(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193817 B

(22) A bejelentés napja: 85.09.20. (21) 3550/85
(33) DE:
(32) 84.09.22.
(31) P 34 34 944.8

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

(41)(42) A közzététel napja: 1986.08 28.

(45) Megjelent: 1989.05.29.

(51) Int.Cl$_4$
C 07 C 69/94
C 07 C 121/75
C 07 C 65/28
C 07 C 43/215
C 07 C 117/06
C 07 C 103/78
C 07 C 103/76
C 07 C 103/26
C 07 C 47/575
C 07 C 43/23
C 07 C 69/157
C 07 C 87/28
C 07 C 103/80
C 07 C 69/734
A 61 K 31/235
A 61 K 31/275
A 61 K 31/19
A 61 K 31/085
A 61 K 31/655
A 61 K 31/165
A 61 K 31/11
A 61 K 31/22
A 61 K 31/135

(72) Feltalálók:
dr.WUEST Hans-Heiner, Dossenheim,
dr.FRICKEL Fritz-Frieder, Deidesheim,
dr.NEURRENBACH Axel, Gruenstadt, DE

(73) Szabadalmas:
BASF AG. Ludwigshafen, DE

(54) ELJÁRÁS 1-SZUBSZTITUÁLT TETRALIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

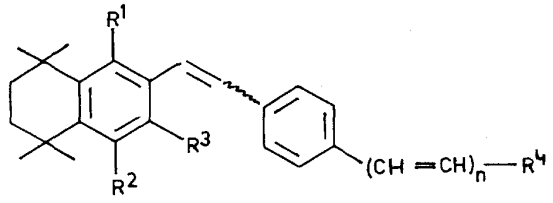
A találmány az I általános képletű 1--szubsztituált tetralin-származékok előállítására vonatkozik. A képletben

n értéke 0 vagy 1,

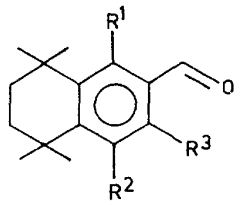
R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy metoxicsoport;

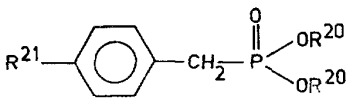
R^4 jelentése cianocsoport vagy $-CH_2R^5$ vagy $-CO-R^6$ általános képletű csoport a képletekben



(I)



(II)



(III)

R^5 jelentése hidrogénatom vagy -OR^7 általános képletű csoport; a képletben

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-5 szénatomos alkanoilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom, azidocsoport vagy -OR^8 vagy -NR^9R^{10} általános képletű csoport; a képletekben

R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxi-alkil- vagy 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport.

A vegyületek Wittig-Horner reakcióval és ismert módszerekkel állíthatók elő.

A vegyületek bőr és nyálkahártya bántalmak, valamint reumás megbetegedések kezelésére használhatók.

2

Ismert a 2 854 353 és a 3 202 118 számú német szövetségi köztársasági nyilvánosságra hozatali iratból, hogy a stilbenszármazékok hatásosak a tumor, a pörsenés (acne), a pikkelysömör és más bőrbetegségek helyi és általános gyógykezelésében. Ezek hatása azonban nem mindig kielégítő.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű 1-szubsztituált tetralinszármazékoknak jobb hatásspektrumuk van. Az (I) általános képletben.

n értéke 0 vagy 1,

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy metoxicsoport;

R^4 jelentése cianocsoport vagy $-CH_2R^5$ vagy $-CO-R^6$ általános képletű csoport; a képletekben

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $-OR^7$ általános képletű csoport; a képletben

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-5 szénatomos alkanoilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom, azidocsoport vagy $-OR^8$ vagy $-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport; a képletekben

R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxi-alkil- vagy 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport.

Jellegzetes vegyületek a következők:

4-[2-(5,6,7,8,Tetrahidro-1-metoxi-3,5,5,8,8--pentametil-2-naftil)-1-etenil] - benzoesav

4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8--tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,4-dimetoxi-5,5,8,8--tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1-metoxi-4,5,5,8,8--pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1-hidroxi-3,5,5,8,8--pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

4-[2-(1-Hexiloxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil-)-1-etenil]-benzoesav

4-[2-(1-Etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,4-dimetoxi-3,5,5,8,8 pentametil-2-naftil-)-1-etenil]-benzoesav.

A találmány szerinti vegyületeket különböző, elvben már ismert utakon állíthatjuk elő. Például a (II) általános képletű karbonilvegyületet — a képletben R^1-R^3 jelentése a fenti — (III) általános képletű foszforvegyülettel — a képletben R^{21} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrilcsoport vagy $-COOR^{22}$ általános képletű csoport; R^{20} és R^{22} 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent — Wittig-Horner reakcióban reagáltatunk. Célszerűen oldószerben dolgozunk,

a Wittig-Horner reakcióknál szokásos bázikus vegyületek jelenlétében.

A Wittig-Horner reakció legfeljebb 100°C-ig terjedő, célszerűen azonban 20°C és 50°C közötti hőmérsékleten megy végbe. A reakciót végrehajtjuk légköri nyomáson vagy zárt térben túlnyomáson, adott esetben a megadott hőmérséklettartományra való felmelegítés közben.

A reakciót hígító- vagy oldószerben, például kis szénatomszámú, telített dialkil-éterben, dialkil-glikoléterben vagy gyűrűs éterben, így dietil-éterben, etil-terc-butil-éterben, 1,2-dimetoxi-etánban, tetrahidrofuránban vagy dioxánban, aromás szénhidrogénben, így benzolban vagy alkil-benzolban, így toluolban vagy xilolban vagy telített alifás szénhidrogénben, így hexánban, heptánban vagy izooktánban, kis szénatomszámú alifás ketonban, így acetonban, metil-etil- ketonban vagy metil-izobutil-ketonban, dialkil-formamidban, így dimetil- vagy dietil-formamidban, vagy ezeknek az oldószereknek az elegyében hajthatjuk végre. Előnyös, ha gyűrűs étert, így dioxánt vagy tetrahidrofuránt, valamint főleg dimetil-formamidot vagy ezek elegyét alkalmazzuk, és ebben a közegben a reakció általában 30°C-ig terjedő hőmérsékleten játszódik le.

A reakciót a (III) általános képletű vegyület deprotonizálására alkalmas szer jelenlétében hajtjuk végre. Előnyös deprotonizáló szerek az alkálifém-hidridek és az alkálifém--amidok, különösen a nátrium és a kálium hidridje és amidja, a dimetil-szulfoxid nátrium vagy kálium sója, az alkil-lítiumvegyületek, így az n-butil-lítium vagy az alkálifém--alkoholátok, előnyösen a nátrium-metilát és a nátrium-etilát.

A Wittig-Horner reakció szokásosan a szterikus izomer (E/Z) olefinek elegyét adja.

A túlnyomóan Z-izomert tartalmazó E/Z--izomerelegy fénybehatásra az olefines kettőskötésen olyan izomereleggyé rendeződik át, amelyben az E-izomer mennyisége a döntő. Az így kapott, most már kedvező E-izomer tartalmú E/Z-izomerelegyből előnyösen tiszta E-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületet nyerünk, előnyösen kristályosítással vagy kromatográfiával, így oszlop- vagy preparatív HPL-kromatográfiával.

A fotoizomerizációt célszerűen oldatban hajtjuk végre. Erre a célra megfelelő oldószerek a poláros protikus és aprotikus oldószerek, például a metanol, etanol, etil-acetát, tetrahidrofurán, aceton. A besugárzott oldat koncentrációja 0,1-50, előnyösen 1-15 tömegszázalék.

A besugárzást szenzibilizátor, így például acetofenon, 4-metoxi-acetofenon, propiofenon, benzol, aceton, benzofenon, benzil, 4,4'-bisz--(dimetil-amino)-benzofenon jelenlétében végezhetjük el. Különösen előnyös az aceton.

A fotoreakció végrehajtásához szükséges fényforrás lehet mesterséges fényforrás is, aminek az emissziója legalább részben a

200-600 nm, előnyösen a 300-400 nm tartományban van. Előnyösek a higanygőz-, fluor-, xenon- és wolframlámpák, a fénycsövek vagy a szénívlámpák.

A-besugárzás hőmérséklete függ az alkalmazott oldószertől. Különösen előnyös a 10-30°C hőmérséklettartomány. A sugárzási hőt lámpahűtéssel és/vagy a reakcióelegy hűtésével vezethetjük el, és a lámpahűtőkörben desztillált vizet vagy ismert módon adalékokkal ellátott szűrő oldatokat keringtethetünk.

A Wittig-Horner reakcióhoz szükséges (II) általános képletű ketonokat és aldehideket például a megfelelő tetrahidro-tetrametil-naftalinszármazékoknak Lewis-savak jelenlétében végzett acilezésével állíthatjuk elő. Különösen előnyös acilezőszerek az acil-halogenidek, főleg az acil-kloridok. Előnyös Lewis-sav a vas(III)-klorid, az alumínium(III)-klorid és a titán(IV)-klorid. A formilezést előnyösen hexametilén-tetramin/trifluor-ecetsav eleggyel hajtjuk végre. A tetrahidro-tetrametil-naftalinszármazékok a 3 442 640 és a 3 449 751 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismertek vagy az ott leírt eljárással 2,5-diklór-2,5-dimetil-hexánból és a megfelelő szubsztituált benzolszármazékból Friedel-Crafts alkilezéssel előállíthatók. A szabad savat ismert módon észteresítjük.

Az észteresítést célszerűen hígító- vagy oldószerben végezzük el, például dialkil-glikoléterben vagy gyűrűs éterben, így 1,2-dimetoxi-etánban, tetrahidrofuránban vagy dioxánban, kis szénatomszámú alifás ketonban, így acetonban, metil-etil-ketonban vagy metil-izobutil-ketonban, vagy kis szénatomszámú alifás alkoholban, így metanolban, etanolban, propanolban vagy izopropanolban, adott esetben víz jelenlétében, illetőleg a fenti oldószereknek vízzel alkotott elegyében.

Előnyös oldószer a vizes metanol és a vizes etanol, ebben az esetben a reakciót a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

A találmány szerinti amidokat önmagában ismert módon állíthatjuk elő úgy, hogy a megfelelő benzoesavszármazékot előbb karbonilaktív származékká, például savhalogeniddé, -aziddá, -imidazoliddá vagy -anhidriddé, O-acil-N,N'-diciklohexil-izokarbamiddá vagy p-nitro-fenilészterré átalakítjuk, majd ezt a terméket reagáltatjuk az NHR^9R^{10} általános képletű aminnal. Nagyon reakcióképes amin, főleg az ammónia esetében előnyös eljárás az észter közvetlen amidolizise.

(I) általános képletű karbonsavat, karbonsavésztert vagy karbonsavamidot önmagában ismert módon a megfelelő alkohollá, illetve aminná redukálhatjuk. Előnyös a redukciót a megfelelő oldószerben fém-hidriddel vagy alkálifém-hidriddel végezni. Fém-hidridként előnyösen komplex fém-hidridet, így lítium-alumínium-hidridet vagy diizobutil-alumínium-hidridet alkalmazunk. A lítium-alumínium-hidriddel való redukciónál előnyös oldószer az éter, így a dietil-éter, a dioxán vagy a tetrahidrofurán. Ha a redukciót diizobutil-alumínium-hidriddel vagy alkoxi-nátrium-alumínium-hidriddel végezzük, úgy előnyös oldószerként szénhidrogént, így hexánt vagy toluolt használni.

Az (I) általános képletű amint vagy alkoholt, önmagában ismert módon alkanoil-halogeniddel vagy -anhidriddel, célszerűen hígító- vagy oldószerben, például kis szénatomszámú alifás ketonban, így acetonban, metil-etil-ketonban vagy metil-izobutil-ketonban, dialkil-formamidban, így dimetil- vagy dietil-formamidban vagy az acilezőszer feleslegében, mint hígító- vagy oldószerben a találmány szerinti amiddá és észterré alakíthatjuk át. Előnyös a reakciót bázis, mint savmegkötőszer jelenlétében, —20°C és a reakcióelegy forráspontja közti hőmérsékleten végezni. Erre a célra megfelelő bázisok az alkálifémek, főleg a nátrium és a kálium karbonátjai, hidrogén-karbonátjai, hidroxidjai vagy alkoholátjai, a bázikus oxidok, így az alumínium-oxid vagy a kálcium-oxid, tercier szerves bázisok, így a piridin vagy a kis szénatomszámú trialkil-aminok, így a trimetil- vagy trietil-amin. Ezeknél a reakcióknál a bázis mennyisége az alkilezőszerhez képest katalitikus vagy sztöchiometrikus lehet, illetve a bázist kis feleslegben is alkalmazhatjuk.

(I) általános képletű alkoholt R^{12}-J, R^{12}-Br vagy R^{12}-Cl általános képletű alkil-halogeniddel, alkálifém-hidridek, előnyösen nátrium-hidrid vagy alkil-lítiumvegyületek, előnyösen n-butil-lítium jelenlétében, szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban, dioxánban, 1,2-dimetoxi-etánban, metil-terc-butil-éterben vagy nátrium-hidrid alkalmazása esetén dimetil-formamidban is, -10°C és 40°C közötti hőmérsékleten (I) általános képletű éterré alakíthatunk át.

(I) általános képletű aldehidet nyerünk továbbá a megfelelő (I) általános képletű nitrilnek diizobutil-alumínium-hidriddel való redukciójával, oldószerben, előnyösen toluolban, hexánban, tetrahidrofuránban, vagy ezeknek az oldószereknek az elegyében, —40°C és a szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten.

(I) általános képletű karbonilvegyületet (n = 0 esetben) (VII) általános képletű foszforvegyülettel — a képletben R^{20} jelentése a fenti — Wittig-Horner reakcióban reagáltatunk, és célszerűen oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban végezzük a reakciót, az ilyen reakciókban szokásos bázis, így például nátrium-hidrid vagy nátrium-etilát jelenlétében. A reakció 100°C-ig terjedő, célszerűen azonban 20°C és 50°C közötti hőmérsékleten megy végbe.

Végül kívánt esetben a nitril-, illetve az észtercsoportot a fentiekben és az alábbiakban leírt módszerek segítségével más funkciós csoportra cseréljük ki.

(I) általános képletű nitrilt önmagában ismert módon sav- vagy előnyösebben báziskatalízissel a megfelelő karbonsavvá szappanosíthatunk el. Bázisként előnyösen alkálifém-hidroxidokat, főleg kálium-hidroxidot használunk. A bázist feleslegben alkalmazzuk. Oxidálószerként vízzel elegyedő alkoholokat, így például metanolt, etanolt, izopropanolt vagy n-butanolt használunk. A reakciót szokásosan a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

A találmány szerinti vegyületek némelyikének savanyú hidrogénatomja van, és ezért ezeket bázisokkal a szokásos módon fiziológiailag elviselhető, vízben jól oldódó sókká alakíthatjuk át. Megfelelő sók például az ammónium-, az alkálifém-, főleg a nátrium-, kálium- és a lítiumsók, az alkáliföldfém-, főleg a kálcium- vagy magnéziumsók, valamint a megfelelő szerves bázisokkal, így kis szénatomszámú alkil-aminokkal, például metil-aminnal, etil-aminnal vagy ciklohexil-aminnal, vagy szubsztituált kis szénatomszámú alkil-aminokkal, főleg hidroxicsoporttal szubsztituált alkil-aminokkal, így dietanol-aminnal, trietanol-aminnal vagy trisz-(hidroxi-metil)-amino-metánnal, valamint piperidinnel vagy morfolinnal képzett sók.

Adott esetben az így kapott találmány szerinti (I) általános képletű aminokat ismert eljárásokkal fiziológiailag elviselhető savakkal képzett savaddíciós sóikká alakítjuk át. Erre a célra szokásos fiziológiailag elviselhető szerves vagy szervetlen savként szerepelhetnek például a sósav, hidrogén-bromid, foszforsav vagy kénsav, illetve szerves savként például a maleinsav, fumársav, tejsav, borkősav, almasav, citromsav, szalicilsav, adipinsav vagy benzoesav, illetve azok, amelyek a „Fortschritte der Arzneimittelforschung" című könyvben (10. kötet, 224-225. oldal, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966) megtalálhatók.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai tulajdonságaik alapján felhasználhatók a bőr, a nyálkahártyák és a belső szervek praecancerosis-ának és rákjának a megelőzésében, illetve helyi és általános gyógyításában, valamint a pörsenés, a pikkelysömör és más betegesen megváltozott elszarusodással járó bőrbetegségek helyi és általános gyógykezelésében továbbá a reumás megbetegedések, főleg az izületeket, izmokat, inakat és a mozgásszervek más részeit érintő gyulladásos vagy degenerációval járó reumás megbetegedések kezelésére. A bőrbetegségek kezelése mellett előnyös alkalmazási terület a praecancerosis és a rák megelőzése és gyógykezelése.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását a következő kísérleti modelleken mutathatjuk meg.

A találmány szerinti vegyületek in vitro fokozzák a Hamster-légcsőszövetben az A vitamin hiánya miatt fellépő elszarusodást. Ez az elszarusodás a rákképződés korai szakaszához tartozik, amint in vivo végzett hasonló technikával, kémiai vegyületekkel, energiában gazdag sugárzással vagy virusos sejttranszformációval való iniciálás után, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gátolnak. Ez a módszer a következő folyóiratokban van leírva: Cancer Res. **36**, 964-972 (1976), Nature **250**, 64-66 (1974) és Nature **253**, 47-50 (1975).

Ezenkívül bizonyos rosszindulatúan megváltozott sejtek szaporodásának a mértékét is gátolják a találmány szerinti vegyületek. Ez a módszer a következő folyóiratokban van leírva: J. Natl. Cancer Inst. **60**, 1035-1041 (1978), Experimental Cell Research **117**, 15-22 (1978) és Proc. Natl. Acad. Sci. USA **77**, 2936-2940 (1980).

A találmány szerinti vegyületeknek az izületi gyulladás elleni hatását a szokásos módon, állatkísérletben adjuvans-arthritis-modellen határozhatjuk meg. A találmány szerinti vegyületek bőrgyógyászati aktivitását, például a pörsenések kezelésénél a comedolitikus aktivitás meghatározásával és annak a képességnek az alapján tudjuk meghatározni, hogy ezek a vegyületek a Rhino-egér modelljén a ciszták számát mennyire tudják csökkenteni.

Ezt a módszert L. H. Kligman és társai (The Journal of Investigative Dermatology **73**, 354-358 (1978)), valamint J.A. Mezick és társai („Models of Dermatology", szerkesztő: Maibach, Lowe, 2. kötet, 59-63 oldal, Karger Basel (1985)) írták le.

A vizsgálandó vegyületet a megfelelő vehiculumban helyileg a Rhino-egér teljes hátoldalára felvittük, 100 µl-t, naponta egyszer, hetenként öt egymást követő napon, két hétig. Az utolsó kezelés után körülbelül 72 órával a háti bőrt lefejtettük, és 0,5 %-os ecetsavban, 4-6°C-on 18 óra hosszat állni hagytuk. Ezután 2 x 5 cm^2-es felületet vágtunk ki, az epidermist lehámoztuk, és a dermális oldalával felfelé mikroszkóp tárgylemezre helyeztük, majd alkohol/xilol eleggyel vízmentesre öblítettük, egészen addig, míg az epidermis átlátszónak nem tűnt. A mintát fixáltuk, és mikroszkóposan kéirtékeltük. Öt szabadon választott területen mindig 10 utriculus átmérőjét mértük, és ezután a kezeletlen kontrollcsoporttal való összehasonlításból számítottuk ki az utriculusátmérők átlagos csökkenését. A kapott értékeket a következő táblázat mutatja:

Táblázat:

Hatóanyag	Dózis mg/ml	Utriculusátmérő csökkenése %
17. példa	2	68,6
	0,2	53,9
19. példa	2	72,5
	0,2	56,0
16. példa	1	73,6
	0,1	49,8
14. példa	1	77,5
	0,1	55,0

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása is, amelyek a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó- vagy hígítóanyagokat tartalmazzák.

A gyógyszerkészítmények előállítása a szokásos folyékony vagy szilárd hordozóanyagok vagy hígítószerek és a szokásos gyógyszerészeti segédanyagok felhasználásával történik, az alkalmazási módnak megfelelően és az alkalmazáshoz megfelelő dózisban, a szokásos módon, például a hatóanyagnak az ilyen készítményekben szokásos szilárd vagy folyékony hordozó- és segédanyagokkal való összekeverésével.

Ezeket a gyógyszerkészítményeket ennek megfelelően orálisan, parenterálisan vagy helyileg alkalmazhatjuk. Ilyen készítmények például a tabletták, filmtabletták, drazsék, kapszulák, pilulák, porok, oldatok, szuszpenziók, infuziós vagy injekciós oldatok, továbbá paszták, kenőcsök, gélek, krémek, arcvizek, porok, oldatok vagy emulziók és spray-k.

A gyógyszerkészítmények hatóanyagtartalma helyi alkalmazásnál 0,001-1%, előnyösen 0,001-0,1%, míg általános alkalmazásnál előnyös, ha az egyszeri dózis 0,1-50 mg, és a betegség jellegétől és súlyosságától függően naponta egy vagy több egyszeri dózist alkalmazunk.

A helyi alkalmazás esetén szokásos gyógyszerészeti segédanyagok például az alkoholok, így az izopropanol, az etoxilezett ricinusolaj vagy az etoxilezett hidrogénezett ricinusolaj, poliakrilsav, glicerin-monosztearát, paraffinolaj, vazelin, gyapjúzsír, polietilénglikol 400, polietilénglikol 400-sztearát, valamint az etoxilezett zsíralkoholok; általános alkalmazás esetén a tejcukor, propilénglikol, etanol, keményítő, talkum, polivinil-pirrolidon. A gyógyszerkészítményekhez adott esetben antioxidánsokat, például tokoferolt, valamint butilezett hidroxi-anizolt vagy butilezett hidroxi-toluolt, továbbá ízjavítókat, stabilizáló-, emulgeáló-, csúsztatószereket stb. adunk. Feltétel, hogy a gyógyszerkészítmények előállításánál használt anyagok ne legyenek toxikusak és ne legyenek inkompatibilisek az alkalmazott hatóanyagokkal.

Példák a találmány szerinti vegyületek előállítására:

A. **A kiindulási vegyületek előállítása**

2-Formil-5,6,7,8-tetrahidro-1-alkoxi-3,5,5,8,8-pentametil-naftalin

340 ml dimetil-szulfoxid és 32,2 g kálium-hidroxid elegyét öt percig keverjük, majd a reakcióelegybe adunk egymásután 0,1 mól 2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-1-naftolt és 0,24 mól alkil-halogenidet, mire a reakcióelegy hőmérséklete kissé emelkedik. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük szobahőmérsékleten, majd éter/víz elegygyel extraháljuk. Az éteres fázist vízzel többször mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott nyers terméket, ha szükséges, desztillációval tisztítjuk.

Ezzel az eljárással nyerjük a következő vegyületeket:

1-Etoxi-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-naftalin
Kitermelés: 87%
Forráspontja: 130—132°C (0,2 mbar)

2-Formil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-1-propoxi-naftalin
Kitermelés: 100%
Nyers termék

1-Metil-etoxi-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-naftalin
Kitermelés: 70%
Forráspontja: 112—117°C (0,1 mbar)

1-Butoxi-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-naftalin
Kitermelés: 82%
Forráspontja: 140°C (0,2 mbar)

2-Formil-1-hexil-oxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-naftalin
Kitermelés: 100%
Nyers termék

B. **A végtermék előállítása**

1. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1-metoxi-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav-etilészter

0,75 g (25 mmól) 80%-os nátrium-hidridnek — aminek 20%-os paraffintartalmát előzőleg petroléterrel leoldottuk — 25 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült szuszpenziójába szobahőmérsékleten, mint kezdőhőmérsékleten, becsepegtetjük 7,5 g (25 mmól) 4-karboxi-etil-benzil-foszforsav-dietilészternek 12 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. A reakcióelegyet 35-40°C-on még fél óra hosszat keverjük. Ezután 10 percen belül a reakcióelegybe csepegtetjük 3 g (12,5 mmól) 2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1-metoxi-3,5,5,8,8-pentametil-naftalinnak 12 ml dimetil-szulfoxiddal és 1 ml tetrahidro-furánnal készült oldatát. A reakcióelegyet három óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 300 ml vízbe öntjük, és 2 n sósavval megsavanyítjuk. A kivált ragacsos anyagot metanollal elkeverjük és leszűrjük. A termék oszlopkromatográfiás tisztítása után (Kieselgel; toluol) 1,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspontja: 123,2°C.

A HPLC-analízis (Si 60,5 μm, 150 bar, n-heptán)etil-acetát = 97 : 3; t_R = 6,7 perc) szerint az E-izomer aránya több, mint 98%.

2. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1-metoxi-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril

3 g (0,1 mól) 80%-os nátrium-hidridnek — aminek 20%-os paraffintartalmát előzőleg petroléterrel leoldottuk — 100 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült szuszpenziójába, 25-40°C-os hőmérsékleten becse-

pegtetjük 25,2 g (0,1 mól) 4-ciano-benzil-foszforsav-dietilészternek 50 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. Ezután a reakcióelegyet még egy óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegybe csepegtetjük 12 g (50 mmól) 2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1-metoxi-3,5,5,8,8-pentametil-naftalinnak 100 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. A reakcióelegyet egy éjjen át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 1,2 liter vízbe öntjük, és 2 n sósavval megsavanyítjuk. A kivált olajos terméket leválasztjuk, kevés metanollal elkeverjük, és a kivált kristályokát leszűrjük. A szüredéket a szűrőn metanollal mossuk. Száradása után 13,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspontja: 120°C.

3. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1-metoxi-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

A 2. példa cím szerinti vegyületéből 5,1 grammot (15 mmólt) 75 ml etanol és 75 ml 10 n nátrium-hidroxid oldat elegyében, a reakció befejeződéséig visszafolyató hűtő alatt forralunk (körülbelül 3 óra hosszat). Lehűlés után a reakcióelegyet 750 ml jeges vízbe öntjük, és koncentrált sósavval semlegesítjük. A kivált szilárd anyagot leszivatjuk, vízzel semlegesre mossuk, ezután még metanollal is mossuk, és nitrogénáramban szárítjuk. Így 3,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspontja: 222-223°C (vizes etanolból átkristályosítva)

A következő példák cím szerinti vegyületeit vagy a Wittig-Horner reakcióval (a 2. példával analóg módon) vagy a megfelelő nitril elszappanosításával (a 3. példával analóg módon) állítjuk elő.

4. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1-metoxi-4,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril
Kitermelés: 72%
Olvadáspontja: 120°C

5. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril
Kitermelés: 99%
Olvadáspontja: 168-173°C

6. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,4-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril
Kitermelés: 70%
Olvadáspontja: 154-158°C

7. példa

(E)-4-[2-(1-Etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril
Kitermelés: 80%
Olvadáspontja: 124-126°C

8. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-1-propoxi-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril
Kitermelés: 79%
Olvadáspontja: 98-100°C

9. példa

(E)-4-[2-(1-(2-Metil)-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril
Kitermelés: 61%
Olvadáspontja: 116-118°C

10. példa

(E)-4-[2-(1-Butoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril
Kitermelés: 88%
Olvadáspontja: 113-114°C

11. példa

(E)-4-[2-(Hexil-oxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzonitril
Kitermelés: 46%
Olvadáspontja: 90-93°C

12. példa

(E)-1-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-2-(4-metil)-fenil-etén
Kitermelés: 79%
Olvadáspontja: 84-86°C

13. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1-metoxi-4,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav
Kitermelés: 92%
Olvadáspontja: 208°C (bomlik)

14. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav
Kitermelés: 51%
Olvadáspontja: 212°C

15. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,4-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav
Kitermelés: 100%
Olvadáspontja: 80-81°C

16. példa

(E)-4-[2-(1-Etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametli-2-naftil-)-1-etenil]benzoesav
Kitermelés: 94%
Olvadáspontja: 144-145°C

17. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-1-propoxi-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav
Kitermelés: 97%
Olvadáspontja: 161-162°C

18. példa

(E)-4-[2-(1-(2-Metil)-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

Kitermelés: 100%

Olvadáspontja: 203°C

19. példa

(E)-4-[2-(1-Butoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8 pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

Kitermelés: 99%

Olvadáspontja: 210-211°C

20. példa

(E)-4-[2-(1-Hexil-oxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav

Kitermelés: 97%

Olvadáspontja: 133-138°C

21. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesavazid

A 14. példa cím szerinti vegyületéből 7,7 grammot (20 mmólt) oldunk 35 ml acetonban, majd az oldatba 0°C-on előbb 3,4 ml trietil-amin és 17 ml aceton elegyét, majd 2,6 ml (27 mmól) klór-hangyasav-etilésztert csepegtetünk. A reakcióelegyet 0°C-on még 40 percig keverjük, majd szintén 0°C-on a reakcióelegybe becsepegtetjük 2 g (31,4 mmól)) nátrium-azidnak 4,3 ml vízzel készült oldatát. Ezután a reakcióelegyet 0°C-on még 2 óra hosszat keverjük, majd a kristálykását leszívatjuk, vízzel és etanollal mossuk. Száradás után 6,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 125-126°C (bomlik)

22. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]benzoesav-(2-hidroxi-etil)-amid

A 21. példa cím szerinti vegyületéből 3 grammot (8 mmólt) oldunk 200 ml vízmentes tetrahidrofuránban majd az oldatba 16 ml etanol-amint csepegtetünk. A reakcióelegyet másfél óra hosszat állni hagyjuk, majd részben bepároljuk, vízbe öntjük és 2 n sósavval megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot leszívatjuk, vízzel többször és kevés metanollal mossuk, és szárítjuk. Így 2,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 201-203°C

23. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav-(n-butil)-amid

A 21. példa cím szerinti vegyületének 3 grammjából (7,7 mmólból) és 30 ml n-butil-aminból a 22. példával analóg módon nyerünk 2,3 g cím szerinti vegyületet.

Olvadáspontja: 137-140°C, metanolból átkristályosítva.

24. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzamid

Az 5. példa cím szerinti vegyületének 2 grammjából (5,3 mmólból), 5 g porított kálium-hidroxidból és 40 ml terc-butanolból álló elegyet 20 percig visszafolyató hűtő alatt forralunk. Lehűtés után a reakcióelegyet telített nátrium-klorid oldatba öntjük, és éterrel kétszer extraháljuk. Az éteres fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk, és az így kapott bepárlási maradékot metanolból átkristályosítva 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspontja: 190-194°C

25. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav-metilészter

A 14. példa cím szerinti vegyületéből 11,8 grammot (30 mmólt) 120 ml vízmentes tetrahidrofurán 2,7 ml (56 mmól) piridin elegyében oldunk, és az oldatba becsepegtetjük 7,2 ml (60 mmól) tionil-klorid és 10 ml tetrahidrofurán elegyét. 3 órás reakcióidő után a piridin-hidrokloridot kiszűrjük, és a szűrletet 10 ml vízmentes metanolba csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd vízbe öntjük és éterrel háromszor extraháljuk. Az éteres fázist vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk. A bepárlási maradékot metanolból átkristályosítva 5,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspontja: 140-142°C

26. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzaldehid

Az 5. példa cím szerinti vegyületéből 10,2 grammot (27 mmólt) 100 ml vízmentes éterben oldunk, és az oldathoz szobahőmérsékleten 47,3 ml (57 mmól) DIBAH-oldatot (diizo butilalumíniumhidrid) adunk (20%-os; hexánban). Ezután a reakcióelegyet még 40 percig keverjük, majd 150 ml telített borkősav oldatot csepegtetünk hozzá. Egy óra múlva éterrel háromszor extraháljuk, az éteres fázist vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot izopropanolból kétszer átkristályosítva 4,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 108°C

27. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzilalkohol

1,6 g (42 mmól) lítium-alumínium-hidridnek 200 ml vízmentes éterrel készült szuszpenziójához hozzácsepegtetjük a 14. példa cím szerinti vegyülete 14 grammjának (35,5 mmólnak) 116 ml éterrel készült szuszpen-

zióját, mire a reakcióelegy gyengén forrásba jön. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt három óra hosszat keverjük. Lehülés után a reakcióelegyhez adunk egymás után 50 ml etil-acetátot, 100 ml vizet és 150 ml 2 n sósavat. A fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres fázist semleges kémhatásúra mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket előbb heptánból átkristályosítjuk, majd gyorskromatográfiás vizsgálatnak vetjük alá (Si 60; heptán növekvő mennyiségű etil-acetáttal). Így 6,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk.
Olvadáspontja: 102-104°C

28. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzil-metil-éter

0,3 g (11 mmól) nátrium-hidridnek 15 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült szuszpenziójába becsepegtetjük a 27. példa cím szerinti vegyülete 3,8 grammjának (10 mmólnak) 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatát. A reakcióelegyet a hidrogénfejlődés befejeződéséig (kb. egy óra) keverjük, majd a reakcióelegybe jeges hűtés közben becsepegtetünk 1,56 g (11 mmól) metil-jodidot. A reakcióelegyet ezután 60°C-on öt óra hosszat keverjük. Másnap a reakcióelegyhez vizet csepegtetünk, és a kivált szilárd terméket leszívatjuk. Ezt forró metanolban oldjuk. Szobahőmérsékletre való lehűlés után két fázis képződik. A felső metanolos fázist újból felmelegítjük, majd jégszekrénybe állítjuk. A kivált kristályokat leszívatjuk és szárítjuk. Így 2,1 g cím szerinti vegyületet nyerünk.
Olvadáspontja: 66-68°C

29. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzil-acetát

A 27. példa cím szerinti vegyületének 1 grammját (2,7 mmólt) 5 ml piridinben oldjuk, és az oldathoz 1 ml ecetsavanhidridet adunk. A reakcióelegyet egy éjjen át szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges vizet adunk hozzá, és a kivált szilárd terméket leszívatjuk, amit vízzel, 0,5 n sósavval és újból vízzel mossuk. Szárítás után 1 g cím szerinti vegyületet nyerünk.
Olvadáspontja: 73-74°C

30. példa

(E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzil-amin

3 g (75 mmól) lítium-alumínium-hidridnek 150 ml vízmentes éterrel készült szuszpenziójába körülbelül 20 perc alatt, szobahőmérsékleten becsepegtetjük az 5. példa cím szerinti vegyülete 10 grammjának (27 mmólnak) 170 ml éterrel készült oldatát, illetve szuszpenzióját. A reakcióelegyet 3,5 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és másnap a lehűlt reakcióelegyet vízzel és nátrium-szulfát oldattal hidrolizáljuk, és a vizes fázist éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített éteres fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Így 9,8 g tiszta cím szerinti vegyületet nyerünk.
Olvadáspontja: 59-60°C

31. példa

N-Acetil-(E)-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzil-amin

A 30. példa cím szerinti vegyületének 3 grammját (8 mmólt), 1,6 g (16 mmól) trietil-amint és 50 mg 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk, és az oldatba 20°C-on becsepegtetjük 1 ml acetil-kloridnak 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Egy óra múlva, 0°C-on a reakcióelegyet 100 ml vízbe öntjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékként kapott olajat heptánnal melegítjük, és lehűlés után a felső heptános fázist dekantáljuk. Az eljárást néhányszor megismételve a heptános oldatból végül kikristályosodik 0,8 g cím szerinti vegyület, amit leszivatunk.
Olvadáspontja: 126—127°C

32. példa

(E,E)-4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-fahéjsav-etilészter

0,5 g (16,6 mmól) nátrium-hidridnek 25 ml vízmentes tetrahidro-furánnal készült szuszpenziójába becsepegtetjük 3,3 g (14,8 mmól) dietil-foszfono-ecetsav-etilészternek 15 ml vízmentes tetrahidro-furánnal készült oldatát. A reakcióelegyet egy óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegybe becsepegtetjük a 26. példa cím szerinti vegyülete 2,8 grammjának (7,4 mmól) 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet 16 óra hosszat keverjük, vízbe öntjük és megsavanyítjuk. A vizes fázist leválasztjuk, és éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumot vízzel egyszer mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A 4,8 g súlyú bepárlási maradékot átkristályosítva 0,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.
Olvadáspontja: 205-207°C

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 1-szubsztituált tetralin-származékok — a képletben

n értéke 0 vagy 1,
R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoport,
R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy metoxicsoport;
R^4 jelentése cianocsoport vagy $-CH_2R^5$

vagy -CO-R^6 általános képletű csoport; a képletekben

R^5 jelentése hidrogénatom vagy -OR^7 általános képletű csoport; a képletben

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-5 szénatomos alkanoilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom, azidocsoport vagy -OR^8 vagy -NR^9R^{10} általános képletű csoport; a képletekben

R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxi-alkil- vagy 1-4 szénatomos alkil-karbonilcsoport —

előállítására *azzal jellemezve*, hogy

(II) általános képletű karbonilvegyületet — a képletben R^1-R^3 a fenti jelentésű — (III) általános képletű foszforvegyülettel — a képletben R^{21} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy $COOR^{22}$ általános képletű csoport; R^{20} és R^{22} 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent — Wittig-Horner reakcióban reagáltatunk, majd a kapott I általános képletű vegyületben R^4 tárgyi körben megadott jelentésén belül kívánt és lehetséges esetben

a cianocsoportot elszappanosítjuk karboxilcsoporttá;

a karboxilcsoportot azidáljuk;

a karboxilcsoportot NHR^9R^{10} általános képletű aminnal — R^9 és R^{10} a fenti — amidáljuk;

a savazidot NHR^9R^{10} általános képletű aminnal — R^9 és R^{10} a fenti — savamidá alakítjuk;

a cianocsoportot formilcsoporttá redukáljuk;

a karboxilcsoportot hidroxi-metilcsoporttá redukáljuk;

a hidroxilcsoportot alkil-étercsoporttá alakítjuk;

a hidroxilcsoportot alkánkarbonsavval észeterezzük;

az amidcsoportot acilezzük;

a formilcsoportot (VII) általános képletű vegyülettel — ahol R^{20} 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent — reagáltatva olyan I általános képletű vegyületet képzünk, amelyben n=1.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-1-propoxi-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-4-[2-(1-butoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-4-[2-(1-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

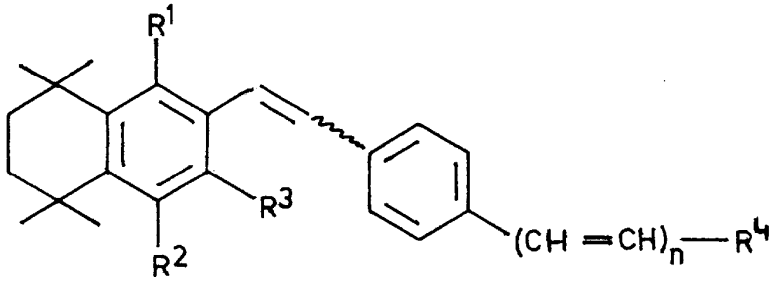
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,3-dimetoxi-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-etenil]-benzoesav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

6. Eljárás az (I) általános képletű 1-szubsztituált tetralin-származékokat — a képletben n értéke és R^1-R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott — hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1-5. igénypontok szerint előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyaggal együtt kikészítjük.

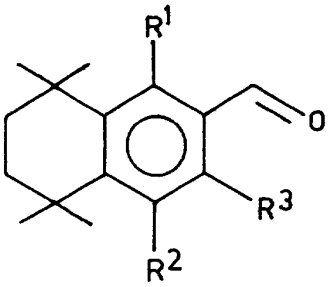
1 lap rajz képletekkel

10

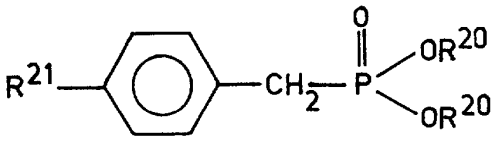
Int.Cl$_4$ C 07 C 69/94, C 07 C 121/75, C 07 C 65/28, C 07 C 43/215, C 07 C 117/06, C 07 C 103/78, C-07 C 103/76, C 07 C 103/26, C 07 C 47/575, C 07 C 43/23, C 07 C 69/157, C 07 C 87/28, C 07 C 103/80, C 07 C 69/734; A 61 K 31/235, A 61 K 31/275, A 61 K 31/19, A 61 K 31/085, A 61 K 31/655, A 61 K 31/165, A 61 K 31/11, A 61 K 31/22, A 61 K 31/135



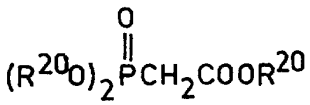
(I)



(II)



(III)



(VII)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1232. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod