

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 183 B

(21) A bejelentés száma: 89/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 01. 11.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/002,479 1987. 01. 12. US

(51) Int. Cl⁵

C 07 C 65/00

C 07 C 69/84

C 07 C 255/50

C 07 C 317/14

C 07 C 321/28

C 07 D 257/04

A 61 K 31/19

A 61 K 31/235

A 61 K 31/275

A 61 K 31/41

(40) A közzététel napja: 1988. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 02. 28. SZKV 91/2.

(72) Feltaláló:

GAPINSKI, Darrel Mark Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmaz:

ELI LILLY AND CO. Indianapolis, Indiana
(US)

(54) Eljárás gyulladáscellenes diarilszármazékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására. Az (I) általános képletben A és D egymástól függetlenül cianocsoport, (XXII) általános képletű csoport vagy 5-tetrazolil-csoport,
n 0 vagy 1,
Y oxigénatom, karbonilcsoport, (XXIII), (XXIV), (XXV) képletű csoport metilénecsoport vagy (XXVI) képletű csoport,
m 1, 2 vagy 3,
E oxigénatom
p 1-16 egész szám, és
Z hidrogénatom vagy (XXVII) általános képletű csoport, ahol
G egy kötés, oxigénatom, (XXVIII) általános képletű csoport vagy (XXIX) képletű csoport,
Q fenilcsoport vagy halogénatommal, alkoxycsoporttal, trifluor-metil- vagy (XXX) általános képletű csoporttal helyettesített fenilcsoport, és
p és t egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2,
R₁ hidrogénatom vagy alkilcsoport,
azzal a feltétellel, hogy -E-(CH₂)-Z- hidroxi- és metoxi-csoporttól eltérő.

-COOR₁ (XXII)

-CH₂CO- (XXIII)

-COCH₂-

-C(=NOH)-

-CHOH-

(XXIIIa)

(XXIV)

(XXV)

-C(=CH₂)-

-G-Q

-S(O)_t-

(XXVI)

(XXVII)

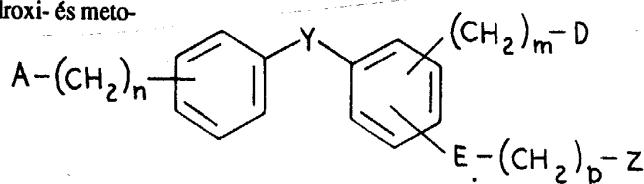
(XXVIII)

-S(O)_{t-1}

-CH=CH-

(XXVIIIa)

(XXIX)



A leírás terjedelme: 15 oldal, 9 rajz

HU 202 183 B

A találmány tárgya eljárás új leukotrién antagonisták előállítására, amelyek nemcsak SRS-A leukotrién (azaz LTC₄, LTD₄, LTE₄) antagonistá hatásúak, hanem LTB₄ leukotrién antagonistá hatásúak is. Az LTB₄ úgy ismert mint gyulladásos megbetegedések, például övsömör és bélgyulladás előidéző oka.

A tüdő allergikus reakcióinak kutatása kimutatta, hogy a lipoxigenázok hatására keletkező arachidonsav származékok különféle betegségállapotokkal kapcsolatban állnak. Néhány ilyen arachidonsav metabolitot mint eicosatetraénsavak osztályába tartozó vegyületet tartanak számon és ezeket leukotriéneknek nevezik. Három ilyen vegyületről a mai ismeretek szerint úgy vélik, hogy ezek a fő komponensei a korábban lassan reagáló anaphylaxis ágensnek nevezett anyagnak.

A leukotrién B₄ (LTB₄) egy pro-gyulladásosokozó lipid, amely részt vesz az övsömör, a reumatikus gyulladás, a krónikus tüdőbetegségek, a bélgyulladások és más gyulladásos állapotok patogén folyamataiban. Ezek a betegségek a polimorf magvú leukociták beszűrődésével és aggregálódásával jellemezhetők. Az aggregálódott polimorf magvú leukociták felszabadítanak szövetlebontó enzimeket és reaktív kémiai anyagokat, amik a gyulladást okozzák. Az LTB₄ antagonizmus ennél fogva új gyógyászati lehetőséget jelent ilyen betegségek esetében.

Hasonlóan a leukotrién D₄ (LTD₄) antagonisták alkalmasak olyan betegségek kezelésére, amelyek az LTD₄ túlzott felszabadulásával jellemezhetők, beleértve az azonnali hiperérzékenységi betegségeket, mint az asztmát vagy sokkot is.

Az irodalomban leírtak leukotrién antagonistákat, amelyek a (XXI) alakfélekkel rendelkeznek, de a találmány szerint (I) általános képletű vegyületektől eltérnek. Ilyen vegyületeket írtak le a 108 592 számú, 132 366 számú és a 132 367 számú európai szabadalmi leírásokban. Meglepő módon felfedeztük, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek nemcsak LTD₄ antagonistá hatással rendelkeznek, hanem közülük számos LTB₄ antagonistá hatású is.

Az LTB₄ lényeges okozó anyaga a krónikus gyulladásos betegségeknek, mint például az övsömörnek és a bélgyulladásnak (IBD). Jelenleg sem az övsömör esetében, sem az IBD esetében nem rendelkezünk megfelelő gyógyászati eljárással.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol az általános képletben

A és D jelentése egymástól függetlenül cianocsoport, (XXII) általános képletű csoport vagy 5-tetrazolil-csoport,

n jelentése 0 vagy 1,

Y jelentése oxigénatom, karbonilcsoport, (XXIII) képletű csoport, (XXIV) képletű csoport, (XXV) képletű csoport, metilénecsoport vagy (XXVI) képletű csoport,

m jelentése 1, 2 vagy 3,

E jelentése oxigénatom,

p jelentése 1-16 egész szám, és

Z jelentése hidrogénatom vagy (XXVII) általános képletű csoport, ahol

G jelentése egy kötés, oxigénatom (XXVIII) általános képletű csoport vagy (XXIX) képletű csoport,

Q jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal, 1-

3 szénatomszámú alkoxycsoporttal, trifluor-metil-csoporttal vagy (XXX) általános képletű csoporttal helyettesített fenilcsoport, és

p és t jelentése egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2, R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomszámú alkilcsoport,

azzal a feltétellel, hogy -E-(CH₂)_p-Z hidroxi- és metoxycsoporttól eltérő.

A találmány szerinti eljárással előállított anyagok leukotrién által okozott gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazhatók. A vegyületek nagyrésze LTB₄ antagonistá hatással is rendelkezik, és így alkalmazható például övsömör, bélgyulladás és allergiás betegségek, mint például asztma gyógyítására, amelyekben a leukotriéneket tekintik okozati anyagoknak.

A találmány szerinti eljárással előállított tetrazol vagy karbonsav hatóanyagokat gyógyszerészetileg elfogadható hordozó és/vagy adalékanyagokkal gyógyszerkészítménnyé dolgozhatjuk fel.

A találmány szerinti eljárással előállított leukotrién antagonisták előnyös csoportját képezik az (Ia) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik, ahol az általános képletben A" és D" jelentése egymástól függetlenül karboxilcsoport vagy 5-tetrazolil-csoport,

m' jelentése 1, 2 vagy 3, előnyösen 1 vagy 2;

p' jelentése 4-12 egész szám, és

Z jelentése az (I) általános képletre megadott.

Az alábbi definíciókban megadjuk a leírásban alkalmazott elnevezések jelentését.

Az 1-3 szénatomszámú alkilcsoport elnevezés alatt egyenes és elágazó szénláncú 1-3 szénatomot tartalmazó alifás csoportokat, mint például metilcsoportot, etilcsoportot, propilcsoportot és izopropilcsoportot értünk. Az 1-3 szénatomszámú alkoxycsoport elnevezés alatt metoxycsoportot, etoxycsoportot, propoxycsoportot és izopropoxycsoportot értünk. A halogénatom elnevezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot értünk.

Amennyiben A vagy D jelentése karboxilcsoport vagy 5-tetrazolil-csoport a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek körébe azok gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóit is beleértjük.

Amennyiben az általános képletben Y jelentése a (XXIV) képletű csoport vagy (XXV) képletű csoport, vagy amennyiben G jelentése a (XXIX) képletű csoport, különféle sztereoizomer termékek állhatnak elő. A találmány tárgykörébe nemcsak egyes sztereoizomerek tartoznak bele, hanem valamennyi egyes izomer és ezek lehetséges keverékei is.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket irodalomban ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Például számos (I) általános képletű keton-szerkezetű vegyület az I. reakcióvázlat szerinti eljárással állítható elő, ahol

A' és D' jelentése egymástól függetlenül 1-3 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, vagy cianocsoport, A" és D" jelentése egymástól függetlenül karboxilcsoport vagy 5-tetrazolil-csoport és

w jelentése 0 vagy 1.

A reakcióvázlat szerint a (II) általános képletű savkloridot Friedel-Crafts reakció körülményei között a (III) általános képletű keton-származékot állítjuk elő. Bármely a szakirodalomban ismert, ilyen reakcióban alkalmazott eljárás alkalmazható. Előnyös fogantatásá-

si mód szerint a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját Lewis sav mint például alumíniumklorid alkalmazásával nem reaktív oldószer, mint például diklórmetán jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót előnyösen körülbelül 0 °–25 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre és az általában 2–4 órán belül befejeződik.

Ezzel a reakcióval a (IV) általános képletű vegyület észter és nitril származékát állíthatjuk elő, amelyet ezt követően a megfelelő (V) általános képletű sav és/vagy tetrazol vegyületté alakíthatunk szokásosan alkalmazott módszerekkel. Például a (IV) általános képletű észterek hidrolízist számos savas vagy bázikus eljárással végezhetjük, és előnyösen vizes körülmények között hajtjuk végre. Két előnyös foganatosítási mód szerint lítiumhidroxidot alkalmazunk aceton/víz elegyben vagy káliumhidroxidot alkalmazunk metanol/víz elegyben. Az első foganatosítási mód esetében a hidrolízis körülbelül 20–30 °C hőmérsékleten, körülbelül 12–18 óra alatt befejeződik, míg a másik esetben 20–30 °C-on 1 óra alatt teljessé válik.

Hasonlóan a (IV) általános képletű nitrilek megfelelő tetrazolokká történő átalakítását számos, szokásosan alkalmazott eljárással elvégezhetjük. Általában a nitrilt nem reaktív oldószerben azid reagenssel reagáltatjuk. Előnyös g foganatosítási mód szerint ammóniumazidot alkalmazunk dimetil-formamidban vagy tributil-ónazidot alkalmazunk nem reaktív oldószerben, mint például dimetoxi-etánban vagy tetrahidrofuranban. Az utóbbi reakciókörülmény alkalmazása esetében a reakcióelegyet általában a reakcióelegy visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre vagy ehhez közeli hőmérsékletre melegítjük. Az átalakulás ilyen körülmények között általában 2–3 nap alatt teljessé válik.

Általában olyan vegyületek előállítása során, amelyek észter és nitrilcsoportot is tartalmaznak, előnyös először a nitrilcsoportot tetrazollá alakítani és ezután végezni az észtercsoport hidrolízisét.

Abban a speciális esetben, ha a (XXXI) általános képletű csoport a két fenilcsoportot összekapcsoló szénlánc kapcsolódási pontjával szomszédos szénatomhoz kapcsolódik, a módosított III. reakcióvázlat szerinti eljárás alkalmazható.

Ebben az eljárásban a (IX) általános képletű ciklusos anhidridet reagáltatjuk a (III) általános képletű benzol-származékkal és termékként a (XI) általános képletű benzofenon-ecetsav szerkezetű vegyületet, valamint a (XII) általános képletű fenil-etanon szerkezetű vegyületet kapjuk. Ezek a vegyületek szokásos eljárásokkal, mint például kromatográfiával, választhatók el egymástól és külön-külön szokásosan alkalmazott eljárásokkal a megfelelő savakká, tetrazolokká, észterekké stb. alakíthatók. A (IX) és (III) általános képletű vegyületek reakciója a fentiekben hivatkozott I. és II. reakcióvázlatokban leírt Friedel-Crafts reakció módosított változata. Azonban az előnyösen alkalmazható reakciókörülmények az ott leírtakkal azonosak.

Más, bonyolultabb eljárások is alkalmazhatók a diaril-éterek előállítására. Az alkalmazott reakciót függ a kívánt molekula szubsztituenseinek minőségétől és helyzetétől. Egy eljárást a találmány szerinti előnyös vegyületek előállítására az V. reakcióvázlaton mutatunk be, ahol

R¹, jelentése 1–3 szénatomszámú alkilcsoport. Az V. reakcióvázlat általános módszert mutat be olyan vegyületek előállítására, amelyekben a propionsav szubsztitu-

ens a (XXXII) általános képletű csoporttal szomszédos helyzetben van. Az V. reakcióvázlaton tehát egy általános előállítási eljárást mutatunk be hasonló vegyületek előállítására, amelyek más funkciók csoportokat tartalmaznak mint az (I) általános képletben megadottak.

A VI. reakcióvázlatban további átalakítási eljárásokat mutatunk be.

A reakcióvázlat értelmében a (XVIII) általános képletű vegyületet, amelyet bármely leírt módszerrel állítotunk elő, alakítjuk át (azaz olyan vegyület, amely (I) általános képletű anyag, amelyben a (XXXII) általános képletű funkciók csoport metoxicsoprot). A metoxicsoprotot a szakirodalomban ismert valamelyik módszerrel eltávolítjuk és a megfelelő fenolt állítjuk elő. Egyik ilyen eljárás például hidrogénbromid alkalmazása ecetsavban, egy másik eljárás pedig olvadt piridin hidrokloriddal történő reagáltatás. Ezekben az eljárásokban általában a karbonsav észter funkciók csoport ugyancsak átalakul szabad karbonsav formává. Ezután a karbonsav vegyületet a megfelelő diészter (XX) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyet bázissal és a megfelelő (XXXIII) általános képletű, az V. reakcióvázlatban alkalmazott alkilezőszerrel reagáltatunk. Az alkilezési reakcióval a (XXI) általános képletű étert állítjuk elő, amely ezután más származékokká alakítható át a szabadalmi leírásban ismertetett módszerekkel.

A fent ismertetett eljárások alapján, amelyekkel a találmány szerinti benzofenon vegyületeket ((I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben Y jelentése karbonilcsoport) állítjuk elő, számos különféle Y funkciók csoportot tartalmazó vegyület is előállítható. Például a benzofenon a megfelelő karbinollá redukálható ((I) általános képletű vegyület ahol Y jelentése a (XXIII) képletű csoport). Ezt az átalakítást legegyszerűbben a benzofenon és nátriumborhidrid például etanol oldószerben végrehajtott reakciójával végezhetjük el. Ha a karbinolt teljesen difenilmetán származékká akarjuk redukálni ((I) általános képletű vegyület, ahol Y jelentése metilén-csoport) erre a karbinol katalitikus hidrogéngázzal történő redukálása a legegyszerűbb módszer. Katalizátorként például aktív szénre felvitt palládiumot alkalmazhatunk. A szokásos reakciókörülmények és nem reaktív oldószerek alkalmazhatók; például az átalakítás esetében az ecetsav előnyösen alkalmazható. Bármely fenti átalakítás esetében előnyös, hogy a sav közbeneső termék helyett észter közbeneső terméket alkalmazzunk. A redukció után az észter savvá történő hidrolízise bármely szokásos módon elvégezhető.

Hasonlóan a benzofenon átalakítható oximmá ((I) általános képletű vegyület, ahol Y jelentése a (XXIV) képletű csoport), hidroxilaminnal történő reakcióban. Általában a hidroxilamin hidroklorid sóját alkalmazzuk és ugyanakkor egy nem reaktív savmegkötő oldószer, mint például piridin, alkalmazása előnyös. Ismét előnyös, hogy ezt az átalakítást a vegyület észter formáján végezzük és ezt követően szokásos módszerekkel ebből karbonsav állítható elő.

A benzofenonból ismert módszerekkel ugyancsak előállítható a találmány szerinti etilén analóg vegyület ((I) általános képletű anyag, ahol Y jelentése a (XXVI) képletű csoport). Ez az átalakítás a benzofenon vegyületen végrehajtott Wittig reakcióval lehetséges, amelyet azelőtt végzünk el, mielőtt bármely más reaktív csoportot, például tetrazol-csoportot vagy karbonsav-csoportot

bevezettünk volna a molekulába. Jellemzően kis feleslegű illed prekurzort, mint például metil-trifenil-foszfórbromidot, és erős szerves bázist, mint például butil-lítiumot alkalmazunk nem reaktív oldószerben, mint például tetrahidrofuranban. Az etilén funkció csoport bevezetése után a korábban leírt módon más származékká történő alakítások hajthatók végre.

A találmány szerinti eljárással előállított tio-származékok (amelyekben t jelentése 0) a megfelelő szulfoxid-dá (ahol t jelentése 1) alakíthatók enyhe oxidálószerrel, mint például hidrogénperoxiddal metanolban, m-klór-perbenzoe-savval diklórmétanolban 0 °C-on, vagy alkálifém perjodáttal vizes alkoholban. A megfelelő szulfoxidok (ahol t jelentése 2) a tio- vagy szulfoxid-vegyületekből erős oxidálószerrel, például hidrogénperoxiddal ecetsavban, vagy m-klór-perbenzoe-savval diklórmétanolban 20–30 °C-on, reagáltatva állíthatók elő. Ezen túlmenően számos (I) általános képletű vegyület állítható elő más vegyületekből, prekurzorokból, vagy intermedierekből, amelyek (I) általános képletűek, a szokásosan alkalmazott eljárásokkal, mint például hidrolízissel, észterezéssel, alkilezéssel, oxidációval, redukcióval és hasonló eljárásokkal, amelyek a szakember számára ismertek.

A (II), (III), (VI) és (IX) általános képletű közbenső termékek és egyéb szükséges reagensek vagy kereskedelembe kapható anyagok vagy szakirodalomban ismertek; vagy a szakirodalomban leírt eljárásokkal analóg módon előállíthatók.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk. Amennyiben a vegyületek szerkezetét infravörös spektrumuk, proton magmágneses rezonancia spektrumuk vagy tömegspektrumuk alapján azonosítottuk, ezt sorrendben IR, NMR és MS rövidítéssel jelöljük.

1. példa

3-(3-/Ciano-metil-4-deciloxi-benzoil)-benzoesav etilészter

1,45 g izoftálsav monoetilészter monoklorid 25 ml diklórmétanolban készült oldatát 0 °C-ra hűtjük külső jeges fürdő segítségével. Az oldathoz 2,73 g alumíniumkloridot adunk és egy óráig keverjük. Ezután 1,87 g 2-deciloxi-benzilcianidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 óráig 0 °C-on keverjük, majd sósavat tartalmazó jeges vízbe öntjük. Az elegyet 1 óráig keverjük, majd a rétegeket elválasztjuk. A szerves fázist telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, magnéziumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfia segítségével, szilikagélén, 5–30% etilacetát tartalmú hexán, gradiens eluens alkalmazásával tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 1,1 g címbeli szintelen olajos terméket kapunk.

Elemanalízis a $C_{28}H_{35}NO_4$ képlet alapján:
számított: C 74,80; H 7,85; N 3,12;
mért: C 75,84; H 8,83; N 3,82.

2. példa

3-(4-Deciloxi-3-/1H-tetrazol-5-il-metil-benzoil)-benzoesav etilészter

Az 1. példában előállított termék 1 g-jának és 2,2 g tributil-ónazidnak 30 ml tetrahidrofuranban készült elegyét 10 napig visszafolytatás mellett forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni és sósav

és metanol elegyét adjuk hozzá. Az elegyet 30 percig keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfia segítségével szilikagélén, 30–75% etilacetát tartalmú hexán, gradiens eluens alkalmazásával, amely még 0,05% ecetsavat is tartalmaz, tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk és 592 mg terméket kapunk. A terméket hexán/etilacetát oldószerkeletéből átkristályosítjuk és 580 mg kívánt címbeli terméket kapunk.

10 Elemanalízis a $C_{28}H_{36}N_4O_4$ képlet alapján:
számított: C 68,27; H 7,37; N 11,37;
mért: C 68,56; H 7,50; N 11,55.

3. példa

3-(4-Deciloxi-3-/1-tetrazol-5-il-metil-benzoil)-benzoesav

580 mg 2. példában előállított termék és 280 mg lítiumhidroxid 10 ml acetone és 1 ml víz elegyében készült keverékét 6 óráig keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk és a kapott maradékot dietiléter és víz között megosztjuk. A rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist dietiléterrel extraháljuk. A vizes fázist 1 n sósavval megsavanyítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot magnéziumsulfáton megszáritjuk és szárazra pároljuk. A maradékot hexán/etilacetát oldószerkeletéből átkristályosítjuk és 47 mg címbeli vegyületet kapunk, op.: 147–150 °C

25 Elemanalízis a $C_{26}H_{32}N_4O_4$ képlet alapján:
számított: C 67,08; H 7,14; N 12,03;
mért: C 67,35; H 7,04; N 11,76.

4–14. példa

A megfelelő savkloridból és a megfelelő benzolszármazékból kiindulva az 1. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

4. 2-Deciloxi-5-(3-/etoxi-karbonil-benzoil)-fenil-ecetsav etilészter, 45% termelés, olajos anyag.
Elemanalízis a $C_{30}H_{40}O_6$ képlet alapján:
számított: C 72,55; H 8,12;
mért: C 72,77; H 8,13.

5. 5-Deciloxi-2-(3-/etoxi-karbonil-benzoil)-fenil-ecetsav etilészter, 47% termelés, olajos anyag. NMR.

6. (2-Deciloxi-5-/3-(etoxi-karbonil-benzoil)-fenil)-propánsav etilészter, 83% termelés, olajos anyag.

45 Elemanalízis a $C_{31}H_{42}O_6$ képlet alapján:
számított: C 72,91; H 8,29;
mért: C 72,69; H 8,15.

7. (2-Deciloxi-5-/5-(3-/etoxi-karbonil-benzoil)-fenil)-butánsav etilészter, 34% termelés, olajos anyag. NMR.

8. 2-Deciloxi-5-(3-/ciano-benzoil)-fenilecetsav etilészter, 59% termelés, olajos anyag. NMR, IR, MS.

9. (2-Deciloxi-5-[3-/ciano-metil-benzoil]-fenil)-propánsav etilészter, 54% termelés, olajos anyag. NMR.

10. 2-Tetradeciloxi-5-(3-/etoxi-karbonil-benzoil)-fenilecetsav etilészter, 81% termelés, olajos anyag. NMR.

11. 2-Dodeciloxi-5-(3-/etoxi-karbonil-benzoil)-fenilecetsav etilészter, 5% termelés, olajos anyag. NMR.

12. (5-/3-Ciano-benzoil-2-deciloxi-fenil)-acetonitril, 61% termelés, op.: 83–85 °C

Elemanalízis a $C_{26}H_{30}N_2O_2$ képlet alapján:
számított: C 77,58; H 7,51; N 6,96;
mért: C 77,30; H 7,57; N 6,72.

13. 2-(2-Deciloxi-5-/3-(etoxi-karbonil)-benzoi/-fenil)-propionitril, 92% termelés, olajos anyag. NMR.

14. (2-Deciloxi-5-/3-ciano-benzoi/-fenil)-propánsav etilészter, 68% termelés, olajos anyag, NMR, MS.

15–19. példa

A megfelelő nitril származékokból kiindulva a 2. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

15. 2'-Deciloxi-5-(3-/1H-tetrazol-5-il/-benzoi)-fenilecetsav etilészter, 16% termelés, olajos anyag. IR, NMR, MS.

16. (2-Deciloxi-5-(3-/1H-tetrazol-5-il/-metil)-benzoi)-fenil)-propánsav etilészter, 68% termelés, olajos anyag. NMR.

17. [4-Deciloxi-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol, 54% termelés, op.: 189–191 °C

Elemanalízis a $C_{26}H_{32}N_4O_2$ képlet alapján:

számított: C 63,91; H 6,60; N 22,93;

mért: C 64,02; H 6,52; N 22,84.

18. [4-Deciloxi-3-(2-/1H-tetrazol-5-il/-etil)-fenil]-[3-(etoxi-karbonil)-fenil]-metanon, 58% termelés, olajos anyag. NMR, IR, MS.

19. (2-Deciloxi-5-(3-/1H-tetrazol-5-il/-benzoi)-fenil)-propánsav etilészter, 31% termelés, op.: 80–81 °C

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: C 68,75; H 7,56; N 11,06;

mért: C 68,91; H 7,82; N 11,13.

20–29. példa

A megfelelő észterekből vizes metanolban kálium-hidroxidot alkalmazva a 3. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

20. 5-(2-Karboxi-benzoi)-2-deciloxi-fenilecetsav, 93% termelés, op.: 192 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{26}H_{32}O_6$ képlet alapján:

számított: C 70,86; H 7,35;

mért: C 70,95; H 7,30.

21. 2-(3-Karboxi-benzoi)-5-deciloxi-fenilecetsav, 60% termelés, op.: 92–94 °C

Elemanalízis a $C_{26}H_{32}O_6$ képlet alapján:

számított: C 70,89; H 7,32;

mért: C 70,61; H 7,19.

22. (5-/3-Karboxi-benzoi)-2-deciloxi-fenil)-propánsav, 66% termelés, op.: 114–116 °C

Elemanalízis a $C_{27}H_{34}O_6$ képlet alapján:

számított: C 71,34; H 7,54;

mért: C 71,56; H 7,79.

23. (5-/3-Karboxi-benzoi)-2-deciloxi-fenil)-butánsav, 72% termelés, op.: 158–159 °C

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}O_6$ képlet alapján:

számított: C 71,77; H 7,74;

mért: C 71,48; H 7,48.

24. 2-Deciloxi-5-(3-/1H-tetrazol-5-il/-benzoi)-fenilecetsav, 45% termelés, op.: 138–140 °C

Elemanalízis a $C_{26}H_{32}N_4O_6$ képlet alapján:

számított: C 67,22; H 6,94; N 12,06;

mért: C 67,32; H 7,13; N 11,91.

25. 2-Deciloxi-5-(3-/1H-tetrazol-5-il/-metil)-benzoi)-fenil)-propánsav, 46% termelés, op.: 137–139 °C

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: C 68,27; H 7,37; N 11,37;

mért: C 68,47; H 7,40; N 11,21.

26. 5-(3-Karboxi-benzoi)-2-tetradeciloxi-fenilecetsav, 4% termelés, op.: 143–147 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{40}O_6$ képlet alapján:

számított: C 72,55; H 8,12;

mért: C 72,27; H 7,90.

27. 5-(3-Karboxi-benzoi)-2-dodeciloxi-fenilecetsav, 27% termelés, op.: 144–147 °C

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}O_6$ képlet alapján:

számított: C 71,77; H 7,74;

mért: C 69,86; H 7,52.

28. 3-(4-Deciloxi-3-[2-/1H-tetrazol-5-il/-etil]-benzoi)-benzoesav, 63% termelés, op.: 160–162 °C

Elemanalízis a $C_{27}H_{34}N_4O_6$ képlet alapján:

számított: C 67,90; H 6,97; N 11,73;

mért: C 67,83; H 7,20; N 11,54.

29. (2-Deciloxi-5-[3-/1H-tetrazol-5-il/-benzoi]-fenil)-propánsav, 95% termelés, op.: 139–140 °C

Elemanalízis a $C_{27}H_{34}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: C 67,90; H 6,97; N 11,73;

mért: C 67,65; H 6,93; N 11,72.

30–31. példa

(5-[2-(Karboxi-metil-benzoi)-2-deciloxi-fenil]-propánsav etilészter és (5-[2-(karboxi-fenil)-acetil]-2-deciloxi-fenil)-propánsav etilészter

3,98 g alumíniumklorid 100 ml diklórmetánban készült szuszpenziójához 5,0 g etil-2-deciloxi-fenil-propionátot adunk. Az elegyet 5 percig keverjük, majd 2,4 g homoftálanhidridet adunk hozzá és további 18 óráig keverjük. Ezután az elegyet jég és 1 n sósav keverékébe öntjük. Amikor minden szilárd anyag feloldódott, az elegyet háromszor etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárazra pároljuk és a maradékot kromatográfia segítségével szilikagélén 20–35% etilacetát tartalmú hexán, gradiens eluens segítségével tisztítjuk. Az alábbi termékeket kapjuk:

30. (5-/2-(Karboxi-metil)-benzoi)-2-deciloxi-fenil)-propánsav etilészter, 1,3 g, op.: 110–111 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{40}O_6$ képlet alapján:

számított: C 72,55; H 8,12;

mért: C 72,10; H 7,99.

31. (5-/2-(Karboxi-fenil)-acetil)-2-deciloxi-fenil)-propánsav etilészter, 0,9 g olajos anyag. NMR.

32. példa

5-(2-Karboxi-benzoi)-2-deciloxi-fenilecetsav etilészter

A 30–31. példa eljárása szerint ftálsavanhidridet és etil-2-deciloxi-fenilacetátot reagáltatunk és a címbeli vegyületet állítjuk elő 8% termeléssel. A termék olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}O_6$ képlet alapján:

számított: C 71,77; H 7,74;

mért: C 71,54; H 7,84.

33–35. példa

A megfelelő észterekből kiindulva a 3. példa eljárása szerint vagy a 20–29. példa eljárása szerint, az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

33. (5-/2-(Karboxi-metil)-benzoi)-2-deciloxi-fenil)-propánsav, 82% termelés, op.: 177–178 °C

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}O_6$ képlet alapján:

számított: C 71,77; H 7,74;

mért: C 72,05; H 7,52.

34. 5-(2-Karboxi-fenil)-acetil)-2-deciloxi-fenil)-propánsav, 75% termelés, op.: 92–95 °C

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}O_6$ képlet alapján:

számított: C 71,77; H 7,74;

mért: C 71,70; H 8,00.

35. 5-(2-Karboxi-benzoil)-2-deciloxi-fenilecetsav, 63% termelés, op.: 154–155 °C

Elemanalízis a $C_{26}H_{32}O_6$ képlet alapján:

számított: C 70,89; H 7,32;

mért: C 70,98; H 7,06.

36–38. példa

A megfelelő savklorid és benzolszármazék kiindulási anyagokból az 1. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

36. 2-Oktiloxi-5-(3-etoxi-karbonil/-benzoil)-fenilecetsav etilészter, 15% termelés, olajos anyag. NMR.

37. 2-Deciloxi-4-(4-metoxi-karbonil/-benzoil)-fenilecetsav etilészter, 46% termelés, olajos anyag. NMR.

38. 2-Hexiloxi-5-(3-etoxi-karbonil/-benzoil)-fenilecetsav etilészter, 12% termelés, olajos anyag. NMR.

39. példa

2-Oktiloxi-5-[(3-etoxi-karbonil/-fenil)-hidroxi-metil]-fenilecetsav etilészter

220 mg 2-oktiloxi-5-(3-etoxi-karbonil/-benzoil)-fenilecetsav etilészter 25 ml etanolban készült oldatához 20 mg nátriumbórhidridet adunk. 3 óra keverés után 5 ml vizet és 2 ml sósavat adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 15 percig keverjük és további vizet adunk hozzá, amíg opálössz nem válik. A reakcióelegyet etilacetát és víz elegybe öntjük. A rétegeket elválasztjuk és a szerves fázist háromszor vízzel mossuk. Az egyesített vizes oldatokat etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumokat egyesítjük, magnéziumsulfáton megszáritjuk és szárazra pároljuk. 190 mg kívánt címbeli szintelen olajos vegyületet kapunk. NMR.

40–43. példa

A megfelelő benzofenonokból kiindulva a 39. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

40. 2-Deciloxi-5-[(3-etoxi-karbonil/-fenil)-hidroxi-metil]-fenilecetsav etilészter, 100% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{30}H_{42}O_6$ képlet alapján:

számított: C 72,26; H 8,49;

mért: C 72,49; H 8,78.

41. 2-Deciloxi-5-[(3-etoxi-karbonil/-fenil)-hidroxi-metil]-fenil-propánsav etilészter, 79% termelés, olajos anyag. NMR.

42. 2-Deciloxi-5-[(4-metoxi-karbonil/-fenil)-hidroxi-metil]-fenilecetsav etilészter, 51% termelés. NMR.

43. 2-Hexiloxi-5-[(3-etoxi-karbonil/-fenil)-hidroxi-metil]-fenilecetsav etilészter, 68% termelés, olajos anyag. NMR.

44–48. példa

A megfelelő, a 39. példa szerint előállított észterekből kiindulva vagy a 3. példa, vagy a 20–29. példa eljárása szerint az alábbi anyagokat állítjuk elő:

44. 5-(3-Karboxi-fenil/-hidroxi-metil)-2-oktiloxi-fenilecetsav, 32% termelés, op.: 136–138 °C

Elemanalízis a $C_{24}H_{30}O_6$ képlet alapján:

számított: C 69,55; H 7,30;

mért: C 69,33; H 7,34.

45. 5-(3-Karboxi-fenil/-hidroxi-metil)-2-deciloxi-fenil-ecetsav, 54% termelés, op.: 123,5–125 °C

Elemanalízis a $C_{26}H_{34}O_6$ képlet alapján:

számított: C 70,56; H 7,34;

mért: C 70,60; H 7,74.

46. 5-(3-Karboxi-fenil/-hidroxi-metil)-2-deciloxi-fenil-propánsav, 80% termelés, op.: 147–149 °C

Elemanalízis a $C_{27}H_{36}O_6$ képlet alapján:

számított: C 71,03; H 7,95;

mért: C 71,24; H 7,94.

47. 5-(4-Karboxi-fenil/-hidroxi-metil)-2-deciloxi-fenilecetsav, 58% termelés, op.: 140–141 °C

Elemanalízis a $C_{26}H_{34}O_6$ képlet alapján:

számított: C 70,56; H 7,74;

mért: C 71,48; H 7,06.

48. 5-(3-Karboxi-fenil/-hidroxi-metil)-2-hexiloxi-fenil-ecetsav, 37% termelés, op.: 132–135 °C

Elemanalízis a $C_{22}H_{26}O_6$ képlet alapján:

számított: C 68,38; H 6,78;

mért: C 68,26; H 6,73.

49. példa

5-[(3-Etoxi-karbonil/-fenil)-metil]-2-deciloxi-fenil-propánsav etilészter

820 mg 2-deciloxi-5-[(3-etoxi-karbonil/-fenil)-hidroxi-metil]-fenil-propánsav etilészter 20 ml ecetsavban és 0,5 ml kénsavban készült oldatát aktív szénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében körülbelül 18 óráig hidrogénezzük. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrlethez etilacetátot adunk és a szerves oldatot vízzel mossuk. A szerves fázist magnéziumsulfáton megszáritjuk és szárazra pároljuk. A maradékot preparatív vékonyrétegtromatográfia segítségével szilikagélén, 15% etilacetát tartalmú hexán eluens alkalmazásával tisztítjuk. 151 mg kívánt címbeli terméket kapunk, amely halványsárga olaj. NMR.

35

50. példa

5-[(3-Karboxi-fenil/-metil)-2-deciloxi-fenil]-propánsav

A címbeli vegyületet a megfelelő, a 49. példa szerint előállított észterből a 20–29. példában leírt hidrolízis eljárással állítjuk elő. 22% termelés, op.: 146–148 °C

Elemanalízis a $C_{27}H_{36}O_6$ képlet alapján:

számított: C 73,61; H 8,24;

mért: C 74,96; H 9,03.

45

51. példa

5-[(3-Etoxi-karbonil/-fenil)-hidroxi-iminol-metil]-2-deciloxi-fenil-propánsav etilészter

1,1 g (2-deciloxi-5-(3-etoxi-karbonil/-benzoil)-fenil)-propánsav etilészter és 220 mg hidroxilamin hidroklorid 25 ml piridinben készült elegyét körülbelül 18 óráig 70 °C-ra melegítjük. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékleten hűlni és etilacetátot adunk hozzá. Az oldatot többször 1 n sósavval és vízzel mossuk. A szerves fázist nátriumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 1,04 g kívánt címbeli vegyületet kapunk olajos anyagként. NMR.

55

52. példa

60 M[5-(3-Karboxi-fenil/-hidroxi-iminol-metil)-2-deciloxi-fenil]-propánsav

A címbeli vegyületet a megfelelő, 51. példában előállított diészterből kiindulva a 3. példa hidrolízis eljárásának megfelelően állítjuk elő. A termelés 81%, op.: 163–165 °C

65

Elemanalízis a $C_{27}H_{35}NO_6$ képlet alapján:
számított: C 69,06; H 7,51; N 2,98;
mért: C 68,94; H 7,22; N 2,74.

A címbeli vegyületet 81% termeléssel közvetlenül is előállíthatjuk az (5-/3-karboxi-benzoil-/2-deciloxi-fenil)-propánsavból azt az 51. példa eljárása szerint hidroxilamin hidrokloriddal reagáltatva.

53. példa

[5-(1-/3-(Etoxi-karbonil)-fenil/-etenil)-2-deciloxi-fenil]-propánsav etilészter

840 mg metil-trifenil-foszfin-bromid 20 ml száraz tetrahidrofuranban készült szuszpenzióját 1,2 ml 1,6 mólos hexáns butillítium oldattal reagáltatjuk. Az elegyet körülbelül 3 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd 1,0 g (5-deciloxi-2-/3-(etoxi-karbonil)-benzoil/-fenil)-propánsav etilészter 10 ml száraz tetrahidrofuranban készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet körülbelül 18 óráig keverjük, majd leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén, 0–15% etilacetát tartalmú hexán, gradiens eluens alkalmazásával kromatográfiásan tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. 600 mg kívánt címbeli terméket kapunk. A proton NMR spektrum megfelel a várt szerkezetnek.

54. példa

5-(1-/3-Karboxi-fenil/-etenil)-2-deciloxi-fenil-propánsav

A címbeli vegyületet az 53. példában előállított diészterből kiindulva a 3. példa szerinti eljárással lítiumhidroxiddal reagáltatva állítjuk elő. A teljes termelés 14%, op.: 74–78 °C

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}O_5$ képlet alapján:
számított: C 74,31; H 8,02;
mért: C 74,18; H 7,73.

55. példa

5-(3-/Etoxi-karbonil/-fenoxi)-2-deciloxi-fenil-propánsav

A. 3-(4-metoxi-fenoxi)-benzoesav előállítása

10,6 g ezüstoxid 75 ml vízben készült szuszpenziójához 7 g nátriumhidroxidot adunk. Ezután 10 g 3-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehydet csepegtetünk ehhez az elegyhez és a reakcióelegyet 1 óráig 60–70 °C-ra melegítjük. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet sósavval 2 pH értékre savanyítjuk és a kapott csapadékot leszűrjük. Szilárd anyagot etanol/víz oldószerkelegyből átkristályosítjuk és 6,6 g kívánt közbenső terméket kapunk, op.: 141–143 °C

Elemanalízis a $C_{14}H_{12}O_4$ képlet alapján:
számított: C 68,65; H 4,95;
mért: C 68,75; H 4,83.

B. 3-(4-Hidroxi-fenoxi)-benzoesav előállítása

73 g 3-(4-metoxi-fenoxi)-benzoesav, 300 ml 48%-os hidrogénbromid és 600 ml ecetsav elegyét 48 óráig visszafolyatás mellett forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni és hideg vízbe öntjük, majd etilacetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot etilacetát/hexán oldószerkelegyből átkristályosítjuk és 39,41 g tiszta terméket kapunk, op.: 172–174 °C

Elemanalízis a $C_{13}H_{10}O_4$ képlet alapján:
számított: C 67,82; H 4,38;
mért: C 67,99; H 4,64.

5 C. 3-(4-Hidroxi-fenoxi)-benzoesav etilészter előállítása
4,9 g 3-(4-hidroxi-fenoxi)-benzoesav, 1 ml kénsav és 50 ml etanol elegyét 18 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd 25 °C-ra hűtjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot dietiléterben oldjuk, vízzel mossuk, nátriumszulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 5,2 g tiszta kívánt címbeli közbenső terméket kapunk. A proton NMR spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

15 D. 3-(4-Alliloxi-fenoxi)-benzoesav etilészter előállítása
5,17 g 55. C példában előállított termék 100 ml dime-tilformamidban készült oldatához 0,79 g 60%-os olajos nátriumhidrid diszperziót adunk. A reakcióelegyet 1 óráig keverjük, majd 2,39 g allilbromidot adunk hozzá.
20 Az elegyet éjjelen át keverjük és ezután etilacetáttal hígítjuk. Az elegyet többször telített nátriumklorid oldattal mossuk, nátriumszulfáton megszáritjuk és szárazra pároljuk. 4,97 g kívánt tiszta anyagot kapunk. A proton NMR spektrum megfelel a várt szerkezetnek.

25 E. 3-(3-Allil-4-hidroxi-fenoxi)-benzoesav etilészter előállítása

4,97 g 3-(4-alliloxi-fenoxi)-benzoesav etilészter 25 ml N,N-dietil-anilinban készült oldatát körülbelül 2 óráig 210 °C-ra melegítjük. Ezután lehűtjük és etilacetátot adunk hozzá, majd a szerves oldatot többször vízzel mossuk. A szerves fázist nátriumszulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfia segítségével szilikagélén, 10–30% etilacetát tartalmú gradiens, hexán eluens alkalmazásával tisztítjuk. 3,13 g kívánt tiszta közbenső terméket kapunk. Az NMR spektrum megfelel a várt szerkezetnek.

40 F. 3-(3-Allil-4-deciloxi-fenoxi)-benzoesav etilészter előállítása

3,31 g 55. E példában előállított közbenső termék 150 ml dimetilformamidban készült oldatához 0,44 g 60%-os olajos nátriumhidrid diszperziót adunk, majd 1 óráig keverjük. Ezután 2,9 g decil-jodidot adunk az elegyhez és 18 óráig 65 °C-ra melegítjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és etilacetátot adunk hozzá, majd a szerves fázist többször telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén, 5–15% etilacetát tartalmú hexán gradiens eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, így 3,69 g kívánt tiszta közbenső terméket kapunk. Az NMR spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

55 G. 3-(4-Deciloxi-3-/3-hidroxi-propil/-fenoxi)-benzoesav etilészter előállítása

1,85 g 55. F példában előállított közbenső terméket oldunk száraz tetrahidrofuranban és az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Nitrogén atmoszférában 8,4 ml 0,6 mólos 9-bór-biciklo(3.3.1)nonán tetrahidrofuranos oldatot adunk hozzá és a reakcióelegyet 18 óráig keverjük, miközben hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet ismét 0 °C-ra hűtjük és 10 ml 3 n vizes nátriumacetát oldatot majd 6,3 ml 30%-os hidrogénperoxidot adunk

hozzá. A reakcióelegyet 6 óráig keverjük, majd a rétegeket elválasztjuk. A szerves fázist nátriumszulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfia segítségével, szilikagélén, 5–25% etilacetát tartalmú hexán gradiens, eluens alkalmazásával tisztítjuk. A megfelelő frakciókat bepároljuk és 1,2 g kívánt tiszta terméket kapunk.

H. 5-(3-(Etoxi-karbonil/-fenoxi)-2-deciloxi-fenil)-propánsav előállítás

Az 55. G példában előállított közbelső termék 200 mg-ját dietiléterben oldjuk, az oldatot 0 °C-ra hűtjük és körülbelül 3 ml Jones reagenst adunk hozzá. A reakcióelegyet 18 óráig keverjük miközben a hőmérsékletet hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. Ezután az elegyhez dietilétert és vizet adunk, a rétegeket elválasztjuk. A szerves fázist nátriumhidrogénszulfit oldattal mossuk, megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyrétegekromatográfia segítségével, 30% etilacetát tartalmú hexán eluens alkalmazásával tisztítjuk. 38 mg kívánt címbeli vegyületet kapunk.

56. példa

(5-/3-Karboxi-fenoxi-2-deciloxi-fenil)-propánsav

510 mg (5-/3-(etoxi-karbonil)-fenoxi-2-deciloxi-fenil)-propánsav 20 ml etanolban készült oldatát felesleg káliumhidroxid és kis mennyiségű víz elegyből reagáltatjuk. A reakcióelegyet 18 óráig keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz dietilétert és vizet adunk, a rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist 1 n sósavval megsavanyítjuk. A vizes fázist dietiléterrel extraháljuk és az extraktumot nátriumszulfáton megszáritjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kétszer etilacetát/hexán oldószerkeletből átkristályosítjuk és 200 mg kívánt címbeli vegyületet kapunk, op.: 102–104 °C

Elemanalízis a $C_{26}H_{34}O_6$ képlet alapján:

számított: C 70,56; H 7,74;

mért: C 71,28; H 7,32.

57. példa

(5-/3-(Etoxi-karbonil)-benzoil/-2-metoxi-fenil)-propánsav etilészter

Az 1. példa eljárása szerint 30,6 g izoftálsav monoe-tilészter monokloridot és 30 g etil-2-metoxi-fenil-propionátot reagáltatunk 57 g alumíniumkloriddal diklórmetanban és 53,6 g kívánt címbeli olajos terméket állítunk elő.

Elemanalízis a $C_{22}H_{24}O_6$ képlet alapján:

számított: C 68,74; H 6,29;

mért: C 68,61; H 6,50.

58. példa

5-(3-Karboxi-benzoil)-2-hidroxi-fenil-propánsav

41,5 g (5-(3-(etoxi-karbonil)-benzoil)-2-metoxi-fenil)-propánsav etilészter és 410 g piridin hidroklorid elegyét 180 °C-ra melegítjük 4 óra hosszat. Ezután lehűtjük és még forrón vizet adunk az elegyhez. A reakcióelegy lehűlése során a címbeli vegyület csapadékként kiválik, amelyet leszűrünk és etanol/víz oldószerkeletből átkristályosítunk. 31,1 g címbeli terméket kapunk, op.: 197–200 °C

Elemanalízis a $C_{17}H_{14}O_6$ képlet alapján:

számított: C 64,97; H 4,49;

mért: C 65,24; H 4,73.

59. példa

(5-/3-(Etoxi-karbonil)-benzoil/-2-hidroxi-fenil)-propánsav etilészter

Az 58. példában előállított terméket 4 óráig metanolban visszafolyatás mellett forraljuk, miután 1 ml kénsavat adunk az elegyhez. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz etilacetátot adunk és az oldatot vízzel mossuk. A szerves oldatot nátriumszulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfia segítségével szilikagélén, etilacetát/hexán eluens alkalmazásával tisztítjuk és 21,52 g kívánt címbeli terméket kapunk, amely állás közben kristályosodik, op.: 68–70 °C

Elemanalízis a $C_{21}H_{22}O_6$ képlet alapján:

számított: C 68,10; H 5,99;

mért: C 67,93; H 5,91.

60. példa

(2-/6-(Fenil-hexil-oxi-5-/3-(etoxi-karbonil)-benzoil)-fenil)-propánsav etilészter

2,89 g (5-/3-(etoxi-karbonil)-benzoil/-2-hidroxi-fenil)-propánsav etilészter dimezilformamidban készült oldatához 370 mg 50%-os olajos nátriumhidrid diszperziót adunk és 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 2 g 6-fenil-hexanol mezilésztert adunk hozzá és a reakcióelegyet 65 °C-on éjjelen át keverjük. Az elegyet lehűtjük és etilacetátba öntjük. Az oldatot többször telített nátriumklorid oldattal mossuk, nátriumszulfáton megszáritjuk és szárazra pároljuk. A maradékot kromatográfia segítségével szilikagélén, 0–2% etilacetát tartalmú hexán gradiens eluens alkalmazásával tisztítjuk. 1,88 g kívánt címbeli terméket kapunk, olajos anyagként.

Elemanalízis a $C_{33}H_{38}O_6$ képlet alapján:

számított: C 74,74; H 7,16;

mért: C 74,26; H 7,27.

61–72. példa

A megfelelő fenolból és megfelelő mezilátból kiindulva a 60. példa eljárása szerint az alábbi anyagokat állítjuk elő:

61. 2-[6-(Fenil-hex-5-enil)-oxi]-5-[3-(etoxi-karbonil)-benzoil]-fenil-propánsav etilészter, 64% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{33}H_{36}O_6$ képlet alapján:

számított: C 74,98; H 6,86;

mért: C 75,22; H 7,09.

62. (5-[3-(Etoxi-karbonil)-benzoil]-2-/4-feniltio-butoxi/-fenil)-propánsav etilészter, 42% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{31}H_{34}O_6S$ képlet alapján:

számított: C 69,64; H 6,41;

mért: C 68,39; H 6,14.

Tömegspektrum: $M^+ = 534$,

IR-spektrum ($CHCl_3$): 3018, 1718, 1652, 1600 cm^{-1}

63. (5-/3-(Etoxi-karbonil)-benzoil)-2-/4-fenoxi-butoxi/-fenil)-propánsav etilészter, 59% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{31}H_{34}O_7$ képlet alapján:

számított: C 71,80; H 6,61;

mért: C 71,81; H 6,41.

Tömegspektrum: $M^+ = 518$,

IR-spektrum ($CHCl_3$): 3010, 1718, 1652, 1600 cm^{-1}

64. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-[(6-/metoxi-fenil/-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav etilészter, 39,8% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{34}H_{38}O_7$ képlet alapján:

számított: C 73,10; H 6,86;

mért: C 70,47; H 7,04.

65. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(6-/4-metoxi-fenil/-hexiloxi)-fenil]-propánsav etilészter, 66,5% olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{34}H_{40}O_7$ képlet alapján:

számított: C 72,83; H 7,19;

mért: C 72,21; H 7,72.

66. [2-(6-/4-Klór-fenil/-hexiloxi)-5-(3-/etoxi-karbonil/-fenil)-propánsav, etilészter, 46,7% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{33}H_{37}ClO_6$ képlet alapján:

számított: C 70,14; H 6,60;

mért: C 73,04; H 7,26.

67. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(6-/4-fluor-fenil/-hexiloxi)-fenil]-propánsav etilészter, 56% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{33}H_{37}FO_6$ képlet alapján:

számított: C 72,24; H 6,80;

mért: C 72,50; H 7,28.

68. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(6-/4-metiltio-fenil/-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav etilészter, 70% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{34}H_{38}O_6S$ képlet alapján:

számított: C 71,05; H 6,66;

mért: C 71,19; H 6,85.

69. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(6-/3-metoxi-fenil/-6-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav etilészter, 41% termelés, olajos anyag. IR, MS, NMR.

70. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(6-/2-metoxi-fenil/-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav etilészter, 18% termelés, olajos anyag. IR, MS, NMR.

71. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(6-/3-metoxi-fenil/-hexiloxi)-fenil]-propánsav etilészter, 94% termelés, olajos anyag. MS, IR, NMR.

72. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(6-/2-metoxi-fenil/-hexiloxi)-fenil]-propánsav etilészter, 93% termelés, olajos anyag. NMR.

73. példa

[5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(4-/fenil-szulfonil/-butoxi)-fenil]-propánsav etilészter

317 mg 62. példában előállított vegyület diklórmetánban készült oldatát -78 °C-ra hűtjük. Keverés közben 127 mg m-klór-perbenzoesavat adunk az oldathoz, majd 5 percig keverjük. Ezután a külső hűtőfűrdőt eltávolítjuk és a keverést további 10 percig folytatjuk. Több csepp dimetil-szulfidot adunk az elegyhez majd ezt követően etilacetáttal hígítjuk. Az oldatot nátriumhidrogénkarbonát oldattal mossuk, nátriumszulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyréteg kromatográfia segítségével tisztítjuk és 143 mg címbeli olajos terméket kapunk.

Elemanalízis a $C_{31}H_{34}O_6S$ képlet alapján:

számított: C 67,62; H 6,22;

mért: C 67,39; H 6,05.

74. példa

[5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoi)-2-(4-/fenil-szulfonil/-butoxi)-fenil]-propánsav etilészter

A 73. példa eljárása szerint 326 mg 62. példában

előállított szulfidot 262 mg m-klór-perbenzoesavval reagáltatunk 2 óráig szobahőmérsékleten. 252 mg címbeli olajos terméket kapunk.

Elemanalízis a $C_{31}H_{34}O_6S$ képlet alapján:

5 számított: C 65,76; H 6,00;

mért: C 64,71; H 5,95.

75–87. példa

A 20–29. példa eljárása szerint a megfelelő diészte-
10 rekből kiindulva az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

75. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(6-fenil-hexiloxi)-fenil]-propánsav, 62% termelés, op.: 99–101 °C

Elemanalízis a $C_{29}H_{30}O_6$ képlet alapján:

15 számított: C 73,40; H 6,37;

mért: C 73,66; H 6,41.

76. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(6-fenil-5-hexenil-oxi)-fenil]-propánsav, 70% termelés, op.: 125–128 °C

Elemanalízis a $C_{29}H_{30}O_6$ képlet alapján:

20 számított: C 73,71; H 5,97;

mért: C 73,92; H 5,71.

77. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(4-/fenil-szulfonil/-butoxi)-fenil]-propánsav, 17% termelés, op.: 135–137 °C

Elemanalízis a $C_{27}H_{26}O_7S$ képlet alapján:

25 számított: C 65,57; H 5,30;

mért: C 66,60; H 5,60.

78. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(4-/fenil-szulfonil/-butoxi)-fenil]-propánsav, 92,5% termelés, op.: 197–199 °C

30 Elemanalízis a $C_{27}H_{26}O_7S$ képlet alapján:

számított: C 62,53; H 5,13;

mért: C 63,43; H 4,93.

79. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(6-(4-metoxi-fenil/-5-hexenil/-oxi)-fenil)-propánsav, 64% termelés, op.: 151–152 °C

35 Elemanalízis a $C_{30}H_{30}O_7$ képlet alapján:

számított: C 71,70; H 6,02;

mért: C 71,46; H 6,11.

80. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(6-/4-metoxi-fenil/-hexiloxi)-fenil]-propánsav, 53,9% termelés, op.: 100–102 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{32}O_7$ képlet alapján:

40 számított: C 71,41; H 6,39;

mért: C 71,57; H 6,22.

81. [2-(6-/4-Klór-fenil/-hexiloxi)-5-(3-karboxi-benzoi)-fenil]-propánsav, 75% termelés, op.: 119–121 °C

Elemanalízis a $C_{29}H_{29}ClO_6$ képlet alapján:

45 számított: C 68,43; H 5,74;

mért: C 68,55; H 5,42.

82. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(6-/4-fluor-fenil/-hexiloxi)-fenil]-propánsav, 51% termelés, op.: 118–120 °C

Elemanalízis a $C_{29}H_{29}FO_6$ képlet alapján:

50 számított: C 70,72; H 5,93;

mért: C 70,97; H 6,21.

83. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(6-/metiltio-fenil/-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav, 74% termelés, op.: 138–141 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{30}O_6S$ képlet alapján:

55 számított: C 69,48; H 5,83;

60 mért: C 69,70; H 5,92.

84. [5-(3-Karboxi-benzoi)-2-(6-/3-metoxi-fenil/-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav, 45% termelés, op.: 122–125 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{30}O_7$ képlet alapján:

számított: C 71,70; H 6,02;

mért: C 71,94; H 6,18.

85. [5-(3-Karboxi-benzoil)-2-(6/2-metoxi-fenil/-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav, 33% termelés, op.: 132–136 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{30}O_7$ képlet alapján:

számított: C 71,70; H 6,02;

mért: C 71,98; H 6,07.

86. [5-(3-Karboxi-benzoil)-2-(6/3-metoxi-fenil/-hexiloxi)-fenil]-propánsav, 76% termelés, op.: 88–90 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{32}O_7$ képlet alapján:

számított: C 71,41; H 6,39;

mért: C 71,62; H 6,61.

87. [5-(3-Karboxi-benzoil)-2-(6/2-metoxi-fenil/-hexiloxi)-fenil]-propánsav, 74% termelés, op.: 125–127 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{32}O_7$ képlet alapján:

számított: C 71,41; H 6,39;

mért: C 71,67; H 6,56.

88–89. példa

A 68. példában előállított termékből sorrendben a 73. és 74. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

88. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoil)-2-(6-(4-/metil-szulfonil/-fenil)-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav, eülszter, 73% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{34}H_{38}O_7S$ képlet alapján:

számított: C 69,19; H 6,43;

mért: C 69,00; H 6,73.

89. [5-(3-/Etoxi-karbonil/-benzoil)-2-(6-(4-/metil-szulfonil/-fenil)-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav eülszter, 68% termelés, olajos anyag.

Elemanalízis a $C_{34}H_{38}O_7S$ képlet alapján:

számított: C 67,31; H 6,31;

mért: C 67,14; H 6,54.

90–91. példa

A megfelelő diészterekből kiindulva a 20–29. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

90. [5-(3-Karboxi-benzoil)-2-(6-(4-/metil-szulfonil/-fenil)-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav, 71,8% termelés, op.: 119–122 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{30}O_7S$ képlet alapján:

számított: C 67,40; H 5,66;

mért: C 67,96; H 5,55.

91. [5-(3-Karboxi-benzoil)-2-(6-/4-(metil-szulfonil)-fenil/-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav, 70% termelés, op.: 148–150 °C

Elemanalízis a $C_{30}H_{30}O_7S$ képlet alapján:

számított: C 65,44; H 5,49;

mért: C 65,68; H 5,45.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű anyagok alkalmazhatók bármely olyan betegség kezelésére, amelyeket a leukotrién B_4 vagy D_4 túlzott felszabadulás idéz elő. Ezek a betegségek magukban foglalják az azonnali hiperérzékenységi reakciókat mint például az asztmát. Az utóbbi években kimutatták, hogy a krónikus hörghurutban szenvedő betegek köpetében [Turnbull és munkatársai, Lancet II, 526 (1977)], illetve a cisztás elfajulásban szenvedők köpetében [Cromwell és munkatársai, Lancet II, 164 (1981)], leukotriének találhatók, és ennek alapján feltételezik, hogy ezeknek

a betegségeknek a patológiájában a leukotriének szerepet játszanak. Ezen túlmenően Lewis és munkatársai [Int. J. Immunopharmacology, 4, 85 (1982)] kimutatták, hogy a reumás ízületi nedvben lévő anyag, az LTD₄ antitesttel antigén reakciót ad. Ez a permeabilitás faktorok létezését jelzi, amelyek az LTB₄-gyel együtt megnövelik a gyulladás folyamatot a beteg ízületekben. Ennél fogva a találmány szerinti vegyületek ugyancsak alkalmazások kell legyenek a krónikus hörghurut, a cisztás elfajulás és lehetségesen a reumás ízületi gyulladás tüneteinek javítására, amiatt, hogy a leukotrién antagonistákkal rendelkeznek.

A leukotriének „túlzott felszabadulása” elnevezés alatt a leukotriének olyan mennyiségét értjük, amely elegendő az adott ilyen mennyiségre jellemző betegség kiváltásához. Az a leukotrién mennyiség, amelyet túlzottnak tekintünk, több tényező függvénye. Így például függ attól, hogy mely leukotrién(ek)ről van szó, egy adott betegség kialakulásához mekkora leukotrién mennyiségre van szükség és milyen emlősről van szó. Mint a szakember számára világos annak mértéke, hogy egy túlzott leukotrién felszabadulással jellemezhető betegségben szenvedő emlős esetében az (I) általános képletű találmány szerinti vegyülettel való kezelés mennyire sikeres, azzal mérhető, hogy az adott betegség tüneteit mennyire csökkenti vagy előzi meg.

A leukotrién D₄ antagonistá hatást az alábbi tesztvizsgálat segítségével határoztuk meg:

Hím, 200–450 g tömegű Hartley tengerimalacokat lefejezéssel megöltünk és a csípőből végződésének egy részét eltávolítottuk, az üreget megtisztítottuk és a szövetet 2,5 cm darabokra vágtuk. A csípőbelet 10 ml szövetfürdőbe helyeztük, amely Krebs-hidrogénkarbonát oldatot tartalmazott, amelynek összetétele mmól/l értékben: KCl, 4,6; CaCl₂, 2H₂O, 1,2; KH₂PO₄, 1,2; MgSO₄, 7H₂O, 1,2; NaCl, 118,2; NaHCO₃, 24,8; és dextróz 10,0. A fürdőfolyadék hőmérsékletét 37 °C-on tartottuk és 95% oxigén 5% széndioxid elegyével levegőztettük. Ezen túlmenően a puffert 1×10^{-6} mol atropint is tartalmazott a bél spontán aktivitás csökkentésére. Izometrikus méréseket végeztünk Grass FTO3C erő-elmozdulás átalakító segítségével és ezt egy Grass poligrafon regisztráltuk mint erő gramm változást. Passzív erőként 0,5 g-ot alkalmaztunk a szövetekre. Megfelelő kiegyenlítődési időtartam eltelte után egyszeres maximális kontroll válaszokat mértünk tiszta LTD₄ adagolás hatására. A béldarabot 5 percig a vizsgált hatóanyag hatásának tettük ki, majd a kontroll LTD₄ koncentrációt adtuk a szövetfürdőhöz. A bél LTD₄-re adott választát a hatóanyag jelenlétében összehasonlítottuk a hatóanyag nélküli válasszal.

Ezután az LTD₄ antagonizmus részletesebb analízisét végeztük. Ezekben a kísérletekben kumulatív koncentráció-válasz görbék kaptunk az LTD₄-re tengerimalac végbél és légcső esetében. Ezt 30 perces inkubálás követte a vizsgált hatóanyag különféle koncentrációival. A LTD₄ koncentrációválasz görbét ezután az antagonistá jelenlétében megismételtük. Egy szövet esetében csak egy antagonistá koncentrációt alkalmaztunk. A K_B értékeket Furchgott [Ann. N. Y. Acad. Sci., 139, 553 (1967)] módszerével számoltuk az alábbi összefüggést alkalmazva:

$$K_B = \frac{\text{Antagonista}}{\text{Dózis} - 1}$$

A dózisérték annak az antagonistá koncentrációnak felel meg, ami az 50 százalékos maximális választ elűnteti (ED_{50}) amennyiben az antagonistát beadagoljuk osztva az antagonistá nélküli ED_{50} értékkel. A számításokat számítógép és digitális kiíró segítségével végeztük. Ezután a pA_2 -t mint a K_B negatív logaritmusát számoltuk amennyiben a Schild görbe meredeksége nem különbözik jelentősen egytől.

Az (I) általános képletű vegyületek tesztvizsgálatainak eredményét az I. táblázatban foglaljuk össze.

I. táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek LTD_4 -gyel szembeni antagonistá hatása

Vegyület Példa szám	pA_2^*
3	6,3
7	6,8
20	6,0
21	5,85
22	5,71
24	6,4
25	6,2
28	6,49
29	6,02
33	5,94
34	5,72
45	5,7
48	5,1
52	6,18
56	6,32
66	6,24

* Becsült

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek ezen túlmenően leukotrién B_4 receptor antagonistá hatással is rendelkeznek. Így képesek az ilyen leukotrién biológiai hatását, mint a neutrophil aggregációt, a chemotaxist, a degranulációt blokkolni, amint azt az alábbi vizsgálatokban kimutattuk.

LTD_4 indukált aggregációs próba

Neutrophileket mutatunk ki két hím Hartley tengerimalacnak 20–20 ml Dulbecco kalcium és magnézium hiányos foszfát pufferelt fiziológias sóoldatot (PBS) intraperitoneálisan injektálva, amely 2% osztriga gliko-

gént tartalmaz. 18 órával később a hasüregben felgyűlt sejteket kinyerjük a hasüregtől körülbelül 100 ml PBS-sel mosva, amely 10 egység/ml heparint tartalmaz. A sejteket 8 percig 200 g erővel centrifugáljuk, majd a felúszó folyadékot eldobjuk. Az üledékben jelenlévő erythrocytákat a sejtek 9 ml jegesen hűtött desztillált vízzel történő 30 percig folytatott erős keverésével lebontjuk. A fiziológias ozmotikus jellemzőt 1,5 ml 0,6 mólos KCl hozzáadásával állítjuk be. 12 ml PBS-t adunk az elegyhez és az újraszuszpendált sejteket 200 g erővel 4 °C-on 8 percig centrifugáljuk. Az üledéket 5 ml PBS-ben újra szuszpendáljuk. A sejtkoncentrációt meghatároztuk és további puffert adunk az elegyhez, hogy a koncentráció 1×10^7 sejt/ml legyen. Ezzel az izolációs eljárással 90%-os neutrophil preparátumot kapunk, amely nagyobb mint 90% életképességű.

Az aggregációs próbát a LTB_4 által indukált sejt aggregációt Payton egycsöves aggregométerrel, 300B model, mérve végezzük. A berendezést úgy kalibráljuk, hogy behelyezzük a sejt szuszpenziót tartalmazó küvetát és a nullázó gombot úgy állítjuk be, hogy a kijelző 1 mV-ra álljon be. Ezután egy 20%-kal kevesebb sejtet tartalmazó küvetát helyezünk be és a kimenet b gombját úgy állítjuk be, hogy a kijelző 9 mV értékre álljon be. Ezzel a beállítással 8 mV változás a regisztráló toll 200 mm-es elmozdulását okozza. Amikor a próbát végezzük minden küvetába 0,5 ml sejtuszuszpenziót adunk (5×10^6 sejt). Ezután 5 mikroliter vizsgált vegyület oldatot adunk hozzá. A legtöbb vizsgált vegyületet eredetileg DMSO-ban oldjuk 1×10^{-2} mólos koncentrációban, majd PBS-sel hígítjuk úgy, hogy a vizsgált vegyület koncentrációja 1×10^{-5} és 1×10^{-7} mól közötti legyen és a vizsgált minta DMSO koncentrációja 0,1% vagy ennél kisebb legyen. Néhány vízben kevésbé oldható anyagot először DMSO-ban $1-6 \times 10^{-3}$ mólos koncentrációban oldunk, majd PBS segítségével megfelelően hígítjuk. A DMSO koncentrációja a vizsgált mintában sohasem volt 1%-nál nagyobb. 2 perc egyensúly beállási idő után a sejtek és a vizsgált vegyület között, 5 mikroliter $CaCl_2$ (100 mmól), és $MgCl_2$ (50 mmól) tartalmú oldatot adunk a mintához. Egy perccel később 5 mikroliter PBS-t adagolunk be, amely LTB_4 -t (3×10^{-7} mól) tartalmaz. A következő perc alatt az átbocsátott fény mennyiségében beálló változást mérjük. A vizsgálandó vegyület jelenléte nélkül a LTB_4 mennyisége általában 120–150 mm regisztráló toll elmozdulást okozott. Jellemző kísérlet során számos LTB_4 által indukált aggregációmérést végzünk és az átlagot határoztuk meg. A vizsgált vegyület hatását az aggregációra az alábbi képlettel számítottuk:

$$\text{Százalékos inhibíció} = \frac{\text{Aggregáció } LTB_4 \text{ hatásra} - \text{Aggr. } LTB_4 + \text{vizsgált vegyület hatásra}}{\text{Aggregáció } LTB_4 \text{ hatásra}} \times 100$$

A kísérletek eredményeit a II. táblázatban foglaljuk össze:

II. táblázat
LTB₄ indukált aggregáció inhibíciója

Példa szám	Hatóanyag koncentráció *		
	10 ⁻⁵ m	10 ⁻⁶ m	10 ⁻⁷ m
3	—	84	2
20	—	78	32
22	—	—	83
23	92	46	—
29	—	72	14
33	—	94	45
45	77	11	—
46	—	73	7
47	80	50	2
52	94	89	38
54	—	88	12
75	93	69	15
79	92	87	46
81	76	63	8
90	85	79	9

A leukotrién B₄ antagonistá hatást az alábbi tesztvizsgálattal mutattuk ki:

Emberi perifériás neutrophilen való ³H-LTB₄ megkötődés inhibíciója

A találmány szerinti vegyületek hatásosságát mértük annak segítségével, hogy hogyan inhibíálják a leukotrién B₄ megkötődését egy specifikus receptoron az emberi neutrophil membránján és erre egy radioaktív-ligandum megkötődési próbát alkalmaztunk, amelyet Goldman és Goetzl, J. Immunol., 129, 1600 (1982), dolgozott ki. Más kutatók hasonló próbákat dolgoztak ki [lásd például Kreisle és munkatársai, J. Exp. Med., 157, 628 (1983) és Lin és munkatársai, Prostaglandins, 28, 837 (1984) közleményeit.]

A kísérletben alkalmazott sejteket standard Ficoll-Hypaque dextrán 70 szedimentációs és kisnyomású sejtroncsoló centrifugálással nyerjük. Az alábbi eljárást alkalmaztuk. Frissen preparált álhártyás burokréteget nyertünk két egyéntől egy helyi véradozóközpontban. A sejteket kevertük majd 484 ml-re hígítottuk foszfátal puffert fiziológiai sóoldattal, amely heparint (10 egység/ml), valamint hővel aktivált borjúsérumot tartalmazott. Ezt 20 ml részletekre osztottuk és ezeket a részleteket Ficoll-Paque-ra (12 ml) rétegeztük. Ezután az anyagot 500 g erővel 40 percig szobahőmérsékleten centrifugáltuk. A vérelemek és monomagvú sejtek felső rétegét eldobtuk. Az alsó réteget, amely vörösvérsejteket és neutrophileket tartalmazott, megőriztük. Ezután puffert (1 ml/4 ml-ként az alsó rétegre) adtunk hozzá és elkevertük. Ezen keverék minden ml-hez 0,33 ml Macrodex-et adtunk. Elkeverés után a sejteket 37 °C-on ülepedni hagytuk 1 óráig. A kapott erythrocyta labdacot eldobtuk és a neutrophilben dúsult felúszót 10 percig 4 °C-on 500 g erővel centrifugáltuk. Az ezen sejmaradékban jelenlévő maradé erythrocytákat roncsoltuk a sejteket 5–8 ml jéggel hűtött desztillált vízben 30–45 másodpercig inkubálva. Ezután a térfogatot jéggel hűtött pufferral 50 ml-re egészítettük ki és a sejteket újra szuszpendáltuk. A szuszpenziót ezután 300 g erővel 10 percig

4 °C-on centrifugáltuk. A sejteket végül újra szuszpendáltuk és 2 × 10⁵ sejt/ml koncentrációt állítottunk be a kísérletben alkalmazott pufferben. Ez a puffer Hanks-féle kiegyenlítően sóoldatból és 0,1% tojásfehérje-albuminból (pH 7,3) áll. Az izolációs eljárás a neutrophilek 90%-át megőrizte és ezek 90%-ban rendelkezésre állnak (életképesek).

A radioaktív ligandum megkötési kísérletet a neutrophilek (1 × 10⁷ sejt) 0,1–0,2 nmól ³H-LTB₄ (spec. aktivitás 150–220 Curie/mol) és a tesztvizsgálatba vitt vegyület (1 × 10⁻⁵ mól és 1 × 10⁻⁶ mól) inkubálásával végeztük 10 percig 4 °C hőmérsékleten. Ezután a ³H-LTB₄ megkötött mennyiséget mértük és összehasonlítottuk a vizsgált vegyület jelenléte nélkül mért megkötött mennyiséggel. A kísérletet mikrocentrifuga-csővekben végeztük, amelyekben először 10 mikro l DMSO-ban oldott vizsgált vegyületet, majd 20 mikro l ³H-LTB₄-t adtunk, amely a kísérletben alkalmazott pufferrel hígított, és végül 500 mikro l sejtuszuszpenziót adagoltuk. A 10 perces inkubálás végén 300 mikro l dibutyl-dinonil-ftalát (7 : 2) elegyét adtunk a csövekbe és azokat 2 percig mikrocentrifugában centrifugáltuk. A sejtmeghez kötött radioaktivitást szcintillációval mértük. Az eredményeket a III. táblázatban közöljük.

III. táblázat
LTB₄ megkötődés inhibíciója

Példa szám	Hatóanyag koncentráció *		
	10 ⁻⁵ m	10 ⁻⁶ m	10 ⁻⁷ m
2	-11	14	—
3	76	26	—
4	-5	-1	—
12	3	-1	—
15	-13	1	—
17	81	20	—
20	71	35	—
21	74	23	—
22	95	62	17
23	87	52	4
24	93	28	—
26	63	10	—
27	80	18	—
28	96	55	—
29	98	71	11
32	19	-6	—
33	100	79	17
35	53	2	—
40	-14	-10	—
44	41	11	—
45	78	19	—
46	91	55	13
47	59	2	-3
48	10	-10	—
50	88	41	—
52	92	61	17
54	71	37	—
56	88	41	—
60	97	82	36
76	96	91	36
77	22	8	—
78	18	4	—
79	100	97	92
80	105	98	68

III. táblázat folytatása

Példa szám	Hatóanyag koncentráció *		
	10 ⁻⁵ m	10 ⁻⁶ m	10 ⁻⁷ m
81	106	91	42
82	104	81	22
83	103	79	18
84	99	91	49
85	101	97	86
86	95	88	46
87	100	91	34
90	98	96	90
91	98	88	60

* Százalékos inhibíció

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek vagy formált gyógyszerészeti készítmények orálisan, rektálisan, helyileg vagy parenterálisan, például injekció vagy folytonos vagy szakaszos – artériás infúzió formában adagolhatók. A formált alak lehet például tabletta, pasztilla, nyelv alatti tabletta, ostya, kapszula, elixír, gél, szuszpenzió, aeroszol, kenőcs, amely például 1–10 súly% aktív hatóanyagot tartalmaz alkalmas alapanyagban, kemény és lágy zselatinkapszula, kúp, injekciálható oldat és szuszpenzió gyógyszerészetileg elfogadható közegben, és sterilén csomagolt por, amely hordozóanyagra adszorbeált és injekciálható oldatok készítésére alkalmas.

Erre a célra a formált alakokat előnyösen egységdózis formában készítjük úgy, hogy előnyösen minden egységdózis körülbelül 5–500 mg (parenterális és inhalációs adagolás esetében körülbelül 5–50 mg, és orális vagy rektális adagolás esetében körülbelül 25–500 mg), (I) általános képletű vegyületet tartalmazzon. Körülbelül 0,5–300 mg/kg napi dózist előnyösen 0,5–20 mg/kg napi dózist alkalmaznak az aktív hatóanyagból, de természetesen az adagolandó (I) általános képletű hatóanyag mennyiségét az orvos határozza meg a körülmények figyelembevételével, amelyek például a kezelendő betegség típusa, az adagolt vegyület típusa és az adagolás módja. Ennél fogva a fent megadott dózishatár nem jelent korlátozó értéket a találmány szerinti eljárásban.

A találmány szerinti eljárással előállított formált alakok normál esetben legalább egy (I) általános képletű anyagot tartalmaznak, amely hordozóanyaggal kevert vagy hígított, vagy emészthető hordozóba zárt, kapszula, zacskó, ostya, papír, vagy más formában, illetve eldobható tartóban mint például ampullában jelenik meg. A hordozó- vagy hígítóanyag lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony anyag, amely hordozó-, kisserelő- vagy közeganyagként szolgál a terápiás alkalmazásban.

Néhány hígító- vagy hordozóanyag amely a találmány szerinti eljárásban előállított gyógyszerészeti formált alakban alkalmazható például a laktóz, a dextróz, a szukróz, a szorbitol, a mannitol, a propilén-glikol, a folyékony paraffin, a fehér lágy paraffin, a kaolin, a füst alakú szilikondioxid, a mikrokristályos cellulóz, a kalciumszilikát, a szilíciumdioxid, a polivinilpirrolidon, a cetosztearil-alkohol, a keményítő, a módosított keményítő, a gumi akácia, a kalciumfoszfát, a kakaóvaj, az etoxilezett észterek, a kakaócserje olaj, az alginátok, a tragakant, a zselatin, a szirup, a metil-cellulóz, a polioxi-etilén-szorbitan-monolaureát, az etil-laktát, a metil-

és propil-hidroxibenzoát, a szorbitán-trioleát, a szorbitán-szeszkviolet és oleilalkohol és az aeroszol képző anyagok mint például triklór-monofluor-metán, diklór-difluor-metán, és diklór-tetrafluor-etán. A tabletta formált alak esetében kenőanyag adalékanyagot is alkalmazhatunk, hogy megakadályozzuk a porított alkotórészek tapadását és ragadását a formáló tablettázógépben. Erre a célra például alumínium-, magnézium- vagy kalcium-sztearátok, talkum vagy ásványi olaj alkalmazható.

10 A találmány szerinti eljárással előállított előnyös gyógyszerészeti formált alakok a kapszulák, tabletták, kúpok, injekciálható oldatok, krémek és kenőcsök. Különbözően előnyösek az inhalálásra alkalmas formált alakok, mint például az aeroszokok, a helyi alkalmazású formált alakok, valamint az orális bevitelre alkalmas formált alakok.

A találmány szerinti gyógyszerészeti formált alak előállítás eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk.

92. példa

Kemény zselatinkapszula formált alakot állítunk elő az alábbi alkotórészek alkalmazásával:

	Mennyiség (mg/kapszula)
25 (4-Deciloxi-3-/1H-tetrazol-5-il-metil-fenil)-(3-/1H-tetrazol-5-il-fenil)-metanon dinátrium só	250
200 keményítő	200
30 magnézium-sztearát	10

A fenti alkotórészeket összekeverjük és 460 mg mennyiségben kemény zselatinkapszulákba töltjük.

93. példa

Az alábbi alkotóelemek alkalmazásával tabletta formált alakot állítunk elő:

	Mennyiség (mg/tabletta)
40 (5-/3-Karboxi-benzoil)-2-(6-/4-metoxi-fenil)-5-hexenil(-oxi)-fenil)-propánsav káliumsó	250
400 mikrokristályos cellulóz	400
10 szilikondioxid, füst	10
45 magnézium-sztearát	5

Az alkotóelemeket elegyítjük és 665 mg súlyú tablettafarmává préseljük.

94. példa

50 Aeroszol oldatot készítünk, amely az alábbi összetételű:

	Tömeg%
55 [5-(3-Karboxi-benzoil)-2-(6-/4-metoxi-fenil)-hexiloxi)-fenil]-propánsav di-kálium só	0,25
30,0 etanol	30,0
Propellant 11 (triklór-fluor-metán)	10,25
Propellant 12 (diklór-difluor-metán)	29,75
60 Propellant 114 (diklór-tetrafluor-etán)	29,75

55 Az aktív hatóanyagot etanolban oldjuk és az oldatot a Propellant 11-hez adjuk, majd -30 °C-ra hűtjük és töltőberendezésbe visszük. A kívánt mennyiséget tar-

tályba töltjük majd a tartályt tovább töltjük hideg és nyomás alatti töltési eljárással az előre kevert Propellant 12 és Propellant 114 eleggyel. A tartályra ráhelyezzük a szelepegységet.

95. példa

60 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tableta formált alakot készítünk:

[5-(3-Karboxi-benzoil)-2-(6-/4-(metil-szulfonil)-fenil)-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav	60 mg
keményítő	45 mg
mikrokristályos cellulóz	35 mg
Poliivinil-pirrolidon	
(mint 10%-os vizes oldat)	4 mg
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
talkum	1 mg

Összesen 150 mg

Az aktív hatóanyagot a keményítőt és a cellulózt No.45 mesh U.S. szitán bocsátjuk és majd elkeverjük. A polivinil-pirrolidon oldatot hozzákeverjük és a kapott keveréket No.13 mesh U.S. szitán bocsátjuk keresztül. A granulátumot 50–60 °C-on szárítjuk és No.18 mesh U.S. szitán bocsátjuk keresztül. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, a magnézium-sztearátot és talkumot előzetesen No.60 mesh U.S. szitán bocsátjuk keresztül, majd a granulátumhoz adjuk és elkeverjük. Ezután 150 mg-os tablettákká préseljük.

96. példa

80 mg aktív hatóanyagot tartalmazó kapszula formált alakot állítunk elő:

[5-(3-Karboxi-benzoil)-2-(6-/4-(metil-szulfonil)-fenil)-5-hexenil/-oxi)-fenil]-propánsav	80 mg
keményítő	59 mg
mikrokristályos cellulóz	59 mg
magnézium-sztearát	2 mg

Összesen 200 mg

Az aktív hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot elkeverjük és No.45 mesh U.S. szitán bocsátjuk keresztül, majd 200 mg mennyiségben kemény zselatinkapszulákba töltjük.

97. példa

225 mg aktív hatóanyagot tartalmazó kúp formált alakot állítunk elő:

5-(3-Karboxi-fenoxi)-2-deciloxi-fenil-propánsav	225 mg
Telítetlen vagy telített zsírsav gliceridek	2 000 mg-ra
	kiegészítő mennyiség

Az aktív hatóanyagot No.60 mesh U.S. szitán bocsátjuk és majd minimális mennyiségű hő alkalmazásával megolvasztott zsírsav gliceridekben szuszpendáljuk. A keveréket 2 g kapacitású kúp öntőformákba öntjük és hagyjuk lehűlni.

98. példa

5 ml dózisonként 50 mg aktív hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió formált alakot állítunk elő:

5	[5-(3-Karboxi-fenil)-(hidroximino)-metil/-2-deciloxi-fenil]-propánsav	50 mg
	nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
	cukor	1 g
	metil-parabén	0,05 mg
10	propil-parabén	0,03 mg
	ízesítőanyag	q.v.
	színezőanyag	q.v.
	tisztított víz	5 ml térfogatra
		kiegészítő mennyiség

15 A hatóanyagot No.45 mesh U.S. szitán bocsátjuk keresztül és elkeverjük a nátrium-karboxi-metil-cellulózzal, cukorral és 1 rész vízzel és szuszpenziót képezünk. A parabéneket, színező és ízesítő anyagot oldjuk és kis vízzel hígítjuk, majd keverés közben a szuszpenzióhoz adjuk. A szükséges kiegészítő mennyiségű vizet hozzákeverjük a szuszpenzióhoz.

25

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol az általános képletben
- 30 A és D jelentése egymástól függetlenül cianocsoport, (XXII) általános képletű csoport vagy 5-tetrazolil-csoport,
- n jelentése 0 vagy 1,
- 35 Y jelentése oxigénatom, karbonilcsoport, (XXIII) képletű csoport, (XXIV) képletű csoport, (XXV) képletű csoport, metilencsoport, vagy (XXVI) képletű csoport,
- m jelentése 1, 2 vagy 3,
- 40 E jelentése oxigénatom,
- p jelentése 1–16 egész szám, és
- Z jelentése hidrogénatom vagy (XXVII) általános képletű csoport, ahol
- G jelentése kötés, oxigénatom, (XXVIII) általános képletű csoport vagy (XXIX) képletű csoport,
- 45 Q jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal, 1–3 szénatomszámú alkoxicsoporthal, trifluor-metil-csoporttal vagy (XXX) általános képletű csoporttal helyettesített fenilcsoport, és
- 50 p és t jelentése egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2,
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomszámú alkilcsoport,
- azzal a feltétellel, hogy az -E-(CH₂)_p-Z oldallánc hidrox- és metoxicsoporthól eltérő,
- 55 azzal jellemezve, hogy
- a) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben Y jelentése karbonil-csoport vagy (XXIII) képletű csoport, és A és D jelentése egymástól függetlenül 1–3 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport vagy cianocsoport; egy (II) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben A' jelentése 1–3 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport vagy cianocsoport, n jelentése az (I) általános képletre megadott
- 60 és w jelentése 0 vagy 1, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol az általános képletben D' jelentése 1–3

szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport vagy cianocsoport, és m, E, p és Z jelentése az (I) általános képletre megadott, reagáltatunk Lewis-sav katalizátor jelenlétében; vagy

b) az olyan (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XI) és (XII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben D' jelentése cianocsoport vagy 1-3 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, és m, E, p és Z jelentése az (I) általános képletre megadott, egy (IX) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben n jelentése az (I) általános képletre megadott, egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol a szubsztituensek jelentése a fent megadott – reagáltatunk Lewis-sav katalizátor jelenlétében klórozott szénhidrogén oldószerben; vagy

c) a (XXI) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben p, m és n jelentése az (I) általános képletre megadott és R₁ jelentése 1-3 szénatomszámú alkilcsoport, egy (XX) általános képletű vegyületet, ahol m és n jelentése az (I) általános képletre megadott és R₁ jelentése a fenti, (XXXIII) általános képletű alkilezőszerrel, ahol az általános képletben X jelentése jól hasadó csoport, mint például klóratom, brómatom, jódatom vagy mezilátomsóport és Z és p jelentése az (I) általános képletre megadott, alkilezzük, és kívánt esetben

i) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése karbonilcsoport, brómhidrid hidrogénezőszerekkel reagáltatjuk és az 1. igénypont szerinti terméket állítjuk elő, amelyben Y jelentése (XXV) képletű csoport,

ii) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése hidroxil-metilén-csoport, hidrogéngázzal reagáltatjuk kívánt esetben hordozóra felviitt átmeneti fém katalizátor jelenlétében; és olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben Y jelentése metilén-csoport; vagy

iii) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése karbonilcsoport, hidroxil-aminnal reagáltatjuk, és olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben Y jelentése a (XXIV) képletű csoport,

iv) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése karbonilcsoport, standard Wittig reakció körülményei között reagáltatjuk, és olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben Y jelentése a (XXVI) képletű csoport,

v) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben G jelentése a (XXVIIIa) általános képletű csoport, oxidálószerrel oxidáljuk, és olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben G jelentése a (XXVIII) általános képletű csoport, ahol t jelentése 1 vagy 2,

vi) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben Z jelentése a (XXVII) általános képletű csoport, és ahol Q jelentése egy vagy két (XXXa) általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport, oxidálószerrel oxidáljuk, és a megfelelő (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő, ahol Q jelentése egy vagy két (XXX) általános képletű csoport szubsztituenset tartalmazó fenilcsoport, ahol p jelentése 1 vagy 2,

vii) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben A és

D legalább egyikének jelentése ciano- vagy karboxicsoport, egy 1-3 szénatomszámú alkil-észterezőszerrel reagáltatunk, és így olyan (I) általános képletű vegyületet képzünk, amelyben A és D legalább egyikének jelentése 1-3 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport;

viii) az (I) általános képletű vegyületből, amelyben A és D legalább egyikének jelentése 1-3 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, az észtercsoportot hidrolízissel eltávolítjuk és olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben A és D legalább egyikének jelentése karboxilcsoport, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója; vagy

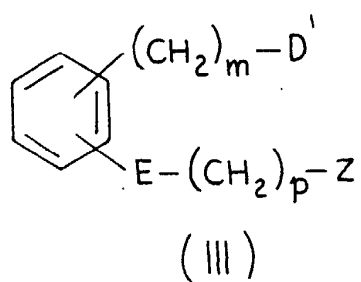
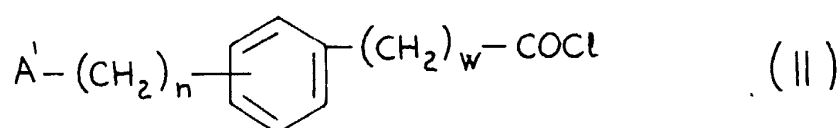
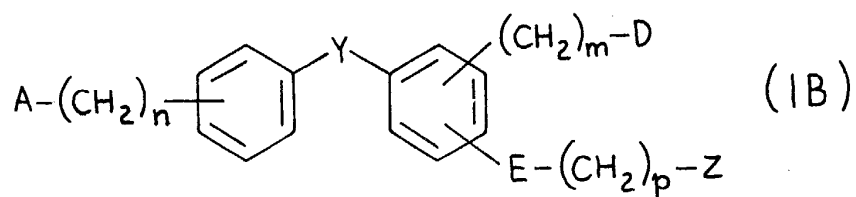
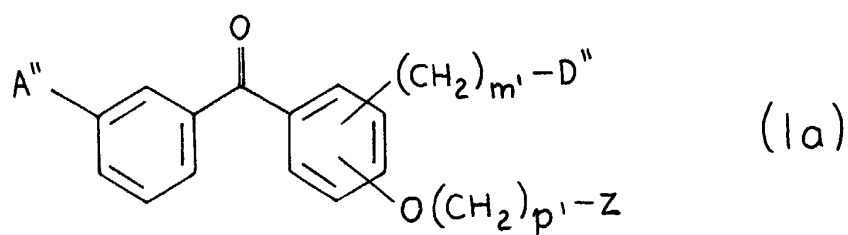
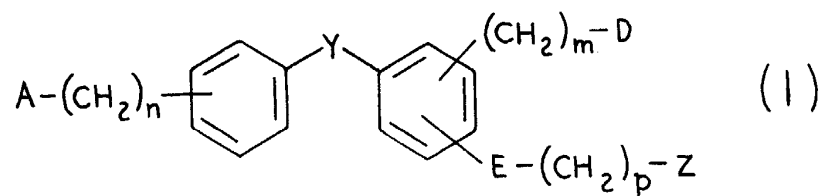
ix) az (IB) általános képletű vegyületet, amelyben A és D legalább egyikének jelentése cianocsoport és a másik jelentése (XXII) általános képletű csoport vagy 5-tetrazolil-csoport; n jelentése 0 vagy 1; Y jelentése oxigénatom, karbonilcsoport, (XXIII) képletű csoport, (XXIV) képletű csoport, (XXV) képletű csoport, metilén-csoport vagy (XXVI) képletű csoport; m jelentése 1, 2 vagy 3; E jelentése oxigénatom; p jelentése 0 vagy 1-16, és Z jelentése hidrogénatom vagy (XXVII) általános képletű csoport, ahol G jelentése egy kötés, (XXVIII) általános képletű csoport, vagy (XXIX) képletű csoport; R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomszámú alkilcsoport; Q jelentése oxigénatom, fenilcsoport vagy halogénatommal, 1-3 szénatomszámú alkoxicsopottal, trifluor-metil-csoporttal vagy (XXX) általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport, és p és t jelentése egymástól függetlenül 1 vagy 2; egy azid reagenssel, előnyösen nátriumaziddal reagáltatjuk és olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol legalább A és D egyikének jelentése 5-tetrazolil-csoport;

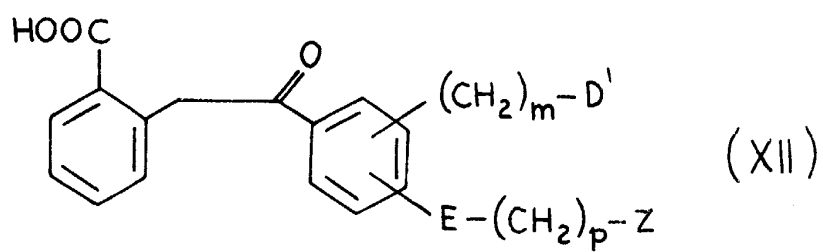
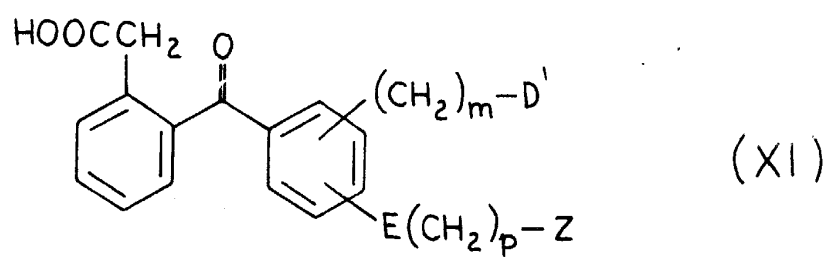
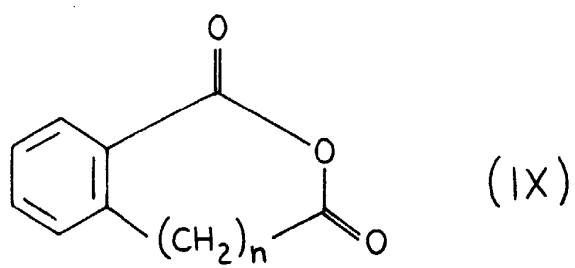
x) egy szabad (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává alakítunk.

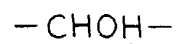
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (Ia) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sója előállítására, amelyben A" és D" jelentése egymástól függetlenül karboxilcsoport vagy 5-tetrazolil-csoport, m' jelentése 1 vagy 2, p' jelentése 4-12, és Z jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű (4-deciloxi-3-1H-tetrazol-5-il-metil-fenil)-(3-1H-tetrazol-5-il-fenil)-metanon, [5-(3-karboxi-benzoil)-2-(6-/4-metoxi-fenil-hexiloxi)-fenil]-propánsav, [5-/3-karboxi-benzoil-2-/6-(4-/metil-szulfonil-fenil)-5-hexenil-oxi)-fenil]-propánsav, vagy [5-/3-karboxi-benzoil-2-/6-(4-/metil-szulfonil-fenil)-5-hexenil-oxi)-fenil]-propánsav vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

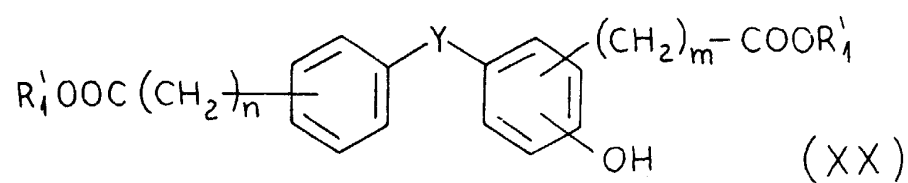
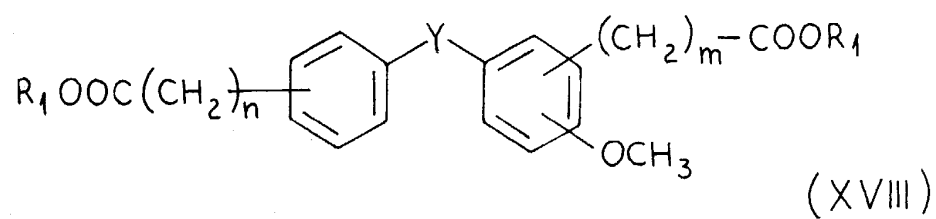
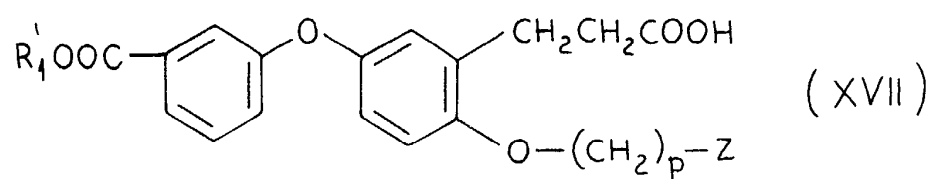
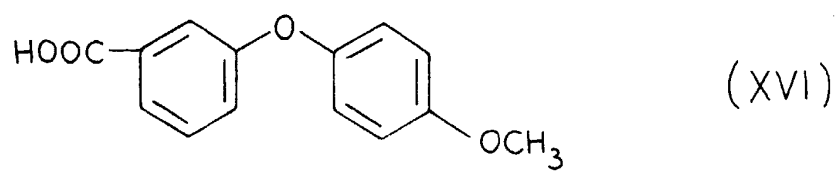
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (5-/3-karboxi-benzoil-2-/6-(4-metoxi-fenil)-5-(E)-hexenil-oxi)-fenil]-propánsav vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

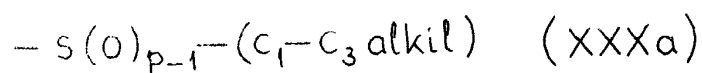
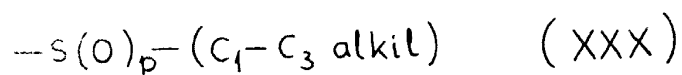
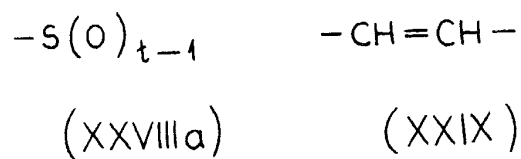
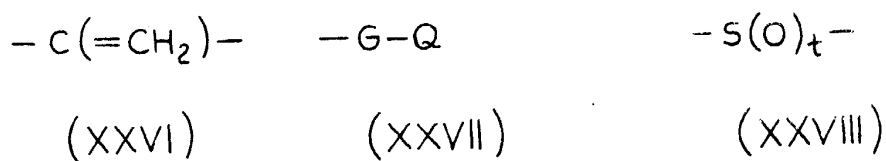
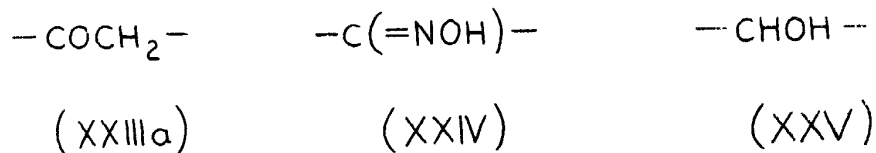
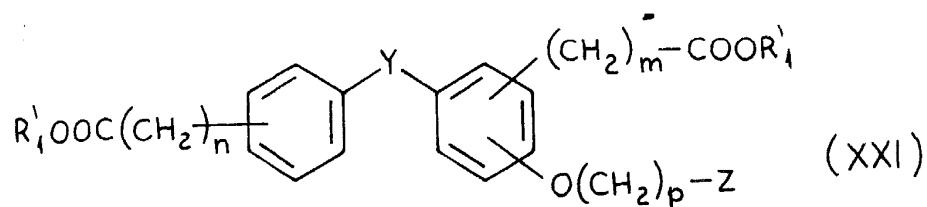


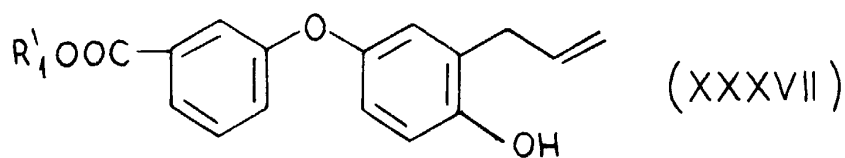
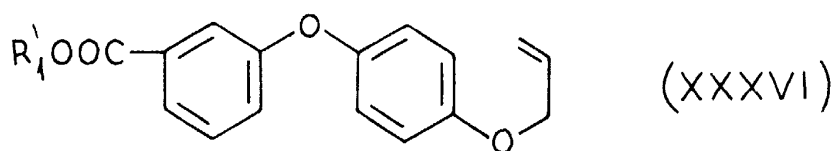
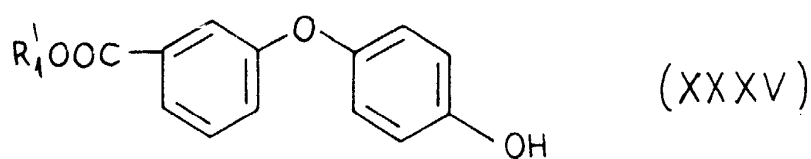
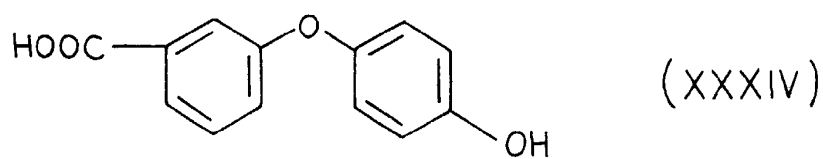
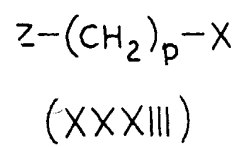
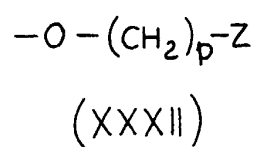
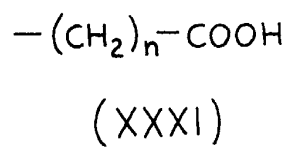


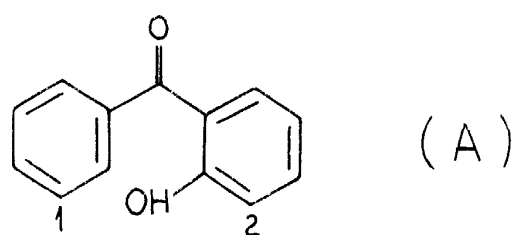
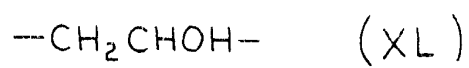
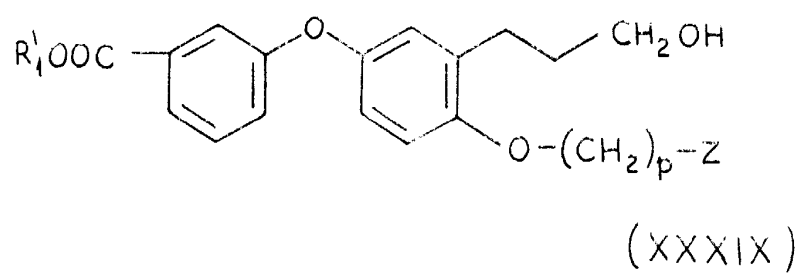
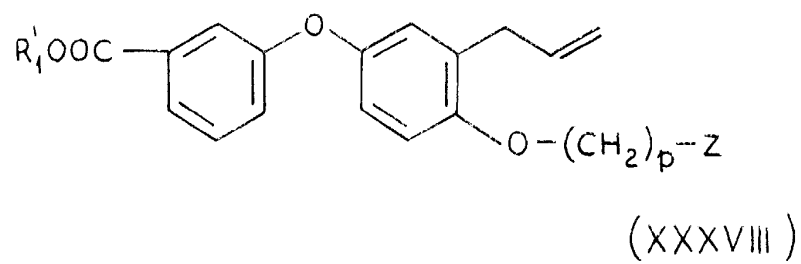


(XV)

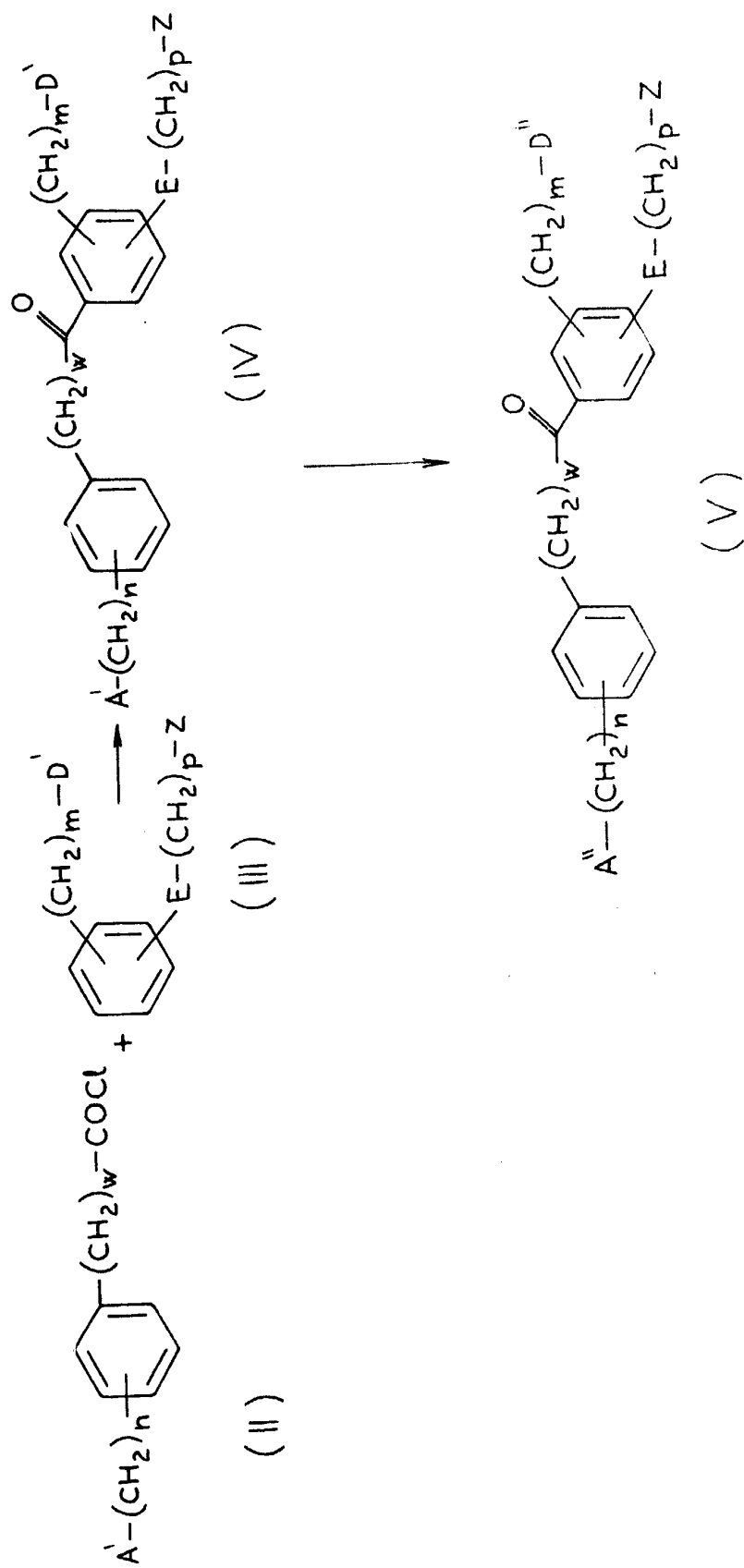




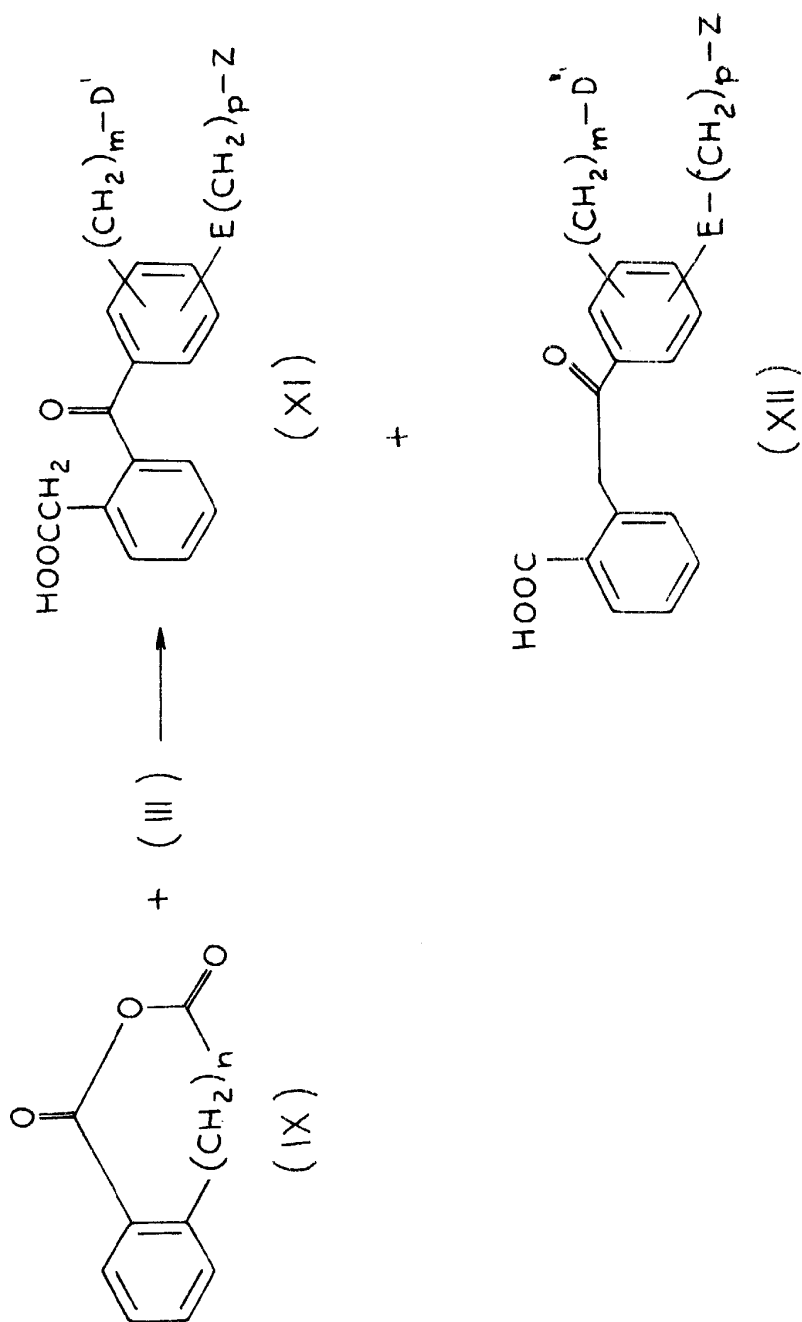




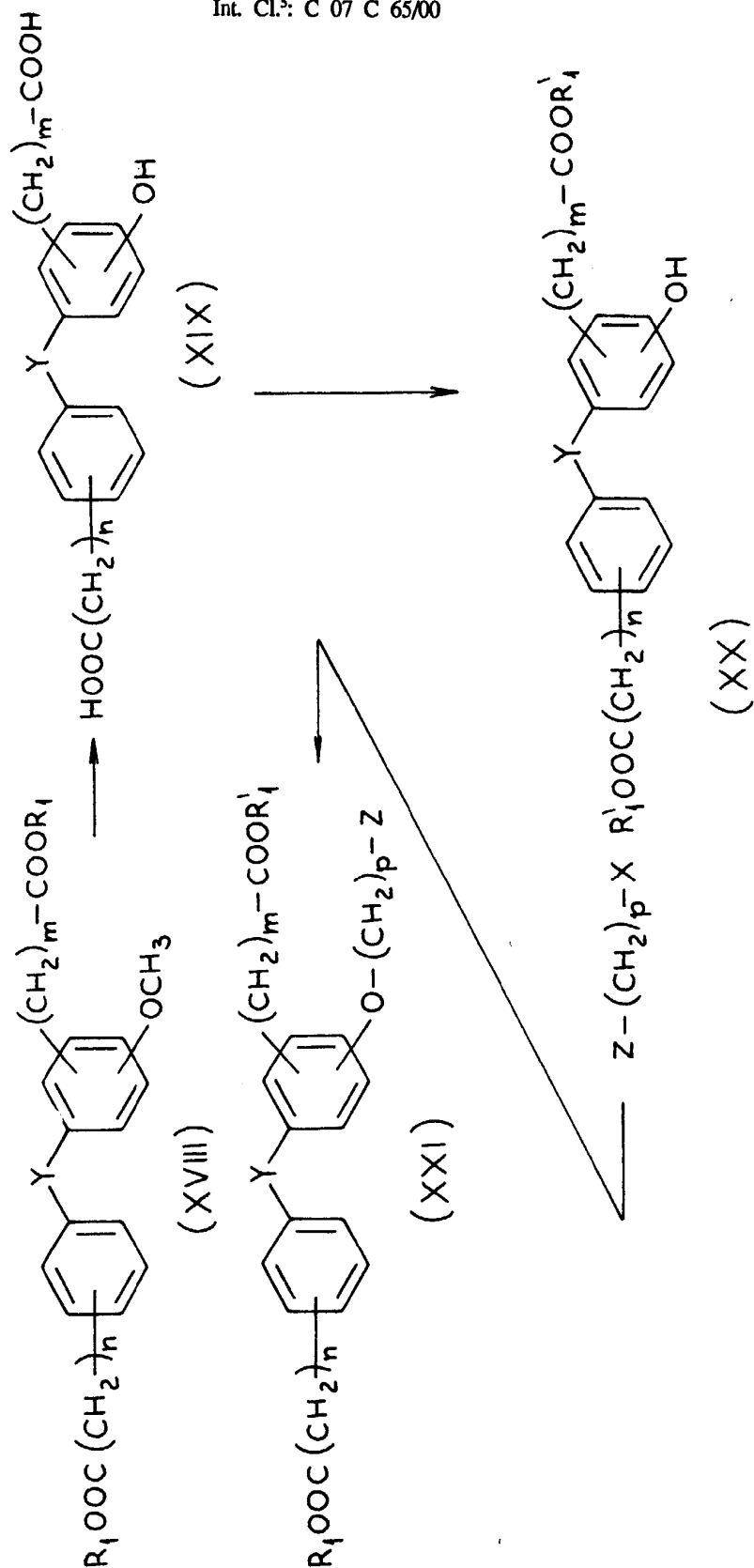
I. reakcióvázlat



III. reakcióvázlat



VI. reakcióvázlat



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Szvoboda Gabriella osztályvezető
Babits – Magyar Amerikai Kiadó Rt., Szekszárd