

A9503627

Készítési példány

74007

74007

ÚJ 9-CISZ-RETINOID-SZÁRMAZÉKOK, ELŐFARAGÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA
ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKEZELÉSI FORMÁK

Kivonat

A találmány az (I) általános képletű cisz-retinoid-származékokra, közelebb-ről gátolt 9-cisz-retinoid-származékokra vonatkozik. Az (I) általános képletben A, B és C jelentése metin- vagy metilénecsoport vagy oxigén- vagy kénatom, azzal a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

D jelentése $-(CH)_m$ - csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);

a szaggatott vonal kettőskötés jelenlétére vagy távollétére utal, azzal a megkötéssel, hogy ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt képeznek;

R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;

Ar jelentése

(IX) általános képletű csoport (ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy trifluor-metilcsoportot jelent),

(X) általános képletű csoport (ebben a képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, metoxi- vagy trifluor-metilcsoport, és R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport), vagy

(XI) általános képletű csoport (ebben a képletben R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport, és R_7 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport);

Y jelentése hidrogénatom; és

X jelentése hidroximetil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-metil- vagy (XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képlet-

ben R₈ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R₉ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; vagy

X és Y együttesen (XV) képletű tiazolidin-dion-gyűrűt alkot

Az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és észterek felhasználhatók kozorúéri megbetegedések kezelésére.

S. Dimokov

P25 03627

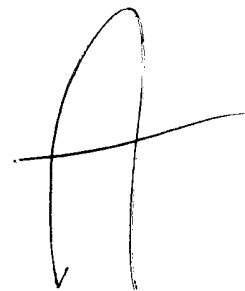
közzétételi példán

7400

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest



**9-CISZ-RETINOID-SZÁRMAZÉKOK,
ELSZÁRÁSOK ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZÁRI KÉSZÍTMÉNYEK**

A találmány cisz-retinoid-származékokra, közelebbről olyan gátolt 9-cisz-retinoid-származékokra vonatkozik, amelyek felhasználhatók koszorúéri megbetegedések kezelésére. A találmány továbbá ilyen vegyületek előállítási eljárásaira és ilyen vegyületek tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A retinol (A vitamin) természetes és szintetikus analógjai által alkotott vegyületek családja hatékony ágens mind a sejtdifferenciálódás, mind a sejtszaporodás szabályozásában (Wolbach és munkatársai, J. Exp. Med., 42, 753-777). A vérplazmában a leginkább bőségesen előforduló lipoproteinek az úgynevezett nagy sűrűségű lipoproteinek (angolszász rövidítéssel: HDL), amelyek különböző mennyiségben lipideket és apolipoproteineket tartalmazó, gömbalakú részecskék heterogén összetétellel. Az utóbbi időkben megfigyelték, hogy a vérplazmában a HDL-szint alacsony mértéke összefügg a koszorúéri megbetegedés (angolszász rövidítéssel: CAD) megnövekedett jelenlétével. Az utóbbi 30 évben végzett számos epidemiológiai vizsgálat igazolta ezt az összefüggést, továbbá bizonyítékot szolgáltatott olyan tekintetben, hogy a megnövelt HDL-szint vélelmezhetően védő hatású CAD ellen [Miller, N. E.: Am Heart J., 113, 589-597 (1987)]. Feltételezhető, hogy a HDL alapvető szerepet játszik a lipid transzport-rendszerben, és

hogy a HDL a potenciálisan veszélyes lipidek és apolipoproteinek szállítási tárolásának helye, mely említett vegyületek - ha nincsenek a lipoprotein-részecskék által beburkolva - károsíthatják a sejtmembránokat potenciális detergens tulajdonságaikra tekintettel [Eisenberg, S.: J. Lipid Res., 25, 1017-1058 (1984)].

Ismeretes továbbá, hogy a nagy sűrűségű lipoproteinek részt vesznek nagy számú különböző intravaszkuláris metabolikus folyamatban, beleértve a reverz koleszterin transzportjának folyamatát, amelynek során az extrahepatikus szövetből a koleszterin a májba jut, hogy ott epesavakká alakuljon át és esetleg kiválasztásra kerüljön. E megfigyelések eredményeképpen kutatási törekvések koncentrálódtak olyan módszerek kidolgozására, amelyek eredményeképpen befolyásolni lehet a vérplazma HDL-szintjét abból a célból, hogy eredményes védekezés legyen biztosítható CAD ellen.

Miként a korábbiakban említettük, a HDL gömbalakú részecskéi különböző mennyiségekben lipoproteineket és apolipoproteineket tartalmaznak. Az apolipoprotein A-I (rövidítve: Apo A-I) a vérplazma-HDL fő fehérje-alkotója és a kilomikronokként ismert lipoproteinekből származtatható le intesztinálisan. Bár a legutóbbi vizsgálati eredmények arra engednek következtetni, hogy táplálkozási, hormonális és más környezeti faktorok szabályozzák az Apo A-I gén-expressziót, a vonatkozó mechanizmusok molekuláris alapját még mindig kevésbé sikerült feltárni. Az is ismeretes, hogy az apolipoprotein A-I fehérjét kódoló gén a májban és a bélben kerül döntő mértékben expresszálásra. Korábban azt is bebizonyították, hogy a hepatocita-specifikus expressziót olyan szinergetikus interakciók határozzák meg, amelyeket az apolipoprotein A-I kiindulási ponttól felfelé a -222 és -110 nukleotidok között elhelyezkedő, erős máj-specifikus enhancer-rel három szeparált helyen kapcsolódó transzkripciós faktorok közötti interakciók határozzák meg [Widom és munkatársai: Mol. Cell. Biol., 11, 677-678 (1991)]. Egy legutóbb publikált vizsgálat megállapítása szerint az említett enhancer-ben a három hely egyike nagy mértékben specifikus retinsav-reagáló elem (angolszász rövidítéssel: RARE), amely megfelel a nemrégiben azonosított retinsav-recep-

tornak, azaz az RXR α -receptornak [Rottman és munkatársai: Mol. Cell. Biol, 11, 3814-3820 (1991)]. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az RXR α által közvetített retinsav-válaszon alapuló mechanizmusok szerepet játszanak az apolipoprotein A-I expresszáálásában és végül is a koleszterin- és retinoid-transzportban és metabolizmusban.

Ringer és munkatársai az Am. J. Chem. Nutr. 53, 688-694 (1991) szakirodalmi helyen ismertették szerint megfigyelték, hogy ha a betegeknek β -karotint adnak, akkor a HDL koncentrációja nő, azonban nem találtak semmiféle változást az apolipoprotein A vagy B szintjében. Gollinich és munkatársai megállapítása szerint etretioate-tal kezelt betegeknél a koleszterin HDL- és LDL-frakcióiban semmiféle szignifikáns változást nem találtak, illetve isotretinoin-nal kezelt betegeknél a HDL-koleszterin szintjében csökkenést tapasztaltak [lásd Saurat szerkesztésében, illetve a Karger bázeli kiadó gondozásában 1985-ben megjelent "Retinoids: New finds in Research and Therapy, Retinoid Symp., Genf, 1984, 445-460. oldalak szakirodalmi publikációt]. Lyons és munkatársai a Br. J. Dermatology, 107, 591-595 (1982) szakirodalmi helyen arról számolnak be, hogy 13-cisz-retinsavval kezelt betegeknél a HDL-koleszterin szintje csökkent.

Felismertük, hogy a 9-cisz-retinsav új analógjai felhasználhatók koszorúéri megbetegedések kezelésére és megelőzésére, továbbá megnövekedett HDL-szintek útján korai ateroszklerózis megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek továbbá felhasználhatók rák kezelésére a tumorsejtek differenciálódásának kiváltása útján. A találmány az új 9-cisz-retinsav-analógok előállítására eljárásokat is ad.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők. Ebben a képletben

- A, B és C jelentése metin- vagy metilénecsoport vagy oxigén- vagy kénatom, azaz a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;
- D jelentése $-(CH)_m$ - csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);

a szaggatott vonal kettőskötés jelenlétére vagy távollétére utal, azzal a megkötéssel, hogy ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt képeznek;

R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;

Ar jelentése

(IX) általános képletű csoport (ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy trifluor-metilcsoportot jelent),

(X) általános képletű csoport (ebben a képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, metoxi- vagy trifluor-metilcsoport, és R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport), vagy

(XI) általános képletű csoport (ebben a képletben R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport, és R_7 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport);

Y jelentése hidrogénatom; és

X jelentése hidroxil-metil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-metil- vagy (XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; vagy

X és Y együttesen (XV) képletű tiazolidin-dion-gyűrűt alkot.

A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit és észtereit.

Előnyösek azok a (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél

A, B és C metin- vagy metilén-csoportot vagy oxigén- vagy kénatomot jelent, az-

zal a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

- D jelentése $-(CH)_m$ - képletű csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);

a szaggatott vonal jelenlévő vagy távollévő kettőskötésre utal, mimellett ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt alkotnak;

- R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;

Ar jelentése

(IX) általános képletű csoport (ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy trifluor-metilcsoportot jelent);

- Y jelentése hidrogénatom; és

- X jelentése hidroxil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-, metil- vagy (XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; vagy

X és Y együttesen (XV) képletű tiazolidin-dion-gyűrűt alkot.

Előnyösek továbbá a most említett (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag elfogadható sói és észterei is.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél

A, B és C metin- vagy metilén-csoportot vagy oxigén- vagy kénatomot jelent, az-
zal a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

- Y jelentése hidrogénatom; és

- D jelentése $-(CH)_m$ - képletű csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1)

- vagy $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);
- a szaggatott vonal jelenlévő vagy távollévő kettőskötésre utal, mimellett ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt alkotnak;
- R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;
- Ar jelentése
- (X) általános képletű csoport (ebben a képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, metoxi- vagy trifluor-metilcsoport, és R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport), és
- X jelentése hidroxi-metil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-metil- vagy (XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; vagy
- X és Y együttesen (XV) képletű tiazolidin-dion-gyűrűt alkot.
- Előnyösek továbbá ezeknek a vegyületeknek a gyógyászatilag elfogadható sói és észterei.
- Előnyösek továbbá azok a (I) általános képletű vegyületek is, amelyeknél
- A, B és C jelentése metin- vagy metilén-csoport vagy oxigén- vagy kénatom, azzal a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;
- Y jelentése hidrogénatom;
- D jelentése $-(CH)_m$ - képletű csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);
- a szaggatott vonal kettőskötés jelenlétére vagy távollétére utal, azzal a megkötéssel, hogy ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű,

vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt képeznek;

R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;

Ar jelentése

(XI) általános képletű csoport (ebben a képletben R₆ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport, és R₇ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport); és

X jelentése hidroxil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-, metil- vagy (XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R₈ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R₉ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino-etil)-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; vagy

X és Y együttesen (XV) képletű tiazolidin-dion-gyűrűt alkot.

Előnyösek továbbá ezeknek a vegyületeknek a gyógyászatiilag elfogadható sói és észterei.

A leírásban ismertetett táblázatok közül az 1. táblázat a retinoid-analógok és a transz-retinsav HDL koleszterinre kifejtett hatását mutatja be. A 2. táblázat a retinoid-analógok és a transz-retinsav vérplazma Apo A-I fehérjére kifejtett hatását mutatja be.

Az (I) általános képletű vegyületek a találmány értelmében a következőkben ismertetésre kerülő eljárások valamelyike szerint állíthatók elő:

a) valamely (V) általános képletű vegyületet valamely (XVI) általános képletű aldehiddel - a képletekben Ar, A, B, C, D, R és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott, X jelentése -CO₂R₈ általános képletű csoport és Y jelentése hidrogénatom - reagáltatunk; vagy

b) X helyén -COR₈ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képle-

tű vegyületet X helyén karboxilcsoportot hordozó megfelelő karbonsavvá hidrolizálunk, vagy

c) X helyén $-\text{CO}_2\text{R}_8$ általános képletű csoportot vagy karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet X helyén hidroximetilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté redukálunk; vagy

d) X helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet aktíváló ágenssel, majd valamely R_9NH_2 általános képletű aminnal reagáltatunk és így X helyén $-\text{CONHR}_9$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű amidot állítunk elő; vagy

e) valamely (VIII) általános képletű vegyületet valamely (XVII) általános képletű ilid-vegyülettel - a képletekben Ar, A, B, C, D, R, Y, R_8 és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott - reagáltatunk; vagy

f) X helyén hidroximetilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet X helyén formilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté oxidálunk; vagy

g) X helyén karbamoilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet X helyén cianocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté dehidratálunk, előnyösen foszfor-pentoxid használatával; vagy

h) X helyén cianocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet nátrium-aziddal reagáltatunk és így X helyén (XII) képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő; vagy

i) valamely (XVIII) általános képletű aldehidet - a képletben Ar, A, B, C, D és a szaggatott vonat jelentése a korábban megadott - 2,4-tiazolidin-dionnal reagáltatunk és így X és Y helyén együttesen (XV) képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő.

A találmány szerinti eljárásokban alkalmazott kiindulási vegyületek ismert vegyületek vagy ilyen ismert vegyületek előállítására ismert módszerekkel analóg módon állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös fogantatosítási módját mutatjuk

be az 1. reakcióvázlatban.

E reakcióvázlat értelmében valamely ArBr vagy ArI általános képletű vegyületet - a képletben Ar jelentése a korábban megadott - egy alkil-lítiummal, például terc-butil-lítiummal reagáltatunk közömbös oldószerben, például tetrahidrofuránban $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten 1-5 órás reakcióidővel, majd cink-dikloriddal végzünk reagáltatást. Az ekkor kapott ArZnCl általános képletű vegyületet valamely (II) általános képletű vegyülettel - a képletben A, B, C, D és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott - reagáltatunk palládium(0)-katalizátor, például $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ összegképletű katalizátor jelenlétében közömbös oldószerben, például tetrahidrofuránban $10\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 1-5 órás reakcióidővel.

Egy így kapott (III) általános képletű vegyületet - a képletben Ar, A, B, C, D és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott - redukálunk hidrid-típusú redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidriddel közömbös oldószerben, például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten 0,5 - 6,0 órás reakcióidővel, majd egy így kapott (IV) általános képletű vegyületet egy foszfinnal, például trifenil-foszfin-hidrobromiddal reagáltatjuk.

Egy így kapott (V) általános képletű vegyületet ezután egy bázissal, például kálium-hidroxiddal, nátrium-metiláttal vagy nátrium-etiláttal reagáltatunk oldószerben, például metanolban, etanolban vagy tetrahidrofuránban, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 0,5-3,0 órás reakcióidővel, majd valamely (XVI) általános képletű aldehiddel - a képletben R jelentése a korábban megadott, X jelentése $-\text{CO}_2\text{Rg}$ általános képletű csoport és ebben Rg jelentése a korábban megadott, míg Y jelentése hidrogénatom - addíciós reakciót végzünk egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet kapva.

A 2. reakcióvázlat értelmében valamely, X helyén karboxilcsoportot vagy $-\text{CO}_2\text{Rg}$ általános képletű csoportot (a képletben Rg jelentése a korábban megadott) és Y helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületet - a képletben Ar, A, B, C, D, R és a szaggatott vonal jelentése a korábban meg-

adott - hidrid-típusú redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidriddel reagáltatunk közömbös oldószerben, például tetrahidrofuránban 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten 0,5 óra és 3,0 óra közötti reakcióidővel, amikor egy megfelelő, X helyén hidroxi-metilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet kapunk. Az utóbbit azután egy oxidálószerrel, például mangán-dioxiddal reagáltatjuk, amikor X helyén formilcsoportot és Y helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Alternatív módon a 3. reakcióvázlat szerint valamely, X helyén $-CO_2R_8$ általános képletű csoportot (a képletben R_8 jelentése a korábban megadott) és Y helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületet egy bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal reagáltatunk hidrolízis végrehajtására alkalmas körülmények között vízben 30 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten 0,5 óra és 8 óra közötti reakcióidővel, majd egy ásványi savval, például hidrogén-kloriddal savanyítást végzünk, X helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet kapva. Egy ilyen vegyületet azután egy aktiváló ágenssel, éspedig karbonil-diimidazollal, tionil-kloriddal, klór-hangyasav-terc-butil-észterrel, foszfor-trikloriddal, foszfor-oxid-trikloriddal vagy foszfor-pentakloriddal reagáltatunk oldószerben, például tetrahidrofuránban 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten 0,5 óra és 1 óra közötti reakcióidővel, amikor - ha aktiváló ágensként karbonil-diimidazolt használunk - egy (VI) általános képletű köztiterméket kapunk. Az utóbbit ezután valamely R_9NH_2 általános képletű aminnal - a képletben R_9 jelentése a korábban megadott - reagáltatjuk, amikor egy (VII) általános képletű amidot - a képletben Ar, A, B, C, D, Y, a szaggatott vonal és R_9 jelentése a korábban megadott - kapunk.

A 4. reakcióvázlat értelmében valamely (IV) általános képletű vegyületet oxidálószerrel, például reakcióképes mangán-dioxiddal reagáltatunk oldószerben, például metilén-kloridban 0 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten 0,5 óra és 6,0 óra közötti reakcióidővel, majd egy így kapott (VIII) általános képletű vegyületet valamely (XVIIa) általános képletű illid-vegyülettel - a képletben R jelentése hid-

rogénatom vagy metil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport, míg Y jelentése a korábban megadott - reagáltatunk bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében közömbös oldószerben, például tetrahidrofuránban, amikor olyan (I) általános képletű célvegyületet kapunk, amelynek képletében Ar, A, B, C, D, a szaggatott vonal és R jelentése a korábban megadott, míg X jelentése etoxi-karbonilcsoport.

Az 5. reakcióvázlat értelmében az abban bemutatott ketált - a képletben A, B, C és D jelentése a korábban megadott - egy bázissal, például n-butil-lítiummal reagáltatjuk oldószerben, például tetrahidrofuránban -78°C és 0°C közötti hőmérsékleten, majd egy borát-észtert, így például triizopropil-borátot adagolunk, és az így kapott vegyületet a megfelelő bórsav-származékká hidrolizáljuk. Az utóbbit azután valamely ArZ általános képletű aril-halogeniddel - a képletben Z jelentése bróm- vagy jódatom - reagáltatjuk palládium(O)-katalizátor, például tetrakisz-trifenil-foszfin-palládium(0) katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten. Savas hidrolízis után egy (VIII) általános képletű aldehidet kapunk.

A 6. reakcióvázlat értelmében valamely ArBr általános képletű aril-bromidot - a képletben Ar jelentése a korábban megadott - bázissal, például n-butil-lítiummal reagáltatunk oldószerben, például tetrahidrofuránban -78°C és 0°C közötti hőmérsékleten, majd egy borát-észtert, például triizopropil-borátot adagolunk, és ezt követően hidrolízist hajtunk végre, ArB(OH)_2 általános képletű bórsav-származékot kapva. Az utóbbit valamely (XIX) általános képletű vegyülettel - a képletben A, B, C és D jelentése a korábban megadott, míg Z jelentése bróm- vagy jódatom - reagáltatjuk oldószerben, például dimetoxi-etánban palládium(O)-katalizátor, például tetrakisz-trifenil-foszfin-palládium(O) és nátrium-karbonát jelenlétében, egy (III) általános képletű vegyületet kapva.

Miként említettük, az apolipoprotein (Apo A-I) a vérplazma HDL-résznének egyik legfontosabb fehérje alkotórésze. Számos epidemiológiai, genetikai és biokémiai tanulmány igazolta azt a koncepciót, hogy a vérplazmában a HDL nagy koncentrációja megvéd korai ateroszklerózistól, azaz érlelmeszesedéstől.

A retinsav-receptor (angolszász rövidítéssel: RAR) fiziológiai hormonja

feltételezés szerint a transz-retinsav (angolszász rövidítéssel: RA), míg a retinsav X receptoré (angolszász rövidítéssel: RXR) a 9-cisz-retinsav (9-cisz-RA). A 9-cisz-RA azonban képes kötődni, illetve transzkriptálás útján aktiválni RA-t is. Az RAR-nek az RXR-ral heterodimereket kell képeznie ahhoz, hogy képesek legyenek megkötni a retinsavra reagáló részeket (angolszász rövidítéssel: RARE) és hatásosan gén-transzkripciót váltsanak ki. Azonban 9-cisz-RA jelenlétében az RXR-ok képesek homodimereket képezni, amelyek specifikus génekhez kötődnek és azokat aktiválják.

A találmány szerinti vegyületek - amelyek képesek patkányoknál az apolipoprotein A-I és ugyancsak a HDL vérszérumbeli mennyiségét növelni - így terápiásan hasznosíthatók olyan állapotok kezelésére, amelyek a HDL alacsony mennyiségéből adódnak, így például embereknél az ateroszklerózis.

A magreceptorok nagy családjába tartozó anyagok, beleértve az RXR α -t, aktiválják a transzkripciót azáltal, hogy megkötődnek megfelelő kötési helyeken azon a DNA-on, amely a célgén kiindulási helyének közelében van [Evans, R.: Science 240, 889 (1988)].

A következőkben különböző kísérleti módszereket ismertetünk.

Elektroforetikus mobilitás eltolódásával kapcsolatos kísérlet

A szintetikus retinoid-származékokat úgynevezett elektroforetikus mobilitás eltolódási kísérletben (angolszász rövidítéssel: EMSA) vizsgáljuk, mely kísérlet során az RXR α ligandum-függő kötését követjük az apo A-I gén-promoter A kötési helyéhez [Rottman, J. N. : MCB, 11, 3814 (1991)]. RXA α -expressziós plazmid termelése céljából tenyésztett E. coli bacilusból nyert RXA α -t tisztításnak vetünk alá homogenitásig affinitásos kromatográfia alkalmazásával. Az EMSA végrehajtása céljából a tisztított fehérjét inkubáljuk A-kötőhely szekvenciákat tartalmazó, radioaktív módon jelzett oligonukleotid-próbákkal retinoid jelenlétében vagy távollétében. A nem kötött próbából az RXR α -DNA komplexeket kioldjuk nem denaturált poliakrilamid-géleken végzett elektroforézis útján [Fried, M. és Crothers, D.M: Nucleic Acid Research, 9, 6505 (1981)].

A 9-cisz-RA (amely az RXR α természetes liganduma) feltételezhetően serkenti az RXR α kötődését a próbához a homodimer-képződés elősegítése útján [Zhang, J. N: Nature 358, 587 (1992)]. A 9-cisz-RA által indukált komplex specifikus, miként ez kiértékelhető az úgynevezett oligonukleotid versenyben és antitest szupereltolódásban [Rottman, J. N.: MCB 11, 3814 (1991)]. A kísérleti vegyületek komparatív jellegű hatékonyságát az autoradiográf intenzitásának vizuális ellenőrzésével állapítjuk meg, majd az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

Kísérleti vegyület	Hatékonyság 9-cisz-RA-hoz képest
E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	5+
E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	5+
E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	4+
3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-fenil]-2,4-pentadiénsav	4+
E,E-3-metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	3+
E,E-3-metil-5-[2-(1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidro-5-izo-benzofuranil)-1-ciklopent-1-il]-2,4-pentadiénsav	2+
3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-fenil]-2,4-pentadiénsav	1+
3-metil-TTNEB* (ismert vegyület)	1+

* 3-metil-TTNEB (ismert a WO 93/21146 számú nemzetközi közrebocsátási iratból, szerkezetét a későbbiekben megadjuk)

***In vivo* vérszérum-HDL és Apo A-I meghatározás**

A HDL vérszérum-szintjének meghatározására végzett kísérletekben 190-210 g tömegű, hím Wistar-patkányokat használunk. A kísérleti vegyületeket steril olívaolajban szuszpendáljuk 20 mg/ml koncentrációban. A kísérlet megkezdése előtt a patkányokat véreztetjük retroorbitális pungálás útján, majd intra-peritoneális injekcióval 100 mg/kg/nap dózisban beadjuk a retinoid-származékokat. Az injektálás összesen 1 ml térfogatban történik, a csak hordozóanyaggal kezelt kontrollállatoknak 1 ml olívaolajat injektálunk. A patkányokat 4 napon át injektáljuk, majd az utolsó injektálás után 24 órával véreztetjük szívpungálás útján. A vért etilén-diamin-tetraecetsavban gyűjtjük, majd a vérplazmát elemzésnek vetjük alá a HDL-koleszterin, az összkoleszterin és apo A-I mennyiségének megállapítása céljából. Az E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsavval, a WO 93/21146 számú nemzetközi közrebocsátási iratból ismert 3-metil-TTNEB-vel (szerkezetét ismertetni fogjuk) és transz-retinsavval kapott eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg, illetve az 1. és 2. ábrán mutatjuk be.

2. táblázat

Százalékos változás a kontrollhoz képest

Kísérleti vegyület	HDL-koleszterin	Apo A-I
E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	+32 %	+70 %
3-metil-TTNEB (ismert vegyület)	+41 %	+4 %
transz-retinsav (ismert vegyület)	-9 %	-71 %

A rák terápiájában a citotoxikus kezelés helyett alternatív módszerként ajánlották a differenciálódást kiváltó ágenseket. A transz-retinsavat sikeresen alkalmazták promyelocytikus leukémiában szenvedő betegeknél a betegek állapo-

tának a javítására [Warrell, R. P. és munkatársai: New England Journal of Medicine, 324, 1385-1393 (1991)]. Vizsgáljuk a találmány szerinti vegyületek képességét abban a tekintetben, hogy HL-60 promyelocytikus leukémia sejteknel kiváltanak-e differenciálódást.

CD11b-expresszió: $2,5 \cdot 10^5$ mennyiségű HL-60 sejtet inkubálunk 3 napon át a vizsgált vegyületek sorozathígításaival. A sejteket PPA-táptalajjal [összetétel a következő: Dulbecco-féle PBS (Ca^{++} és Mg^{++} nélkül vagy alkalmazásukkal), 0,1 % borjúséríum-albumin és 0,1 % nátrium-azid], majd inkubáljuk 1,6 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációjú PBA-val készült egér antihumán CD11b monoklonális antitest-oldattal (az antitestet a Pharmigen cég 30451A katalógusszám alatt szállítja) egy órán át 4 °C-on. A sejteket ezután PBA-val mossuk, majd inkubáljuk egy órán át 4 °C-on kecske anti-egér IgG-FITC (a Becton Dickinson cég 349031 katalógusszámon szállítja) PBA-val készült, 1:50 arányú hígításával. A sejteket ezután kétszer mossuk PBA-val, majd újrasszuszpendáljuk PBS-sel és analízisnek vetjük alá a Becton Dickinson cég FACSort-berendezésével. A kapott eredményeket a 3. táblázatban adjuk meg. Ezekből látható, hogy a 2. és 4. példák szerinti vegyületek képesek HL-60 sejtekben differenciálódást kiváltani ugyanolyan mértékben, mint a 9-cisz-retinsav.

3. táblázat

A példa sorszáma	Kísérleti vegyület	CD11b pozitív sejtek %-os aránya (10 µg/ml kísérleti vegyület)
2.	E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	50
4.	E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	50
6.	E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	3
8.	E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	5
	9-cisz-retinsav	58

A 3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav a (XX) képlettel azonosítható, a korábban említett ismert 3-metil-TTNEB a (XXI) képlettel, míg az ismert transz-retinsav a (XXII) képlettel. Megjegyezzük, hogy az utóbbi vegyületet az angolszász szakirodalomban "All trans retinoic acid" név alatt említik.

