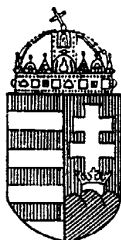


(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

201509 B

(22) Bejelentés napja: 1988. 06. 09. (21) (2992/88)

Bejelentés elsőbbsége: (33) JP
JP

(32) 1987. 06. 09.

1988. 05. 02.

(31) (144506/87)

(109405/88)

(41) (42) Közzététel napja: 1989. 02. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 11. 28.

(51)

Int Cl⁵

CC7C 39/06
CC7C 39/24
CC7C 39/14
CC7C 49/713
CC7C 39/18
CC7C 43/20
CC7C 49/707
CC7C 47/56
CC7C 51/00
CC7C 233/22
CC7C 251/48
CC7D 307/78
CC7D 311/04
A61K 31/05
A61K 31/335

(72) Feltaláló(k):
SHIRAIISHI Mitsuru, Osaka
NISHIKAWA Kohei, Kyoto (JP)

(73) Szabadalmas:
Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka (JP)

(54) ELJÁRÁS FENOLSZÁRMAZÉKOKAT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS A HATÓANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

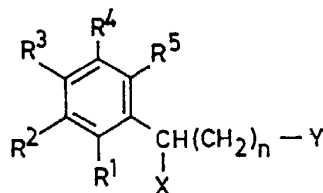
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű fenolszármazékok – a képletben

R¹ jelentése hidroxilcsoport, 1–4 szénatomos alkil-oxi-csoport vagy benzil-oxi-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy formilcsoport,

R⁴ jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely karboxil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal lehet helyettesítve, vagy jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, amely a fenil-csoportján para-helyzetben halogénatommal lehet helyettesítve, ha-



(I)

A leírás terjedelme: 32 oldal, 4 ábra

HU 201509 B

logénatom, formilcsoport, 2–7 szénatomos alkanoil-csoport, karboxilcsoport vagy $-\text{CH}=\text{NR}^7$ vagy $-\text{CH}=\text{CHR}^6$ általános képletű csoport – a képletekben

R^7 jelentése hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, 2–5 szénatomos alkenil-oxi-csoport vagy benzhidril-oxi-csoport,

R^6 jelentése 1–4 szénatomos alkanoilcsoport vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport –,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

az R^2 – R^5 szubsztituensek közül kettőnek a jelentése:

R^3+R^4 vagy $\text{R}^4+\text{R}^5=-(\text{CH}_2)_a$ általános képletű csoport – a képletben

a értéke 3 vagy 4 –,

vagy $-(\text{CH}_2)_b\text{-CO-}$ általános képletű csoport – a képletben

b értéke 2 vagy 3 –,

$\text{R}^2+\text{R}^3=-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-)$ képletű csoport,

$\text{R}^3+\text{R}^4=-(\text{CH}_2)_i$ $-\text{CO-O-}$ általános képletű csoport – a képletben

i értéke 1 vagy 2 –,

X jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve,

Y jelentése metil-, hidroxil-metil-csoport vagy karboxilcsoport, amely 1–4 szénatomos alkanollal vagy benzil-alkohollal lehet észterestve, vagy jelentése $-\text{CONH-}(1-5 \text{ szénatomos alkil})\text{-csoport}$,

n értéke 3–10 –

előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek antagonizálják az eikozanoidokat.

A találmány tárgya eljárás fenolszármazékok, valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerint előállított új fenolszármazékok a gyógyászatban és megelőzésben alkalmazhatók az agyi, a szív, a vese és a tüdő vérkeringési betegségeinél, légzőszervi megbetegedéseknél, allergiánál, anafilaktikus sokknál, endotoxikus sokknál, valamint gátolják az onkociták által előidézett érképződést.

A tromboxán A₂, a leukotriének és az aktív oxigén nagymértékben felelős az alapváltozásokért és ezeknek felesleges mennyiségben való termelődése az élő szervezetet gyengíti. Így például a tromboxán A₂ legnagyobb részét az arachidonsavból szintetizálódik a vérlemezkékben és a leukocitákban és erős vérlemezke aggregáció gátló hatása és a véredényeknek és a légcső sima izomzatának az összehúzódását okozza. A tromboxán A₂ feleslegben való termelődése és a tromboxán A₂ és a prosztaciklin termelésben fellépő egyensúlyzavar trombózt, szívinfarktust, agyi infarktust, gyomorfekélyt, asztmát, agyi ödémát, érlemezsedést, májmegbetegedéseket, vesemegbetegedéseket okoz. A leukotriének erős kémiai közvetítők az allergiás és gyulladásos válaszokban és így főként ezek okozzák a tüdő perifériális légútjainak az összehúzódását és az ezzel együtt járó nehézlégzést, valamint légcsőasztmát. A leukotriének kapilláris permeabilitással, aktív és erős leukocita vándorlási képességgel rendelkeznek és ezáltal elősegítik az ödéma illetve a sejtek nedvesedésének a kialakulását, amelyek a gyulladásos megbetegedések egyik fő tünetét jelentik. A leukotrién C₄ erős összehúzó hatást fejt ki az érrendszerben és a szívizomzatban és így nagyrészt felelős a szív-rendellenességekért és az angina pectoris-ért.

A prosztanoidok, a proszttaglandin H₂, a proszttaglandin D₂, a proszttaglandin F 2 α és a 11-epi-proszttaglandin F 2 α , amelyek az erek összeszűkülését és a légcső sima izomzatának az összeszűkülését okozzák, szintén felelősek lehetnek az előzőekben említett betegségek kialakulásáért.

Számos aktív oxigén játszik fontos szerepet az ischémiás szövet elváltozásának a kialakulásában, mint gátló faktor [I. Fridovich, Annual. Review of Pharmacology and Toxicology, 23, 239 (1983); J. M. McCord és G. Ghai, American Journal of Physiology, 246, H776 (1984)]. A szuperoxid, a hidroxilcsoport, a szingulett oxigén, a peroxid-csoport és hasonlóak jelentik az élő szervezetben jelenlévő aktív oxigént.

Különösen fontos szerepe van a feleslegben termelt szuperoxidoknak az élő szervezetben a szuperoxidok képződésében és ezt követően az aktív oxigén által okozott sejt- és szövetelváltozásokban.

Tanulmányokat folytattunk olyan vegyületek kidolgozására, amelyek antagonizálják az eikozanoidok, így a tromboxán A₂, a proszttaglandin H₂ és a proszttaglandin D₂ receptort; olyan anyagokat is kerestünk, amelyek gátolják az 5-lipoxigenázt, amely a leukotriének bioszintézisének a kezdő enzime; továbbá olyan vegyületek előállítása is célunk volt, amelyek eliminálják az aktív oxigént illetve gátolják az aktív oxigén kialakulását. A 61-148144., a 61-148174. és a 61-183264. számú japán közrebocsátási iratokban bizonyos benzolszármazékokat ismertetnek, amelyeknek anti-peroxidizált zsírkativitásuk van.

Találmányunk tárgya tehát eljárás új fenolszármazékok előállítására, amelyeknek aktív oxigént elimináló hatásuk és ezzel együtt az eikozanoidok, így a tromboxán A₂, proszttaglandin H₂, proszttaglandin D₂ receptort gátló hatásuk van, emellett az 5-lipoxigenázt gátló hatásúak és így alkalmazhatók az agyi, szív, vese és tüdő vérkeringési rendszerében fellépő megbetegedések, a légzőszervi megbetegedések, az allergia, az anafilaktikus sokk, az endotoxin sokk, a gyulladások gyógyítására és megelőzésére, valamint gátló hatásúak az onkociták által létrehozott érképződéssel szemben.

A találmányunk magában foglalja a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítását is.

A találmány szerint előállított fenolszármazékokat az (I) általános képlet ábrázolja. Ebben

R¹ jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport vagy benzil-oxi-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy formilcsoport,

R⁴ jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal lehet helyettesítve, vagy jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenil-csoportján para-helyzetben halogénatommal lehet helyettesítve, vagy halogénatom, formilcsoport, 2-7 szénatomos alkanoilcsoport, karboxilcsoport vagy -CH=NR⁷ vagy

-CH=CHR⁶ általános képletű csoport – a képletekben R⁷ jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, 2-5 szénatomos alkenil-oxi-csoport, vagy benzidril-oxi-csoport,

R⁶ jelentése 1-4 szénatomos alkanoilcsoport vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport –,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

az R²-R⁵ szubsztituentek közül kettőnek a jelentése:

R³+R⁴ vagy R⁴+R⁵=(CH₂)_a általános képletű csoport – a képletben

a értéke 3 vagy 4 –,

vagy -(CH₂)_b-CO- általános képletű csoport – a képletben

b értéke 2 vagy 3 –,

R²+R³=-CH=CH-CH=CH- képletű csoport,

R³+R⁴ -(CH₂)₁ -CO-O- általános képletű csoport – a képletben

1 értéke 1 vagy 2 –,

X jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetben halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve,

Y jelentése metil-, hidroxi-metil-csoport vagy karboxil-csoport, amely 1-4 szénatomos alkanollal vagy benzil-alkohollal lehet észteresítve, vagy jelentése -CONH-(1-5 szénatomos alkil)-csoport,

n értéke 3-10 –

előállítására.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű új fenolszármazékok R¹ szubsztituensében az 1-4 szénatomos alkoxycsoport például metoxi-, etoxi- vagy propoxycsoport.

R² jelentésében az 1-4 szénatomos alkilcsoport lehet például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-csoport.

R^4 jelentésében az adott esetben helyettesített 1–8 szénatomos alkilcsoport lehet helyettesítetlen alkilcsoport, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, heptil- vagy oktilcsoport, valamint ezek a csoportok hidroxilcsoporttal,

1–4 szénatomos alkoxilcsoporttal vagy karboxilcsoporttal (például hidroxil-metil-, 1-hidroxi-etil-, 2-hidroxi-etil-, karboxi-metil-, 2-karboxi-etil-, metoxi-metil-csoporttal lehetnek helyettesítve. R^3 és R^4 jelentésében a halogénatom lehet fluor-, klór- vagy bróm atom. A 2–7 szénatomos alkanoil csoport lehet acetil-, propionil-, butiril-, valerilcsoport.

R^5 és R^6 jelentésében az 1–4 szénatomos alkilcsoportok ugyanazok lehetnek, mint amelyeket R^2 jelentésénél már felsoroltunk. R^6 jelentésében a rövid szénláncú alkanoilcsoport 1–4 szénatomos lehet, így például lehet acetil-, propionil-, butirilcsoport.

Az X jelentésében szereplő fenilcsoport halogénatom szubsztituense az R^3 jelentésénél megadott halogénatom lehet. X jelentésében a fenilcsoport 1–4 szénatomos alkilcsoport szubsztituense az R^2 jelentésénél felsorolt alkilcsoport lehet.

Az észterezett karboxilcsoport lehet például rövid szénláncú 2–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, így metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport. Az amidált karboxilcsoportok például metil-amino-karbonil-, etil-amino-karbonil-, izopropil-amino-karbonil-csoportok lehetnek.

Azok az (I) általános képletű fenolszármazékok, amelyeknek képletében X jelentése fenil-, 4-metil-fenil-, 4-fluor-fenil-csoport, Y jelentése karboxilcsoport és a metilén-csoportok száma (n) 5–9, előnyösek a farmakológiai hatásosság szempontjából.

A találmány szerint az új (I) általános képletű fenolszármazékokat úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben X és Y jelentése és n értéke a tárgyi körben megadott és

A jelentése hidroxil-, acetoxi- vagy 1–4 szénatomos alkoxilcsoport vagy halogénatom – reagáltatunk,

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R^4 jelentése halogénatom, egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , X, Y és n jelentése a tárgyi körben megadott – egy halogénezőszerezrel, előnyösen szulfuril-halogéniddel reagáltatunk,

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R^4 jelentése formilcsoport, egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és n jelentése a tárgyi körben megadott – egy formilezőszerezrel, előnyösen (dihalogén-metil)-metil-éterrel reagáltatunk, és

i) kívánt esetben az Y helyén karbonsavésztercsoportot tartalmazó vegyületet Y helyén $-CH_2OH$ -csoportot tartalmazó vegyülettel redukáljuk, vagy

ii) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet amidáljuk, vagy

iii) kívánt esetben az Y helyén 1–4 szénatomos alkanollal észterezett karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet hidrolizáljuk, vagy

iv) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot és R^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek

előállítására a megfelelő, védett csoportokat tartalmazó vegyületekből a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

v) kívánt esetben az R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületet R^4 helyén hidroxil-metil-csoportot tartalmazó vegyülettel hidrogénezük, vagy

vi) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot tartalmazó vegyületeket és az R^4 helyén hidroxil-metil-csoportot tartalmazó vegyületeket Y helyén $-COOCH_3$ és R^4 helyén $-CH_2O-CH_3$ csoportot tartalmazó vegyületekké metilezzük, vagy

vii) kívánt esetben az R^4 helyén $-CH=CHR^6$ általános képletű csoportot – a képletben R^6 jelentése metoxilcsoport – tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására az R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket acetonnal kondenzáljuk, vagy

viii) kívánt esetben az R^4 helyén $-CH=N-OH$ képletű csoportot tartalmazó vegyületek előállítására az R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket oximá alakítjuk, vagy

ix) kívánt esetben a kapott $-CH-CH_3$ vagy $-COH$

OH

csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet oxidáljuk és $-CO-CH_3$ vagy $COOH$ csoportot alakítunk ki, vagy

x) kívánt esetben az R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket az R^4 helyén hidroxilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására addíciós reakcióba visszük, vagy

xi) kívánt esetben az olyan vegyületek előállítására, amelyeknek képletében az R^2-R^5 szubsztituensek közül kettő $(CH_2)_b-CO-$ általános képletű csoportot alkot, az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben az R^2-R^5 szubsztituensek közül kettő $-(CH_2)_a-$ általános képletű csoportot alkot, oxidációs és hidrolízises reakcióba visszük, vagy

xii) kívánt esetben R^1 helyén $-OCH_3$ csoportot tartalmazó vegyületek előállítására az R^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületeket metilezzük, vagy

xiii) kívánt esetben R^4 helyén $-CH=CH-R^6$ csoportot – ahol R^6 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – tartalmazó vegyületek előállítására R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket (1–4 szénatomos alkil)-trifenil-foszfónium-bromiddal reagáltatunk.

