



H U 0 0 0 2 1 5 4 5 0 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 04130

(22) A bejelentés napja: 1992. 12. 23.

(30) Elsőbbségi adatok:

344571/91 1991. 12. 26. JP

(40) A közzététel napja: 1995. 04. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

215 450 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 277/34

C 07 D 417/12

A 61 K 31/425

A 61 K 31/44

(72) Feltalálók:

Aizawa, Yuichi, Tokió (JP)

Fujita, Takashi, Tokió (JP)

Horikoshi, Hiroyoshi, Tokió (JP)

Kanai, Tsutomu, Tokió (JP)

Nishi, Takahide, Tokió (JP)

Wada, Kunio, Tokió (JP)

Yoshioka, Takao, Tokió (JP)

(73) Szabadalmas:

Sankyo Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás 2,4-dioxo-tiazolidin-származékok előállítására

KIVONAT

A találmány új, elsősorban diabétesz és hiperlipémia kezelésére és megelőzésére alkalmas (I) általános képletű tiazolidinszármazékoknak az előállítási eljárására vonatkozik. Az (I) általános képletben

R¹ jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R² és R³ egymástól függetlenül 1–5 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportot jelent; vagy ha

R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, akkor

R² és R³ együtt benzolgyűrűt alkot;

Y¹ és Y² jelentése egymástól függetlenül:

– hidrogénatom,

– 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

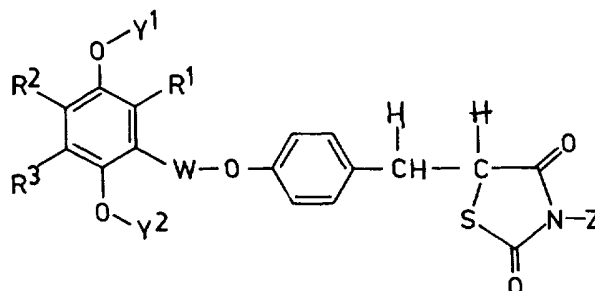
– 1–7 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport

vagy

– piridinkarbonilcsoport;

W jelentése egyszeres kötés vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilencsoport; és

Z jelentése hidrogénatom vagy egy kation 1/x ekvivalensnyi mennyisége, ahol x a kation töltését jelenti.



(I)

A találmány új tiazolidinszármazékok előállítására vonatkozik. Közelebbről a találmány olyan tiazolidinszármazékok előállítására vonatkozik, amelyek jellemző módon molekulájukban hidrokinon- vagy naftohidrokinoncsoportot tartalmaznak. A találmány szerinti vegyületek értékes gyógyászati és profilaktikus aktivitásúak, többek között antidiabetikus hatásúak. Így a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók diabétesz és diabéteszes szövődmények kezelésére, miként ezt a későbbiekben részletesen ismertetjük.

Számos olyan vegyület ismeretes, amelynél a tiazolidin-2,4-dion-gyűrű 5-helyzetében szubsztituált alkoxibenzil-csoport kapcsolódik. Az ilyen vegyületek általában az A¹ általános képlettel jellemezhetők.

Így például a 8203 számú európai közrebocsátási iratban olyan A¹ képletű vegyületeket ismertetnek, amelyeknél R^a jelentése alkil- vagy cikloalkilcsoport. A 139421 számú európai közrebocsátási iratban olyan A¹ képletű vegyületeket ismertetnek, amelyeknél az R^a csoporttal ekvivalens csoport krománcsoport vagy hasonló csoport. Kawamatsu és munkatársai a Chem. Pharm. Bull., 30, 3580–3600 (1982) szakirodalmi helyen olyan A¹ általános képletű vegyületek széles körét ismertetik, amelyeknél R^a jelentése különböző fenil-, szubsztituált fenil-, alkil-amino-, cikloalkil-, terpenil- vagy heterociklusos csoport.

Mindezek az előzőekben ismertetett ismert tiazolidinszármazékok az ezeket a vegyületeket ismertető szakirodalmi publikációk tanúsága szerint a vér glükózsztíjének csökkentésére alkalmasak, és feltételezések szerint ezt a hatásukat azáltal érik el, hogy a perifériális rendszerben csökkentik az inzulin-ellenállást.

A találmány szerinti vegyületek szerkezetéhez leginkább közel álló szerkezetű vegyületeket a 441 605 számú európai közrebocsátási iratunkban ismertettünk. Ezek a vegyületek a találmány szerinti vegyületektől abban különböznek, hogy bár hidrokinon- vagy naftohidrokinoncsoportot tartalmaznak, azonban ezek a csoportok eltérő módon kapcsolódnak a $-(CH_2)_n-$ általános képletű alkilcsoportokhoz.

Sikerült kidolgoznunk olyan új vegyületeket, amelyek – azon túlmenően, hogy a perifériális szövetekben képesek az inzulin-ellenállást csökkenteni (mely hatás a legtöbb technika állása szerint ismert vegyület antidiabetikus hatásának egyetlen alapja) – más hatást is kifejtenek, így például a 441 605 számú európai közrebocsátási iratban ismertetett vegyületekhez hasonlóan képesek a májban elnyomni a hepatikus glükoneogenezist, ami a diabétesz egyik okozója. Figyelembe véve alacsony toxicitásukat is ezekre a járulékos hatásokra tekintettel a találmány szerinti vegyületek jóval hatékonyabbak, mint a technika állása szerint ismert vegyületek, továbbá megbetegedések szélesebb körének kezelésére alkalmasak. Meglepő módon továbbá a találmány szerinti vegyületeknek jóval kedvezőbb a hatása, mint a 441 605 számú európai közrebocsátási iratban ismertetett vegyületeké.

A fentiek alapján a találmány olyan új I általános képletű tiazolidinszármazékok előállítására vonatkozik, amelyek értékes gyógyászati és profilaktikus hatásúak,

elsősorban antidiabetikus aktivitásúak. Az I általános képletben

- | | | |
|----|----------------------------------|---|
| | R ¹ | jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; |
| 5 | R ² és R ³ | egymástól függetlenül 1–5 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthoz; vagy ha |
| | R ¹ | jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, akkor |
| 10 | R ² és R ³ | együtt benzolgyűrűt alkot; |
| | Y ¹ és Y ² | jelentése egymástól függetlenül:
– hidrogénatom,
– 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,
– 1–7 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport vagy
– piridinkarbonilcsoport; |
| | W | jelentése egyszeres kötés vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; és |
| 20 | Z | jelentése hidrogénatom vagy egy kation 1/x ekvivalensnyi mennyisége, ahol x a kation töltését jelenti. |

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű vegyületek előállítására.

- 25 Visszatérve az I általános képlet helyettesítőire, ha R¹, R², R³, Y¹ vagy Y² alkilcsoportot jelent, akkor ez egyenes vagy elágazó láncú, 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, neopentil- vagy izopentilcsoport lehet. Ezek közül előnyösnek tartjuk az 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, különösen előnyösnek a metilcsoportot.

- Ha R² vagy R³ alkoxicsoporthoz jelent, akkor ez 1–5 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoporthoz, így például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, neopentoxi- vagy izopentoxicsoporthoz lehet. Ezek közül előnyösnek tartjuk az 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthoz, különösen előnyösnek a metoxicsoporthoz.

- 40 Ha R¹ halogénatomot jelent, akkor ez lehet például klór-, fluor- vagy brómatom, előnyösen klór- vagy fluoratom, különösen előnyösen klóratom.

- Ha Y¹ és/vagy Y² jelentése 1–7 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport, akkor ez a csoport egyenes vagy elágazó láncú lehet, és példaképpen megemlíthetjük rá a formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil-, pentanoil- és a hexanoilcsoportot. Ezek közül előnyösnek tartjuk a 2–4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alifás karbonsavakból leszármaztatható acilcsoportokat, különösen előnyösnek pedig az acetylcsoporthoz.

- W jelenthet egyszeres kötést vagy alkilcsoportot. Ha W jelentése alkilcsoport, akkor ez egyenes vagy elágazó láncú 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet. Az alkilcsoportnak azon kötései, amelyekkel egyrészt a hidrokinon- vagy naftohidrokinoncsoportokhoz és másrészt az oxigénatomhoz kapcsolódik, azonos szénatomokon vagy különböző szénatomokon lehet. Ha a kötések azonos szénatomokhoz kapcsolódnak, akkor a

csoportokat néha alkilidénscsoportként említik. A kialakult gyakorlatnak megfelelően azonban „az alkilén-csoport” általános kifejezést használhatjuk mindkétféle típusú csoport megjelölésére. Az ilyen csoportokra példaképpen megemlíthetjük a metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, pentametilén-, metil-metilén-, 2,2-dimetil-trimetilén-, 2-etil-trimetilén-, 1-metil-tetrametilén-, 2-metil-tetrametilén- és a 3-metil-tetrametilén-csoportot, amelyek közül előnyösnek tartjuk az egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilénscsoportokat és különösen előnyösnek a 2 vagy 3 szénatomot tartalmazó, egyenes láncú alkilénscsoportokat.

Z jelenthet hidrogénatomot vagy egy kationt. Ha a kation többszörös töltésű, például kétszeresen pozitív töltésű, akkor Z jelentése a kation azon ekvivalenseinek száma, amely a töltés reciproka. Így például ha Z jelentése egy alkálifém, például lítium, nátrium vagy kálium, és ezeknél a fémeknél a töltés egyszeresen pozitív, akkor Z jelentése minden egyes mólekvalens I általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1 mólekvalens fém. Ha Z jelentése alkáliföldfém, így például kalcium vagy bárium, és ebben az esetben a töltés kétszeresen pozitív, akkor Z jelentése 1 mólekvalens I általános képletű vegyületre vonatkoztatva fél mólekvalens fém. Ha Z jelentése bázikus aminosav, így például lizin vagy arginin, és az ilyen savaknál egyszeresen pozitív töltés van jelen, akkor Z 1 mólekvalens savat jelent 1 mólekvalens I általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

Z jelentése előnyösen alkálifém, fél ekvivalens alkáliföldfém vagy bázikus aminosav.

A találmány szerinti vegyületek a tiazolidingyűrű 5-helyzetében mindig tartalmaznak legalább egy aszimmetrikus szénatomot, továbbá – R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 és W által jelentett csoportok és atomok jellegétől függően – számos további aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak molekulájukban. Így ezek a vegyületek optikai izomerek formájában lehetnek. Továbbá a találmány szerinti vegyületek a tiazolidingyűrű 2- és 4-helyzetében lévő oxocsoportok által képzett imidcsoport és a $-N=C(OH)-$ általános képletű csoport közötti interkonverzió következtében tautomereket képezhetnek. Bár mindezeket az optikai izomereket és tautomereket egyetlen általános képlettel jelöltük, szakember számára érthető, hogy a jelen találmány oltalmi köre kiterjed mind az egyes, izolált izomerekre, mind elegyeikre, beleértve a racemátokat. Ha sztereospecifikus szintézismódszereket alkalmazunk vagy kiindulási anyagként optikailag aktív vegyületeket használunk, akkor az egyes izomerek előállíthatók közvetlenül, másrészt viszont ha izomerelegyet állítunk elő, akkor az egyes izomerek szokásos rezolválási módszerekkel elkülöníthetők.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek előnyös csoportját alkotják azok, amelyek képletében

R^1 jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^2 és R^3 azonos vagy eltérő jelentéssel (közelebbről előnyösen azonos jelentéssel) 1–5 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportot jelentenek, vagy R^2 és R^3 együtt benzolgyűrűt alkot, és ekkor R^1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

Y^1 és Y^2 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy metil-, acetyl- vagy nikotinoilcsoportot jelent;

W jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó alkilénscsoport; és

Z jelentése hidrogén- vagy nátriumatom.

Az I általános képletű vegyületek még előnyösebb csoportját alkotják azok, amelyek képletében

R^1 jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^2 és R^3 azonos vagy eltérő jelentéssel 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy R^2 és R^3 benzolgyűrűt jelent, és ekkor R^1 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metilcsoport, különösen előnyösen hidrogénatom;

Y^1 és Y^2 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy metil- vagy acetylcs csoportot jelent, előnyösebben metil- vagy acetylcs csoportot;

W jelentése 2–4 szénatomot tartalmazó alkilénscsoport; és

Z jelentése hidrogén- vagy nátriumatom.

A leginkább előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyeknél

R^1 , R^2 és R^3 egyaránt metilcsoportot jelent;

Y^1 és Y^2 azonos és metil- vagy acetylcs csoportot jelent;

W jelentése etilén- vagy trimetilénscsoport; és

Z jelentése hidrogén- vagy nátriumatom.

A találmány szerinti vegyületekre specifikus példaként az I–1–I–3 általános képletű vegyületeket említhetjük, mely vegyületek szubsztituenseinek definícióját az 1–3. táblázatban adjuk meg, azaz az 1. táblázat az I–1 általános képletű vegyületekre, a 2. táblázat az I–2 általános képletű vegyületekre és a 3. táblázat az I–3 általános képletű vegyületekre vonatkozik. A táblázatokban egyes csoportok jelölésére a következő rövidítéseket használjuk, különben nemzetközileg elfogadott szimbólumokat alkalmazunk az egyes atomok jelölésére.

Ac acetylcs csoport

Bu butylcs csoport

Byr butirylcs csoport

Et etylcs csoport

Me metilcs csoport

Nic nikotinoilcs csoport

iPr izopropilcs csoport

1. táblázat

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	W	Z
1-1.	Me	Me	Me	H	H	egyszeres kötés	H
1-2.	Me	Me	Me	H	H	egyszeres kötés	Na
1-3.	Me	Me	Me	H	H	-CH ₂ -	H
1-4.	Me	Me	Me	H	H	-CH ₂ -	Na
1-5.	Me	Me	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	H
1-6.	Me	Me	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-7.	Me	Me	Me	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H
1-8.	Me	Me	Me	H	H	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-9.	Me	Me	Me	H	H	-(CH ₂) ₄ -	H
1-10.	Me	Me	Me	H	H	-(CH ₂) ₄ -	Na
1-11.	Me	Me	Me	Me	Me	egyszeres kötés	H
1-12.	Me	Me	Me	Me	Me	egyszeres kötés	Na
1-13.	Me	Me	Me	Me	Me	-CH ₂ -	H
1-14.	Me	Me	Me	Me	Me	-CH ₂ -	Na
1-15.	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
1-16.	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-17.	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
1-18.	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-19.	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
1-20.	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	Na
1-21.	Me	Et	Et	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-22.	Me	Bu	Bu	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
1-23.	Me	Me	Me	Ac	Ac	egyszeres kötés	H
1-24.	Me	Me	Me	Ac	Ac	egyszeres kötés	Na
1-25.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-CH ₂ -	H
1-26.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-CH ₂ -	Na
1-27.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-(CH ₂) ₂ -	H
1-28.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-29.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-(CH ₂) ₃ -	H
1-30.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-31.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-(CH ₂) ₄ -	H
1-32.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-(CH ₂) ₄ -	Na
1-33.	Et	Et	Et	Ac	Ac	-(CH ₂) ₂ -	H
1-34.	iPr	iPr	iPr	Byr	Byr	-(CH ₂) ₃ -	H
1-35.	Me	MeO	MeO	H	H	egyszeres kötés	H
1-36.	Me	MeO	MeO	H	H	-CH ₂ -	H
1-37.	Me	MeO	MeO	H	H	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-38.	Me	MeO	MeO	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H
1-39.	Me	MeO	MeO	H	H	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-40.	Me	MeO	MeO	H	H	-(CH ₂) ₄ -	H
1-41.	Me	MeO	MeO	H	H	-(CH ₂) ₄ -	Na
1-42.	Me	MeO	MeO	Me	Me	egyszeres kötés	H
1-43.	Me	MeO	MeO	Me	Me	egyszeres kötés	Na
1-44.	Me	MeO	MeO	Me	Me	-CH ₂ -	H

1. táblázat (folytatás)

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	W	Z
1-45.	Me	MeO	MeO	Me	Me	-CH ₂ -	Na
1-46.	Me	MeO	MeO	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
1-47.	Me	MeO	MeO	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-48.	Me	MeO	MeO	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
1-49.	Me	MeO	MeO	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-50.	Me	MeO	MeO	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
1-51.	Me	MeO	MeO	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	Na
1-52.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	egyszeres kötés	H
1-53.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	egyszeres kötés	Na
1-54.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	-CH ₂ -	H
1-55.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	-CH ₂ -	Na
1-56.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	-(CH ₂) ₂ -	H
1-57.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-58.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	-(CH ₂) ₃ -	H
1-59.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-60.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	-(CH ₂) ₄ -	H
1-61.	Me	MeO	MeO	Ac	Ac	-(CH ₂) ₄ -	Na
1-62.	Me	Me	Me	Nic	Nic	-(CH ₂) ₂ -	H
1-63.	Me	Me	Me	Nic	Nic	-(CH ₂) ₃ -	H

2. táblázat

A vegyület száma	R ¹	Y ¹	Y ²	W	Z
2-1.	H	H	H	-CH ₂ -	H
2-2.	Me	H	H	-CH ₂ -	H
2-3.	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
2-4.	H	Me	Me	-CH ₂ -	H
2-5.	H	Me	Me	-CH ₂ -	Na
2-6.	Cl	Me	Me	egyszeres kötés	H
2-7.	Cl	Ac	Ac	egyszeres kötés	H
2-8.	Cl	Ac	Ac	-CH ₂ -	H
2-9.	Cl	Ac	Ac	-(CH ₂) ₂ -	H
2-10.	Cl	Ac	Ac	-(CH ₂) ₃ -	H
2-11.	Cl	Ac	Ac	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	H
2-12.	Me	Me	Me	-CH ₂ -	H
2-13.	Me	Me	Me	-CH ₂ -	Na
2-14.	H	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
2-15.	H	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
2-16.	H	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
2-17.	H	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
2-18.	H	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
2-19.	H	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	Na
2-20.	H	Me	Me	-(CH ₂) ₅ -	H

2. táblázat (folytatás)

A vegyület száma	R ¹	Y ¹	Y ²	W	Z
2-21.	H	Me	Me	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	H
2-22.	H	Nic	Nic	-(CH ₂) ₂ -	H
2-23.	H	Nic	Nic	-(CH ₂) ₃ -	H

3. táblázat

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	W	Z
3-1.	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
3-2.	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
3-3.	Me	Me	Me	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H
3-4.	Me	Me	Me	Me	Me	-CH ₂ -	H
3-5.	Me	Me	Me	Ac	Ac	-(CH ₂) ₂ -	H
3-6.	Me	-CH=CH-CH=CH-		Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
3-7.	Me	-CH=CH-CH=CH-		Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
3-8.	Me	-CH=CH-CH=CH-		Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H

A táblázatokban felsorolt vegyületek közül előnyösek a következők:

- 1-7. 5-{4-[3-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion;
 1-14. 5-[4-(2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benzil-oxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó;
 1-17. 5-{4-[3-(2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion;
 1-18. 5-{4-[3-(2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó;
 1-20. 5-{4-[4-(2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-butoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó;
 1-23. 5-[4-(2,5-diacetoxi-3,4,6-trimetil-fenoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion;
 1-27. 5-{4-[2-(2,5-diacetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion;
 1-30. 5-{4-[3-(2,5-diacetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó;
 1-47. 5-{4-[2-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-fenil)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó;
 1-49. 5-{4-[3-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-fenil)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó;
 1-50. 5-{4-[4-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-fenil)-butoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion;
 1-51. 5-{4-[4-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-fenil)-butoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó;
 2-4. 5-[4-(2,7-dimetoxi-naftil-metoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion;
 2-5. 5-[4-(2,7-dimetoxi-naftil-metoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó;
 2-12. 5-[4-(2,7-dimetoxi-8-metil-naftil-metoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion;
 2-14. 5-{4-[2-(2,7-dimetoxi-naftil)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion és

2-15. 5-{4-[2-(2,7-dimetoxi-naftil)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó.

- Ezek közül a vegyületek közül is különösen előnyösek az 1-18., 1-27., 2-4. és 2-14. vegyületek, továbbá a legelőnyösebbek az 1-18. és 2-14. vegyületek.

- A találmány szerinti vegyületek az ilyen típusú vegyületek előállítására a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például előállíthatjuk a találmány szerinti vegyületeket a következőkben ismertetésre kerülő A-H. eljárásokkal.

A. eljárás

- Az A. eljárás során a 139 421 számú európai közre-bocsátási iratban, illetve az ennek megfelelő Sho 60-51189 számú japán közre-bocsátási iratban (Kokai) ismertetett módon járunk el. Az előállítani kívánt I általános képletű vegyületeket tehát úgy állítjuk elő, hogy valamely II általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, Y¹, Y² és W jelentése a korábban megadott, míg A jelentése karboxil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil- vagy -COOM általános képletű csoport, M jelentése fématom ekvivalens mennyiségben és X jelentése halogénatom – tiokarbamidral reagáltatunk, majd egy így kapott III általános képletű köztterméket – a képletben R¹, R², R³, Y¹, Y² és W jelentése a korábban megadott – hidrolizálunk, például az említett európai közre-bocsátási iratban ismertetett módszerrel.

- A kiindulási anyagként használt II általános képletű vegyületek ugyancsak előállíthatók az előzőekben említett közre-bocsátási iratban ismertetett módon, közelebbről a kiindulási vegyületekként használt α-halogén-karbonsavak vonatkozásában ismertetett módon és/vagy a referenciapéldákban ismertetett módon.

- „A” jelentésében az alkoxi-karbonil-csoportra például képpen megemlíthetjük a metoxi-karbonil-, etoxi-

karbonil-, izopropoxi-karbonil- vagy butoxi-karbonil-csoportot. A $-COOM$ általános képletű csoportban M jelentésére példaképpen megemlíthetjük a nátriumot, káliumot, kalciumot vagy alumíniumot, vagy pedig egy ekvivalens kationt, így például ammóniumiont. X halogénatomként például klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A II általános képletű vegyületek tiokarbamidral végzett reagáltatását rendszerint és előnyösen oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási vegyületekre, továbbá legalább egy bizonyos mértékben képes oldani azokat. A célszerűen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alkoholokat, így például a metanolt, etanolt, propanolt, butanolt vagy etilén-glikol-monometil-étert; étereket, így például a tetrahidrofuránt vagy dioxánt; ketonokat, így például az acetont; szulfoxidokat, így például a dimetil-szulfoxidot vagy szulfolánt; és amidokat, különösen zsírsav amidokat, így például a dimetil-formamidot vagy dimetil-acetamidot. A II általános képletű vegyületnek a tiokarbamidra vonatkoztatott molarányát illetően sincs különösebb megkötés, de előnyösen a reagáltatást a II általános képletű vegyületre vonatkoztatva a tiokarbamid csekély moláris fölöslege jelenlétében hajtjuk végre. Még inkább előnyös egy mol II általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1–2 mol tiokarbamidot használni.

A reagáltatást széles hőmérséklet-tartományban végrehajtjuk, a pontos reakció-hőmérséklet nem lényeges. Az előnyös reakció-hőmérséklet számos tényezőtől, különösen a kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott oldószertől függően változhat. Általában célszerűen az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten dolgozhatunk, vagy 80 °C és 150 °C közötti hőmérsékleteken. A reagáltatáshoz szükséges idő is széles határok között változhat, különösen a reakció-hőmérséklettől, a kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott oldószertől függően. Általában azonban a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett egy óra és néhányszor tíz óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

Ezután egy így kapott III általános képletű vegyületet hidrolizálhatunk úgy, hogy egy alkalmas oldószerben víz és egy szerves sav, így például ecetsav vagy egy ásványi sav, így például kénsav vagy hidrogén-klorid jelenlétében hevítjük. A reagáltatást rendszerint és előnyösen oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, továbbá legalább egy bizonyos mértékben képes oldani azokat. A célszerűen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk szulfoxidokat, így például a szulfolánt; és alkoholokat, így például a metanolt, etanolt vagy etilén-glikol-monometil-étert. A felhasznált sav mennyisége rendszerint és előnyösen egy mol III általános képletű vegyületre vonatkoztatva 0,1–10 mol, előnyösebben 0,2–3 mol. A III általános képletű vegyület moláris mennyiségére vonatkoztatva a vizet vagy egy vizes oldószert rendszerint nagy fölöslegben adagolunk.

A reagáltatást széles hőmérséklet-tartományban végrehajtjuk, a pontos reakció-hőmérséklet nem lényeges. Általában célszerűen 50 °C és 100 °C közötti hőmérsékleteken dolgozunk. A reagáltatáshoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakció-hőmérséklettől, a kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott oldószer jellegétől függően. Általában azonban az előbbieken említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett néhány óra és néhányszor 10 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

A hidrolizálás után Y^1 és Y^2 az I általános képletű vegyületben rendszerint hidrogénatomot vagy egy megfelelő alkilcsoportot jelent. Ha Y^1 és Y^2 jelentése egyaránt acilcsoport, akkor ezek érintetlenül maradhatnak a reakciókörülmények megválasztásától függően.

B. eljárás

A B. eljárás során a J. Med. Chem., 1538 (1991) szakirodalmi helyen ismertetett módon, illetve az A. reakcióvázlatban bemutatott módon járunk el. Ebben a reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 és W jelentése a korábban megadott, míg R^6 jelentése hidrogénatom vagy egy védőcsoport.

A kiindulási anyagként használt IV általános képletű alkoholok előállíthatók például a J. Am. Chem. Soc., 64, 440 (1942), J. Am. Chem. Soc., 94, 227 (1972), J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1591 (1983) vagy J. Takeda Res. Lab., 45, 3. és 4. számok, 73 (1986) szakirodalmi helyeken, illetve a Sho 58–83698 és 58–174342 számú japán közrebocsátási iratokban (Kokai) ismertetett módon. Az előállítani kívánt VI általános képletű vegyületek ezekből a IV általános képletű vegyületekből, illetve az adott esetben védett V általános képletű tiazolidin-származékból dehidratálós kondenzációs reakcióban, például az úgynevezett Mitsunobu-reakcióban [lásd Fieser és Fieser: „Reagents for Organic Synthesis” 6. kötet 645. oldal, a könyv megjelent a Wiley-Interscience Publication kiadó gondozásában John Wiley és fiai szerkesztésében] állíthatók elő.

A reagáltatást rendszerint és előnyösen egy oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, továbbá legalább egy bizonyos mértékben képes oldani azokat. A célszerűen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk aromás szénhidrogéneket, így például benzolt vagy toluolt; alifás szénhidrogéneket, így például a hexánt vagy heptánt; étereket, így például tetrahidrofuránt vagy dioxánt; halogénezett szénhidrogéneket, különösen halogénezett alifás szénhidrogéneket, így például metilén-kloridot; és szulfoxidokat, így például a dimetil-szulfoxidot. A V általános képletű vegyületre vonatkoztatva a IV általános képletű vegyület molaránya nem különösebben lényeges, azonban előnyösen egy mol IV általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1–3 mol V általános képletű vegyületet használunk.

A reagáltatást széles hőmérséklet-tartományban végrehajtjuk, a pontos reakció-hőmérséklet nem lényeges. Általában célszerűen –20 °C és 150 °C közötti hőmérsékleteken dolgozunk. A reagáltatáshoz szüksé-

ges idő széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakció-hőmérséklettől, a kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott oldószertől függően. Általában azonban az előzőekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett 10 perc és néhányszor 10 óra elegendő időnek bizonyul.

Ha egy ilyen módon előállított VI általános képletű vegyület védőcsoportot, így például tritilcsoportot hordoz, akkor kívánatos lehet a védőcsoport lehasítása egy szerves savval, például egy trifluor-ecetsavval végzett kezelés útján, amikor a megfelelő I általános képletű vegyületet kapjuk. A reagáltatást rendszerint és előnyösen oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, továbbá legalább egy bizonyos mértékben képes oldani azokat. A célszerűen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk éterek, így például a tetrahidrofuránt vagy dioxánt; és halogénezett szénhidrogéneket, különösen halogénezett alifás szénhidrogéneket, így például a metilén-kloridot. 1 mol VI általános képletű vegyületre vonatkoztatva a trifluor-ecetsav mennyisége 0,5 mol és nagy fölösleg között változhat.

A reagáltatást széles hőmérséklet-tartományban végrehajthatjuk, a pontos reakció-hőmérséklet nem lényeges.

Az előnyös hőmérsékletet a kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott oldószertől függően választjuk meg. Általában célszerűen -20°C és 40°C közötti hőmérsékleteken dolgozunk. A reagáltatáshoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakció-hőmérséklettől, a kiindulási anyag jellegétől és az alkalmazott oldószertől függően. Általában azonban a reagáltatáshoz a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett néhány perc és néhányszor 10 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

C. eljárás

A C. eljárás során az I általános képletű vegyületek előállítása céljából egy, a B. eljárásnál ismertetett IV általános képletű vegyületet először egy reakcióképes észterszármazékká vagy halogénezett származékká alakítjuk, vagy az utóbbiak valamelyikét egy V általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Az első lépésben tehát egy IV általános képletű vegyületet egy reakcióképes észterszármazékká, például metán-szulfonáttá, benzol-szulfonáttá vagy toluol-szulfonáttá alakítjuk át ismert módon, vagy pedig egy halogénezett származékot, így például egy kloridot, bromidot vagy jodidot állítunk elő ugyancsak ismert módon. Az I általános képletű célvegyületek ezután előállíthatók úgy, hogy egy így kapott reakcióképes észterszármazékot vagy halogénezett származékot egy V általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

Az utóbbi reagáltatást rendszerint és előnyösen egy bázis jelenlétében, így például egy szervetlen bázis, például egy alkálifém-karbonát (így például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát), alkálifém-hidroxid (így például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid), alkálifém-alkoholát, így például nátrium-metilát, nátrium-etilát

vagy kálium-terc-butilát; vagy egy fém-hidrid, így például nátrium-hidrid, kálium-hidrid vagy lítium-hidrid jelenlétében hajtjuk végre. A reagáltatást rendszerint és előnyösen oldószerben végezzük. Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, továbbá legalább egy bizonyos mértékben képes oldani azokat. Az előnyösen alkalmazandó oldószer jellege az alkalmazott bázis jellegétől függ. Általában oldószerként célszerűen használhatunk aromás szénhidrogéneket, így például benzolt, toluolt vagy xilolt; éterekeket, így például dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; amidokat, különösen zsírsav-amidokat, így például dimetil-formamidot vagy dimetil-acetamidot; és szerves kénvegyületeket, így például dimetil-szulfoxidot vagy szulfolánt. Ezek közül előnyösen tartjuk az amidokat. Az V általános képletű vegyületek molaránya a bázishoz képest rendszerint 0,5:1 és 5:1 között, előnyösebben 1:1 és 3:1 között változhat. Az V általános képletű vegyület molaránya a reakcióképes észterszármazékhoz vagy a halogénezett származékokhoz 0,5:1 és 4:1 között, előnyösebben 1:1 és 3:1 között változhat. A reagáltatást széles hőmérséklet-tartományban végrehajthatjuk, a pontos reakció-hőmérséklet nem lényeges. Az előnyös reakció-hőmérséklet függ a kiindulási anyagok, a bázis és az oldószer jellegétől. Általában célszerűen 0°C és 50°C , előnyösebben 5°C és 20°C közötti hőmérsékleteken dolgozunk. A reagáltatáshoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakció-hőmérséklettől, a kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott oldószertől függően. Általában azonban az előzőekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett néhány perc és néhányszor 10 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

Kívánt esetben a védőcsoportot a B. eljárásnál ismertetett módon eltávolíthatjuk.

D. eljárás (oltalmi körön kívüli eljárás)

Ennél az eljárásnál az I általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a 306 228 számú európai közrebocsátási iratban ismertetett, illetve a B reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 és W jelentése a korábban megadott.

E reakcióvázlat értelmében tehát egy VII általános képletű, az említett európai közrebocsátási iratban ismertetett módon előállítható aldehidszármazékot a VIII képletű tiazolidin-2,4-dionnal reagáltatunk, majd egy így kapott Ia általános képletű vegyületet redukálunk.

Alternatív módon az Ia általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy a következőkben ismertetésre kerülő E eljárásnál részletezett reakciókörülmények között valamely X általános képletű vegyületet cérium-ammónium-nitráttal (rövidítve: CAN) oxidálunk, majd egy így kapott XI általános képletű benzilidénszármazékot nátrium-bór-hidriddel redukálunk, a kapott XII általános képletű vegyületet pedig a következőkben ismertetésre kerülő F eljárásnál leírt módon acilezzük vagy alkilezzük, egy Ia általános képletű vegyületet kapva. A XII általános képletű vegyületek előállítását a C. reakcióvázlatban be is mutatjuk. Ebben a reakció-

vázlatban R^1 , R^2 , R^3 és W jelentése a korábban megadott, míg Y^3 és Y^4 jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, előnyösen 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, például az R^1 jelentése kapcsán említett alkilcsoportok valamelyike, különösen előnyösen metilcsoport.

E. eljárás

Ennél az eljárásnál az Y^1 és Y^2 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek állíthatók elő a C. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 , Y^3 , Y^4 és W jelentése a korábban megadott.

A D. reakcióvázlat E1. lépésében valamely, Y^3 és Y^4 helyén egyaránt rövid szénláncú alkilcsoportot, különösen metilcsoportot tartalmazó X általános képletű vegyületet oxidálásnak vetünk alá cérium-ammónium-nitráttal a Fieser és Fieser által a „Reagents for Organic Synthesis” című könyv 7. kötetének 55. oldalán (a könyv megjelent a Wiley-Interscience Publication kiadó gondozásában John Wiley és fiai szerkesztésében) leírt módon. Az oxidáláshoz rendszerint és előnyösen oldószert használunk. Az e célra alkalmazható oldószert jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási vegyületekre, továbbá legalább egy bizonyos mértékben képes oldani azokat. A célszerűen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetjük a vizet; nitrileket, például az acetonitrilt; ketonokat, például az acetont; és ezek közül az oldószerek közül bármelyik kettő vagy több elegyeit. A cérium-ammónium-nitrát mennyisége sem lényeges, de előnyösen 1 mol X általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1–10 mol cérium-ammónium-nitrátot használunk. A reagáltatást széles hőmérséklet-tartományban végrehajthatjuk, a pontos reakció-hőmérséklet nem lényeges. Az előnyös reakció-hőmérsékletet a kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott oldószertől függően választhatjuk meg. Általában célszerűen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleteken dolgozunk. A reagáltatáshoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakció-hőmérséklettől, a kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott oldószertől függően. Általában azonban a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett néhány perc és néhányszor 10 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

Ezután egy XIV általános képletű vegyületet állítunk elő úgy, hogy XIII általános képletű vegyületet az E2. lépésben redukálásnak, például katalitikus redukálásnak vetünk alá, vagy egy redukálószerrel, például egy hidriddel (így például nátrium-bór-hidriddel) vagy fémmel (így például cinkkel vagy vassal) redukáljuk.

Kívánt esetén a kiindulási vegyületet először cérium-ammónium-nitráttal oxidálásnak vethetjük alá, például az E. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 , Y^3 , Y^4 és W jelentése a korábban megadott, míg Bz jelentése benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport. Így például ez a módszer alkalmazható olyan XV általános képletű vegyületre, azaz olyan IV általános képletű vegyületre, amelynél a hidroxilcsoport benzilcsoporttal védett.

F. eljárás

Ezzel az eljárással Y^1 és Y^2 helyén egyaránt acilcsoportot hordozó I általános képletű vegyületeket állítunk elő. Ennek során valamely XIV általános képletű kinon- vagy naftokinonszármazékot – mely vegyületek előállíthatók a fenti E. eljárásban bemutatott módon – adott esetben a reakcióelegyből való elkülönítése után vagy elkülönítése nélkül szokásos módon acilezésnek vetünk alá, amikor egy, a X általános képletű vegyületnek megfelelő, azonban Y^3 és Y^4 jelentésében az alkilcsoportok helyett acilcsoportot hordozó vegyületet kapunk.

Ezt az acilezési eljárást felhasználhatjuk a kiindulási vegyületek előállításánál is, például az F. reakcióvázlatban bemutatott módon. Az F. reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 , Y^3 , Y^4 és W jelentése a korábban megadott, X jelentése halogénatom, például klór-, bróm- vagy jódatom, továbbá Y^5 és Y^6 azonos vagy eltérő jelentéssel, előnyösen azonos jelentéssel Y^1 és Y^2 jelentésén belül megadott acilcsoportot jelent.

Az F. reakcióvázlat F1. lépésében egy, Y^3 és Y^4 helyén egyaránt rövid szénláncú alkilcsoportot, közelebbről metilcsoportot hordozó XVII általános képletű vegyületet az E. eljárásban ismertetett módon kezelünk, amikor egy megfelelő XVIII általános képletű vegyületet kapunk. Ezt azután az E. eljárásnál ugyancsak ismertetett módon redukáljuk, amikor egy XIX általános képletű vegyületet kapunk. Az utóbbi vegyületet ezt követően acilezzük, egy megfelelő XX általános képletű vegyületet kapva.

Az acilezést végrehajthatjuk a XIX általános képletű vegyületek elkülönítése után egy elkülönítésük nélkül. Ha az acilezést a XIX általános képletű vegyületek elkülönítése nélkül hajtjuk végre, akkor a XX általános képletű vegyületek előállíthatók a XVIII általános képletű vegyületeknek egy fémmel, például cinkkel vagy vassal egy acilezőszer, így például egy savanhidrid (például ecetsavanhidrid), vagy egy halogénezett acilvegyület (így például acetyl-klorid) jelenlétében végzett redukálása útján. A reagáltatást rendszerint és előnyösen oldószert jelenlétében hajtjuk végre. Az e célra alkalmazható oldószert jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási vegyületekre, továbbá legalább egy bizonyos mértékben képes oldani azokat. A célszerűen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk szerves savakat, így például ecetsavat vagy propionsavat; és szerves bázisokat, így például a piridint.

G. eljárás

A G. eljárás értelmében Z helyén például nátriumatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek állíthatók elő úgy, hogy egy megfelelő, Z helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületet egy alkalmas bázissal reagáltatunk szokásos módon. Az e célra alkalmazható bázis jellegét illetően nincs különösebb megkötés. Az ilyen bázisokra példaképpen megemlíthetjük a nátrium-hidroxidot; alkoholátokat, így például a nátrium-metilátot vagy nátrium-etilátot; és szerves savak nátriumsóit, így például a 2-etil-hexán-karbonsav-nátrium-sót. A reagáltatást rendszerint és előnyösen oldószert je-

lenlétében hajtjuk végre. Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, továbbá legalább egy bizonyos mértékben képes oldani azokat. Az előnyösen alkalmazható oldószer jellege az alkalmazott bázis jellegétől függ, de a célszerűen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk rövid szénláncú alkoholokat, így például a metanolt vagy etanolt; észtereket, így például etil-acetátot vagy propil-acetátot; étereket, így például a tetrahidrofuran vagy a dioxánt; a vizet; és ezek közül az oldószerek közül bármely kettő vagy több elegyeit.

A nátriumsókra a fentiekben ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő más fémekkel, így például káliummal vagy kalciummal alkotott sók, továbbá bázikus aminosavakkal vagy más szerves bázisokkal alkotott megfelelő sók.

H. eljárás (oltalmi körön kívüli eljárás)

Ezt az eljárást olyan I általános képletű vegyületek előállítására alkalmazhatjuk, amelyeknél R² és R³ együtt 1–4 szubsztituenset, és pedig a korábbiakban definiált és példákkal illusztrált A szubsztituensek alkotta csoportból megválasztott szubsztituenset hordozó benzolgyűrűt jelent, és W jelentése egyszeres kötés. Az eljárást a G. reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban R¹, R², R³ és X jelentése a korábban megadott. Az első lépés szerinti reagáltatást rendszerint és előnyösen egy bázis jelenlétében a XXII képletű 5-(4-hidroxi-benzil)-tiazolidin-2,4-dion egy alkálifémsójának, például nátriumsójának jelenlétében hajtjuk végre. A reagáltatáshoz felhasznált bázis és oldószer, továbbá a reakció-hőmérséklet és a reagáltatáshoz szükséges idő hasonlóak a C. eljárás megfelelő paramétereikhez.

Alternatív módon egy XXI általános képletű vegyületet 4-hidroxi-nitrobenzollal vagy ennek valamelyik sójával reagáltathatunk, majd egy így kapott 3-halogén-2-(4-nitro-fenoxi)-1,4-naftokinonszármazékot egy II általános képletű vegyülettel alakíthatunk az A. eljárásnál említett szakirodalmi publikációban ismertetett módszerrel. Ezt követően ugyancsak az A. eljárásnál ismertetett módon a II általános képletű vegyületeket I általános képletű vegyületekké alakíthatjuk az A. eljárásnál ismertetett reakciókörülmények között.

Az előzőekben ismertetett eljárások bármelyikének befejezése után az előállítani kívánt vegyületeket a reakcióelegyből ismert módon különíthetjük el, kívánt esetben továbbá ismert módon további tisztításnak vethetjük alá. A tisztítást végrehajthatjuk különböző kromatográfias módszerekkel, így például oszlopkromatográfiával, vagy pedig átkristályosítással vagy átcsapással. Egy ilyen elkülönítési módszert például úgy hajthatunk végre, hogy a reakcióelegyet oldószerekkel extraháljuk, az extraktumból az oldószert ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, tiszta állapotú célvegyületet kapva.

Továbbá ha egy így kapott termék különböző izomerek elegye, akkor az egyes izomerek elkülöníthetők hagyományos módon egy megfelelő lépésben.

A találmány szerinti tiazolidinszármazékok kiváló hipoglükémiás hatásúak, és ugyanakkor egyedülállóan

jó gátló hatást mutatnak hepatikus glükoneogenezissel szemben genetikai úton cukorbeteggé tett állatokkal dolgozó kísérleti rendszerben. Így feltételezhető, hogy a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók diabetes, diabetikus szövődmények, hiperlipidémia, hiperlipoperoxidémia, elhízással kapcsolatos magas vérnyomás és osteoporosis kezelésére és/vagy megelőzésére.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók a legkülönbözőbb formában, a kezelendő megbetegedéstől és a beteg állapotától függően. Így például a találmány szerinti vegyületek beadhatók orálisan megfelelő készítmények, így például tabletták, kapszulák, szemcsés készítmények, porok vagy szirupok formájában; vagy parenterális beadás esetén például injekciók (intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután), cseppinfúziós készítmények vagy kúpok formájában. A találmány szerinti vegyületekkel készíthetők szemcseppek vagy szemkenőcsök az optalmikus nyálkahártya kezelésére. Az említett készítményeket kivétel nélkül ismert módon állíthatjuk elő úgy, hogy a hatóanyagot szokásos hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal, így például hígítóanyaggal, kötőanyaggal, szétesést elősegítő anyaggal, csúszatóval, ízesítőszerekkel, szolubilizálószerekkel, szuszpendálószerekkel, emulgeálószerekkel vagy bevonószerekkel keverjük össze. Bár a konkrét esetben alkalmazott dózis számos tényezőtől, így a beteg szimptomáitól, korától és testtömegétől, továbbá a kezelendő vagy megelőzendő megbetegedés jellegétől és súlyosságától, a beadás módjától és a készítmény formájától függ, diabetes, diabetikus szövődmények és/vagy hiperlipidémia kezelése esetén a napi dózis 1 mg és 1000 mg közötti felnőtt ember esetében, és ez a hatóanyag-mennyiség beadható egyszerre vagy megosztva.

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatékonyságának bemutatását szolgálja a következő kísérleti példa.

Hipoglükémiás hatás

Kísérleti állatként KK-törzsbeli, 40 g körüli tömegű, diabetesben szenvedő hím egereket használunk. Mind-egyik állatnak orálisan 50 mg/testtömeg-kg dózisban beadunk egy kísérleti vegyületet, majd az állatokat 18 órán át szabadon táplálkozni hagyjuk. Ezt követően a farki vénából érzéstelenítés nélkül vért veszünk, majd a vérben a glükózszintet (angolszász rövidítéssel: BGL) meghatározzuk a Mitsubishi Kasei Co. japán cég által GL-202 márkanéven forgalmazott glükózanalizáló berendezés segítségével.

A vér glükózszintjét csökkentő képességet a következő egyenlet alapján számítjuk ki:

$$\text{a vér glükózszintjét csökkentő képesség (\%)} = \frac{[(BGL_s - BGL_i)/BGL_s] \cdot 100}{\text{ahol:}}$$

BGL_s az oldószerekkel kezelt csoportban a BGL; és BGL_i a kísérleti vegyülettel kezelt csoportban a BGL.

A kapott eredményeket a következő táblázatban adjuk meg. Ebben a táblázatban a kísérleti vegyületeket azon példa sorszámaival azonosítjuk, amelyben előállításra kerültek.

Kontrollvegyületeként ebben a kísérletsorozatban a következő vegyületeket használtuk:

a 441 605 számú európai közrebocsátási irat 1. példájában ismertetett 5-{4-[2-metil-2-hidroxi-4-(3,5,6-trimetil-1,4-benzokinin-2-il)-butoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion, azaz az 1. kontrollvegyület; és

a 441 605 számú európai közrebocsátási irat 3. példájában ismertetett 5-{4-[4-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetil-fenil)-2-hidroxi-2-metil-butoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion, azaz a 2. kontrollvegyület.

Táblázat

Kísérleti vegyület	BGL-csökkentő képesség (%)
7. példa szerinti vegyület	24,0
9. példa szerinti vegyület	28,8
10. példa szerinti vegyület	46,0
12. példa szerinti vegyület	24,0
16. példa szerinti vegyület	20,2
18. példa szerinti vegyület	22,0
19. példa szerinti vegyület	26,6
21. példa szerinti vegyület	33,4
23. példa szerinti vegyület	24,4
31. példa szerinti vegyület	32,9
33. példa szerinti vegyület	28,4
34. példa szerinti vegyület	40,0
1. kontrollvegyület	-0,5
2. kontrollvegyület	10,4

Miként a táblázat eredményeiből látszik, a találmány szerinti vegyületeknek sokkal nagyobb a hatása, mint a technika állása szerint ismert vegyületeknek.

A találmány szerinti vegyületek előállítását a következő példákban, míg egyes kiindulási vegyületek előállítását a következőkben ismertetésre kerülő referenciapéldákban ismertetjük.

1. példa

5-{4-(2,4,5-Trimetil-3,6-dimetoxi-fenoxi)-benzil}-tiazolidin-2,4-dion (1-11. vegyület)

5,7 g, az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 2-bróm-3-[4-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenoxi)-fenil]-propionsav-butyl-észter, 1,2 g tiokarbamid és 10 ml szulfolán keverékét nitrogéngáz-atmoszférában 120 °C-on 5 órán át hevítjük, majd 20 ml etilén-glikolmonometil-étert és 10 ml 2N vizes sósavoldatot adunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet ezután 100 °C-on 5 órán át melegítjük, majd vízbe öntjük, és a vizes elegyet benzollal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mosuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként benzol és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 4,7 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér üveges por formájában, amely 47-50 °C-on meglágyul.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid, δ , p.p.m.):

1,97 (3H, szingulett);
2,11 (3H, szingulett);
2,15 (3H, szingulett);
3,04 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
3,32 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
3,54 (3H, szingulett);
3,61 (3H, szingulett);
4,85 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);
6,70 (2H, dublett, J=8 Hz);
7,15 (2H, dublett, J=8 Hz);

2. példa

5-{4-[2-(2,4,5-Trimetil-3,6-dimetoxi-fenil)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion (1-15. vegyület)

Jeges hűtés közben nitrogéngáz-atmoszférában 3,5 g 2-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenil)-etanol, 7,3 g, a 23. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 5-(4-hidroxi-benzil)-3-(trifenil-metil)-tiazolidin-2,4-dion és 4,9 g trifenil-foszfin 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk cseppenként 3,2 g azo-dikarbonsav-dietil-észtert, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a kapott vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így olajos köztitermékként 5-{4-[2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenil)-etoxi]-benzil}-3-(trifenil-metil)-tiazolidin-2,4-diont kapunk. Ebből a köztitermékből 7,9 g-hoz jeges hűtés közben hozzáadunk 50 ml trifluor-ecetsavat, majd az így kapott keverékét 1 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot kétszer telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 3,6 g mennyiségben cím szerinti vegyületet kapjuk, amely 44-45 °C-on lágyul meg.

3. példa

5-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion (1-17. vegyület)

Jeges hűtés közben 3,45 g nátrium-hidrid (55 tömeg%-os ásványolajos diszperzió formájában, amelyet előzetesen kétszer vízmentes hexánnal mostunk) 80 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához hozzáadunk kis adagokban 8,01 g 5-(4-hidroxi-benzil)-tiazolidin-2,4-diont, majd az így kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez cseppenként hozzáadjuk 13,73 g, a 15. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 3-(2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propil-jodid 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten másfél órán át keverjük, majd 300 ml jeges vízbe öntjük. Az így kapott

vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot kétszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradienseluálást végezve hexán és etil-acetát 3:1 és 2:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 6,7 mennyiségben a 111–113 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

4. példa

5-[4-(2,5-Dihidroxi-3,4,6-trimetil-fenoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion (1–1. vegyület)

Jeges hűtés közben 480 mg, a 2. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 5-[4-(3,5,6-trimetil-1,4-benzokinon-2-il-oxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion 8 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 50 ml nátrium-bór-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet hűtés közben híg vizes sósavoldatba öntjük, majd a kivált kristályokat kiszűrjük. Így 470 mg mennyiségben a 124–130 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. példa

5-[4-(2,4,5-Trimetil-3,6-dimetoxi-fenoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó (1–12. vegyület)

250 mg, az 1. példában ismertetett módon előállított 5-[4-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion, 2 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 35 mg nátrium-metilátot, majd ezt követően az oldószert eltávolítjuk a reakcióelegyből csökkentett nyomáson végzett desztillálás útján. Így 240 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olyan szintelen üveges por alakjában, amely 120–125 °C-on lágyul meg.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid, δ , p.p.m.):

- 1,98 (3H, szingulett);
- 2,11 (3H, szingulett);
- 2,15 (3H, szingulett);
- 2,63 (1H, dublettek dublettje, J=10 és 14 Hz);
- 3,33 (1H, dublettek dublettje, J=3 és 14 Hz);
- 3,56 (3H, szingulett);
- 3,61 (3H, szingulett);
- 4,14 (1H, dublettek dublettje, J=3 és 10 Hz);
- 6,64 (2H, dublett, J=8 Hz);
- 7,10 (2H, dublett, J=8 Hz).

6. példa

5-{4-[2-(2,4,5-Trimetil-3,6-dimetoxi-fenil)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion-nátriumsó (1–16. vegyület)

0,3 g, a 2. példában ismertetett módon előállított 5-{4-[2-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenil)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion 10 ml etil-acetáttal készült oldatához hozzáadunk 0,12 g 2-etil-hexán-karbonsav-nátriumsót, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a kapott kristályos maradékot 10 ml hexánnal mossuk. Így 252 mg mennyiségben a 165–170 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

7. példa

5-[4-(2,5-Diacetoxi-3,4,6-trimetil-fenoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion (1–23. vegyület)

340 mg, a 4. példában ismertetett módon előállított 5-[4-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetil-fenoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion 6 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 0,4 g ecetsavanhidridet és 0,3 g piridint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet benzollal hígítjuk, majd a hígított elegyet vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként benzol és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyet használva. Így 340 mg mennyiségben a 174–176 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

8–25. példák

Az 1–7. példákban ismertetett módszerekhez hasonló módon eljárva a következő 4. táblázatban felsorolt I–4 általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő. Ebben a képletben R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , n és Z jelentése a 4. táblázatban megadott. A „korábbi előállítási példa száma” megnevezésű oszlopban annak a példának a számát adjuk meg, amely példa szerinti eljárást alkalmazva állítható elő az adott vegyület.

Ebben és az ez után következő táblázatokban a következő rövidítéseket használjuk:

- Ac=acetil;
- Me=metil;
- MeO=metoxi;
- Nic=nikotinoil;
- (d)=bomláspont és
- (s)=lágyláspont.

4. táblázat

A példa száma	A vegyület száma	R^2	R^3	Y^1	Y^2	n	Z	Korábbi előállítási példa száma	Állapot vagy olvadáspont (°C)
8.	1–13.	Me	Me	Me	Me	1	H	3	* 178–180
9.	1–14.	Me	Me	Me	Me	1	Na	6	* fehér habszerű por
10.	1–18.	Me	Me	Me	Me	3	Na	6	231–233
11.	1–19.	Me	Me	Me	Me	4	H	3	89–91

4. táblázat (folytatás)

A példa száma	A vegyület száma	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	n	Z	Korábbi clóáallítási példa száma	Állapot vagy olvadáspont (°C)
12.	1–20.	Me	Me	Me	Me	4	Na	6	235–239
13.	1–44.	MeO	MeO	Me	Me	1	H	3	* fehér üveges por
14.	1–45.	MeO	MeO	Me	Me	1	Na	6	* fehér habszerű por
15.	1–46.	MeO	MeO	Me	Me	2	H	2	* fehér habszerű por
16.	1–47.	MeO	MeO	Me	Me	2	Na	6	181–185
17.	1–48.	MeO	MeO	Me	Me	3	H	3	* halványsárga olaj
18.	1–49.	MeO	MeO	Me	Me	3	Na	6	204–206
19.	1–50.	MeO	MeO	Me	Me	4	H	3	* színtelen olaj
20.	1–51.	MeO	MeO	Me	Me	4	Na	6	215–217
21.	1–27.	Me	Me	Ac	Ac	2	H	4 és 7	122–125
22.	1–29.	Me	Me	Ac	Ac	3	H	4 és 7	* fehér habszerű por
23.	1–30.	Me	Me	Ac	Ac	3	Na	6	152–155
24.	1–31.	Me	Me	Ac	Ac	4	H	4 és 7	* fehér habszerű por
25.	1–32.	Me	Me	Ac	Ac	4	Na	6	205–209

* a 8. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ, p.p.m., CDCl₃):

2,20 (3H, szingulett);
 2,22 (3H, szingulett);
 2,29 (3H, szingulett);
 3,12 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
 3,48 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
 3,68 (3H, szingulett);
 3,69 (3H, szingulett);
 4,52 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);
 5,05 (2H, szingulett);
 6,98 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,17 (2H, dublett, J=9 Hz) és
 8,14 (1H, széles szingulett).

* a 9. példa szerinti vegyület NMR-spektruma lényegében azonos a 8. példa szerinti vegyület NMR-spektrumával

* a 13. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ, p.p.m., CDCl₃):

2,25 (3H, szingulett);
 3,13 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 9 Hz);
 3,48 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 4 Hz);
 3,81 (3H, szingulett);
 3,83 (1H, szingulett);
 3,92 (3H, szingulett);
 3,94 (3H, szingulett);
 4,52 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 4 Hz);
 5,01 (2H, szingulett);
 6,98 (2H, dublett, J=9 Hz);

7,18 (2H, dublett, J=9 Hz) és
 8,07 (1H, széles szingulett).

35 * a 14. példa szerinti vegyület NMR-spektruma lényegében azonos a 13. példa szerinti vegyület NMR-spektrumával

* a 15. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ, p.p.m., CDCl₃):

40 2,23 (3H, szingulett);
 3,0–3,2 (3H, multiplett);
 3,44 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 4 Hz);
 3,79 (3H, szingulett);
 3,87 (3H, szingulett);
 3,91 (3H, szingulett);
 45 3,92 (3H, szingulett);
 4,03 (2H, tripllett, J=7 Hz);
 4,50 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 4 Hz);
 6,87 (2H, dublett, J=8 Hz);
 7,13 (2H, dublett, J=8 Hz) és
 50 8,14 (1H, széles szingulett).

* a 17. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ, p.p.m., CDCl₃):

55 1,85–2,05 (2H, multiplett);
 2,17 (3H, szingulett);
 2,76 (2H, tripllett, J=8 Hz);
 3,11 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 9 Hz);
 3,45 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 4 Hz);
 3,78 (3H, szingulett);
 3,82 (3H, szingulett);
 60 3,89 (3H, szingulett);

- 3,91 (3H, szingulett);
 3,99 (2H, triplett, J=7 Hz);
 4,50 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 4 Hz);
 6,85 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,14 (2H, dublett, J=9 Hz) és
 8,30 (1H, széles szingulett).
- * a 19. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl₃):
- 1,63 (2H, multiplett);
 1,84 (2H, multiplett);
 2,17 (3H, szingulett);
 2,64 (2H, triplett, J=6 Hz);
 3,10 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 9 Hz);
 3,44 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 4 Hz);
 3,78 (3H, szingulett);
 3,81 (3H, szingulett);
 3,89 (3H, szingulett);
 3,90 (3H, szingulett);
 3,98 (2H, triplett, J=6 Hz);
 4,50 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 4 Hz);
 6,84 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,13 (2H, dublett, J=9 Hz) és
 7,92 (1H, széles szingulett).
- * a 22. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl₃):
- 1,92 (2H, triplett, J=6 Hz);
 2,03 (3H, szingulett);
 2,05 (3H, szingulett);
 2,07 (3H, szingulett);
 2,30 (3H, szingulett);
 2,34 (3H, szingulett);

- 2,69 (2H, multiplett);
 3,14 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
 3,45 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
 3,94 (2H, triplett, J=6 Hz);
 4,51 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);
 6,84 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,14 (2H, dublett, J=9 Hz) és
 7,83 (1H, széles szingulett).
- * a 24. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl₃):
- 1,61 (2H, multiplett);
 1,83 (2H, multiplett);
 2,03 (3H, szingulett);
 2,05 (3H, szingulett);
 2,08 (3H, szingulett);
 2,29 (3H, szingulett);
 2,35 (3H, szingulett);
 2,55 (2H, multiplett);
 3,11 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 9 Hz);
 3,45 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 4 Hz);
 3,95 (2H, triplett, J=6 Hz);
 4,50 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 4 Hz);
 6,83 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,13 (2H, dublett, J=9 Hz) és
 7,99 (1H, széles szingulett).

26–29. példák

- A 4., 6. és 7. példákban ismertetett módszerekhez hasonló módszerekkel állíthatók elő az I–5 általános képletű vegyületek. Ebben a képletben Y¹, Y², n és Z jelentése az 5. táblázatban megadott.

5. táblázat

A példa száma	A vegyület száma	Y ¹	Y ²	n	Z	Korábbi előállítási példa száma	Állapot vagy olvadáspont (°C)
26.	1–5.	H	H	2	H	4	118–121
27.	1–7.	H	H	3	H	4	* 116–120
28.	1–28.	Ac	Ac	2	Na	6	* 265–268 (d) fehér por
29.	1–65.	Nic	Nic	3	H	7	* 105–110

- * a 27. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):
- 1,75–1,9 (2H, multiplett);
 2,04 (6H, szingulett);
 2,06 (3H, szingulett);
 2,70 (2H, triplett, J=8 Hz);
 3,01 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
 3,30 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
 3,92 (2H, triplett, J=6 Hz);
 4,79 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);
 6,85 (2H, dublett, J=8 Hz);
 7,14 (2H, dublett, J=8 Hz);
 7,30 (1H, széles szingulett, eltűnik D₂O adagolása-kor);
 7,32 (1H, széles szingulett, eltűnik D₂O adagolása-kor) és
- 11,6–12,4 (1H, széles szingulett, eltűnik D₂O adagolásakor).
- * a 28. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):
- 1,98 (3H, szingulett);
 2,00 (3H, szingulett);
 2,10 (3H, szingulett);
 2,31 (3H, szingulett);
 2,36 (3H, szingulett);
 2,55–2,7 (1H, multiplett);
 2,75–3,05 (2H, multiplett);
 3,2–3,5 (1H, nem lett meghatározva);
 3,9–4,05 (2H, multiplett);
 4,05–4,15 (1H, multiplett);
 6,78 (2H, dublett, J=7 Hz) és
 7,09 (2H, dublett, J=7 Hz).

* a 29. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):

1,7–2,0 (2H, multiplett);
2,05 (3H, szingulett);
2,09 (3H, szingulett);
2,13 (3H, szingulett);
2,5–2,7 (1H, multiplett);
2,7–2,95 (1H, multiplett);
3,01 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
3,27 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
3,85–4,0 (2H, multiplett);
4,84 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);
6,55 (2H, dublett, J=9 Hz);

7,04 (2H, dublett, J=9 Hz);
7,6–7,75 (2H, multiplett);
8,45–8,6 (2H, multiplett);
8,9–9,0 (2H, multiplett);
5 9,3–9,4 (2H, multiplett) és
11,98 (1H, széles szingulett).

30–39. példák

10 A 2–7. példákban ismertetett módszerekhez hasonló módon állíthatjuk elő az I–6 általános képletű vegyületeket. Ebben a képletben R¹, Y¹, Y², n és Z jelentése a 6. táblázatban megadott.

6. táblázat

A példa száma	A vegyület száma	R ¹	Y ¹	Y ²	n	Z	Korábbi előállítás példák száma	Állapot vagy olvadáspont (°C)
30.	2–7.	Cl	Ac	Ac	0	H	7	* 94–98 (s)
31.	2–4.	H	Me	Me	1	H	3	* 66–76 (s) halványsárga por
32.	2–5.	H	Me	Me	1	Na	6	* 254–259 (d) halványsárga por
33.	2–12.	Me	Me	Me	1	H	3	* 70 (s) halványsárga por
34.	2–14.	H	Me	Me	2	H	2	* 60–65 (s) halványsárga por
35.	2–15.	H	Me	Me	2	Na	6	* 240–250 (s) tejfehér por
36.	2–16.	H	Me	Me	3	H	2	* 45–50 (s) halványsárga por
37.	2–17.	H	Me	Me	3	Na	6	* 251–254 (d) fehér por
38.	2–18.	H	Me	Me	4	H	2	* 37–42 (s) halványsárga por
39.	2–19.	H	Me	Me	4	Na	6	* 261–265 fehér por

* a 30. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):

2,21 (3H, szingulett);
2,55 (3H, szingulett);
3,10 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
3,3–3,4 (1H, nem lett meghatározva);
4,89 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);
6,84 (2H, dublett, J=8 Hz);
7,21 (2H, dublett, J=8 Hz);
7,67–7,75 (2H, multiplett);
7,95–8,1 (2H, multiplett) és
12,03 (1H, széles szingulett).

* a 31. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl₃):

3,12 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
3,46 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
3,94 (3H, szingulett);
3,98 (3H, szingulett);
4,51 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);

5,26 (2H, szingulett);
6,87 (1H, szingulett);
7,00 (2H, dublett, J=9 Hz);
7,16 (2H, dublett, J=9 Hz);
7,45–7,60 (2H, multiplett);
8,08 (1H, dublett, J=9 Hz);
8,16 (1H, széles szingulett) és
8,24 (1H, dublett, J=9 Hz).

50 * a 32. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):

2,71 (1H, dublettek dublettje, J=10 és 14 Hz);
3,33 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
3,87 (3H, szingulett);
3,95 (3H, szingulett);
4,22 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 10 Hz);
5,20 (2H, szingulett);
6,97 (1H, szingulett);
7,00 (2H, dublett, J=8 Hz);
7,15 (2H, dublett, J=8 Hz);

- 7,55 (1H, tripllett, J=8 Hz);
 7,61 (1H, tripllett, J=8 Hz);
 8,04 (1H, dublett, J=8 Hz) és
 8,16 (1H, dublett, J=8 Hz).
- * a 33. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3):
- 2,46 (3H, szingulett);
 3,13 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
 3,48 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
 3,88 (3H, szingulett);
 3,95 (3H, szingulett);
 4,52 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);
 5,24 (2H, szingulett);
 7,03 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,20 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,45–7,58 (2H, multipllett);
 8,07–8,16 (2H, multipllett) és
 8,42 (1H, széles szingulett).
- * a 34. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3):
- 3,10 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 9 Hz);
 3,28 (2H, tripllett, J=7 Hz);
 3,44 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 4 Hz);
 3,93 (3H, szingulett);
 3,98 (3H, szingulett);
 3,25 (2H, tripllett, J=7 Hz);
 4,49 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 4 Hz);
 6,71 (1H, szingulett);
 6,88 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,13 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,42–7,58 (2H, multipllett);
 7,99–8,12 (1H, széles szingulett);
 8,03 (1H, dublett, J=8 Hz) és
 8,22 (1H, dublett, J=8 Hz).
- * a 35. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):
- 2,63 (1H, dublettek dublettje, J=10 és 14 Hz);
 3,20 (2H, tripllett, J=7 Hz);
 3,31 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
 3,85 (3H, szingulett);
 3,94 (3H, szingulett);
 4,12 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
 4,25 (2H, tripllett, J=7 Hz);
 6,88 (2H, dublett, J=9 Hz);
 6,95 (1H, szingulett);
 7,10 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,48 (1H, tripllett, J=8 Hz);
 7,57 (1H, tripllett, J=8 Hz);
 7,98 (1H, dublett, J=8 Hz) és
 8,11 (1H, dublett, J=8 Hz).
- * a 36. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3):
- 2,12–2,25 (2H, multipllett);
 2,99 (2H, tripllett, J=8 Hz);
 3,10 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 9 Hz);
 3,45 (1H, dublettek dublettje, J=14 és 4 Hz);
 3,88 (3H, szingulett);
 3,90 (3H, szingulett);
 4,01 (2H, tripllett, J=6 Hz);
 4,50 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 4 Hz);
- 6,61 (1H, szingulett);
 6,86 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,14 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,40–7,57 (2H, multipllett);
 7,98–8,12 (1H, széles szingulett);
 8,02 (1H, dublett, J=9 Hz) és
 8,20 (1H, dublett, J=9 Hz).
- * a 37. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):
- 2,05–2,14 (2H, multipllett);
 2,63 (1H, dublettek dublettje, J=11 és 14 Hz);
 2,91 (2H, tripllett, J=8 Hz);
 3,31 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
 3,80 (3H, szingulett);
 3,87 (3H, szingulett);
 4,00 (2H, tripllett, J=6 Hz);
 4,11 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 11 Hz);
 6,80 (1H, szingulett);
 6,84 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,10 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,46 (1H, tripllett, J=8 Hz);
 7,55 (1H, tripllett, J=8 Hz);
 7,96 (1H, dublett, J=8 Hz) és
 8,10 (1H, dublett, J=8 Hz).
- * a 38. példa szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3):
- 1,84–1,93 (4H, multipllett);
 2,83–2,92 (2H, multipllett);
 3,10 (1H, dublettek dublettje, J=9 és 14 Hz);
 3,44 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 14 Hz);
 3,87 (3H, szingulett);
 3,97 (3H, szingulett);
 3,95–4,04 (2H, multipllett);
 4,50 (1H, dublettek dublettje, J=4 és 9 Hz);
 6,63 (1H, szingulett);
 6,84 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,12 (2H, dublett, J=9 Hz);
 7,41–7,55 (2H, multipllett);
 7,88 (1H, széles szingulett);
 8,02 (1H, dublett, J=9 Hz) és
 8,20 (1H, dublett, J=9 Hz).
- 1. referenciapélda*
2-Bróm-3-[4-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenoxi)-fenil]-propionsav-butyl-észter
- 45 *1 (a) 2,5-Dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenol*
- Jeges hűtés közben 4,6 g 1,4-dimetoxi-2,3,5-trimetil-benzol 20 ml metilén-kloriddal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 9,4 g 70%-os tisztaságú 3-klór-perbenzoesav 100 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az adagolás befejezése után a kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át és ezt követően szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 5 vegyes%-os nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal, majd 5 vegyes%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledestilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként benzolt, illetve benzol és etil-

acetát 50:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 2,3 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

NMR-spektrum (δ , p.p.m., CDCl_3):

- 2,12 (3H, szingulett);
- 2,17 (6H, szingulett);
- 3,65 (3H, szingulett);
- 3,73 (3H, szingulett);
- 5,59 (1H, szingulett, eltűnik D_2O adagolásakor).

1 (b) 2,5-Dimetoxi-3,4,6-trimetil-1-(4-nitro-fenoxi)-benzol

Jeges hűtés közben 1,4 g nátrium-hidrid (55 tömeg%-os ásványolajos diszperzió formájában) 50 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához hozzáadjuk 5,8 g, a fenti (a) lépésben ismertetett módon előállított 2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenol 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez jeges hűtés közben 4,6 g 4-fluor-nitrobenzol 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk hozzá, majd ezután szobahőmérsékleten 1 órán át és ezt követően 80 °C-on 7 órán át keverést végzünk. A keverés befejezése után a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a kivált nyers olajat benzollal extraháljuk. A benzolos extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradt olajat szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként először benzol és hexán 4:1 térfogatarányú elegyét, majd egyedül benzolt használva. Így 3,9 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

NMR-spektrum (δ , p.p.m., CDCl_3):

- 2,08 (3H, szingulett);
- 2,19 (3H, szingulett);
- 2,23 (3H, szingulett);
- 3,65 (3H, szingulett);
- 3,70 (3H, szingulett);
- 6,89 (2H, dublett, $J=9$ Hz);
- 8,17 (2H, dublett, $J=9$ Hz).

1 (c) 4-(2,5-Dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenoxi)-anilin

4,8 g, a fenti (b) lépésben ismertetett módon előállított 2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-1-(4-nitro-fenoxi)-benzol, 1,0 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort és 100 ml etanol keverékét szobahőmérsékleten hidrogéngáz-atmoszférában 3 órán át keverjük, majd a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 3,9 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

NMR-spektrum (δ , p.p.m., CDCl_3):

- 2,09 (3H, szingulett);
- 2,17 (3H, szingulett);
- 2,20 (3H, szingulett);
- 3,4 (2H, széles szingulett, eltűnik D_2O adagolásakor);
- 3,667 (3H, szingulett);
- 3,674 (3H, szingulett);
- 6,59 (2H, dublett, $J=9$ Hz);
- 6,65 (2H, dublett, $J=9$ Hz).

1 (d) 2-Bróm-3-[4-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenoxi)-fenil]-propionsav-butil-észter

4,3 g, a fenti (c) lépésben ismertetett módon előállított 4-(2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenoxi)-anilin 10 ml

acetonnal készült oldatához először cseppenként 7,7 g 47 vegyes%-os vizes hidrogén-bromid-oldatot, majd ugyancsak cseppenként 1,3 g nátrium-nitrit 3 ml vízzel készült oldatát adjuk. Ezután a reakcióelegyhez 21 ml 5 butil-akrilátot, majd kis adagokban 0,3 g réz(II)-bromidot adunk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet benzollal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és benzol 3:7 térfogatarányú elegyét használva. Így 5,7 g mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk.

NMR-spektrum (σ , p.p.m., CDCl_3):

- 0,87 (3H, szingulett);
- 0,91 (3H, szingulett);
- 0,93 (3H, szingulett);
- 20 1,2–1,4 (2H, multiplett);
- 1,5–1,65 (2H, multiplett);
- 2,07 (3H, szingulett);
- 2,17 (3H, szingulett);
- 2,21 (3H, szingulett);
- 25 3,16 (1H, dublettek dublettje, $J=7$ és 10 Hz);
- 3,39 (1H, dublettek dublettje, $J=9$ és 14 Hz);
- 3,65 (3H, szingulett);
- 3,68 (3H, szingulett);
- 4,11 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
- 30 4,33 (1H, dublettek dublettje, $J=7$ és 9 Hz);
- 6,73 (2H, dublett, $J=9$ Hz);
- 7,08 (2H, dublett, $J=9$ Hz).

2. referenciapélda (JA 2-a)

35 5-[4-(3,5,6-Trimetil-1,4-benzokinon-2-il-oxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion

0 °C-on 0,4 g, az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállított 5-[4-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion 3 ml acetonitrillel készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 2,1 g cérium-ammónium-nitrát 2 ml víz és 2 ml acetonitril elegyével készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet ugyan-ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként benzol és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 260 mg mennyiségben a 153–156 °C olvadáspontú (bomlik) cím szerinti vegyületet kapjuk.

3. referenciapélda (JA 2-b)

55 5-[4-[2-(3,5,6-Trimetil-1,4-benzokinon-2-il)-etoxi]-benzil]-tiazolidin-2,4-dion

A 2. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként a 2. példában ismertetett módon előállított 5-[4-[2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenil]-etoxi-benzil]-tiazolidin-2,4-diont használunk.

Így a 157–158 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

4. referenciapélda (JA 2-c)

5-{4-[3-(3,5,6-Trimetil-1,4-benzokinon-2-il)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion

A 2. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de kiindulási anyagként a 10. példában ismertetett módon előállított 5-{4-[3-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenil)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-diont használunk. Így a 118–120 °C olvadáspontú (bomlik) cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. referenciapélda (JA 2-d)

5-{4-[4-(3,5,6-trimetil-1,4-benzokinon-2-il)-butoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion

A 2. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de a 11. példában ismertetett módon előállított 5-{4-[4-(2,4,5-trimetil-3,6-dimetoxi-fenil)-butoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-diont használunk kiindulási anyagként. Így sárga színű habos por formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (δ , p.p.m., CDCl_3):

- 1,63 (2H, multiplett);
- 1,83 (2H, multiplett);
- 2,01 (6H, szingulett);
- 2,03 (3H, szingulett);
- 2,55 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
- 3,10 (1H, dublettek dublettje, $J=9$ és 14 Hz);
- 3,45 (1H, dublettek dublettje, $J=4$ és 14 Hz);
- 3,96 (2H, triplett, $J=6$ Hz);
- 4,50 (1H, dublettek dublettje, $J=4$ és 9 Hz);
- 6,83 (2H, dublett, $J=9$ Hz);
- 7,13 (2H, dublett, $J=9$ Hz);
- 8,24 (1H, széles szingulett).

6. referenciapélda (JA 3)

3-Klór-2-(4-nitro-fenoxi)-1,4-naftokinon

7 g p-nitro-fenol-nátriumsó 100 ml dimetil-formammiddal készült oldatához hozzáadunk 10 g 2,3-diklór-1,4-naftokinont, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a vizes elegyet benzollal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és benzol 1:4 térfogatarányú elegyét használva. Így 10 g mennyiségben a 179–182 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

7. referenciapélda (JA 4)

2-Bróm-3-[4-(1,4-diacetoxi-3-klór-2-naftil-oxi)-fenil]-propionsav-butyl-észter

7 (a) 3-Klór-1,4-dihidroxi-2-(4-nitro-fenoxi)-naftalin

Jeges hűtés közben 11 g, a 6. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 3-klór-2-(4-nitro-fenoxi)-1,4-naftokinon 150 ml készült oldatához hozzáadunk 1 g nátrium-bór-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet jeges hűtés közben 30 percen át keverjük. Ezt követően

a reakcióelegyet jég és 15 ml 2N vizes sósavoldat elegyében öntjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk foszfor-pentoxid jelenlétében. Így 9 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

7 (b) 1,4-Diacetoxi-3-klór-2-(4-nitro-fenoxi)-naftalin

A fenti (a) lépésben kapott 9 g 3-klór-1,4-dihidroxi-2-(4-nitro-fenoxi)-naftalin, 6,6 g ecetsavanhidrid, 7 g piridin és 150 ml benzol keverékét szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet jég és 15 ml 2N vizes sósavoldat elegyében öntjük. A kapott vizes elegyet benzollal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így 7,8 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk. Vékonnyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,40, futtatószerként benzolt és adszorbensként a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

7 (c) 1,4-Diacetoxi-2-(4-amino-fenoxi)-3-klór-naftalin

Az 1. referenciapélda (c) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, a fenti (b) lépésben ismertetett módon előállított 8,5 g 1,4-diacetoxi-3-klór-2-(4-nitro-fenoxi)-naftalint hidrogéngáz-atmoszférában hidrogénezve 1,7 g 10 tömeg% fém tartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 200 ml tetrahydrofuránban szobahőmérsékleten 5 órán át tartó keveréssel. Így 8,3 g mennyiségben olajos anyagként a lépés címadó vegyületét kapjuk. Vékonnyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,10, futtatószerként benzol és etil-acetát 10:0,3 térfogatarányú elegyét és adszorbensként a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

7 (d) 2-Bróm-3-[4-(1,4-diacetoxi-3-klór-2-naftil-oxi)-fenil]-propionsav-butyl-észter

Az 1. referenciapélda (d) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon 8,3 g, a fenti (c) lépésben ismertetett módon előállított 1,4-diacetoxi-2-(4-amino-fenoxi)-3-klór-naftalint 15 g 47 vegyes%-os vizes hidrogén-bromid-oldatot, 1,9 g nátrium-nitrátot, 27 g butil-akrilátot és 0,5 g réz(II)-bromidot használva arilezünk. Így 5,8 g mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk halványsárga olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3 , részleges δ , p.p.m.):

- 0,91 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
- 3,19 (1H, dublettek dublettje, $J=14$ és 7 Hz);
- 3,41 (1H, dublettek dublettje, $J=14$ és 8 Hz);
- 4,34 (1H, dublettek dublettje, $J=8$ és 7 Hz).

8. referenciapélda (JA 5)

5-[4-(3-Klór-1,4-naftokinon-2-il-oxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion

5,8 g, a 7. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 2-bróm-3-[4-(1,4-diacetoxi-3-klór-2-naftil-oxi)-fenil]-propionsav-butyl-észter, 1 g tiokarbamid és 10 ml szulfolán keverékét nitrogéngáz-atmoszférában 120 °C-on 5 órán át melegítjük, majd atmoszferikus oxigéngáz jelenlétében 20 ml etilén-glikol-monometil-étert és 10 ml 2N vizes sósavoldatot adunk a reakcióelegyhez. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a vizes elegyet benzollal extraháljuk. Az extraktumot vízzel

mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként benzol és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Tetrahidroo-

furán és hexán elegyből végzett átkristályosítás után 2,4 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 250–252 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

NMR-spektrum (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):

3,09 (1H, dublettek dublettje, $J=14$ és 9 Hz);
3,37 (1H, dublettek dublettje, $J=14$ és 4 Hz);
4,91 (1H, dublettek dublettje, $J=9$ és 4 Hz);
7,13 (2H, dublett, $J=8$ Hz);
7,22 (2H, dublett, $J=8$ Hz);
7,85–7,96 (2H, multiplett);
7,96–8,01 (1H, multiplett);
8,11 (1H, dublett, $J=7$ Hz);
12,04 (1H, széles szingulett, eltűnik D_2O adagolása-kor).

9. referenciapéllda (JA 6)

5-{4-[3-(3,5,6-Trimetil-1,4-benzokinon-2-il)-propoxi]-benzilidén}-tiazolidin-2,4-dion (oltalmi körön kívüli példa)

A 2. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de 15,8 g, a 3. példában ismertetett módon előállítható 5-{4-[3-(2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-diont, 78,1 g cérium-ammónium-nitrátot és 350 ml acetonitrilt használunk. Így 1,7 g mennyiségben a 230–232 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (δ , p.p.m., hexadeuterált dimetil-szulfoxid):

1,80–1,87 (2H, multiplett);
1,92 (3H, szingulett);
1,94 (6H, szingulett);
2,60 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
4,04 (2H, triplett, $J=6$ Hz);
7,04 (2H, dublett, $J=9$ Hz);
7,53 (2H, dublett, $J=9$ Hz);
7,77 (1H, szingulett);
12,49 (1H, széles szingulett).

10. referenciapéllda (JA 7)

2-(2,3,4,5-Tetrametoxi-6-metil-fenil)-etanol

10 (a) 1-Allil-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-benzol

975 g magnézium 20 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához katalitikus mennyiségű elemi jódot adunk, majd a kapott keveréket közel 45 °C-ra melegítjük, amikor zavaros fehér színűvé válik a keverék. Ezután a keverékhez hozzáadjuk 10,61 g 2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-bróm-benzol 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd 45 °C körüli hőmérsékleten néhány percen át melegítést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd cseppenként 3,47 ml allil-bromidot adunk hozzá. Ezután szobahőmérsékleten 2 órán át keverést végzünk, majd a reakcióelegyhez telített vizes ammónium-klorid-oldatot keverünk. Ezt követően etil-acetáttal extraháljuk, majd

az extraktumból az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 7,98 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk olaj formájában.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, δ , p.p.m., csak az allilcsoportnak megfelelő jeleket ismertetjük):

közel 3,4 (2H, multiplett);
4,85–5,05 (2H, multiplett);
5,8–6,0 (1H, multiplett).

10 (b) 2-(2,3,4,5-Tetrametoxi-6-metil-fenil)-acetaldehid

7,98 g, a fenti (A) lépésben ismertetett módon előállított 1-allil-2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-benzol 300 ml

dioxán és 100 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadunk 109 mg ozmium-tetroxidot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük. Ezt követően cseppenként beadagoljuk 35,6 g nátrium-periodát vizes oldatát, majd a reakcióelegyet szoba-

hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyből a dioxánt csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, majd a kapott koncentrátumot telített vizes nátrium-klorid-oldatba öntjük, az így kapott elegyet diizopropil-éterrel extraháljuk. Az extraktumból az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradienseluálást végezve hexán és etil-acetát 8:1 és 5:1 között változó térfogatarányú elegyeivel. Így 4,64 g

mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

30 NMR-spektrum $CDCl_3$, részleges δ , p.p.m.):

3,71 (2H, dublett, $J=2$ Hz);
9,68 (1H, triplett, $J=2$ Hz).

10 (c) 2-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-fenil)-etanol

5,38 g, a fenti (b) lépésben ismertetett módon előállított 2-(2,3,4,5-tetrametoxi-6-metil-fenil)-acetaldehidet

35 feloldunk 60 ml etanolban, majd 0 °C-on 400 mg nátrium-bór-hidriddel redukálást végzünk. Ezt követően a reakcióelegyhez 150 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatot adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra párologjuk, nyers terméket kapva. Az utóbbit végül szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradienseluálást végezve hexán és etil-acetát 5:1 és 2:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 5,27 g mennyiségben a lépés és egyben a

45 példa címadó vegyületét kapjuk szintelen olajként.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, δ , p.p.m.):

2,19 (3H, szingulett);
2,90 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
3,75 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
3,78 (3H, szingulett);
3,85 (3H, szingulett);
3,90 (3H, szingulett);
3,91 (3H, szingulett).

11. referenciapéllda (JA 8)

1,4-Dimetoxi-2-naftil-metanol

11 (a) 1,4-Dimetoxi-2-naftoesav-metil-észter

60 5,1 g 1,4-dihidroxi-2-naftoesav 50 ml dimetil-formamid készült oldatához 20,7 g vízmentes kálium-kar-

bonátot adunk, majd ezután 28,4 g metil-jodidot csepegtetünk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 19 órán át keverjük, majd vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet 3N vizes sósavoldattal semlegesítjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 5,45 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk sárga olajként. Vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,24, futtatószerként hexán és etil-acetát 10:1 térfogatarányú elegyét és adszorbensként a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

11 (b) 1,4-Dimetoxi-2-naftil-metanol

Jeges hűtés közben 0,98 g lítium-alumínium-hidrid 15 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához csepenként hozzáadjuk 5,32 g, a fenti (a) lépésben ismertett módon előállított 1,4-dimetoxi-2-naftoesav-metil-észter 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, és ezután 20 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 3,97 g mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 63–66 °C olvadáspontú halványsárga színű csapadékként.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , p.p.m.):

3,92 (3H, szingulett);
4,00 (3H, szingulett);
4,89 (2H, szingulett);
6,82 (1H, szingulett);
7,45–7,6 (2H, multiplett);
8,04 (1H, dublett, $J=8$ Hz);
8,23 (1H, dublett, $J=9$ Hz).

12. referenciapélda (JA 9)

2-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-etanol

12 (a) 1,4-Dimetoxi-2-naftil-metil-trifenil-foszfónium-klorid

4,73 g, a 20. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 1,4-dimetoxi-2-naftil-metil-klorid és 6,29 g trifenil-foszfín 50 ml vízmentes acetonitrillel készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott kristályos maradékot dietil-éterrel mossuk, majd levegőn szárítjuk. Így 7,36 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk 244–246 °C olvadáspontú (bomlik), fehér színű porként.

12 (b) 1,4-Dimetoxi-2-vinil-naftalin

Keverés közben 7,36 g, a fenti (a) lépésben ismertetett módon előállított 1,4-dimetoxi-2-naftil-metil-trifenil-foszfónium-klorid és 75 ml 30 térfogat%-os vizes formaldehidoldat keverékéhez cseppenként hozzáadjuk 50 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 3N vizes sósavoldattal semlegesítjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az ext-

raktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd a oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 24:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 245 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk halványsárga olaj formájában. Vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,53, futtatószerként hexán és etil-acetát 24:1 térfogatarányú elegyét és adszorbensként a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

12 (c) 2-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-etanol

0,65 g nátrium-bór-hidrid és 20 ml vízmentes etilén-glikol-dimetil-éter keverékéhez hozzáadjuk 1,61 g titánetetrakloridot, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután a keverékhez csepenként hozzáadjuk 1,83 g, a fenti (b) lépésben ismertett módon előállított 1,4-dimetoxi-2-vinil-naftalin 40 ml vízmentes etilén-glikol-dimetil-éterrel készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 21 órán át keverjük, majd ezt követően vízbe öntjük, és a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:2 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,40 g mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk szintelen olajként.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , p.p.m.):

3,07 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
3,91 (3H, szingulett);
3,93 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
3,98 (3H, szingulett);
6,63 (1H, szingulett);
7,4–7,6 (2H, multiplett);
8,02 (1H, dublett, $J=8$ Hz);
8,22 (1H, dublett, $J=8$ Hz);

13. referenciapélda (JA 10)

3-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-propanol

13 (a) 1,4-Dimetoxi-2-formil-naftalin

0,87 g a 11. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1,4-dimetoxi-2-naftil-metanol 10 ml metilén-kloriddal készült oldatához hozzáadjuk 4,18 g mangándioxidot, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 6,5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük a szervetlen anyagok eltávolítása céljából, majd a szűrletet nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott kristályos maradékot hexánnal mossuk, majd levegőn szárítjuk. Így 0,57 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk 120–123 °C olvadáspontú, halványsárga tűkristályok alakjában. Vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,44, futtatószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét és a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

13 (b) Transz-3-(1,4-dimetoxi-2-naftil)-akrilsav-metil-észter

0,10 g nátrium-hidrid (55 tömeg%-os ásványolajos diszperzió formájában, amelyet előzetesen vízmentes hexánnal mostunk, 6 ml dimetil-szulfoxiddal készült

szuszpenziójához hozzáadunk 0,40 g foszfonoecetsav-trimetil-észtert, majd az így kapott keveréket 20 percen át keverjük. Ezután a keverékhez jeges hűtés hozzáadunk 0,43 g, a fenti (a) lépésben ismertetett módon előállított 1,4-dimetoxi-2-formil-naftalint, majd az így kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,47 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk halványsárga olajként. Vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,42, futtatószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét és adszorbensként a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

13 (c) 3-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-propionsav-metil-észter

20 ml metanolban feloldunk 0,47 g, a fenti (b) lépésben ismertetett módon előállított transz-3-(1,4-dimetoxi-2-naftil)-akrilsav-metil-észtert, majd hidrogénatmoszférában hidrogénezést végzünk 0,20 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozó palladiumkatalizátor jelenlétében. Így 0,41 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk színtelen olajként. Vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,66, futtatószerként hexán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyét és adszorbensként a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

13 (d) 3-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-propanol

A 11. referenciapélda (b) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de 0,41 g, a fenti (c) lépésben ismertetett módon előállított 3-(1,4-dimetoxi-2-naftil)-propionsav-metil-észtert, 68 mg lítium-alumínium-hidridet és 6 ml tetrahidrofuránt használunk. Így 0,43 g mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk színtelen olajként.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , p.p.m.):

- 1,85–2,0 (2H, multiplett);
- 2,91 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
- 3,58 (2H, triplett, $J=6$ Hz);
- 3,91 (3H, szingulett);
- 3,98 (3H, szingulett);
- 6,60 (1H, szingulett);
- 7,4–7,6 (2H, multiplett);
- 8,01 (1H, dublett, $J=8$ Hz);
- 8,21 (1H, dublett, $J=8$ Hz).

14. referenciapélda (JA 11)

4-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-butanol

14 (a) 4-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-butironitril

5,05 g, a 21. referenciapéldában ismertetett módon előállított 3-(1,4-dimetoxi-2-naftil)-propil-jodid és 0,70 g nátrium-cianid 60 ml vízmentes dimetilszulfoxiddal készült oldatát 60 °C-os külső hőmérséklet mellett 80 percen át keverjük, majd a reakcióelegyet lehűtjük és vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott mara-

dékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 3,36 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk színtelen olajként. Vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,19, futtatószerként hexán és etil-acetát 7:1 térfogatarányú elegyét és adszorbensként a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

14 (b) 4-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-butiraldehid

–70 °C-on 3,36 g, a fenti (a) lépésben ismertetett módon előállított 4-(1,4-dimetoxi-2-naftil)-butironitril 100 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldatához hozzáadunk 20 ml, hexánnal készült 1 mólos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez vizet adunk, majd az oldhatatlan anyagokat Celite szűrési segédanyag alkalmazásával kiszűrjük. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így 2,96 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk színtelen olajként. Vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,19, futtatószerként hexán és etil-acetát 7:1 térfogatarányú elegyét és adszorbensként a Merck cég 5715 számú szilikagéllemezét használva.

14 (c) 4-(1,4-Dimetoxi-2-naftil)-butanol

Az 1. referenciapélda (c) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de 2,96 g, a fenti (b) lépésben ismertetett módon előállított 4-(1,4-dimetoxi-2-naftil)-butiraldehidet, 0,87 g nátrium-bór-hidridet és 80 ml etanolt használunk. Így 2,84 g mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk színtelen olajként.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , p.p.m.):

- 1,6–1,95 (4H, multiplett);
- 2,83 (2H, triplett, $J=8$ Hz);
- 3,71 (2H, triplett, $J=7$ Hz);
- 3,87 (3H, szingulett);
- 3,97 (3H, szingulett);
- 40 6,61 (1H, szingulett);
- 7,4–7,6 (2H, multiplett);
- 8,01 (1H, dublett, $J=8$ Hz) és
- 8,20 (1H, dublett, $J=8$ Hz).

45 15. referenciapélda (JA 12)

3-(2,5-Dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propil-jodid

0 °C-on 5,47 g 3-(2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-fenil)-propanol, 4,8 ml trietil-amin és 50 ml metilén-klorid keverékéhez cseppenként hozzáadunk 2,1 ml metán-szulfonil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet 30 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 50 ml jeges vízzel és 50 ml 10 vegyes%-os vizes sósavoldattal összekeverjük. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, először telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot feloldjuk 100 ml acetonban, majd az oldathoz 6,88 g nátrium-jodidot adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután 50 °C-on 2 órán át

keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledestilláljuk. A maradékhoz 100 ml telített vizes nátrium-tioszulfát-oldatot keverünk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumból az oldószert csökkentett nyomáson ledestilláljuk, majd a kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 7,7 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olajként.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ , p.p.m.):

2,00 (2H, kvintett, $J=7$ Hz);
2,17 (6H, szingulett);
2,23 (3H, szingulett);
2,71 (2H, dublettek dublettje, $J=7$ Hz);
3,27 (2H, triplett, $J=7$ Hz);

3,64 (3H, szingulett) és
3,67 (3H, szingulett).

16–22. referenciapéldák

- 5 A 15. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva az I–7 általános képletű vegyületek állíthatók elő. Ebben a képletben R^1 , R^2 , R^3 , W és Hal jelentése a 7. táblázatban megadott. A célvegyületek előállítása során a megfelelő hidroxilvegyületek hidroxilcsoportját a 7. táblázatban megadott halogénatommal helyettesítjük. Az alkalmazott rövidítések megfelelnek a 4. táblázatnál megadott rövidítéseknek. A 20., 21. és 22. referenciapéldánál R^2 és R^3 együttesen jelenti a megfelelő oszlopokban megadott csoportot.
- 15

7. táblázat

Referenciapélda száma	R^1	R^2	R^3	W	Hal
16.	Me	Me	Me	$-\text{CH}_2-$	Br
17.	Me	Me	Me	$-(\text{CH}_2)_4-$	I
18.	Me	MeO	MeO	$-\text{CH}_2-$	Br
19.	Me	MeO	MeO	$-(\text{CH}_2)_3-$	I
20.	H	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-\text{CH}_2-$	Cl
21.	H	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_3-$	I
22.	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-\text{CH}_2-$	Cl

16. referenciapélda szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3 ; a W-nek megfelelő részleges):
4,66 (2H, szingulett).

17. referenciapélda szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3 ; a W-nek megfelelő részleges):
1,50–1,70 (2H, multipllett);
1,85–2,00 (2H, multipllett);
2,63 (2H, dublettek dublettje, $J=8$ Hz) és
3,24 (2H, triplett, $J=7$ Hz).

18. referenciapélda szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3 ; a W-nek megfelelő részleges):
4,61 (2H, szingulett).

19. referenciapélda szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3 ; a W-nek megfelelő részleges):
1,90–2,10 (2H, multipllett);
2,67 (2H, dublettek dublettje, $J=8$ Hz) és
3,26 (2H, triplett, $J=7$ Hz).

20. referenciapélda szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3 ; a W-nek megfelelő részleges):
4,85 (2H, multipllett).

21. referenciapélda szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3 ; a W-nek megfelelő részleges):
2,22 (2H, kvintett, $J=7$ Hz);
2,90 (2H, triplett, $J=7$ Hz) és
3,26 (2H, triplett, $J=7$ Hz).

22. referenciapélda szerinti vegyület NMR-spektruma (δ , p.p.m., CDCl_3 ; a W-nek megfelelő részleges):
4,92 (2H, szingulett).

23. referenciapélda

5-(4-Hidroxi-benzil)-3-trifenil-metil-tiazolidin-2,4-dion

- 35 23 (a) 5-(4-Acetoxi-benzilidén)-tiazolidin-2,4-dion
200 g p-hidroxi-benzaldehid, 229 g tiazolidin-2,4-dion, 280 g nátrium-acetát és 660 ml dimetil-acetamid keverékét 150 °C-on 1 órán át keverjük, majd lehűtjük, ezután pedig 540 ml dimetil-acetamidot és 370 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet 50 °C-on 1,5 órán át keverjük, majd vízbe öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban megszáritjuk. Így 390 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.
- 40

- 45 23 (b) 5-(4-Acetoxi-benzil)-tiazolidin-2,4-dion
2,0 g, a fenti (a) lépésben ismertetett módon előállított 5-(4-acetoxi-benzilidén)-tiazolidin-2,4-diont feloldunk 80 ml ecetsavban, majd a kapott oldatot atmoszférikus nyomáson 90 °C-on hidrogéngáz-atmoszférában 2,0 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében 5 órán át hidrogénezzük. Ezt követően a katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletet toluollal hígítjuk. Ezután az ecetsavat toluol felhasználásával azeotrop desztilláció útján eltávolítjuk. A koncentrátumhoz toluol és hexán elegyét adjuk, majd az ekkor kivált kristályokat kiszűrjük és szárítjuk. Így 1,8 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.
- 50

- 55 23 (c) 5-(4-Acetoxi-benzil)-3-trifenil-metil-tiazolidin-2,4-dion
60

9,0 g, a fenti (b) lépésben ismertetett módon előállított 5-(4-acetoxi-benzil)-tiazolidin-2,4-dion 70 ml metilén-kloriddal készült oldatához hozzáadunk 3,43 g trietil-amint, majd ezután 9,45 g trifetil-metil-klorid 30 ml metilén-kloriddal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. Az utóbbit ezt követően szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten 1 éjszakán át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyhez vizes etil-acetátot elegyítünk, majd a szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószernek csökkentett nyomáson végzett ledesztillálásakor elkülönült kristályokat végül hexán és etil-acetát elegyével mossuk, majd szárítjuk. Így 7,86 g mennyiségben a lépés címado vegyületét kapjuk.

23 (d) 5-(4-Hidroxi-benzil)-3-trifenil-metil-tiazolidin-2,4-dion

Jeges hűtés közben 7,86 g, a fenti (c) lépésben ismertetett módon előállított 5-(4-acetoxi-benzil)-3-trifenil-metil-tiazolidin-2,4-dion 70 ml toluollal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 2,99 g 28 vegyes%-os metanolos nátrium-metilát-oldat 10 ml metanollal készült hígítását, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 1 éjszakán át állni hagyjuk, majd pH-értékét 4-re beállítjuk 1N vizes sósavoldat adagolása útján. Ezt követően etil-acetáttal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékból kiváló kristályokat végül elkülönítjük, hexánal mossuk és szárítjuk. Így 6,0 g mennyiségben a lépés és egyben a példa címado vegyületét kapjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek

- R¹ jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;
 R² és R³ egymástól függetlenül 1–5 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprotot jelent; vagy ha
 R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, akkor
 R² és R³ együtt benzolgyűrűt alkot;
 Y¹ és Y² jelentése egymástól függetlenül:
 – hidrogénatom,
 – 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,
 – 1–7 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport vagy
 – piridinkarbonilcsoport;
 W jelentése egyszeres kötés vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport; és
 Z jelentése hidrogénatom vagy egy kation 1/x ekvivalensnyi mennyisége, ahol x a kation töltését jelenti – előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, Y¹, Y² és W jelentése a tárgyi körben megadott, míg A jelentése karboxil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil- vagy –COOM általános képletű csoport, M jelentése fématom ekvivalens mennyiségben és X jelentése halogénatom – tiokarbamid-dal reagáltatunk, majd egy így kapott (III) általános képletű köztterméket – a képletben R¹, R², R³, Y¹, Y² és W jelentése a tárgyi körben megadott, és Z jelentése hidrogénatom – hidrolizálunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, Y¹, Y² és W jelentése a tárgyi körben megadott – vagy reakcióképes észterét vagy halogénezett származékát valamely (V) általános képletű vegyülettel – a képletben R⁶ jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport – reagáltatjuk, majd adott esetben egy így kapott (VI) általános képletű vegyületből – a képletben R¹, R², R³, Y¹, Y² és W jelentése a tárgyi körben, illetve R⁶ jelentése az itt megadott – a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (XIV) általános képletű vegyületek – a képletben R¹, R², R³ és W jelentése a tárgyi körben megadott – előállítására valamely (X) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³ és W jelentése a tárgyi körben megadott, míg Y³ és Y⁴ egyaránt alkilcsoportot jelent – oxidálunk, majd egy így kapott (XIII) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³ és W jelentése a tárgyi körben megadott – redukálunk, és

kivánt esetben a fenti a)–c) eljárások bármelyikével kapott, Y¹ és/vagy Y² helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületet Y¹ és/vagy Y² helyén 1–7 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportot vagy piridinkarbonilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté acilezünk, és/vagy az előző eljárások bármelyikével kapott terméket kívánt esetben sóképzési reakcióba vesszük.

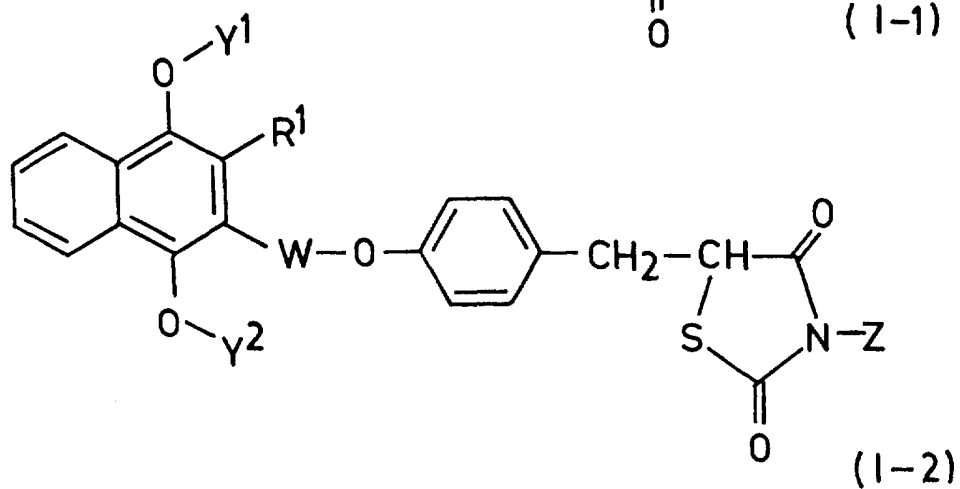
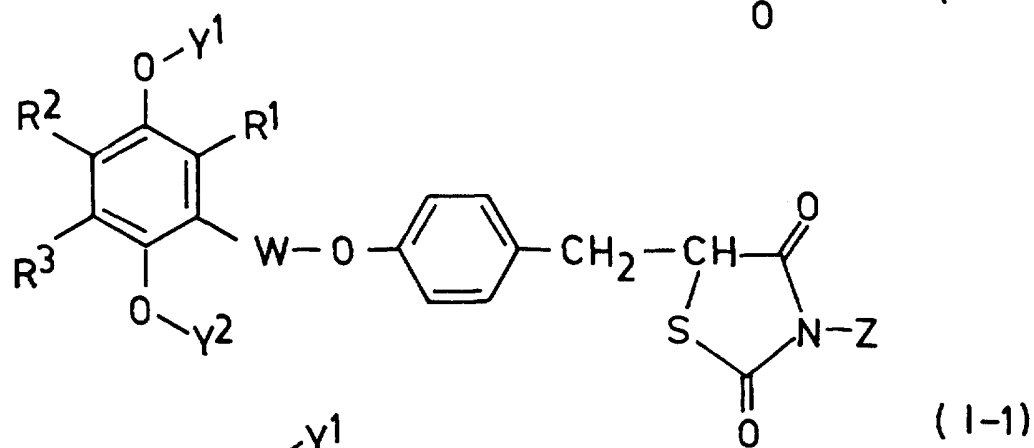
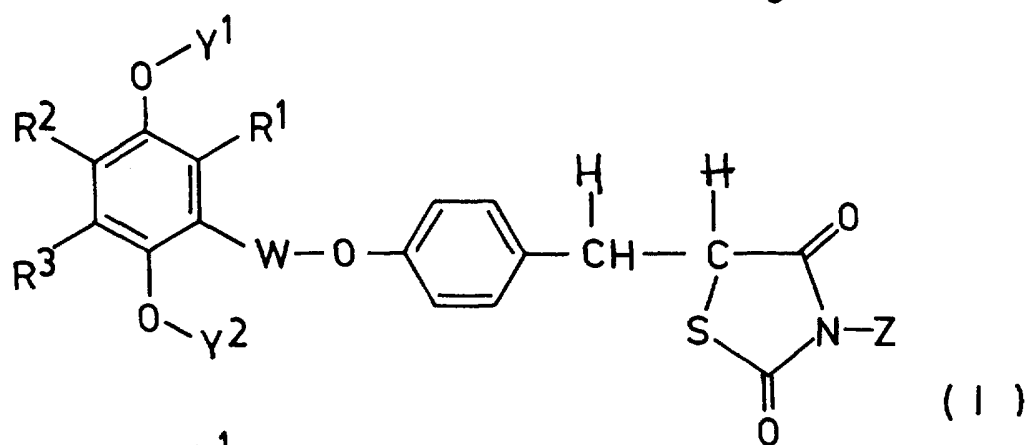
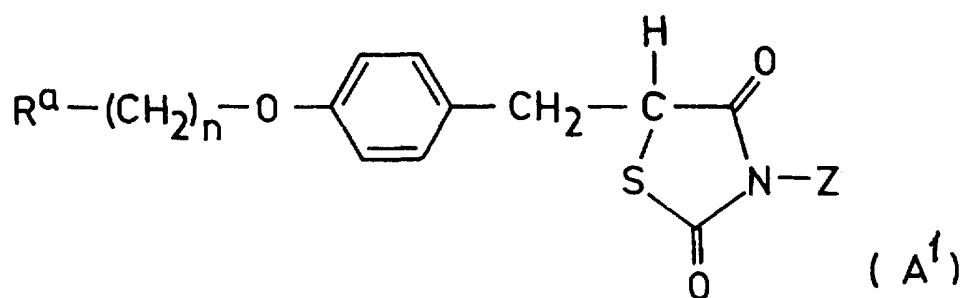
(Elsőbbsége: 1992. 12. 23.)

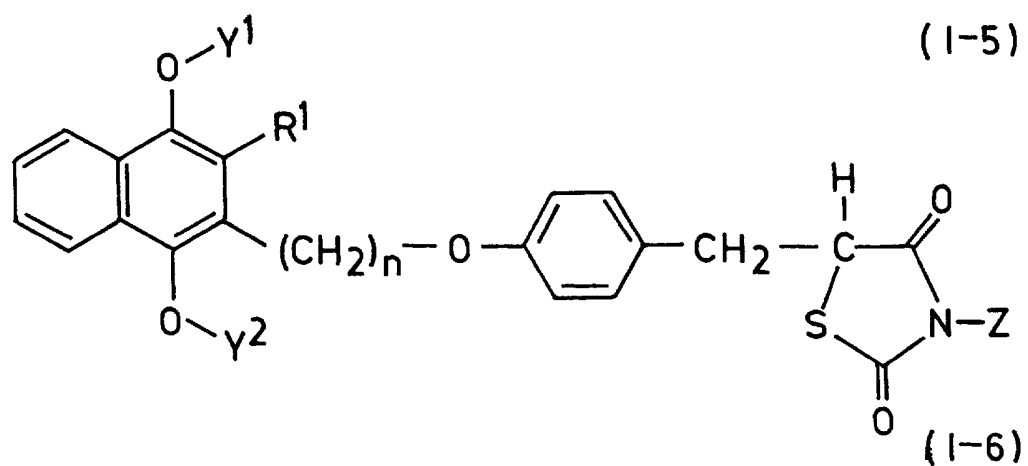
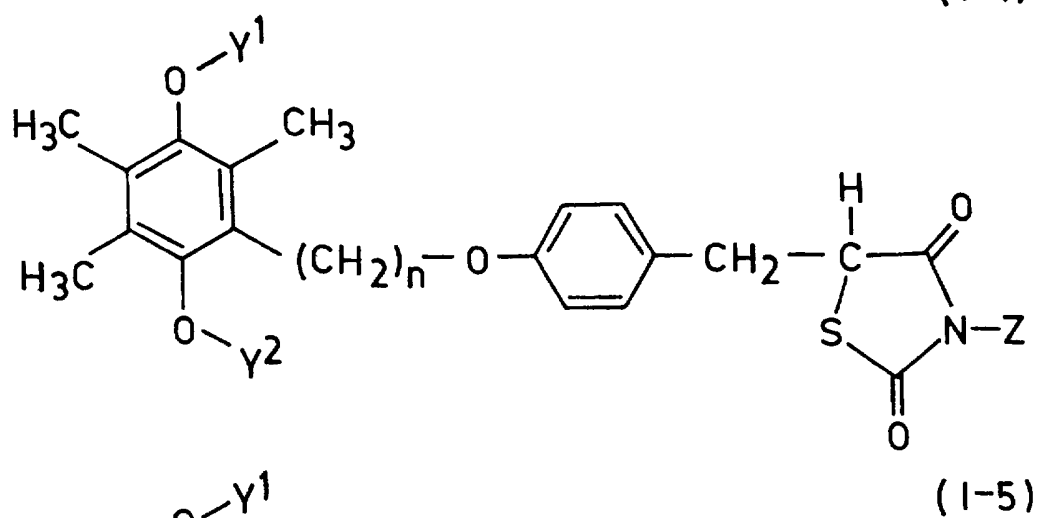
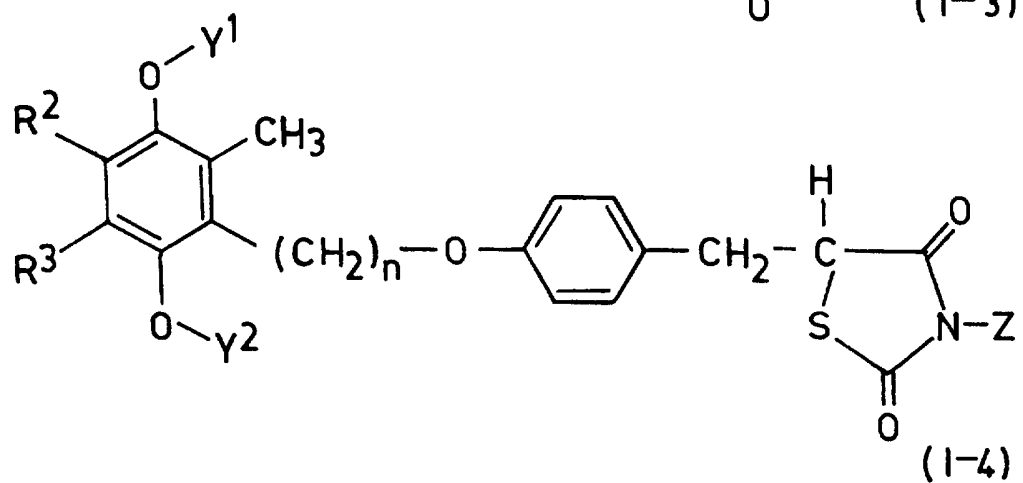
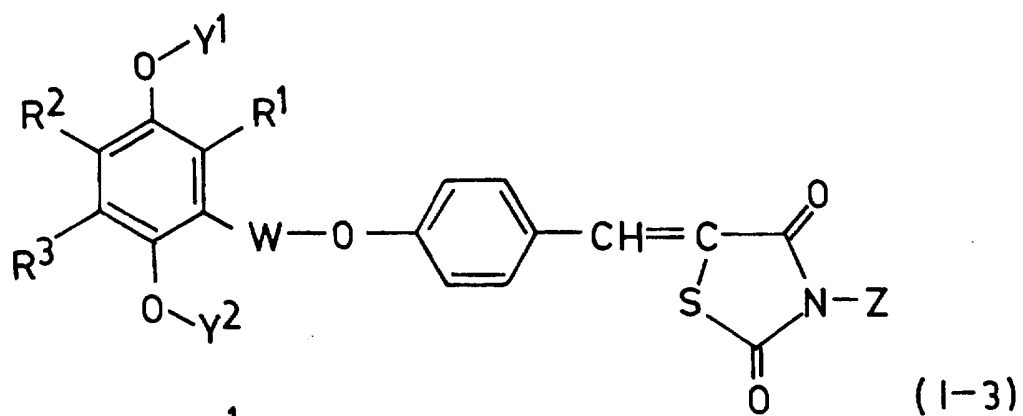
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

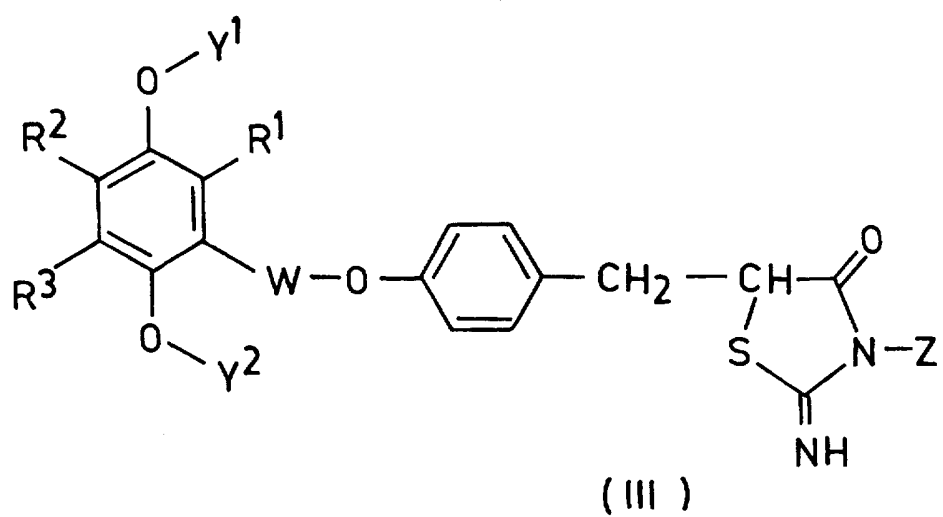
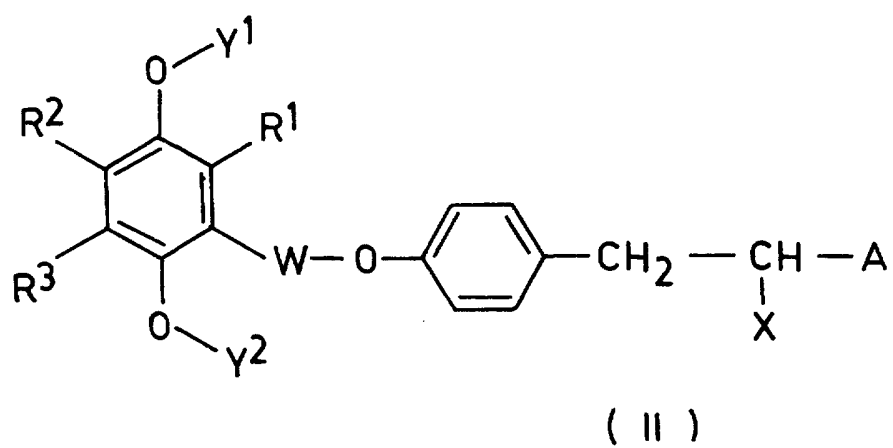
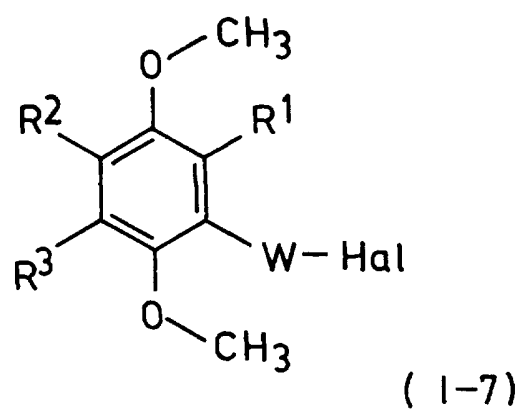
- R¹ jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;
 R² és R³ egymástól függetlenül 1–5 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprotot jelent;
 Y¹ és Y² jelentése egymástól függetlenül:
 – hidrogénatom,
 – 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,
 – 1–7 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport;
 W jelentése egyszeres kötés vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport; és
 Z jelentése hidrogénatom, egy alkálifém-kation vagy egy alkáliföldfém-kation 1/2 ekvivalensnyi mennyisége –

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

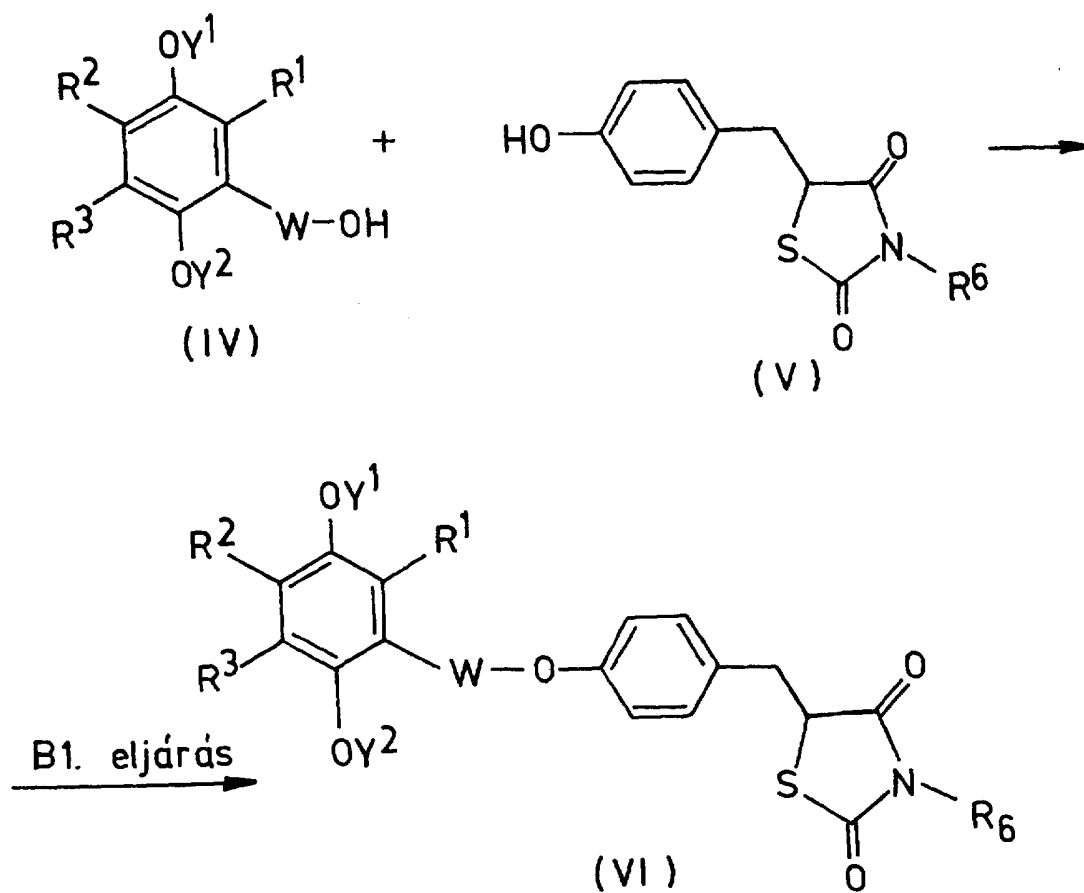
(Elsőbbsége: 1991. 12. 26.)



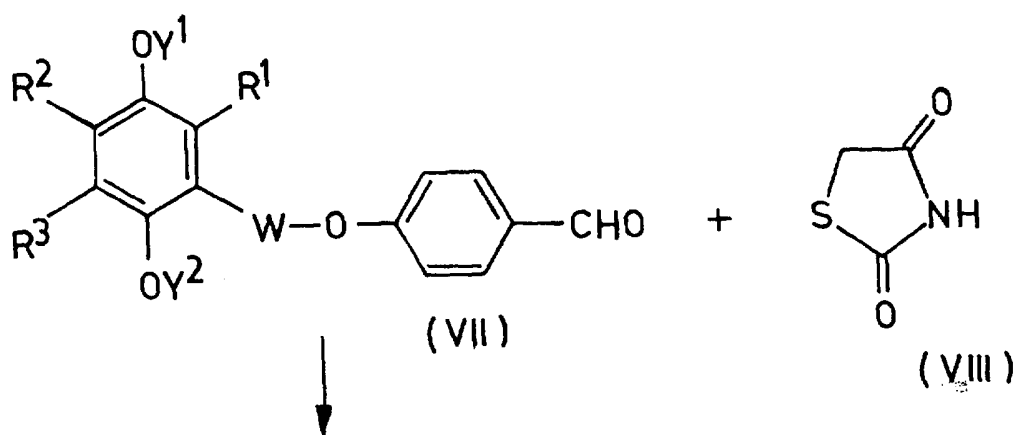




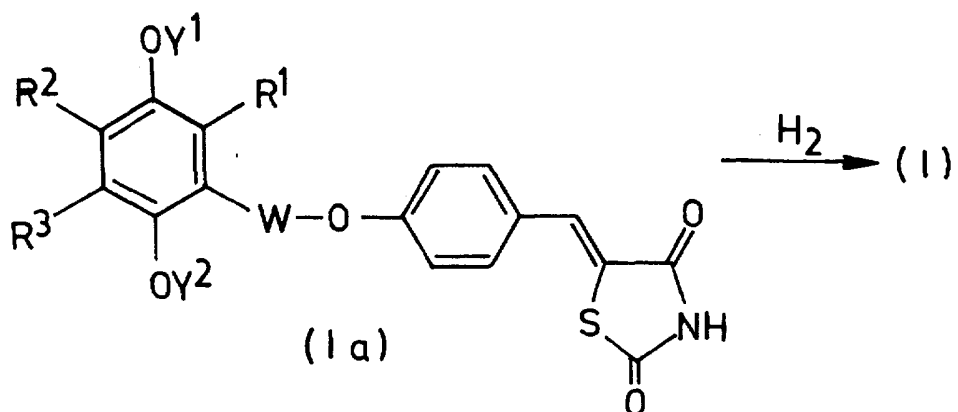
A) reakcióvázlat



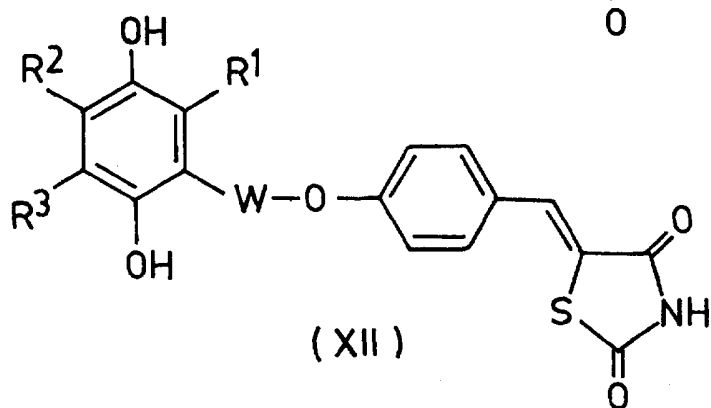
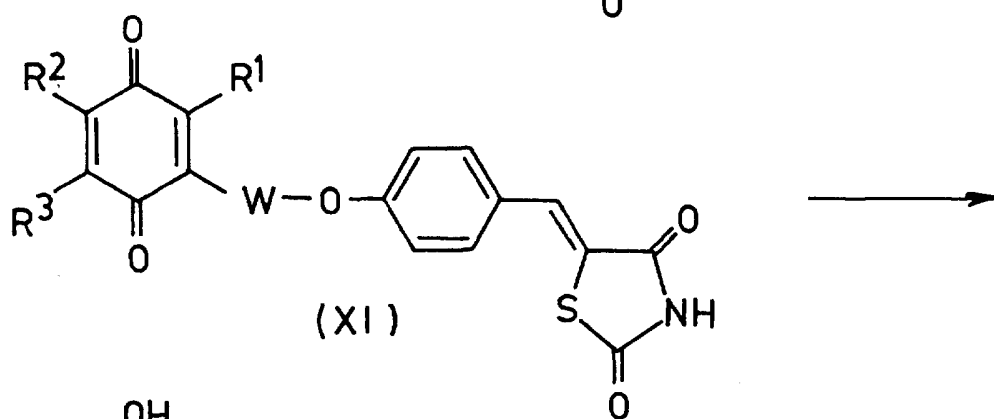
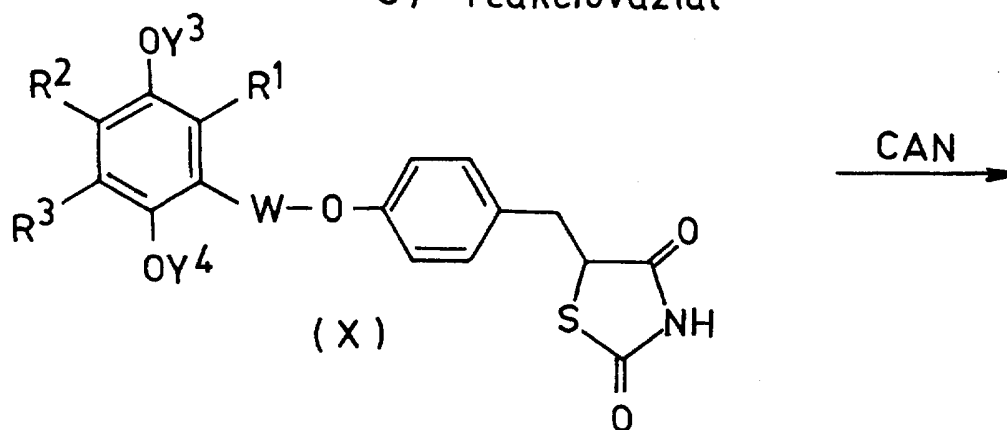
B) reakcióvázlat



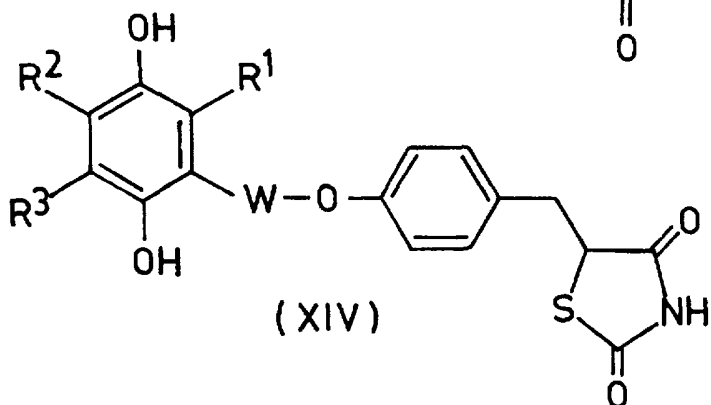
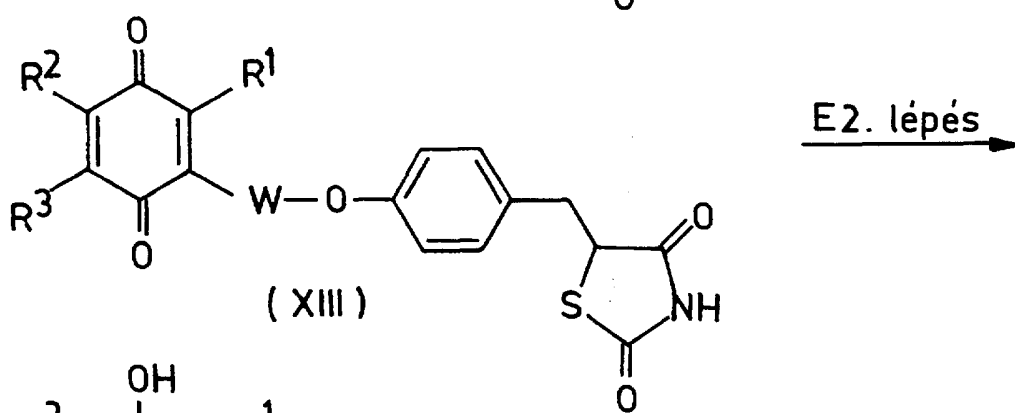
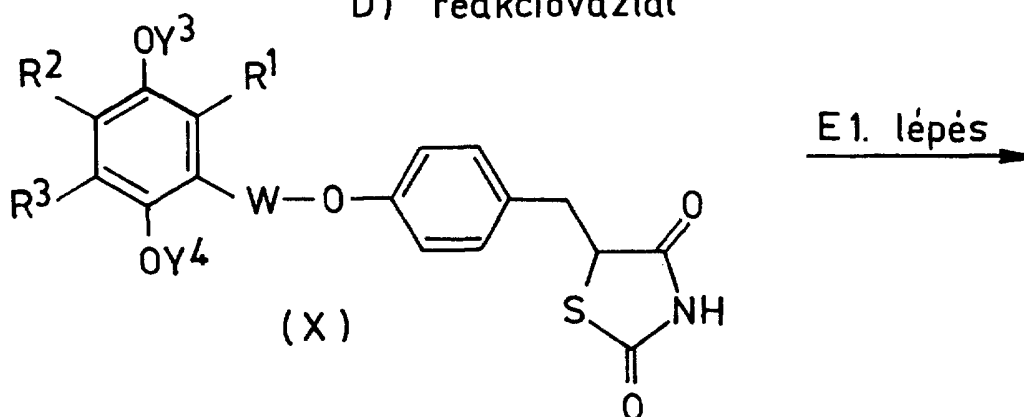
B) reakcióvázlat folytatása



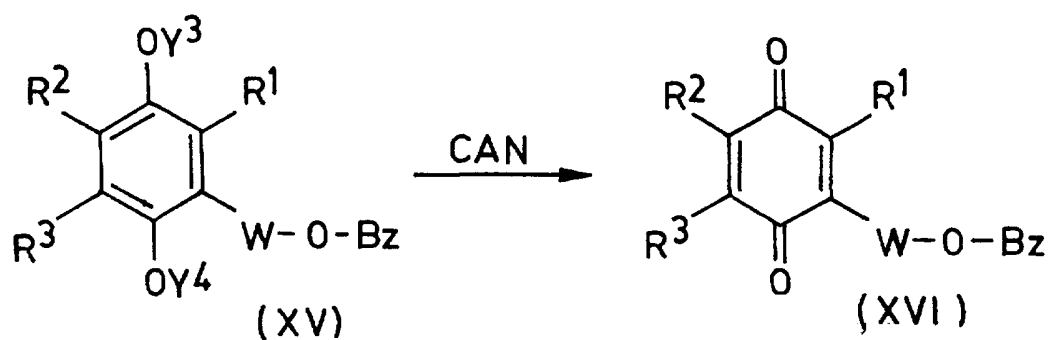
C) reakcióvázlat



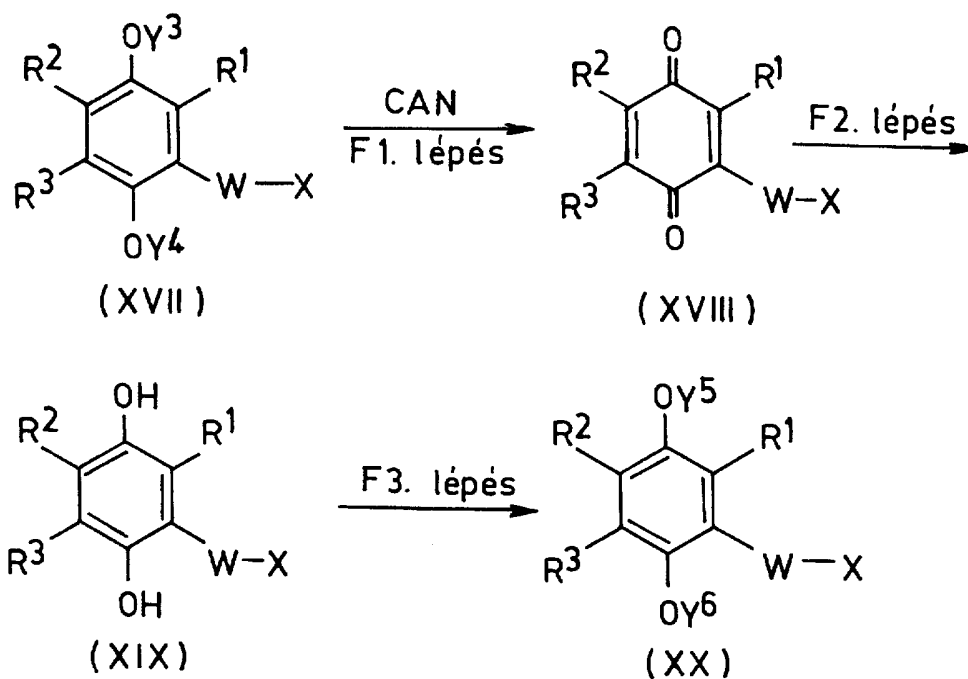
D) reakcióvázlat



E) reakcióvázlat



F) reakcióvázlat



G) reakcióvázlat