Az (I) általános képletű vegyületek a találmány értelmében előállíthatók gyógyászatilag elfogadható sók és észterek formájában is. A sókra példaképpen megemlíthetünk alkálifémekkel, például nátriummal, káliummal és lítiummal képzett sókat; alkáliföldfémekkel, például kalciummal képzett sókat; ammóniumsókat; továbbá szerves sókat, például trietil-ammónium-, morfolinium- vagy N-metil-morfoliniumsókat. Ezek a sók szakirodalomból jól ismert módon állítha-

tók elő (Larock, Richard C.: "Comprehensive Organic Transformations", 411-415, a könyv 1989-ben a VCH Publishers kiadó gondozásában jelent meg). Szakember számára nyilvánvaló, hogy a megfelelő só formát különböző paraméterek, így például a fizikai és kémiai stabilitás, folyóképeség, higroszkóposság és oldékonyság alapján választjuk meg.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat vagy észtereiket orálisan adhatjuk be embereknek a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinációban koszorúéri megbetegedés kezelésére vagy megelőzésére, illetve korai ateroszklerózis elleni védelem céljából.

Ha a találmány szerinti vegyületeket a fenti célokra hasznosítjuk, akkor egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal kombináljuk, például oldószerekkel vagy hígítószerekkel. Az így kapott gyógyászati készítményeket beadhatjuk orálisan például tabletták, kapszulák, diszpergálható porok, granulák vagy szuszpenziók formájában. A szuszpenziók tartalmazhatnak például 0,05-5 tömeg% szuszpendálószeret. A szirupok tartalmazhatnak például mintegy 10-50 tömeg% cukrot. Az elixírek tartalmazhatnak például mintegy 20-50 % etanolt. A találmány szerinti vegyületek beadhatók továbbá parenterálisan steril injektálható oldatok vagy szuszpenziók formájában. A szuszpenziók izotóniás közegben mintegy 0,05-5 tömeg% szuszpendálószeret tartalmazhatnak. Az ilyen gyógyászati készítmények tartalmazhatnak például mintegy 25-90 tömeg%, gyakrabban mintegy 5-60 tömeg% hatóanyagot.

A találmány szerinti vegyületek hatásos dózisa rendszerint 2,0 mg/testtömegkg és 100,0 mg/testtömegkg közötti. A beadás történhet naponta 1-5 alkalommal szokásos módon, így például orálisan, parenterálisan (beleértve a szubkután, intravénás, intramuszkuláris vagy intrasternális injektálást vagy infúziós technikákat), topikálisan vagy rektálisan, célszerűen olyan dózisegységek formájában, amelyek a hatóanyagon kívül nem mérgező, gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak. A szakember számára ért-

hető, hogy a fentiekben megadott konkrét dózisszint és beadási gyakoriság a konkrét esetektől függően változhat, és számos tényezőtől függhet, így például a konkrét esetben alkalmazott vegyület hatékonyságától, a vegyület metabolikus stabilitásától és hatástartamától, továbbá a beteg korától, testtömegétől, általános állapotától, nemétől, a beadás módjától és időpontjától, a kiválasztási sebességtől, az egyidejűleg alkalmazott egyéb hatóanyagoktól, végül a konkrét tünet súlyosságától.

Miként említettük, a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk orálisan, intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután. Szilárd hordozóanyagként hasznosíthatunk például keményítőt, laktózt, dikalcium-foszfátot, mikrokristályos cellulózt, szacharózt és kaolint. Folyékony halmazállapotú hordozóanyagként használhatunk például steril vizet, polietilén-glikolt, nem-ionos felületaktív anyagokat és emészthető olajokat, például kukoricaolajat, földimogyoróolajat és szézámolajat. Ezeknek a komponenseknek a megválasztása a konkrét esetben alkalmazott hatóanyag jellegétől és beadási módtól függ. A gyógyászati készítmény előállításánál szokásosan hasznosított segédanyagokat alkalmazzuk előnyösen, így például ízesítőszereket, színezékeket, konzerválószerket és antioxidánsokat. Az utóbbiakra példaképpen megemlíthetjük az E vitamint, az aszkorbinsavat, a BHT-t és BHA-t.

Az előállítás és a beadás egyszerűségére tekintettel a leginkább előnyös gyógyászati készítmények a szilárd halmazállapotú gyógyászati készítmények, különösen a tabletták, valamint a szilárd vagy folyékony halmazállapotú töltetet tartalmazó kapszulák. A találmány szerinti vegyületeket a leginkább előnyösen orálisan adjuk be. Ugyanakkor a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk parenterálisan vagy intraperitoneálisan is. A szabad bázis vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában alkalmazott vegyületek oldatait vagy szuszpenzióit elkészíthetjük például glicerinnel, polietilén-glikolokkal vagy ezek olajokkal alkotott elegyeivel. A tárolás és felhasználás szokásos körülményei között ezek a készítmények konzerválószerket tartalmaznak a mikroorganizmus-növekedés

meggátlása céljából.

Az injektálásra alkalmas gyógyászati készítmények közé tartoznak a steril vizes oldatok vagy diszperziók, továbbá az olyan steril porok, amelyek a felhasználáskor kerülnek visszaalakításra steril injektálható oldatokká vagy diszperziókká. Mindegyik esetben a gyógyászati készítménynek sterilnek vagy olyan mértékben folyékonnak kell lennie, hogy fecskendővel adagolható legyen. Az ilyen készítménynek stabilnak kell lennie a gyártás és a tárolás körülményei között, továbbá meg kell védve lennie mikroorganizmusok, például baktériumok és gombák szennyező hatásától. Hordozóanyagként használhatunk például oldószert vagy diszpergáló közeget, így például vizet, etanolt, poliolokat (például glicerint, propilén-glikolt és folyékony halmazállapotú polietilén-glikolt), továbbá ezek alkalmas elegyeit, valamint növényi olajokat.

A találmány szerinti vegyületek hasznosíthatók liposzómákban kapszulázva intravénás beadás céljából. A találmány céljaira alkalmas liposzómák lipid-vezikulumok, így például plurilamelláris lipid-vezikulumok, kicsiny, ultrahanggal kezelt multilamelláris vezikulumok, fordított fázisú bepárlással kapott vezikulumok vagy nagy multilamelláris vezikulumok, és ezek a lipid-vezikulumok képezhetők egy vagy több foszfolipiddel, például foszfatidil-kolinnal, foszfatidil-glicerinnel, spingomielinnel vagy foszfotejsavval.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. Ezek a példák azonban semmiképpen nem korlátozzák a találmány oltalmi körét. Ugyancsak nem törekedtünk a példák szerinti hozamok optimalizálására, így szakember számára érthető, hogy a reakcióidők, reakcióhőmérsékletek, oldószer és/vagy reagensek megfelelő változtatásával a hozamok növelhetők.

1. példa

Z,E- és E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

Keverés közben -78 °C-on 2,0 g 2-bróm-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil)-naftalin 20 ml vízmentes hidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 9

ml, pentánnal készült 1,7 M terc-butil-lítium-oldatot, majd 15 ml, tetrahidrofuránnal készült 0,5 M cink-klorid-oldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk, majd hozzáadunk 0,39 g tetrakisz-trifenil-foszfín-palládium(O) katalizátort és 1,0 g etil 2-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-ciklohexén-1-il-karboxilát 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával az oldószer hőmérsékletén 2 órán át forraljuk keverés közben, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. 50 ml dietil-éter adagolását követően a fázisokat szétválasztjuk, majd a szerves fázist vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és végül bepároljuk. Az így kapott maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és dietil-éter 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,5 g mennyiségben színtelen csapadékként 2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-karbonsav-etil-észtert kapunk.

Ebből a csapadékból 1,48 g 15 ml dietil-éterrel készült oldatát 0 °C-on cseppenként hozzáadjuk 10 ml, vízmentes tetrahidrofuránnal készült 1,0 N lítium-aluminium-hidrid-oldathoz, majd szobahőmérsékleten 15 percen át keverést végzünk. Ezt követően az ismét lehűtött reakcióelegyhez cseppenként vizet adunk. Ezután dietil-éterrel extrahálást végzünk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott olajat 60 ml metanolban feloldjuk, majd a kapott oldathoz 1,5 g trifenil-foszfín-hidrobromidot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot dietil-éterrel mossuk, amikor a megfelelő foszfónium-bromidot kapjuk. Az utóbbit ezután feloldjuk 25 ml vízmentes metilén-kloridban, majd a kapott oldatot argongáz-atmoszférában 0 °C-ra lehűtjük, ezt követően pedig hozzáadunk nátrium-etilátot és 0,7 ml etil 3-metil-4-oxo-krotonátot. Az így kapott reakcióelegyet ezután 0 °C-on egy órán át keverjük, majd vízzel kvencseljük. A metilén-kloridos extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk majd bepároljuk. A

kapott vörös színű olajat kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként hexán és dietil-éter 9:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,1 g mennyiségben a cím szerinti E,E- és Z,E-észtetek 15:2 tömegarányú keverékét kapjuk.

2. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

Az 1. példában kapott, 15:2 tömegarányú észter-keverékhez hozzáadjuk 5 ml 2 N vizes kálium-hidroxid-oldat és 10 ml metanol elegyét, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben három órán át keverést végzünk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd jég és metilén-klorid keverékébe öntjük, végül az így kapott elegy pH-értékét 3 N sósavoldattal 3-ra beállítjuk. A szerves fázisokat ezután összeöntjük, vízmentes nátrium-szulfát fölözt szárítjuk és bepároljuk. A kapott halványsárga színű csapadékot vízmentes etanolból átkristályosítjuk, amikor 0,5 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 198-199 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ: 1,24 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,69 (s, 4H), 1,76-1,82 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 6,25 (d, J=16,0Hz), 1H), 6,86 (d, J=16,0Hz, 1H), 6,95 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,28 (d, J=7,0Hz, 1H),

¹³C NMR-spektrum (CDCl₃) ppm (TMS referenciaanyag jelétől mezőben lefelé): 13,90, 22,52, 22,78, 22,91, 25,66, 31,80, 31,90, 33,05, 34,10, 34,22, 35,06, 35,14, 116,93, 125,46, 126,16, 127,56, 128,58, 129,96, 136,46, 139,26, 1453,66, 144,49, 156,33, 172,39,

IR-spektrum (KBr): 3054, 2959, 2928, 2861, 1593, 1679, 1595, 1491, 1457, 1363, 1349, 1262, 1188, 963, 878 cm⁻¹,

Tömegspektrum (CI): m/z 379,

UV-spektrum (CH₃OH): 317 nM,

3. példa

Z,E- és E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

Az 1. példában ismertetett módon eljárva, de etil 2-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-ciklopentén-1-il-karboxilátot használva a cím szerinti vegyületeket kapjuk a E,E- és Z,E izomerek 13:3 tömegarányú keverékeként. Ezek az izomerek egymástól kromatográfiásan elválaszthatók és tisztíthatók.

4. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav

A cím szerinti vegyületet a 2. példában ismertetett módon állíthatjuk elő 1,19 g, a 3. példában ismertetett módon előállított, 13:3 tömegarányú észterkeveréket használva. Így 0,5 g mennyiségben a 197-198 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ: 1,30 (s, 12H), 1,70 (s, 4H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,72 (t, J=7,0Hz, 2H), 2,90 (t, J=7,0Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 6,29 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,10 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,14 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,31 (d, J=7,0Hz, 1H).

¹³C NMR-spektrum (CDCl₃) ppm (TMS referenciaanyag jelétől mezőben lefelé): 13,90, 21,81, 22,81, 31,77, 31,86, 33,74, 34,20, 35,05, 38,70, 117,45, 125,01, 126,54, 126,88, 131,36, 132,69, 134,51, 135,23, 144,29, 144,62, 146,50, 155,83, 172,03.

IR-spektrum (KBr): 3447, 3314, 3052, 2958, 2926, 2865, 1679, 1592, 1457, 1436, 1414, 1386, 1363, 1281, 1256, 1186, 967, 905, 826 cm⁻¹.

Tömegspektrum (CI): m/z 364 (M⁺).

UV-spektrum (CH₃OH): 323 nM.

5. példa**Z,E- és E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter**

-78 °C-on keverés közben 4,2 g 2-bróm-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin 40 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 18 ml, pentánnal készült 1,7 N terc-butil-lítium-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet -78 °C-on egy órán át keverjük, ezután szobahőmérsékletre felmelegítjük és ezen a hőmérsékleten is egy órán át keverjük. Ezt követően beadagolunk 30 ml, tetrahidrofuránnal készült 0,5 M cink-klorid-oldatot, majd a keverést egy órán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadjuk 3 g etil 2-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-ciklohexén-1-il-karboxilát és 0,8 g tetrakisz-trifenil-foszfín-palládium(O) katalizátor tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk, majd a reakcióelegyet az 1. példában ismertetett módon feldolgozzuk. Így 2,75 g mennyiségben 2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-karbonsav-etil-észtert kapunk. Ezt az izolált észtert azután az 1. példában ismertetett módon lítium-alumínium-hidriddel dietil-éterben a megfelelő alkohollá redukáljuk, majd az utóbbit a megfelelő trifenil-foszfónium-bromid-származékká alakítjuk. Az utóbbit etil 3-metil-4-oxo-krotonáttal és nátrium-etiláttal metilén-kloridban az 1. példában ismertetett módon reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk az E,E- és Z,E-észterek 8:1 tömegarányú keverékeként. Az észterek az egyes izomerekre szeparálhatók kromatográfiás úton.

6. példa**E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav**

A cím szerinti vegyületet a 2. példában ismertetett módszerrel állíthatjuk elő, kiindulási anyagként 1,08 g, az 5. példában ismertetett módon előállított, 8:1 tömegarányú észter-keverékből. Így 0,65 g mennyiségben a 208-209 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,69-1,78 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,30-2,33 (m, 4H), 5,73 (s, 1H), 6,18 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H), 6,44 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

^{13}C NMR-spektrum (CDCl_3) ppm (TMS referenciaanyag jelétől mezőben lefelé): 13,58, 19,06, 22,64, 22,78, 24,94, 31,72, 31,77, 31,93, 32,13, 32,98, 33,91, 35,21, 116,82, 126,62, 127,70, 128,15, 130,30, 131,94, 136,00, 139,10, 141,98, 143,39, 145,03, 156,21, 171,71.

IR-spektrum (KBr): 3048, 3016, 2958, 2929, 2595, 1677, 1598, 1496, 1390, 1362, 1349, 1261, 1189, 963, 879 cm^{-1} .

Tömegspektrum (CI): m/z 379 (M^++H).

UV-spektrum (CH_3OH): 306 nM.

7. példa

Z,E- és E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

A cím szerinti vegyület az 1. példában ismertetett módon állítható elő, etil 2-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-ciklopentén-1-il-karboxilátból izomerek 17:5 tömegarányú keverékeként, mely keverék kromatográfiásan szeparálható az egyes izomerekre.

8. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav

A cím szerinti vegyület a 2. példában ismertetett módon állítható elő, kiindulási anyagként a 7. példa szerinti vegyes izomer terméket használva. Olvadáspontja: 207-208 $^{\circ}\text{C}$.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,25 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,67 (s, 4H), 2,02 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,71-2,80 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,24 (d, $J=16,0\text{ Hz}$, 1H), 6,68 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,11 (s, 1H).

^{13}C NMR-spektrum (CDCl_3) ppm (TMS referenciaanyag jelétől mezőben lefelé): 13,45, 19,67, 22,30, 31,55, 31,64, 32,39, 33,62, 33,70, 34,91, 38,93, 118,61, 127,38, 127,88, 129,82, 132,09, 132,37, 134,22, 136,52, 141,59, 143,55, 147,21, 152,86, 169,03.

IR-spektrum (KBr): 3014, 2957, 2864, 2585, 1683, 1595, 1495, 1455, 1416, 1362, 1347, 1257, 1186, 963, 909, 877 cm^{-1} .

Tömegspektrum (CI): m/z 379 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

UV-spektrum (CH_3OH): 316 nM.

9. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il-2,4]-pentadiénamid

A 2. példa szerinti termék egy ekvivalensnyi mennyiségének vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 1 ekvivalensnyi mennyiségű karbonil-diimidazolt, majd ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegybe száraz ammóniagázt buborékoltatunk, miközben a keverést szobahőmérsékleten egy órán át folytatjuk. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a kapott terméket etanolból átkristályosítjuk.

10. példa

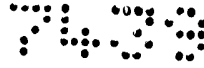
N-(2-Metoxi-etil)-E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénamid

A cím szerinti vegyület a 9. példában ismertetett módon állítható elő, 2-metoxi-etil-amin használatával.

Lényegében a 9. és 10. példában ismertetett módszerek szerint eljárva a 11-24. példák szerinti vegyületek állíthatók elő.

4. táblázat

A példa száma	Kiindulási sav	Reagens	Termék
11.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	3-(Amino-metil)-piridin	N-(3-Piridil-metil)-E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénamid
12.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	2-(Dimetil-amino)-etil-amin	N-[2-(Dimetil-amino)-etil]-E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénamid
13.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	3-Amino-piridin	N-(3-Piridil-metil)-E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénamid
14.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	NH ₃	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénamid
15.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	N-(2-Metoxi-etil)-E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénamid



A példa száma	Kiindulási sav	Reagens	Termék
16.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklo- lopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	D-glükózamin	E,E-N-(2-Dezoxi-glükózil)-3-metil-5-[2-(5,6,7,8- tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklo- pentén-1-il]-2,4-pentadiénamid
17.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-cik- lopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	Alanin-terc-butil-észter	N-[E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tet- rametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-penta- dienoil]-alanin-terc-butil-észter
18.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-cik- lopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	NH ₃	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra- metil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-penta- diénamid
19.	E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentame- til-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrame- til-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]- 2,4-pentadiénsav	NH ₃	E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8- -tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4- -pentadiénamid
20.	E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentame- til-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1- -ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	Glicin-terc-butil-észter	N-[E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8- -tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4- -pentadienoi]-glicin-terc-butil-észter

A példa száma	Kiindulási sav	Reagens	Termék
21.	E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	N-(2-Metoxi-etil)-E,E-3-metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénamid
22.	E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	NH ₃	E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénamid
23.	E,E-3-Metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	N-(2-Metoxi-etil)-E,E-3-metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénamid
24.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	N-(E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénamid

25. példa

5-Bróm-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroizobenzofurán

5,0 g 4-bróm-ftálsav 200 ml vízmentes metanollal készült oldatát száraz gázalakú hidrogén-kloriddal telítjük, majd szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezt követően az oldatot bepároljuk, majd egy éjszakán át nagy vákuum alatt tartjuk. Ekkor 5,13 g mennyiségben dimetil 4-bróm-ftalátot kapunk halványsárga olajként.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 3,90 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 7,62 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H); 7,67 (dd, $J=8,3\text{Hz}$, 1,8Hz, 1H); 7,84 (d, $J=1,8\text{Hz}$, 1H).

Az utóbbi termékből 27,3 g 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát jeges fürdőben lehűtjük, majd cseppenként 30 perc leforgása alatt hozzáadunk 200 ml, tetrahidrofuránnal készült 3,0 M metil-magnézium-klorid-oldatot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 órán át forraljuk, majd 400 ml telített ammónium-klorid-oldattal kvencseljük és ezután dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor olaj formájában kapott nyers terméket hexánból kristályosítjuk, amikor 9,55 g mennyiségben 2,2'-(4-bróm-1,2-fenilén)-bisz(2-propanol)-t kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,69 (s, 6H); 1,70 (s, 6H), 4,97 (széles s, 2H); 7,18 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H); 7,28 (dd, $J=8,7\text{Hz}$, 2,22 Hz, 1H); 7,44 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H).

A fenti diol-termékből 2,92 g-hoz hozzáadunk 26 ml 60 %-os kénsavat, majd az így kapott keveréket $51\text{ }^\circ\text{C}$ -on egy órán át melegítjük. Ezután a keveréket vízbe öntjük, majd hexánnal extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és ezután hidratált magnézium-szilikátból álló vékony szűrőrétegen átszűrjük. A szűrletet bepárolva 2,47 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér csapadékként.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,49 (s, 6H); 1,50 (s, 6H); 6,96 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H)

7,22 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H); 7,39 (dd, 1,7Hz, 1H).

26. példa

E,E- és Z,E-3-Metil-5-[2-(1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuranil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állíthatjuk elő E,E- és Z,E-izomerek keverékeként a 25. példa szerinti termékből.

27. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuranil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

A cím szerinti vegyületet a 2. példában ismertetett módon állíthatjuk elő a 26. példa szerinti termékből.

28. példa

Z,E- és E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuranil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

Az 1. példában ismertetésre került etil 2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexil-1-karboxilátot főlegben vett lítium-alumínium-hidriddel dietil-éterben visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben három órán át keverjük, majd a reakcióelegyet lehűtjük és cseppenként vizet adunk hozzá. Az éteres fázist ezután vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk, 2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexenil-metanolt használva.

Az utóbbi vegyületet főlegben vett aktivált mangán-dioxiddal metilén-kloridban öt órán át keverjük, majd a reakcióelegyet szűrjük és bepároljuk. Így 2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-karboxaldehidet kapunk.

Egy ekvivalens nátrium-hidrid tetrahydrofuran és hexametil-foszforsav-triamid 2:1 térfogatarányú elegyével készült oldatához 0 °C-on cseppenként hozzáadunk egy ekvivalens metil γ -dimetil-foszfono-metakrilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérséklet 45 percen át keverjük. Ezt követően a

reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük, majd hozzáadunk az előző bekezdésben ismertett módon előállított aldehiddől egy ekvivalensnyi mennyiséget vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatban. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 napon át keverjük, majd vizet adunk hozzá, és ezután dietil-éterrel extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, a cím szerinti vegyületet kapva izomerek keverékeként.

29. példa

3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-fenil]-2,4-pentadiénsav

Az 5. példában ismertetett módon 2-bróm-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalint etil 2-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-benzoáttal reagáltatunk, amikor etil 2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-benzoátot kapunk.

Az utóbbi vegyületből 1,0 g 10 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatához hozzáadunk 10 ml 1,0 M lítium-alumínium-hidrid-oldatot, majd az 5. példában ismertetett módon végzett feldolgozással a képződött megfelelő alkoholt elkülönítjük. Az utóbbit ezután metilén-kloridban feloldjuk, majd az oldathoz hozzáadunk 6,0 g aktivált mangán-dioxidot. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük, majd diatómaföldön átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így sárga olaj formájában 2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-il)-benzaldehydet kapunk. 0,3 g nátrium-hidrid 30 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0 °C-on hozzáadunk 1,42 g metil γ -dimetil-foszfono-metakrilátot, majd az így kapott reakcióelegyet 20 °C-on egy órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadjuk az előző bekezdésben ismertetett módon előállított aldehid 1,1 g-nyi mennyiségét, ezt követően pedig szobahőmérsékleten 2 órán át keverést végzünk. A reakcióelegyet ezután vízzel kvencseljük, majd a terméket elkülönítjük az E- és Z-izomerek keveréke formájában. Kálium-hidroxiddal végzett hidrolízis, majd híg sósavoldattal végzett savanyítás útján a cím szerinti vegyületet kapjuk 181-182 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,33 (s,

3H), 1,70 (s, 4H), 2,03 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 5,83 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,34 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,38 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,64-7,74 (m, 1H).

¹³C NMR-spektrum (CDCl₃) ppm (TMS referenciaanyag jelétől mezőben lefelé): 13,77, 19,18, 31,80, 31,99, 32,11, 33,96, 34,04, 35,34, 118,41, 125,65, 127,30, 128,17, 128,43, 130,50, 132,06, 132,84, 134,10, 134,86, 137,11, 142,11, 142,27, 144,26, 155,08, 171,96.

Tömegspektrum (CI): m/z 389 (M⁺+H).

30. példa

3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-fenil]-2,4-pentadiénsav

A 29. példában ismertetett módon a 178-179 °C olvadáspontú cím szerinti vegyület állítható elő 2-bróm-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalinból.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ: 1,27 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 5,92 (s, 1H), 6,78 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,14 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H).

¹³C NMR-spektrum (CDCl₃) ppm (TMS referenciaanyag jelétől mezőben lefelé): 14,12, 17,16, 31,87, 31,93, 34,31, 35,13, 118,35, 126,29, 126,50, 126,75, 127,29, 128,44, 128,55, 130,43, 132,30, 134,38, 134,92, 137,24, 142,26, 144,05, 144,28, 155,22, 170,51.

31. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuranil)-1-ciklopent-1-il]-2,4-pentadiénsav

Az 1. és 2. példákban ismertetett módszerek szerint eljárva a cím szerinti vegyület állítható elő a 25. példa szerinti termékből és etil 2-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-ciklopent-1-il-karboxilátból. A cím szerinti vegyületet 211-211 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában különíthetjük el.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ: 1,47 (s, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 6,30 (d,

$J=16,0\text{Hz}$, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,08 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H), 7,11 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H), 7,23 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H).

Tömegspektrum (CI): m/z 353 ($M^+ + H$).

32. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(1,1,3,6-pentametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuranil)-1-ciklopent-1-il]-2,4-pentadiénsav

A 31. példában ismertetett módon az 5-bróm-1,1,3,3,6-pentametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuránból a cím szerinti vegyület állítható elő szintelen kristályok alakjában.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,49 (s, 6H), 1,53 (s, 6H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 6,22 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H), 6,58 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,92 (s, 1H).

33. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il)-2,4-pentadienol

A 7. példa szerinti terméket lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk dietil-éterben, majd a reakcióelegyet vízzel kvencseljük és a kapott keveréket dietil-éterrel extraháljuk. Bepárláskor a cím szerinti vegyületet kapjuk.

34-41. példák

Ha a 33. példában ismertetett módon a következőkben megadott példaszámú vegyületeket redukáljuk, akkor az 5. táblázatban felsorolt alkoholokat kapjuk termékként.

5. Táblázat

A példaszáma	Az alábbi példa szerinti termék mint kiindulási anyag	Termék neve
34	2.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadienol
35.	6.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadienol
36.	4.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadienol
37.	8.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadienol
38.	29.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-fenil]-pentadienol
39.	30.	E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-fenil]-pentadienol
40.	31.	E,E-3-Metil-5-[2-(1,3-dihidro-1,1,3,3-tetrametil-5-izobenzofuranil)-1-ciklopent-1-il]-2,4-pentadienol
41.	32.	E,E-3-Metil-5-[2-(1,3-dihidro-1,1,3,3,6-pentametil-5-izobenzofuranil)-1-ciklopent-1-il]-2,4-pentadienol

42. példa

Z,E- és E,E-3-Metil-5-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

Keverés közben -78°C -on 1-bróm-4-metoxi-2,3,6-trimetil-benzol vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk pentánnal készült 1,7 M terc-butil-lítium-oldatot, majd tetrahidrofuránnal készült 0,5 M cink-klorid-oldatot. Az így kapott keveréket szobahőmérsékleten melegedni hagyjuk, majd hozzáadunk tetrakis-(trifenil-foszfín)-palládium(O) katalizátort, és etil 2-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-ciklohexén-1-il-karboxilát tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott oldatot az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 50 ml dietil-étert adunk hozzá. Ezután a fázisokat szétválasztjuk, majd a szerves fázist vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és dietil-éter 4:1 térfogatarányú elegyét használva, amikor 2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-1-ciklohexén-1-karbonsav-etil-észtert kapunk.

Az így elkülönített szilárd anyag dietil-éterrel készült oldatát cseppenként hozzáadjuk vízmentes tetrahidrofuránnal készült 1,0 N lítium-aluminium-hidrid-oldathoz 0°C -on, majd szobahőmérsékleten 15 percen át keverést végzünk. Ezután a lehűtött reakcióelegyhez vizet adunk cseppenként, majd dietil-éterrel extrahálást végzünk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, amikor a megfelelő alkoholt kapjuk olajként. Ezt az olajat feloldjuk metanolban, majd a kapott oldathoz trifenil-foszfín-hidrokloridot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot dietil-éterrel mossuk, amikor a megfelelő foszfónium-bromidot kapjuk. Az utóbbit azután feloldjuk vízmentes metilén-kloridban, majd a kapott oldatot argongáz-atmoszférában 0°C -ra lehűtjük, és ezt követően nátrium-etilátot, illetve etil 3-metil-4-oxo-kroto-

nátot adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután 0 °C-on egy órán át keverjük, majd vízzel kvencseljük. A metilén-kloridos extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és dietil-éter 9:1 térfogatarányú elegyét használva. Így a cím szerinti E,E- és Z,E-észterek keverékét kapjuk.

43. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

A 42. példa szerinti, észterek keverékéből álló termékhez hozzáadjuk 2 N vizes kálium-hidroxid-oldat és metanol elegyét, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 3 órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, jég és metilén-klorid elegyébe öntjük, majd a kapott keverék pH-értékét 3-ra beállítjuk 3 N sósavoldattal. A szerves fázisokat ezután összeöntjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot vízmentes etanolból átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

44. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(1,1,3,3,6-pentametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuranil)-1-ciklopent-1-il]-2,4-pentadiénsav

A 31. példában ismertetett módon eljárva, illetve kiindulási anyagként 5-bróm-1,1,3,3,6-pentametil-izobenzofuránt használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

45. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(1,1,3,3,6-pentametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuranil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

A 27. példában ismertetett módon eljárva, továbbá kiindulási anyagként 5-bróm-1,1,3,3,6-pentametil-izobenzofuránt használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ: 1,47 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,70-1,86

(m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,29-2,39 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 6,21 (d, J=16,0Hz, 1H), 6,41 (d, J=16,0Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,91 (s, 1H).

46. példa

Z,E- és E,E-3-(Trifluor-metil)-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav-metil-észter

Az 1. példában ismertetett etil 2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-karboxilát és főlöslégben vett lítium-alumínium-hidrid dietil-éterrel készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 3 órán át keverjük, majd lehűtjük és vizet adunk hozzá cseppenként. A szerves fázist ezután vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk, amikor 2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexenil-metanolt kapunk. Ezt az alkoholt főlöslégben vett mangán-dioxiddal metilén-kloridban öt órán át keverjük, majd a reakcióelegyet vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexán-karboxaldehidet kapunk.

1 ekvivalens lítium-diizopropil-amid tetrahidrofurán és hexametil-foszfosav-triamid 2:1 térfogatarányú elegyével készült oldatához hozzáadunk 0 °C-on cseppenként egy ekvivalens metil β-(trifluor-metil)-γ-dietil-foszfono-metakrilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük, majd hozzáadjuk a fenti aldehid egy ekvivalensnyi mennyiségének vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután dietil-éterrel extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk izomerek keveréke formájában.

47. példa

E,E-3-(Trifluor-metil)-5-[5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

A 46. példa szerinti, észterek keverékéből álló termékhez hozzáadjuk 2 N

vizes kálium-hidroxid-oldat és metanol elegyét, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 3 órán át keverjük, szobahőmérsékletre lehűtjük, ezután jég és metilén-klorid elegyébe öntjük. Az így kapott keverék pH-értékét 3,0-ra beállítjuk 3 N sósavoldattal, majd a szerves fázisokat összeöntjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott maradékot vízmentes etanolból átkristályosítjuk, amikor a cím szerinti vegyületet kapjuk kristályok alakjában.

48. példa

Metil 2-(Trifluor-metán-szulfonil-oxi)-cikloheptén-karboxilát

1 ekvivalens etil 2-cikloheptanon-karboxilát és 1 ekvivalens diizopropil-amin metilén-kloriddal készült oldatát 0 °C-ra lehűtjük, majd cseppenként hozzáadunk 1 ekvivalens trifluor-metán-szulfonsav-anhidridet. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, majd durva szilikagélen át-szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk a cím szerinti vegyületet kapva.

49-55. példák

Ha a 48. példában ismertetett módon a 6. táblázatban megadott kiindulási anyagot reagáltatjuk, akkor az ugyancsak a 6. táblázatban megadott képletű enol-terméket kapjuk.

6. táblázat

A példa száma	Kiindulási anyag	Termék
49.	Metil tetrahydro-4-oxo-3-tiofén-karboxilát	(XXIII) képletű vegyület
50.	Etil tetrahydrofuran-4-on-3-karboxilát	(XXIV) képletű vegyület
51.	Metil 4-hidroxi-tiofén-2-karboxilát	(XXV) képletű vegyület
52.	Metil tetrahydro-3-oxo-2-tiofén-karboxilát	(XXVI) képletű vegyület
53.	Metil tetrahydropirán-4-on-3-karboxilát	(XXVII) képletű vegyület
54.	Etil tetrahydrotiopirán-4-on-3-karboxilát	(XXVIII) képletű vegyület

55-61. példák

Az 5. és 6. példákban ismertetett módszerhez lényegében azonos módon a 7. táblázatban megadott kiindulási anyagokból az ugyanebben a táblázatban megadott termékek állíthatók elő.

7. táblázat

A példa száma	Kiindulási anyag	Termék
55.	(XXIII) képletű vegyület	E,E-5-[2,5-Dihidro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-3-tienil]-3-metil-2,4-pentadiénsav
56.	(XXIV) képletű vegyület	E,E-5-[2,5-Dihidro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-3-furanil]-3-metil-2,4-pentadiénsav
57.	(XXV) képletű vegyület	E,E-5-[4-(5,6,7,8-Tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-3-furanil]-3-metil-2,4-pentadiénsav
58.	(XXVI) képletű vegyület	E,E-5-[4-(5,6,7,8-Tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-3-tienil]-3-metil-2,4-pentadiénsav
59.	(XXVII) képletű vegyület	E,E-5-[5,6-Dihidro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-2-H-piranyl-3-il]-3-metil-2,4-pentadiénsav
60.	(XXIX) képletű vegyület	E,E-5-[3,6-Dihidro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-2-H-piranyl-4-il]-3-metil-2,4-pentadiénsav
61.	(XXVIII) képletű vegyület	E,E-5-[5,6-Dihidro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-2-H-tiopiranyl-3-il]-3-metil-2,4-pentadiénsav

62. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

Ha Loeliger és munkatársai által az Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 15, 9-15 (1980) szakirodalmi helyen ismertetett módon 2-bróm-anizolt 2,3-diklór-2,3-dimetil-butánnal reagáltatunk, akkor 2-bróm-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalint kapunk, amely azután az 1. és 2. példákban ismertetett módszerekkel analóg módon a cím szerinti vegyületté alakítható.

63. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-3-trifluor-metil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

1 ekvivalens 2-bróm-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin és 3 ekvivalens N-bróm-szukcinimid szén-tetrakloriddal készült keverékét 500 W wolframlámpával 5 órán át besugározzuk, majd lehűtjük, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az ekkor kapott 2-bróm-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-3-(tribróm-metil)-naftalint vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldat és acetonelellel hidrolizáljuk, majd a reakcióelegyet szűrjük és az acetont vákuumban eltávolítjuk. A kapott maradékot feloldjuk vízben, majd a vizes oldatot híg sósavoldattal megsavanyítjuk, amikor 3-bróm-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftoesavat kapunk. Ha ezt a savat a Kunshenko, B.V. által a J. Org. Chem. USSR (angol fordítás), 10, 8996 (1974) szakirodalmi helyen ismertetett módszer szerint kén-tetrafluoriddal és hidrogén-fluoriddal reagáltatjuk, akkor 2-bróm-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-3-(trifluor-metil)-naftalint kapunk, amelyet azután az 1. és 2. példákban ismertetett módszerekkel a cím szerinti vegyületté alakítunk.

64. példa

E,E-3-Metil-5-[2-(2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il)-2,4-pentadiénsav-metil-észter

A 8. példa szerinti vegyületet trimetil-szilil-diazo-metánnal reagáltatjuk benzol és

metanol 7:3 térfogatarányú elegyével szobahőmérsékleten 10 percen át, amikor kvantitatív hozammal a 170-173 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,68 (s, 4H), 2,02 (pent, J=6,9Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 6,20 (d, J=15,8Hz, 1H), 6,65 (d, J=15,8Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,11 (s, 1H).

65. példa

E,E-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-2-tienil]-3-metil-2,4-pentadiénsav-metil-észter

50 g tiofén-3-karboxaldehid, 40 ml etilén-glikol és 1,0 g p-toluol-szulfonsav 200 ml benzollal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazása és vízeltávolítás mellett 6 órán át forraljuk, majd az oldószert elpárologtatjuk, a megfelelő etilén-ketált kapva. Ebből a ketálból 15,51 g 120 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát egymás után argongáz-atmoszférában -78 °C-on 50 ml, hexánnal készült 2,5 M n-butillítium-oldattal, majd 0 °C-on 31 ml triizopropil-boráttal reagáltatjuk. Az így kapott reakcióelegyhez ezt követően 34,0 g 2-bróm-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-naftalint és 3,5 g tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(O) katalizátort adunk. Az így kapott reakcióelegyet argongáz-atmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazásával 8 órán át forraljuk, amikor a megfelelő 2-aryl-3-tiofén-karboxaldehid-etilén-ketált kapjuk. Ezt azután víz, aceton és p-toluol-szulfonsav elegyében hidrolizáljuk, a megfelelő aldehidet kapva. Az utóbbiból 1,3 g-ot 1,6 g metil 3-metil-4-dimetil-foszforil-krotonátból és 0,3 g nátrium-hidridből készült illiddel reagáltatunk 30 ml tetrahidrofurán és 10 ml hexametil-foszforsav-triamid elegyében, amikor a 152-153 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,70 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,82 (s, 1H), 6,62 (d, J=16,0Hz, 1H), 6,68 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,29 (d, J=6,0Hz, 1H), 7,33 (d, J=6,0Hz, 1H) ppm.

66. példa

E,E-5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-3-tienil]-3-metil-2,4-pentadiénsav

A 65. példa szerinti vegyületet 3 N kálium-hidroxid-oldattal hidrolizálva, majd 3 N sósavoldattal savanyítást végezve a 194-195 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,70 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 5,84 (s, 1H), 6,63 (d, J=16,0Hz, 1H), 6,73 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,29 (d, J=6,0Hz, 1H), 7,34 (d, J=6,0Hz, 1H) ppm.

67. példa

E,E-5-[3-(5,6,7,8-Tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-2-tienil]-3-metil-2,4-pentadiénsav

Argongáz-atmoszférában -78 °C-on 17,0 g 2-bróm-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,8,8-pentametil-naftalin 60 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadjuk 1 ekvivalens terc-butil-lítium pentánnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 30 percen át keverjük, ezt követően pedig szobahőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. A reakcióelegyet ezután visszahűtjük -78 °C-ra, majd 20 ml triizopropil-borátot adunk hozzá, és ezután egy órán át, majd ezt követően szobahőmérsékleten 2 órán át keverést végzünk. Sósavval végzett feldolgozáskor a megfelelő bórsavat kapjuk szeszkvihidrát formájában. 3,0 g metil 3-bróm-tiofén-karboxilát 14 ml dimetoxi-etánnal készült oldatához tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(O) katalizátort, majd a fenti bórsav etanollal készült oldatát és 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet argongáz-atmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk. Vizes feldolgozáskor metil 3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-tiofén-2-karboxilátot kapunk, amelynek olvadáspontja 89-90 °C.

Ezt az észtert főlegben vett lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk, majd a savanyítás után kapott alkoholt mangán-dioxiddal kezeljük, a megfelelő aldehi-

det kapva. Ezt az aldehidet azután a 65. példában ismertetett módszerhez hasonló módon metil 3-metil-4-dimetil-foszfoniil-krotonáttól generált illiddel reagáltatjuk, amikor a cím szerinti vegyületet kapjuk metil-észter formájában. 2 N kálium-hidroxid-oldattal végzett hidrolizálás, majd 3 N sósavoldattal végzett savanyítás után a 208-209 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,70 (s, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 5,85 (s, 1H), 6,65 (d, J=16,0Hz, 1H), 6,93 (d, J=16,0Hz, 1H), 7,01 (d, J=5,0Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (d, J=5,0Hz, 1H) ppm.

68. példa

(Z,E)-5-[3-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-il]-2-propenilidén-2,4-tiazolidin-dion

1,36 ml (1,53 g, 8,38 mmól) trimetil foszfono-acetát 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 89 mg (0,34 mmól) 18-korona-6 vegyületet, majd az így kapott oldatot 0 °C-ra lehűtjük, ezt követően pedig cseppenként hozzáadunk 6,70 ml (3,35 mmól) 0,5 M, toluollal készült kálium-hexametil-diszilazán-oldatot. 0 °C-on 30 percen át történő keverést követően kanül segítségével cseppenként beadagoljuk 520 mg 2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-ciklohexén-1-karboxaldehid 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 23 °C-on 65 órán át keverjük. 10 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal végzett kvencselés után a reakcióelegyet 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatba öntjük, majd 50-50 ml dietil-éterrel háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot 50-50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor kapott színtelen olajat flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélén, gradiens-elválást végezve hexán és diklór-metán 2:1 és 1:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 578 mg (1,58 mmól, 94 %) mennyiségben metil E-3-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-akrilátot kapunk színtelen olaj formájában.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (s, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,30 (s,

3H), 1,67 (s, 4H), 1,70-1,84 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,10-2,37 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 5,80 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,18 (d, $J=15,8$ Hz, 1H);
 ^{13}C NMR-spektrum (75 MHz, CDCl_3) d 19,1, 22,5, 22,7, 25,0, 31,9, 32,0, 32,1, 33,6, 33,9, 34,0, 35,4, 51,1, 114,7, 126,5, 127,9, 129,7, 131,7, 138,6, 142,1, 143,7, 145,1, 148,7, 168,1;

IR-spektrum (Nujol, cm^{-1}): 3015m, 2926s, 2859s, 1723s, 1617m, 1496m, 1455m, 1434s, 1307s, 1295s, 1273s, 1189m, 1133s, 1071m, 987m, 856m;

Tömegspektrum (EI): m/z (relatív intenzitás): 366 (M^+ , 100), 351 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 75), 319 (60), 295 (25), 281 (45), 241 (45), 165 (25), 111 (100);

Nagy felbontóképességű tömegspektrum (EI):

számított $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2$ képletre: 366,2559;

talált: 366,2549.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: C% = 81,92, H% = 9,35;

talált: C% = 82,19, H% = 9,39.