A reakciót általában a reakciópartnereknek savas katalizátor jelenlétében lefolytatott kondenzálásával visszük véghez.

A kondenzációs reakciót lefolytathatjuk nem-polaris oldószerben, így metilén-kloridban, kloroformban, 1,2-diklór-etánban, benzolban, toluolban, 1,1,2,2-tetraklór-etánban, 10–110 °C hőmérsékleten savas katalizátor, így bórt trifluorid-etil-éter, alumínium-klorid, cink-klorid, p-toluolszulfonsav, D-kámforszulfonsav jelenlétében. A kondenzációs reakció végbemetele különösen függ a (II) általános képletű vegyületnek az oldószerben való oldhatóságától és a savas katalizátornak a (III) általános képletű vegyülethez viszonyított reakcióképességétől. Ezért a savas katalizátort a (II) és (III) általános képletű vegyületektől függően célszerűen változtatjuk és a savas katalizátor mennyisége előnyösen 1/20–1 mól a (II) általános képletű vegyületre számítva. A reakciót előnyösen oxigén kizárásával folytatjuk le.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek vagy a későbbiekben bemutatott referencia példák szerint állíthatók elő. A (III) általános képletű vegyületeket szintén ismert eljárások szerint állíthatjuk elő.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Y jelentése hidroxil-csoport, karboxilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, aminokarbonil-csoport, helyettesített aminokarbonil-csoport, az olyan vegyületekből állíthatjuk elő, amelyekben Y jelentése hidroxil-csoport, karboxilcsoport, vagy alkoxikarbonil-csoport az 1. reakcióvázlatnak megfelelően.

Az 1. reakcióvázlatban szereplő képletekben Z jelentése az (a) általános képletű csoport és ebben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és X jelentése és n értéke a megadott,

R^8 és R^9 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R^{10} jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport,

R^{11} és R^{12} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú 1–6 szénatomos alkoxycsoport vagy arilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy R^{11} és R^{12} közül legalább az egyik jelentése hidroxilcsoporttól és 1–6 szénatomos alkoxycsoporttól eltérő.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^2 jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, a megfelelő olyan vegyületekből állítjuk elő, amelyeknek képletében R^4 jelentése hidrogénatom csoport, a 2. reakcióvázlat szerint.

A 2. reakcióvázlat szerint abban az esetben, ha R^1 jelentése védett hidroxilcsoport, a védőcsoportot eltávolíthatjuk úgy, hogy a kapott vegyületet savas hidrolízisnek vagy katalitikus redukciónak vetjük alá a reakció befejeződése után és így az (I) általános képletű fenolszármazékokat kapjuk.

A 2. reakcióvázlatnak megfelelően az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében R^4 jelentése hidrogénatom, úgy is előállíthatjuk, hogy az R^4 helyén halogénatomot (klór- vagy brómatomot) tartalmazó vegyületet redukáljuk. A 2. reakcióvázlatban szereplő képletekben

E jelentése (b) általános képletű csoport (és ebben X, Y jelentése és n értéke a megadott)

R^{13} jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport,

R^{14} jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

R^{15} jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport.

Az (I) általános képletű fenolszármazékok közül azok, amelyek Y helyén szabad karboxilcsoportot tartalmaznak, antagonisták hatásúak az eikozanoidok, így például a tromboxán A_2 , proszttaglandin H_2 , proszttaglandin D_2 receptoraival szemben, ezt in vitro kísérlettel bizonyítottuk. In vivo kísérletekben az Y helyén metilcsoportot, hidroxil-metilcsoportot, helyettesített hidroxil-metilcsoportot, észterezett vagy amidált karboxilcsoportot tartalmazó vegyületek, abban az esetben, ha ezek az élő szervezetben végbemenő oxidáció során karboxilcsoporttá alakulnak (például ω -oxidálással, β -oxidálással), akkor az így kapott

fenolszármazékok antagonisták hatásúak az eikozanoidok, a tromboxán A_2 , proszttaglandin H_2 , proszttaglandin D_2 receptoraival szemben.

Az élő szervezetben a tromboxán A_2 általában az arachidonsavból szintetizálódik a vérlemezkékben vagy a leukocitákban proszttaglandin H_2 segítségével. A tromboxán A_2 és a proszttaglandin H_2 fiziológiai aktivitása erős vérlemezkeaggregációs hatásban és a véredények és a légcső sima izomzatának már nagyon kis koncentrációkban kifejtett összehúzó hatásában nyilvánul meg. Így például ismert, hogy a tromboxán A_2 termelése általában fokozza a betegeknek a trombózis, a szívinfarktus, az agyi infarktus, az érmezsenedés, a diabetikus hipertenzio és az asztma kialakulásának lehetőségét. Ennek megfelelően az olyan vegyületek, amelyek antagonisták hatásúak a tromboxán A_2 vagy a proszttaglandin H_2 receptorokkal szemben, alkalmazhatók trombózis elleni szerként, értágítószerként, érgörcs elleni szerként, vényomáscsökkentő szerként, asztma elleni szerként és érmezsenedés elleni szerként, mind a betegségek gyógyítására, mind megelőzésére, amely betegségek az erek összehúzódásában, érgörcsben, vérlemezkeaggregációban, trombózisban és a légutak összeszűkülésében nyilvánulnak meg.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű fenolszármazékok tehát gátolják az arachidonsav, a kollagén, az adenosin-difoszfát (ADP), a vérlemezkét aktiváló faktor (PAF) által kiváltott vérlemezkeaggregációt és ugyancsak gátolják az U-44069 vagy az U-46619 farmakológiai aktivitását, amelyek proszttaglandin H_2 analógként ismertek és vérlemezkeaggregációt, légutak összeszűkülését és érszűkületet okoznak a tromboxán A_2 vagy a proszttaglandin H_2 receptorok útján. A vegyületek ezen kívül kedvezően hatnak az aritmia és az infarktus kialakulása szempontjából, mint azt patkányokon a szív ischémiás refúziós modellel kimutattuk. A vegyületek kedvezően hatnak patkányok ischémiás vesemegbetegedéseinek és agyi ischémiás rohamok esetén spontán hipertenzív patkányoknál.

A találmány szerint előállított vegyületek toxicitása alacsony és biztonságosan adagolható orálisan vagy parenterálisan önmagukban vagy gyógyászati készítmények formájában. Ezeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagokat ismert gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal, hígítóanyagokkal keverjük össze és így például tablettákat, kapszulákat (lágy kapszulákat és mikrokapszulákat is), folyadékokat, injekciós készítményeket, kúpokat állítunk elő ismert módon. Az adagolási mennyiség a betegről, az adagolás módjától, a kezelt beteg állapotától és a betegségtől függően változhat. Orális adagolás esetén felnőttek általában az adag például egy adagolásnál mintegy 0,1–20 mg/kg testtömeg, előnyösen mintegy 0,1–10 mg/kg testtömeg és az adagolást általában naponta egyszer vagy kétszer folytatjuk le.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű fenolszármazékok a fenolgyűrű oldalláncának α -szénatomján nagy térfogatú csoportot tartalmaznak és aszimmetria központtal is rendelkeznek. Az aszimmetria központ következtében a lehetséges optikai izomerek közül valamelyik különösen erős antagonisták hatású az eikozanoidok, így a tromboxán A_2 , a proszttaglandin H_2 , proszttaglandin D_2 receptorokkal

szemben. Mivel az az optikai izomer, amely nem mutat antagonistát a receptorokkal szemben, egyáltalán nem rendelkezik a tromboxán A₂-höz, a prosztaglandin H₂-höz vagy a prosztaglandin D₂-höz hasonló aktivitással, a racém vegyületek esetén sem merül fel semmilyen probléma a farmakológiai hatásosság szempontjából.

Mivel a találmány szerint előállított vegyületek nagy térfogatú csoportot tartalmaznak az oldallánc α -szénatomján, a vegyületek nehezen inaktiválódnak az élő szervezet anyagcseréje folyamán. Így a vegyületekkel hosszú időn keresztül fenntartható a vérben a hatásos koncentráció és kis adagolási mennyiség esetén is kiváló farmakológiai hatást mutatnak a vegyületek.

Találmányunkat a továbbiakban a referencia példákval mutatjuk be, amelyek a kiindulási vegyületek előállítását szemléltetik, az (I) általános képletű vegyületek előállítását pedig a példákban mutatjuk be. A vegyületek hatásosságának illusztrálására a kísérleti példák szolgálnak.

1. referencia példa

A-1 – A-4 jelű vegyületek előállítása

4-Bróm-2,3,5-trimetil-anizolnak (4,0 g) vízmentes tetrahidrofuranban készített oldatához hozzáadunk 1,6 M n-butil-lítium-hexán-oldatot (12 ml), majd benzaldehidnek (2,04 g) tetrahidrofuranban (10 ml) készített oldatát -78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet hőmérsékletét lassan hagyjuk szobahőmérsékletre felemelkedni. A kapott reakcióelegyhez vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldatot adunk és a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Így kapjuk az α -(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-benzil-alkoholt (4,4 g) (A-1 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő az 1. táblázat A-2 – A-4 jelű vegyületeit.

2. referencia példa

A-5 – A-8 jelű vegyületek előállítása

4,7-Dimetil-5-metoxi-indánnak (3,5 g) diklór-metánban (30 ml) készített oldatához hozzáadjuk bórtribromidnak (5,08 g) diklór-metánban (2 ml) készített oldatát -78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet hőmérsékletét lassan szobahőmérsékletre emeljük és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 1 órán át. A kapott reakcióelegyet jeges vízzel (10 ml) és etil-acetáttal (50 ml) extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot hexánból kristályosítjuk, így kapjuk a 4,7-dimetil-5-hidroxí-indánt (3,2 g) (A-5 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő az 1. táblázat A-6 – A-8 jelű vegyületeit.

3. referencia példa

A-9 – A-13 jelű vegyületek előállítása

4,7-Dimetil-6-metoxi-1-indanolnak (4,0 g) ecetsavban (100 ml) készített oldatához hozzáadunk palládium-kormot (600 mg) és a reakcióelegyet 3 órán át hidrogénezzük szobahőmérsékleten. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson desztilláljuk. A visszamaradó anyaghoz etil-acetátot adunk, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Így kapjuk a 4,7-dimetil-5-metoxi-indánt (3,5 g) (A-9 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

Hasonló módon állítjuk elő az 1. táblázat A-10 – A-13 jelű vegyületeit.

4. referencia példa

A-14 – A-16 jelű vegyületek előállítása

4,7-Dimetil-6-metoxi-1-indanolnak (7,0 g) metanol (100 ml) és tetrahidrofuran (50 ml) elegyében készített oldatához hozzáadunk nátrium-bór-hidridet (1,2 g) 0 °C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyhez acetont (10 ml) adunk és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyaghoz vizet (50 ml) és etil-acetátot (50 ml) adunk és a szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Így kapjuk a 4,7-dimetil-6-metoxi-1-indanolt (7,0 g) (A-14 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő az 1. táblázat A-15 és A-16 jelű vegyületeit.

5. referencia példa

A-17 – A-20 jelű vegyületek előállítása

4-Etil-2,3,5-trimetil-anizolhoz (7,8 g) hozzáadunk 47 %-os vizes hidrogén-bromid-oldatot és a reakcióelegyet 17 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A kapott oldathoz vizet adunk és a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó anyagot hexánból átkristályosítjuk. Így kapjuk a 4-etil-2,3,5-trimetil-fenolt (3,6 g) (A-17 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő az 1. táblázat A-18 – A-20 jelű vegyületeit.

6. referencia példa

A-21 jelű vegyület előállítása

1,4-Dimetoxi-2,5-dimetil-3-klór-metil-benzolnak (2,5 g) dimetil-szulfoxidban (8 ml) készített oldatához nátrium-cianidot (0,7 g) adunk és a reakcióelegyet 60 °C-on keverjük 3 órán át. A kapott reakcióelegyet vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Így kapjuk az 1,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil-acetonitrilt (1,4 g) (A-

21 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

7. referencia példa

A-22 jelű vegyület előállítása

2,5-Dimetoxi-3,6-dimetil-benzaldehid (5,0 g), malonsav (3,8 g), piridin (6 ml) és piperidin (0,3 ml) elegyét 25 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A kapott reakcióelegyet vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 1 n sósav-oldattal, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a kapott anyagot etanolból átkristályosítjuk. Így kapjuk a 2,5-dimetoxi-3,6-dimetil-fahéjsavat (4,1 g) (A-22 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

8. referencia példa

A-23 jelű vegyület előállítása

2,5-Dimetoxi-3,6-dimetil-fahéjsavnak (2,0 g) etanolban (30 ml) készített oldatához 5 %-os, szénre felvitt palládiumot (0,2 g) adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük és etanollal mossuk. A mosófolyadékokat egyesítjük a szűrlettel és a kapott reakcióelegyet bepároljuk, így nagyrészt tisztított 2,5-dimetoxi-3,6-dimetil-propionsavat (2,0 g) (A-23 jelű vegyület) kapunk. A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

9. referencia példa

A-24 jelű vegyület előállítása

4-Hidroxi-2,3,6-trimetil-fenil-ecetsavnak (2,5 g) vízmentes tetrahidrofuranban (20 ml) készített oldatához lítium-alumínium-hidridet (0,5 g) adunk 0 °C hőmérsékleten és a reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten melegítjük 3 órán át. A kapott reakcióelegyet lehűtjük 0 °C hőmérsékletre, majd híg kénsav-oldatot adunk hozzá és a kapott reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Így kapjuk a 2-(4-hidroxi-2,3,6-trimetil-fenil)-etanolt (2,3 g) (A-24 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 1. táblázat tartalmazza.

10. referencia példa

B-1 és B-2 jelű vegyületek előállítása

Az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a 7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-heptánsavat (1,2 g) (B-1 jelű vegyület) 2,3,5-trimetil-fenolból (0,7 g) és 7-(4-fluor-fenil)-7-hidroxi-heptánsavból (1,3 g). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait az 2. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a B-2 jelű vegyületet.

11. referencia példa

B-3 jelű vegyület előállítása

7-(4-Bróm-1-hidroxi-2-naftil)-7-(4-fluor-fenil)-heptánsavnak (1,70 g) metanolban (10 ml) készített oldatához hozzáadunk 5 %-os, szénre felvitt palládiumot (200 mg) és trietil-amint (0,53 ml) és a hidrogénezést 1,5 órán át folytatjuk szobahőmérsékleten. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson desztilláljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetáttal és vízzel extraháljuk. Az etil-acetátos fázist telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát/hexán (1:2) elegyét alkalmazva. Így kapjuk a 7-(4-fluor-fenil)-7-(1-hidroxi-2-naftil)-heptánsavat (930 mg) (B-3 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 2. táblázat tartalmazza.

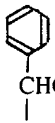
12. referencia példa

B-4 jelű vegyület előállítása

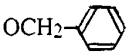
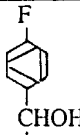
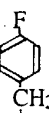
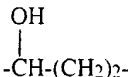
7-(4-Fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-heptánsavnak (500 mg) dimetil-formamidban (1 ml) készített oldatát hozzáadjuk nátrium-hidridnek (67 mg) dimetil-formamidban (4 ml) készített diszperziójához 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 30 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd hozzácsépegtetünk metil-jodidot (430 mg). A kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten keverjük 1 órán át. Az így kapott reakcióelegyhez vizet (20 ml) adunk és a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, így kapjuk a metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-metoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-heptanoátot (530 mg) (B-4 jelű vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 2. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

(IIa) jelű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	Összegképlet fizikai jellemző-op. (°C)	NMR-spektrum TMS belső standard δ (ppm)
A-1	OMe	Me		Me	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ olaj	2,09 (6H), 2,25 (1H), 2,30 (3H), 3,79 (3H), 6,31 (1H), 6,55 (1H), 7,13–7,46 (5H)

1. táblázat
(IIa) jelű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	Összegképlet fizikai jellemző op. (°C)	NMR-spektrum TMS belső standard δ (ppm)
A-2		Me		Me	C ₂₃ H ₂₃ FO ₂ olaj	2,08 (3H), 2,16 (3H), 2,20 (1H), 2,27 (3H), 5,04 (2H), 6,27 (1H), 6,62 (1H), 6,83–7,57 (9H)
A-3	OMe	Me	Et	Me	C ₁₂ H ₁₈ O olaj	1,06 (3H), 2,13 (3H), 2,21 (3H), 2,30 (3H), 2,62 (2H), 3,77 (3H), 6,52 (1H)
A-4	OMe	Me	Hex	Me	C ₁₆ H ₂₆ O olaj	0,88(3H), 1,12–1,65 (8H), 2,13 (3H), 2,20 (3H), 2,30 (3H), 2,67 (2H), 3,77 (3H), 6,54 (1H)
A-5	OH		-(CH ₂) ₃ -	Me	C ₁₁ H ₁₄ O 112,0–112,5	1,80–2,40 (2H), 2,13 (3H), 2,16 (3H), 2,63–2,96 (4H), 4,50 (1H), 6,52 (1H)
A-6	OH	Me		Me	C ₁₆ H ₁₈ O olaj	2,10 (3H), 2,15 (6H), 3,98 (2H), 5,15 (1H), 6,50 (1H), 6,92–7,45 (5H)
A-7	OH	Me	-(CH ₂) ₃ -		C ₁₁ H ₁₄ O 123,0–124,0	1,60–2,30 (2H), 2,11 (3H), 2,15 (3H), 2,64–2,96 (4H), 4,54 (1H), 6,50 (1H)
A-8	OH	Me	-(CH ₂) ₄ -		C ₁₂ H ₁₆ O 104,5–105,5	1,50–1,96 (4H), 2,11 (3H), 2,14 (3H), 2,36–2,87 (4H), 4,45 (1H), 6,36 (1H)
A-9	OMe		-(CH ₂) ₃ -	Me	C ₁₂ H ₁₆ O 94,0–95,0	1,71–2,36 (2H), 2,07 (3H), 2,19 (3H), 2,65–2,96 (4H), 3,73 (3H), 3,45 (1H)
A-10	OMe	Me		Me	C ₁₇ H ₂₀ O 63,0–65,0	2,10 (3H), 2,15 (3H), 2,23 (3H), 3,79 (3H), 4,01 (2H), 6,59 (1H), 6,90– 7,38 (5H)
A-11	OMe	Me	-(CH ₂) ₃ -		C ₁₂ H ₁₆ O 32,0–34,0	1,65–2,30 (2H), 2,08 (6H), 2,68– 3,95 (4H), 3,62 (3H), 6,50 (1H)
A-12	OH	Me		Me	C ₁₆ H ₁₇ FO olaj	2,08 (3H), 2,14 (6H), 3,94 (2H), 4,78 (1H), 6,50 (1H), 6,83–7,00 (4H)
A-13	OMe	Me	-(CH ₂) ₄ -		C ₁₃ H ₁₈ O 60,5–61,5	1,55–2,00 (4H), 2,14 (3H), 2,16 (3H), 2,48–2,87 (4H), 3,78 (3H), 6,47 (1H)
A-14	OMe			Me	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ 193,0–195,0	1,55 (1H), 1,86–3,30 (4H), 2,23 (6H), 3,78 (3H), 5,29 (1H), 6,60 (1H)

1. táblázat
(IIa) jelű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	Összegképlet fizikai jellemző op. (°C)	NMR- spektrum TMS belső standard δ (ppm)
A-15	OMe	Me		OH -(CH ₂) ₂ -CH-	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ 91,0–92,0	1,60–3,19 (4H), 1,72 (1H), 2,14 (3H), 2,17 (3H), 3,81 (3H), 5,19 (1H), 6,80 (1H)
A-16	OMe	Me		OH -(CH ₂) ₃ -CH-	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ 75,0–75,5	1,60–2,10 (5H), 2,13 (3H), 2,16 (3H) 2,45–2,73 (2H), 3,82 (3H), 4,60– 4,88 (1H), 6,86 (1H)
A-17	OH	Me	Et	Me	C ₁₁ H ₁₆ O 57,0–57,5	1,05 (3H), 2,13 (3H), 2,21 (6H), 2,60 (2H), 4,73 (1H), 6,42 (1H)
A-18	OH	Me	Hex	Me	C ₁₅ H ₂₄ O 81,0–82,0	0,89 (3H), 1,10–1,60 (8H), 2,12 (3H), 2,19 (3H), 2,21 (3H), 2,52 (2H), 4,52 (1H), 6,44 (1H)
A-19	OH			Me	C ₁₀ H ₁₀ O ₃ 190 °C (bomlás)	2,06 (3H), 2,17 (3H), 3,68 (2H), 6,55 (1H), 8,51 (1H)
A-20	OH			Me	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ 165,0–170,0	2,14 (3H), 2,20 (3H), 2,45–3,05 (4H), 5,04 (1H), 6,55 (1H)
A-21	OMe		OMe	Me	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ 79,5–80,0	2,22 (3H), 2,30 (3H), 3,71 (2H) 3,76 (3H), 3,80 (3H), 6,66 (1H)
A-22	OMe		OMe	Me	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ 167,0–168,0	2,23 (3H), 2,27 (3H), 3,60 (3H), 3,79 (3H), 6,55 (1H), 6,68 (1H), 7,96 (1H), 9,52 (1H),
A-23	OMe		OMe	Me	C ₁₃ H ₁₈ O ₄ 95,0–96,0	2,16 (3H), 2,27 (3H), 2,35–2,74 (2H), 2,78–3,15 (2H), 3,70 (3H), 3,76 (3H), 6,55 (1H), 7,48 (1H)
A-24	OH	Me	OH (CH ₂) ₂ 	Me	C ₁₁ H ₁₆ O ₂ 132,0–133,0	2,0 (1H), 2,13 (3H), 2,23 (6H), 2,90 (2H), 3,70 (2H), 4,6 (1H), 6,47 (1H)

2. táblázat
(Ia) jelű vegyületek

A vegyület R ² száma	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹	R ⁷	Összegképlet fizikai jellemző op. (°C)	NMR-spektrum TMS belső standard δ (ppm)
B-1	Me	Me	H	Me	OH H	C ₂₂ H ₂₇ FO ₃ 128,0–129,0	1,00–1,90 (6H), 1,92–2,55 (4H), 2,04 (3H), 2,21 (3H), 2,31 (3H), 4,33 (1H), 6,0–9,5 (2H), 6,62 (1H), 6,84–7,45 (4H)

2. táblázat

(Ia) jelű vegyületek

A vegyület száma	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹	R ⁷	Összegképlet fizikai jellemző op. (°C)	NMR-spektrum TMS belső standard δ (ppm)
B-2	Me	Me	H	Me	OH	Et	C ₂₄ H ₃₁ FO ₃	1,00–1,83 (6H), 1,21 (3H), 1,86–2,52 (4H), 2,03 (3H), 2,21 (3H), 2,30 (3H), 4,08 (2H), 4,32 (1H), 4,48 (1H), 6,60 (1H), 6,83–7,42 (4H)
B-3	-(CH=CH) ₂ -		H	H	OH	H	C ₂₃ H ₂₃ FO ₃ 47,0–49,0	1,00–1,78 (6H), 1,78–2,50 (4H), 4,32 (1H), 6,73–7,58 (8H), 7,60–7,85 (1H), 7,90–8,13 (1H), 8,36 (2H)
B-4	Me	Me	H	Me	OMe	Me	C ₂₄ H ₃₁ FO ₃	1,00–1,77 (6H), 1,85–2,50 (4H), 2,11 (6H), 2,17 (3H), 3,23 (3H), 3,61 (3H), 4,42 (1H), 6,70 (1H), 6,75–7,33 (4H)

1. példa

Az 1. számú vegyület előállítása

2,4,5-Trimetil-fenolnak (2,0 mg) és 7-(4-fluor-fenil)-7-hidroxi-heptánsavnak (3,5 g) toluolban (60 ml) készített oldatához hozzáadunk bór-trifluorid-etil-étert (0,56 ml) 70 °C hőmérsékleten és a reakciót ezen a hőmérsékleten folytatjuk 6 órán át. Levegőn való lehűlés után a reakcióelegyet vízzel és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát/hexán (1:5) elegyet alkalmazva és a kapott terméket etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. Így kapjuk a 7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,5,6-trimetil-fenil)-heptánsavat (4,5 g) (1. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

A leírtak szerint állítjuk elő a 2–4., 6., 8–11., 14–16., 19–26. és 44–46. számú vegyületeket.

2. példa

Az 57. számú vegyület előállítása

4,5-Dimetil-katecholnak (663 mg) és 7-(4-fluor-fenil)-7-hidroxi-heptánsavnak (1,15 g) toluolban (18 ml) készített oldatához hozzáadunk nátrium-p-toluolszulfonát-monohidridet (455 ml) és a reakciót 100 °C hőmérsékleten 20 órán át folytatjuk. Levegőn való lehűlés után a reakcióelegyet vízzel és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát/hexán (1:7) elegyet alkalmazva. Így kapjuk a 7-(4-fluor-fenil)-7-(2,3-dihidroxi-5,6-dimetil-fenil)-heptánsavat (530 mg) (57. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő az 54. és 56. számú vegyületeket.

3. példa

25 Az 5. számú vegyület előállítása

Etíl-7-(2-hidroxi-3,5,6-trimetil-fenil)-7-fenil-heptanoátnak (1,12 g) tetrahidrofuranban (20 ml) készített oldatához lítium-alumínium-hidridet (0,17 g) adunk jég-hűtés közben és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 3 órán át. A kapott reakcióelegyhez híg kénsav-oldatot adunk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk eluálószerként etil-acetát/hexán (1:4) elegyet alkalmazva. Így kapjuk a 7-(2-hidroxi-3,5,6-trimetil-fenil)-7-fenil-heptanolt (0,81 g) (5. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

4. példa

45 A 7. számú vegyület előállítása

Diklór-metán (10 ml) és dimetil-formamid (0,43 ml) elegyéhez tionil-kloridot (0,24 ml) adunk –10 °C hőmérsékleten és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 20 órán át. A kapott oldathoz hozzáadjuk 7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,5,6-trimetil-fenil)-heptánsavnak (1,0 g) diklór-metánban (5 ml) készített oldatát és a kapott reakcióelegyet a megadott hőmérsékleten keverjük 1 órán át. Az így kapott reakcióelegyhez izopropil-amint (0,48 ml) és trietil-amint (1,1 ml) adunk és a reakcióelegy hőmérsékletét lassan szobahőmérsékletre emeljük. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 1 órán át és 1 n sósav-oldattal, vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk és a kapott kristályokat izopropil-éterből átkristályosítjuk. Így kapjuk az N-izopropil-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,5,6-trimetil-fenil)-heptánsav-

-amidot (0,64 g) (7. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-adatát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

5. példa

A 12. számú vegyület előállítás

7-(4-Fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-heptánsavnak (1,32 g) ecetsavban (10 ml) készített oldatához hozzásepegtetjük brómnak (0,19 ml) ecetsavban (2 ml) készített oldatát jégűtés közben. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 30 percig.

A kapott reakcióelegyet vízzel és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk, így kapjuk a 7-(5-bróm-2-hidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-7-(4-fluor-fenil)-heptánsavat (1,04 g) (12. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a 13. számú vegyületet.

6. példa

A 41. számú vegyület előállítás

Etil-7-(4-fluor-fenil)-7-[2-hidroxi-5-(3-oxo-butenil)-3,4,6-trimetil-fenil]-heptanoátnak (0,95 g) tetrahidrofuranban (15 ml) készített oldatához hozzáadunk vizes 1 n nátrium-hidroxid-oldatot (5 ml) és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 15 órán át. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot 1 n sósav-oldat adagolásával megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot acetonnitrilből átkristályosítjuk, így kapjuk a 7-(4-fluor-fenil)-7-[2-hidroxi-5-(3-oxo-butenil)-3,4,6-trimetil-fenil]-heptánsavat (0,85 g) (41. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-adatát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a 17., 29. és 33. számú vegyületeket.

7. példa

A 35. számú vegyület előállítás

Metil-7-(3-acetil-6-metoxi-2,4,5-trimetil-fenil)-7-(4-fluor-fenil)-heptanoátnak (1,6 g) diklór-metánban (15 ml) készített oldatát hozzásepegtetjük bór-tribromidnak (1,4 ml) diklór-metánban (15 ml) készített oldatához -78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegy hőmérsékletét lassan szobahőmérsékletre emeljük és ezen a hőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet 5 órán át. A kapott reakcióelegyet jéggel hűtjük és vizet adunk hozzá. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk, így kapjuk a 7-(3-acetil-6-hidroxi-2,4,5-trimetil-fenil)-7-(4-fluor-fenil)-heptánsavat (0,87 g) (35. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-adatát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a 40. és 43. számú vegyületeket.

8. példa

5 A 32. számú vegyület előállítás

7-(4-Fluor-fenil)-7-(3-formil-6-hidroxi-2,4,5-trimetil-fenil)-heptánsavnak (1,8 g) tetrahidrofuranban (30 ml) készített oldatához hozzáadunk 0 °C hőmérsékleten nátrium-bór-hidridet (176 mg) és a reakcióelegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyhez acetont adunk és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott anyaghoz vizet és etil-acetátot adunk és a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, így kristályos anyagot kapunk. A kapott terméket acetonnitrilből átkristályosítjuk, így kapjuk a 7-(4-fluor-fenil)-7-(6-hidroxi-3-hidroxi-metil-2,4,5-trimetil-fenil)-heptánsavat (740 mg) (32. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-adatát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

9. példa

25 A 18. számú vegyület előállítás

Etil-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-heptanoátnak (1,0 g) hozzáadunk szulfuril-kloridot (0,38 g) 0 °C hőmérsékleten és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyhez jeges vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, így kapjuk az etil-7-(5-klór-2-hidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-7-(4-fluor-fenil)-heptanoátot (4,5 g) (18. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-adatát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

10. példa

40 A 27. számú vegyület előállítás

7-(4-Fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-heptánsavnak (7,5 g) és diklór-metil-metil-éternek (5,7 ml) diklór-metánban (80 ml) készített oldatához hozzáadjuk titán-tetrakloridnak (6,9 ml) diklór-metánban (40 ml) készített oldatát jég/nátrium-klorid hűtés közben mintegy 2 óra alatt. A reakcióelegyet ezután jeges vízhez adjuk és a kapott reakcióelegyet 30 percig keverjük. Az így kapott reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó kristályos anyagot acetonnitrilből átkristályosítjuk. Így kapjuk a 7-(4-fluor-fenil)-7-(3-formil-6-hidroxi-2,4,5-trimetil-fenil)-heptánsavat (7,8 g) (27. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

60 Hasonlóan állítjuk elő a 28., 30., 31. és 61. számú vegyületeket.

11. példa

A 34. számú vegyület előállítás

65 7-(4-Fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-5-hidroxi-metil-3,4,6-trimetil-fenil)-heptánsavnak (0,67 g) metanol-

ban (20 ml) készített oldatához hozzáadunk tömény kénsav-oldatot (0,09 ml) 0 °C hőmérsékleten és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 30 percen át. A kapott reakcióelegyet vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetáttal extraháljuk és a szerves fázist vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan kezeljük, így kapjuk a metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-5-metoxi-metil-3,4,6-trimetil-fenil)-heptanoátot (0,5 g) (34. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

12. példa

A 36. számú vegyület előállítás

Metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-metoxi-3,4,6-trimetil-5-valeril-fenil)-heptanoát (0,23 g), kollidin (0,38 ml) és lítium-jodid (0,2 g) elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet 1 n sósav-oldattal megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 1 n sósav-oldattal, vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, így kapjuk a 7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,4,6-trimetil-5-valeril-fenil)-heptánsavat (0,1 g) (36. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a 39. számú vegyületet.

13. példa

A 42. számú vegyület előállítás

Ecetsavhoz (0,14 ml) hozzáadunk pirrolidint (0,2 ml) és acetont (0,26 ml). A kapott oldathoz etil-7-(4-fluor-fenil)-7-(3-formil-6-hidroxi-2,4,5-trimetil-fenil)-heptanoátot (1,0 g) adunk és a reakcióelegyet 6,5 órán át keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, így kapjuk az etil-7-(4-fluor-fenil)-7-[2-hidroxi-5-(3-oxo-butenil)-3,4,6-trimetil-fenil]-heptanoátot (0,95 g) (42. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

14. példa

A 47. és 48. számú vegyületek előállítás

7-(4-Fluor-fenil)-7-(3-formil-6-hidroxi-2,4,5-trimetil-fenil)-heptánsavnak (1,3 g) etanolban (13 ml) készített oldatához hozzáadunk nátrium-acetátot (1,3 g), hidroxil-amin-hidrokloridot (0,26 g) és vizet (2,6 ml) és a reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyaghoz vizet és 1 n sósav-oldatot adunk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan

kezeljük és így kapjuk a (Z)-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-5-hidroxiimino-metil-3,4,6-trimetil-fenil)-heptánsavat (0,55 g) és az (E)-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-5-hidroxiimino-metil-3,4,6-trimetil-fenil)-heptánsavat (0,75 g) (47. és 48. számú vegyületek). A vegyületek fizikai jellemzőit és NMR-spektrumát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a 49–53. számú vegyületeket.

15. példa

Az 59. számú vegyület előállítása

Metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-metoxi-3,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftil)-heptanoátnak (0,4 g) benzolban (12 ml) készített oldatához hozzáadjuk piridinium-klór-kromát (1 g) és cerit (1,8 g) elegyét és a kapott reakcióelegyet 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után az oldhatatlan anyagokat eltávolítjuk és a szűrletet vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kezeljük, így kapjuk a metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(6-metoxi-7,8-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftil)-heptanoátot (0,22 g) (59. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

16. példa

Az 58. számú vegyület előállítás

Metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-hidroxi-3,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftil)-heptanoátnak (0,5 g) dimetil-formamidban (1 ml) készített oldatát hozzáadjuk 60 %-os nátrium-hidrid (51 mg) és dimetil-formamid (2 ml) elegyéhez 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 30 percig keverjük szobahőmérsékleten. Az így kapott reakcióelegyhez metil-jodidot (82 ml) csepegtetünk és a kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten keverjük 2 órán át. A kapott reakcióelegyhez vizet adunk és a reakcióelegyet ezután etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan kezeljük, így kapjuk a metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(2-metoxi-3,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftil)-heptanoátot (0,4 g) (58. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a 60. számú vegyületet.

17. példa

A 62. számú vegyület előállítás

Metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(3-formil-6-metoxi-2,4,5-trimetil-fenil)-heptanoátnak (1,0 g) vízmentes tetrahidrofuranban készített oldatához hozzácsepegtetjük –78 °C hőmérsékleten metil-magnézium-bromidnak tetrahidrofuranban készített oldatát, míg a kiindulási vegyület eltűnik. A reakcióelegyhez ezután vízes kálium-hidrogén-szulfát-oldatot adunk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan kezeljük, így kapjuk a metil-7-(4-fluor-

fenil)-7-[3-(1-hidroxi-etil)-6-metoxi-2,4,5-trimetil-fenil]-heptanoátot (0,73 g) (62. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a 63. számú vegyületet.

18. példa

A 64. számú vegyület előállítás

Metil-7-(4-fluor-fenil)-7-[3-(1-hidroxi-etil)-6-metoxi-2,4,5-trimetil-fenil]-heptanoátnak (1,4 g) benzolban készített oldatához aktivált mangán-dioxidot (1,4 g) adunk és a reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük. A katalizátort kiszűrjük és etanollal mossuk. A mosófolyadékot egyesítjük a szűrlettel és a kapott reakcióelegyet bepároljuk. Így kapjuk a metil-7-(3-acetil-6-metoxi-2,4,5-trimetil-fenil)-7-(fluor-fenil)-heptanoátot (1,3 g) (64. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Hasonlóan állítjuk elő a 66. számú vegyületet.

19. példa

A 65. számú vegyület előállítás

Metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(3-formil-6-metoxi-2,4,5-trimetil-fenil)-heptanoátnak (3,7 g) vízmentes tetrahidrofuranban (75 ml) készített oldatához -78°C hőmérsékleten 25 perc alatt hozzáadunk 1,6 mólos, hexánban készített n-butil-lítium-oldatot (6,2 ml). A reakcióelegyet a megadott hőmérsékleten keverjük 1 órán át, majd vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldatot adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfián kezeljük. Így kapjuk a metil-7-(4-fluor-fenil)-7-[3-(1-hidroxi-pentil)-6-metoxi-2,4,5-trimetil-fenil]-heptanoátot (2,8 g) (65. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

20. példa

A 67. számú vegyület előállítás

Metil-7-(4-fluor-fenil)-7-(3-formil-6-metoxi-2,4,5-trimetil-fenil)-heptanoátnak (4,0 g) és butil-trifenilfoszfónium-bromidnak (4,6 g) vízmentes tetrahidrofuranban (40 ml) készített oldatához hozzáadunk kálium-terc-butoxidot (1,3 g) 0°C hőmérsékleten és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyhez vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldatot adunk és a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal

mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk csökkentett nyomáson és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kezeljük, így kapjuk a metil-7-(4-fluor-fenil)-7-[2-metoxi-3,4,6-trimetil-5-(1-pentenil)-fenil]-heptanoátot (2,8 g) (67. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

21. példa

A 37. számú vegyület előállítás

Metil-7-(6,7-dimetil-5-hidroxi-indán-4-il)-7-(4-fluor-fenil)-heptanoátnak (1,4 g) benzolban (40 ml) készített oldatához hozzáadjuk piridinium-klór-kromát (3,8 g) és cerit (7 g) elegyét és a kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük. Az így kapott reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vízzel és telített sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. A visszamaradó anyaghoz tetrahidrofuran (10 ml) és 1 n nátrium-hidroxid-oldatot (10 ml) adunk és a reakcióelegyet 13 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot sósav-oldattal megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot acetonitrilből átkristályosítjuk. Így kapjuk a 7-(6,7-dimetil-5-hidroxi-1-oxo-indán-4-il)-7-(4-fluor-fenil)-heptán-savat (0,4 g) (37. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumát a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

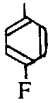
22. példa

A 68. számú vegyület előállítás

Benzil-7-(2-benziloxi-5-formil-3,4,6-trimetil-fenil)-7-(4-fluor-fenil)-heptanoátnak (2,3 g) dioxánban (20 ml) és vízben (2 ml) készített oldatához ezüst(II)-oxidot (4,5 g) adunk és a reakcióelegyet 12 napig keverjük. Az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük és etil-acetáttal mossuk. A mosófolyadékot egyesítjük a szűrlettel és a reakcióelegyet bepároljuk. A kapott anyaghoz etil-acetátot adunk és a reakcióelegyet vízzel és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfián kezeljük. Így kapjuk a benzil-7-(2-benziloxi-5-karboxi-3,4,6-trimetil-fenil)-7-(4-fluor-fenil)-heptanoátot (1,5 g) (68. számú vegyület). A vegyület fizikai jellemzőit és NMR-spektrumadatait a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

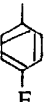
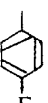
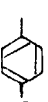
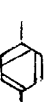
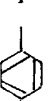
3. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	n	Összegképlet	Op (°C) Fizikai jellemző
1	OH	Me	H	Me	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₇ FO ₃	142,0–143,0

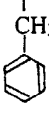
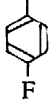
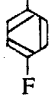
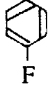
3. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	n	Összegképlet	Op (°C) Fizikai jellemző
2	OH	Me	H	Me	Me		COOH	7	C ₂₄ H ₃₁ FO ₃	128,0–129,0
3	OH	Me	H	Me	Me		COOH	7	C ₂₅ H ₃₄ O ₃	125,0–126,0
4	OH	Me	H	Me	Me		COOEt	5	C ₂₄ H ₃₂ O ₃	olaj
5	OH	Me	H	Me	Me		CH ₂ OH	5	C ₂₂ H ₃₀ O ₂	olaj
6	OH	Me	H	Me	Me		CH ₃	5	C ₂₂ H ₂₉ FO	olaj
7	OH	Me	H	Me	Me		CONHizoPr	5	C ₂₅ H ₃₄ FNO ₂	103,0–104,0
8	OH	H	H	t-Bu	H		COOH	5	C ₂₃ H ₂₉ FO ₃	olaj
9	OH	Me	Me	Me	Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₉ FO ₃	161,0–163,0
10	OH	Me	Me	Et	Me		COOMe	5	C ₂₅ H ₃₃ FO ₃	olaj
11	OH	Me	Me	Hex	Me		COOMe	5	C ₂₉ H ₄₁ FO ₃	olaj
12	OH	Me	Me	Br	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₆ BrFO ₃	138,0–140,0
13	OH	Me	Br	Me	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₆ BrFO ₃	44,5–46,5

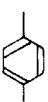
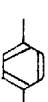
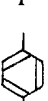
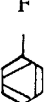
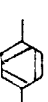
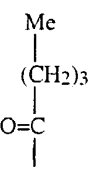
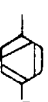
3. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	n	Összegképlet	Op (°C) Fizikai jellemző
14	OH	Me	H	Br	H		COOH	5	C ₂₀ H ₂₃ BrO ₃	olaj
15	OH	-(CH=CH) ₂ -		Br	H		COOH	5	C ₂₃ H ₂₃ BrO ₃	olaj
16	OH	-(CH=CH) ₂ -		Br	H		COOH	5	C ₂₃ H ₂₂ BrFO ₃	olaj
17	OH	Me	Me	Cl	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₆ ClFO ₃	165,0–166,0
18	OH	Me	Me	Cl	Me		COOEt	5	C ₂₄ H ₃₀ ClFO ₃	olaj
19	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₉ H ₃₃ FO ₃	166,0–167,0
20	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₉ H ₃₂ F ₂ O ₃	151,0–152,0
21	OH	Me	-(CH ₂) ₃ -		Me		COOH	5	C ₂₄ H ₂₉ FO ₃	164,0–164,5
22	OH	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -			COOH	5	C ₂₄ H ₂₉ FO ₃	166,5–167,0
23	OH	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -			COOMe	5	C ₂₅ H ₃₁ FO ₃	87,0–88,0
24	OH	Me	-(CH ₂) ₃ -		Me		COOMe	5	C ₂₅ H ₃₁ FO ₃	115,0–115,5
25	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₃ -			COOH	5	C ₂₆ H ₃₃ FO ₃	140,0–141,0

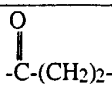
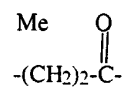
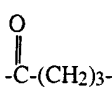
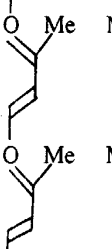
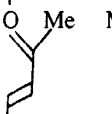
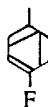
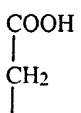
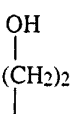
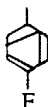
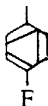
3. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	n	Összegképlet	Op (°C) Fizikai jellemző
26	OH	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -			COOMe	5	C ₂₆ H ₃₃ FO ₃	olaj
27	OH	Me	Me	CHO	Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₇ FO ₄	202,0–203,5
28	OH	-(CH=CH) ₂ -	CHO		H		COOH	5	C ₂₄ H ₂₃ FO ₄	166,0–167,0
29	OH	Me	CHO	Me	Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₇ FO ₄	167,0–168,0
30	OH	Me	Me	CHO	Me		COOEt	5	C ₂₅ H ₃₁ FO ₄	66,0–67,0
31	OH	Me	CHO	Me	Me		COOMe	5	C ₂₄ H ₂₉ FO ₄	olaj
32	OH	Me	Me	CH ₂ OH	Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₉ FO ₄	184,0–185,0
33	OH	Me	Me	CH ₂ OMe	Me		COOH	5	C ₂₄ H ₃₁ FO ₄	141,0–142,0
34	OH	Me	Me	CH ₂ OMe	Me		COOMe	5	C ₂₅ H ₃₃ FO ₄	olaj
35	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₄ H ₂₉ FO ₄	163,5–164,5
36	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₇ H ₃₅ FO ₄	98,0–99,0

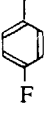
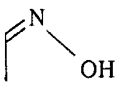
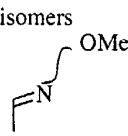
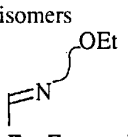
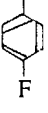
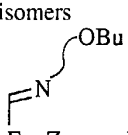
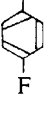
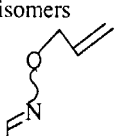
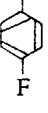
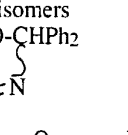
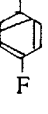
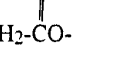
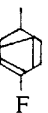
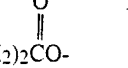
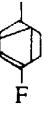
3. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	n	Összegképlet	Op (°C) Fizikai jellemző
37	OH	Me	Me				COOH	5	C ₂₄ H ₂₇ FO ₄	225,0–226,0
38	OH	Me			Me		COOH	5	C ₂₄ H ₂₇ FO ₄	245,0–246,0
39	OH	Me	Me				COOH	5	C ₂₅ H ₂₉ FO ₄	160,0–161,0
40	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₇ H ₃₅ FO ₃	olaj
41	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₆ H ₃₁ FO ₄	144,0–145,0
42	OH	Me	Me		Me		COOEt	5	C ₂₈ H ₃₅ FO ₄	olaj
43	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₇ FO ₅	159,0–160,0
44	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₄ H ₂₉ FO ₅	153,0–153,5
45	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₄ H ₃₁ FO ₄	144,0–145,0
46	OH	-(CH=CH) ₂ -		Me	H		COOH	5	C ₂₄ H ₂₅ FO ₃	olaj
47	OH	Me	Me		Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₈ FNO ₄	144,5–145,0

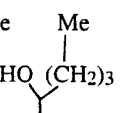
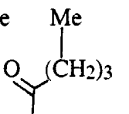
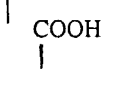
3. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	n	Összegképlet	Op (°C) Fizikai jellemző
48	OH	Me	Me	Z isomer	Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₈ FNO ₄	133,0–134,0
										
49	OH	Me	Me	E + Z isomers	Me		COOH	5	C ₂₄ H ₃₀ FNO ₄	146,0–150,0
										
50	OH	Me	Me	E + Z isomers	Me		COOH	5	C ₂₅ H ₃₂ FNO ₄	80,0–82,0
										
51	OH	Me	Me	E + Z isomers	Me		COOH	5	C ₂₇ H ₃₆ FNO ₄	79,0–80,0
										
52	OH	Me	Me	E + Z isomers	Me		COOH	5	C ₂₆ H ₃₂ FNO ₄	89,0–93,0
										
53	OH	Me	Me	E + Z isomers	Me		COOH	5	C ₃₆ H ₃₈ FNO ₄	113,0–116,0
										
54	OH	Me			Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₅ FO ₅	193,0–194,0
										
55	OH	Me			Me		COOH	5	C ₂₄ H ₂₇ FO ₅	162,0–163,0
										
56	OH	OH	H	t-Bu	H		COOH	5	C ₂₃ H ₃₀ O ₄	olaj
57	OH	OH	H	Me	Me		COOH	5	C ₂₁ H ₂₅ FO ₄	95,0–96,0

3. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	n	Összegképlet	Op (°C) Fizikai jellemző
58	OMe	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -			COOMe	5	C ₂₇ H ₃₅ FO ₃	olaj
59	OMe	Me	Me	 -C-(CH ₂) ₃ -			COOMe	5	C ₂₇ H ₃₃ FO ₄	olaj
60	OMe	Me	Me	CHO	Me		COOMe	5	C ₂₅ H ₃₁ FO ₄	olaj
61	OBz	Me	Me	CHO	Me		COOBz	5	C ₃₇ H ₃₉ FO ₄	olaj
62	OMe	Me		Me	Me		COOMe	5	C ₂₆ H ₃₅ FO ₄	olaj
63	OBz	Me		Me	Me		COOBz	5	C ₃₈ H ₄₃ FO ₄	olaj
64	OMe	Me		Me	Me		COOMe	5	C ₂₆ H ₃₃ FO ₄	olaj
65	OMe	Me		Me	Me		COOMe	5	C ₃₀ H ₄₁ FO ₄	olaj
66	OMe	Me		Me	Me		COOMe	5	C ₃₀ H ₃₉ FO ₄	olaj
67	OMe	Me	Me		Me		COOMe	5	C ₂₉ H ₃₉ FO ₃	olaj
68	OBz	Me	Me		Me		COOBz	5	C ₃₇ H ₃₉ FO ₃	olaj

4. táblázat

A vegyület száma	NMR-spektrum TMS belső	standard δ (ppm)
1	0,90–1,80 (6H), 1,82–2,50 (4H), 2,12 (3H), 2,22 (6H), 4,50 (1H), 6,75–7,50 (6H), 8,90–9,90 (1H)	
2	1,10–1,83 (10H), 1,95–2,50 (4H), 2,09 (3H), 2,19 (6H), 4,48 (1H), 3,5–8,5 (2H), 6,76–7,38 (4H), 6,80 (1H)	
3	1,05–2,60 (14H), 2,09 (3H), 2,22 (3H), 2,26 (3H), 2,31 (3H), 4,47 (1H), 6,0–13,0 (2H), 6,81 (1H), 7,01–7,35 (4H)	
4	1,10–1,90 (6H), 1,22 (3H), 2,00–2,60 (4H), 2,17 (6H), 2,22 (3H), 4,11 (2H), 4,53 (1H), 6,56 (1H), 6,86 (1H), 7,08–7,43 (5H)	
5	0,78–1,80 (8H), 1,80–2,60 (2H), 2,07 (3H), 2,20 (6H), 3,49 (2H), 4,55 (1H), 4,75 (1H), 6,80 (1H), 7,00–7,45 (6H)	
6	1,83 (3H), 1,05–1,50 (8H), 1,88–2,50 (2H), 1,88 (3H), 2,16 (6H), 4,30–4,70 (2H), 6,65–7,36 (5H)	
7	0,75–2,45 (10H), 1,07 (6H), 2,11 (6H), 2,16 (3H), 3,70–4,30 (1H), 4,51 (1H), 5,28 (1H), 5,74 (1H), 6,70–7,38 (4H), 6,79 (1H)	
8	1,10–1,80 (6H), 1,27 (9H), 1,86–2,17 (2H), 2,30 (2H), 4,20 (1H), 5,5–9,3 (2H), 6,63 (1H), 6,81–7,36 (6H)	
9	1,10–1,90 (8H), 1,90–2,40 (2H), 2,07 (3H), 2,17 (6H), 2,19 (3H), 4,50 (1H), 6,75–7,45 (5H), 8,30–9,70 (1H)	
10	0,95–1,80 (6H), 1,07 (3H), 1,85–2,40 (4H), 2,05 (3H), 2,18 (3H), 2,23 (3H), 2,66 (2H), 3,60 (3H), 4,36 (1H), 4,48 (1H), 6,83–7,35 (4H)	
11	0,90 (3H), 1,05–1,82 (14H), 1,85–2,40 (4H), 2,05 (3H), 2,20 (3H), 2,26 (3H), 2,62 (2H), 3,61 (3H), 4,35 (1H), 4,48 (1H), 6,82–7,35 (4H)	
12	1,13–1,82 (6H), 1,82–2,55 (4H), 2,12 (3H), 2,39 (3H), 2,47 (3H), 4,52 (1H), 6,80–7,40 (6H)	
13	1,00–1,85 (6H), 1,85–2,60 (4H), 2,25 (3H), 2,33 (3H), 2,75 (3H), 4,92 (1H), 6,71–7,55 (5H), 7,60 (1H)	
14	1,03–1,78 (6H), 1,80–2,55 (4H), 2,10 (3H), 4,10 (1H), 7,02–7,40 (7H), 8,07 (2H)	
15	0,96–1,72 (6H), 1,75–2,40 (4H), 4,27 (1H), 6,93–7,59 (7H), 7,66 (1H), 7,93–8,22 (2H), 8,56 (2H)	
16	1,13–1,82 (6H), 1,92–2,48 (4H), 4,28 (1H), 6,40–7,80 (2H), 6,84–7,60 (6H), 7,61 (1H), 7,93–8,24 (2H)	
17	1,00–1,78 (6H), 1,80–2,45 (4H), 2,34 (3H), 2,21 (3H), 2,29 (3H), 4,56 (1H), 6,60–7,70 (6H)	
18	1,00–1,80 (6H), 1,20 (3H), 1,82–2,50 (4H), 2,09 (3H), 2,32 (3H), 2,40 (3H), 2,09 (2H), 4,48 (1H), 4,51 (1H), 6,84–7,40 (4H)	
19	1,03–1,85 (6H), 1,88–2,43 (4H), 2,07 (3H), 2,11 (3H), 2,17 (3H), 4,06 (2H), 4,08 (1H), 6,85–7,43 (11H)	
20	1,00–1,82 (6H), 1,90–2,50 (4H), 2,31 (6H), 2,16 (3H), 4,03 (2H), 4,50 (1H), 6,84–7,47 (9H), 6,50–9,20 (1H)	
21	1,00–1,83 (6H), 1,83–2,45 (6H), 2,03 (3H), 2,20 (3H), 2,66–3,00 (4H), 4,37 (1H), 6,0–8,2 (2H), 6,34–7,40 (4H)	
22	1,00–2,42 (12H), 2,06 (3H), 2,14 (3H), 2,65–3,06 (4H), 4,21 (1H), 6,50–7,50 (6H)	
23	1,00–1,78 (6H), 1,80–2,40 (8H), 2,06 (3H), 2,15 (3H), 2,67–3,00 (4H), 3,63 (3H), 4,20 (1H), 4,36 (1H), 6,81–7,50 (4H)	
24	1,0–1,8 (6H), 1,85–2,38 (6H), 2,03 (3H), 2,20 (3H), 2,7–3,0 (4H), 3,61 (3H), 4,30 (1H), 4,38 (1H), 6,82–7,38 (4H)	

4. táblázat

A vegyület száma	NMR-spektrum TMS belső	standard δ (ppm)
25	1,05–1,80 (6H), 1,31 (9H), 1,82–2,45 (6H), 2,72–3,07 (4H), 4,22 (1H), 5,4–12,3 (2H), 6,86–7,40 (5H)	
26	1,13–2,42 (14H), 2,06 (3H), 2,11 (3H), 2,50–2,93 (4H), 3,62 (3H), 4,37 (1H), 4,42 (1H), 6,82–7,13 (2H), 7,16–7,43 (2H)	
27*	0,80–1,67 (6H), 1,90–2,56 (4H), 2,09 (3H), 2,31 (3H), 2,34 (3H), 3,4 (1H), 4,59 (1H), 6,90–7,35 (4H), 8,79 (1H), 10,46 (1H)	
28	1,00–1,77 (6H), 1,85–2,40 (4H), 4,66 (1H), 6,60–8,00 (1H), 6,80–7,10 (2H), 7,20–7,69 (4H), 7,83 (1H), 8,20–8,52 (1H), 9,16–9,35 (1H), 9,40–10,35 (1H), 10,17 (1H)	
29*	0,70–1,71 (6H), 1,93–2,40 (4H), 2,10 (3H), 2,33 (6H), 4,70 (1H), 6,78–7,32 (4H), 7,57 (1H), 10,59 (1H), 11,0–12,5 (1H)	
30	0,90–1,82 (6H), 1,22 (3H), 1,88–2,65 (4H), 2,10 (3H), 2,44 (3H), 2,51 (3H), 4,07 (2H), 4,56 (1H), 5,21 (1H), 6,84–7,48 (4H), 10,61 (1H)	
31	1,00–1,82 (6H), 1,90–2,50 (4H), 2,25 (3H), 2,30 (3H), 2,40 (3H), 2,62 (3H), 4,60 (1H), 4,65 (1H), 6,84–7,36 (4H), 10,57 (1H)	
32	1,00–1,75 (6H), 1,85–2,60 (4H), 2,07 (3H), 2,21 (3H), 2,24 (3H), 2,60–3,70 (1H), 4,38–4,73 (3H), 6,75–7,40 (6H)	
33	0,95–1,83 (6H), 1,83–2,55 (4H), 2,04 (3H), 2,27 (3H), 2,34 (3H), 3,42 (3H), 4,35–4,67 (3H), 6,70–7,37 (5H), 6,30–9,40 (1H)	
34	1,03–1,79 (6H), 1,85–2,48 (4H), 2,06 (3H), 2,29 (3H), 2,35 (3H), 3,42 (3H), 3,63 (3H), 4,30–4,65 (1H), 4,45 (1H), 4,56 (1H), 6,83–7,40 (4H)	
35	1,06–1,77 (6H), 1,90–2,45 (4H), 2,03 (3H), 2,10 (3H), 2,20 (3H), 2,45 (3H), 4,37 (1H), 4,5–10,0 (1H), 6,81–7,38 (4H)	
36	0,93 (3H), 1,10–1,88 (10H), 1,95–2,55 (4H), 2,02 (3H), 2,06 (3H), 2,16 (3H), 2,70 (2H), 4,41 (1H), 5,5–9,5 (2H), 6,84–7,45 (4H)	
37*	0,95–1,80 (6H), 1,90–2,42 (4H), 2,04 (3H), 2,18 (3H), 2,26 (3H), 4,44 (1H), 6,5 (1H), 6,82–7,36 (4H), 8,37 (1H)	
38	0,90–1,65 (6H), 1,90–2,38 (5H), 2,40–2,65 (5H), 2,68–2,95 (2H), 3,0–3,7 (2H), 4,49 (1H), 6,5–10,0 (2H), 6,85–7,35 (4H)	
39	0,93–2,44 (12H), 2,12 (3H), 2,44–2,68 (2H), 2,52 (3H), 2,68–3,05 (2H), 4,50 (1H), 6,0–9,2 (2H), 6,83–7,35 (4H)	
40	0,81 (3H), 1,02–2,70 (14H), 2,05 (3H), 2,11 (3H), 2,22 (3H), 4,48 (1H), 5,3–5,9 (1H), 6,33 (1H), 5,9–9,0 (1H), 6,8–7,4 (4H)	
41	0,90–1,83 (6H), 1,83–2,50 (4H), 2,07 (3H), 2,20 (3H), 2,28 (3H), 2,38 (3H), 4,49 (1H), 4,8–8,7 (2H), 6,16 (1H), 6,85–7,40 (4H), 7,72 (1H)	
42	0,90–1,80 (6H), 1,21 (3H), 1,80–2,56 (4H), 2,09 (3H), 2,20 (3H), 2,28 (3H), 2,38 (3H), 4,09 (2H), 4,48 (1H), 5,29 (1H), 6,15 (1H), 6,85–7,42 (4H), 7,72 (1H)	
43	1,00–1,78 (6H), 2,00–2,42 (4H), 2,10 (3H), 2,21 (6H), 4,48 (1H), 5,5–9,0 (3H), 6,76–7,35 (4H)	
44	1,05–1,78 (6H), 2,00–2,40 (4H), 2,06 (3H), 2,21 (3H), 2,29 (3H), 3,76 (2H), 4,50 (1H), 6,83–7,40 (4H), 7,5–10,0 (3H)	
45	0,96–1,90 (6H), 1,95–2,50 (4H), 2,06 (3H), 2,25 (3H), 2,31 (3H), 2,98 (2H), 3,72 (2H), 4,50 (1H), 4,9 (3H), 6,85–7,40 (4H)	

4. táblázat

A vegyület száma	NMR-spektrum TMS belső	standard δ (ppm)
46	1,00–1,81 (6H), 1,83–2,45 (4H), 2,58 (3H), 4,38 (1H), 6,00–8,30 (2H), 6,83–7,56 (7H), 7,75–8,20 (2H)	
47	0,95–1,80 (6H), 1,90–2,43 (4H), 2,03 (3H), 2,18 (3H), 2,28 (3H), 4,44 (1H), 5,0–7,5 (3H), 6,82–7,36 (4H), 8,37 (1H)	
48	1,00–1,83 (6H), 1,88–2,51 (4H), 2,06 (3H), 2,16 (3H), 2,25 (3H), 4,46 (1H), 6,83–7,12 (2H), 7,13–7,41 (2H), 7,67 (1H), 8,26 (3H)	
49	1,00–1,76 (6H), 1,86–2,45 (4H), 2,04 (3H), 2,14 (E vagy Z) és 2,30 (E vagy Z) (3H), 2,21 (3H), 3,87 (E vagy Z) és 3,95 (E vagy Z) (3H), 4,50 (1H), 6,0–9,5 (2H), 6,80–7,38 (4H), 7,53 (Z) és 8,30 (E) (1H)	
50	1,00–1,78 (9H), 1,90–2,45 (4H), 2,04 (3H), 2,13 (E vagy Z) és 2,29 (E vagy Z) (3H), 4,0–4,4 (2H), 4,44 (1H), 5,5–8,5 (2H), 6,80–7,40 (4H), 7,54 (Z) és 8,32 (E) (1H)	
51	0,95 (3H), 1,09–1,82 (10H), 2,00–2,50 (4H), 2,06 (3H), 2,13 (E vagy Z) és 2,30 (E vagy Z) (3H), 2,22 (3H), 3,96–4,26 (2H), 4,45 (1H), 6,5–9,5 (2H), 6,83–7,38 (4H), 7,54 (Z) és 8,33 (E) (1H)	
52	1,0–1,86 (6H), 1,88–2,50 (13H), 4,30–4,75 (3H), 5,06–5,50 (2H), 5,5–7,5 (2H), 6,0 (1H), 6,83–7,40 (4H), 7,56 (Z) és 8,36 (E) (1H)	
53	0,90–1,76 (6H), 1,78–2,45 (13H), 4,40 (1H), 6,23 (Z) és 6,33 (E) (1H), 5,7–9,0 (2H), 6,85–7,53 (14H), 7,65 (Z) és 8,53 (E) (1H)	
54*	1,95–1,76 (6H), 1,90–2,35 (4H), 2,10 (3H), 2,16 (3H), 3,56 (2H), 4,45 (1H), 6,6 (2H), 6,80–7,37 (4H)	
55*	1,00–1,85 (6H), 1,90–2,42 (4H), 2,10 (3H), 2,18 (3H), 2,55–3,04 (4H), 4,49 (1H), 6,2 (2H), 6,76–7,42 (4H)	
56	1,05–1,78 (6H), 1,21 (9H), 1,82–2,43 (4H), 4,16 (1H), 6,69 (1H), 6,82 (1H), 6,60–7,80 (7H)	
57	1,00–1,80 (6H), 1,85–2,40 (4H), 2,07 (3H), 2,12 (3H), 4,44 (1H), 6,55 (1H), 6,68–7,38 (4H), 7,0 (3H)	
58	1,02–2,94 (18H), 2,10 (3H), 2,16 (3H), 3,16 (3H), 3,61 (3H), 4,50 (1H), 6,77–7,40 (4H)	
59	0,80–2,40 (12H), 2,22 (3H), 2,40–2,95 (4H), 2,48 (3H), 3,33 (3H), 3,64 (3H), 4,58 (1H), 6,77–7,30 (4H)	
60	0,96–1,83 (6H), 1,84–2,70 (4H), 2,29 (3H), 2,30 (3H), 2,40 (3H), 3,30 (3H), 3,63 (3H), 4,60 (1H), 6,80–7,30 (4H), 10,61 (1H)	
61	1,00–1,77 (6H), 1,77–2,66 (4H), 2,26 (6H), 2,43 (3H), 4,46 (2H), 4,73 (1H), 5,09 (2H), 6,77–7,60 (4H), 7,35 (10H), 10,63 (1H)	
62	0,95–2,50 (10H), 1,53 (3H), 1,59 (1H), 2,19 (6H), 2,36 és 2,38 (3H), 3,31 (3H), 3,63 (3H), 4,52 (1H), 5,42 (1H), 6,79–7,33 (4H)	
63	0,95–2,60 (11H), 1,54 (3H), 2,11 (3H), 2,22 (3H), 2,40 (3H), 4,45 (2H), 4,74 (1H), 5,07 (2H), 5,40 (1H), 6,75–7,50 (4H), 7,34 (10H)	
64	0,90–1,83 (6H), 1,85–2,70 (4H), 2,01 (3H), 2,10 (3H), 2,16 (3H), 2,62 (3H), 3,28 (3H), 3,63 (3H), 4,51 (1H), 6,77–7,35 (4H)	
65	0,86 (3H), 1,00–2,65 (17H), 2,20 (6H), 2,38 (3H), 3,30 (3H), 3,63 (3H), 4,60 (1H), 5,21 (1H), 6,78–7,37 (4H)	
66	0,94 (3H), 1,08–1,85 (10H), 1,88–2,50 (4H), 2,00 (3H), 2,07 (3H), 2,15 (3H), 2,27 (3H), 2,65 (2H), 3,65 (3H), 4,50 (1H), 6,82–7,39 (4H)	
67	0,60–1,79 (11H), 1,88–2,50 (15H), 3,30 (3H), 3,63 (3H), 4,57 (1H), 5,20–5,90 (1H), 6,27 (1H), 6,79–7,38 (4H)	

4. táblázat

A vegyület száma	NMR-spektrum TMS belső	standard δ (ppm)
68	0,95–1,78 (6H), 1,83–2,43 (4H), 2,14 (3H), 2,23 (3H), 2,31 (3H), 4,42 (2H), 4,65 (1H), 5,09 (2H), 5,5–6,5 (1H), 6,77–7,53 (4H), 7,36 (10H)	

*: DMSO-d₆

5. táblázat

23. példa			A vegyület száma				Gátlás (%)			
Gyógyászati készítmények előállítás					10 ⁻⁵ mól	10 ⁻⁶ mól	10 ⁻⁷ mól			
A) Kapszula										
(1) 21. számú vegyület	50 mg	15		1	100	56	–			
(2) Finom cellulózpor	30 mg			9	100	27	–			
(3) Laktóz	37 mg			21	–	99	5			
(4) Magnézium-sztearát	3 mg			22	100	45	–			
Összesen	120 mg			12	100	79	12			
A fenti (1), (2), (3) és (4) komponenseket összekeverjük és zselatinkapszulába töltjük.										
B) Lágy kapszula										
(1) 16. számú vegyület	50 mg	20		17	–	98	12			
(2) Búzaolaj	100 mg			27	–	–	98			
Összesen	150 mg			32*	–	100	95			
				37*	–	–	100			
				35*	–	98	23			
A fenti (1) és (2) komponenst összekeverjük és lágy kapszulába töltjük.										
C) Tabletta										
(1) 27. számú vegyület	50 mg	25		52*	–	–	96			
(2) Laktóz	34 mg									
(3) Búzakeményítő	10,6 mg									
(4) Búzakeményítő (paszta)	5 mg									
(5) Magnézium-sztearát	0,4 mg									
(6) Kálium-karboxi-metil-cellulóz	20 mg	30								
Összesen	120 mg									
A komponenseket ismert módon összekeverjük és tablettákká sajtoljuk.										
A következő kísérleti példákban az (I) általános képletű fenolszármazékok farmakológiai hatását mutatjuk be.										
1. kísérleti példa										
Tromboxán A ₂ (TXA ₂) receptor antagonizmus										
Tromboxán A ₂ (TXS ₂)-utánzók által nyulak aortájára kifejtett összehúzó hatás gátlása										
Az eljárás:										
Nyulak aortájának spirális csikját (2–3 mm széles, mintegy 3 cm hosszú) Krebs-Henseleit-oldatban szuszpendáljuk 2 g terhelés mellett. A Krebs-Henseleit-oldatot 95 % oxigént és 5 % szén-dioxidot tartalmazó gázzal telítjük és 37 °C hőmérsékletre melegítjük. A vaszkuláris csík TXA ₂ utánzó U-44069 ¹ (10 ⁻⁷ mól) és az U-46619 ² (3x10 ⁻⁸ mól) által kifejtett összehúzó hatásának a gátlását vizsgáljuk a 13. számú vegyülettel 30 perccel korábban való kezelés után.										
1) U-44069: (5Z, 9α, 11α, 13E, 15S)-15-hidroxi-9,11-(epoximetano)-proszta-5,13-diénsav (gyártó: The Upjohn Company, Amerikai Egyesült Államok)										
2) U-46619: (5Z, 9α, 11α, 3E, 15S)-15-hidroxi-11,9-(epoximetano)-proszta-5,13-diénsav (gyártó: Cayman Chemical Company).										
Az eredmények: Az eredményeket az 5. táblázat mutatja. A táblázatban „*” az U-46619 adagolását jelenti.										

2. kísérleti példa	
Specifikus [³ H] U-46619 kötődés gátlása tengerimalacok vérlemezke membránjához	
Az eljárás: Normál tengerimalacok vérére összegyűjtjük 0,315 %-os citrát-oldatban, amely aszpirint (végső koncentráció 1 mmól) tartalmaz és 3000 ford./perc sebességgel 5–6 másodpercig centrifugáljuk. A PRP-t (vérlemezékben gazdag plazma) 4800 ford./perc-nél centrifugáljuk 10 percig 4 °C hőmérsékleten. A vérlemezke-membránokat a következők szerint állítjuk elő: a visszamaradó plazmaprotein eltávolítására a vérlemezkepelletet egyszer 30 ml, 25 mmól Trisz-HCL/5 mmól MgCl ₂ -t tartalmazó pufferrel (pH 7,4) mossuk, majd ismét centrifugáljuk a vérlemezkepelletek kialakulása céljából. A vérlemezkeket ezután 20 ml előzőekben leírt pufferben reszuszpendáljuk és a sejteket ultrahangos kezeléssel szétromboljuk. Az ultrahangos kezelést jégen végezzük Kontes Sonicator (Vineland, New Jersey) berendezésén. A vérlemezkeket összesen 90 percig vetjük alá ultrahangos kezelésnek 15 perces lökésekkel, amelyeket 15 perces megszakítások követnek. Az ultrahanggal kezelt elegyet 100000 x g sebességgel centrifugáljuk 1 órán át és a membránfrakciót a már említett pufferben szuszpendáljuk. A protein-koncentrációt 1 mg/ml értékre állítjuk be.	
A kötési vizsgálatot 25 °C hőmérsékleten 30 percig végezzük. A reszuszpendált membrán-frakcióból 1 ml-t 4 mmól [³ H] U-46619-cel inkubálunk. Az inkubációs elegyet üvegszalas membránon (GF/C, Whatman) szűrjük és így elválasztjuk a szabad [³ H] U-46619 által kötött membrántól. A membránokat gyorsan mossuk kétszer 5 ml hideg pufferrel, összekeverjük 4 ml ACS szcintillációs folyadékkal és számoljuk a [³ H] U-46619-t.	
Az eredmények: Az eredményeket a 6. táblázat mutatja.	

6. táblázat

A vegyület száma	IC ₅₀ (mól) (az 50 %-os gátláshoz szükséges koncentráció)
1	2,4 x 10 ⁻⁷
9	1,3 x 10 ⁻⁷
19	1,6 x 10 ⁻⁷
21	4,9 x 10 ⁻⁸
22	1,6 x 10 ⁻⁷
12	2,0 x 10 ⁻⁷
17	8,4 x 10 ⁻⁷
27	2,3 x 10 ⁻⁹
32	3,2 x 10 ⁻⁸
37	1,3 x 10 ⁻⁸
35	8,0 x 10 ⁻⁸
52	1,4 x 10 ⁻⁸

3. kísérleti példa

Az U-46619 (TXA₂ utánczó) által indukált légső-összehúzódnás gátlása tengerimalacoknál

Az eljárás: 8 hím Hartley tengerimalacot alkalmazunk csoportonként. A tengerimalacokat uretánnal (1,5 g/kg, i.p.) elaltatjuk és hátonfekvő helyzetben

5

rögzítjük őket, majd légsővüket fémetszük és kanülön keresztül lélegeztető berendezéssel kötjük össze. A légső-kanül oldalágát a lélegeztető berendezéshez (Harvard rágszáló lélegeztető berendezés Type 680) kötjük, amely 70 löketet ad percnként 3–5 ml állandó térfogattal.

A fúvási nyomást állandó 10 cm H₂O értéken tartjuk.

10

Gallamin trietjodiddal (1 mg/kg, i.v.) való kezelést követően a karotid kanülön keresztül U-46619-t (10 µg/kg) adunk fiziológiai sóoldatban oldva és túlfolyási technikával Konzett-Rössler eljárással [Konzett, H. és Rössler, R., Naunyn-Schmiedegerg's Arch. Exp. Path. Pharmac., 195, 71–74 (1940)] mérjük a légúti ellenállást. A vizsgált vegyületet 5 %-os gumiarábi-kum-oldatban szuszpendáljuk és orálisan adagoljuk az U-46619 jelű vegyülettel való kezelést megelőzően 1 órával.

20

Más esetben a vizsgált vegyületet 50 %-os vizes dimetil-szulfoxid-oldatban oldjuk és intravénásan adagoljuk 0,1 ml/100 g testtömeg mennyiségben az U-46619 jelű vegyülettel való kezelést megelőzően.

Az eredmények: Az eredményeket a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat

A vegyület száma	Az adagolás (mg/kg)	Az adagolás módja	Az állatok száma	%-os gátlás
1	5	p.o.	7	55**
9	0,31	i.v.	5	65**
21	5	p.o.	9	76**
21	0,31	i.v.	5	51**
22	5	p.o.	7	83**
22	1,25	i.v.	5	43**
12	0,31	i.v.	4	96**
17	1,25	i.v.	6	71**
27	5	p.o.	10	84**
32	0,31	p.o.	7	57**
37	1,25	p.o.	7	59**
35	5	p.o.	6	76**
52	0,31	p.o.	7	36**

** : p<0,01 a kontrollcsoporttal szemben

4. kísérleti példa

A lipidperoxidok termelésének a gátlása patkányok agyhomogenizátumában

Az eljárás: Hím SD patkányok agyszövetét használjuk 5 %-os, foszfáttal puffertelt oldatban készített homogenizátum formájában. A homogenizátumot 1 óráig át inkubáljuk 37 °C hőmérsékleten, meghatározzuk a lipid-peroxidok termelését a tio-barbitursavas módszerrel Ohkawa et al. (Analytical Biochemistry, 85: 551, 1979) szerint.

A vizsgált vegyületeket dimetil-szulfidos oldat formájában alkalmazzuk. A lipid-peroxidok termelésére kifejtett gátló hatást a hordozót kapott csoporthoz viszonyítva %-os gátlásban fejezzük ki.

Az eredmények: Az eredményeket a 8. táblázat mutatja. Mint a 8. táblázatból látható, a vizsgált vegyületek lényegesen gátolták a lipid-peroxidációt.

8. táblázat

A vegyület száma	Gátlás (%)
1	92,0
6	100
9	100
56	100
5	100
12	100
20	74,5

(A vizsgált vegyületek koncentrációja 10⁻⁵ mól.)

5. kísérleti példa

5-Lipoxigenáz gátló hatás

Az eljárás: 10^7 RBL-1 sejteket (patkány basofil leukémia sejtek) 0,5 ml MCM-ben (hízósejt közeg) szuszpendálunk és a kapott szuszpenzióhoz hozzáadjuk a vizsgált vegyületek előzetesen elkészített oldatait (0,5 ml MCM, 50 µg arachidonsav, 10 µg A-23187 (kalcium-ionofor) és 1 µmól, 0,01 µmól illetve 0,001 µmól végső koncentrációjú fenolszármazék), majd a reakciót 37 °C hőmérsékleten folytatjuk. A reakció befejezése után a reakcióelegyhez hozzáadjuk 4 ml etanolt és belső referencia hatóanyagként 1,4-dimetoxi-2-metil-3-(3-metoxi-propil)-naftalint, majd a reakcióelegyet alaposan összekeverjük és 10 percig szobahőmérsékleten hagyjuk állni. A kapott reakcióelegyet centrifugáljuk (2000 ford./perc) 10 percig és a felülúszót elválasztjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A bepárolt anyaghoz 0,5 ml 60 %-os vizes metanolt adunk, a kapott oldatból 100 µl-t nagy teljesítményű folyadékromatográfiásan vizsgálunk és így meghatározzuk az 5-HETE (5-hidroxi-eikozatetraénsav) mennyiségét. Az 5-HETE meghatározását UV abszorpciós monitoron végezzük a 237 nm-nél mért abszorpcióból.

Az 5-HETE termelés gátló hatását (IE) az

$$1 - \frac{b}{a} \times 100 \text{ képlettel fejezzük ki,}$$

ebben az képletben a a belső referenciával korrigált csúcs magassága vagy csúcs alatti terület a fenolszármazék nélkül és b a belső referenciával korrigált csúcs magassága illetve a csúcs alatti terület a fenolszármazék jelenlétében.

Az eredmények: az eredményeket a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat

5	A vegyület száma	Az 5-HETE termelés gátlása (%) A vizsgált vegyületek koncentrációja		
		10 ⁻⁵ mól	10 ⁻⁶ mól	10 ⁻⁷ mól
10	57	100	90	27
	56	93	93	66
	12	96	22	–

15 6. kísérleti példa

Angiogenézis gátló hatás

Az eljárás: Héjnelküli korioallantoin membrán vizsgálat

A héjnelküli korioallantoin membrán (CAM) vizsgálatot kissé módosított Taylor és Folkman [S. Taylor és J. Folkman; Nature, 297, 307 (1982)] szerinti eljárás. 3 napos csirkeembriókat eltávolítunk a héjükből és műanyag edényekben nevelünk, amelyeket műanyag burkolatban függesztünk fel. Az EDGS (endoteliális sejt-növekedést elősegítő anyag, Collaborative Research Inc.) mintákat műanyaglemezekre (polipropilén, 6 mm átmérőjű) helyezünk. Az oldatok megszáradása után a lemezeket 10 napos embriók CAM-jára helyezzük.

3 nap elteltével sztereoszkóppal (X 20, SMZ-10, Nikon) megvizsgáljuk a fumagillin keletkezése alapján a neovaszkuláris gátlást és összehasonlítjuk a kontroll-lemezzel, amely minta nélkül tartalmaz EDGS-t, mint angiogenézis stimuláns.

Az eredmények: Az eredményeket a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat

A vegyület száma	Az adagolás (µg)	A vizsgált lemezek száma	A lemezek száma, amelyek angiogenézis gátlást mutatnak	Kiértékelés
1	20	6	6	++
	4	6	3	+++

+: hatásos 100 µg mennyiségénél

++: hatásos 20 µg mennyiségénél

+++ : hatásos 4 µg mennyiségénél

7. kísérleti példa

A vérzési idő meghosszabbítása

Az eljárás: A vizsgált vegyületeket orálisan adagoljuk patkányoknak a kísérlet megkezdése előtt egy órával. A patkányokat elaltatjuk és farkukat a farkhegytől számítva 1,5 mm-nél levágjuk. Ezt követően a farkokat 37 °C hőmérsékletű fiziológiai sóoldatba függesztjük fel. Meghatározzuk azt az időt, amely a vérzés kezdetétől a vérzés megszűnéséig telik el (vérzési idő).

Az eredmények: Az eredményeket a 11. táblázat mutatja.

11. táblázat

55	A vegyület száma	Az adagolás (mg/kg)	Vérzési idő (mp)	Kontroll (mp)
55	21	30	529 ± 154**	164 ± 27
		10	235 ± 38	173 ± 23
60	12	30	258 ± 14**	164 ± 27
		10	272 ± 52*	173 ± 23

Minden csoport 5 állatból áll.

55 *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ a kontrollcsoportéhoz viszonyított megbízhatóság.

8. kísérleti példa

A PGD₂ által okozott érösszehúzódnásra kifejtett gátló hatás

Az eljárás: Nyulak aortájának spirális csíkját (2–3 mm szélesek, mintegy 3 cm hosszúak) Krebs-Henseleit-oldatban szuszpendáljuk 2 g terhelésnél. A Krebs-Henseleit-oldatot 95 % oxigént és 5 % széndioxidot tartalmazó gázzal telítjük és 37 °C hőmérsékletre melegítjük. A PGD₂ adagolására (3×10⁻⁶ mól) a vaszkuláris csikban létrejövő érösszehúzódnás gátlását a 13. számú vegyülettel való előkezelés után 30 perccel határozzuk meg.

Az eredmények: Az eredményeket a 12. táblázat mutatja.

12. táblázat

A vegyület száma	Koncentráció (mól)	Gátlás (%)
21	10 ⁻⁷	54 (n=2)
27	10 ⁻⁷	100 (n=2)

„n” a kísérletek száma.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű fenolszármazékok – a képletben

R¹ jelentése hidroxilcsoport, 1–4 szénatomos alkiloxi-csoport vagy benzil-oxi-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy formilcsoport,

R⁴ jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely karboxil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal lehet helyettesítve, vagy jelentése fenil-(1–4- -szénatomos)-alkilcsoport, amely a fenil-csoportján para-helyzetben halogénatommal lehet helyettesítve vagy halogénatom, formilcsoport, 2–7 szénatomos alkanolcsoport, karboxilcsoport vagy -CH=NR⁷ vagy -CH=CHR⁶ általános képletű csoport – a képletekben

R⁷ jelentése hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxi-csoport, 2–5 szénatomos alkenil-oxi-csoport vagy benzhidril-oxi-csoport,

R⁶ jelentése 1–4 szénatomos alkanolcsoport vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport –,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

az R²–R³ szubsztituensek közül kettőnek a jelentése: R³+R⁴ vagy R⁴+R⁵=(CH₂)_a általános képletű csoport – a képletben

a értéke 3 vagy 4 –, vagy -(CH₂)_b-CO- általános képletű csoport – a képletben

b értéke 2 vagy 3 –, R²+R³=-CH=CH-CH=CH- képletű csoport,

R³+R⁴=(CH₂)_i -CO-O- általános képletű csoport – a képletben

i értéke 1 vagy 2 –,

X jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve,

Y jelentése metil-, hidroxil-metil-csoport vagy karboxilcsoport, amely 1–4 szénatomos alkanollal vagy

benzil-alkohollal lehet észteressítve, vagy jelentése -CONH-(1–5 szénatomos alkil)-csoport,

n értéke 3–10 –

előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

5 a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben X és Y jelentése és n értéke a tárgyi körben megadott és

10 A jelentése hidroxil-, acetoxi- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport vagy halogénatom – reagáltatunk, vagy

15 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R⁴ jelentése halogénatom, egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁵, X, Y és n jelentése a tárgyi körben megadott – egy halogénezőszerrel, előnyösen szulfuril-halogeniddel reagáltatunk, vagy

20 c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R⁴ jelentése formilcsoport, egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁵ és n jelentése a tárgyi körben megadott – egy formilezőszerrel, előnyösen (di-halogen-metil)-metil-éterrel reagáltatunk, és

25 i) kívánt esetben az Y helyén karbonsavészter-csoportot tartalmazó vegyületet, Y helyén -CH₂OH-csoportot tartalmazó vegyülettel redukáljuk, vagy

ii) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet amidáljuk, vagy

30 iii) kívánt esetben az Y helyén 1–4 szénatomos alkanollal észteressített karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet hidrolizáljuk, vagy

iv) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot és R¹ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására a megfelelő, védett csoportokat tartalmazó vegyületekből az észter és éter védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

v) kívánt esetben az R⁴ helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületet R⁴ helyén hidroxil-metil-csoportot tartalmazó vegyülettel hidrogénezünk, vagy

40 vi) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot tartalmazó vegyületeket és az R⁴ helyén hidroxil-metil-csoportot tartalmazó vegyületeket Y helyén -CO-OCH₃ és R⁴ helyén -CH₂O-CH₃ csoportot tartalmazó vegyületekké metilezzük, vagy

vii) kívánt esetben az R⁴ helyén -CH=CHR⁶ általános képletű csoportot – a képletben R⁶ jelentése metoxycsoport – tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására az R⁴ helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket acetonnal kondenzáljuk, vagy

viii) kívánt esetben az R⁴ helyén -CH=N-OH képletű csoportot tartalmazó vegyületek előállítására az R⁴ helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket oximá alakítjuk, vagy

55 ix) kívánt esetben a kapott -CH-CH₃ vagy -CHO

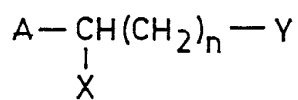
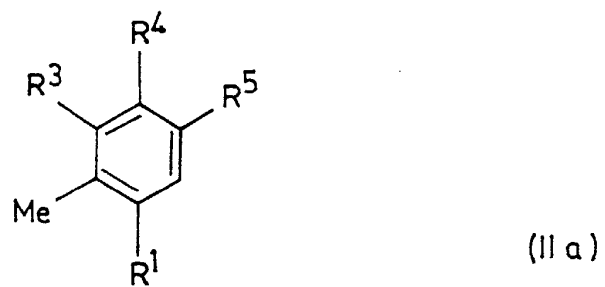
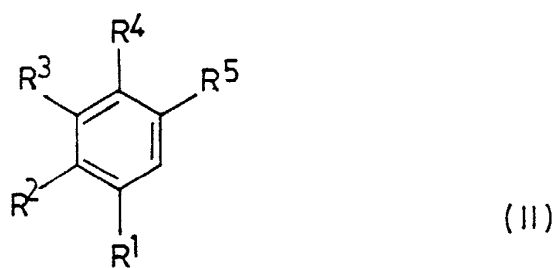
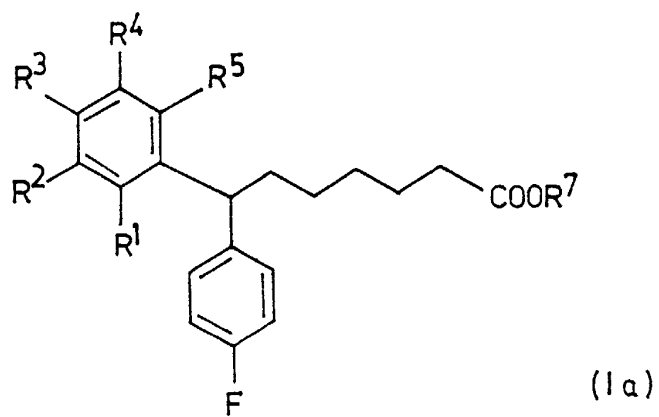
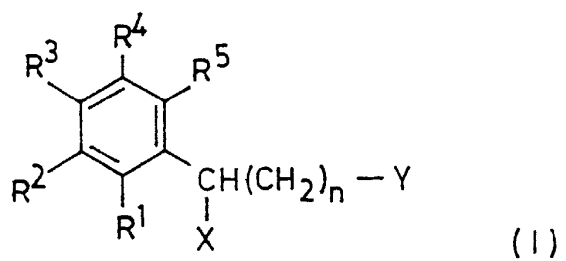


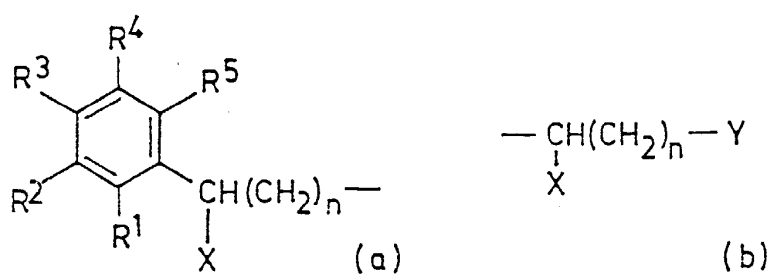
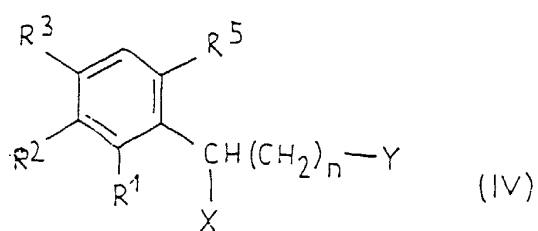
60 csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet oxidáljuk és -CO-CH₃ vagy -COOH csoportot alakítunk ki, vagy

x) kívánt esetben az R⁴ helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket az R⁴ helyén hidroxilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoportot

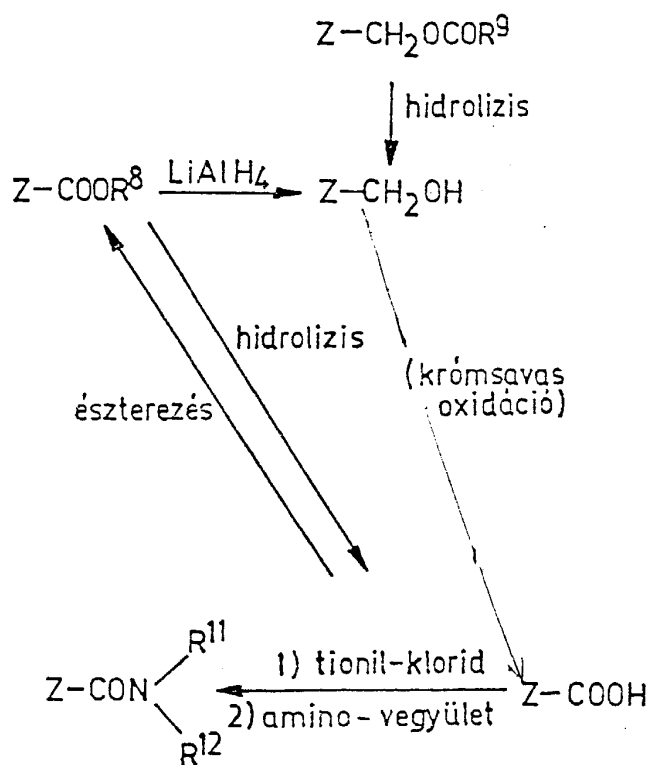
- tartalmazó vegyületek előállítására addíciós reakcióba visszük, vagy
- xi) kívánt esetben az olyan vegyületek előállítására, amelyeknek képletében az R^2-R^5 szubsztituensek közül kettő $(CH_2)_b-CO-$ általános képletű csoportot alkot, az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben az R^2-R^5 szubsztituensek közül kettő $-(CH_2)_a-$ általános képletű csoportot alkot, oxidáljuk, vagy
- xii) kívánt esetben R^1 helyén $-OCH_3$ csoportot tartalmazó vegyületek előállítására az R^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületeket metilezzük, vagy
- xiii) kívánt esetben R^4 helyén $-CH=CH-R^6$ csoportot – ahol R^6 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – tartalmazó vegyületek előállítására R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket (1–4 szénatomos alkil)-trifenil-foszfónium-bromiddal reagáltatunk.
(Elsőbbsége: 1988. 05. 02.)
2. Eljárás az (I) általános képletű fenolszármazékok – a képletben
- R^1 jelentése hidroxilcsoport,
 R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
 R^3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy formilcsoport,
 R^4 jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal lehet helyettesítve, vagy jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, amely fenil-csoportján para-helyzetben halogénatommal lehet helyettesíteni, vagy halogénatom, formilcsoport, 2–7 szénatomos alkanoilcsoport vagy karboxilcsoport,
 R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy
 az R^2 és R^5 közül kettő jelentése:
 R^3+R^4 vagy $R^4+R^5=-(CH_2)_a-$ általános képletű csoport – a képletben
 a értéke 3 vagy 4 –,
 vagy $-(CH_2)_b-CO-$ általános képletű csoport – a képletben
 b értéke 2 vagy 3 –,
 X jelentése fenilcsoport, amely para-helyzetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve,
 Y jelentése metil-, hidroximetil-csoport vagy karboxilcsoport, amely 1–4 szénatomos alkanollal vagy benzil-alkohollal lehet észteressítve, vagy jelentése $-CONH-(1-5$ szénatomos alkil)-csoport,
 n értéke 3–10 –
 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
 a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben
 X és Y jelentése és n értéke a tárgyi körben megadott és
 A jelentése hidroxil-, acetoxi- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport vagy halogénatom – reagáltatunk, vagy
 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R^4 jelentése halogénatom, egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R^1, R^2, R^3, R^5, X, Y és n jelentése a tárgyi körben megadott – egy halogénezőszerszel, előnyösen szulfuril-halogeniddal reagáltatunk, vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R^4 jelentése formilcsoport, egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R^1, R^2, R^3, R^5 és n jelentése a tárgyi körben megadott – egy formilezőszerszel, előnyösen (dihalogén-metil)--metil-éterrel reagáltatunk, és
- i) kívánt esetben az Y helyén karbonsavészter-csoportot tartalmazó vegyületet, Y helyén $-CH_2OH-$ csoportot tartalmazó vegyülettel redukáljuk, vagy
- ii) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet amidáljuk, vagy
- iii) kívánt esetben az Y helyén 1–4 szénatomos alkanollal észteressített karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet hidrolizáljuk, vagy
- iv) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot és R^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására a megfelelő, védett csoportokat tartalmazó vegyületekből az észter és éter védőcsoportot eltávolítjuk, vagy
- v) kívánt esetben az R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületet R^4 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó vegyülettel hidrogénezzük, vagy
- vi) kívánt esetben az Y helyén karboxilcsoportot tartalmazó vegyületeket és az R^4 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó vegyületeket Y helyén $-CO-OCH_3$ és R^4 helyén $-CH_2-O-CH_3$ csoportot tartalmazó vegyületekké metilezzük, vagy
- vii) kívánt esetben a kapott $-CH-CH_3$ vagy $-CHO$
 $\begin{array}{c} | \\ OH \end{array}$
 csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet oxidáljuk és $-COCH_3$ vagy $COOH$ csoportot alakítunk ki, vagy
- viii) kívánt esetben az R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó vegyületeket az R^4 helyén hidroxilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására addíciós reakcióba visszük, vagy
- ix) kívánt esetben az olyan vegyületek előállítására, amelyeknek képletében az R^2-R^5 szubsztituensek közül kettő $-(CH_2)_b-CO-$ általános képletű csoportot alkot, az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben az R^2-R^5 szubsztituensek közül kettő $-(CH_2)_a-$ általános képletű csoportot alkot, oxidáljuk.
(Elsőbbsége: 1987. 06. 09.)
3. Eljárás aktív oxigént elimináló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X$ és Y jelentése és n értéke az 1. igénypontban megadott – a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.
(Elsőbbsége: 1988. 05. 02.)
4. Eljárás aktív oxigént elimináló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X$ és Y jelentése és n értéke a 2. igénypontban megadott – a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.
(Elsőbbsége: 1987. 06. 09.)

4/1



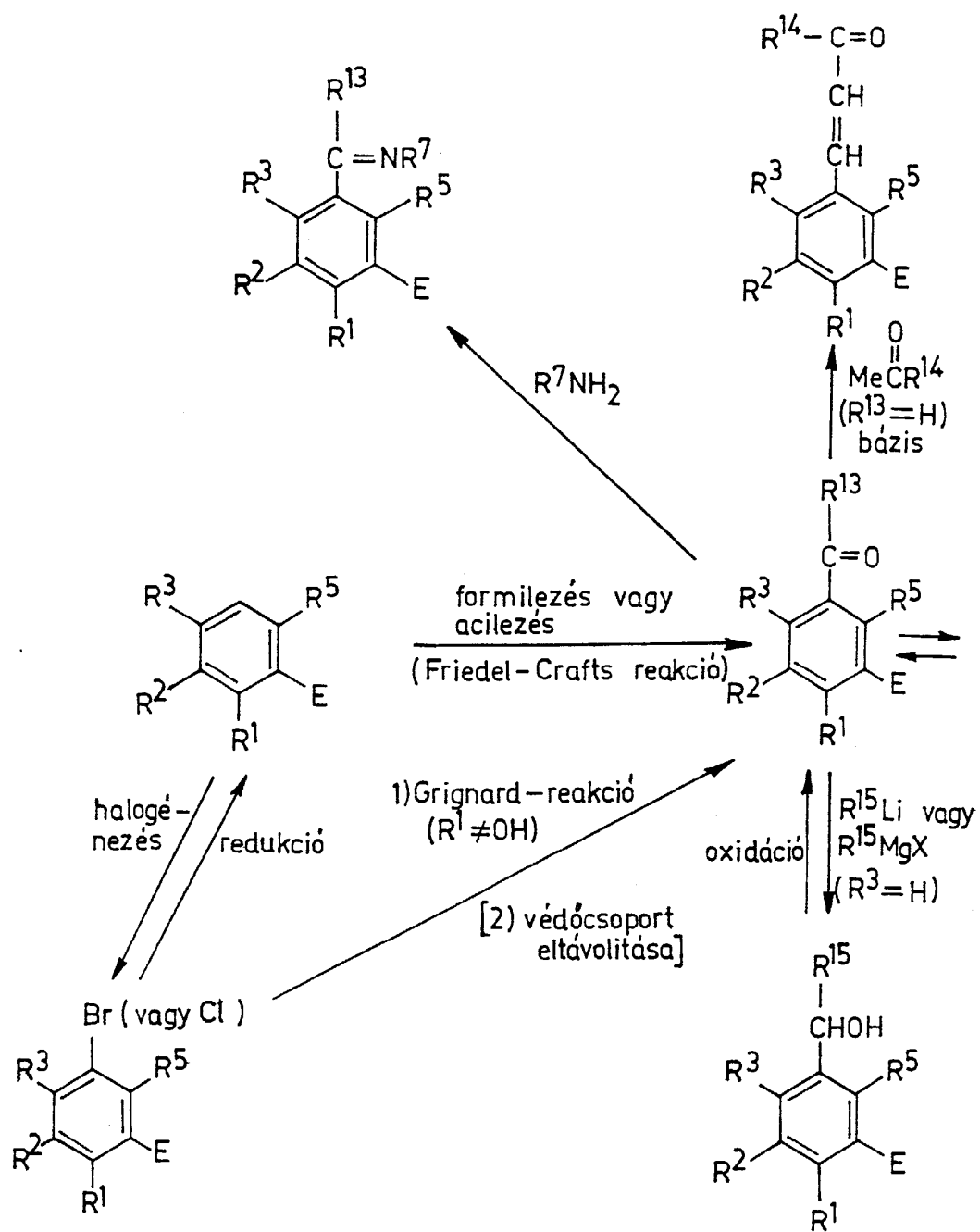


1) reakcióvázlat



4/3

2) reakcióvázlat



2) reakcióvázlat folytatása

4/4

