

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



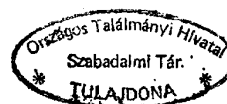
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
197715 B

(22) A bejelentés napja: 86.04.07. (21) 1456/86
(33) JP:
(32) 85.04.08.
(31) 75081/85

(54) Int.Cl.₄
C 07 C 50/28;
A 61 K 31/12.



(41) (42) A közzététel napja: 1987.06.29.

(45) Megjelent: 1989.12.27

(72) Feltalálók:
WATANABE Masazumi, Hyogo, IMADA
Isuke, Osaka, JP

(71) Bejelentő:
TAKEDA Chemical Industries LTD., Osaka,
JP

(54) ELJÁRÁS BENZOKINON-SZÁRMAZÉKOK, ÉS HATÓANYAGKÉNT E VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

Az (I) általános képletű új vegyületek-
ben

l értéke 3—11,

X jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos
alkilcsoport vagy 2—4 szénatomos karbon-
savból származó acilcsoport,

Y jelentése fenilcsoport, 4—7 szénatomos
cikloalkilcsoport vagy (a) általános kép-
letű csoport, az utóbbi képletben

R₁ és R₂ jelentése 1—4 szénatomos alkilcso-
port,

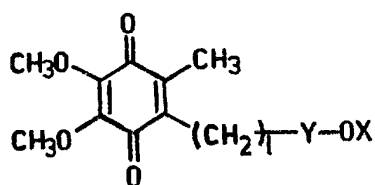
azzal a megkötéssel, hogy ha

Y jelentése (a) általános képletű csoport,
akkor

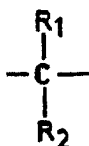
l értéke 7—11.

A fenti vegyületeket úgy állítják elő, hogy

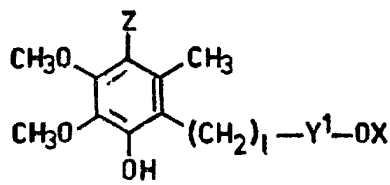
a) az Y helyén 4—7 szénatomos cikloalki-
lén— vagy (a) általános képletű csoportot



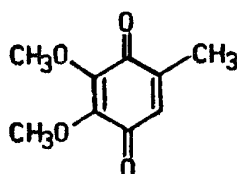
(I)



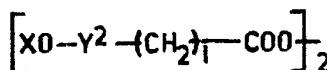
(a)



(II)



(III)



(IV)

tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben

1, X és Y¹ jelentése a fenti,
és

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport —

oxidálnak,
vagy

b) az Y helyén fenilén-csoportot vagy 4—7 szénatomos cikloalkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (III) képletű vegyületet egy (IV) általános képletű peroxiddal — a képletben

1, X és Y² jelentése a fenti — reagáltatnak.

A fenti vegyületek ischémiás rendellenességek és allergia kezelésére használhatók.

A találmány tárgya eljárás új benzokinon-származékok, és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek keringési zavarokat javító vagy antiallergiás szerként alkalmazhatók a gyógyászat területén.

A 128932/1976, 97223/1981 és 150014/1981 számon közrebocsátott japán szabadalmi leírások ismertetnek különféle benzokinon-származékokat, amelyek keringési zavarokat javító, és antiallergiás aktivitással rendelkeznek.

Azonban a fenti ismert vegyületek gyorsan metabolizálódnak, így hatásuk csak rövid időtartamú.

Az 58057 számú európai szabadalmi leírásban általánosan említik a 2-metil-3R-5,6-dimetoxi-1,4-benzokinon-származékokat, ahol R jelentése 1—22 szénatomos, adott esetben védett terminális hidroxilcsoportot tartalmazó alkilcsoport,

közelebből azonban csak olyan benzokinon-származékokat ismertetnek, amelyek képletében

R jelentése adott esetben védett terminális hidroxilcsoportot tartalmazó 1—22 szénatomos egyenes szénláncú alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületekben ez az alkilcsoport elágazó szénláncú.

Az A-1493980 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban közelebbről ismertetik az (I) képletű vegyületet.

Célunk olyan új benzokinon-származékok előállítása volt, amelyek hatása legalábbis összehasonlítható mértékű az ismert benzokinon-származékokéval, ugyanakkor hatásuk hosszabban tart.

A találmány tárgya tehát egyrészt eljárás az (I) általános képletű benzokinon-származékok — a képletben

I értéke 3—11,

X jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy 2—4 szénatomos karbonsavból származó acilcsoport,

és

Y jelentése fenilén-csoport, 4—7 szénatomos cikloalkilén-csoport vagy

egy (a) általános képletű csoport, az utóbbi képletben

R₁ és R₂ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha

Y jelentése (a) általános képletű csoport, akkor

I értéke 7—11 —

előállítására, oly módon, hogy

a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I—1) általános képletű vegyületek előállítására — a képletben

I és X jelentése a fent megadott és

Y¹ jelentése 4—7 szénatomos cikloalkilén-csoport vagy (a) általános képletű csoport, az utóbbi képletben R₁ és R₂ jelentése a fent megadott —

egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és

5 I, Y¹ és X jelentése a fent megadott — oxidálunk; vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I—2) általános képletű vegyületek előállítására — a képletben

10 I és X jelentése a fent megadott és

Y² jelentése fenilén-csoport vagy 4—7 szénatomos cikloalkilén-csoport —

a (III) képletű vegyület egy (IV) általános képletű peroxiddal — a képletben

15 I, X és Y² jelentése a fent megadott — reagáltatunk, és kívánt esetben, olyan, (I—2) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése hidrogénatom, az X jelentésében alkanoilcsoportot tartalmazó vegyületet hidrolizáljuk.

A találmány tárgya továbbá eljárás a hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó, az SRS-A-nak tulajdonítható allergiás betegségek és ischémiás betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A fenti (I) — (IV) képletekben az X jelentésére megadott 1—4 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, izopropil-, n-butil-, izobutilcsoportot vagy hasonló csoportokat —; az X jelentésére megadott karbonsavból származó 2—4 szénatomos acilcsoport acetyl-, n-propionil-, n-butiril-csoportot, vagy hasonló csoportokat jelent.

35 Az Y, Y¹ és Y² jelentésére megadott 4—7 szénatomos cikloalkilén-csoport ciklobutilén-, ciklopentilén-, ciklohexilén-csoportot, stb. jelent; előnyös a ciklopentilén- vagy ciklohexilén-csoport, és előnyösebb az 1,4-ciklohexilén-csoport jelentés. Y fenilén-csoport jelentése előnyösen 1,4-fenilén-csoport.

Az R₁ vagy R₂ jelentésére megadott 1—4 szénatomos alkilcsoport jelentése metil-, etil-, izopropil-, n-butil-, izobutilcsoport, stb. lehet.

45 Ha az -Y-OX molekularesz egy (b) általános képletű csoportot jelent, I értéke 7—11; ha Y jelentése fenilén- vagy cikloalkilén-csoport, I értéke előnyösen 4—8, legelőnyösebben 6.

50 Az (I) általános képletű vegyületek elektronszállító aktivitást mutatnak a mitokondriális szukcinát-oxidáz-rendszerben, és a sejtek energia-metabolizmusát aktiváló hatással rendelkeznek. A fenti vegyületek a NADPH- és Fe⁺⁺-függő lipid-peroxidáz képződést is gátolják az agyban és a májban.

55 Az (I) általános képletű vegyületek toxicitása alacsony. Az (I) általános képletű vegyületek emlőssőkben — például az ember, egér, patkány, nyúl, kutya és majom szervezetében — keringési zavarokat javító hatást fejtenek ki, e hatásuk következtében ischémiás betegségek — így agyvérzés (például agyinfarktusz, agy-hemorrhage, stb.) vagy szív-elégtelenségek (például szívinfarktusz, angina

pectoris, stb.) — megelőzésére és kezelésére használhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek a fent említett emlősök szervezetében az SRS-A képződését és felszabadulását is gátolják, fenti hatásuk következtében az SRS-A-nak tulajdonítható különféle allergiás betegségek — például hörgő-asztma, allergiás nátha, csalánkiütés, stb. — megelőzésére és kezelésére is alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek protokollagén-prolin-hidroxilázt gátló és kollagén bioszintézis gátló aktivitással is rendelkeznek, így antifibrotikus szerek hatóanyagaként különféle rostos elfajulások kezelésére is használhatók a fent említett emlősök esetén.

Ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek alig hajlamosak oldallánc-oxidációra β -oxidáció révén, így élő szervezetekben hosszantartó hatást biztosítanak, e tulajdonságukat azok a kísérletek támasztják alá, mikor is a fenti vegyületeket patkánymáj-szeletekkel inkubáltuk, vagy patkányoknak orálisan adagoltuk, majd megvizsgáltuk a májszövetben a metabolitokat.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászatiilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve orálisan vagy parenterálisan adagolhatjuk, például porok, granulák, tabletták vagy injekciók formájában.

A hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményeket a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott eljárásokkal állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek dózisa változhat, és megfelelő módon választható meg, például az adott hatóanyagtól, a kezelendő betegség tüneteitől függően. Keringési zavarok javítására rendszerint 0,2—5 mg/kg, előnyösen 0,5—1,5 mg/kg dózisban alkalmazhatók.

Az (I—1) általános képletű vegyületeket egy (II) általános képletű vegyület oxidálásával állíthatjuk elő. Oxidálószerként bármely olyan szert használhatunk, amely a fenolokat kinonokká képes oxidálni, így például hidrogén-peroxidot, perecetsavat, perhangyasavat, perbenzoesavat, kálium-permanganátot, kálium-dikromátot, krómsavanhidridet, kálium-nitrozo-diszulfonátot, vas(III)-kloridot, ezüst-oxidot, mangán-dioxidot, vagy katalitikusan oxigénnel oxidálhatunk, szalkomin (biszszalicilidén-etilén-diimino-kobalt), mint katalizátor jelenlétében. A reakciót megfelelő oldószerben játszathatjuk le. Oldószerként például híg vizes lúgosoldatokat, acetont, metanolt, etanolt, dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetil-formamidot vagy ecetsavat használhatunk. A reakcióhőmérséklet és reakcióidő a használt oxidálószerrel függően változhat. A reakciót azonban előnyösen 0 és 25°C közötti hőmérsékleten játszathatjuk le, 0,5—5 óra alatt. Kedvező eredményt kapunk, ha megfelelő puffert — például foszfát-puffert — használunk.

Az (I—2) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (III) vegyületet egy (IV) általános képletű peroxiddal reagáltatunk. A fenti reakciót előnyösen megfelelő, a reakció szempontjából inert oldószerben — például hexánban, ligroinban, toluolban, xilolban, ecetsavban vagy propionsavban — játszathatjuk le. A reakcióhőmérséklet előnyösen 80 és 100°C között van, a reakcióidő előnyösen 0,5—5 óra.

A fenti reakciót úgy is lejátszathatjuk, hogy a (IV) általános képletű peroxidot a reakcióelegyben alakítjuk ki. A (III) képletű vegyületet például egy (V) általános képletű karbonsavval — a képletben I, X és Y² jelentése a fent megadott —, vagy annak anhidridjével reagáltatjuk, ólom-tetraacetát vagy más hasonló vegyület jelenlétében, a reakció termékeként (I—2) általános képletű vegyületet kapunk. A reakciókörülmények lényegében azonosak a (III) képletű és (IV) általános képletű vegyületek reakciójával kapcsolatban ismertetett körülményekkel.

Ha X jelentése hidrogénatom, az (I—2) általános képletű vegyületeket alkilezéssel vagy acilezéssel olyan megfelelő vegyületekké alakíthatjuk, amelyek képletében X jelentése alkil- vagy karbonsavból származó acilcsoport. Az alkilezést egy alkil-halogeniddel — például metil-joddal, etil-bromiddal — vagy egy alkil-szulfáttal — például dimetil-szulfáttal, dietil-szulfáttal — végezhetjük, bázis katalizátor — például lítium-hidrid, butil-lítium — jelenlétében. Az acilezést valamely zsírsav karboxilcsoportján aktivált származékával — például karbonsav-anhidriddel, karbonsav-kloriddal, karbonsav-fémsóval — végezhetjük, sav vagy bázis katalizátor jelenlétében. Ez az átalakítás azonban nem tartozik az oltalmi körbe.

Abban az esetben, ha az (I—2) általános képletű vegyület hidroxilcsoportján acilezve van, e vegyületeket önmagában ismert módon végrehajtott hidrolízissel olyan megfelelő (I—2) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyek képletében X jelentése hidrogénatom.

A (II) általános képletű kiindulási vegyület új, és az 1. vagy 2. reakcióvázlat szerinti eljárásokkal állítható elő.

Az 1. és 2. reakcióvázlat képleteiben Y³ jelentése 3—7 szénatomos cikloalkilcsoport — például ciklopropilén-, ciklobutilén-, ciklopentilén-, ciklohexilcsoport, stb. —, R jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport — például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-csoport, stb. —, és a többi szimbólum jelentése a fent megadott.

A (II—1) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint egy (VI) általános képletű vegyület és egy (VII) általános képletű Grignard-reagens reakciójával állíthatjuk elő. A (VII) általános képletű Grignard-reagens előállítására egy alkil-halogenidet — például metil-jodidot, etil-jodidot, etil-bromidot, stb. — fém magnéziummal reagál-

tatunk, szerves oldószerben, például éterben — így dietil-éterben, tetrahidrofuranban, dioxánban. A reakciót célszerűen 0 és 70°C közötti hőmérsékleten játszhatjuk le. A (II—1) általános képletű vegyületek előállítására a kapott (VII) általános képletű Grignard-reagenshez egy (VI) általános képletű vegyületet adunk, majd a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és utána pH-ját savasra állítjuk.

A (II—2) általános képletű vegyületeket a 2. reakcióvázlat szerint úgy állítjuk elő, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet egy (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, és a kapott (X) általános képletű vegyületet redukáljuk.

A (VIII) általános képletű vegyületeket előnyösen katalizátor jelenlétében reagáltatjuk a (IX) általános képletű vegyületekkel. Katalizátorként bármely, a Friedel-Crafts-reakcióban szokásosan használt katalizátort alkalmazhatunk, például szulfonsavat, foszorsavat, polifoszorsavat, és Lewis-savakat, így alumínium-kloridot. Noha a reakció oldószer távollétében is végbemegy, rendszerint a reakció szempontjából inert oldószerben — például nitro-benzolban, szén-diszulfidban, tetraklór-etánban — játszhatjuk le. A reakcióhőmérséklet előnyösen 50 és 150°C között változhat.

A (X) általános képletű vegyületek redukálását bármely olyan eljárással végezhetjük, amely alkalmas a (X) általános képletű vegyületek karbonilcsoportját metilén-csoporttá alakítani. A fenti eljárás például Clemmensen-redukció, Wolff-Kishner-redukció — amely szerint a kiindulási vegyületet ditioacetáttá alakítjuk, és a kapott vegyületet deszulfurálással redukáljuk — vagy katalitikus redukció lehet. A reakció általában előnyösen megfelelő oldószer jelenlétében játszható le. Oldószerként bármely, a reakció szempontjából inert oldószer használhatunk, például étert, metanolt, etanolt, benzolt, toluolt, xilolt, etilén-glikolt, trietilén-glikolt, ecetsavat, vagy egyéb hasonló oldószer. A fent említett redukálási eljárásokat ismert módon egyszerűen végrehajthatjuk.

A (IV) általános képletű peroxidok is új vegyületek, és azokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (V) általános képletű karbonsav sav-halogenidjét vagy savanhidridjét peroxiddal — például hidrogén-peroxiddal, annak fémsójjával vagy ólom-tetraacetáttal — reagáltatjuk.

Az (V), (VI) és (IX) általános képletű vegyületek részben ismertek, részben újak. Az új vegyületeket az ismert vegyületek előállításához hasonló eljárásokkal, vagy ezen eljárások módosított változatai szerint állíthatjuk elő.

A találmányt közelebbről — a korlátozás szándéka nélkül — az alábbi példák segítségével kívánjuk ismertetni.

1. példa

6-(10-Hidroxi-10-metil-undecil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítása

12 g kálium-nitrozo-diszulfonátot és 12 g nátrium-acetátot 210 ml 5:2 arányú metanol-víz elegyben szuszpendálunk, és hozzáadunk 2,4 g 11-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metil-fenil)-2-metil-undekan-2-olt. Az elegyet 50°C-on 14 órán át keverjük, majd 100 ml vízzel hígítjuk. A metanolt ledesztilláljuk. A vizes oldatot 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. 1,7 g cím szerinti terméket kapunk, narancsszínű olaj formájában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3) δ : 1,18 (CH_3 , szingulett), 1,32 (CH_2 , szingulett), 1,98 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 2,17 (OH , szingulett), 1,38—1,60 (CH_2 a gyűrűn, multiplett), 3,95 (OCH_3 , szingulett).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$ összegképlet alapján:

számított: C=68,82%, H=9,35%;
talált: C=68,63%, H=9,27%.

2. példa

2,3-Dimetoxi-6-[5-(4-metoxi-fenil)-pentil]-5-metil-1,4-benzokinon előállítása

1,48 g 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon 30 ml ecetsavval készült oldatához keverés közben, 95°C-on, részletekben 3,6 g bisz[6-(4-metoxi-fenil)-hexanoil]-peroxidot adunk. Az elegyet 1 órán át melegítjük, majd az ecetsavat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot vízzel hígítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson koncentrálnak. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. 0,46 g cím szerinti terméket kapunk, narancssárga olaj formájában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3) δ : 1,20—1,80 (CH_2 , széles), 1,98 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 2,27—2,67 (CH_2 a gyűrűn, multiplett), 3,77 (OCH_3 , szingulett), 3,97 (OCH_3 , szingulett), 6,70 (aromás H, dublett), 7,00 (aromás H, dublett).

3. példa

6-[6-(4-Acetoxi-fenil)-hexil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítása

8,96 g bisz[7-(4-acetoxi-fenil)-heptanoil]-peroxidot 3,1 g 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinonnal reagáltatunk, a 2. példában leírt módon, majd szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk a terméket. 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Infravörös abszorpciós spektrum ν_{max} cm^{-1}
1760 (OCOCH_3), 1640, 1610 (kinon);
Mágneses rezonancia spektrum (CDCl_3) δ : 1,40 (CH_2 , széles), 2,00 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 2,29 (COCH_3 , szingulett).

2,53 (CH_2 a gyűrűn, multiplett), 3,97 (OCH_3 , szingulett).

4. példa

6-[6-(4-Hidroxi-fenil)-hexil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítás

2,1 g 6-[6-(4-acetoxi-fenil)-hexil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinont 0,3 ml tömény sósavoldat és 55 ml metanol elegyében oldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 4 órán át állni hagyjuk. A metanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot vízzel hígítjuk és 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. 830 mg cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja $87-88^\circ\text{C}$.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3)
 δ : 1,80—1,00 (CH_2 , multiplett), 2,17 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 2,17—2,67 (CH_2 a gyűrűn, multiplett), 3,98 (OCH_3 , szingulett), 5,1 (OH , szingulett), 6,63 (aromás H, dublett), 6,93 (aromás H, dublett).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ összegképlet alapján:

számított: C=70,37%, H=7,31%;

talált: C=70,09%, H=7,38%.

5. példa

transz-6-[5-(4-Acetoxi-ciklohexil)-pentil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítás

4,8 g bisz [transz-6-(4-acetoxi-ciklohexil)-hexanoil]-peroxidot 1,7 g 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinonnal reagáltatunk, a 2. példában leírtak szerint. Petroléterből végzett átkristályosítás után 814 mg cím szerinti vegyületet kapunk, narancssárga kristályok formájában, olvadáspontja $33-34^\circ\text{C}$.

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6$ összegképlet alapján:

számított: C=67,32%, H=8,22%;

talált: C=67,59%, H=8,17%.

6. példa

transz-6-[5-(4-Hidroxi-ciklohexil)-pentil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítás

0,415 g transz-6-[5-(4-acetoxi-ciklohexil)-pentil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinont 10 ml 1:180 arányú hidrogén-klorid-metanol elegyben oldunk és az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot dietil-éterben oldjuk, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, és szárítjuk. A dietil-étert ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélén oszlopkromatografáljuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat dietil-éter-hexán elegyből átkristályosítva cím szerinti terméket kapunk, narancssárga tús

6

kristályok formájában, olvadáspontja $64-65^\circ\text{C}$.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3)

5 δ : 0,97—1,90 (CH_2 , multiplett), 2,00 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 2,43 (CH_2 a gyűrűn, triplett), 3,53 ($=\text{CHOH}$, széles), 3,98 (OCH_3 , szingulett).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ összegképlet alapján:

10 számított: C=68,54%, H=8,63%;

talált: C=68,78%, H=8,33%.

7. példa

6-[5-(4-Acetoxi-ciklohexil)-pentil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítás

15 500 mg cisz-transz elegy formájában lévő bisz [6-(4-acetoxi-ciklohexil)-hexanoil]-peroxidot és 182 mg 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinont a 2. példában leírt módon reagáltatunk egymással. A nyersteget szilikagélén oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. 80 mg cím szerinti terméket kapunk, cisz-transz elegy formájában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3)

25 δ : 1,28 (CH_2 , széles), 2,00 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 2,02 (OCOCH_3 , szingulett), 2,43 (CH_2 a gyűrűn, triplett), 3,97 (OCH_3 , szingulett), 4,92 ($=\text{CHOCO}$, széles).

8. példa

cisz-6-[5-(4-Hidroxi-ciklohexil)-pentil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítás

35 1,3 g cisz-transz elegy formájában lévő 6-[5-(4-acetoxi-ciklohexil)-pentil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinont a 6. példában leírtak szerint hidrolizálunk, majd szilikagélén kromatografálunk. Az etil-acetát és széntetraklorid 1:9 arányú elegyével elsőként eluálódó frakciót dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítva 488 mg cím szerinti terméket kapunk, narancssárga tús kristályok formájában, olvadáspontja $49-51^\circ\text{C}$.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3)

45 δ : 1,13—1,70 (CH_2 , széles), 2,02 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 2,47 (CH_2 a gyűrűn, triplett), 3,98 (OCH_3 , $=\text{CHOH}$, szingulett).

50 A második frakciót dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítva 216 mg transz-6-[5-(4-hidroxi-ciklohexil)-pentil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinont kapunk, narancssárga tús kristályok formájában, olvadáspontja $64-65^\circ\text{C}$.

9. példa

transz-6-[6-(4-Hidroxi-ciklohexil)-hexil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítás

60 5,9 g bisz [transz-7-(4-acetoxi-ciklohexil)-heptanoil]-peroxidot 1,82 g 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinonnal reagáltatunk, a 2. példában leírt módon. A kapott nyersteget szilikagélén oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 2,2 g transz-6-[6-(4-acetoxi-ciklohexil)-

65

-hexil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinont kapunk, amelyet a 6. példában leírtak szerint hidrolizálunk, és szilikagélen oszlopkromatografálunk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat dietil-éter és petroléter elegyéből átkristályosítva 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, narancssárga tűs kristályok formájában, olvadáspontja 69–71°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3)
 δ : 1,00–2,10 (CH_2 , multiplett), 2,00 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 2,42 (CH_2 a gyűrűn, triplett), 3,47 ($=\text{CHOH}$, széles), 3,97 (OCH_3 , szingulett).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ összegképlet alapján:

számított: C=69,20%, H=8,85%;
 talált: C=69,26%, H=8,66%.

10. példa

cisz-6-[6-(4-Hidroxi-ciklohexil)-hexil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítása

26,5 g bisz[cisz-7-(4-acetoxi-ciklohexil)-heptanoil]-peroxidot 4,95 g 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinonnal reagáltatunk a 2. példában leírtak szerint. A kapott nyersterméket szilikagélen oszlopkromatográfián tisztítva 5,95 g cisz-6-[6-(4-acetoxi-ciklohexil)-hexil]-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinont kapunk, amelyet a 6. példában leírtak szerint hidrolizálunk, majd szilikagélen oszlopkromatografálunk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat dietil-éter és hexán elegyéből átkristályosítva 1,73 g cím szerinti terméket kapunk, narancssárga tűs kristályok formájában, olvadáspontja 33,5–35,5°C.

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ összegképlet alapján:

számított: C=69,20%, H=8,85%;
 talált: C=69,32%, H=8,56%.

1. referenciapélda

11-(2-Hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metil-fenil)-2-metil-undekan-2-ol előállítása

4,9 g metil-jodid 17,3 ml dietil-éterrel készült oldatát 0,92 g magnézium 6 ml dietil-éterrel készült szuszpenziójába csepegtetjük. A szuszpenziót 40 percen át 40°C-on melegítjük, majd hozzáadunk 50 ml tetrahidrofuránt, és utána 1,5 óra alatt 4,99 g metil-10-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metil-fenil)-dekanóat 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk az elegyhez. Az elegyet 40°C-on 30 percen át keverjük, telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, és 300 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és koncentrájuk. A maradékot elválasztjuk és szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást kloroformmal végezzük. 2,375 g cím szerinti terméket kapunk, a hozam 48%.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3)

δ : 1,18 (CH_3 , szingulett), 1,32 (CH_2 , szingulett), 2,17 (CH_3 a gyűrűn, szingulett), 1,40–1,64 (CH_2 a gyűrűn, multiplett), 3,80, 3,83 (OCH_3 , szingulett), 6,02 (OH,

szingulett), 6,17 (H a gyűrűn, szingulett).

2. referenciapélda

Bisz[6-(4-metoxi-fenil)-hexanoil]-peroxid előállítása

3,7 g 6-(4-metoxi-fenil)-hexánsavat 5 ml tionil-kloridban oldunk és az oldatot szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A tionil-klorid feleslegét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot 30 ml petroléterben oldjuk. Az oldathoz 15 ml jeges vizet adunk jeges hűtés és keverés közben részletekben hozzáadunk 3 g nátrium-peroxidot. Az elegyet kloroformmal extraháljuk és az extraktumot vízzel mossuk, majd szárítjuk. Az oldószer ledesztillálva cím szerinti terméket kapunk.

3. referenciapélda

Bisz-[7-(4-acetoxi-fenil)-heptanoil]-peroxid előállítása

10 g 7-(4-acetoxi-fenil)-heptánsavat 14 ml tionil-kloridban oldunk és az oldatot 70°C-on 1,5 órán át melegítjük. A tionil-klorid feleslegét csökkentett nyomáson ledesztillálva nyers savkloridot kapunk.

Infravörös abszorpciós spektrum $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$:

1790 (COCl), 755 (OCOCH_3).

11,2 g fenti nyers savkloridot 75 ml dietil-éterben oldunk és 0–5°C-on, cseppenként hozzáadunk 3,5 ml 30%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot. Ezután 7,2 ml piridint adunk az elegyhez, és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az éteres fázist elválasztjuk, vízzel mossuk és szárítjuk, majd a dietil-étert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. 8,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában, a hozam 90%.

Infravörös abszorpciós spektrum $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$:
 1810 ($-\text{COOCO}-$), 1750 (OCOCH_3)

4. referenciapélda

Bisz[transz-6-(4-acetoxi-ciklohexil)-hexanoil]-peroxid előállítása

5 g transz-6-(4-hidroxi-ciklohexil)-hexánsavat 25 ml ecetsavanhidridben oldunk, és az oldathoz 10 mg p-toluolszulfonsavat adunk. Az elegyet 60–70°C-on 1 órán át keverjük. Az ecetsavanhidrid feleslegét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és az elegyhez vizet adunk, majd szobahőmérsékleten 24 órán át, és ezután 50–60°C-on további 5 órán át keverjük, végül jeges vízbe öntjük. A kivált kristályos csapadékot etanol és víz elegyéből átkristályosítva 4,93 g (82%) transz-6-(4-acetoxi-ciklohexil)-hexánsavat kapunk, színtelen tűs kristályok formájában, olvadáspontja 82–86°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3)

δ : 0,9–1,9 (CH_2 , multiplett), 2,00 (COCH_3 szingulett), 2,32 (CH_2COO , triplett), 4,60 ($=\text{CH-OCO}$, széles), 10,12 (COOH , széles).

Elemenálízis eredmények a $C_{14}H_{24}O_4$ összegképlet alapján:

számított: C=65,59%, H=9,44%;

talált: C=65,76%, H=9,45%.

4,8 g transz-6-(4-acetoxi-ciklohexil)-hexánsavat 5 ml tionil-kloridban oldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 3 napon át állni hagyjuk. A tionil-klorid feleslegét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott nyers savkloridot 40 ml petroléterben oldjuk és 20 ml jeges vizet adunk hozzá. Ezután jeges hűtés és keverés mellett részletekben 3 g nátrium-peroxidot adunk az elegyhez, kloroformmal extraháljuk, az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes kalcium-klorid felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva cím szerinti vegyületet kapunk.

film

Infravörös abszorpciós spektrum ν_{max} cm^{-1} :

1810, 1780 (-COOCO-), 1740

(OCOCH₃).

5. referenciapélda

cisz-6-(4-Hidroxi-ciklohexil)-hexánsav előállítása

2 g 6-(4-hidroxi-fenil)-hexánsavat 500 mg 5% fémét tartalmazó szénhordozós ródiump-katalizátor jelenlétében 100 ml etanolban $9,9 \times 10^5$ Pa kiindulási hidrogéngáz-nyomás mellett katalitikusan redukálunk. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson koncentrálnak, majd szilikagélen oszlopkromatografáljuk. Az eluálást 4% etanol tartalmazó kloroformmal végezzük. Három frakciót kapunk. Az első frakciót dietil-éter és ligroin elegyből átkristályosítva 392 mg cím szerinti terméket kapunk, olvadáspontja 83–85°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (d_6 -DMSO) δ :

1,25 (CH₂, széles), 2,18 (CH₂COO, tripllett), 3,77 (=CHOH, széles).

Elemenálízis eredmények a $C_{12}H_{22}O_3$ összegképlet alapján:

számított: C=67,25%, H=10,35%;

talált: C=67,47%, H=10,53%.

A harmadik frakciót etanol-víz elegyből átkristályosítva 276 mg transz-6-(4-hidroxi-ciklohexil)-hexánsavat kapunk, szintelen, tűs kristályok formájában, olvadáspontja 120–127°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (d_6 -DMSO) δ : 0,9–1,8 (CH₂, multipllett), 2,18 (CH₂COO, tripllett), 3,33 (=CHOH).

Elemenálízis eredmények a $C_{12}H_{22}O_3$ összegképlet alapján:

számított: C=67,25%, H=10,35%;

talált: C=67,48%, H=10,64%.

A második frakcióból 922 mg 6-(4-hidroxi-ciklohexil)-hexánsavat kapunk, cisz-transz elegy formájában.

6. referenciapélda

transz-7-(4-Hidroxi-ciklohexil)-heptánsav előállítása

20 g 7-(4-hidroxi-fenil)-heptánsavat az 5. példában leírtak szerint katalitikusan redukálunk, 80%-os etanolban. A nyers termékhez dietil-étert adunk. A kapott kristályokat etanol és víz elegyből, majd izopropanol és dietil-éter elegyből átkristályosítva 7 g cím szerinti terméket kapunk, szintelen, tűs kristályok formájában, olvadáspontja 123–128°C.

Az éterben oldódó frakcióhoz ligroint adunk. A kapott kristályokat dietil-éter és petroléter elegyből átkristályosítva 8,6 g cisz-7-(4-hidroxi-ciklohexil)-pentánsavat kapunk, szintelen, tűs kristályok formájában, olvadáspontja 75–79°C.

Elemenálízis eredmények a $C_{13}H_{24}O_3$ összegképlet alapján:

számított: C=68,38%, H=10,59%;

talált: C=68,56%, H=10,36%.

7. referenciapélda

Bisz[transz-7-(4-acetoxi-ciklohexil)-heptanil]-peroxid előállítása

6,5 g transz-7-(4-hidroxi-ciklohexil)-heptánsav és 15 mg p-toluolszulfonsav elegyét 32,5 ml ecetsavanhidridben 60–70°C-on 1,5 órán át keverjük. Az ecetsavanhidrid feleslegét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz 90 ml vizet adunk, és az elegyet 3 napon át keverjük. A kapott kristályos csapadékot leszűrjük etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. 6,5 g transz-7-(4-acetoxi-ciklohexil)-heptánsavat kapunk, szintelen, tűs kristályok formájában, olvadáspontja 66–68°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃)

δ : 0,82–2,13 (CH₂, multipllett), 2,03 (COCH₃, szingulett), 2,35 (CH₂COO, tripllett), 4,65 (=CHOH, széles), 8,13 (COOH, széles).

Infravörös abszorpciós spektrum ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1730 (OCOCH₃), 1705 (COOH).

Elemenálízis eredmények a $C_{15}H_{26}O_4$ összegképlet alapján:

számított: C=66,63%, H=9,69%;

talált: C=66,81%, H=9,83%.

6 g transz-7-(4-acetoxi-ciklohexil)-heptánsavhoz 6 ml tionil-kloridot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át, majd 60°C-on 1 órán át keverjük. A tionil-klorid feleslegét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott nyers savkloridot 39 ml dietil-éterben oldjuk, jeges hűtés és keverés közben hozzáadunk 1,87 g vizes hidrogén-peroxidot, és 15 perc alatt becepegtetünk 2,09 g piridint. Az elegyet jeges hűtés mellett 15 percen át, majd szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük, és dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot 100 ml 3 n sósavoldattal, vízzel, majd 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva 5,9 g cím szerinti terméket kapunk, fehér, kristályos anyag formájában.

Infravörös abszorpciós spektrum ν_{max}^{KBr} cm^{-1} :

1810, 1780 (-COOCO-), 1730 (OCOCH₃).

1. kísérlet

A találmány szerinti eljárással előállított (I—3) általános képletű vegyületek előnyös farmakokinetikai tulajdonságait az 58057 számú európai szabadalmi leírásból ismert vegyületekhez viszonyítva az alábbiakban ismertetjük.

a) Farmakológiai aktivitás vizsgálata in vitro

A marhaszív mitochondrium-részecskéket szokásos módon izoláljuk [P.V. Blair, Methods Enzymol. 10, 78 (1978)], és 0,25 mól/l koncentrációjú szacharózoldatban szuszpendálva vagy liofilizálva —20°C-on tároljuk, és közvetlenül a felhasználás előtt felolvasztjuk, illetve 0,25 mól/l koncentrációjú szacharózoldatban szuszpendáljuk.

A fenti módon kapott készítményt H. Morimoto és I. Imada módszere szerint [Biochim. Biophys. Acta 275, 10 (1972)] acetonnal kezeljük. A szukcinát-oxidáz aktivitást szintén az utóbbi irodalmi helyen leírtak szerint határozzuk meg.

Az oxigén-fogyasztást Clark-féle oxigén-elektroddal mérjük (Gilson oxygraph, Type K-1C). A vizsgálandó vegyületeket tömegük-höz viszonyítva 5—10-szeres mennyiségű detergenst tartalmazó vizes oldat formájában adjuk a mitochondrium-készítmény szuszpenziójához.

A reakcióelegy összetétele az alábbi:

200 mmól/l szacharóz, 10 mmól/l Tris-HCl (pH 7,4), 20 mmól/l KCl, 3 mmól/l $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 50 μ mól/l etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó (EDTA-2Na), 100 μ g citokróm C, 2,5 mmól/l kálium-szukcinát, 1,0 mg proteinnek megfelelő mitochondriális preparátum, és 10 nmól/mg protein koncentrációban a vizsgált vegyület, polioxietilén-oktil-fenil-éter detergenst (OP-10) tartalmazó oldat formájában, vagy kontrollként 50 μ g OP-10-et tartalmazó oldat. A végtérfigat 2 ml, a vizsgálatot 25°C-on végezzük.

A vizsgálati eredményeket az 1. táblázatban ismertetjük.

1. táblázat: Acetonnal kezelt marhaszív-mitochondriumok szukcinát-oxidáz-aktivitásának helyreállítása

Vegyület képlete	Relatív aktivitás ubikinon-2 (Q-2) aktivitásához viszonyítva ^{a)} (% $\pm$ $\pm$ S.E.)
(A)	82,2 $\pm$ 6,3
(találmány szerinti)	
(B)	82,0 $\pm$ 8,2
(ismert)	

a) az aktivitások összehasonlítására a Q-2-t [(D) képletű vegyület] standardként minden 3—5. vizsgálatban megvizsgáltuk, és az aktivitásokat a Q-2 aktivitásának %-ában fejeztük ki ($\pm$ standard hiba)

Q-2 aktivitása: 104,3 $\pm$ 4,7 ng atom oxigén/perc/mg protein

Az 1. táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti (A) képletű vegyület [6-(10-hidroxi-10-metil-undecil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon] és az ismert (B) képletű vegyület [6-(10-hidroxi-decil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon] farmakológiai aktivitása közelítőleg azonos.

B) Farmakokinetikai tulajdonság vizsgálata in vitro

6 hetes hím patkányoknak orálisan 100 mg/kg dózisban adjuk a vizsgálandó vegyületeket. Az állatokat 30 perc múlva leöljük, és a májat eltávolítjuk. A májat éterrel extraháljuk, és az éteres fázist 1%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizsgált vegyületek mennyiségét az éteres fázisban nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással határozzuk meg.

Az eredményeket a 2. táblázatban ismertetjük.

2. táblázat: (A), illetve (B) képletű vegyület koncentrációja a májban, 100 mg/kg orális dózis beadása után

Vegyület képlete	Változatlan vegyület mennyisége (μ g/g máj) szabad formában ^{a)}
(A)	2,03
	3,69
(B)	nem kimutatható ^{b)}
	nem kimutatható

a) az adatokat két független kísérletben határoztuk meg
b) kevesebb, mint 0,1 μ g/g máj metabolitját [2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3-karboxi-propil)-1,4-benzokinont] kimutattuk a májban, 10,1, illetve 20,1 μ g/g koncentrációban

2. kísérlet

A találmány szerinti eljárással előállított (I—3) általános képletű vegyületek előnyös farmakológiai aktivitását az A-1493980 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásból ismert (1) képletű vegyülethez viszonyítva az alábbiakban bizonyítjuk.

Vizsgált vegyületek:

(a) vegyület: 6-(3-hidroxi-propil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon [(C) általános képlet, k=3]
(b) vegyület: 6-(4-hidroxi-butil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon [(C) általános képlet, k=4]
(c) vegyület: 6-(6-hidroxi-hexil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon [(C) általános képlet, k=6]
(d) vegyület: 6-(10-hidroxi-decil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon [(C) általános képlet, k=10]
(e) vegyület: 6-(11-hidroxi-undecil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon [(C) általános képlet, k=11]

Az 1. kísérlet a) részében leírtak szerint eljárva in vitro meghatározzuk az acetonnal kezelt marhaszív-mitochondriumok szukcinát-oxidáz aktivitásának helyreállítását.

Az eredményeket a 3. táblázatban ismer-tetjük.

3. táblázat: Acetonnal kezelt marhaszív-mito-chondriumok szukcinát-oxidáz ak-tivitásának helyreállítása

Vegyület k	Relatív aktivitás ubikinon-2 akti-vitásához viszonyítva ^{a)} (% ± ± S.E.)
(a) 3	19,7 ± 2,9
(b) 4	39,0 ± 3,2
(c) 6	59,0 ± 6,0
(d) 10	86,0 ± 2,1
(e) 11	86,2 ± 4,7

a) az aktivitások összehasonlítására az ubiki-non-2 (Q-2) aktivitását standardként min-den 3—5. vizsgálatban meghatároztuk, és 100%-nak vettük, az aktivitásokat a Q-2 aktivitásának %-ában fejeztük ki (± stan-dard hiba)

a Q-2 aktivitás 104,3 ± 4,7 ng atom oxi-gén/perc/mg protein

A 3. táblázat eredményeiből látható, hogy a hidroxilcsoport és a kinongyűrű közötti szén-lánc hosszának növekedésével nő a vegyü-let aktivitása.

Az (1) képletű ismert vegyületben a hidr-oxilcsoport és a kinongyűrű között 3 szén-atomos alkillánc, míg a hozzá szerkezetileg legközelebb eső találmány szerinti eljárással előállított vegyületben [(2) képletű vegyület] 8 szénatomos alkillánc található. A találmány szerinti eljárással előállított legkevésbé hatá-sos vegyület is sokkal hatásosabb tehát, mint az ismert vegyület.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű benzo-kinon-származékok — a képletben

1 értéke 3—11,

X jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy 2—4 szénatomos karbon-savból származó alkanoilcsoport,

Y jelentése feniléncsoport, 4—7 szénatomos cikloalkiléncsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, az utóbbi képletben

R₁ és R₂ jelentése 1—4 szénatomos alkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha

Y jelentése (a) általános képletű csoport, akkor

1 értéke 7—11 —

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) az (I—1) általános képletű vegyületek elő-állítására — a képletben

1 és X jelentése a tárgyi körben meg-adott, és

Y¹ jelentése 4—7 szénatomos cikloal-killéncsoport vagy (a) általános

képletű csoport, az utóbbi képlet-ben

R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben meg-adott —

5 egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben

1, X és Y¹ jelentése a fenti,

és

10 Z jelentése hidrogénatom vagy hidr-oxilcsoport — oxidálunk,

vagy

b) az (1—2) általános képletű vegyületek elő-állítására — a képletben

1 és X jelentése a tárgyi körben megadott,

és

15 Y² jelentése feniléncsoport vagy 4—7 szénatomos cikloalkiléncsoport — egy (III) képletű vegyületet egy (IV) ál-talános képletű peroxiddal — a képletben

20 1, X és Y² jelentése a fenti — reagáltatunk, és kívánt esetben, az X jelentésében hidr-ogénatomot tartalmazó (1—2) általános képletű vegyületek előállítására az X jelen-tése alkanoilcsoportot tartalmazó vegyü-letet hidrolizáljuk.

25

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az Y he-lyén ciklohexiléncsoportot tartalmazó (I) ál-talános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) vagy (IV) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében Y jelentése a tárgyi körben megadott.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében 1 értéke 4—8, *azzal jel-lemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) vagy (IV) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében 1 értéke a tárgyi körben megadott.

4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállításá-ra, amelyek képletében Y jelentése (a) általá-nos képletű csoport, az utóbbi képletben R₁ és R₂ jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) általános képletű vegyületet hasz-nálunk, amelynek képletében Y¹ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol R₁ és R₂ jelen-tése a tárgyi körben megadott.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében 1 értéke 7—11, *azzal jel-lemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében 1 értéke a tárgyi körben megadott.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás az X he-lyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jelle-mezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) vagy (IV) általános képletű vegyületet hasz-nálunk, amelynek képletében X jelentése a tár-gyi körben megadott.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6- [6-(4-hidroxi-ciklohexil)-hexil]-2,3-dimetoxi-5-me-

til-1,4-benzokinon előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) vagy (IV) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében X jelentése hidrogénatom, Y jelentése 1,4-ciklohexilén-csoport és l értéke 6.

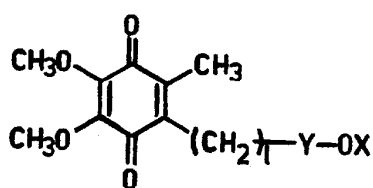
8. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 6-(10-hidroxi-10-metil-undecil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzokinon előállítása, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében X jelentése hidrogénatom, Y¹

jelentése (a) képletű csoport, ahol R₁ és R₂ jelentése metilcsoport, és l értéke 10.

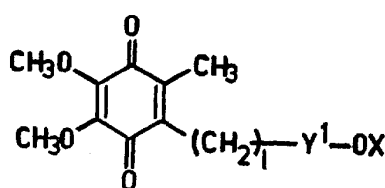
9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, emlősök SRS-A következtében fellépő allergiás betegségeinek vagy ischémiás betegségeinek gyógyítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület — amelynek képletében l, X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott — a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó — és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

5 lap rajz képletekkel

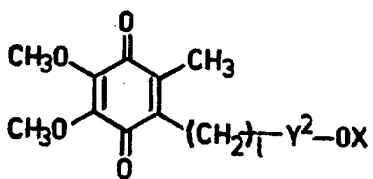
Int.Cl. C 07 C 50/28; A 61 K 31/12



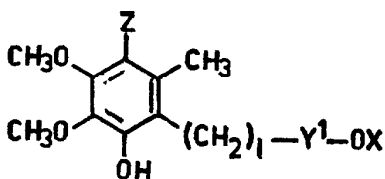
(I)



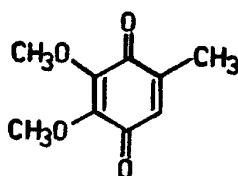
(I-1)



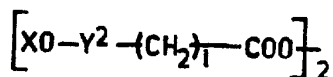
(I-2)



(II)



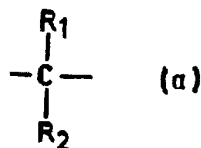
(III)



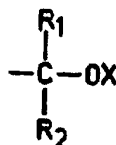
(IV)



(V)

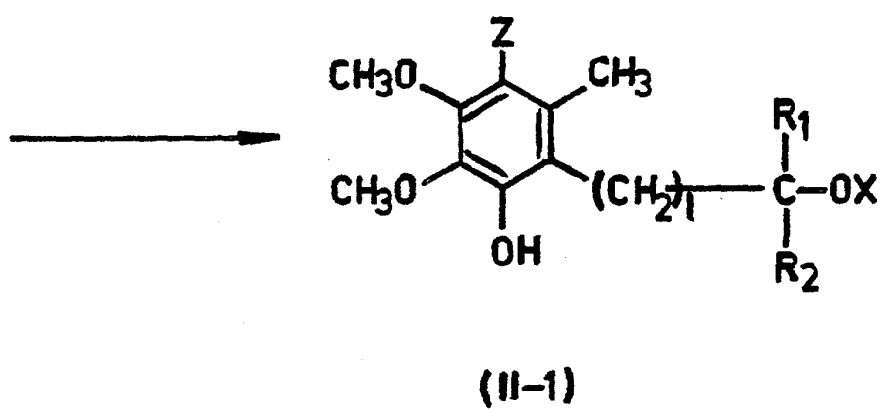
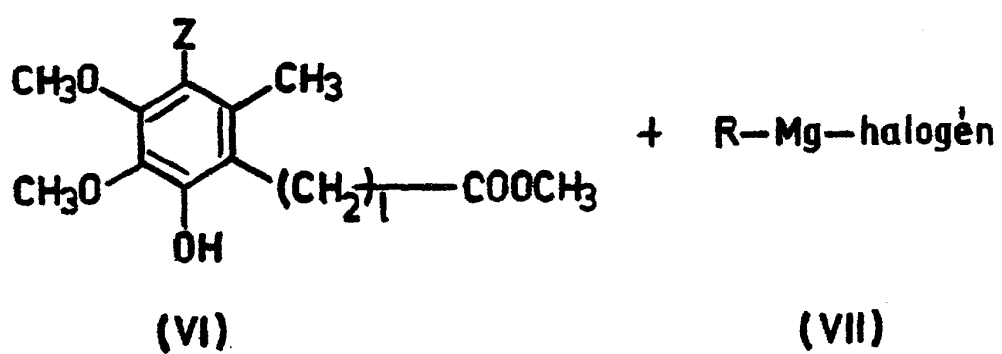


(a)

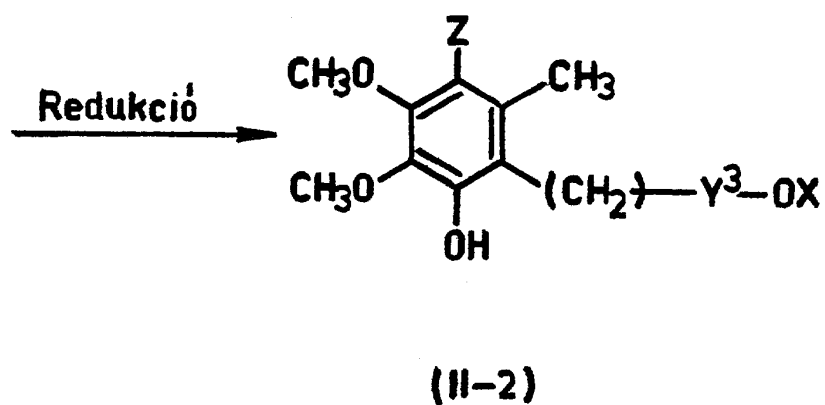
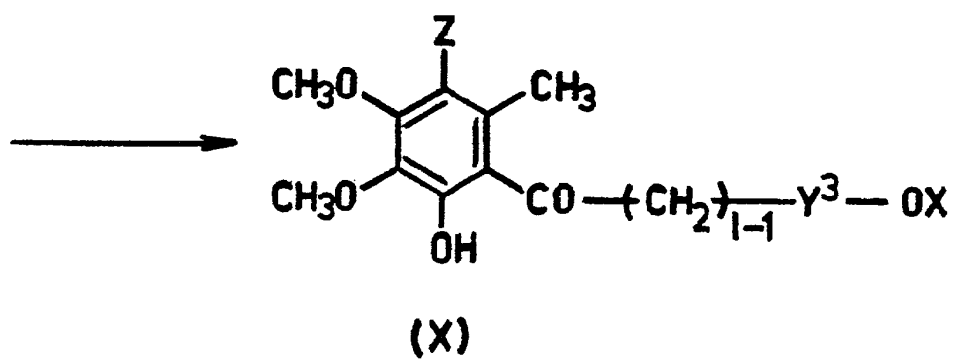
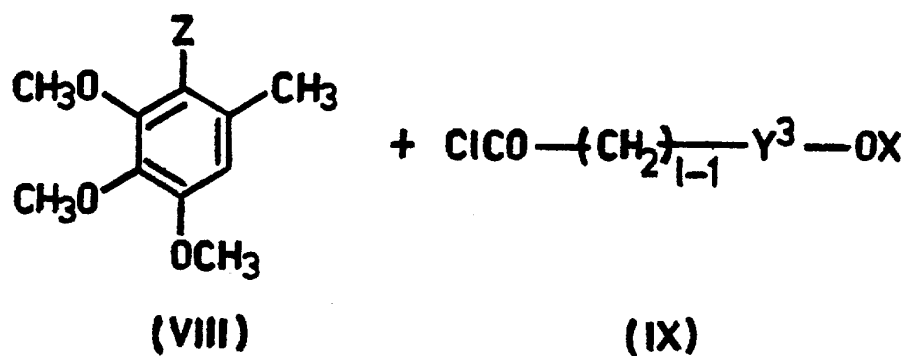


(b)

1. reakcióvázlat

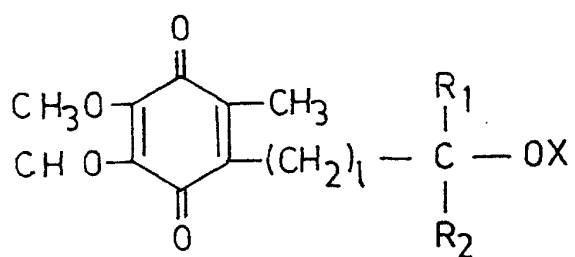


2. reakcióvázlat

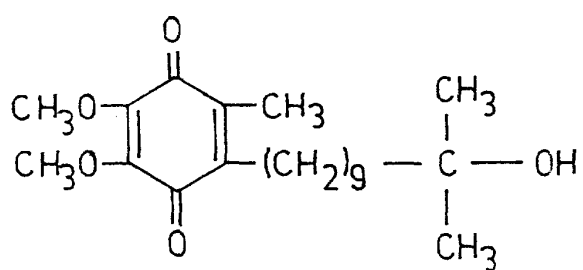


197715

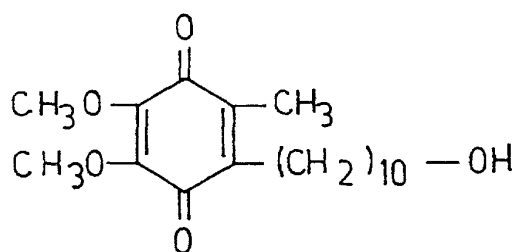
Int.Cl₄ C 07 C 50/28; A 61 K 31/12



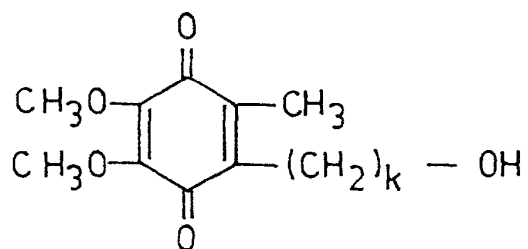
(1 - 3)



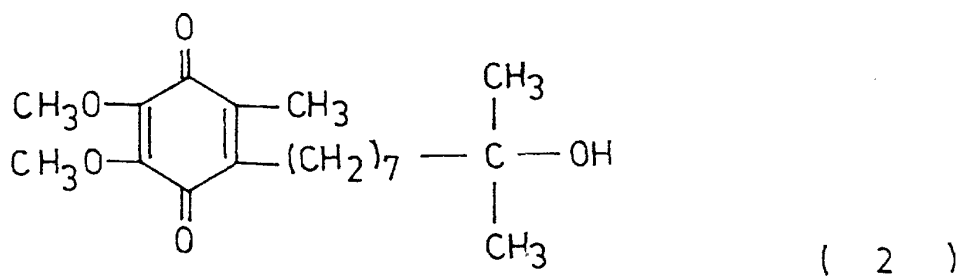
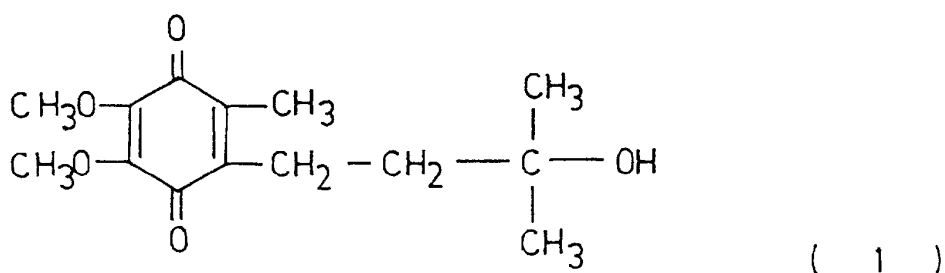
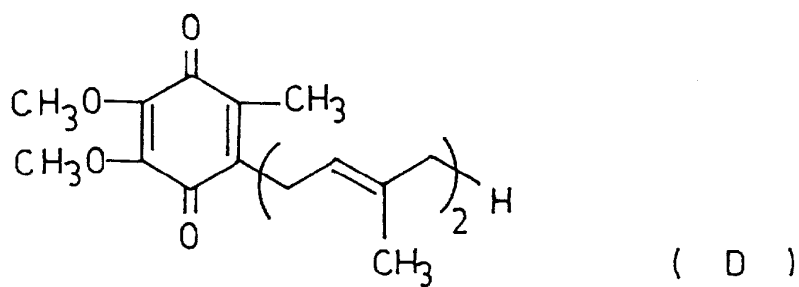
(A)



(B)



(C)



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

№ 8003. Nyomdaipari vállalat, Ungvár