Elkülöníthető továbbá 18 mg (0,05 mmól, 2 %) mennyiségben a megfelelő Z-izomer halványsárga olaj formájában.

^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3): d 1,20 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,65 (s, 4H), 1,68-1,80 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,08-2,34 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 5,44 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,03 (s, 1H);

IR-spektrum (Nujol, cm^{-1}): 3017m, 2957s, 2859s, 1724s, 1618m, 1496m, 1457m, 1437m, 1363w, 1227-1171 széles s, 758s;

Tömegspektrum (EI): m/z (relatív sűrűség) 366 (M^+ 100), 351 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 75), 319 (60), 281 (50), 241 (40), 111 (100).

A fentiekben ismertetett módon előállított észterből 470 mg (1,28 mmól) 25 ml diklór-metánnal készült oldatához -78°C -on hozzáadunk 2,82 ml (2,82 mmól), hexánnal készült 1,0 mólos Dibal-oldatot, majd 78°C -on 30 percen át tartó állást követően további 1,0 ml (1,00 mmól), hexánnal készült 1,0 M Dibal-oldatot. A reakcióelegyet ezután 10 ml telített vizes kálium-nátrium-tartarát-

-oldattal kvencseljük, majd 23 °C-ra felmelegítjük keverés közben 30 perc leforgása alatt. Ezután a reakcióelegyet 50 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatba öntjük, majd a kapott lúgos elegyet 50-50 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel, majd 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor kapott színtelen olajat szilikagélen flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve hexán és etil-acetát 8:1 és 4:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 430 mg (1,27 mmól, 99 %) mennyiségben E-3-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propén-1-olt kapunk olajos fehér csapadék alakjában.

$R_f = 0,21$ futtatószerként hexán és etil-acetát 8:1 térfogatarányú elegyével.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,65-1,82 (széles m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,10-2,37 (m, 5H), 4,04 (t, $J=6,3\text{Hz}$, 2H), 5,74 (dt, $J=15,8, 9,1\text{Hz}$, 1H), 6,03 (d, $J=15,8\text{ Hz}$, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,05 (s, 3H);

^{13}C NMR-spektrum (75 MHz, CDCl_3): δ 19,0, 22,9, 23,1, 25,2, 31,9, 32,0, 32,1, 33,0, 33,9, 35,4, 64,3, 124,9, 126,5, 127,6, 129,5, 132,0, 132,5, 139,7, 140,1, 142,0, 143,0;

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3467 széles m, 3033w, 3014w, 2961s, 2927s, 2855s, 2835m, 1641w, 1495m, 1457 széles m, 1389w, 1361w, 1234w, 1110w, 1035w, 1010m, 973m, 894w;

Tömegspektrum (EI): m/z (relatív intenzitás): 339 (M^+ , 50), 323 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 20), 305 (30), 293 (50), 237 (35), 223 (25), 111 (100);

Elemzési eredmények:

számított: C% = 85,15, H% = 10,12;

talált: C% = 84,27, H% = 10,29.

570 mg (1,34 mmól) Dess-Martin perjódvegyület 25 ml diklór-metánnal készült oldatához 23 °C-on hozzáadjuk a fentiekben ismertetett módon előállított alkoholból 364 mg (1,08 mmól) 10 ml diklór-metánnal készült oldatát cseppen-

ként kanülön át. Miután a reakcióelegyet 23 °C-on másfél órán át kevertük, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, amely 5 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -ot tartalmaz. Az így kapott reakcióelegyet intenzíven keverjük, míg a fázisok tisztán szét nem válnak. A szerves fázist elválasztjuk, míg a vizes fázist 25-25 ml diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Ezután a szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott színtelen olajat szilikagélen flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 8:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 276 mg (0,82 mmól, 76 %) mennyiségben E-3-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-propenált kapunk színtelen olaj formájában.

$R_f = 0,48$ hexán és etil-acetát 8:1 térfogatarányú elegyével mint futtatószerrel.

^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3) d: 1,23, (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,71-1,83 (széles m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,22-2,40 (m, 4H), 6,09 (dd, $J=8,0, 15,7$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,95 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 9,31 (d, $J=8,0$ Hz, 1H);

^{13}C NMR-spektrum (75 MHz, CDCl_3): d 19,0, 22,4, 22,6, 25,0, 31,8, 31,9, 32,0, 33,8, 34,0, 35,2, 126,3, 126,4, 128,1, 130,4, 131,6, 138,3, 142,4, 144,5, 151,4, 152,8, 190,3;

R (Nujol, cm^{-1}): 3016w, 2958s, 2928s, 2863m, 1680s, 1609m, 1496w, 1457m, 1363w, 1274-973 széles m, 756w;

Tömegspektrum (EI) m/z (relatív intenzitás) 339 (M^+ , 100), 321 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 75), 307 (45), 295 (50), 229 (75), 111 (70);

Nagy felbontóképességű tömegspektrum (EI):

számított $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}$ képletre: 366,2543;

talált: 366,2457.

A fentiekben ismertetett módon előállított aldehiddből 238 mg-hoz (0,71 mmól) hozzáadunk egymás után 20 ml toluolt, 99 mg (0,85 mmól) 2,4-tiazolin-diont, 40 ml (30 mg, 0,35 mmól) piperidint, 20 ml (21 mg, 0,35 mmól) jégecetet és 1 g aktivált porított 4 Å molekulaszitát. 80 °C-on két órán át tartó melegítést

követően a kapott sárga színű szuszpenziót átszűrjük Celite márkanevű szűrőanyagból készült 25,4 mm vastag szűrőrétegen, majd a kapott szűrletet 100 ml dietil-éterrel hígítjuk. A hígítást 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal extraháljuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott sárga színű olajat flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélén, gradiens-eluálást végezve petroléter és etil-acetát 8:1 és 4:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 138 mg (0,32 mmól, 45 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga csapadékként.

$R_f = 0,42$ futtatószerként hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz, CDCl_3): d 1,24 (s, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,69 (s, 4H), 1,76-1,85 (széles m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,31-2,40 (széles m, 4H), 6,00 (dd, $J=11,5, 15,0$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,10 (széles s, 1H);

^{13}C NMR-spektrum (75 MHz, CDCl_3): d 19,0, 22,5, 22,6, 24,9, 32,0, 32,1, 33,8, 34,0, 34,1, 35,3, 119,8, 121,0, 126,1, 127,8, 131,0, 131,7, 135,6, 138,6, 142,4, 144,0, 145,7, 149,1, 165,6, 166,5;

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 3330 széles w, 3262 széles w, 3015w, 2958m, 2927m, 2860w, 1741m, 1688s, 1588m, 1496w, 1456w, 1390w, 1362m, 1331m, 1169w, 1145w, 970vw;

Tömegspektrum (EI) m/z (relatív intenzitás) 435 (M^+ , 100) 420 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 20), 366 (45), 278 (25), 111 (5);

Nagy felbontóképességű tömegspektrum (EI):

számított $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$ képletre: 435,2232;

talált: 435,2232.

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és észtereik - az (I) általános képletben

A, B és C jelentése metin- vagy metilén-csoport vagy oxigén- vagy kénatom, azzal a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

D jelentése $-(CH)_m$ - csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);

a szaggatott vonal kettőskötés jelenlétére vagy távollétére utal, azzal a megkötéssel, hogy ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt képeznek;

R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;

Ar jelentése

(IX) általános képletű csoport (ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy trifluor-metilcsoportot jelent),

(X) általános képletű csoport (ebben a képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, metoxi- vagy trifluor-metilcsoport, és R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport), vagy

(XI) általános képletű csoport (ebben a képletben R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport, és R_7 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport);

Y jelentése hidrogénatom; és

X jelentése hidroxil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-metil- vagy (XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hid-

rogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, gli-
kozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy 2-,
3- vagy 4-piridil-metilcsoport)] vagy

X és Y együttesen (XV) képletű tiazolidin-dion-gyűrűt alkot.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, valamint gyó-
gyászatilag elfogadható sóik és észtereik, azzal jellemezve, hogy

A, B és C metin- vagy metilén-csoportot vagy oxigén- vagy kénatomot jelent, az-
zal a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

D jelentése $-(CH)_m$ - képletű csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1)
vagy $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);

a szaggatott vonal jelenlévő vagy távollévő kettőskötésre utal, mimellett ha csak
egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több ket-
tőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt alkot-
nak;

R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcso-
port;

Ar jelentése

(IX) általános képletű csoport (ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 hidro-
génatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-3 szénatomot tartalma-
zó alkoxi- vagy trifluor-metilcsoportot jelent);

X jelentése hidroxil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-metil- vagy
(XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képlet-
ben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport)
vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hid-
rogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, gli-
kozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport
vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; és

Y jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, valamint gyó-

gyászatilag elfogadható sóik és észtereik, azzal jellemezve, hogy

A jelentése metin- vagy metilénecsoport;

B és C metin- vagy metilénecsoportot vagy oxigén- vagy kénatomot jelent, azzal a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

D jelentése $-(CH)_m$ - általános képletű csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy $-(CH_2)_n$ - általános képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);

a szaggatott vonal kettőskötés jelenlétére vagy távollétére utal, azzal a megkötéssel, hogy ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt képeznek;

R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;

Ar jelentése (X) általános képletű csoport (ebben a képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, metoxi- vagy trifluor-metilcsoport, és R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport);

X jelentése hidroximetil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-metil- vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport] és

Y jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, valamint gyászatilag elfogadható sóik és észtereik, azzal jellemezve, hogy

A jelentése metin- vagy metilénecsoport;

B és C metin- vagy metilénecsoportot vagy oxigén- vagy kénatomot jelent, azzal a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

- D jelentése $-(CH)_m$ - általános képletű csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy $-(CH_2)_n$ - általános képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);
- a szaggatott vonal kettőskötés jelenlétére vagy távollétére utal, azzal a megkötéssel, hogy ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt képeznek;
- R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;
- Ar jelentése (XI) általános képletű csoport (ebben a képletben R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport, és R_7 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport);
- X jelentése hidroxil-metil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-metil- vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; és
- Y jelentése hidrogénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közül a következőkben felsorolt vegyületek:

Z,E- és E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

Z,E és E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

E,E-3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-ciklo-

pentén-1-il]-2,4-pentadiénsav

Z,E- és E,E-3-metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav-etil-észter

E,E-3-metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2,4-pentadiénsav

Z,E és E,E-3-metil-5-[2-(2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il)-2,4-pentadiénsav-etil-észter

E,E-3-metil-5-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav

3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-fenil]-2,4-pentadiénsav

(Z,E)-5-[3-2-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-1-ciklohexén-1-il]-2-propenilidén-2,4-tiazolidin-dion

3-metil-5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-fenil]-2,4-pentadiénsav

E,E-3-metil-5-[2-(1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidro-5-izobenzofuranil)-1-ciklopentén-1-il]-2,4-pentadiénsav.

6. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és észtereik előállítására - a képletben

A, B és C jelentése metin- vagy metilénecsoport vagy oxigén- vagy kénatom, azaz a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

D jelentése $-(CH)_m$ - csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);

a szaggatott vonal kettőskötés jelenlétére vagy távollétére utal, azzal a megkötéssel, hogy ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt képeznek;

R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;

Ar jelentése

(IX) általános képletű csoport (ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy trifluor-metilcsoportot jelent),

(X) általános képletű csoport (ebben a képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, metoxi- vagy trifluor-metilcsoport, és R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport), vagy

(XI) általános képletű csoport (ebben a képletben R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport, és R_7 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport);

Y jelentése hidrogénatom; és

X jelentése hidroxil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-, metil- vagy (XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; vagy

X és Y együttesen (XV) képletű tiazolidin-dion-gyűrűt alkot - azzal jellemezve, hogy,

a) valamely (V) általános képletű vegyületet valamely (XVI) általános képletű aldehiddel - a képletekben Ar, A, B, C, D, R és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése $-CO_2R_8$ általános képletű csoport és Y jelentése hidrogénatom - reagáltatunk; vagy

b) X helyén $-COR_8$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet X helyén karboxilcsoportot hordozó megfelelő karbonsavvá hidrolizálunk, vagy

c) X helyén $-CO_2R_8$ általános képletű csoportot vagy karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet X helyén hidroxil-metilcsoportot hordozó

(I) általános képletű vegyületté redukálunk; vagy

d) X helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet aktíváló ágenssel, majd valamely R_9NH_2 általános képletű aminnal reagáltatunk és így X helyén $-CONHR_9$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű amidot állítunk elő; vagy

e) valamely (VIII) általános képletű vegyületet valamely (XVII) általános képletű ilid-vegyülettel - a képletekben Ar, A, B, C, D, R, Y, R_g és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk; vagy

f) X helyén hidroximetilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet X helyén formilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté oxidálunk; vagy

g) X helyén karbamoilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet X helyén cianocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté dehidratálunk, előnyösen foszfor-pentoxid használatával; vagy

h) X helyén cianocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet nátrium-aziddal reagáltatunk és így X helyén (XII) képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő; vagy

i) valamely (XVIII) általános képletű aldehidet - a képletben Ar, A, B, C, D és a szaggatott vonat jelentése a tárgyi körben megadott - 2,4-tiazolidin-dionnal reagáltatunk és így X és Y helyén együttesen (XV) képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő;

és kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá vagy észterre alakítunk át vagy egy sóból vagy észterből a szabad (I) általános képletű vegyületet felszabadítjuk.

7. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és észtereik - a képletben

A, B és C jelentése metin- vagy metilén-csoport vagy oxigén- vagy kénatom, azaz a megkötéssel, hogy legfeljebb egy heteroatom van jelen;

D jelentése $-(CH)_m-$ csoport (ebben a képletben m értéke 0 vagy 1) vagy

- $-(CH_2)_n$ - képletű csoport (ebben a képletben n értéke 0, 1 vagy 2);
a szaggatott vonal kettőskötés jelenlétére vagy távollétére utal, azzal a megkötéssel, hogy ha csak egyetlen kettőskötés van jelen, akkor ez a-b helyzetű, vagy ha több kettőskötés van jelen, akkor ezek konjugált helyzetben aromás gyűrűt képeznek;
- R jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport;
- Ar jelentése
(IX) általános képletű csoport (ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy trifluor-metilcsoportot jelent),
(X) általános képletű csoport (ebben a képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkil-, metoxi- vagy trifluor-metilcsoport, és R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport), vagy
(XI) általános képletű csoport (ebben a képletben R_6 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport, és R_7 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport);
- Y jelentése hidrogénatom; és
- X jelentése hidroxil-metil-, formil-, karboxil-, ciano-, karbamoil-metil- vagy (XII) képletű csoport vagy (XIII) általános képletű csoport (ebben a képletben R_8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport) vagy (XIV) általános képletű csoport [ebben a képletben R_9 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkil-, glikozil-, 2-metoxi-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-metilcsoport]; vagy
- X és Y együttesen (XV) képletű tiazolidin-dion-gyűrűt alkot -, előállítására, azzal jellemezve, hogy
valamely $ArBr$ vagy ArI általános képletű vegyületet - a képletben Ar jelentése a tárgyi körben megadott - egy alkil-lítiummal reagáltatunk közömbös oldószerben

-78 °C és + 30 °C közötti hőmérsékleten, majd cink-dikloriddal végzünk reagáltatást, az ekkor kapott ArZnCl általános képletű vegyületet - a képletben Ar jelentése a tárgyi körben megadott - valamely (II) általános képletű vegyülettel - a képletben A, B, C, D és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk egy palládium(O)-katalizátor jelenlétében közömbös oldószerben 10 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten, egy így kapott (III) általános képletű vegyületet - a képletbe Ar, A, B, C, D és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott - redukálunk hidrid-típusú redukálószerrel közömbös oldószerben 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten, egy így kapott (IV) általános képletű vegyületet - a képletben Ar, A, B, C, D és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott - egy triszubsztituált foszfin-hidrobromiddal reagáltatunk, egy így kapott (V) általános képletű vegyületet - a képletben Ar, A, B, C, D és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott - egy bázissal reagáltatunk közömbös oldószerben 0 °C-on, majd valamely (XVI) általános képletű aldehiddel - a képletben R jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése $-\text{CO}_2\text{R}_g$ általános képletű csoport és ebben R_g jelentése a tárgyi körben megadott, míg Y jelentése hidrogénatom - addíciós reakciót végzünk.

8. Eljárás X helyén formilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek - a képletben a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott - előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, X helyén karboxilcsoportot vagy $-\text{CO}_2\text{R}_g$ általános képletű csoportot - a képletben R_g jelentése az 1. igénypontban megadott - hordozó (I) általános képletű vegyületet hidrid-típusú redukálószerrel reagáltatunk közömbös oldószerben 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten, majd egy így kapott, X helyén hidroximetilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet oxidálószerrel reagáltatunk.

9. Eljárás X helyén $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}_g$ általános képletű csoportot - a képletben R_g jelentése az 1. igénypontban megadott - hordozó (I) általános képletű vegyületek - a képletben a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott - előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, X helyén $-\text{CO}_2\text{R}_g$ általános képle-

tű csoportot - a képletben R_8 jelentése az 1. igénypontban megadott - hordozó (I) általános képletű vegyületet egy bázissal reagáltatunk hidrolitikus körülmények között $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, majd egy ásványi savval savanyítást végzünk, ezután egy így kapott, X helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet egy aktiváló ágenssel reagáltatunk közömbös oldószerben $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, majd egy ekkor kapott köztiterméket valamely $R_9\text{NH}_2$ általános képletű aminnal - a képletben R_9 jelentése az 1. igénypontban megadott - reagáltatunk.

10. Eljárás X helyén $-\text{CO}_2\text{R}_8$ általános képletű csoportot - a képletben R_8 jelentése az 1. igénypontban megadott - hordozó (I) általános képletű vegyületek - a képletben a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott - előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet - a képletben Ar, A, B, C, D és a szaggatott vonal jelentése az 1. igénypontban megadott - oxidálószerrel reagáltatunk közömbös oldószerben $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, majd egy így kapott (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben Ar, A, B, C, D és a szaggatott vonal jelentése az 1. igénypontban megadott - valamely (XVIIa) általános képletű ilid-vegyülettel - a képletben R jelentése hidrogénatom vagy metil-, terc-butil- vagy trifluor-metilcsoport - reagáltatunk bázis jelenlétében közömbös oldószerben.

11. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy észterét tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

Aktaszámunk: 83026-1212 - JG

g lap 12
Sándor

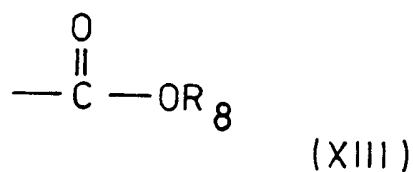
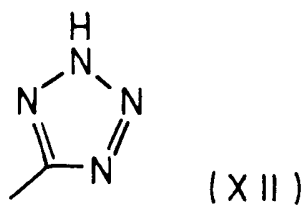
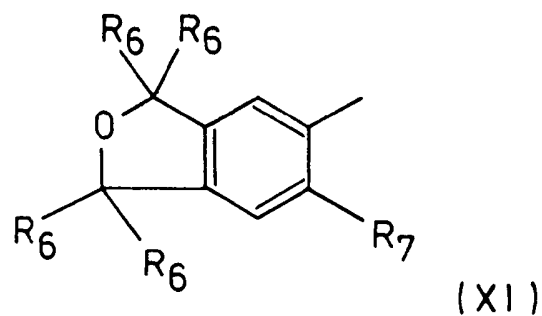
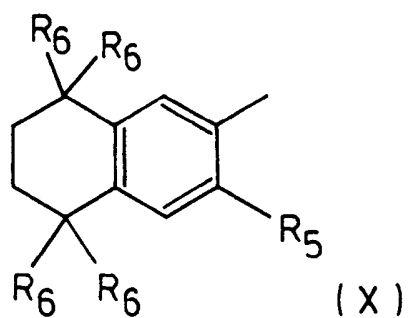
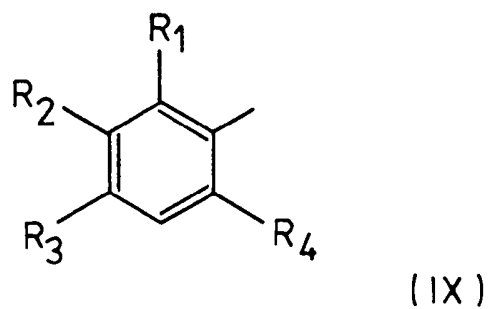
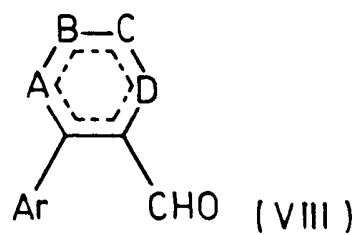
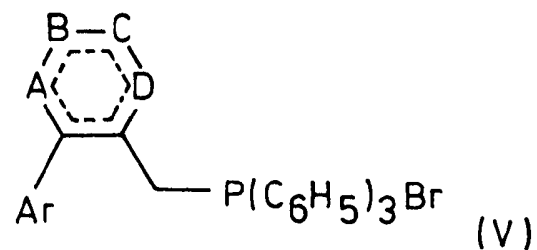
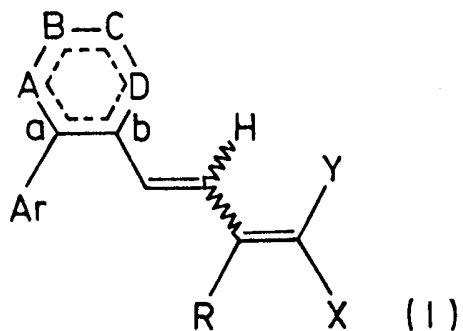
P 25 236217

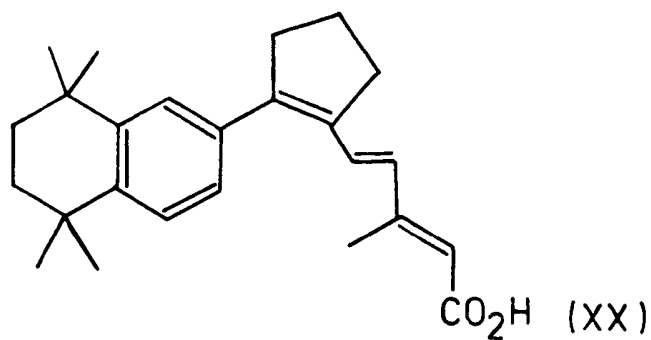
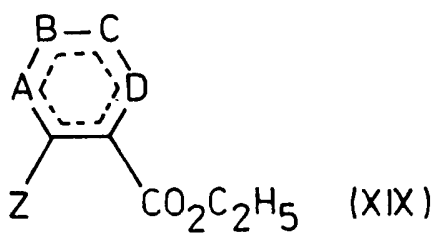
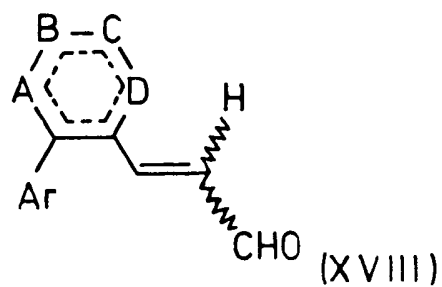
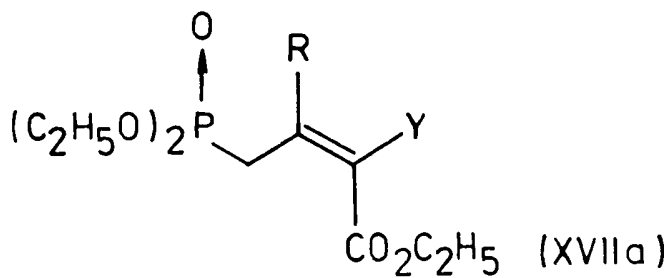
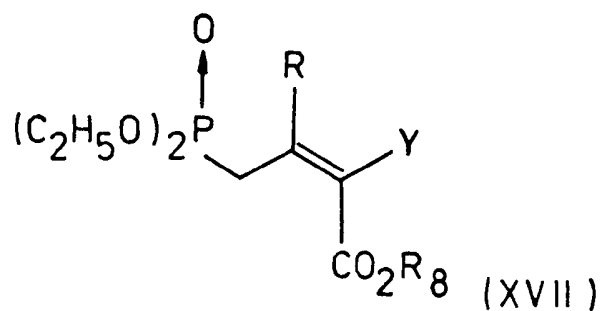
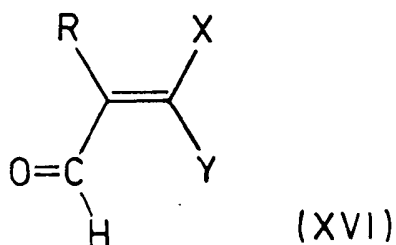
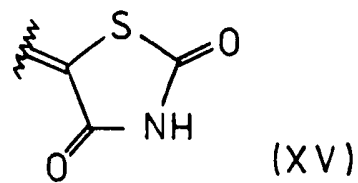
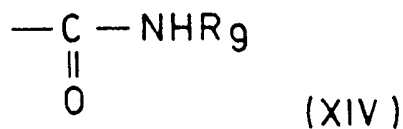
Közzététel
Működés

74007

74007

1/9



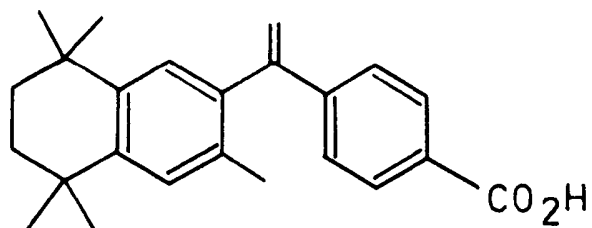


P5503627

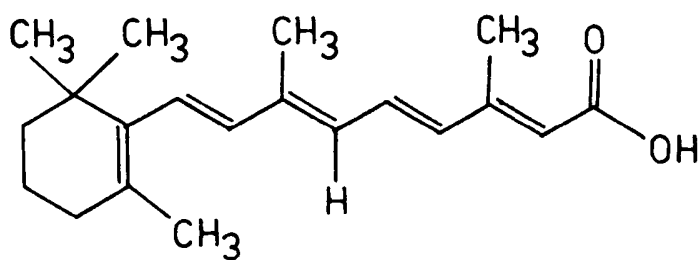
Kometiten
peld. 2 ✓

7439

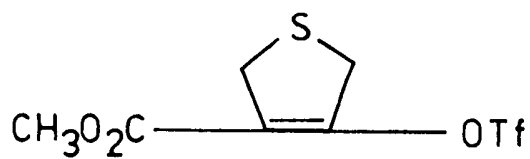
3/9



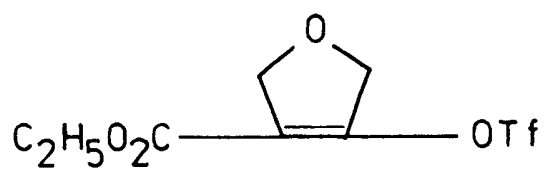
(XXI)



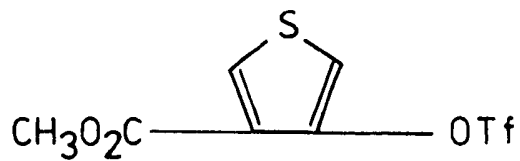
(XXII)



(XXIII)



(XXIV)



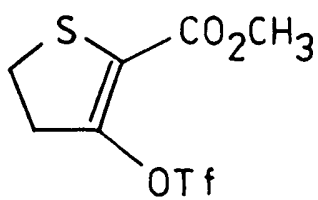
(XXV)

P9503627

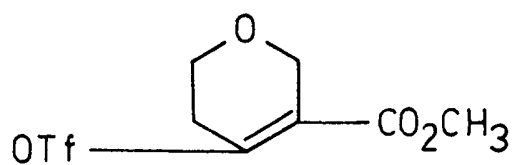
K~~ott~~litz
p.d.d.y

7639

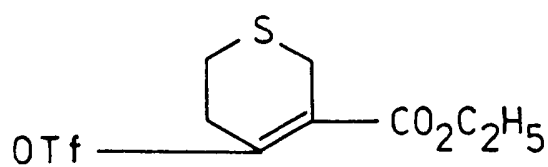
4/9



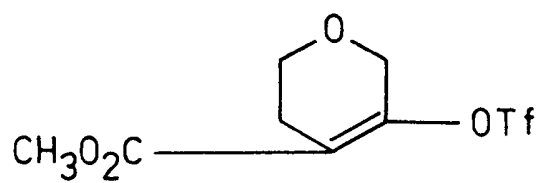
(XXVI)



(XXVII)

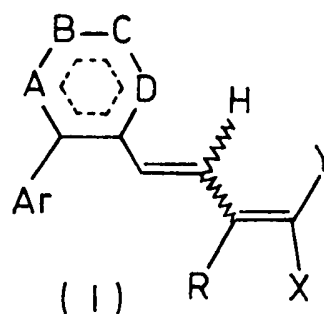
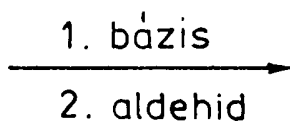
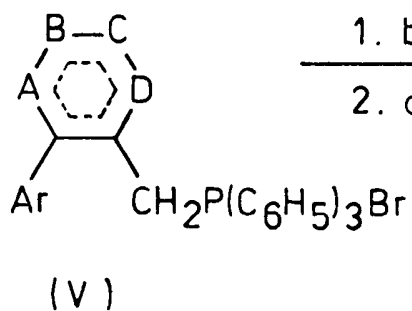
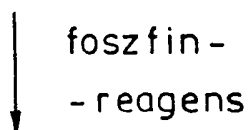
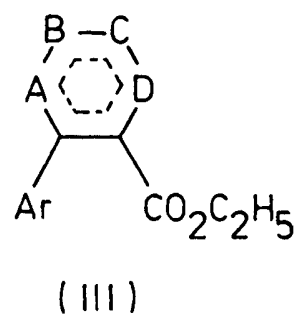
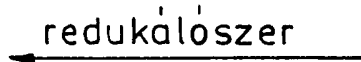
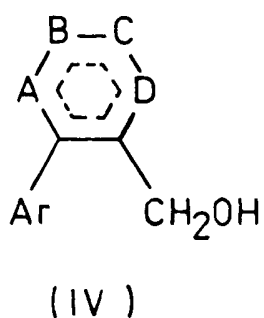
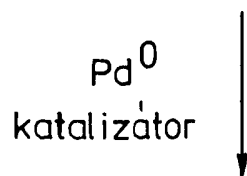
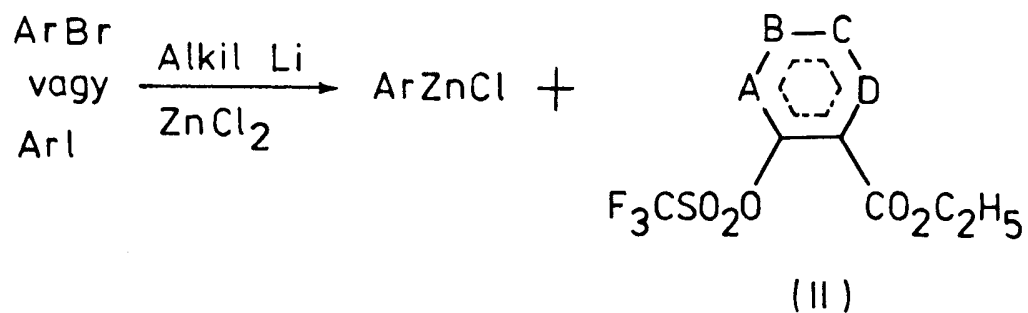


(XXVIII)

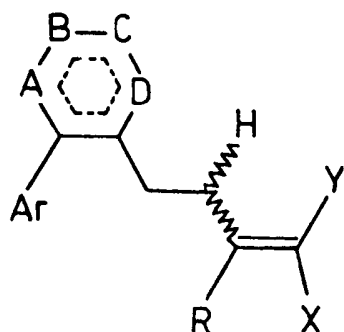


(XXIX)

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

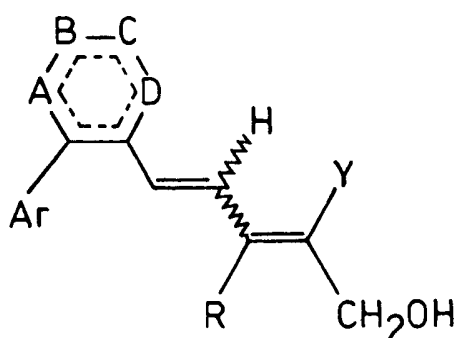


$X = \text{CO}_2\text{H}$ vagy CO_2R_8

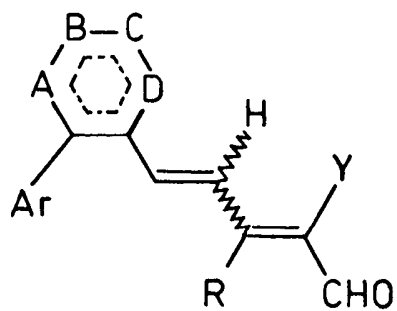
$Y = \text{H}$

(I)

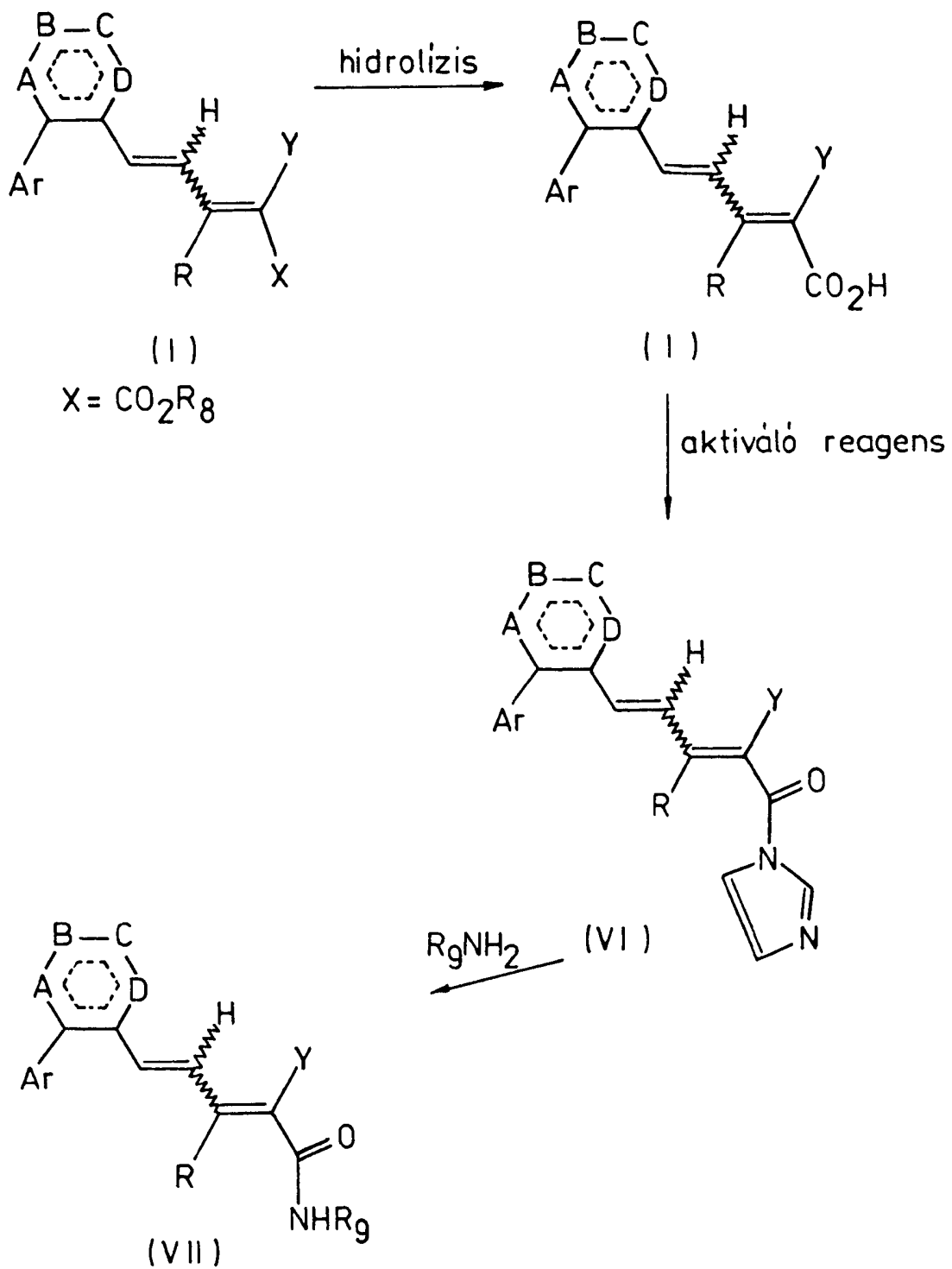
redukálószer



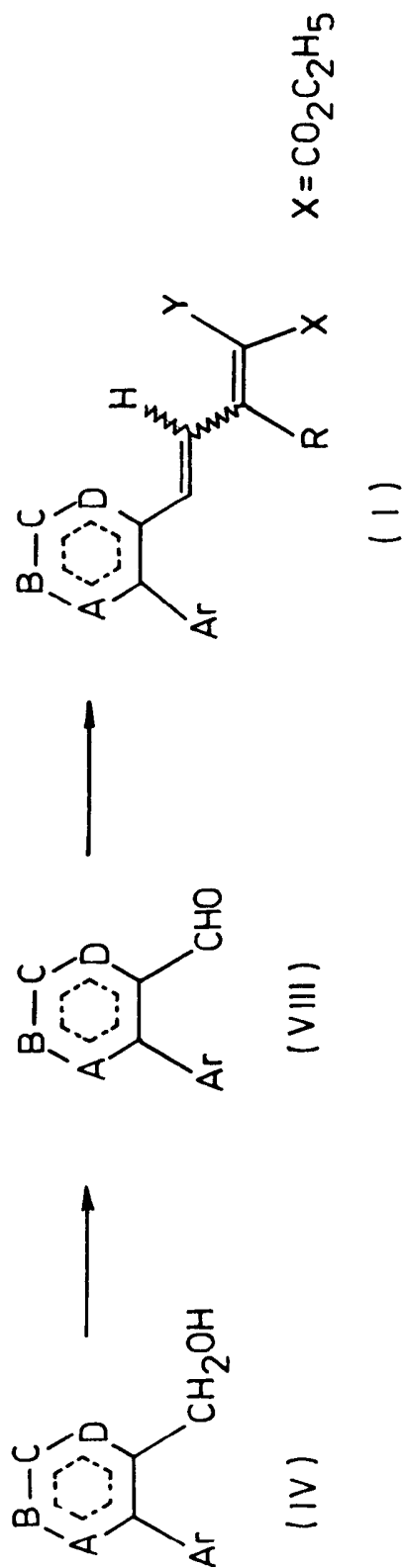
oxidálószer



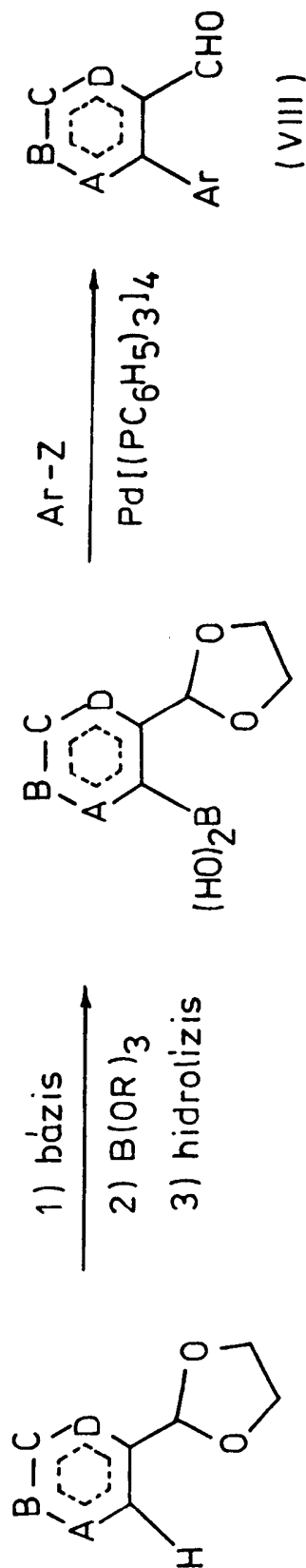
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat

