

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 873 B

(21) A bejelentés száma: 3583/88
(22) A bejelentés napja: 1988.07.08.
(30) Elsőbbségi adatok:
072 199 1987.07.10. US
179 616 1988.04.11. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 213/36

C 07 D 405/12

C 07 D 409/12

A 61 K 31/44

(40) A közzététel napja: 1989.04.28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.10.28. SZKV 91/10

(72) Feltalálók:

Guthrie, Robert William, Saddle Brook, New Jersey (US)
Kierstead, Richard Wightman, North Caldwell,
New Jersey (US)
jr. Mullin, John Guilfoyle, Hawthorne, New Jersey (US)
Tilley, Jefferson Wright, North Caldwell, New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

F. Hoffmann-La Roche et Co. Ag., Bazel (CH)

(54) **Eljárás helyettesített alkánkarbonsavamidok és származékaik és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

Találmányunk tárgya eljárás helyettesített alkánkarbonsavamidok és származékaik és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány (I) általános képletű új vegyületek (mely képletben

Y és Y' jelentése hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot jelentenek;

^aA jelentése $-(CH_2)_2-6$ - általános képletű csoport;

m értéke 0 vagy 1;

t értéke 0-7;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy R₁ és R₂ közül az egyik hidrogénatomot és a másik (a) általános képletű csoportot képvisel;

W jelentése $-CX_3=CX_4-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2$, $-O-$, $-S-$ vagy $-NX_5$ -csoport;

X₁ jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport;

X₂ és X₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-

atom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

X₄ jelentése hidrogénatom;

X₅ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom;

R₄ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport;

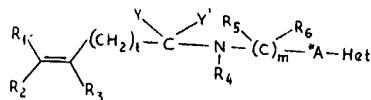
R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₆ jelentése hidrogénatom és

Het jelentése piridinil- vagy pirimidinilcsoport)

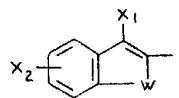
és gyógyászati algalmas savaddíciós sóik előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek a vérlemezke aktiváló faktor fokozott működésével jellemzett beteg állapotok, vagy keringési betegségek, tüdőbetegségek, immunológiai rendellenességek, gyulladásos betegségek, dermatológiai rendellenességek, sokkos állapotok vagy transzplantációs kilökődések kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



A leírás terjedelme: 33 oldal, 19 ábra

(I)



(a)

HU 203 873 B

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek (mely képletben

Y és Y' jelentése hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot jelentenek;

^AA jelentése $-(CH_2)_{2-6}$ - általános képletű csoport; m értéke 0 vagy 1; t értéke 0-7;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy R₁ és R₂ közül az egyik hidrogénatomot és a másik (a) általános képletű csoportot képvisel;

W jelentése $-CX_3=CX_4-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ vagy $-NX_5$ -csoport;

X₁ jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport;

X₂ és X₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal;

X₄ jelentése hidrogénatom;

X₅ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom;

R₄ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport;

R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₆ jelentése hidrogénatom és

Het jelentése piridinil- vagy pirimidinilcsoport)

és amennyiben R₅ és R₆ eltérő jelentésű — enantiomerjeik és racém keverékeik, valamint — amennyiben R₁ és R₂ eltérő jelentésű — geometriai izomerjeik; és gyógyászati alkalmas savaddíciós sóik előállítására.

Bizonyos, az (I) általános képletben megfelelő vegyületek, amelyekben R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése két hidroxil- vagy metoxicsoporthal és adott esetben egy további metoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport és Het jelentése 1-imidazolil-csoport, a Chem. Abstr. 105, 42810 f (1986) irodalmi helyen (Japán 86 44 869 sz. közrebocsátott KOKAI szabadalmi bejelentés) mint vérlemezkeaggregációgátló szerek kerültek ismertetésre.

Az (I) általános képletű új vegyületek vérlemezkeaggregáló faktor (PAF) antagonisták és ezért a vérlemezke aktiváló faktor túlzott működésével összefüggő beteg állapotok kezelésére vagy kardiovaszkuláris (keringési) betegségek, tüdőbetegségek, immunológiai rendellenességek, gyulladásos betegségek, dermatológiai rendellenességek, sokkok vagy transzplantációs kilöklődések megelőzésére vagy kezelésére alkalmazhatók.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkilcsoport” kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú telített 1-7 szénatomos szénhidrogéncsoportokra vonatkozik (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, tercier butil-, neopentil-, pentil-, heptilcsoport stb.). A „kis szénatomszámú alkoxicsoporthal” kifejezés a fentiekben meghatározott alkilcsoportokat tartalmazó alkil-étercsoportokra vonatkozik (pl. metoxi-, etoxi-, propoxi-, pentoxicsoporthal stb.).

A „halogénatom” kifejezés mind a négy halogénatomot — azaz bróm-, klór-, fluor- és jódatomot — felöleli.

Az 1-4 szénatomos alkanoilcsoport pl. formil-, acetyl-, propionilcsoport stb. lehet. A „Het” helyén levő piridinil- vagy pirimidinilcsoport pl. 3-piridinil-, 2-piridinil-, 5-pirimidinil-csoport stb. lehet.

Az R₅ és R₆ helyén eltérő jelentésű csoportokat tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — mint már említettük — enantiomerek vagy racém keverékek alakjában lehetnek jelen.

Találmányunk az összes izomer és keverékek előállítására kiterjed.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R₁ és R₂ jelentése a fent megadott;

X₁, X₂ és W jelentése a fent megadott;

R₃ jelentése hidrogénatom;

R₄ és R₅ jelentése hidrogénatom;

R₆ jelentése hidrogénatom;

^AA jelentése $-(CH_2)_{2-6}$ - csoport;

Het jelentése piridinil- vagy pirimidinilcsoport;

Y és Y' jelentése hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot jelentenek;

m értéke 1 és

t értéke 0-4.

Az (I) általános képletű vegyületek még előnyösebb csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

R₁ jelentése hidrogénatom;

R₂ jelentése (a) általános képletű csoport; ahol X₁, X₂ és W jelentése a fent megadott;

R₃ jelentése hidrogénatom;

^AA jelentése $-(CH_2)_{3-}$ csoport;

Het jelentése piridinil- vagy pirimidinilcsoport;

R₄, R₅ és R₆ jelentése hidrogénatom;

m értéke 1;

t értéke 0 és

Y és Y' jelentése hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot jelentenek.

Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

R₁ és R₂ jelentése adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom;

^AA jelentése $-(CH_2)_{3-}$ csoport;

Het jelentése piridinil- vagy pirimidinil-csoport,

R₄, R₅ és R₆ jelentése hidrogénatom;

m értéke 1;

t értéke 0 vagy 2;

Y és Y' jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot képeznek.

Az (I) általános képletű vegyületek még előnyösebb csoportját képezik azok a származékok képezik, amelyekben

R₁ jelentése hidrogénatom;

R₂ jelentése (a) általános képletű csoport;

W jelentése $-CX_3=CX_4-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ vagy $-NX_5$ -csoport;

X₁ jelentése butil-, pentil- vagy hexilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-helyettesítőt hordozó fenil-

csoport;

X_2 és X_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

X_4 jelentése hidrogénatom;

X_5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_3 és R_6 jelentése hidrogénatom;

m értéke 1;

t értéke 0;

Y és Y' együtt oxigénatomot képeznek és

Het jelentése 3-piridinil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogén- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-helyettesítőt hordozó fenilcsoport,

R_2 jelentése adott esetben halogén- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-helyettesítőt hordozó fenilcsoport;

R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése hidrogénatom;

m értéke 1;

t értéke 2;

Y és Y' jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot képeznek; és

Het jelentése 3-piridinil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az alábbi származékok:

5,5-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

5,5-bisz(4-fluor-fenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

N-(5,5-difenil-4-pentenil)-3-piridin-butánamin;

[R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;

[R-(E)]-3-(6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;

[R-(E)]-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;

(E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[N-(3-pirimidinil)-hexil]-2-propénamid;

[R-(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-inden-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;

[R-(E)]-3-((6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;

[R-(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofuran-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid és

[R-(E)]-3-(6-metoxi-1-metil-3-pentil-indol-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid.

Az (I) általános képletű vegyületek további előnyös képviselői az alábbi származékok:

N-(4,4-difenil-3-butenil)-3-piridin-butánamin;

N-[4,4-bisz(4-metoxi-fenil)-3-butenil]-3-piridin-butánamin;

N-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-4-pentenil]-3-piridin-butánamin;

N-[5,5-bisz(3-metoxi-fenil)-4-pentenil]-3-piridin-butánamin;

N-[5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-5-pentenil]-3-piridin-butánamin;

N-[5,5-bisz(3-metoxi-fenil)-4-pentenil]-5-piridin-butánamin;

N-[5,5-bisz(3-fluor-fenil)-4-pentenil]-5-piridin-

butánamin;

N-[5,5-bisz(3-fluor-fenil)-4-pentenil]-5-piridin-butánamin;

N-[5,5-bisz(3-nitro-fenil)-4-pentenil]-5-piridin-butánamin;

5 butánamin;

N-[5,5-bisz(4-nitro-fenil)-4-pentenil]-5-piridin-butánamin;

N-[5,5-bisz(3-klór-fenil)-4-pentenil]-3-piridin-butánamin;

10 N-[5,5-bisz(4-bróm-fenil)-4-pentenil]-3-piridin-butánamin;

N-(5,5-difenil-4-pentenil)-5-piridin-butánamin;

N-(5,5-difenil-4-pentenil)-5-piridin-hexánamin;

N-(5,5-difenil-4-pentenil)-5-piridin-propánamin;

15 N-(5,5-difenil-4-pentenil)-5-piridin-pentánamin;

N-(5,5-difenil-4-pentenil)-5-piridin-butánamin;

N-(5,5-difenil-4-pentenil)-5-piridin-N-metil-butánamin;

N-[5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-4-pentenil]-N-metil

20 -3-piridin-butánamin;

N-[5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-4-pentenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-formamid;

N-[5,5-bisz(3-metoxi-fenil)-4-pentenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-formamid;

25 N-[5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-4-pentenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-formamid;

N-[5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-4-pentenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-formamid;

N-[6,6-bisz(4-metoxi-fenil)-5-hexenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-formamid;

30 N-[4,4-bisz(4-metoxi-fenil)-3-butenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-formamid;

N-[5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-4-pentenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-acetamid;

35 5,5-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

5,5-difenil-N-[5-(3-piridinil)-pentil]-4-penténamid;

5,5-difenil-N-[4-(3-piridinil)-propil]-4-penténamid;

40 (R)-5,5-difenil-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

(R)-5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

racém-5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[1-metil-3-(3-piridinil)-propil]-4-penténamid;

45 (R)-5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

(R)-5,5-bisz(3-metoxi-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[1,1-dimetil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

50 (R)-5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[1-propil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

racém-6,6-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-hexénamid;

55 (R)-5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[1-propil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

(R)(E)-5-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;

60 (E)-5-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-N-[4-(3-piridinil)-

- butil]-4-penténamid;
 (R)-5,5-bisz(3-klór-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;
 (R)-5,5-bisz(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;
 (R)-5,5-bisz(3,4-diklór-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;
 (R)(E)-5-(3-metoxi-fenil)-5-(4-fluor-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;
 (R)-5,5-bisz(3-metoxi-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-5-hexénamid;
 (R)-5,5-bisz(3-metoxi-fenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-3-butenamid;
 [R(E)]-3-(6-metoxi-1-propil-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;
 [R(E)]-3-(6-metoxi-1-pentil-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid;
 (E)-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[4-(3-pirimidinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-[1-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-[6-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-[6-metil-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-[1-(4-klór-fenil)-6-metoxi-2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(7-metoxi-1-pentil-3-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-7-metil-2-naftalenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-N-[4-(3-pirimidinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [S(E)]-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(4,7-dimetoxi-1-pentil-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-N-[4-(3-pirimidinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[6-(3-pirimidinil)-hexil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(4-metoxi-1-pentil-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[4-(3-pirimidinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-[7-metil-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-inden-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-inden-2-il)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-inden-2-il)-N-[4-(3-pirimidinil)-butil]-3-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-metoxi-3-propil-inden-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-klór-3-pentil-inden-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-metil-3-metil-inden-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-metil-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-metoxi-3-propil-benzo[b]tien-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-N-[4-(3-pirimidinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofuran-2-il)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofuran-2-il)-N-[6-(3-piridinil)-hexil]-2-propénamid;
 (E)-3-(6-metil-3-pentil-benzofuran-2-il)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-metoxi-3-propil-benzofuran-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid;
 [R(E)]-3-(6-butil-6-metoxi-benzofuran-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid.
- A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszerileg alkalmas savaddíciós sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű karbonsavat (mely képletben R_1 , R_2 , R_3 és t jelentése a fent megadott) kapcsoló ágens jelenlétében vagy egy (II) általános képletű karbonsav reakcióképes származékát valamely (V) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R_4 , R_5 , R_6 , X , A , Het és m jelentése a fent megadott); majd kívánt esetben egy ily módon kapott vegyületet

egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

- (i) valamely (Id) vagy (If) általános képletű vegyületet (mely képletben $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, {}^*A$, Het, m és t jelentése a fent megadott és R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport) redukálószerrel reagáltatunk; vagy
- (ii) R_4 helyén 1–7 szénatomos alkanoilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (Ie) általános képletű vegyületet (mely képletben $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, {}^*A$, Het, m és t jelentése a fent megadott) acilezőszerrel reagáltatunk; és/vagy
- (iii) egy (I) általános képletű vegyületet gyógyászati-lag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

Az I. reakciósémán $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, {}^*A$, Het, m és t jelentése a fent megadott; R_8 jelentése kis szénatomszámú alkil-, aril-(kis szénatomszámú alkil)- vagy arilcsoport.

Az I. reakcióséma (a) lépése szerint egy (II) általános képletű karbonsavat (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) savkloriddá alakítunk, megfelelő ágenssel (előnyösen oxalil-kloriddal vagy tionil-kloriddal) inert oldószerben (előnyösen diklór-metánban vagy toluolban), -80°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten történő reagáltatással. A kapott (III) általános képletű vegyületet az oldószer elpárolgatásával izolálhatjuk. A (c) lépés szerint egy (III) általános képletű savkloridot valamely (V) általános képletű aminnal reagáltatunk. Az (V) általános képletű aminok ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. A reakciót tercier aminok (pl. előnyösen trietil-amin) jelenlétében, inert oldószerben (pl. diklór-metánban vagy toluolban), -80°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezhetjük el.

A (b) lépés szerint egy (II) általános képletű alkénkarbonsavat tercier amin (előnyösen trietil-amin) jelenlétében, inert oldószerben (előnyösen dietil-éterben vagy tetrahydrofuranban), -20°C és 10°C közötti hőmérsékleten klór-hangyasav-alkil-észterrel reagáltatunk. A (d) lépés során a kapott (IV) általános képletű vegyes anhidridet in situ reagáltatjuk egy (V) általános képletű aminnal, -20°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten.

A II. reakciósémában $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, {}^*A$, Het, m és t jelentése a fent megadott és R_9 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-, trihalogén-alkil- vagy nitrocsopott.

A II. reakcióséma (e) lépése szerint egy (II) általános képletű karbonsavat valamely (VI) általános képletű fenollal reagáltatunk. A (VI) általános képletű fenolok ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. A (II) és (VI) általános képletű vegyület reakcióját kapcsoló ágens (előnyösen diciklohexilkarbodiimid) jelenlétében, inert oldószerben (pl. diklór-metánban, dietil-éterben vagy dimetil-formamidban stb.), -80°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

Az (f) lépés szerint egy (VII) általános képletű észtert inert oldószerben (előnyösen tetrahydrofuranban

vagy dietil-éterben), -80°C és 100°C közötti hőmérsékleten reagáltatunk valamely (V) általános képletű aminnal. Kiindulási anyagként előnyösen R_9 helyén nitrocsopottot tartalmazó (VI) általános képletű fenolt alkalmazhatunk.

A (g) lépés szerint valamely (II) általános képletű karbonsavat megfelelő kapcsoló ágens (pl. diciklohexilkarbodiimid) és adott esetben promotor (pl. 1-hidroxibenzotriazol) jelenlétében, poláros aprotikus oldószerben (pl. dimetil-formamidban vagy piridinben) reagáltatunk egy (V) általános képletű aminnal, -10°C és 80°C közötti hőmérsékleten.

A IV. reakcióséma szerint $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, {}^*A$, Het, m és t jelentése a fent megadott és R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A IV. reakcióséma (i) lépése szerint valamely (Id) általános képletű vegyületet redukálószerrel — előnyösen nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidriddel — reagáltatunk, inert oldószerben (pl. toluolban) szobahőmérséklet és 100°C közötti hőmérsékleten.

A (j) lépés során valamely (Ie) általános képletű amint az R_7 -CO- általános képletű csoport bevitelére képes acilezőszerrel (pl. acil-halogeniddal) reagáltatunk, inert oldószerben (pl. toluolban), savmegkötő-szer (pl. trietil-amin) jelenlétében, -50°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. R_7 helyén hidrogénatomot tartalmazó (If) általános képletű vegyületek előállítása esetén az acilezést hangyasavval, inert oldószerben (előnyösen toluolban), a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben hajtuk végre.

Egy (If) általános képletű vegyületet az (i) lépésnél ismertetett módon és ott leírt reakciókörülmények között egy (Ig) általános képletű vegyülettől alakíthatunk.

Az V. reakciósémában R_1, R_2, R_3 és t jelentése a fent megadott és R_{10} és R_{11} jelentése egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú cikloalkil- vagy arilcsoport.

Az V. reakcióséma (1) lépése szerint egy (X) általános képletű foszfono-acetát-triésztert (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) erős bázis (előnyösen nátrium-hidrid vagy nátrium-amid) segítségével, inert oldószerben (előnyösen dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban vagy tetrahydrofuranban) a megfelelő karbanionná alakítunk $0-80^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten és a kapott karbaniont in situ egy (VIII) általános képletű karbonil-vegyülettel reagáltatjuk.

A (k) lépés szerint egy (VIII) általános képletű karbonil-vegyületet (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) valamely (IX) általános képletű (karboxi-alkilidén)-triaryl-foszfóránál reagáltatunk, megfelelő oldószerben (pl. dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban), -20°C és 80°C közötti hőmérsékleten.

A VI. reakciósémában R_1 és R_2 jelentése a fent megadott és R'_3 jelentése hidrogénatom.

A VI. reakcióséma (m) lépése szerint valamely (XI) általános képletű karboxaldehidet (ezek is-

mert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) malonsavval reagáltatunk, aprotikus poláros bázikus oldószerben (pl. piridinben), adott esetben katalitikus mennyiségű szekunder amin (pl. pirrolidin vagy morfolin) jelenlétében, 50 °C és 110 °C közötti hőmérsékleten.

A VII. reakciósémában R_2 , R_3 , R_{10} és R_{11} jelentése a fent megadott.

A VII. reakcióséma (n) lépése szerint valamely (VIIa) általános képlet karboxaldehidet valamely (XII) általános képletű (karbalkoxi-alkilidén)-triaryl-foszforánnal reagáltatunk. A (XII) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. A (VIIa) és (XII) általános képletű vegyület reakcióját megfelelő oldószerben, -20 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten végezhetjük el. Reakcióközegként aprotikus oldószereket (előnyösen diklór-metánt, széntetrakloridot vagy dimetil-formamidot) alkalmazva olyan izomer-keveréket kapunk, amely a frissen kialakított ket-
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

tskötés vonatkozásában az (E)-izomert 10:1 arányban tartalmazza. Amennyiben reakcióközegként aprotikus oldószert (előnyösen metanolt vagy etanolt) alkalmazunk, nagyobb arányban (Z)-izomert tartalmazó izomer-keveréket kapunk. A kapott (XIIIa) általános képletű vegyületet szükség esetén szokásos módszerekkel (pl. kristályosítás, kromatográfia stb.) az (E)- és (Z)-izomerre szétválaszthatjuk.

Az (o) lépésben egy (XIIIa) általános képletű karbonsav-észtert főlös mennyiségű alkálifém-hidroxiddal oldószer-elegyben (előnyösen metanol és víz vagy etanol és víz elegyében), szobahőmérséklet és 85 °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk.

A VIII. reakciósémában X_1 és X_2 jelentése a fent megadott.

A VIII. reakcióséma (p) lépése szerint egy (XIV) általános képletű tiofenolátot (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) valamely (XV) általános képletű bróm-metil-ketonnal reagáltatunk (ezek szintén ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő). A reakciót megfelelő oldószerben (pl. vízben) -20 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A (g) lépésben a (XVI) általános képletű kapott vegyületet erős ásványi savval (előnyösen kénsavval) -40 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten kezeljük.

Az (r) lépés során a kapott (XVIII) általános képletű benzo[b]tiofént Vilsmeier-reagenssel (szokásos módon foszfor-oxi-klorid és dimetil-formamid reakciójával állítjuk elő) reagáltatjuk, dimetil-formamidban mint oldószerben, -20 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten. A közbelső terméként keletkező imint oly módon alakítjuk a (VIIIb) általános képletű karboxaldehiddé, hogy a reakcióelegyet főlös mennyiségű alkálifém-hidroxid-oldattal (pl. nátrium-hidroxiddal) kezeljük, 50 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten.

A IX. reakciósémában X_1 , X_2 , X_3 és X_4 jelentése a fent megadott.

A IX. reakcióséma (s) lépése szerint valamely (XVIa) illetve (XVIIIb) általános képletű karbonil-vegyü-

letet (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) a megfelelő alkil- vagy aril-magnézium-halogeniddel vagy alkil-lítium- vagy aril-lítium-vegyülettel reagáltatunk, inert oldószerben (pl. dietil-éterben vagy tetrahydrofuranban), -80 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten.

Az (r) lépés szerint — amelyet a VIII. reakcióséma (r) lépésével azonos módon végzünk el — a megfelelő (VIIIc) illetve (VIIId) általános képletű karboxaldehidet állítjuk elő.

A (t) lépésben valamely (VIIId) általános képletű dihidro-naftalin-származékot dehidrogénezőszerezrel (pl. tetraklór-1,4-benzokinonnal vagy 2,3-diklór-4,5-diciano-1,4-benzokinonnal) megfelelő oldószerben (pl. benzolban, toluolban vagy tercier butanolban) történő kezeléssel szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk.

A X. reakciósémában X_1 és X_2 jelentése a fent megadott.

A X. reakcióséma (u) lépése szerint valamely (XXI) általános képletű α -klór- β -keto-nitrilt valamely (XX) általános képlet N-metil-anilinnel reagáltatunk. A (XX) és (XXI) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. A (XX) és (XXI) általános képletű vegyület reakcióját megfelelő oldószerben (előnyösen metanolban vagy etanolban) 50 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A (v) lépés során a (XXII) általános képletű vegyületet erős savval (előnyösen trifluor-ecetsavval) kezeljük, 0-40 °C-os hőmérsékleten és ily módon a megfelelő (XXIII) általános képletű vegyülethez jutunk.

Az (x) lépés szerint a (XXIII) általános képletű nitrilt redukálószerrel (előnyösen diizobutil-alumínium-hidriddel) reagáltatjuk, inert oldószerben (pl. benzolban vagy toluolban) -40 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. A közbelső terméként keletkező imint ásványi sav híg oldatával (pl. híg kénsavval) kezelve a megfelelő (VIIIf) általános képletű karboxaldehidet nyerjük.

A XI. reakciósémában R_2 és R_{10} jelentése a fent megadott.

A XI. reakcióséma (y) lépése szerint egy (XXIV) általános képletű karbonsav-észtert (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) főlös mennyiségű alkálifém-hidroxiddal reagáltatunk, oldószer-elegyben (előnyösen metanol és víz vagy etanol és víz) elegyében szobahőmérséklet és 85 °C közötti hőmérsékleten.

A (z) lépés szerint a (XXV) általános képletű karbonsavat redukálószerrel (pl. boránnal), tetrahydrofuranban, -10 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten történő reagáltatással a megfelelő (XXVI) általános képletű alkohollá alakítunk.

Az (aa) lépés szerint a (XXVI) általános képletű alkoholt a megfelelő (VIIIa) általános képletű karboxaldehiddé oxidáljuk. Az átalakítást előnyösen K. Omura és D. Swern módszerével [Tetrahedron 34, 1651 (1978)] végezhetjük el. Ennek során az alkoholt oxalil-klorid és dimetil-szulfoxid reakciójával készített rea-

gens kis fölöslegével, inert oldószerben (előnyösen diklór-metánban) -50°C és -80°C közötti hőmérsékleten hozzuk reakcióba. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet fölös mennyiségű trietil-aminnal kezeljük, miközben a hőmérsékletet -50°C és -80°C között tartjuk. A reakcióelegyet 30 perc múlva szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és a megfelelő (VIIIa) általános képletű karboxaldehidet izoláljuk.

A (bb) lépés szerint egy (XXIV) általános képletű észtert redukálószerrel [előnyösen N-metil-piperazinnal módosított nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-aluminium-hidridrel] redukálunk, inert oldószerben (pl. toluolban) -20°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten és így módon a megfelelő (VIIIa) általános képletű karboxaldehidet nyerjük.

A XII. reakciósémában R_{10} , X_1 és X_2 jelentése a fent megadott.

A XII. reakcióséma (cc) lépése szerint valamely (XXVII) általános képletű nátrium-fenolatot egy (XXVIII) általános képletű α -klór- β -keto-észterrel reagáltatunk. A (XXVII) és (XXVIII) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. A reakciót inert oldószerben (pl. benzolban vagy toluolban) 20°C és 50°C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A (dd) lépés során a (XXIX) általános képletű vegyületet erős ásványi savval (előnyösen kénsavval) kezeljük, -40°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten és így módon a megfelelő (XXIVa) általános képletű benzofurán-karbonsav-észtert nyerjük.

A XIII. reakciósémában X_1 , X_2 és R_{10} jelentése a fent megadott; R_{12} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkoxycsoport és X_2' és X_2'' jelentése a korábbiakban X_2 jelentésével kapcsolatban megadott, azzal a feltétellel, hogy X_2' és X_2'' közül legalább az egyik hidrogénatomot képvisel.

A XIII. reakcióséma (ee) lépése szerint valamely (XXX) általános képletű karbonil-vegyületet egy (XXXI) általános képletű borostyánkősav-diészterrel kondenzálunk. A (XXXI) és (XXX) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. A (XXX) és (XXXI) általános képletű vegyületek reakcióját protikus oldószerben (előnyösen etanolban vagy tercier-butanolban) alkálifém-alkoholát (pl. kálium-terc-butilát) jelenlétében, 50°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

Az (ff) lépés szerint a (XXXII) általános képletű savak keverékét valamely karbonsav-alkálifém-só (pl. nátrium-acetát) segítségével, karbonsavanhidridben (előnyösen ecetsavanhidridben), 50°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten történő kezeléssel ciklizáljuk. A (XXXIII) általános képletű naftalin-karbonsav-észterek kapott izomer keverékét szokásos módszerekkel (pl. kromatografálás, kristályosítás stb.) választjuk szét.

A (gg) lépés szerint a (XXXIII) általános képletű naftalin-karbonsav-észterekben levő karbalkoxid-csoportot savas körülmények között (előnyösen vízmentes etanollal vagy metanollal képezett híg hidro-

gén-klorid oldattal) a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben szelektíven hidrolizálva a megfelelő (XXXIV) általános képletű 4-hidroxi-naftalin-karbonsav-észterek keverékét kapjuk.

A (hh) lépés szerint a (XXXIV) általános képletű 4-hidroxi-naftalin-karbonsav-észtert alkil-halogeniddel (pl. metil-jodiddal) reagáltatjuk, inert oldószerben (pl. acetonban vagy dimetil-szulfoxidban) alkálifém-karbonát (előnyösen kálium-karbonát) jelenlétében, szobahőmérséklet és 60°C közötti hőmérsékleten. A megfelelő (XXIVb) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az (ii) eljárás szerint a (XXXIV) általános képletű 4-hidroxi-naftalin-karbonsav-észtert 5-klór-1-fenil-1H-tetrazollal reagáltatjuk, inert oldószerben (előnyösen dimetil-szulfoxidban), alkálifém-alkoholát (pl. kálium-tercier-butilát) jelenlétében, $10-40^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleten. A megfelelő (XXXV) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (jj) lépés szerint a (XXXV) általános képletű vegyületet megfelelő katalizátor (pl. szénre felvitt palládium vagy platina-oxid) jelenlétében, megfelelő oldószerben (pl. etanolban) vagy oldószer-elegyben (pl. tetrahydrofurán és etanol elegyében) 1-3 atm. nyomáson hidrogén-atmoszférában az elméleti mennyiségű hidrogén felvételéig hidrogénezve a megfelelő (XXIVc) általános képletű vegyülethez jutunk.

A (z) eljárás segítségével — a XI. általános képletű alkoholt kapjuk.

Az (aa) lépés szerint — a XI. reakcióséma (aa) lépésével azonos módon — a megfelelő (XXXVII) általános képletű karboxaldehidhez jutunk.

A (kk) lépés során egy (XXXVII) általános képletű vegyületet vagy a geometriai izomerek keverékét erős savval (előnyösen trifluor-ecetsavval) $0-40^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleten kezelve a megfelelő (XXIVc) általános képletű vegyületet vagy ezek keverékét kapjuk.

A XIV. reakciósémában Het jelentése a fent megadott; Z jelentése jódatom, brómatom vagy perfluoralkilszulfonát csoport, amely a heteroaromás gyűrű olyan helyzetéhez kapcsolódik, amely átmeneti fém által katalizált aril/alkinil kapcsolási reakciókban aktív. A (XXXIX) általános képletű vegyület Het-hez a Z kilépő csoport helyzetében kapcsolódik. g jelentése 1-4; A' jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; Q jelentése bróm-, klóratom vagy kis szénatomszámú alkil- vagy arilszulfonil-oxi-csoport és R_4 és R_5 a fenti jelentésű.

A XIV. reakcióséma (11) lépése szerint valamely (XXXVIII) általános képletű vegyületet (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) valamely (XXXIX) általános képletű acetilén-származékkal reagáltathatunk, fölös mennyiségű protonakceptor (pl. trietil-amin) és megfelelő palládium-katalizátor [pl. bisz(trifenil-foszfín)palládium-diklorid] és adott esetben inert oldószer (pl. diklór-metán vagy dimetil-formamid) jelenlétében, szobahőmérséklet és 100°C közötti hőmérsékleten, a Z-helyettesítőtől, az oldószertől és az adott heteroaromás gyűrűtől függő-

en. A kapott (XL) általános képletű vegyületet a szintézis következő lépésében közvetlenül felhasználhatjuk.

Az (mm) lépés során a (XL) általános képletű acetylén-származékot inert oldószerben (pl. kis szénatom-számú alkanolban) oldjuk és megfelelő katalizátor (pl. palládium-szén, platina-oxid stb.) jelenlétében, 1–5 atm. hidrogén-nyomáson, előnyösen szobahőmérsékleten, a redukció teljessévéálásáig hidrogénezzük. Egy R_5 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó (XLI) általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel rezolválhatunk, pl. királis sav észterévé történő átalakítás, majd kromatográfiás szétválasztás, végül észter-hidrolízis útján.

Az (oo) lépésben a (XLI) általános képletű alkoholt valamely alkil- vagy arilszulfonil-halogeniddel (pl. metánszulfonil-kloriddal vagy p-toluolszulfonil-kloriddal) reagáltatjuk, proton-akceptor (pl. piridin vagy trietil-amin) jelenlétében. A reakció során olyan (XLIV) általános képletű vegyületet kapunk (mely képletben Q jelentése alkil- vagy arilszulfonil-oxi-csoport) amely a kiindulási (XLI) általános képletű alkohollal azonos abszolút kiralitású. Alternatív eljárás szerint oly módon járhatunk el, hogy a (XLI) általános képletű vegyületet alkoholoknak halogenidekké történő átalakítására képes ágenssel (pl. tionil-kloriddal) reagáltatunk, proton-akceptor (pl. piridin) jelenlétében. A reakciót addig végezzük, míg a Q helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (XLIV) általános képletű vegyületté történő átalakulás teljessé válik. A kapott (XLIV) általános képletű vegyületet általában nem izoláljuk, hanem a következő lépésben közvetlenül felhasználjuk.

Az (rr) lépés szerint a (XLIV) általános képletű vegyületet alkálifém-aziddal (pl. nátrium-aziddal) reagáltatjuk, poláros inert oldószer (pl. dimetil-formamid, N-metil-pirrolidinon, dimetil-szulfoxid stb.) jelenlétében, szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten, az azid-képződés teljessé válásáig. Az átalakulás során a (XLIV) általános képletű vegyületben a Q csoportot hordozó szénatom kiralitása általában megfordul.

A (qq) lépés szerint a (XLIV) általános képletű vegyületet valamely amin anion ekvivalenssel reagáltatjuk, amelyből a védőcsoport eltávolításával (Va) általános képletű aminhoz jutunk. Eljárhatunk pl. oly módon, hogy a (XLVI) általános képletű vegyületet alkálifém-ftálimiddel (pl. kálium-ftálimiddel) reagáltatjuk, poláros aprotikus oldószerben (pl. dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, N-metil-pirrolidinonban stb.) kb. 60–120 °C-os hőmérsékleten, a reakció teljessévéálásáig. A kapott Q helyén ftálimido-csoportot tartalmazó (XLIV) általános képletű közbenső terméket szokásos módon alakítjuk a megfelelő (Va) általános képletű vegyületté, pl. hidrazinnal kis szénatom-számú alkanolban vagy metil-amminal polros aprotikus oldószerben (pl. dimetil-formamidban) történő kezeléssel. Alternatív módszer szerint a (XLIV) általános képletű vegyületet valamely primer aminből le-származtatható perfluor-alkilszulfonamiddal (pl. N-

alkil-trifluor-metánszulfonamiddal) reagáltatjuk, poláros aprotikus oldószerben (pl. acetonban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban stb.), valamely bázis (pl. alkálifém-hidroxidok vagy alkálifém-hidridek, mint pl. nátrium-hidrid) jelenlétében, szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten. Királis (XLIV) általános képletű vegyületek felhasználása esetén a Q csoportot hordozó szénatom kiralitása általában megfordul.

Az (nn) lépés során valamely (XLI) általános képletű alkoholt a megfelelő (XLII) általános képletű karbonil-származékká oxidálunk. E reakcióhoz reaktánsként előnyösen króm-alapú oxidálószerkeket (pl. piridinium-klór-kromátot) alkalmazhatunk. Előnyösen a K. Omura és D. Swern Tetrahedron 34, 1651 (1978) által leírt módon járhatunk el, amelynek során valamely acil-halogenid (pl. oxalil-klorid) kis fölöslegét inert halogénezett szénhidrogén oldószerben (pl. diklór-metánban) oldjuk, ezután –50 °C és –80 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, fölös mennyiségű dimetil-szulfoxidot adunk hozzá, 15–30 percen át keverjük, majd egy ekvivalens (XLI) általános képletű alkoholt adunk hozzá. További 15–30 perc elteltével fölös mennyiségű trietil-amint adunk hozzá, miközben a reakcióhőmérséklet –50 °C és –80 °C között tartjuk, majd a reakcióelegyet 15–60 percen át melegedni hagyjuk, végül a reakciót víz és fölös mennyiségű szervesetlen bázis hozzáadásával leállítjuk. A megfelelő (XLII) általános képletű karbonil-vegyületet nyerjük.

A (pp) lépés során a (XLII) általános képletű karbonil-vegyületet valamely (XLIII) általános képletű aminnal (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) reagáltatjuk. A keletkező Schiff-bázist megfelelő redukálószerrel redukálva a megfelelő (Va) általános képletű aminhoz jutunk. A reakciót egy vagy két lépésben végezhetjük el.

Eljárhatunk pl. oly módon, hogy a (XLII) általános képletű vegyületet nagy fölöslegben hozzáadott (XLI-II) általános képletű aminnal és ekvivalens mennyiségű gyenge szerves savval (pl. ecetsavval) reagáltatjuk, redukálószer (pl. nátrium-ciano-bór-hidrid) jelenlétében, megfelelő oldószerben (előnyösen kis szénatom-számú alkanolban, pl. metanolban) szobahőmérsékleten. A reakciót a kiindulási anyag elfogyásáig folytatjuk.

Más módszer szerint a (XLIII) általános képletű amin és a (XLII) általános képletű karboxil-vegyület aromás oldószerrel képezett elegyét vízelválasztóval felszerelt berendezésben a vízképződés teljessévéálásáig hevítjük. A kapott Schiff-bázist megfelelő katalizátor (előnyösen Raney-nikkel) jelenlétében, 1–5 atm. hidrogén-nyomás alatt hidrogénezzük és ily módon a megfelelő (Va) általános képletű aminet kapjuk. R_5 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot és R_4 helyén királis csoportot tartalmazó vegyületek felhasználása esetén a kapott (Va) általános képletű amin az egyik diasztereomerben feldúsult lehet. Így pl. R_4 helyén királis benzilcsoportot (pl. R- α -metil-benzil-csoportot) és R_5 helyén kis szénatom-számú alkilcsoportot (pl. metilcsoportot) tartalmazó vegyületek felhasználása

esetén diasztereomerben feldúsult (Va) általános képletű vegyületet nyerhetünk és a királis benzilcsoportot eltávolítva (pl. palládium-szén katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel) R_4 helyén hidrogénatomot és R_5 helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó, enantiomerben feldúsult (Va) általános képletű aminhoz jutunk.

Az (ss) lépés szerint a (VIa) általános képletű azidot oldószerben (előnyösen kis szénatomszámú alkanolban) oldjuk és nemesfém-katalizátor (pl. palládium-szén vagy platina-oxid) jelenlétében 1–5 atm. hidrogén-nyomás alatt hidrogénezük. Az átalakulás során a (VIa) általános képletű vegyületben levő, az azidocsoportot hordozó szénatom kiralitása nem változik. A megfelelő (Va) általános képletű vegyülethez jutunk.

A XV. reakciósémában Het, A és R_5 jelentése a fent megadott; R_6 , jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport; R_{14} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és R_{15} jelentése kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport.

A XV. reakcióséma (tt) lépése során egy (XLIIa) általános képletű karbonil-származékot (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) valamely alkilidén-triaril-foszforánnal reagáltatunk, inert oldószerben (előnyösen tetrahidrofuranban, dimetil-szulfoxidban vagy dietil-éterben), -80°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten.

Az (uu) lépés szerint egy (XLVI) általános képletű nitrilt erős ásványi sav (előnyösen kénsav) és kevés víz jelenlétében reagáltatunk egy (XLV) általános képletű vegyülettel.

Az (vv) lépés szerint a (XLVII) általános képletű vegyületet a megfelelő (Vb) általános képletű aminná hidrolizáljuk. A hidrolízist — R_{15} helyén 2-nitrobenzil-csoportot tartalmazó vegyületek esetében — előnyösen katalitikus redukcióval, pl. palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogén-nyomás alatt katalitikus redukcióval és a maradék oldószer nélkül vagy oldószer (pl. ecetsav) jelenlétében történő hevítésével végezhetjük el.

A XVI. reakciósémában Het, R_5 , R_{11} , A', Q és g jelentése a fent megadott; R_{10} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, R_{16} jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy arilcsoport és w értéke 0–3.

A XVI. reakcióséma (ww) lépése szerint valamely (XLVIII) általános képletű vegyületből (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) képezett di-lítium-sót (ezt pl. lítium-diizopropil-amiddal történő kezeléssel képezhetjük) valamely (XLIVa) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; ezek szintén ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. A reakciót megfelelő inert oldószerben (pl. tetrahidrofuranban) végezhetjük el és a megfelelő, R_{10} helyén hidrogénatomot tartalmazó (LII) általános képletű vegyületet kapjuk.

Egy R_5 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot és R_{10} helyén hidrogénatomot tartalmazó (LII) általános

képletű vegyületet enantiomer-tiszta királis aminnal (pl. cinkonin, brucin, α -metil-benzil-amin stb.) történő reagáltatással sóvá alakíthatunk és fly módon oldószerből (pl. kis szénatomszámú alkanolból) végzett frakcionált kristályosítással állíthatjuk elő. A királis, enantiomer-tiszta, R_{10} helyén hidrogénatomot tartalmazó (LII) általános képletű karbonsavat sójából szokásos módszerekkel (pl. vizes savas oldatból történő extrakcióval) nyerhetjük ki.

Az (xx) lépésben egy (XLIX) általános képletű heteroaromás karboxaldehidet (ezek ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő) valamely (L) általános képletű (karboxi-alkilidén)-triaril-foszforánnal reagáltatunk. Az (L) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. A reakciót megfelelő oldószerben (pl. tetrahidrofuran, diklór-metán, metanol vagy dimetil-szulfoxid) végezzük el és a megfelelő (LI) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az (yy) lépés szerint az (LI) általános képletű vegyületet megfelelő katalizátor (pl. palládium-szén vagy platina-oxid) jelenlétében, megfelelő oldószerben (pl. kis szénatomszámú alkanolban), 1–5 atm. hidrogén-nyomás alatt, a számított mennyiségű hidrogén felvételéig hidrogénezük. A megfelelő (LII) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (zz) lépés szerint a (LII) általános képletű vegyületet karbonsavaknak és észtereknek a megfelelő primer amidokká történő átalakítására használatos módszerekkel alakítjuk a megfelelő (LIII) általános képletű amiddá. Eljárhatunk pl. oly módon, hogy egy R_{10} helyén hidrogénatomot tartalmazó (LII) általános képletű vegyületet tionil-kloridos kezeléssel savkloriddá alakítunk, amelyet fölös mennyiségű ammóniával reagáltatva nyerjük a megfelelő (LIII) általános képletű vegyületet. Más eljárás szerint R_{10} helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (LII) általános képletű vegyületet fölös mennyiségű ammóniával, adott esetben segédoldószer (pl. kis szénatomszámú alkohol) jelenlétében, -33°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten reagáltatunk. A reakciót szükség esetén nyomásálló berendezésben hatjuk végre.

Az (aaa) lépés szerint a (LIII) általános képletű vegyületet redukálószerrel (pl. boránnal tetrahidrofuranban) kezeljük, szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, 4–24 óráig vagy a reakció teljessévéálásáig. A megfelelő (Vc) általános képletű vegyülethez jutunk.

kA (bbb) eljárás szerint a megfelelő észterből hidrolízissel előállított, R_{10} helyén hidrogénatomot tartalmazó (LII) általános képletű karbonsavat kis szénatomszámú alkanol jelenlétében Curtius-átrendeződésnek vetjük alá. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy az R_{10} helyén hidrogénatomot tartalmazó (LII) általános képletű karbonsavat savmegkötőszer (pl. trietil-amin stb.) és fölös mennyiségű kis szénatomszámú alkanol vagy fenol jelenlétében 1 ekvivalens difenil-foszforil-aziddal kezelünk és fly módon a megfelelő (LIV) általános képletű vegyülethez jutunk.

A (ccc) lépés szerint a (LIV) általános képletű vegyületet főlős mennyiségű ásványi savval vízben és adott esetben segédoldószerben (pl. kis szénatomszámú alkanolban), szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk vagy valamely erős bázissal, víz és adott esetben segédoldószer (pl. kis szénatomszámú alkanol) jelenlétében, 60–100 °C-os hőmérsékleten kezeljük. Így módon a megfelelő (Vd) általános képletű vegyületet nyerjük.

A XVII. reakciósémában Het, A', R₆ és R₁₅ jelentése a fent megadott és R₅, kis szénatomszámú alkilcsoportot képvisel.

A XVII. reakcióséma (ddd) lépése szerint egy (XLIIa) általános képletű alkoholt valamely (XLVI) általános képletű nitrillel reagáltatunk, ásványi sav (pl. kénsav) és víz jelenlétében, -20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. A megfelelő (XLVIIa) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (vv) lépés a XV. reakcióséma (tt) lépésével azonos.

A XVIII. reakciósémában Het, A, R₄, R₅ és R₆ jelentése a fent megadott és R₁₇ jelentése királis csoport, pl. nyíltláncú kis szénatomszámú alkilcsoport vagy egy vagy két hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkilkarbonil-oxi-, trifluorometil- vagy arilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport.

A XVIII. reakcióséma (eee) lépése szerint egy királis (V) általános képletű vegyületet enantiomerjeire választunk szét. A rezolválás során a peptid-kapcsolás önmagukban ismert módszereivel királis, enantiomeriálisan tiszta savak amidjaivá alakítjuk. Így pl. az (V) általános képletű királis amint enantiomeriálisan tiszta királis savval [pl. (R)-mandulasavval] ragáltatjuk, megfelelő kapcsoló ágens (pl. diciklohexilkarbodiimid) és promotor (pl. 1-hidroxibenzotriazol) jelenlétében, poláros aprotikus oldószerben (pl. dimetil-formamidban). Ekkor a megfelelő (LV) általános képletű amidot kapjuk. Az (LV) általános képletű amidot frakcionált kristályosítással, kromatográfiás úton stb. választhatjuk szét a tiszta diasztereomerekre.

Az (fff) lépés során az enantiomeriálisan tiszta (V) általános képletű vegyületet a diasztereomeriálisan tiszta (LV) általános képletű amid hidrolízisével állíthatjuk elő. A hidrolízist pl. vizes ásványi savval 60–120 °C-os hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületek szerves savakkal savaddíciós sókat képeznek. A sóképzéshez gyógyászati alkanol savakkal szerves savak (pl. hidrogén-halogenidek, mint pl. sósav, bróm-hidrogén-sav, jód-hidrogén-sav; más ásványi savak, pl. kénsav, salétromsav, foszforsav, perklor-sav stb.), alkil- és monoarilszulfonsavak (pl. etánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, benzolszulfonsav stb.), más szerves savak (pl. borkóssav, maleinsav, citromsav, szalicilsav, aszkorbinsav stb.) alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból nem-alkalmas savaddíciós sókat alakítjuk oly módon, hogy a gyógyászati szempontból nem-alkalmas aniont gyógyászati alkanol savakkal anionra cseréljük le. Eljárhatunk oly módon is, hogy a

gyógyászati szempontból nem-alkalmas sőt semlegesítjük, majd az így módon kapott szabad bázist gyógyászati alkanol savakkal savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek vérlemezkeaktiváló faktor (PAF) antagonisták és ezért a vérlemezkeaktiváló faktor fokozott működésével összefüggő különböző betegségek, valamint kardiovaszkuláris (keringési) betegségek, tüdőbetegségek, immunológiai rendellenességek, gyulladásos betegségek, dermatológiai rendellenességek, sokkok vagy transzplantációs kilökődések kezelésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek aktivitását az alábbi tesztekkel igazoljuk:

Kötődési teszt

15 a) Meghatározás

A kötődés meghatározását 50 µl olajkeveréket [2 rész Siliconol AR200 (Serva) és 1 rész Silicone Fluid (Arthur H. Thomas) keveréke] tartalmazó 400 µl-es polietilén mikrocentrifuga csövekben (Beckman) végezzük el. A csövekhez puffert, standardot vagy analógokat (össztérfogat 150 µl) adunk. A csövekhez ezután radioaktívan jelzett ³H-PAF-t (50 µl) adunk. A reakciót 50 µl kutyavérlemezke (2x10⁷ lemezke) hozzáadásával megindítjuk. A csöveket lezárjuk, keveredés céljából többször megfordítjuk, majd szobahőmérsékleten 10 percen át inkubáljuk. A vérlemezkéket az inkubációs keveréktől Beckman Microfuge B centrifugában végzett egy perces centrifugálással elválasztjuk. A csövek csücsát levágjuk, a vérlemezkéket a csücsokból 200 µl 50%-os metanollal (Burdick and Jackson) kimossuk. Ezután aquasolt (NEN, 10 ml) adunk hozzá és a mintákban a radioaktivitást Techtran szalagregisztrátorhoz kapcsolt LS 8100 Beckman-féle folyadék szcintillációs számlálóval meghatározzuk az adatokat „in house computer” rendszeren keresztül dolgozzuk fel. Alternatív módon a radioaktivitást Iso-Delta mikroprocesszorhoz kapcsolt Searle Mark III. folyadék szcintillációs számlálóval határozzuk meg. Az eredményeket az I. táblázatban közöljük.

40 b) Vérlemezkek elkészítése

A vért érzéstelenített vagy nem-érzéstelenített kutyából, antikoagulánsként 3,8% nátrium-citrátot [1 térfogat citrát/9 térfogat vér] tartalmazó 50 ml-es műanyag centrifugacsövekben gyűjtjük össze. A vörös vérszöveteket szobahőmérsékleten percnkénti 600 fordulat mellett (100–125 g) 15 percen át végzett centrifugálással eltávolítjuk. A felülúszó, vérlemezkekben dús plazma (PRP) aliquot részletét sejtszámlálás céljaira félretesszük és a maradék részt 0,15 mólos citromsavval pH 6,5 értékre savanyítjuk. A vérlemezke-pelletet szobahőmérsékleten percnkénti 2000 fordulat (1000 g) mellett végzett centrifugálással kapjuk. A mosott pelletet oly módon készítjük el, hogy a vérlemezke-pelletet 1 millimól etiléndiamin-tetraecetsavat tartalmazó PBS-ben egyszer újraszuszpendáljuk, majd a vérlemezkéket 0,1%-os BSA/PBS-ben újraszuszpendáljuk. A mosott vérlemezkek aliquot részletét megszámláljuk. A kötődés meghatározásához felhasznált vérlemezkéket 2x10⁷ vérlemezke/kémcso [4x10⁸ vérlemezke/ml] értékre hígítjuk. A vérlemez-

keszamlálást Royco Cell-Crit 921 felhasználásával végezzük.

PAF által előidézett hörgösszehűződés meghatározása

Hím tengerimalacokat (Hartley törzs, 400–500 g) uretánnal [2 g/kg, i.p.] érzéstelenítünk. Minden állat tracheáját kanülezzük és a tengeri malacokat Harvard-féle kis rágcsló lélegeztető segítségével lélegeztetjük (3,0 ml-es lökettérfogat, percnként 40 légzés). A tracheális nyomást a tracheába illesztett és Statham nyomás transducerrel összekapcsolt kanülből feljegyezzük.

A juguláris vénát a teszt-vegyület beadagolásához kanülezzük. A spontán légzést vérlemezke aktiváló faktor (PAF) intravénás befecskendezése előtt 2 perccel beadott szukcinil-kolinnal [1,2 mg/kg, i.v.] leállítjuk. Minthogy a propranolol a hörgösszehűződési reakciókat fokozza, a kihívás (challenge) előtt 5 perccel az összes állatot propranolollal [0,1 mg/kg, i.v.] kezeljük.

Az intravénás teszthez a tengerimalacokat propranolol 0,1 mg/kg i.v. dóziséval 5 perccel előkezeljük. A teszt-vegyületet a PAF-al i.v. előidézett kihívás (challenge) előtt 1 perccel adagoljuk. Ezután az állatba 0,1 µg/kg i.v. dózisban PAF-t fecskendezünk és mérjük a tracheális nyomás változását.

Az orális teszt során a teszt-vegyületet 2 órával a AF befecskendezése előtt orális csövön keresztül adagoljuk. A propranololt vagy szukcinil-kolint és a PAF-t intravénásan fecskendezzük az állatokba és mérjük a tracheális nyomás változását. A tracheális nyomás változását oly módon határozzuk meg, hogy a szukcinil-kolin beadása után kapott állandó alapvonalat levonjuk a PAF beadása után kapott hörgösszehűződési csúcsból. Az átlagértéket minden állatra kiszámítjuk és a hörgösszehűződés százalékos gátlását a kontroll állatok átlagértékeivel való összehasonlítással kapjuk. A standard hibát az átlag standard hibájaként számítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek tromboxán szintáz (TXA₂Syn.) gátló hatással is rendelkeznek, ame-

lyet az alábbi teszttel igazolunk.

TXA₂ szintetáz gátlása

A tromboxán szintetáz (TXA₂ szint.) gátló aktivitást oly módon határozzuk meg, hogy nyomonkövetjük a ¹⁴C-tromboxán A₂ (TXA₂) átalakulását, enzimforrásként humán vérlemezkékből nyert mikroszómás frakciók felhasználásával. A vizes inkubációs közegben a TXA₂ gyorsan TXB₂-vé alakul. A TXA₂ szint. mennyiségét olyan értékre állítjuk be, hogy a meghatározás körülményei között a kontrollcsövekben a PGH₂ szubsztrátum kb. 80–90%-a alakuljon át terméké. A ¹⁴C-PGH₂ elkészítéséhez ¹⁴C-AA-t (50–60 mCi/millimól) bárány ondó vezikuláris mirigy mikroszómákkal másfél perccel 37 °C-on inkubálunk, majd a ¹⁴C-PGH₂-t dietil-éterrel extraháljuk, Sephadex LH-20 vagy kovasav szolopon tisztítjuk és acetontban –70 °C-on tároljuk. Az inkubálásokat a következőképpen végezzük el: az inkubációs csövekhez 10 µmól (kb. 30.000 cpm) végső koncentrációt biztosító mennyiségben ¹⁴C-PGH₂-t adunk, majd az acetont nitrogén alatt eltávolítjuk. A csöveket jégfürdőbe helyezzük, majd 215 µl jéghideg foszfáttal pufferolt nátrium-klorid-oldatot, 10 µl etanol (kontroll) vagy a teszt-vegyület etanolos oldatát és 25 µl mikroszómás szuszpenziót adunk hozzá, keverés közben, a lehető leggyorsabban. A csöveket 22 °C-on 2 perccel inkubáljuk, majd a reakciót leállítjuk, a radioaktív termékeket és az átalakulatlan PGH₂-t extraháljuk és vékonyrétegekromatográfiásan megelemezük. A termékek alakult ¹⁴C-PGH₂ mennyiségét vékonyrétegekromatográfiás úton meghatározzuk. A TXA₂ szintetáz aktivitás mértékeként a termékek alakult ¹⁴C-PGH₂ mennyiségét használjuk fel. Az inhibitorokat kezdetben 100 µmól koncentrációban alkalmazzuk. Az IC₅₀ értékeket a teszt-vegyület egymásutánkövetkező tízszeres hígításainak lineáris regressziós analízisével számítjuk ki.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a fenti tesztek során mutatott hatékonysági adatait az I. és II. táblázatban foglaljuk össze.

I. táblázat

Teszt-vegyület	PAF kötődés gátlása IC ₅₀ (nmól)	PAF által előidézett hörgösszehűződés gátlása 1 mg/kg (i.v.)
[R-(E)]-3-(1-butyl-6-metoxi-2-naftalenil)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	7	95± 1%
[R-(E)]-3-(1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	90	94± 2%
[R-(E)]-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	30	95± 2%
[R-(E)]-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)- -2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	55	92± 3%

I. táblázat folytatása

Teszt-vegyület	PAF kötődés gátlása IC ₅₀ (nmól)	PAF által előidézett hörgösszehúzódnás gátlása 1 mg/kg (i.v.)
[R-(E)]-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	6	50± 12%
[R-(E)]-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	15	—
[R-(E)]-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	3	3 80+12%
[R-(E)]-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	1	90+5%
[R-(E)]-3-[7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]- -N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	8	62+8%
[R-(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-inden-2-il)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	33	9601%
[R-(E)]-3-(6-metoxi-pentil-benzo[b]tien-2-il)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	24	98+1%
[R-(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofurán-2-il)- -N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid ⁴⁰	89+1%	

II. táblázat

Teszt-vegyület	TXA ₂ szintetáz gátlása IC ₅₀ (μmól)
3,3-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	0,1-1
4,4-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-3-buténamid	1
5,5-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid	0,1-1
5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]- -4-penténamid	1-10
5,5-bisz(4-fluor-fenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]- -4-penténamid	1-10
6,6-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-5-hexénamid	0,1
7,7-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-5-hepténamid ^{0,1-10}	
8,8-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-5-okténamid	0,1-1
9,9-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-5-nonénamid	0,01-0,1

Az (I) általános képletű vegyületeket, enantiomerjeiket vagy sóikat a gyógyászatban szokásos módon alkalmazhatjuk, az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket szokásos módon adagolhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületet, enantiomerjét vagy sóját egyetlen hatóanyagként vagy más gyógyászati hatóanyagokkal (pl. antihisztaminokkal, közvetítő felszabadító inhibitorokkal, metil-xantinokkal, be-

ta agonistákkal vagy asztmaellenes szteroidokkal, mint pl. prednizonnal, prednizolonnal) együtt orálisan, parenterálisan, rektálisan vagy belélegeztetés útján (pl. aeroszol, mikronizált porok vagy ködalkban porlasztott oldatok alakjában) adagolhatjuk. Az orális készítmények pl. tabletták vagy kapszulák lehetnek és pl. talkumot, keményítőt, tejcukrot vagy más inert hordozóanyagokat tartalmazhatnak. Az orális adagolásra alkalmas készítmények továbbá vizes oldatok, szuszpenziók, elixírek vagy vizes alkoholos oldatok lehetnek és hordozóanyagként cukrot vagy más édesítőszerket, ízesítőanyagokat, színezékeket, sűrítőanyagokat vagy más szokásos gyógyászati excipienseket tartalmazhatnak. A parenterális adagolásra szolgáló készítmények (pl. vizes vagy mogyoróolajos oldatok vagy szuszpenziók) készítésénél is szokásos excipienseket és hordozóanyagokat használhatunk. Az aeroszolat oly módon készíthetjük el, hogy a hatóanyagot megfelelő gyógyászati alkalmas oldószerben (pl. etil-alkoholban) vagy oldószer-elegyben oldjuk, majd gyógyászati alkalmas hajtóanyagot adunk hozzá. Az aeroszol készítményeket a nyomás alá helyezett készítmény kibocsátására alkalmas aeroszol szeleppel ellátott, nyomás alá helyezett tartályokba csomagoltuk. Az aeroszol szelep előnyösen beosztással ellátott szelep lehet, amely működéskor az aeroszol készítmény előre meghatározott hatékony dózisát bocsátja ki.

Az (I) általános képletű vegyületek, enantiomerjeik és sóik dózisa és adagolásának gyakorisága az adott hatóanyag aktivitásától, az adagolás módjától, a kezelendő állapot súlyosságától, a kezelendő személy korától stb. függ. Az (I) általános képletű vegyületek vagy sóik orális dózisa általában kb. 25–1000 mg/nap — előnyösen kb. 25–250 mg/nap — ami egyszerre vagy több részre elosztva adható be.

Az (I) általános képletű vegyületek geometriai izomerjeit szokásos módszerekkel (pl. kromatografálás, kristályosítás stb.) választhatjuk szét. Megjegyezzük, hogy a legtöbb esetben a szétválasztást az (I) általános képletű vegyületek szintézisének korábbi szakaszaiban végezzük el.

Ezenkívül az R_5 és R_6 helyén különböző csoportokat tartalmazó (I) általános képletű vegyületek aszimmetriás szénatomot hordoznak és általában racém keverékek alakjában keletkeznek. A racémátokat önmagukban ismét rezolválási módszerekkel választhatjuk szét az optikailag aktív izomerekre. Egyes racém keverékek eutektikumok alakjában válnak ki és utána választhatók szét. Előnyösen azonban kémiai rezolválást alkalmazhatunk. Ennek során az (I) általános képletű racémából optikailag aktív rezolválószerrel (pl. optikailag aktív savval, mint pl. dibenzoil-borkósavval) diasztereomereket képezünk. A kapott diasztereomereket szelektív kristályosítással szétválasztjuk, majd a megfelelő optikai izomerré alakítjuk.

Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek racém és optikailag aktív izomer (enantiomer) formáinak előállítására egyaránt kiterjed.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban

ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

- 5 a) Inert atmoszférában nátrium-hidridet (56%-os olajos diszperzió; 4,3 g) vízmentes pentánnal eldörzsölünk, majd 100 ml dimetil-szulfoxidban diszpergálunk. Az elegyet 70 °C-on egy órán át keverjük, majd az oldatot 0 °C-ra hűtjük, 38,8 g trimetil-fosfonacetát 100 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett oldatát adjuk 15 perc alatt hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on 30 percen át keverjük, majd 15 g benzofenont adunk hozzá, 16 órán át szobahőmérsékleten, utána 50 °C-on 4 órán keresztül keverjük a reakció teljessé válásáig. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó olajat 30 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldatot tartalmazó 150 ml metanolban oldjuk, az elegyet 16 órán át keverés közben visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük, fölös mennyiségű 1 n sósavval meg-savanyítjuk és háromszor 150 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket rövid szilikagél-oszlopon (200 g) átvezetjük és 1:1 arányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel eluáljuk. A kapott terméket hexánból kristályosítjuk. 13,1 g 3,3-difenil-2-propénsavat kapunk, op.: 162–164 °C.
- 35 b) 6,23 g 3,3-difenil-1-propénsav és 4,25 ml trietilamin 40 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett oldatához keverés közben 2,74 ml klór-hangyasav-etil-észter 20 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük olyan ütemben, hogy a reakcióhőmérséklet 0 °C-on maradjon. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 15 percen át 0 °C-on keverjük, majd 4,38 g 3-piridin-butánamin 20 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá, miközben a hőmérsékletet –5 °C-on tartjuk. Az elegyet 0 °C-on 1 órán át, majd szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd a kiváló trietilamin-hidrokloridot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradékot 80 ml 1 n sósav és 80 ml éter között megosztjuk. A vizes fázist 30 ml 1 n sósav és 80 ml éter 1 n sósav és 80 ml éter között megosztjuk. A vizes fázist 30 ml 4 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és négyszer 100 ml éterrel extraháljuk. A szerves fázist kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó amidot (11,1 g) HPLC tisztításnak vetjük alá (etil-acetát). 7,42 g 3,3-difenil-N-[4-(3-piridil)-butil]-2-propénamidot kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája éteres kristályosítás után 78–80 °C-on olvad.
- 55 Analízis: $C_{24}H_{24}N_2O$ képletre:
számított: C: 80,87, H: 6,79, N: 7,86%,
talált: C: 81,11, H: 6,86, N: 7,89%.
- 60 c) 6,8 g fenti amin és 20 ml 2-propanol oldatához 9 ml 2,1 n 2-propanolos bróm-hidrogénsavat adunk és az oldatot etil-acetáttal hígítjuk. 7,9 g 3,3-difenil-N-

[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid-hidrobroid-sót (1:1) kapunk. Op.: 173–174,5 °C.

Analízis: $C_{24}H_{24}N_2O$. HBr képletre:

számított: C: 65,91, H: 5,76, N: 6,40, Br: 18,27%,

talált: C: 65,93, H: 5,98, N: 6,53, Br: 18,14%.

2. példa

az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 4,49 g 3,3-difenil-2-propénsavból 3 ml (0,0215 mól) trietil-amin jelenlétében, 1,97 ml klór-hangyasav-etil-észterrel, 44 ml tetrahydrofuránban vegyes anhidridet képezünk. A kapott terméket szokásos módon dolgozzuk fel és HPLC tisztításnak vetjük alá (7:3 arányú éter-hexán elegy), majd éterből kristályosítjuk. 4,45 g 3,3-difenil-N-[6-(3-piridinil)-he-xil]-2-propénamidot kapunk, op.: 73–74 °C.

Analízis: $C_{26}H_{28}N_2O$ képletre:

számított: C: 81,21, H: 7,34, N: 7,29%,

talált: C: 80,98, H: 7,42, N: 7,07%.

3. példa

a) 19,6 g difenil-acetaldehid, 10,9 g malonsav és 0,4 ml piperidin 20 ml piridinnel képezett elegyét visszafolyató hűtő alkalmazása mellett a gázfejlődés abbamaradásáig forraljuk (75 perc). Az oldatot lehűtjük és keverés közben 100 g jég és 150 ml 2 n sósav elegyébe öntjük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 23,1 g 4,4-difenil-3-buténsavat kapunk, op.: 109–111 °C. A termék mintáját etil-acetát/hexán elegyből kristályosítva 112,5–114 °C-on olvadó tiszta savat kapunk.

b) 10,15 g 4,4-difenil-3-buténsav, 6,4 g 3-piridin-butánamin és 8,8 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid 100 ml diklór-metánnal képezett oldatát szobahőmérsékleten 10 napon át keverjük. A kiváló diciklohexil-karbamidot leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, majd a maradékot 150 ml 1 n sósav és kétszer 50 ml etil-acetát között megosztjuk. A vizes réteget 10 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. 5,1 g nyers amidot kapunk, amelyet HPLC tisztításnak vetünk alá (2:1 arányú éter-hexán elegy). 3,4 g 4,4-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-3-buténamidot kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája éteres kristályosítás után 69–70 °C-on olvad.

Analízis: $C_{25}H_{26}N_2O$ képletre:

számított: C: 81,05, H: 7,07, N: 7,56%,

talált: C: 80,92, H: 6,90, N: 7,58%.

4. példa

a) Inert atmoszférában nátrium-hidridet (56%-os olajos diszperzió, 9,5 g) pentánnal kezelünk, majd 100 ml vízmentes dimetil-szulfoxidban diszpergáljuk. Az elegyet 70 °C-on egy órán át keverjük, majd 0 °C-on egy órán át keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük és több részletben 5 perc alatt 35 g (3-karboxi-propil)-trifenil-foszfónium-kloridot adunk hozzá. A kapott

sötétvörös oldatot 0–5 °C-on 15 percen át keverjük, majd 19,86 g benzofenon 100 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá olyan ütemben, hogy a hőmérséklet a 25 °C-ot ne haladja meg. A világosbarna reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 500 ml vízzel hígítjuk és háromszor 200 ml diklór-metánnal extraháljuk. a vizes réteget 40 ml 6 n sósavval megsavanyítjuk és háromszor 200 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat háromszor 100 ml vízzel mossuk, majd egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, aktívszénnel színtelenítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot rövid, diklór-metánnal feltöltött szilikagél-oszlopon (150 g) átvezetjük és 1:1 arányú etil-acetát/diklór-metán eleggyel eluáljuk. a megfelelő frakciókat bepároljuk, a szilárd maradékot éter-hexán elegyből kristályosítjuk. 14,3 g 5,5-difenil-4-penténsavat kapunk, op.: 80–81,5 °C.

b) 30,3 g 5,5-difenil-4-penténsavat 30 ml tionil-kloriddal szobahőmérsékleten 15 órán át keverünk, majd a toluolt eltávolítjuk. A kapott savklorid 125 ml diklór-metánnal képezett oldatát 15 perc alatt keverés közben 18 g 3-piridin-butánamin 125 ml diklór-metánnal képezett, 0 °C-on tartott oldatához adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át állni hagyjuk, majd főlős mennyiségű 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot HPLC tisztításnak vetjük alá [49:1 arányú etil-acetát/trietil-amin elegy]. Halványsárga olaj alakjában 45,1 g 5,5-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamidot kapunk.

Analízis: $C_{26}H_{28}N_2O$ képletre:

számított: C: 81,21, H: 7,34, N: 7,29%,

talált: C: 80,96, H: 7,61, N: 7,15%.

NMR $CDCl_3$: δ 8,38 (m, 2H), 7,05–7,50 (m, 12H), 6,04 (t, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,22 (q, 2H), 2,2–2,65 (m, 6H), 1,45–1,65 (m, 4H).

5. példa

a) A reakciót a 4a) példában leírtak szerint végezzük el; kiindulási anyagként nátrium-hidridet (56%-os olajos diszperzió, 9,5 g), 100 ml dimetil-szulfoxidot, 35 g (3-karboxi-propil)-trifenil-foszfónium-kloridot, 26,4 g 4,4'-dimetoxi-benzofenont és 100 ml tetrahydrofuránt alkalmazunk. Szokásos feldolgozás után a terméket diklór-metán/hexán elegyből kristályosítva 15,6 g 5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-4-penténsavat kapunk, op.: 113–114 °C.

b) az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 8,68 g 5,5-bisz((4-metoxi-fenil)-4-penténsavból 4,25 ml trietil-amin jelenlétében, 60 ml tetrahydrofuránban, 2,74 ml klór-hangyasav-etil-észterrel képezett vegyes anhidridet 4,38 g 3-piridin-butánammal reagáltatunk. A kapott terméket szokásos módon feldolgozzuk, majd HPLC tisztításnak vetjük alá [49:1 arányú etil-acetát/trietil-amin elegy]. Olaj alakjában 9,4 g 5,5-bisz(4-metoxi-fe-

nil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamidot kapunk.

Analízis: $C_{28}H_{32}N_3O$ képletre:

számított: C: 75,65, H: 7,26, N: 6,30%,

talált: C: 75,70, H: 7,15, N: 6,20%.

A benzolos liofilizátum 85–86 °C-on olvadó szintelen szilárd anyag.

6. példa

a) A reakciót a 4a) példában ismertetett eljárással analóg módon végezzük el. Kiindulási anyagként nátrium-hidridet (56%-os olajos diszperzió, 9,5 g), 100 ml dimetil-szulfoxidot, 35 g (3-karboxi-propil)-trifenil-foszfónium-kloridot, 23,8 g 4,4'-difluor-benzofenont és 100 ml tetrahidrofuránt alkalmazunk. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel. A nyers termék éter-hexán elegyéből történő kristályosítás után 18,2 g 5,5-bisz(4-fluor-fenil)-4-penténsavat kapunk, op.: 100–100 °C.

b) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 8 g 5,5-bisz(4-fluor-fenil)-4-penténsavból 4,25 ml trietil-amin jelenlétében, 60 ml tetrahidrofuránban, 2,74 ml klór-hangyasav-etil-észterrel képezett vegyes anhidridet 4,38 g 3-piridin-butánaminnal reagáltatunk. A szokásos feldolgozás után kapott nyers terméket HPLC tisztításnak vetjük alá [49:1 arányú etil-acetát/trietil-amin elegy]. 10,1 g 5,5-bisz(4-fluor-fenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamidot kapunk, olaj alakjában.

Analízis: $C_{26}H_{26}F_2N_2O$ képletre:

számított: C: 74,26, H: 6,23, N: 6,66%,

talált: C: 73,99, H: 6,20, N: 6,44%.

A hidrogénbromidsó 131–133 °C-on olvad (2-propanol és etil-acetát elegyéből történő kristályosítás után).

Analízis: $C_{26}H_{26}F_2N_2 \cdot HBr$ képletre:

számított: C: 62,28, H: 5,43, N: 5,59, Br: 15,94%,

talált: C: 61,90, H: 5,30, N: 5,61, Br: 15,91%.

7. példa

a) A reakciót a 4a) példában ismertetett eljárással analóg módon végezzük el. Kiindulási anyagként nátrium-hidridet (56%-os olajos diszperzió, 8,6 g), 100 ml dimetil-szulfoxidot, 36,5 g (4-karboxi-butil)-trifenil-foszfónium-bromidot, 18,2 g benzofenont és 100 ml tetrahidrofuránt alkalmazunk. A nyers terméket szokásos módon izoláljuk és hexánból kristályosítjuk. 16,5 g 6,6-difenil-5-hexénsavat kapunk, op.: 111–112,5 °C.

b) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 7,4 g 6,6-difenil-5-hexénsavból 4,25 ml trietil-amin jelenlétében, 60 ml tetrahidrofuránban, 2,74 ml klór-hangyasav-etil-észterrel képezett vegyes anhidridet 4,38 g 3-piridin-butánaminnal reagáltatunk. A szokásos feldolgozás után kapott terméket HPLC tisztításnak vetjük alá [49:1 arányú etil-acetát/trietil-amin elegy]. Olaj alakjában 8,2 g 6,6-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-5-hexénamidot kapunk.

Analízis: $C_{27}H_{30}N_2O$ képletre:

számított: C: 81,37, H: 7,59, N: 7,03%,

talált: C: 81,27, H: 7,59, N: 7,06%.

NMR $CDCl_3$): δ 8,42 (m, 2H), 7,05–7,55 (m, 12H), 6,04 (t, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,19 (q, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,25 (t, 4H), 1,35–1,95 (m, 6H).

8. példa

a) 19,5 g 6-bróm-hexánsav és 26,3 g trifenil-foszfín elegyét 150 °C-on 3 órán át hevítjük zárt lombikban. A reakcióelegyet hűlése után a nyers terméket 200 ml kloroformban oldjuk és a kapott oldathoz zavarosodásig étert adunk. Az elegyet 0 °C-on több órán át állni hagyjuk, majd a szilárd anyagokat szűrővel összegyűjtjük, éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk. 41,3 g (5-karboxi-pentil)-trifenil-foszfónium-bromidot kapunk op.: 197–198 °C.

b) A reakciót a 4a) példában ismertetett eljárással analóg módon végezzük el. Kiindulási anyagként nátrium-hidridet (56%-os olajos diszperzió, 8,6 g), 100 ml dimetil-szulfoxidot, 37,64 g (5-karboxi-pentil)-trifenil-foszfónium-bromidot, 18 g benzofenont és 100 ml tetrahidrofuránt alkalmazunk. A savat szokásos módon izoláljuk és hexánból kristályosítjuk. 16,3 g 7,7-difenil-6-hepténsavat kapunk, op.: 71,5–72,5 °C. A termék analitikai tisztaságú mintája hexános átkristályosítás után 72,5–735 °C-on olvad.

c) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 7,8 g 7,7-difenil-6-hepténsavból 4,25 ml trietil-amin jelenlétében, 60 ml tetrahidrofuránban, 2,74 ml klór-hangyasav-etil-észterrel képezett vegyes anhidridet 4,38 g 3-piridin-butánaminnal reagáltatunk. A szokásos feldolgozás után kapott terméket HPLC tisztításnak vetjük alá [49:1 arányú etil-acetát/trietil-amin elegy]. Olaj alakjában 9,85 g 7,7-bifenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-6-hepténamidot kapunk.

Analízis: $C_{28}H_{32}N_2O$ képletre:

számított: C: 81,51, H: 7,82, N: 6,79%,

talált: C: 81,56, H: 7,67, N: 6,77%.

A hidrobromidsó 116–117 °C-on olvad (diklór-metán és etil-acetát elegyéből történő kristályosítás után).

Analízis: $C_{28}H_{32}N_2O \cdot HBr$ képletre:

számított: C: 68,15, H: 6,74, N: 5,68, Br: 16,19%,

talált: C: 68,05, H: 6,47, N: 5,47, Br: 16,09%.

9. példa

a) 19,7 g 7-bróm-hepténsavat és 22,1 g trifenil-foszfint a 8a) példában leírt módon reagáltatunk. A nyers só kloroform-éter elegyből történő kristályosítása után 38,9 g (6-karboxi-hexil)-trifenil-foszfónium-bromidot kapunk, op.: 182–183 °C.

b) A 4a) példában ismertetett eljárással analóg módon járunk el. Kiindulási anyagként nátrium-hidridet (56%-os olajos diszperzió, 8,36 g), 100 ml dimetil-szulfoxidot, 37,7 g (6-karboxi-hexil)-trifenil-foszfónium-bromidot, 17,5 g benzofenont és 100 ml tetrahidrofuránt alkalmazunk. A nyers terméket szokásos módon izoláljuk és hexánból kristályosítjuk.

16,6 g 8,8-difenil-7-okténsavat kapunk, op.: 88–89 °C.

- c) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 8,18 g 8,8-difenil-7-okténsavból 4,25 ml trietilamin jelenlétében, 60 ml tetrahydrofuranban, 2,74 ml klór-hangyasav-etil-észterrel képezett vegyes anhidridet 4,38 g 3-piridin-butánammal reagáltatunk. A szokásos módon kapott terméket HPLC tisztításnak vetjük alá [eti.-acetát és trietilamin 49:1 arányú elegye]. Olaj alakjában 8,95 g 8,8-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-7-okténamidot kapunk.

A terméket hidrogén-bromid (1:1) sója alakjában jellemezzük, op.: 98,5–102 °C (2-propanol és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után).

Analízis: $C_{29}H_{34}N_2O \cdot HBr$ képletre:

számított: C: 68,63, H: 6,95, Br: 15,75, N: 5,52%,

talált: C: 68,48, H: 6,68, Br: 15,92, N: 5,52%.

10. példa

- a) 26,3 g trifenil-foszfint és 21,3 g 8-bróm-okténsavat a 8a) példában leírt módon reagáltatunk. A nyers sötét 100 ml etanol, 200 ml kloroform és 500 mléter elegyéből kristályosítjuk. 41 g (7-karboxi-heptil)-trifenil-foszfónium-bromidot kapunk, op.: 121–123 °C.
- b) A 4a) példában ismertetett módon járunk el, kiindulási anyagként nátrium-hidridet (56%-os olajod diszperzió, 8,6 g), 100 ml dimetil-szulfoxidot, 39,95 g (7-karboxi-heptil)-trifenil-foszfónium-bromidot, 18,2 g benzofenont és 100 ml tetrahydrofuránt alkalmazunk. A nyers savat szokásos módon történő feldolgozás után HPLC tisztításnak vetjük alá (3:2 arányú hexán-éter elegy). A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk, a maradékot hexánból kristályosítjuk. 14,1 g 9,9-difenil-8-nonénsavat kapunk, op.: 77,5–78,5 °C.

- c) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 8,75 g 9,9-difenil-8-nonénsavból 4,25 ml trietilamin jelenlétében, 60 ml tetrahydrofuranban, 2,74 ml klór-hangyasav-etil-észterrel képezett vegyes anhidridet 4,38 g 3-piridin-butánammal reagáltatunk. A szokásos feldolgozás után kapott anyagot HPLC tisztításnak vetjük alá [49:1 arányú etil-acetát/trietilamin elegy]. Olaj alakjában 9,9-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-8-nonénamidot kapunk.

Analízis: $C_{30}H_{36}N_2O$ képletre:

számított: C: 81,78, H: 8,24, N: 6,36%,

talált: C: 81,89, H: 8,21, N: 6,40%.

A hidrobromidsó 116–117 °C-on olvad (2-propanol és etil-elegyéből történő kristályosítás után).

Analízis: $C_{30}H_{36}N_2O \cdot HBr$ képletre:

számított: C: 69,09, H: 7,15, N: 5,37, Br: 16,32%,

talált: C: 68,94, H: 7,03, N: 5,29, Br: 15,51%.

11. példa

40,1 g 5,5-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid és 250 ml toluol oldatát lassú áramban keverés közben 3,5 mólos toluolos bisz(2-metoxi-etoxi)-

alumínium-hidrid-oldathoz (101,5 ml) adjuk. A reakcióelegyet 50 °C-on 2 órán át keverjük, majd jegesvízes fürdőn lehűtjük és fölös mennyiségű 4 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist elválasztjuk, toluollal extraháljuk, a szerves oldatokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 35,9 g nyers amint kapunk. Ezt a terméket HPLC tisztításnak vetjük alá [95:5:2 arányú etil-acetát/metanol/trietilamin elegy]. Olaj alakjában 23 g N-(5,5-difenil-4-pentenil)-3-piridin-butánamint kapunk.

5 g amint metanolban 1,6 g fumársavval elegyítünk, majd a forrásban levő oldathoz zavarosodásig etil-acetátot adunk. A kapott sötét metanol és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk. 6,2 g N-(5,5-difenil-4-pentenil)-3-piridin-butánamin (1:1) (E)-2-buténdioát-sót kapunk, op.: 160–161 °C (bomlás).

Analízis: $C_{26}H_{30}N_2 \cdot C_4H_4O_4$ képletre:

számított: C: 74,05, H: 7,04, N: 5,76,

20 talált: C: 74,02, H: 7,04, N: 5,89%.

12. példa

- 10 g N-(5,5-difenil-4-pentenil)-3-piridin-butánamin és 6 ml 98%-os hangyasav 50 ml toluollal képezett elegyét 4 A molekulaszitával töltött Soxhlet-extraháló 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A lehűtött oldatot egymásután vízzel, telített nátrium-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és a toluolos fázist bepároljuk. 9,5 g nyers amidot kapunk, amelyet HPLC tisztításnak vetünk alá [49:1 arányú etil-acetát/trietilamin elegy]. Színtelen olaj alakjában 8,5 g N-(5,5-difenil-4-pentenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-formamidot kapunk.

Analízis: $C_{27}H_{30}N_2O$ képletre:

számított: C: 81,37, H: 7,59, N: 6,96%,

talált: C: 81,50, H: 7,64, N: 6,96%.

NMR $CDCl_3$: δ 8,42 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,10–7,55 (m, 12H), 6,03 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,40–1,80 (m, 6H).

13. példa

- 4,5 g N-(5,5-difenil-4-pentenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-formamid és 50 ml toluol oldatát keverés közben 50 °C-on nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid 13 ml toluollal képezett 3,5 mólos oldathoz adjuk. A lehűtött oldatot 30 perc múlva fölös mennyiségű 4 n nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd az elválasztott vizes fázist toluollal extraháljuk. A szerves fázisokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 4,2 g nyers amint kapunk, amelyet metanolban 1,4 g oxálsav-hidráttal reagáltatunk. A forrásban lévő oldathoz kezdődő zavarosodásig etil-acetátot adunk. A kiváló szilárd anyagot metanol és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk. 4,6 g N-(5,5-difenil-4-pentenil)-N-metil-3-piridin-butánamin-etándioát 0,25 mól hidrátot kapunk, op.: 118–119 °C.

Analízis: $C_{27}H_{32}N_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,25 H_2O$ képletre:

60

számított: C: 72,70, H: 7,26, N: 5,85%,
talált: C: 72,78, H: 7,20, N: 5,84%.

14. példa

- a) 160 ml hexános 2,5 mólos n-butil-lítium-oldatot 5
keverés közben 70,5 g 6-metoxi-tetralon és 500 ml
dietyl-éter 10 °C-on tartott elegyéhez adunk. A re-
akcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten áll-
ni hagyjuk, majd 20 ml vizet csepegtetünk néhány
perc alatt hozzá, majd 200 ml 2 n sósavat adagolunk
be. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes réteget két-
szer 250 ml dietyl-éterrel extraháljuk. Az egyesített
szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett
szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 1-butil-1-
hidrox-6-metoxi-tetralin és a kiindulási keton kb.
1:1 arányú keveréket kapjuk (80 g).
80 g nyertermék és 250 ml kloroform, 25 ml triflu-
or-ecetsavat tartalmazó oldatát szobahőmérsékleten
16 órán át keverjük, majd az oldószeret vákuumban
eltávolítjuk. A maradékot 500 ml diklór-metán és
200 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk.
A vizes fázist elválasztjuk és 100 ml diklór-metánnal
extraháljuk, a szerves extraktumokat nátrium-klorid-
oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát felett
szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó
olajat 400 g szilikagél tartalmazó oszlopon kromatog-
rafáljuk és hexánnal eluáljuk. A nem-poláros termé-
ket tartalmazó frakciók (3x500 ml) bepárlása után
olaj alakjában 34,9 g 1-butil-3,4-dihidro-6-metoxi-
naftalint kapunk.
- b) 16,6 ml foszfor-oxi-kloridot keverés közben -5 °C-
on 70 ml dimetil-formamidhoz csepegtetünk. Az
adagolás befejezése után az elegyet 0 °C-on 15
percen át keverjük, majd 34,9 g 1-butil-3,4-dihid-
ro-6-metoxi-naftalin és 30 ml dimetil-formamid ol-
datát csepegtetjük 15 perc alatt lassan hozzá, mi-
közben a hőmérsékletet 0 °C-on tartjuk. A hűtőfű-
dőt eltávolítjuk, majd az elegyet szobahőmérséklet-
en másfél órán át keverjük, néhány darabka jeget
adunk hozzá és utána 200 ml 10 n nátrium-hidrox-
id-oldatot adagolunk be. A reakcióelegyet 110 °C-
on hevítjük, amikor erős, teljes dimetil-amin fejlőd-
és indul meg. A reakcióelegyet 10 perc múlva le-
hűtjük, 750 ml vízzel hígítjuk és egyszer 500 ml,
majd kétszer 300 ml diklór-metánnal extraháljuk.
A szerves rétegeket kétszer 200 ml vízzel mossuk,
egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és
bepároljuk. A borostyánszínű olajat diklór-metán-
ban 200 g szilikagél tartalmazó rövid oszlopon át-
vezetjük. A terméket tartalmazó frakciókat bepá-
roljuk. Olaj alakjában 39,4 g nyers 1-butil-3,4-di-
hidro-6-metoxi-2-naftalin-karboxaldehidet ka-
punk.
- c) 4,6 g 1-butil-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalin-kar-
boxaldehid és 5,43 g 2,3-diklór-4,5-diciano-1,4-
benzokinon 100 ml benzollal képezett elegyét visz-
szafolyató hűtő alkalmazása mellett 5,5 órán át for-
raljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, a kiváló hidrok-
inont szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet háromszor
75 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. Az

egyes vizes rétegeket 50 ml benzollal visszamoszuk,
az egyesített szerves extraktumokat magnézium-
szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 4,2 g terméket
kapunk, amelyet 2-propanolból kristályosítunk.
Halvány cserszínű szilárd anyag alakjában 3,1 g 1-
butil-6-metoxi-2-naftalin-karboxaldehidet ka-
punk, op.: 56-57 °C. A termék mintája ugyanabból
az oldószerből történő átkristályosítás után 57-
58 °C-on olvad.

- d) 1,6 g 1-butil-6-metoxi-2-naftalin-karboxaldehid és
2,45 g (metoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfór-
án 20 ml diklór-metánnal képezett oldatát szoba-
hőmérsékleten 40 órán át keverjük. Az oldószer
vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 20 ml die-
tyl-éter és 50 ml hexán elegyével kezeljük. A kiváló
szilárd anyagot szűrjük, a szűrletet bepároljuk és a
maradékot 20 g szilikagél tartalmazó, 1:9 arányú
dietyl-éter/hexán eleggyel feltöltött oszlopon vezet-
jük át. A megfelelő frakciók bepárlása után 1,75 g
(E)-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsa
v-metil-észtert kapunk. A termék analitikai tiszta-
ságú mintája hexános kristályosítás után 71-72 °C-
on olvad.
- e) 1,7 g (E)-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-2-pro-
pénsav-metil-észter és 10 ml metanol oldatához
4,5 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk és a re-
akcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mel-
lett egy órán át forraljuk. A meleg reakcióelegyet
9,2 ml 1 n sósavval megsavanyítjuk, majd lehűtjük.
A kiváló szilárd anyagot szűrjük. 1,6 g (E)-3-(1-bu-
til-6-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat kapunk.
A termék mintája metanolos kristályosítás után
163-164 °C-on olvad.
- f) 1,5 g (E)-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-2-pro-
pénsav és 0,8 g 4-nitro-fenol diklór-metánnal képe-
zett elegyeté keverés közben jegesvizes fürdőn le-
hűtjük, miközben 1,1 g 1,3-diciklohexil-karbondi-
imid és 5 ml diklór-metán oldatát adjuk hozzá. A
reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy hétvégén át
keverjük, majd a kiváló diciklohexil-karbondiimidet
leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot 2:1
arányú diklór-metán/hexán eleggyel feltöltött, 25 g
szilikagél tartalmazó oszlopra visszük fel és ugyan-
ezzel az oldószer-eleggyel eluáljuk, majd a megfele-
lő frakciókat bepároljuk. 2 g (E)-3-(1-butil-6-meto-
xi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert
kapunk. A termék 2-propanolos kristályosítása
után 1,85 g fenti észtert kapunk. Op.: 140-141 °C.
- g) 1,8 g (E)-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-2-pro-
pénsav-4-nitro-fenil-észter és 0,73 g (R)-α-metil-3-
piridin-butánamin 25 ml tetrahydrofuránnal képe-
zett oldatát szobahőmérsékleten 42 órán át kever-
jük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, a mara-
dékot 75 ml diklór-metánban oldjuk és háromszor
50 ml 0,5 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, a vi-
zes fázisokat 50 ml diklór-metánnal visszamoszuk,
majd az egyesített extraktumokat kálium-karbonát
felett szárítjuk és bepároljuk. A nyerterméket
HPLC tisztításnak vetjük alá (etil-acetát), majd
diklór-metán és hexán elegyből kristályosítjuk.

1,5 g [R-(E)]-3-(1-butyl-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk, op.: 159–160 °C.

Analízis: $C_{28}H_{34}N_2O_2$ képletre:

számított: C: 78,10, H: 7,96, N: 6,51%,

talált: C: 78,42, H: 7,93, N: 6,45%.

15. példa

a) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 3,05 g 1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalin-karboxaldehid, 4,5 g (karbometoxi-metilén)-trifenil-foszfórán és 25 ml diklór-metán elegyét szobahőmérsékleten 64 órán át keverjük. Szokásos feldolgozás után olaj alakjában 2,9 g (E)-3-(1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-metil-észtert kapunk.

b) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,9 g (E)-3-(1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-metil-észtert 12 ml metanolban 7 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal másfél órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forralunk. Szokásos feldolgozás után olaj alakjában 2,6 g (E)-3-(1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat kapunk.

c) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,8 g (E)-3-(1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat 0,97 g 4-nitro-fenollal, 30 ml diklór-metánban 1,3 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében egy éjjelen át szobahőmérsékleten reagáltatunk. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel. 1,5 g nyers észtert kapunk. Dietil-éter és 2-propanol elegyből történő kristályosítás után (E)-3-(1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert kapunk, op.: 94–95 °C.

d) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,1 g (E)-3-(1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert 0,45 g (R)- α -metil-3-piridin-butánaminnal reagáltatunk 10 ml tetrahydrofuránban szobahőmérsékleten 24 órán át, majd 50 °C-on 4 órán keresztül. A nyersterméket HPLC tisztításnak vetjük alá (etil-acetát). Amorf szilárd anyag alakjában 1,05 g [R-(E)]-3-(1-butyl-3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk.

Analízis: $C_{28}H_{36}N_2O_2$ képletre:

számított: C: 77,74, H: 8,39, N: 6,47%,

talált: C: 77,22, H: 8,71, N: 6,32%.

NMR $CDCl_3$: δ 8,41 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,65 (t, 2H), 1,34–1,56 (m, 6H), 1,16 (d, 3H), 0,91 (t, 3H).

16. példa

a.) 101 g 4-brom-anizolból és 14,5 g fémmagnéziumból 200 ml tetrahydrofuránban szokásos módon frissen készített 4-metoxi-fenil-magnézium-bromidot 45 perc alatt 0 °C-on keverés közben 85 g 6-metoxi-tet-

ralon 500 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett oldatához adjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a reagens fölöslegét 50 ml víz óvatos hozzáadásával megbontjuk. Az oldószer nagy részét vákuumban eltávolítjuk és a koncentrátumot etil-acetát és 1 n nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A kiváló szilárd anyagot szűrjük, a réteget szétválasztjuk, a szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 123 g nyers karbinolt kapunk. 100 g fenti karbinol és 800 ml toluol, 1 g p-toluolszulfonsavat tartalmazó oldatát Dean-Stark feltétellel ellátott lombikban 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A lehűtött oldatot 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 1:3 arányú diklór-metán/hexán eleggyel töltött, 250 g szilikagél tartalmazó oszlopon átvezetjük és a terméket 1:1 arányú diklór-metán/hexán eleggyel eluáljuk. A megfelelő frakciók bepárlása és a maradék toluol-hexán elegyből végzett kétszeri kristályosítása után 37,1 g 3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-naftalint kapunk, op.: 100,5–102 °C.

b) A 14b) példában leírtakkal analóg módon 17 g 3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-naftalint –5 °C-on egy reagenshez adunk, amelyet oly módon készítünk el, hogy 6,54 ml foszfor-oxi-kloridot 35 ml dimetil-formamidhoz adunk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, majd az elegyet 35 °C-on másfél órán át keverjük, néhány jégdarabkát adunk hozzá, majd 5 perc elteltével 70 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk be. A reakcióelegyet 100 °C-on 10 percen át hevítjük, majd lehűtjük, a kiváló szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 18,75 g 3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalin-karboxaldehidet kapunk, op.: 104–105 °C. A termék analitikai tisztaságú mintája dietil-éteres kristályosítás után 105–106 °C-on olvad.

c) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,94 g (3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalin-karboxaldehid és 3,7 g (metoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórán 30 ml diklór-metánnal képezett elegyét szobahőmérsékleten 64 órán át keverjük. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel, majd a nyersterméket 2-propanolból kristályosítjuk. 2,65 g (E)-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-metil-észtert kapunk, op.: 116–118 °C.

d) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,5 g (E)-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-metil-észter és 15 ml metanol 11 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal képezett elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett egy órán át forraljuk. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel. 2 g (E)-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsavat kapunk. A termék analitikai tisztaságú

mintája diklór-metán és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 222–224 °C-on olvad.

- e) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,79 g (E)-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsavat 25 ml diklór-metánban 1,04 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében 0,775 g 4-nitro-fenollal reagáltatunk, egy éjjelen át, szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel. A nyers észtert dietil-éterrel eldörzsöljük, majd 2-propanolból kristályosítjuk. Sárga szilárd anyag alakjában 1 g (E)-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert kapunk. Op.: 151–152 °C.

- f) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,71 g (E)-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert 5 ml tetrahidrofuranban 0,33 g (R)- α -metil-3-piridin-butánaminnal reagáltatunk, szobahőmérsékleten, 24 órán át. A nyersterméket HPLC úton tisztítjuk (etil-acetát). Amorf szilárd anyag alakjában 0,625 g [R-(E)]-3-[3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk.

Analízis: $C_{31}H_{32}N_2O_3 \cdot 0,25H_2O$ képletre:

számított: C: 76,43, H: 7,14, N: 5,75, H_2O : 0,93%,

talált: C: 76,51, H: 7,15, N: 5,70, H_2O : 1,04%.

NMR $CDCl_3$: δ 8,41 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,16 (d, 3H), 0,91 (t, 3H).

17. példa

- a) A 14c) példában ismertetett eljárással analóg módon 9,7 g 3,4-dihidro-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalin-karboxaldehid és 9,36 g 2,3-diklór-4,5-diciano-1,4-benzokinon 150 ml benzollal képezett elegyét 17 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel. 9,5 g nyersterméket kapunk, amelyet 2-propanolból kristályosítunk. 7,4 g 6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalin-karboxaldehid-et kapunk, op.: 99–101 °C.

- b) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,92 g 6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalin-karboxaldehid és 3,7 g (karbometoxi-metilén)-trifenil-foszforán 30 ml diklór-metánnal képezett elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel. A nyersterméket dietil-éter és hexán elegyéből kristályosítjuk. 1,95 g (E)-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-metil-észtert kapunk. A fenti oldószer-elegyből történő átkristályosítás után 118–121 °C-on olvadó tiszta aldehidet kapunk.

- c) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,8 g (E)-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-metil-észter és 10 ml me-

tanol 8 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal képezett elegyét egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegy szokásos feldolgozása után 1,6 g (E)-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsavat kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája diklór-metánban és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 248–249 °C-on olvad.

- d) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,4 g (E)-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsavat 25 ml diklór-metánban 0,87 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében szobahőmérsékleten egy éjjelen át 0,64 g 4-nitro-fenollal reagáltatunk. A nyerstermék 2-propanolból kristályosítása után 1,6 g (E)-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-4-nitrofenil-észtert kapunk, op.: 160–161 °C.

- e) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,37 g (E)-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-4-nitrofenil-észtert 10 ml tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten 0,51 g (R)- α -metil-3-piridin-butánaminnal 24 órán át reagáltatunk. A nyers amidot HPLC tisztításnak vetjük alá (etil-acetát). Amorf szilárd anyag alakjában 1,15 g [R-(E)]-3-[6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk.

Analízis: $C_{31}H_{32}N_2O_3 \cdot 0,25H_2O$ képletre:

számított: C: 76,75, H: 6,75, N: 5,77, H_2O : 0,97%,

talált: C: 76,69, H: 6,63, N: 5,73, H_2O : 1,05%.

NMR $CDCl_3$: δ 8,40 (s, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,08–7,18 (m, 4H), 6,98 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

18. példa

- a) 25 g kálium-tercier-butilat és 180 ml tercier-butanol oldatához 60 °C-on 52,3 g dietil-szukcinát és 38,5 g 1-(3-metoxi-fenil)-pentanon elegyét csepegtetjük gyorsan és a reakcióelegyet keverés közben 2,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot 250 ml vízben oldjuk és a semleges anyagokat háromszor 150 ml dietil-éterrel történő extrakcióval eltávolítjuk. A vizes réteget megszavanyítjuk és háromszor 200 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában az izomer 3-(etoxikarbonil)-4-(3-metoxi-fenil)-3-okténsavak keverékét (61,3 g) kapjuk.

15 g fenti savkeverék és 3,9 g nátrium-acetát 90 ml ecetsavanhidriddel képezett oldatát 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 200 ml diklór-metán és 100 ml 10%-os kálium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott keveréket HPLC elválasztásnak vetjük alá [1:3 arányú dietil-éter/hexán elegy]. A megfelelő frakciók bepárlása

után a két izomer vegyületet kapjuk (7,2 g illetve 2,7g). A fő komponens hexános kristályosítása után tiszta 4-acetoxi-1-butil-7-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 70–71,5 °C.

A kisebb mennyiségben levő polárisabb izomer hexános kristályosítása után kapott 4-acetoxi-1-butil-5-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észter 86–88 °C-on olvad.

b) 3,3 g 4-acetoxi-1-butil-5-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észter és 35 ml 1,05 mólos etanolos hidrogén-klorid oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett másfél órán át forraljuk, majd az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A maradék hexános kristályosítása után 2,5 g 1-butil-4-hidroxi-5-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 80–82 °C.

c) 1,03 g kálium-tercier-butilátot, 2,4 g 1-butil-4-hidroxi-5-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észter és 1,55 g 5-klor-1-fenil-1H-tetrazol 20 ml dimetil-formammiddal képezett oldatához adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 75 percen át keverjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 150 ml diklór-metán és 75 ml víz között megosztjuk. Az elválasztott vizes réteget diklór-metánnal újraextraháljuk, minden szerves extraktumot vízzel mosunk, majd a szerves extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyerstermék dietil-éter/hexán elegyből történő kristályosítása után 2,15 g 1-butil-5-metoxi-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-oxi]-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 144–146 °C. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből végzett átkristályosítás után 145–146 °C-on olvad.

d) 1-butil-5-metoxi-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-oxi]-2-naftalin-karbonsav-etil-észter 25 ml tetrahidrofuran és 75 ml etanol elegyével képezett oldatát 1,3 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 50 °C-on 3 atm nyomáson hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel abbamaradása után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 150 ml dietil-éterben oldjuk és az oldatot kétszer 50 ml nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A bázikus extraktumokat dietil-éterrel mossuk, az egyesített szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 3,6 g 1-butil-5-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk.

e) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 3,35 g 1-butil-5-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert 40 ml metanolban 10 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal elszappanosítunk, visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 105 percen át történő forralás közben. A reakcióelegyet szokásos módon feldolgozva 3,1 g nyers savat kapunk, op.: 151–153 °C. Dietil-éter és hexán elegyből történő átkristályosítás után az 1-butil-5-metoxi-2-naftalin-karbonsav 154–155 °C-on olvadó analitikai tisztaságú mintáját kapjuk.

f) 10 ml 1 mólos tetrahidrofuranos borán-oldatot 1-

butil-5-metoxi-2-naftalin-karbonsav 15 ml tetrahidrofuranál képezett oldatához adunk 0–5 °C-on és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldószeret eltávolítjuk, a maradékot 1 n nátrium-hidroxid-oldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Hexános kristályosítás után 1,58 g 1-butil-5-metoxi-2-naftalin-metanolt kapunk, op.: 100–102 °C. A termék mintája dietil-éter/hexán elegyből végzett átkristályosítás után 101–102 °C-on olvad. Dietil-éter és hexán elegyből végzett átkristályosítás után 101–102 °C-on olvadó tiszta alkoholt kapunk.

g) 0,54 ml dimetil-szulfoxid és 3 ml vízmentes diklór-metán oldatát keverés közben 0,59 ml oxalil-kloridnak 15 ml vízmentes diklór-metánnal képezett, –60 °C alá hűtött oldatához adunk keverés közben olyan ütemben, hogy a reakcióhőmérséklet a –60 °C-ot ne haladja meg. 15 perc elteltével 1,54 g 1-butil-5-metoxi-2-naftalin-metanol és 6 ml diklór-metán oldatát adjuk hozzá, miközben a reakcióhőmérsékletet –60 °C alatt tartjuk. A reakciót 15 percen át végezzük, 2,9 ml trietil-amint adunk hozzá, majd 20 perc elteltével a hűtőfürdő eltávolítjuk és az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután 225 ml 2 n sósavat adunk hozzá, a rétegeket elválasztjuk, a vizes fázist 50 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,6 g 1-butil-5-metoxi-2-naftalin-karboxaldehidet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája szublimálás [50 °C; 13,3 Pa (0,1 Hgmm)] után 61,5–62,5 °C-on olvad.

h) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,5 g 1-butil-5-metoxi-2-naftalin-karboxaldehid és 2,13 g (metoxi-karbonil-metilén)-trifenilfoszforán 20 ml diklór-metánnal képezett elegyet szobahőmérsékleten 42 órán át keverjük. A szokásos feldolgozás után 1,75 g (E)-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-metil-észtert kapunk. Hexános kristályosítás után 53,5–54,5 °C-on olvadó tiszta észtert kapunk.

i) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,65 g (E)-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-metil-észtert 10 ml metanolban 6 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 2 órán át forralunk. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel. Dietil-éteres kristályosítás után 202–204 °C-on olvadó tiszta (E)-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat kapunk.

j) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,4 g (E)-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat 25 ml diklór-metánban 1,02 g 1,3-diciklohexilkarbodiimid jelenlétében 0,76 g 4-nitrofenollal reagáltatunk. 1,51 g (E)-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája dietil-éteres kristályosítás után 115–116 °C-on olvad.

k) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,4 g (E)-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert 25 ml tetrahidrofuranban 0,575 g (R)- α -metil-3-piridin-butána - minnal szobahőmérsékleten 17 órán át reagáltatunk. A terméket szokásos módon izoláljuk. Etil-acetátos és hexán elegyéből történő kristályosítás után 1,18 g [R-(E)]-3-(1-butil-5-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk, op.: 138–139 °C.

Analízis: $C_{29}H_{36}N_2O_3$ képletre:
számított: C: 78,10, H: 7,96, N: 6,51%,
talált: C: 77,81, H: 7,96, N: 6,60%.

19. példa

a) A 18b) példában ismertetett eljárással analóg módon 9,1 g 4-acetoxi-1-butil-7-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észter és 100 ml 1,05 mólos etanolos hidrogén-klorid oldatát 2,5 órán át visszafolyatató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk, majd a maradékot hexánból kristályosítjuk. 6,5 g 1-butil-4-hidroxi-7-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 112–115 °C. A termék analitikai tisztaságú mintája hexános átkristályosítás után 114–115 °C-on olvad.

b) A 18c) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,9 g 1-butil-4-hidroxi-7-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert 1,87 g 5-klór-1-fenil-1H-tetrazollal reagáltatunk 25 ml dimetil-formamidban, 1,25 g kálium-tercier-butilat jelenlétében. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten féláron át keverjük, majd a fent ismertetett módon feldolgozzuk. Dietil-éter és hexán elegyéből történő kristályosítás után 2,9 g 1-butil-7-metoxi-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-oxi]-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 94–96 °C. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószerelegyből történő átkristályosítás után 95,5–96,5 °C-on olvad.

c) A 18d) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,85 g 1-butil-7-metoxi-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-oxi]-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert 100 ml etanolban 0,57 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 50 °C-on 3 atm. nyomáson hidrogénezünk. Szokásos feldolgozás után olaj alakjában 1,5 g nyers 1-butil-7-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk. Ezt a terméket egy másik kísérletből származó 4,8 g nyers termékkel egyesítjük és HPLC tisztításnak vetjük alá (dietil-éter és hexán 1:9 arányú elegye). 5,8 g tiszta észtert kapunk.

d) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 5,4 g 1-butil-7-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert 40 ml metanolban 20 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatunk, a reakcióelegyet visszafolyatató hűtő alkalmazása mellett 2 órán át történő forralása közben. Szokásos feldolgozás után 4,9 g nyers savat kapunk, amelyet dietil-éter és hexán elegyéből átkristályosítottunk. 4,22 g 1-butil-7-metoxi-2-naftalin-karbonsavat kapunk, op.: 123–125 °C.

e) A 18f) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,73 g 1-butil-7-metoxi-2-naftalin-karbonsav 15 ml tetrahidrofuranral képezett oldatát 0–5 °C-on 22 ml 1 mólos tetrahidrofuranos borán-oldattal kezeljük és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A terméket szokásos módon izoláljuk. Hexános kristályosítás után 2,32 g 1-butil-7-metoxi-2-naftalin-metanolt kapunk, op.: 52–53 °C.

10 f) A 18g) példában ismertetett eljárással analóg módon 1-butil-7-metoxi-2-naftalin-metanolt oxidálunk; az oxidálószer 0,54 ml dimetil-szulfoxidből és 0,9 g oxalil-kloridból 25 ml vízmentes diklór-metánban készítjük el. Szokásos feldolgozás után 2 g 1-butil-7-metoxi-2-naftalin-karboxaldehidet kapunk.

15 g) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,7 g 1-butil-7-metoxi-2-naftalin-karboxaldehid és 2,85 g (metoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórán 20 ml diklór-metánnal képezett elegyet szobahőmérsékleten 42 órán át keverjük. Szokásos feldolgozás után 1,6 g (E)-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-metil-észtert kapunk, olaj alakjában.

25 h) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,55 g (E)-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-metil-észter 20 ml metanolal képezett oldatát 4 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal 2 órán át visszafolyatató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Szokásos feldolgozás után 1,45 g (E)-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintáját dietil-éteres kristályosítás után nyerjük.

30 i) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,35 g (E)-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat 0,73 g 4-nitro-fenollal reagáltatunk 25 ml diklór-metánban, 0,99 g 1,3-diciklohexilkarbodiimid jelenlétében. 1,6 g (E)-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája dietil-éteres átkristályosítás után 114–115 °C-on olvad.

35 j) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,73 g (E)-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert 0,71 g (R)- α -metil-3-piridin-butánammal reagáltatunk 25 ml tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten egy éjjelen át. A terméket a fentiekben leírt módon izoláljuk, majd etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítjuk. 1,32 g [R-(E)]-3-(1-butil-7-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk, op.: 127–128 °C.

Analízis: $C_{28}H_{34}N_2O_2$ képletre:
számított: C: 78,10, H: 7,96, N: 6,51%,
talált: C: 77,79, H: 8,01, N: 6,55%.

20. példa

60 a) 6,5 g 1-butil-4-hidroxi-7-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észter, 7 ml metil-jodid és 5 g kálium-karbonát 65 ml acetonnal képezett oldatát szobahő-

mérsékleten 64 órán át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot 150 ml diklór-metán és 100 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 2-propanolból kristályosítjuk. 5,35 g 1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 44–45 °C.

- b) 8,3 ml N-metil-piperazin és 15 ml toluol oldatát 5 perc alatt 20,6 ml 3,4 mólos toluolos nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid-oldathoz (25 ml) csepegtetjük. A kapott oldatot keverés közben 4 g 1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észter és 50 ml toluol oldatához csepegtetjük –40 °C-on. A hűtőfűrdőt 5 óra múlva eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet –5 °C-on 45 percen át állni hagyjuk és ezután a reagens fölöslegét 30 ml tömény sósav lassú hozzáadásával megbontjuk. A reakcióelegyet 200 ml 1 n hideg sósavval hígítjuk, majd a fázisokat szétválasztjuk és a vizes réteget kétszer 150 ml toluollal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 1,35 g nyers 1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalin-karboxaldehidet kapunk.
- c) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,35 g 1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalin-karboxaldehid és 1,35 g metoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórán 10 ml diklór-metánnal képezett elegyét szobahőmérsékleten 42 órán át keverjük. A szokásos feldolgozás után kapott nyers észtert 25 ml metanolos és 4 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat oldatában oldjuk, majd 2 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A szokásos izolálás után 0,725 g (E)-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája dietil-éter és hexán elegyből történő kristályosítás után 174–176 °C-on olvad.
- d) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,71 g (E)-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat 0,35 g 4-nitro-fenollal reagáltatunk, 10 ml diklór-metánban, 0,475 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében. A szokásos feldolgozás és 2-propanolos kristályosítás után 1,17 g (E)-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert kapunk, op.: 144–145,5 °C.
- e) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 1 g (E)-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert 0,385 g (R)- α -3-piridin-butánaminnal reagáltatunk, 15 ml tetrahidrofuranban, szobahőmérsékleten, 17 órán keresztül. A terméket a szokásos módon izoláljuk. 0,65 g [R-(E)]-3-(1-butil-4,7-dimetoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk. Op.: 168–169 °C.

Analízis: $C_{29}H_{36}N_2O_3$ képletre:

számított: C: 75,62, H: 7,88, N: 6,08%,

talált: C: 75,33, H: 7,65, N: 6,12%.

21. példa

- a) A 18g) példában ismertetett eljárással analóg módon 50 g 1-fenil-pentanont 80,5 g dietil-szukcináttal reagáltatunk tercier-butanolban 60 °C-on, 6 órán át, 38 g kálium-tercier-butilát jelenlétében. Szokásos feldolgozás után olaj alakjában az izomer 3-etoxikarbonil-3-okténsavak keverékét kapjuk (81 g).

A kapott savkeveréket (79,4 g) 22,5 g nátrium-acetátot tartalmazó 500 ml ecetsavanhidridben 9 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben ciklizáljuk. Feldolgozás után a nyersterméket 2:1 arányú diklór-metán/hexános eleggyel feltöltött rövid szilikagél-oszlopon (650 g) vezetjük át. Olaj alakjában 60 g 4-acetoxi-1-butil-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk.

- b) A 18b) példában ismertetett eljárással analóg módon 60 g 4-acetoxi-1-butil-2-naftalin-karbonsav-etil-észter és 500 ml 1 mólos etanolos hidrogén-klorid elegyét 45 percen át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot hexánból kristályosítjuk. 46,6 g 1-butil-4-hidroxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk. Op.: 117–120 °C. A termék mintájának hexános átkristályosítása után 118–119 °C-on olvadó tiszta észtert kapunk.

- c) 27 g 1-butil-4-hidroxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észter, 17 ml metil-jodid, 13,8 g kálium-karbonát és 200 ml acetone elegyét 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A szokásos feldolgozás után kapott nyers terméket golyóshűtőn át ledesztilláljuk, 135–138 °C/13,3 Pa (0,1 Hgmm). Olaj alakjában 25,8 g 1-butil-4-metoxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észtert kapunk.

- d) A 20b) példában ismertetett eljárással analóg módon 8,6 g 1-butil-4-hidroxi-2-naftalin-karbonsav-etil-észter 100 ml toluollal képezett oldatát egy reagenssel reagáltatjuk, amelyet oly módon állítunk elő, hogy 19,6 ml N-metil-piperazint 49 ml 3,4 mólos nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid 90 ml toluollal képezett oldatához adunk –45 °C-on 2 óra alatt, majd az elegyet –15 °C-on 1 órán át keverjük. Szokásos feldolgozás után 7,5 g nyers aldehidet kapunk, amelyet 2-propanolból kristályosítunk. 4,1 g 1-butil-4-metoxi-2-naftalin-karboxaldehidet kapunk, op.: 51–52 °C.

- e) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 4,05 g 1-butil-4-metoxi-2-naftalin-karboxaldehid és 6 g (metoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórán 40 ml diklór-metánnal képezett elegyét szobahőmérsékleten 42 órán át keverjük. A szokásos módon izolált nyers termék kristályosítása után 4,1 g (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-metil-észtert kapunk, op.: 63–64 °C.

- f) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 4 g (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-metil-észter 20 ml metanollal képezett oldatát 5 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal egy órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Szokásos izolálás után 3,8 g (E)-3-(1-butil-4-meto-

xi-2-naftalenil)-2-propénsavat kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája dietil-éteres kristályosítás után 166–167 °C-on olvad.

- g) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 3,7 g (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsavat 1,99 g 4-nitro-fenollal reagáltatunk, 40 ml diklór-metánban, 2,7 g 1,3-diciklohexil-karodiimid jelenlétében. A nyers termék 2-propanolos kristályosítása után 4,63 g (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észter kapunk, op.: 121,5–122,5 °C.

- h) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,03 g (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észter és 0,83 g (R)- α -metil-3-piridin-butánamin 30 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A terméket szokásos módon izoláljuk. Etil-acetát és hexán elegyéből történő kristályosítás után 1,76 g [R-(E)]-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk, op.: 133–134 °C.

Analízis: $C_{28}H_{34}N_2O_2$ képletre:
számított: C: 78,10, H: 7,96, N: 6,51%,
talált: C: 78,18, H: 8,06, N: 6,49%.

22. példa

A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,21 g (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észter 20 ml tetrahidrofuranban 0,505 g 5-pirimidin-hexánaminval reagáltatunk. A reakciót szobahőmérsékleten egy éjjelen át, majd 50 °C-on másfél órán keresztül végezzük. A terméket szokásos módon izoláljuk és HPLC tisztításnak vetjük alá (etil-acetát). Etil-acetát és hexán elegyéből történő kétszeri kristályosítás után 0,86 g (E)-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[6-(5-pirimidinil)-hexil]-2-propénamidot kapunk, op.: 128–129 °C.

Analízis: $C_{28}H_{35}N_3O_2$ képletre:
számított: C: 75,47, H: 7,92, N: 9,43%,
talált: C: 75,52, H: 7,95, N: 9,40%.

23. példa

- a) A 18f) példában ismertetett eljárással analóg módon 20,5 g 3-etoxi-karbonil-4,4-bisz(3-metoxi-fenil)-3-buténsav és 100 ml tetrahidrofuran oldatához 57 ml 1 mólos tetrahidrofuranos borán-oldatot adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A szokásos feldolgozás után nyert nyersterméket HPLC tisztításnak vetjük alá [65:35 arányú dietil-éter/hexán elegy]. 15,4 g 2-(hidroxil-etil)-3,3-bisz(3-metoxi-fenil)-2-propénsav-etil-észter kapunk, op.: 102,5–103 °C.

- b) 3,8 ml dimetil-szulfoxid és 10 ml vízmentes diklór-metán oldatát keverés közben 4 ml oxalil-klorid és 80 ml diklór-metán hűtött (–60 °C alatt) oldatához adjuk keverés közben olyan ütemben, hogy a hőmérséklet –60 °C fölé ne emelkedjék. 15 perc elteltével 15 g 2-(hidroxil-etil)-3,3-bisz(3-metoxi-fenil)-2-propénsav-etil-észter és 20 ml diklór-metán oldatát adjuk hozzá, miközbe na hőmérsékletet –60 °C

alatt tartjuk. A reakciót 15 percen át folytatjuk, majd 27 ml trietil-amint adunk a lehűtött reakcióelegyhez, további 20 percen át keverjük, majd a hűtőfürdő eltávolítása után szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután 100 ml 2 n sósavat adunk hozzá, a rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist 25 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 14,8 g nyers aldehidet kapunk, amelyet 1 ml trifluor-ecetsavat tartalmazó 100 ml diklór-metánban oldunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át állni hagyjuk. Szokásos feldolgozás után 13 g nyers savat kapunk, amelyet HPLC tisztításnak vetünk alá (etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegye), 7 g 7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalinkarbonsav-etil-észtert kapunk, amely kevés (kb. 12%) megfelelő 5-metoxi-izomerrel szennyezett. A kapott terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

- c) 4,1 g nyers 7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalin-karbonsav-etil-észter, 20 ml metanol és 5 ml 4 n kálium-hidroxid-oldat elegyével képezett oldatát 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A metanol ledesztillálása után a maradékot vízzel hígítjuk és kétszer 25 ml éterrel extraháljuk. A vizes fázist megsavanyítjuk, háromszor 25 ml diklór-metánnal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 3,9 g 7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalin-karbonsavat kapunk. Toluol és hexán elegyéből történő kristályosítás után 3,05 g 164–168 °C-on olvadó savat kapunk.

- d) 10 ml 1 mólos tetrahidrofuranos borán-oldatot 0–5 °C-on 2 g nyers 7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalin-karbonsav és 10 ml tetrahidrofuran oldatához adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 1 n nátrium-hidroxid-oldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,75 g nyers 7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalin-metanolt kapunk.

- e) 1,75 g 7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalin-metanolt oxidálunk. Az oxidálószer a 18g) példában leírt módon készítjük el 0,62 ml oxalil-kloridból és 0,9 ml dimetil-szulfoxidból 14 ml diklór-metánban. Szokásos feldolgozás után 1,6 g 7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalin-karboxaldehidet kapunk.
- f) 1,6 g 7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalin-karboxaldehid és 2,1 g (etoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórán 15 ml diklór-metánnal képezett oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot 15 ml metanol és 4 n kálium-hidroxid-oldat elegyében oldjuk és visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 75 percen át forraljuk. A metanolt vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 15 ml vízzel hígítjuk és a semleges szennyezéseket háromszor 10 ml diklór-metánnal történő extrakcióval eltávolítjuk. A vizes fázist megsavanyítjuk és hatszor 25 ml diklór-me-

tánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,35 g nyers (E)-3-[7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsavat kapunk. Toluol és hexán elegyből történő kristályosítás után 1,03 g fenti sa-

- vat kapunk, op.: 198,5–202 °C.
- g) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,982 g (E)-3-[7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsavat 0,493 g 4-nitro-fenollal reagáltatunk 10 ml diklór-metánban, 0,606 g 1,3-diciklohexil-karbondiimid jelenlétében szobahőmérsékleten egy éjjelen át. A szokásos feldolgozás után 1,2 g (E)-3-[7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert kapunk.
- h) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,2 g (E)-3-[7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert 0,46 g 3-piridin-butánaminnal reagáltatunk 12 ml tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten 2 órán át. A szokásos módon izolált nyersterméket HPLC tisztításnak vetjük alá (etil-acetát), majd dietil-éterből kristályosítjuk. 0,83 g (E)-3-[7-metoxi-1-(3-metoxi-fenil)-2-naftalenil]-N-[4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk, op.: 108,5–110 °C.
- Analízis: $C_{30}H_{30}N_2O_3 \cdot 0,15H_2O$ képletre:
számított: C: 76,78, H: 6,51, N: 5,97, H_2O : 0,57%,
talált: C: 76,68, H: 6,51, N: 6,04, H_2O : 0,57%.

24. példa

- a) 83 ml 2 mólus pentil-magnézium-bromid-oldatot keverés közben 24,33 g 5-metoxi-1-indenon 100 ml vízmentes tetrahidrofuranal képezett lehűtött (–5 °C) oldatához adjuk és az elegyet szobahőmérsékleten másfél órán át keverjük. A reagens főlegét néhány jégdarab hozzáadásával megbontjuk, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 250 ml diklór-metán és 2 n sósav elegyében felvesszük és szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. A vizes fázist elválasztjuk, 150 ml diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 30 g nyers olajat kapunk, amelyet HPLC tisztításnak vetünk alá [2:5 arányú diklór-metán/hexán elegy]. Olaj alakjában 21,62 g 6-metoxi-3-pentil-1H-indént kapunk.
- b) A 14b) példában ismertetett eljárással analóg módon 21,6 g 6-metoxi-3-pentil-1H-indént egy reagenssel hozunk reakcióba, amelyet oly módon állítunk elő, hogy 10,25 ml foszfor-oxi-kloridot 70 ml dimetil-formamidhoz adunk –5 °C-on. A hűtőfűdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten másfél órán át keverjük. A reagens főlegét néhány jégdarabka, majd 5 perc múlva 70 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával megbontjuk. A reakcióelegyet 110 °C-on 10 percen át hevítjük, majd a fenti módon feldolgozzuk. A kapott nyers aldehidet HPLC tisztításnak vetjük alá [3:2 arányú diklór-metán/hexán elegy]. Olaj alakjában 8,6 g 6-metoxi-3-pentil-1H-2-indén-karboxaldehi-

det kapunk.

- c) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 8,5 g 6-metoxi-3-pentil-1H-2-indén-karboxaldehid és 18,8 g (metoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszforán 75 ml diklór-metánnal képezett elegyet szobahőmérsékleten 42 órán át keverjük. A szokásos módon kinyert nyers reakcióterméket HPLC tisztításnak vetjük alá [1:3 arányú dietil-éter/hexán elegy]. Olaj alakjában 6,4 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-1H-inden-2-il)-2-propénsav-metil-észtert kapunk.
- d) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 6 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-1H-inden-2-il)-2-propénsav-metil-észtert 40 ml metanolban 20 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben félórán át reagáltatunk. A szokásos feldolgozással kinyert nyersterméket etil-acetátból kristályosítjuk. 4,2 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-1H-inden-2-il)-2-propénsavat kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája etil-acetát és hexán elegyből történő átkristályosítás után 165–166 °C-on olvad.
- e) 1,43 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-1H-inden-2-il)-2-propénsav és 15 ml toluol szuszpenzióját 0 °C-on 1,09 ml oxalil-klorid 5 ml toluollal képezett oldatával cseppenként elegyítjük és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percen át keverjük. Az elegyet vákuumban térfogatának kb. felére bepároljuk, majd a nyers savklorid kapott oldatát keverés közben 0,825 g (R)- α -metil-3-piridin-butánamin 25 ml toluollal képezett hűtött (–75 °C) oldatához csepegtetjük. A hűtőfűdőt eltávolítjuk, majd az elegyet másfél óra múlva szobahőmérsékleten 50 ml toluollal hígítjuk és 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A toluolos réteget kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot dietil-éter és hexán elegyből kétszer kristályosítjuk. 1,55 g [R-(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-inden-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk. Op.: 104–105,5 °C.
- Analízis: $C_{28}H_{36}N_2O_2$ képletre:
számított: C: 77,74, H: 8,39, N: 6,47%,
talált: C: 77,73, H: 8,40, N: 6,55%.

25. példa

- a) 45 g nátrium-3-metoxi-tiofenolat és 100 ml víz oldatához keverés közben 20 perc alatt 54,4 g 1-brom-2-heptanont csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd kétszer 250 ml dietil-éterrel extraháljuk, az éteres extraktumokat kétszer 100 ml vízzel és kétszer 100 ml 1 n sósavval mossuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 71 g nyers 1-(3-metoxi-fenil-tio)-2-heptanont kapunk.
- 65 g terméket keverés közben 30 perc alatt –10 °C-on kénsavhoz adunk. A reakcióelegyet 30 percen át –5 °C-on keverjük, majd 200 g jéggel óvatosan hígítjuk, a keletkező szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A nyerstermék hexános kristályosítása

után 18,4 g 6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tiofént kapunk. Op.: 43–45 °C. A termék analitikai tisztaságú mintája hexános átkristályosítás után 45–47 °C-on olvad.

b) A 14b) példában ismertetett eljárással analóg módon 9,37 g 6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tiofént egy reagenssel reagáltatunk, amelyet oly módon készítünk el, hogy 4,1 ml foszfor-oxi-kloridot 25 ml dimetil-formamidhoz adunk –5 °C-on. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át és 45 °C-on egy éjjelen át keverjük. A reagens fölöslegét oly módon bontjuk meg, hogy néhány jégdarabkát, majd 5 perc elteltével 50 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 110 °C-on 10 percen át melegítjük, majd a szokásos feldolgozás után nyert nyers aldehidet (9g) hexánból kristályosítjuk. 7,83 g 6-metoxi-3-pentil-2-benzo[b]tiofén-karboxaldehidet kapunk, op.: 44–46 °C. Éteres átkristályosítás után 48,5–50 °C-on olvadó tiszta aldehidet kapunk.

c) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 7,37 g 6-metoxi-3-pentil-2-benzo[b]tiofén-karboxaldehid és 9,7 g (metoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszforán 100 ml diklór-metánnal képezett oldatát szobahőmérsékleten 42 órán át keverjük. A szokásos feldolgozással nyert nyers terméket hexánból kristályosítjuk. 7,6 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-2-propénsav-metil-észtert kapunk, op.: 49–50 °C.

d) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 7,45 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-2-propénsav-metil-észtert 40 ml metanolban 25 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 15 percen át forralunk, majd a szokásos izolálás után 7,1 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-2-propénsavat kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája 2-propanolos kristályosítás után 209–210 °C-on olvad.

e) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 7 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-2-propénsavat 70 ml diklór-metánban 4,8 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében 3,6 g 4-nitro-fenollal reagáltatunk. A nyers reakcióterméket diklór-metán és 2-propanol elegyéből kristályosítjuk. 8,1 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert kapunk, op.: 111–113 °C.

f) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 4,25 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert 40 ml tetrahidrofuranban 1,64 g (R)- α -metil-3-piridin-butá-naminnal reagáltatunk. A terméket szokásos módon izoláljuk és a nyers amidot etil-acetáttól kristályosítjuk. 3,7 g [R-(E)]-6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk, op.: 132–133 °C.

Analízis: $C_{27}H_{34}N_2O_2$ képletre:

számított: C: 71,96, H: 7,61, N: 6,22, S: 7,11%,

talált: C: 72,18, H: 7,11, N: 6,27, S: 7,16%.

26. példa

a) 51,5 g 2-klór-3-oxo-oktánsav és 35 g nátrium-3-metoxi-fenolat 250 ml benzollal képezett elegyet 7 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A lehűtött reakcióelegyet kétszer 250 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, a szerves fázist bepároljuk. A barna olaj alakjában visszamaradó nyers terméket (70 g) HPLC tisztításnak vetjük alá (dietyl-éter és hexán 1:19 arányú elegye). Színtelen olaj alakjában 30,45 g 3-oxo-2-(3-metoxi-fenoxi)-oktánsav-etil-észtert kapunk.

21,5 g fenti terméket egy óra alatt –10 °C-on keverés közben 22 ml kénsavhoz adunk. A reakcióelegyet egy órán át –10 °C-on keverjük, majd óvatosan 400 g jeget adunk hozzá és kétszer 400 ml dietyl-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers reakcióterméket hexánból kristályosítjuk. 10,86 g 6-metoxi-3-pentil-2-benzofurán-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 38–41 °C.

b) A 20b) példában ismertetett eljárással analóg módon 33,6 ml 3,4 mólos toluolos nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid és 30 ml toluol 13,5 ml N-metil-piperazinnal előkezelt oldatát –45 °C-on 30 percen át 6 g 6-metoxi-3-pentil-2-benzofurán-karbonsav-etil-észter 90 ml toluollal képezett oldatával reagáltatjuk. A korábban ismertetett feldolgozás után olaj alakjában 4,82 g 6-metoxi-3-pentil-2-benzofurán-karboxaldehidet kapunk.

c) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 4,82 g 6-metoxi-3-pentil-2-benzofurán-karboxaldehid és 6,7 g (karbonil-metilén)-trifenil-foszforán 75 ml diklór-metánnal képezett oldatát szobahőmérsékleten 42 órán át keverjük. A nyers reakcióterméket HPLC tisztításnak vetjük alá (dietyl-éter és hexán 1:12 arányú elegye). Olaj alakjában 4,55 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofurán-2-il)-2-propénsav-metil-észtert kapunk.

d) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 4,25 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofurán-2-il)-2-propénsav-metil-észtert 25 ml metanolban 15 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal 75 percen át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forralunk. A nyers reakcióterméket etil-acetáttól kristályosítjuk. 3,6 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofurán-2-il)-2-propénsavat kapunk, op.: 146–147 °C.

e) A 14f) példában ismertetett eljárással analóg módon 3,35 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofurán-2-il)-2-propénsavat 1,8 g 4-nitro-fenollal reagáltatunk, 35 ml diklór-metánban, 2,42 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében. A nyers terméket 2-propanolból kristályosítjuk. 4,1 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofurán-2-il)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert kapunk, op.: 120–121,5 °C.

f) A 14g) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,05 g (E)-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofurán-2-il)-2-propénsav-4-nitro-fenil-észtert 25 ml tetrahidrofuranban 0,825 g (E)- α -metil-3-piridin-butá-

naminnal reagáltatunk. A terméket a szokásos módon izoláljuk és a nyers amidot etil-acetát/hexán elegyéből kristályosítjuk. A kapott [R-(E)]-3-(6-metoxi-pentil-benzofuran-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid 122–124 °C-on olvad.

Analízis: $C_{27}H_{30}N_2O_3$ képletre:
számított: C: 74,62, H: 7,89, N: 6,45%,
talált: C: 74,69, H: 7,77, N: 6,37%.

27. példa

a) 9,8 g 3-metoxi-N-metil-anilin és 6,2 g 2-klór-3-oxo-oktán-nitril 25 ml etanollal képezett oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 17 órán át forraljuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 100 ml diklór-metánban oldjuk és háromszor 50 ml 1 n sósavval mossuk, az egyesített szerves fázisokat kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC tisztításnak vetjük alá [3:7 arányú dietil-éter/hexán elegy]. Olaj alakjában 6,42 g 2-(3-metoxi-N-metil-anilino)-3-oxo-oktán-nitrilt kapunk.

A fenti terméket 15 ml trifluor-ecetsavban oldjuk és az oldatot egy éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot 100 ml diklór-metán és 100 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A szerves fázist kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot HPLC tisztításnak vetjük alá (dietil-éter és hexán 1:1 arányú elegye). Olaj alakjában 6-metoxi-1-metil-3-pentil-2-indol-karbonitrilt kapunk.

b) 8,5 ml 1,5 mólos toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot keverés közben 2,85 g 6-metoxi-1-metil-3-pentil-2-indol-karbonitril és 25 ml vízmentes toluol hűtött (–40 °C) oldatához adunk. A hűtőfűtőt 10 perc múlva eltávolítjuk, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd óvatosan 45 percen át melegítjük, majd lehűtjük, 75 ml toluollal hígítjuk és a rétegeket elválasztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 2,81 g 6-metoxi-1-metil-3-pentil-2-indol-karboxaldehydet kapunk.

c) A 14d) példában ismertetett eljárással analóg módon 1,5 g 6-metoxi-1-metil-3-pentil-2-indol-karboxaldehyd és 2,13 g (metoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórán 25 ml diklór-metánal képezett elegyét szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. A reakcióelegyet a szokásos módon dolgozzuk fel. Olaj alakjában 2 g (E)-3-(6-metoxi-1-metil-3-pentil-indol-2-il)-2-propénsav-metil-észtert kapunk.

d) A 14e) példában ismertetett eljárással analóg módon 2 g (E)-3-(6-metoxi-1-metil-3-pentil-indol-2-il)-2-propénsav-metil-észtert 25 ml metanolban 3 ml 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 2,5 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forralunk. A nyers reakcióterméket szokásos módon izoláljuk. 0,91 g (E)-3-(6-metoxi-1-metil-3-pentil-indol-2-il)-2-propénsavat kapunk. A termék analitikai tisztaságú

mintája dietil-éteres kristályosítás után 157–158 °C-on olvad.

e) A 24e) példában ismertetett eljárással analóg módon a (E)-3-(6-metoxi-1-metil-3-pentil-indol-2-il)-2-propénsavat 25 ml toluolban 0,8 ml oxalil-klorid 3 ml toluollal képezett oldatával 1 órán át 0 °C-on keverjük. A reakcióelegyet vákuumban térfogatának kb. felére bepároljuk, majd a nyers savklorid kapott oldatát keverés közben 0,535 g (R)- α -etil-3-piridin-butánamin és 0,85 ml trietil-amin 15 ml toluollal képezett, lehűtött (–75 °C) oldatához adjuk. A hűtőfűtőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel. A nyers-terméket HPLC tisztításnak vetjük alá [1:66 arányú trietil-amin/etil-acetát elegy]. Az izolált amidot etil-acetátból kristályosítjuk. 0,9 g [R-(E)]-3-(6-metoxi-1-metil-3-pentil-indol-2-il)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamidot kapunk. Op.: 147–148 °C.

Analízis: $C_{29}H_{39}N_3O_2$ képletre:
számított: C: 75,45, H: 8,52, N: 9,10%,
talált: C: 75,32, H: 8,75, N: 9,30.

28. példa

Inhalációs aeroszol készítmény (oldat) előállítás

Sor-szám	Komponens	Mennyiség, tömeg%
1.	[R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	1,0
2.	Etil-alkohol	30,0
3.	Aszkorbinsav	0,5
4.	Freon 12	54,8
5.	Freon 114	13,7
	Össztömeg:	100,0

Előállítási eljárás:

1. Az 1. és 3. sz. komponenst a 2. sz. komponensben oldjuk.

2. Az 1. lépésnél kapott oldatot megfelelő üvegbe töltjük, szelepet szerelünk rá és a zárható tartányhoz kapcsoljuk.

3. A tartányt a 4. és 5. sz. komponens 80:20 arányú elegyének nyomása alá helyezzük.

Megjegyzés: Olyan szelepet alkalmazunk, amelyet egy adagban 25–100 μ l oldatot bocsát ki.

29. példa

Sor-szám	Komponens	Mennyiség, tömeg%
1.	[R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	1,0
2.	Szorbitán-trioleát	0,5
3.	Freon 12	64,0
4.	Freon 11	18,5
5.	Freon 114	16,0
	Össztömeg:	100,0

Előállítási eljárás:

1. Az 1. és 2. sz. komponenst a 4. sz. komponensbe keverjük és homogenizáljuk.

2. Az 1. lépésnél kapott koncentrátum-szuszpenziót megfelelő üvegbe töltjük, szelepet szerelünk rá és lezárható tartányhoz kapcsoljuk.

3. A tartányt a 3. és 5. sz. komponens 80:20 arányú keverékének nyomása alá helyezzük.

Megjegyzés: Olyan szelepet alkalmazunk, amely egy adagban 25–100 µl oldatot bocsát ki.

30. példa

Tabletta készítése

Sor-száma	Komponens	Mennyiségmg/tabletta,	
		100 mg	500 mg
1.	[R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	100	500
2.	Laktóz	30	150
3.	Előzselatinált keményítő	6	30
4.	Mikrokristályos cellulóz	30	150
5.	Magnézium-sztearát	1	6
	Össztömeg:	165	836

Előállítási eljárás:

1. Az 1–4. sz. komponenst összekeverjük és vízzel granuláljuk.

2. A granulátumot 50 °C-on szárítjuk.

3. A granulátumot megfelelő őrlőberendezésen átvezetjük.

4. Az 5. sz. komponenst hozzáadjuk és 3 percen át keverjük; a kapott keveréket megfelelő présen tablettákká préseljük.

31. példa

Tabletta készítése

Sorszám	Komponens	Mennyiség,mg/tabletta			
1.	[R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	0,1	0,5	5,0	25,0
2.	Vízmentes laktóz	106,99	106,5	102,0	118,0
3.	Avicel	15,0	15,0	15,0	25,0
4.	Módosított keményítő	7,0	7,0	7,0	10,0
5.	Magnézium-sztearát	1,0	1,0	1,0	2,0
	Össztömeg:	130,0	130,0	130,0	180,0

Előállítási eljárás:

1. Az 1. sz. komponenst megfelelő oldószerben (pl. alkoholban) oldjuk.

2. Az 1. lépésnél kapott oldatot a 2. sz. komponensre porlasztjuk és szárítjuk.

3. A 3. és 4. sz. komponenst hozzáadjuk és 10 percen át keverjük.

4. A magnézium-sztearátot hozzáadjuk, 3 percen át keverjük, majd megfelelő berendezésen tablettákká préseljük.

32. példa

Kapszula készítése

Sor-szám	Komponens	Mennyiség,mg/kapszula	
		100 mg	500 mg
1.	[R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	100	500

2.	Kukoricakeményítő (előzselatinált)	8	40
3.	Módosított keményítő	4	20
4.	Talkum	4	20
5.	Magnézium-sztearát	1	2
	Össztömeg:	117	582

Gyártási eljárás:

1. Az 1., 2. és 3. sz. komponenst összekeverjük és vízzel nedves granulátumot készítünk, amelye 45 °C-on egy éjjelen át szárítunk.

2. Megfelelő szitán és őrlőberendezésen való átvezetéssel őrljük.

3. A 4. és 5. sz. komponenst hozzáadjuk, 5 percen át keverjük, majd megfelelő kapszulákba töltjük.

33. példa
Kapszula készítése

Sorszám	Komponens	Mennyiség, mg/kapszula			
1.	[R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid	0,01	0,5	5,0	25,0
2.	Laktóz	168,99	168,5	159,0	123,0
3.	Kukoricakeményítő	20,0	20,0	25,0	35,0
4.	Talkum	10,0	10,0	10,0	15,0
5.	Magnézium-sztearát	1,0	1,0	1,0	2,0
	Össztömeg:	200,0	200,0	200,0	200,0

Gyártási eljárás:

1. Az 1., 2. és 3. sz. komponenst megfelelő keverőberendezésben 30 percen át keverjük.

2. A 4. és 5. komponenst hozzákeverjük és 3 percen át keverjük.

3. A keveréket megfelelő kapszulákba töltjük.

34. példa

0,5%-os krém előállítás

Komponens	Mennyiség g/kg	Előnyös tartomány
[R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid (3% felesleg)	5,15	—
Gliceril-monosztearát	100,0	80–120
Poliszorbát 60	20,00	
Cetil-alkohol	50,00	40–60
Vazelin	70,00	50–90
Metil-paraben	1,50	1,25–1,75
Propil-paraben	0,50	0,4–0,6
Propilenglikol	200,00	150–250
Tisztított víz	568,05	475–575

Össztömeg: 1015,20

Az alábbi példákban az (V) általános képletű kiindulási anyagok előállítását mutatjuk be.

1. példa

26 g bisz(trifenil-foszfín)palládium-dikloridot és 2,28 g réz(I)jodidot inert atmoszférában keverés közben 311,2 g (RS)-4-pentil-2-ol, 556,8 g 3-bróm-piridin és 665 ml trietil-amin 1,81 ml diklór-metánnal képezett oldatához adunk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 75 percen át keverjük, az enyhén exoterm reakció következtében a hőmérséklet forráspontra emelkedik, majd az enyhe forrás alábbhagyása után (40 perc) a reakcióelegyet külső melegítéssel további 5 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd 1 liter vizet és 500 g jéget, végül 420 ml tömény sósavat adunk hozzá és néhány percen át továbbfolytatjuk a keverést. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes réteget négyszer 1 liter diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves fázisokat 1 liter 1 n sósavval mossuk. Az eredeti vizes fázist 500 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük és a

második vizes fázist 200 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd mindkét vizes fázist egyszer 2 liter illetve háromszor 1 liter diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és állandó tömegig vákuumban bepároljuk. Borostyánszínű olaj alakjában 477,3 g nyers (RS)- α -metil-4-(3-piridinil)-3-butin-1-olt kapunk.

20 b) Az előző bekezdés szerint előállított nyers (RS)- α -metil-4-(3-piridinil)-3-butin-1-olt 3,5 liter etanolban 20 g platina-oxid jelenlétében szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. A hidrogénfelvétel abbamaradása után a katalizátort leszűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó olajat golyóshűtőn ledesztilláljuk (115–120 °C/13,3 Pa, 0,1 Hgmm). 420,5 g (RS)- α -metil-3-piridin-butanolt kapunk.

30 c) 218,6 g oxalil-klorid és 1,5 liter vízmentes diklór-metán oldatát keverés közben argon-atmoszférában –75 °C-ra hűtjük, majd 141 g vízmentes dime-til-szulfoxid és 200 ml diklór-metán elegyét csepegtetjük hozzá 75 perc alatt olyan ütemben, hogy a hőmérséklet –72 °C fölé ne emelkedjék. Az elegyet –75 °C-on 10 percen át keverjük, majd 271,5 g (RS)- α -metil-3-piridin-butanol 125 ml diklór-metánnal képezett oldatát csepegtetjük be 55 perc alatt, miközben a hőmérsékletet –70 °C alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet –75 °C-on további 30 percen át keverjük, majd 520 ml trietil-amin adunk hozzá 65 perc alatt, miközben a hőmérsékletet –65 °C és –70 °C között tartjuk. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük.

40 Ezután 1 liter vizet adunk hozzá és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes réteget kétszer 800 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves fázist és az extraktumokat 800 ml 1,5 n nátrium-hidroxid-oldattal és 800 ml 10%-os nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az egyesített szerves rétegeket kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. 266 g nyers ketont kapunk, amelyet ledesztillálunk. 248,6 g 5-(3-piridinil)-2-pentanont kapunk, fp.: 100–102 °C/26,7 Pa (0,2 Hgmm).

50 d) 248,5 g 5-(3-piridinil)-2-pentanont, 95,85 g nátrium-ciano-bór-hidrid és 1170 g ammónium-acetát 5,3 l vízmentes metanollal képezett elegyét szobahőmérsékleten 8 napon át keverjük, majd 3 liter metanolt vákuumban ledesztillálunk (belső hőmérséklet kb. 30 °C). A reakcióelegyet jégfűrdőn lehűt-

jük és 2 óra alatt 3,81 liter 6 n sósavat csepegtetünk be. Az elegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd 2 liter 12,5 n nátrium-hidroxid-oldattal erősen meglúgosítjuk és egyszer 2 liter, majd kétszer 1 liter diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. 244 g világosbarna olajat kapunk, amelyet ledesztillálva 205 g (RS)- α -metil-3-piridin-butánamint nyerünk, fp. 95–100 °C/20 Pa/0,15 Hgmm).

II. példa

- a) 2,42 ml metánszulfonil-klorid 10 ml diklór-metánnal képezett oldatát inert atmoszférában keverés közben 5,0 g (RS)- α -metil-3-piridin-butanol és 6,2 ml trietil-amin 50 ml vízmentes diklór-metánnal képezett, -40 °C-ra hűtött oldatához adunk. A reakcióelegyet 30 perc múlva 0 °C-ra hagyjuk felmelegedni, majd kis jégdarabkát adunk hozzá és az elegyet jégfürdőn további 15 percen át keverjük. Az oldatot háromszor 15 ml vízzel, kétszer 15 ml nátrium-hidroxid-oldattal és 10 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. 7,2 g (RS)-metánszulfonsav-5-(3-piridinil)-2-pentil-észtert kapunk.
- b) 2,5 g (RS)-metánszulfonsav-5-(3-piridinil)-2-pentil-észter, 0,832 g nátrium-azid, 1,5 ml víz és 15 ml dimetil-formamid elegyét argon-atmoszférában 50 °C-on 150 percen át keverjük. A lehűtött oldatot 40 ml vízzel hígítjuk és háromszor 30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat kétszer 20 ml vízzel mossuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 1,76 g (RS)-3-(4-azido-pentil)-piridint kapunk.
- c) 0,9 g (RS)-3-(4-azido-pentil)-piridint 25 ml etanolban 0,05 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 345 kPa nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort 105 perc múlva kiszűrjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 0,69 g szintelen olajat kapunk s ezt a nyersteget ledesztillálva 0,57 g (RS)- α -metil-3-piridin-butánamint nyerünk.

III. példa

- a) 86,3 g (RS)-4-bróm-2-metil-butánsav-etil-észter és 104,9 g trifetil-foszfín 600 ml toluollal képezett oldatát 4 napon át keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakció előrehaladásával a foszfónium-bromid az oldattól olaj alakjában elválik. A reakcióelegyet lehűtjük, a felül elhelyezkedő toluolos réteget dekantáljuk és 500 ml friss toluolra cseréljük le. Az elegyet 30 percen át keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük és a toluolos fázist újra dekantáljuk. Ezt a műveletet egyszer megismételjük. A visszamaradó olajat vákuumban szárítjuk. Viszkózus olaj alakjában 187 g (RS)-3-etoxi-karbonil-butil-trifenil-foszfónium-bromidot kapunk.
- b) 10,56 g nátrium-hidrid (60%-os olajos diszperzió) és 1000 ml vízmentes dimetil-szulfoxid oldatát keve-

rés közben 70 °C-on a hidrogén-fejlődés abbamaradásáig melegítjük (30 perc), majd az oldatot 0 °C-ra hűtjük és (RS)-3-etoxikarbonil-butil-trifenil-foszfónium-bromid 200 ml dimetil-szulfoxiddal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 20,8 ml 3-piridin-karboxaldehidnek 100 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Az elegyet jegesvízzel hígítjuk és hatszor 150 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat négyszer 400 ml 0,5 n sósavval extraháljuk. A savas fázisokat 125 ml trietil-aminnal meglúgosítjuk és ötször 150 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. 34 g nyersteget kapunk, amelyet kezdeti tisztításként HPLC kezelésnek vetünk alá (3:2 arányú éter-hexán elegy). A (Z)- és (E)-izomer 4:1 arányú keverékét kapjuk (11,9 g). Az izomer-keverék HPLC szétválasztása után 6,77 g [(RS)-Z]-2-metil-5-(3-piridinil)-4-penténsav-etil-észtert és 3 g, [(RS)-Z]-2-metil-5-(3-piridinil)-4-penténsav-etil-észterből és (E)-izomerjéből álló keveréket kapunk.

- c) 5,5 g 1:1 arányú [(RS)-E]- és [(RS)-Z]-2-metil-5-(3-piridinil)-4-penténsav-etil-észter keverékét 100 ml etanolban 0,4 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A hidrogénfelvétel abbamaradása után a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. 5,33 g (RS)- α -metil-3-piridin-pentánsav-etil-észtert kapunk.
- d) 5,3 g (RS)- α -metil-3-piridin-pentánsav-etil-észter, 35 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat és 35 ml metanol elegyét 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a metanol nagy részét vákuumban eltávolítjuk. Az oldatot 100 ml vízzel hígítjuk és háromszor 35 ml diklór-metánnal extraháljuk. A vizes réteget 35 ml 1 n sósavval semlegesítjük és háromszor 30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 3,47 g (RS)- α -metil-3-piridin-pentánsavat kapunk.
- e) 1,93 g (RS)- α -metil-3-piridin-pentánsav, 2,21 ml difetil-foszfóril-azid és 1,4 ml trietil-amin 10 ml tercier-butanollal képezett oldatát argon-atmoszférában keverés közben egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 100 ml diklór-metánban oldjuk és kétszer 50 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A vizes réteget 50 ml diklór-metánnal mossuk. Az egyesített szerves extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. 2,45 g nyersteget kapunk, amelyet HPLC tisztításnak vetünk alá (etil-acetát). Szintelen olaj alakjában 2,2 g (RS)-[1-(metil-4-(3-piridinil)-butil]-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észtert kapunk.
- f) 2,1 g (RS)-[1-(metil-4-(3-piridinil)-butil]-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észter 25 ml 1 n sósavval képezett oldatát gzfürdőn 75 percen át hevítjük,

majd lehűtjük és 50 ml éterrel extraháljuk. A vizes fázist argon-atmoszférában 6 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük és kétszer 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. Desztilláció után 1,25 g (RS)- α -metil-3-piridin-butánamint kapunk, fp.: 95–100 °C/26,7 Pa, 0,2 Hgmm.

IV. példa

- a) 10,6 g (RS)- α -metil-3-piridin-butanol és 30 ml acetonitril elegyéhez 20 ml kénsavat adunk. A reakcióelegyet 2 órán át 50 °C-on keverjük, majd 500 g jég és 400 ml 4 n nátrium-hidroxid-oldat elegyébe öntjük és kétszer 150 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. 6 g nyers terméket kapunk, amelyet HPLC tisztításnak vetünk alá [1:49 arányú metanol/etil-acetát elegy]. 2,9 g (RS)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-acetamidot kapunk, op.: 70–71,5 °C.
- b) 2,06 g (RS)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-acetamid és 50 ml 6 n sósav oldatát 22 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A lehűtött reakcióelegyet argon-atmoszférában 30 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldat óvatos hozzáadásával meglúgosítjuk és kétszer 75 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,43 g (RS)- α -metil-3-piridin-butánamint kapunk.

V. példa

- a) 281,5 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid és 400 ml dimetil-formamid oldatát keverés közben 204 g (RS)- α -metil-3-piridin-butánamin, 198,4 g (R)-mandulasav és 209,75 g 1-hidroxi-benzotriazol 1400 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához adjuk, miközben a hőmérsékletet jeges acetonos fürdővel történő időnkénti hűtéssel –10 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet –5 °C-on 4 órán át, majd szobahőmérséklete negy éjjelen keresztül keverjük, végül 2 órán át 0 °C-on hűtjük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük, kétszer 150 ml hideg dimetil-formamiddal és kétszer 30 ml etil-acetáttal mossuk. A terméket [ez 1,3-diciklohexil-karbamid és a kevésbé oldható (R^xR)-mandulasavamid keveréke] 2 liter 1 n sósavban felvesszük és szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldhatatlan 1,3-diciklohexil-karbamidot szűrővel eltávolítjuk és 200 ml híg sósavval és vízzel mossuk. A szűrletet meglúgosítjuk és a kapott anyagot szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 64,4 g [R-(R^xR^x)]- α -hidroxi-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-benzol-acetamidot kapunk [(R^xR)-mandulasavamid], op.: 144–146 °C, $[\alpha]^{25}_D = -27,8^\circ$ (c=1,0, metanol).
- Az eredeti anyalúgokat és mosófolyadékokat vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 2 liter 1,5 n nátrium-hidroxid-oldatban diszpergáljuk és egyszer 2 liter, majd kétszer 1 liter diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat kétszer 800 ml 1 n nátrium-

hidroxid-oldattal, majd egyszer 15 liter és kétszer 750 ml 1 n sósavval mossuk. Az egyesített savas vizes fázisokat 350 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és egyszer 2 liter, majd kétszer 1 liter diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. 280 g, az (S^xR)-diasztereomerben feldúsított (kb. 3:2) mandulasavamidot kapunk. A maradékot 2-propanolból háromszor kristályosítjuk. 74,1 g kevésbé oldható (R^xR)-mandulasavamidot kapunk, op.: 144–146 °C.

A két végső kristályosítási lépés anyalúgját egyesítjük, bepároljuk és a maradékot 2-propanolból kétszer kristályosítjuk. 7,2 g további (R^xR)-diasztereomert kapunk, op.: 143–145 °C.

A [R-(R^xR^x)]- α -hidroxi-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-benzol-acetamid három generációjának összkitermelése 145,6 g (78,5%).

- b) 70,5 g 5-(3-piridinil)-2-pentanon és 53,5 g (R)-(+)- α -metil-benzil-amin 700 ml toluollal képezett, 1,8 g p-toluolszulfonsavat tartalmazó oldatát visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 17 órán át forraljuk. A reakcióban képződő vizet Dean-Stark feltét segítségével eltávolítjuk. A lehűtött oldatot 70 g Raney-nikkel jelenlétében szobahőmérsékleten 345 kPa nyomáson hidrogénezzük. Az elméleti hidrogénmennyiség kb. 50%-ának felvétele után a reakció gyakorlatilag leáll. Az elhasznált katalizátort eltávolítjuk és 70 g friss Raney-nikkelre cseréljük le, majd a hidrogénezést a hidrogénfelvétel leállásáig folytatjuk. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet 250 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, majd szárítjuk és bepároljuk. 106 g olajos maradékot nyerünk, amely HPLC analízis szerint fő-komponensként (kb. 68%) [R-(R^xR)]-N-[1-metil-(3-piridinil)-butil]- α -metil-benzil-amin és 13% megfelelő (S^xR)-diasztereomert tartalmaz.
- A fenti keveréket (105 g) 1 liter etanolban 21 g 20%-os, szénre felvitt palládium-dihidroxid jelenlétében 50 °C-on 172 kPa nyomáson összesen 51 órán át hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet bepároljuk és a maradékot ledesztilláljuk. 33,6 g, az (R)-enantiomerben dús α -metil-3-piridin-butánamint kapunk.

- 33 g fenti feldúsított amin, 33 g 1-hidroxi-benzotriazol és 31,22 g (R)-mandulasav 350 ml dimetil-formamiddal képezett, lehűtött (–5 °C) oldatához 44,26 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid 150 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát adjuk és az elegyet –5 °C-on 18 órán át keverjük. A kiváló diciklohexil-karbamidot leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot 300 ml hideg 2 n nátrium-hidroxid-oldatban felveszszük. A kiváló szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk, híg nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk, majd 500 ml 2 n sósavban oldjuk. A savas oldatot háromszor 150 ml diklór-metánnal extraháljuk a semleges szennyezések eltávolítása céljából, majd 10 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és hatszor 300 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat bepároljuk. 55 g szilárd maradékot nyerünk, amelyet etanolból kristályosítunk. 25,6 g [R-(R^xR)]-

α -hidroxi-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-fenil-acetamidot kapunk, op.: 141–143 °C. Az anyalúgokból további fenti terméket kapunk (1,3 g, op.: 141–143 °C).

c) 145 g [R-(R^R)]- α -hidroxi-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-fenil-acetamid 900 ml 6 n sósavval képezett oldatához 80 ml tömény sósavat adunk, majd 2 napon át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószer nagy részét vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot argon-atmoszférában 10 n nátrium-hidroxid-oldattal kifejezetten meglúgosítjuk és egyszer 1,2 liter, majd kétszer 600 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket ledesztilláljuk. 78,5 g R- α -etil-3-piridin-butánamint kapunk, fp.: 95 °C/26,7 Pa, 0,2 Hgmm.

VI. példa

- a) Az I. példa a) bekezdésében leírt körülmények között 395 g 3-bróm-piridint és 259,3 g (RS)-5-hexin-3-olt 1,5 liter diklór-metánban 418 ml trietil-amin, 17,56 g bisz(trifenil-foszfín)-palládium-diklorid és 1,7 g rész(I)jodid jelenlétében reagáltatunk. A szokásos feldolgozás után barna olaj alakjában 361,5 g nyers (RS)- α -etil-4-(3-piridinil)-3-butin-1-olt kapunk.
- b) 361,5 g nyers (RS)- α -etil-4-(3-piridinil)-3-butin-1-olt az Ib) példában ismertetett eljárással analóg módon 15 g platina-oxid jelenlétében 3 liter etanolban szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. A termék desztillációja után 357 g [RS]- α -etil-3-piridin-butanolt kapunk, színtelen olaj alakjában, fp.: 120–130 °C/13,3 Pa (0,1 Hgmm).
- c) 356,6 g (RS)- α -etil-3-piridin-butanolt az Ic) példában ismertetett eljárással analóg módon 211,7 g oxalil-klorid és 170 g dimetil-szulfoxid 1,75 liter diklór-metánban végzett reakciójával elkészített elegyhez adunk. A reakcióelegyhez 630 ml trietil-amin adunk, majd szokásos módon dolgozzuk fel. 347,6 g nyersterméket nyerünk, amelyet ledesztillálva 327,9 g 6-(3-piridinil)-3-hexanont kapunk, fp.: 110–115 °C/13,3 Pa.
- d) 372,9 g 6-(3-piridinil)-3-hexanont az Id) példában ismertetett eljárással analóg módon 116,5 g nátrium-ciano-bór-hidriddel és 1426 g ammónium-acetáttal reagáltatunk, 6,5 liter vízmentes metanolban, szobahőmérsékleten, 3 napon át. A reakcióelegyhez 4,5 liter 6 n sósavat adunk, majd egy éjjelen át keverjük. A nyerstermék ledesztillálása után 289,4 g (RS)- α -etil-3-piridin-butánamint kapunk, fp.: 95–100 °C/13,3 Pa.

VII. példa

- a) Az Va) példában ismertetett eljárással analóg módon 367,4 g 1,3-diciklohexil-karbodiimid és 500 ml dimetil-formamid oldatát keverés közben 289 g (RS)- α -etil-3-piridin-butánamin, 259 g (R)-mandulasav és 274 g 1-hidroxi-benzotriazol 1,7 liter dimetil-formamiddal képezett oldatához adunk, mi-

közben a hőmérsékletet az adagolás alatt –10 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet –5 °C-on 3 órán át, majd szobahőmérsékleten egy éjjelen keresztül keverjük és utána 2 órán át 0 °C-on hűtjük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük és egymásután háromszor 150 ml hideg dimetil-formamiddal és háromszor 200 ml etil-acetáttal mossuk. A szilárd anyagot [1,3-diciklohexil-karbamid és a kevésbé oldható (R^R)-mandulasavamid keveréke] 2 liter 1 n sósavban felveszük és szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Az oldhatatlan 1,3-diciklohexil-karbamidot szűrővel eltávolítjuk és 200 ml híg sósavval és vízzel mossuk. A szűrletet meglúgosítjuk, a kiváló kristályos anyagot szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 195,4 g [R-(R^R,R^R)]- α -hidroxi-N-[1-(etil-4-(3-piridinil)-butil)-fenil]-acetamidot kapunk, op.: 161,5–163 °C; $[\alpha]_D^{25} = -14,9^\circ$ (c=1,0, metanol).

- b) 195 g [R-(R^R,R^R)]- α -hidroxi-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-fenil-acetamid és 1,1 liter 6 n sósav oldatát az Vc) példában ismertetett eljárással analóg módon 104 ml tömény sósavval kezeljük, majd 2 napon át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A szokásos feldolgozás után kapott nyers amint ledesztilláljuk. 109 g (R)- α -etil-3-piridin-butánamint kapunk, fp.: 105 °C (26,7 Pa; $[\alpha]_D^{25} = -11,9^\circ$ (c=1,0, metanol).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek (mely képletben

Y és Y' jelentése hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot jelentenek;

^AA jelentése -(CH₂)₂₋₆- általános képletű csoport; m értéke 0 vagy 1;

t értéke 0–7;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy R₁ és R₂ közül az egyik hidrogénatomot és a másik (a) általános képletű csoportot képvisel;

W jelentése -CX₃=CX₄-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-, -O-, -S- vagy -NX₅-csoport;

X₁ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport;

X₂ és X₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

X₄ jelentése hidrogénatom;

X₅ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom;

R₄ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkanoilcsoport;

R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R₆ jelentése hidrogénatom és

Het jelentése piridinil- vagy pirimidinilcsoport)

és at R₅ és R₆ helyén különböző jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek enantiomerjei és racém keverékei, valamint az R₁ és R₂ helyén különbö-

ző jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek geometriai izomerjei, továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerileg alkalmas savaddícióssói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(II) általános képletű karbonsavat (mely képletben R_1, R_2, R_3 és t jelentése a fent megadott) kapcsoló ágens jelenlétében vagy egy (II) általános képletű karbonsav reakcióképes származékát valamely (V) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben $R_4, R_5, R_6, ^*A$, Het és m jelentése a fent megadott); majd kívánt esetben egy ily módon kapott vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

- (i) valamely (Id) vagy (If) általános képletű vegyületet (mely képletben $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, ^*A$, Het, m és t jelentése a fent megadott és R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport) redukálószerrel reagáltatunk; vagy
- (ii) R_4 helyén 1–7 szénatomos alkanoilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (Ie) általános képletű vegyületet (mely képletben $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, ^*A$, Het, m és t jelentése a fent megadott) acilezőszerrel reagáltatunk; és/vagy
- (iii) egy (I) általános képletű vegyületet gyógyszerileg alkalmas savaddícióssóvá alakítunk. (Elsőbbség: 1988. április 11.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Y és Y' jelentése hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot jelentenek; *A jelentése $-(CH_2)_{2-6}$ -csoport; m értéke 0 vagy 1; t értéke 0–7; R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport; R_3 jelentése hidrogénatom; R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; R_6 jelentése hidrogénatom és Het jelentése piridinil- vagy pirimidinilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1987. július 10.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport; R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése hidrogénatom; *A jelentése $-(CH_2)_{2-6}$ -csoport; m értéke 1; t értéke 1–4 és Het, Y és Y' jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1987. július 10.)

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben *A jelentése $-(CH_2)_3$ -csoport és t értéke 0 vagy 2, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1987. július 10.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Het jelentése 3-piridinil-csoport és t értéke 2, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1987. július 10.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelen-

tése hidrogénatom; R_2 jelentése (a) általános képletű csoport; R_3, R_4 és R_6 jelentése hidrogénatom; R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; *A jelentése $-(CH_2)_{2-6}$ -csoport; m értéke 1; t értéke 0–4 és Het, X_1, X_2, W, Y és Y' jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1988. április 11.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom; R_2 jelentése (a) általános képletű csoport; R_3 jelentése hidrogénatom; R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; Het jelentése piridinil- vagy pirimidinilcsoport; *A jelentése $-(CH_2)_3$ -csoport; és Y és Y' jelentése hidrogénatom vagy együtt oxigénatomot jelentenek és X_1 és X_2 és W jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1988. április 11.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom; R_2 jelentése (a) általános képletű csoport; W jelentése $-CX_3= CX_4-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ vagy $-NX_5-$ csoport; X_1 jelentése butil- vagy pentilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoport; X_2 és X_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport; X_4 jelentése hidrogénatom; X_5 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; R_3 jelentése hidrogénatom; Het jelentése 3-piridinil-csoport és Y és Y' együtt oxigénatomot képeznek, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1988. április 11.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5,5-bisz(4-metoxi-fenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1987. július 10.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5,5-difenil-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1987. július 10.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5,5-(difenil-4-pentenil)-3-piridin-butánamin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1987. július 10.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5,5-bisz(4-fluor-fenil)-N-[4-(3-piridinil)-butil]-4-penténamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1987. július 10.)

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás [R-(E)]-3-(1-butil-6-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1988. április 11.)

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás [R-(E)]-3-(1-butil-4-metoxi-2-naftalenil)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1988. április 11.)

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás [R-(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-inden-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-

butil]-2-propénamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1988. április 11.)

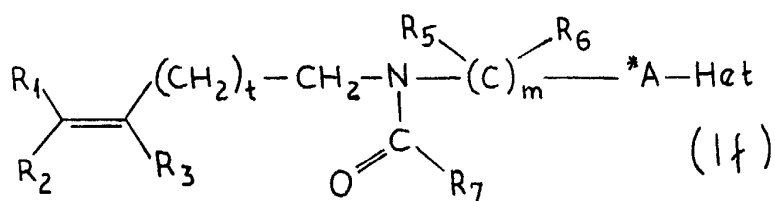
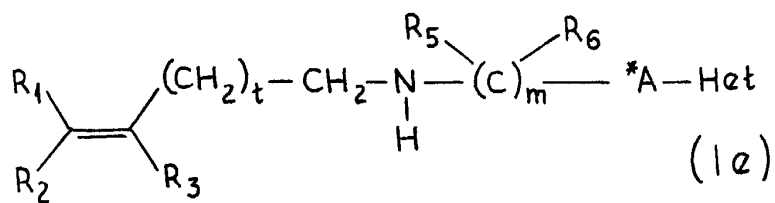
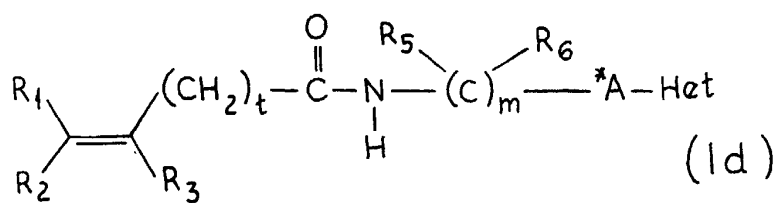
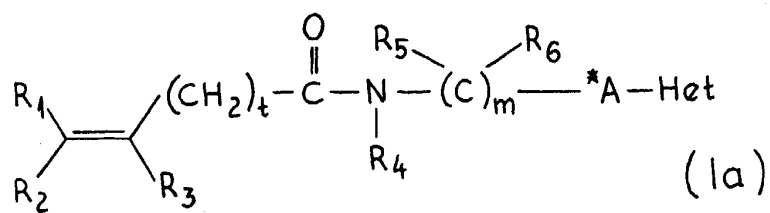
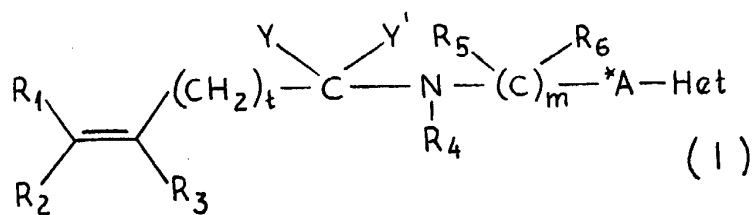
16. Az 1. igénypont szerinti eljárás [R-(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-benzo[b]tien-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1988. április 11.)

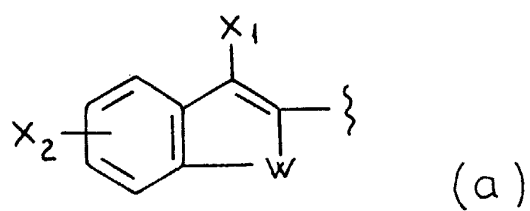
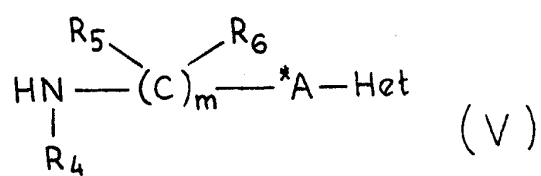
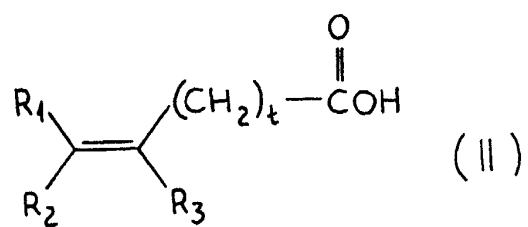
17. Az 1. igénypont szerinti eljárás [R-(E)]-3-(6-metoxi-3-pentil-benzofuran-2-il)-N-[1-metil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk (Elsőbbség: 1988. április 11.)

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás [R-(E)]-3-(6-metoxi-1-metil-3-pentil-indol-2-il)-N-[1-etil-4-(3-piridinil)-butil]-2-propénamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk

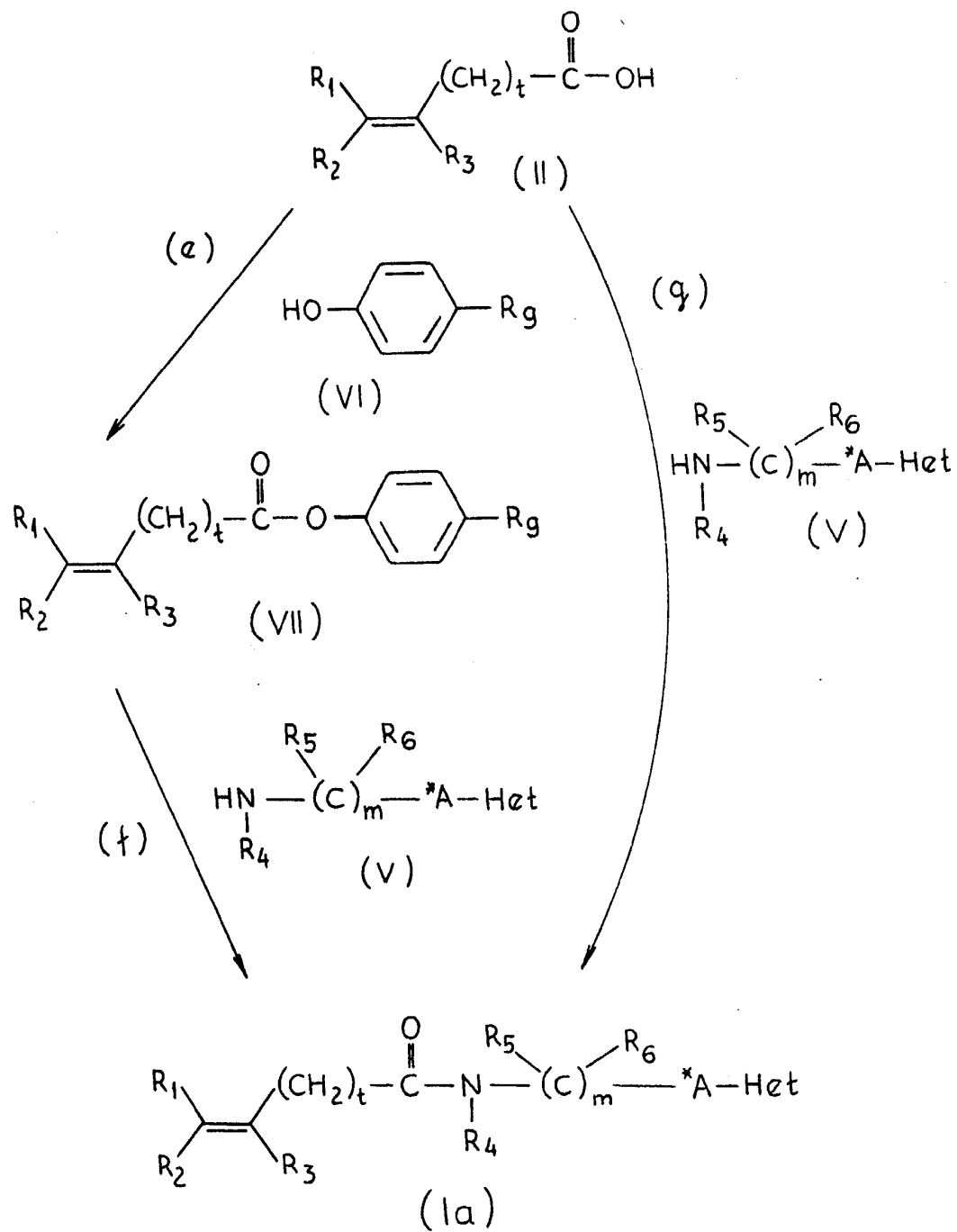
(Elsőbbség: 1988. április 11.)

19. Eljárás gyógyászati készítmények — különösen a vérlemezke aktiváló faktor fokozott működésével jellemzett beteg állapotok vagy keringési betegségek, tüdőbetegségek, immunológiai rendellenességek, gyulladásos betegségek, dermatológiai rendellenességek, sokkos állapotok vagy transzplantációs kilökődések kezelésére vagy megelőzésére alkalmas készítmények — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerileg alkalmas savaddíciós sóját és kívánt esetben egy vagy több, az (I) általános képletű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató további gyógyászati hatóanyagot inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk. (Elsőbbség: 1988. április 11.)

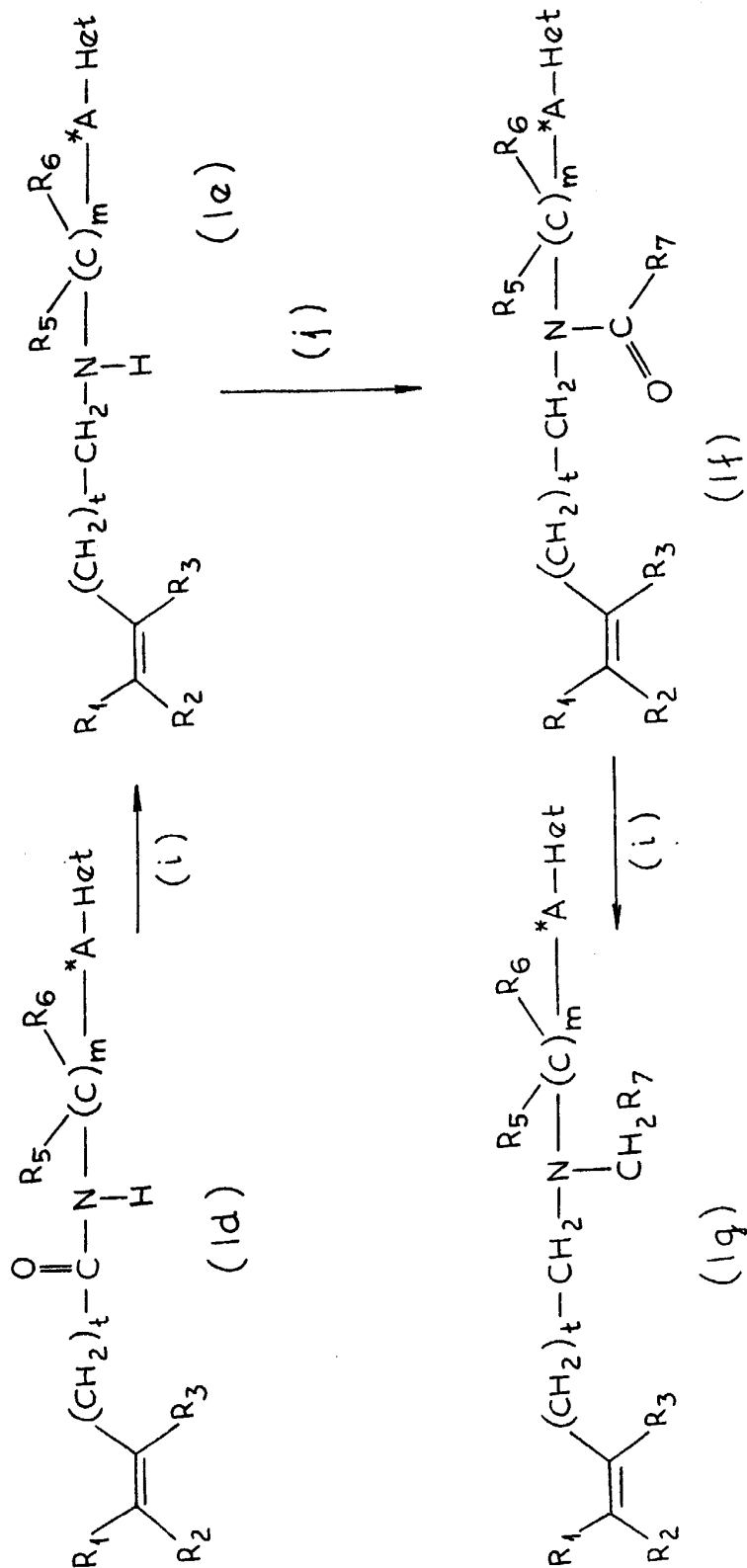




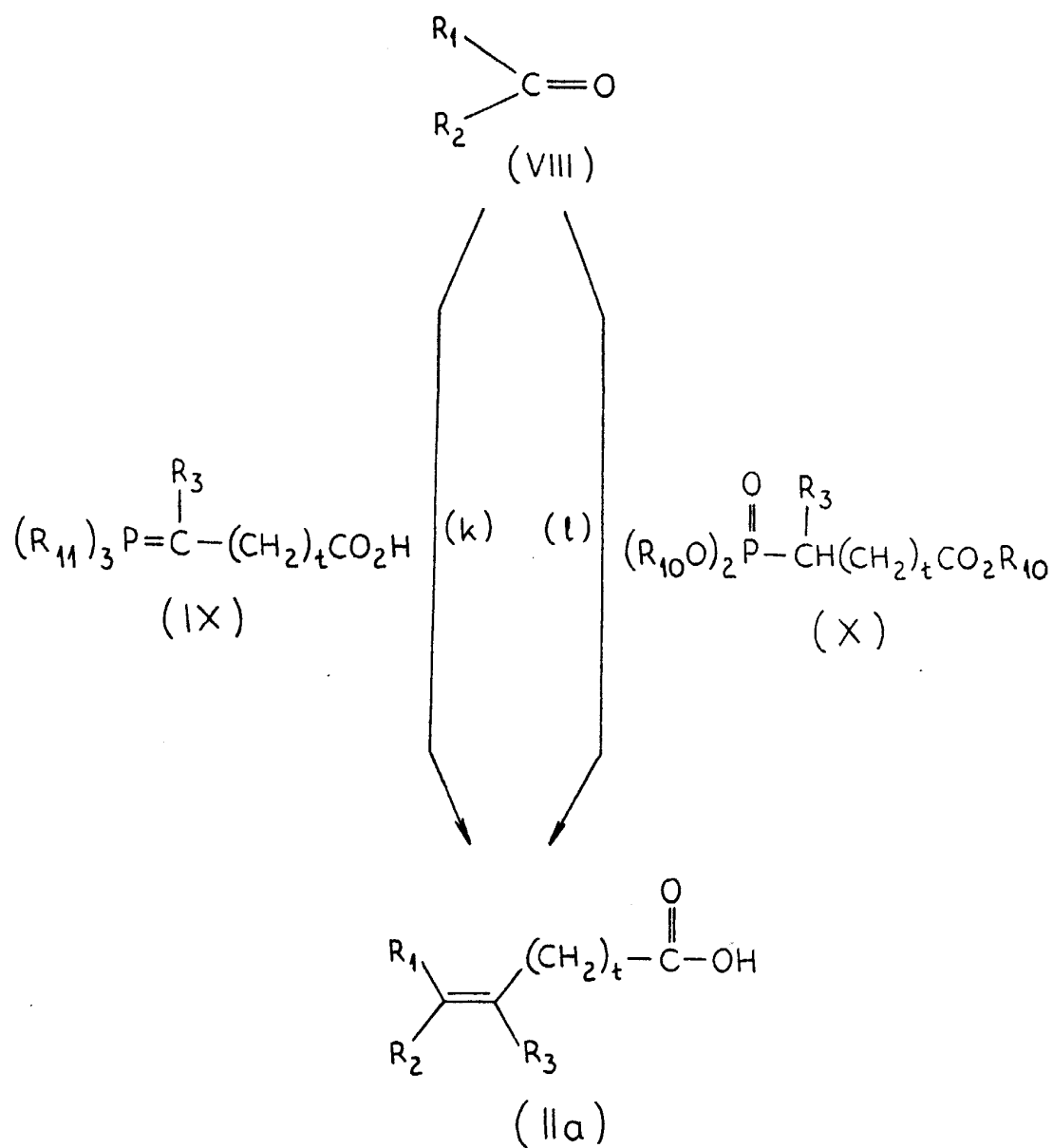
II. reakciósema



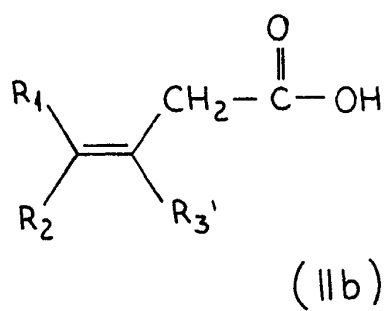
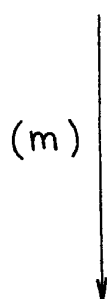
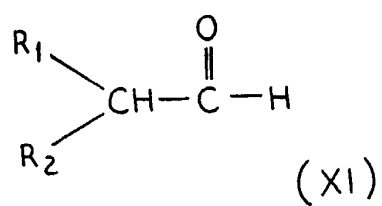
IV. reakciósema



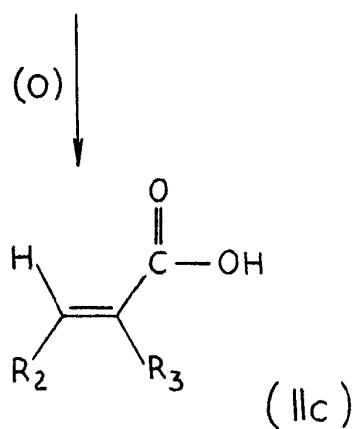
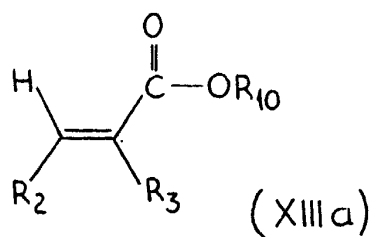
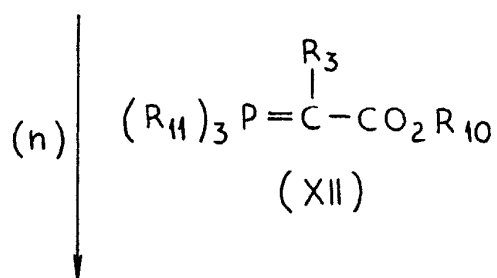
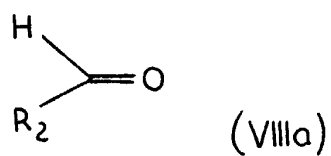
V. reakciósema



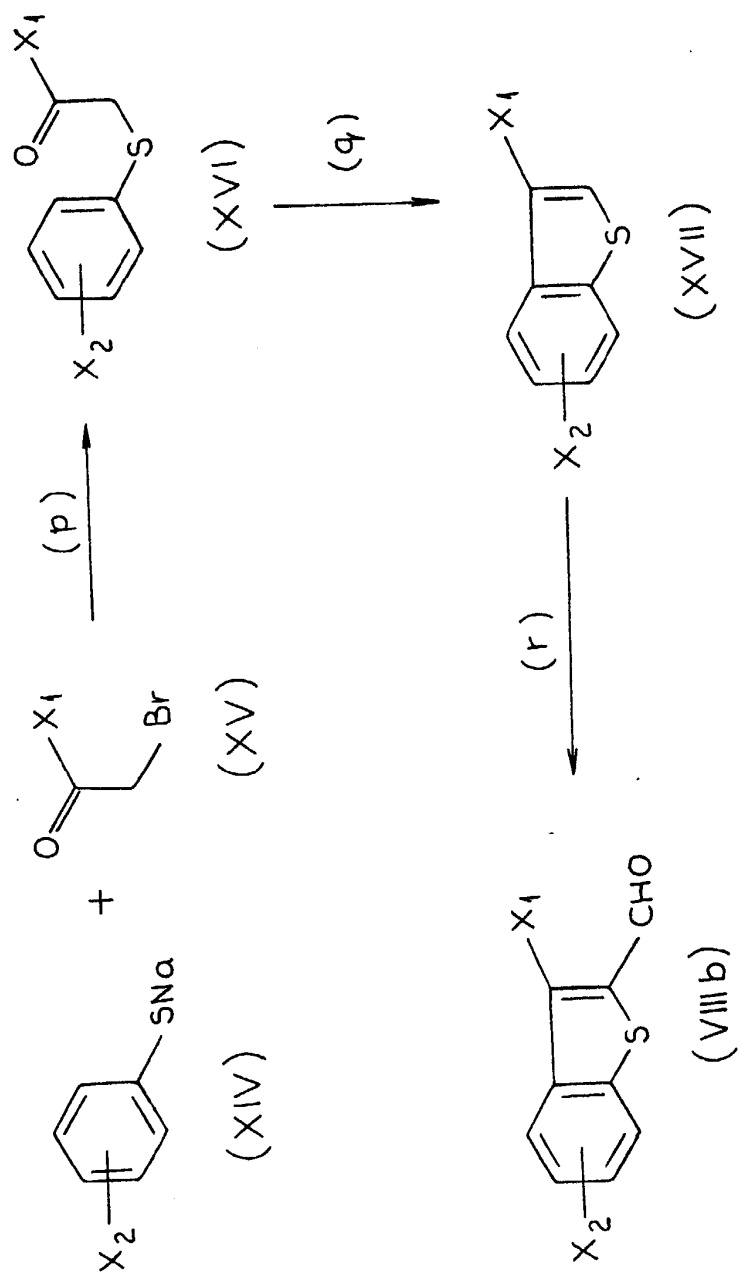
VI. reakciósema



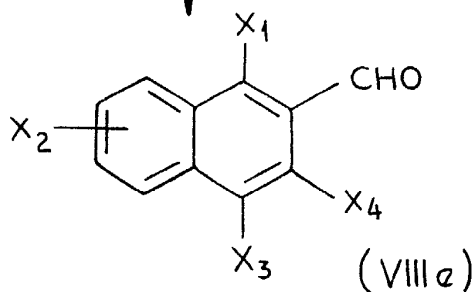
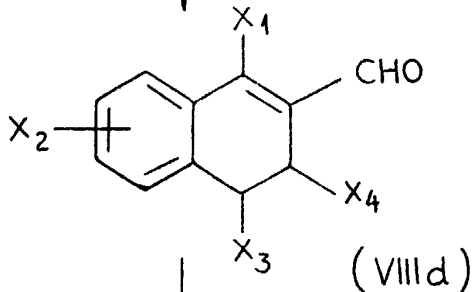
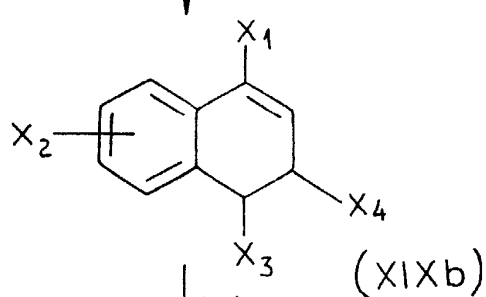
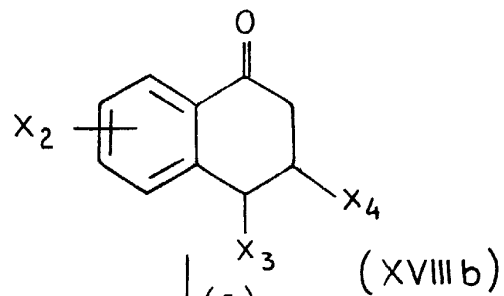
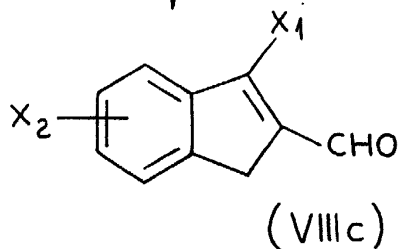
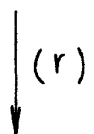
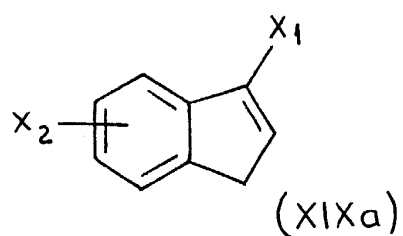
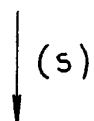
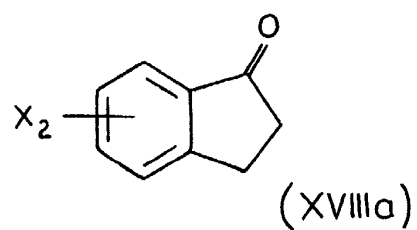
VII. reakciósema



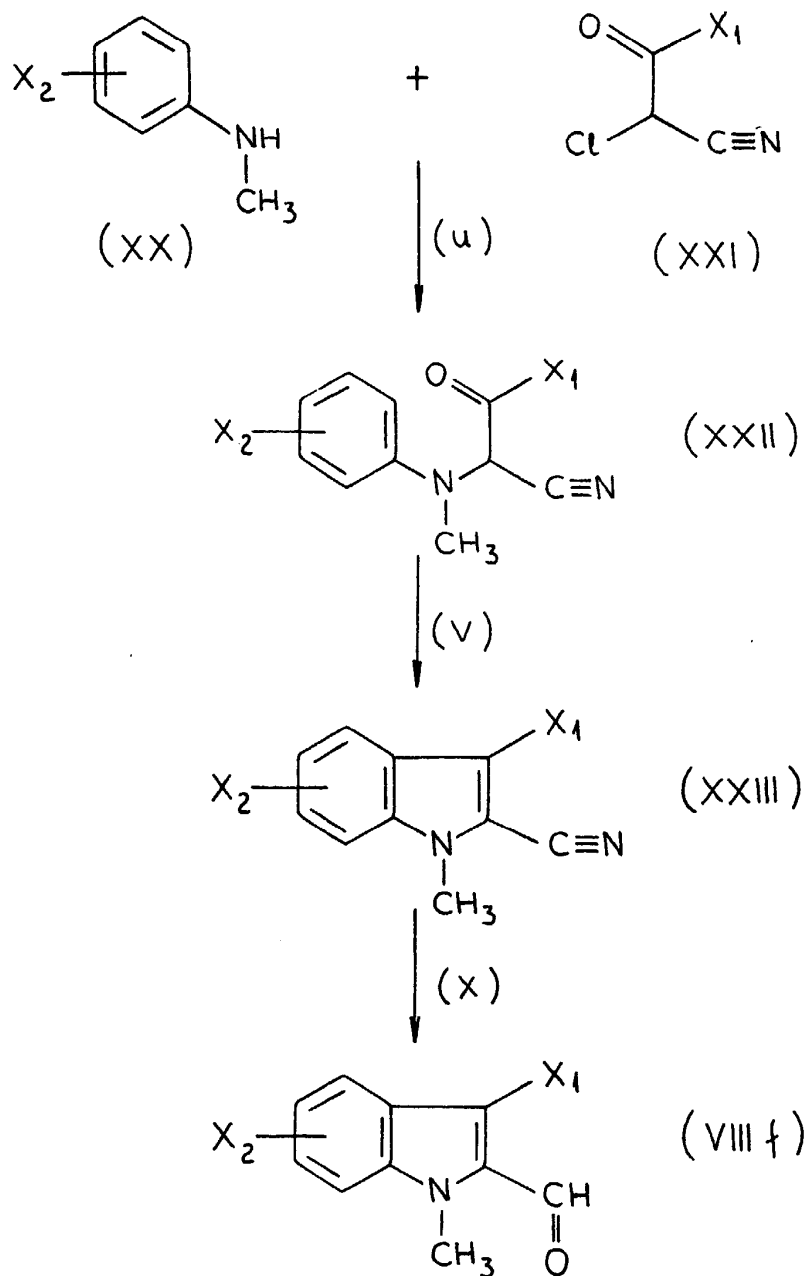
VIII. reakcióséma



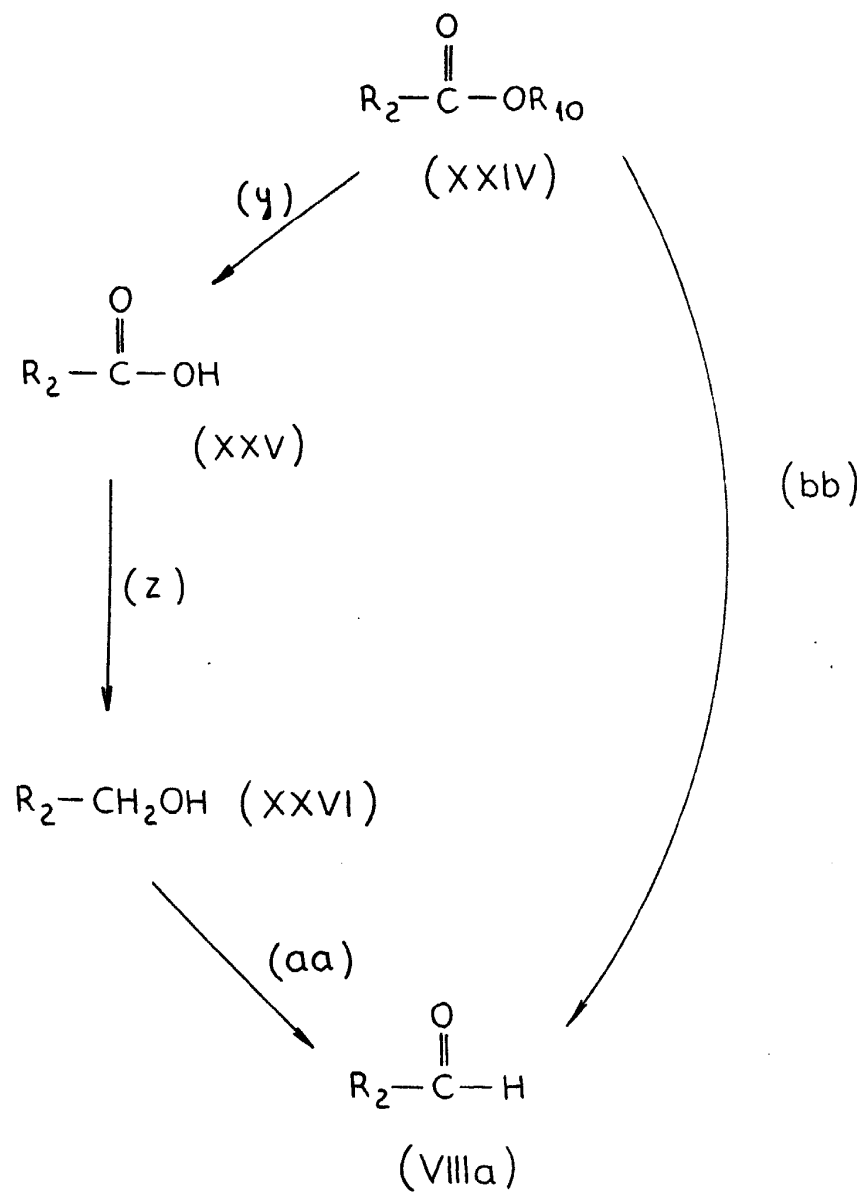
IX. reakciósema



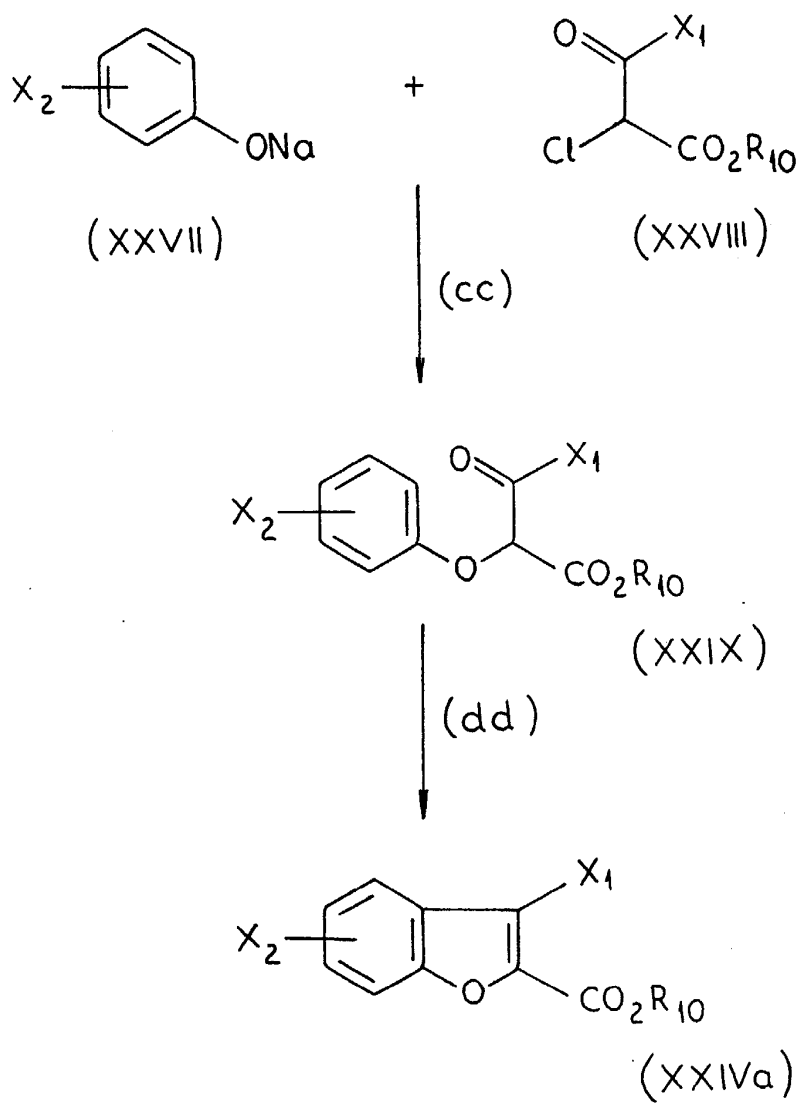
X. reakciósema



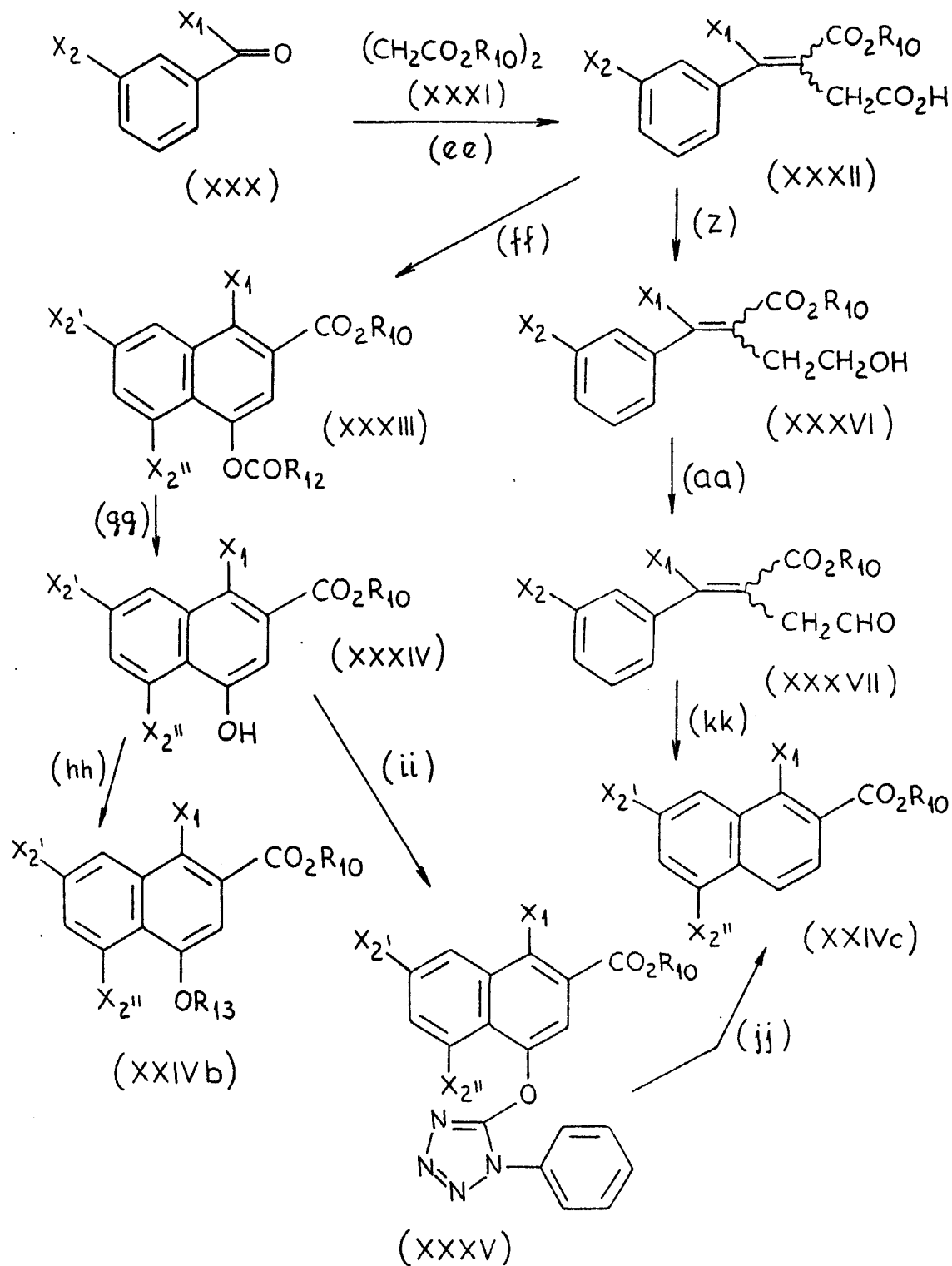
XI. reakciósema



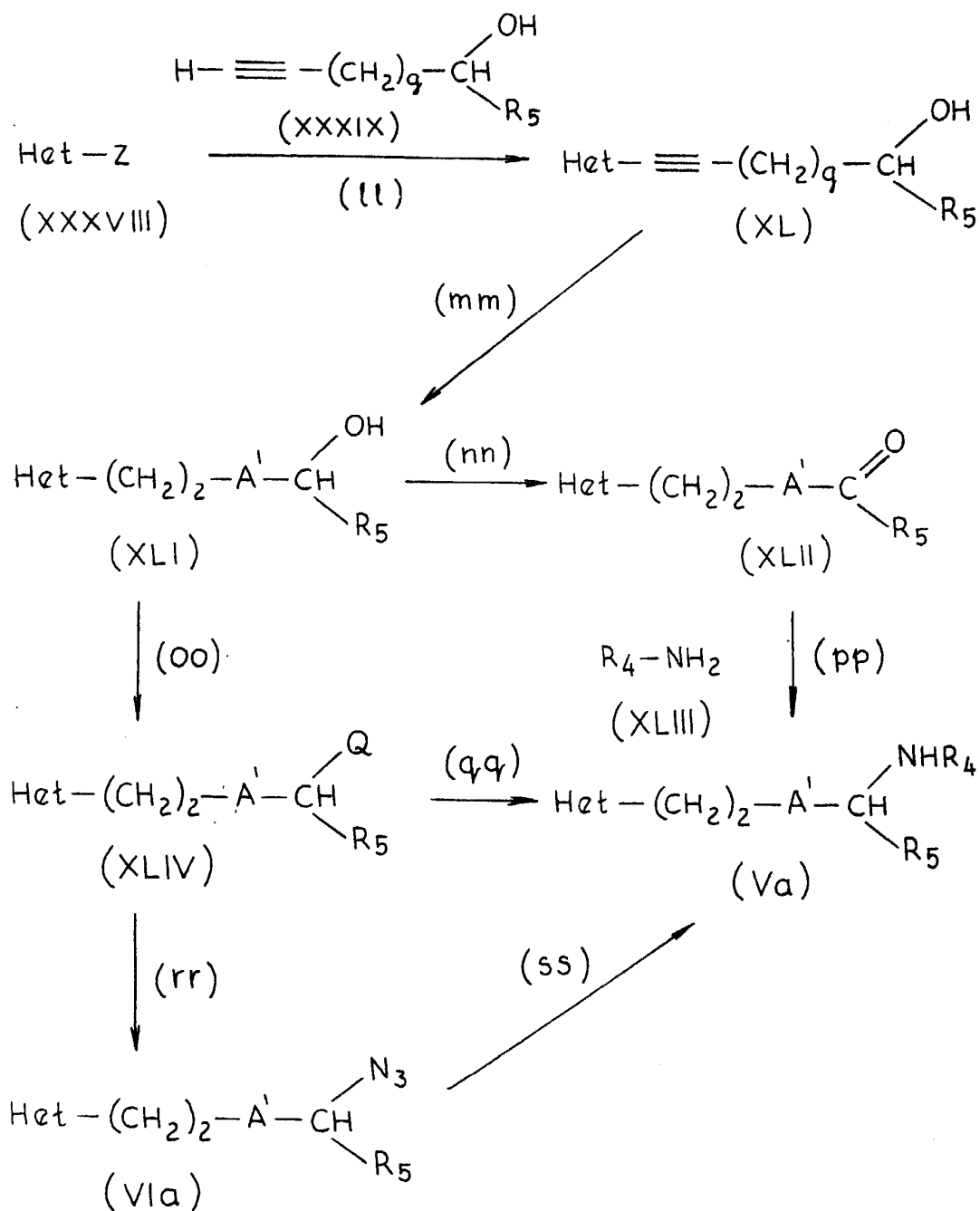
XII. reakciósema



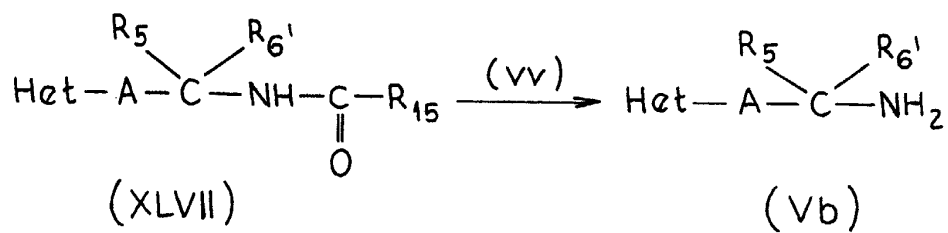
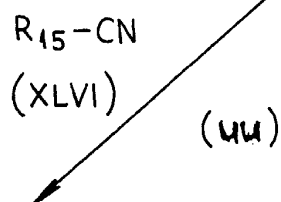
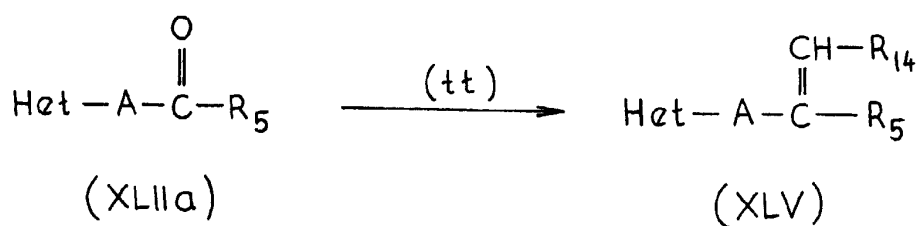
XIII. reakciósema



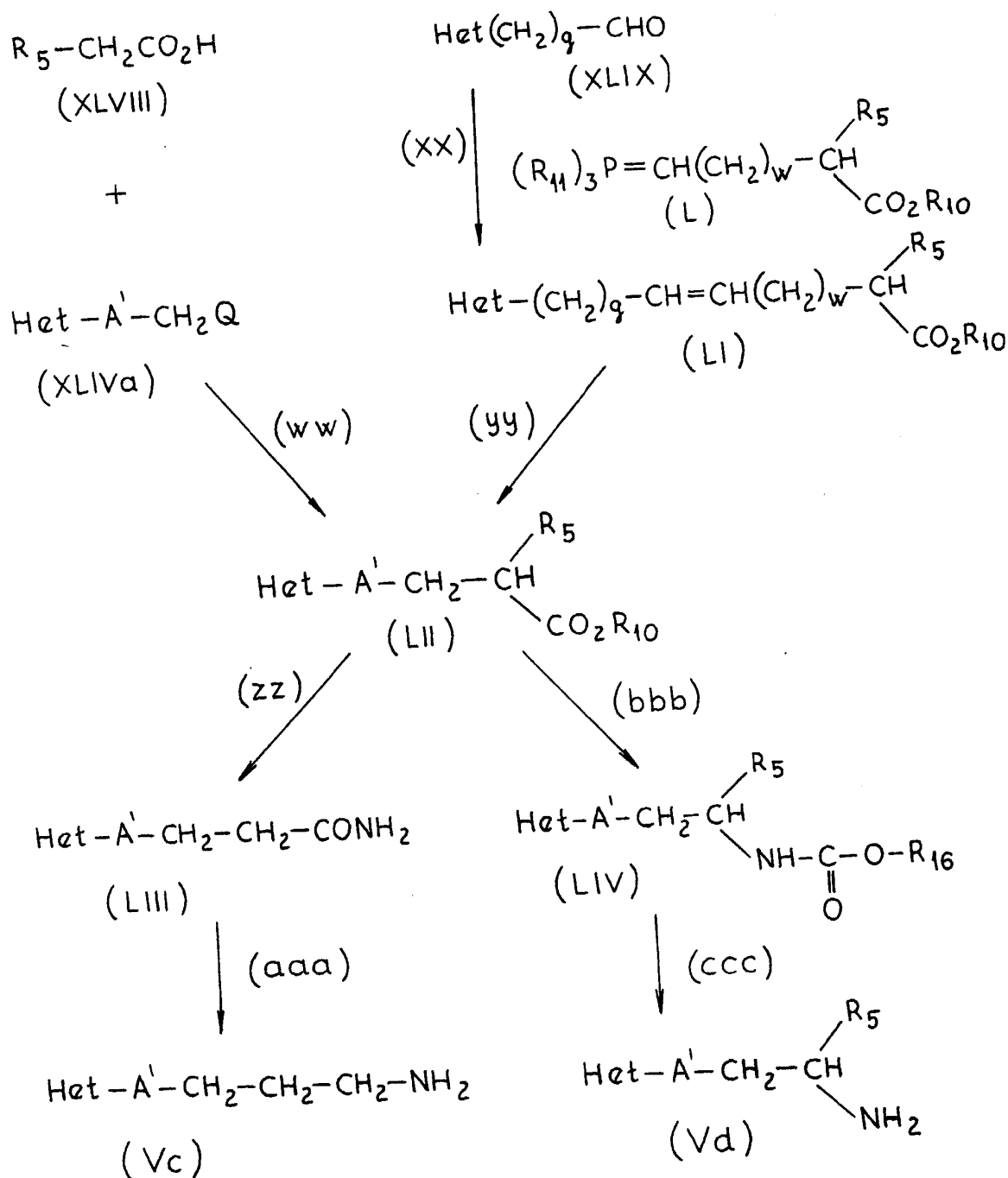
XIV. reakciósema



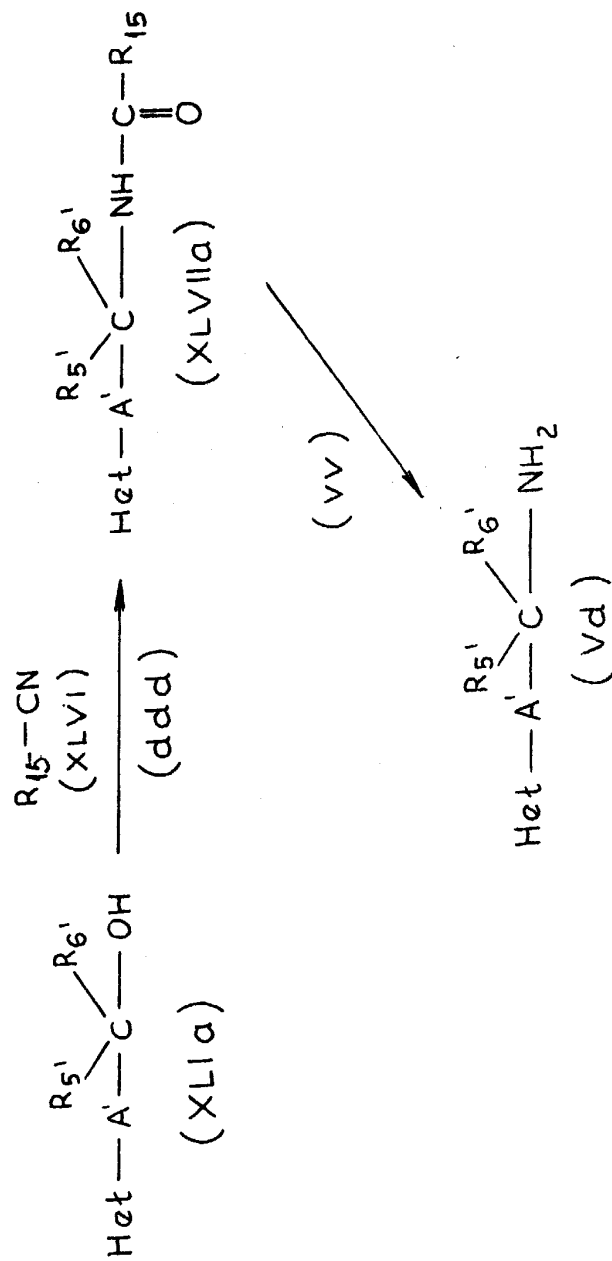
XV. reakciósema



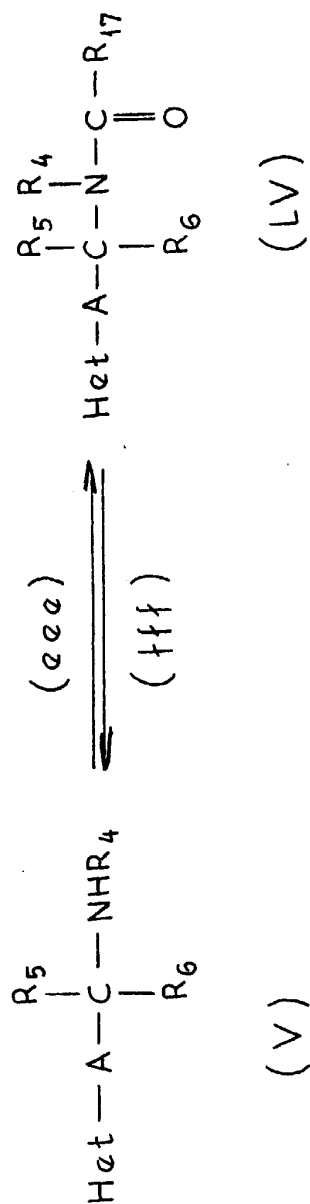
XVI. reakciósema



XVII. reakcióséma



XVIII. reakcióséma



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX