

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
193268 (13) **B**

(22) A bejelentés napja: 82.10.25. (21) 3395/82

(33) GB

(32) 81.10.26.

(31) 81/32240

(41) (42) A közzététel napja: 1983.12.28.

(45) Megjelent: 25.07.88.

(51) Int.Cl.

C 07 C 39/06

C 07 C 39/11

C 07 C 39/17

C 07 C 39/23

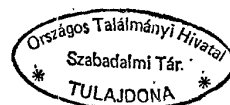
C 07 C 39/21

C 07 C 43/20

C 07 C 93/04

C 07 P 303/22

C 07 D 207/333



(72) Feltalálók:

KANGAS Lauri Veikko Matti, Turku, KUR-
KELA Kauko Oiva Antero, KARJALAINEN
Arto Johannes, Oulu, SÖDERVALL Mar-
ja-Liisa, TOIVOLA Reijo Juhani, BLANCO
Guillermo Luis, Oulu, FI

(73) Szabadalmaz:

Farmos-Yhtymä Oy, Turku, FI

(54) ELJÁRÁS ÚJ HELYETTESÍTETT AL- KÁN- ÉS ALKÉN- SZÁRMAZÉKOK ELŐ- ÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) vagy (II) általános képletű alkán- és alkén-származékok - a képletekben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, alliloxi-, 2,3-epoxi-propoxi-, 2,3-dihidroxipropoxi- vagy (XXVII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R_5 és R_6 közül az egyik hidrogénatomot a másik 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy R_5 és R_6 azonos vagy eltérő, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek vagy együtt 5 vagy 6 tagú, telített vagy telítetlen, adott esetben egy további oxigén- vagy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, és m értéke 1 vagy 2,

R_2 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy (XXVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R_7 jelentése adott esetben hidroxil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_7 egyidejű jelentése egymástól eltérő,

R_3 jelentése 2-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy ciklopentilcsoport,

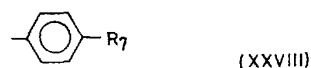
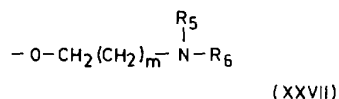
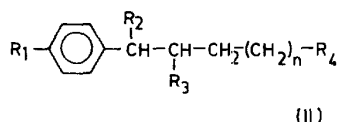
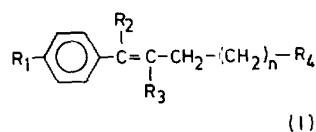
R_4 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, és

n értéke 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy ha R_4 hidrogén-

atomot jelent, akkor R_2 és R_3 egyidejű jelentése legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttól eltérő,

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik, továbbá 1-5 szénatomot tartalmazó alifás karbonsavakkal és benzoessavval alkotott észterek előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek értékes gyógyászati hatásúak, elsősorban ösztrogén, antiösztrogén, progeszteron és tumorelleni aktivitásúak.



1

A találmány tárgya eljárás új, helyettesített alkán- és alkén-származékok, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és észterek, továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek az (I) vagy a (II) általános képlet - a képletekben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, alliloxi-, 2,3-epoxi-propoxi-, 2,3-dihidroxipropoxi- vagy (XXVII) általános képletű csoport, a képletben R_5 és R_6 közül az egyik hidrogénatomot, a másik 1-4 szénatomos alkil-csoportot jelent vagy R_5 és R_6 azonos vagy eltérő, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-csoportot jelentenek vagy együtt 5 vagy 6 tagú, telített vagy telítetlen, adott esetben egy további oxigén- vagy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, és m értéke 1 vagy 2,

R_2 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy (XXVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R_7 jelentése adott esetben hidroxil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthoz azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_7 egyidejű jelentése egymástól eltérő,

R_3 jelentése 2-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy ciklopentilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, és

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

azzal a megkötéssel, hogy ha R_4 hidrogénatomot jelent,

akkor R_2 és R_3 egyidejű jelentése legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttól eltérő -

jellemezhető. Természetesen a találmány oldalmi körébe tartozónak tekintjük az (I) és (II) általános képletű vegyületek sztereoizomerjeit és ezek elegyeit.

Az (I) és (II) általános képletű amino- szubsztituált vegyületek esetén előállíthatók gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók szerves és szervetlen savakkal, például citromsavval, illetve sósavval. Előállíthatók továbbá fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó (I) és (II) általános képletű vegyületekből gyógyászatilag elfogadható sók megfelelő szervetlen bázisokkal, például nátrium-hidroxiddal végzett kezelés útján. Előállíthatók továbbá gyógyászatilag elfogadható észterek is 1-5 szénatomot tartalmazó alifás karbonsavakkal, például propion savval és benzoésavval.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal olyan gyógyászati készítményekké alakíthatók ismert módon, amelyek legalább egy (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóját vagy észterét tartalmazzák hatóanyagként.

2

Az (I) és a (II) általános képletű vegyületek mindegyike a későbbiekben ismertetett előnyös gyógyhatású, mégis bizonyos csoportjaik különösen előnyösek. Így például előnyösek azok az (I) és (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_3 jelentése ciklopentilcsoport. Különösen előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_2 jelentése (XXVIII) általános képletű csoport és R_3 ciklopentilcsoportot jelent.

Az (I) és a (II) általános képletű vegyületek közül például a következőket említhetjük:

- 2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butan,
- 2-ciklopentil-1-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-1-butan,
- 2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-(4-metoxi-fenil)-1-butan,
- 2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-butan,
- 2-etil-3-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-2-propén-1-ol,
- 2-etil-3-(4-metoxi-fenil)-1-pentanol,
- 2-etil-3-(4-hidroxi-fenil)-1-pentanol,
- 2-etil-3-(4-hidroxi-fenil)-3-fenil-2-propén-1-ol,
- 3-ciklopentil-4-(4-metoxi-fenil)-hexán,
- 3-ciklopentil-4-(4-hidroxi-fenil)-hexán,
- 2-ciklopentil-1-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-butan,
- 2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-butan,
- 2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi-fenil)-1-butan,
- 2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dietil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-butan,
- 2-ciklopentil-1-[4-(N-metil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-butan,
- 2-ciklopentil-1-(4-alliloxi-fenil)-1-fenil-1-butan,
- 2-ciklopentil-1-[4-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-1-fenil-1-butan és
- 2-ciklopentil-1-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-1-fenil-1-butan.

A kiindulási (VI) általános képletű vegyületek például úgy állíthatók elő, hogy valamely (III) általános képletű aril-alkilketont - a képletben R_1 jelentése a korábban megadott, vagy egy vegyes acetátnak felel meg, például tetrahidropiraniloxicsoporthoz, és R_3 jelentése a korábban megadott - valamely (IV) általános képletű alkil-halogeniddel - a képletben R_4 jelentése a korábban megadott vagy benziloxicsoporthoz vagy egy vegyes acetátnak felel meg, például tetrahidropiraniloxicsoporthoz, X halogénatomot jelent és n értéke a korábban megadott - alkilezünk egy erős bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében, egy (V) általános képletű ketont - a képletben R_1 , R_3 , R_4 és n jelentése a korábban megadott - kapva. Az R_1 helyén alkoxicsoporthoz tartalmazó (V) általános képletű ketonokat azután például alumínium-trikloriddal végrehajtott dezalkilezés útján R_1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk. Előnyösen a dezalkilezést ennél az eljáráslépésnél hajtjuk végre a para-helyzetű kar-

bonilcsoportnak a reakció lefutását előnyösen befolyásoló hatására tekintettel.

Az (V) általános képletű ketonokat ezután egy R_2MgX vagy R_2Li általános képletű szerves magnézium- vagy lítiumvegyülettel - a képletekben R_2 jelentése a korábban megadott és X halogénatomot jelent - reagáltatva egy megfelelő (VI) általános képletű hidroxilvegyületet - képletben R_2 , R_3 és n jelentése a korábban megadott, míg R_1 és R_4 jelentése is a korábban megadott vagy pedig a fentiekben említett védőcsoportok valamelyikét tartalmazzák - kapunk.

A (VI) általános képletű hidroxilvegyületek azután dehidratálhatók például egy sav, így például sósav, hangyasav, trifluor-ecetsav, kálium-hidrogén-szulfát vagy p-toluolszulfonsav jelenlétében, egy megfelelő (VII) általános képletű vinil-benzol-származékot - a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a (VI) általános képletnél megadott - kapva. Az (I) általános képletű vegyületek előállítására céljából az R_1 és R_4 helyettesítőkben adott esetben jelenlévő védőcsoportokat eltávolíthatjuk a dehidratálást megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően, az alkalmazott módszertől függően.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására egy másik módszer abban áll, hogy egy megfelelő (VIII) általános képletű fenol-vegyületet - a képletben R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a korábban megadott - O-alkilezünk bázikus körülmények között valamely R_8X általános képletű vegyülettel a képletben X jelentése távozócsoport, előnyösen és R_8 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, allil-, 2,3-epoxi-propil-, 2,3-dihidroxipropil- vagy (XXX) általános képletű csoport, és az utóbbiban m , R_5 és R_6 jelentése a korábban megadott -, egy megfelelő (IX) általános képletű fenilétert - a képletben R_2 , R_3 , R_4 , R_8 és n jelentése a korábban megadott - kapva. A bázikus O-alkilezés útján előállítható termékek előállítása történhet két lépésben is: először valamely (VIII) általános képletű vegyületet valamely $X-CH_2(CH_2)_mX$ általános képletű dihalogén-alkánnal - a képletben m értéke a korábban megadott és X halogénatomot jelent azonos vagy eltérő jelentéssel - alkilezünk, majd egy így kapott (X) általános képletű (4-halogén-alkoxi-fenil)-alkén - a képletben R_2 , R_3 , R_4 , n és m jelentése a korábban megadott és X halogénatomot jelent - X halogénatomját egy $-NR_5R_6$ általános képletű, primer vagy szekunder aminocsoporttal - képletben R_5 és R_6 jelentése a korábban megadott - helyettesítjük, egy megfelelő (XI) általános képletű vegyületet kapva.

Az R_4 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó, $n = 0$ értékű (I) általános képletű vegyületek előállítására egy további módszer abban áll, hogy valamely (XII) általános képletű ketont - a képletben R_1 és R_2 jelentése a korábban megadott - valamely alfa-bróm-karbonsavészterrel, például

valamely $R_3CHBrCOOC_2H_5$ általános képletű etilészterrel - a képletben R_3 jelentése a korábban megadott - reagáltatunk reakcióképes cink jelenlétében egy vízmentes oldószerben, például dietil-éter és benzol elegyében, egy (XIII) általános képletű hidroxil-észtert - a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a korábban megadott - kapva. Az R_1 helyén benziloxicsoprotot tartalmazó (XIII) általános képletű észtereket katalitikus hidrogénezésnek vethetjük alá az R_1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (XIII) általános képletű, fenolos karakterű hidroxilészterek előállítása céljából.

Ezt követően a (XIII) általános képletű vegyületeket dehidratálhatjuk, (XIV) általános képletű telítetlen észtereket - a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a korábban megadott - kapva. Valamely (XIV) általános képletű telítetlen észter egyetlen lépésben, például lítium-alumínium-hidriddel vagy a megfelelő telítetlen karbonsavon át egy (XV) általános képletű telítetlen alkohollá - a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a korábban megadott - redukálható.

Az R_2 helyén aromás csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításának egy további módszere abban áll, hogy valamely (XXI) általános képletű difenil-metil-lítium-származékot - a képletben R_1 és R_7 jelentése a korábban megadott vagy vegyes acetálból leszármaztatható csoportot jelentenek - valamely (XXII) általános képletű alifás ketonnal - a képletben R_3 , R_4 és n jelentése a korábban megadott - reagáltatunk, egy (XXIII) általános képletű hidroxilvegyületet - a képletben R_1 , R_3 , R_4 , R_7 és n jelentése a korábban megadott - kapva. Dehidratálás és R_1 vagy R_7 helyén esetleg jelenlévő védőcsoport eltávolítása után egy (XXIV) általános képletű difenil-alkén-származékot - a képletben R_1 , R_3 , R_4 , R_7 és n jelentése a korábban megadott - kapunk.

Az R_1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá a megfelelő alkoxi-származékok dezalkilezése útján. A dezalkilezéshez például bór-tribromidot, piridin-hidrokloridot vagy hidrogén-bromidot használhatunk ecetsavban.

A (II) általános képletű vegyületeket a megfelelő (I) általános képletű vegyületek katalitikus hidrogénezésével állíthatjuk elő.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá számos különböző módszerrel az (I) általános képletű vegyületek előállításában használt köztermékeket használva kiindulási anyagként. Így például a (VI) általános képletű vegyületeket - a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a korábban megadott - savas közegben hidrogénezéssel a megfelelő (II) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk. A (XIII) általános képletű hidroxil-észtereket hasonló módon a megfelelő (XXV) általános képletű telített észterekké - a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a ko-

rábban megadott - hidrogénezhetjük. A szintézist ezután a megfelelő (XIV) általános képletű telítetlen észterek továbbreagáltatására ismertetett módon folytathatjuk.

A (XXVI) általános képletű telített fenolos karakterű vegyületek O-alkilezését is ugyanúgy hajthatjuk végre, mint a megfelelő (VIII) általános képletű telítetlen fenolokét.

Miként említettük, az (I) és (II) általános képletű vegyületek, valamint gyógyszer-tailag elfogadható, nem-mérgező sóik és észterek értékes gyógyhatásúak, közelebről ösztrogén, antiösztrogén, progeszteron és tumor-elleni aktivitásúak.

Valamely izomer (I) vagy (II) általános képletű vegyületnek, illetve ezek gyógyszer-tailag elfogadható sóinak vagy észtereinek vagy ilyen vegyületek elegyének a beadását végrehajthatjuk parenterálisan, intravénásan vagy orálisan. Jellegetesen valamely gyógyszer-tailag hatásos találmány szerinti vegyületet a gyógyszer-gyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal gyógyszer-tailag készítménnyé alakítása után juttatunk a szervezetbe, mégpedig hatásos mennyiségben. Ezalatt a hatóanyagok olyan mennyiségeit értjük, amelyek a kívánt hatást hátrányos mellékhatások jelentkezése nélkül biztosítják. Egy konkrét helyzetben a konkrétan felhasznált mennyiség számos tényezőtől, például a beadás módjától, az emlős fajtától, a kezelendő tünettől és természetesen magának a hatóanyagnak a szerkezetétől függ. Gyógyszer-gyártási hordozóanyagként használhatunk például szilárd vagy folyékony anyagokat, a beadás módjától függően. Így például szilárd hordozóanyagként használhatunk laktózt, szacharózt, zselatint és agar-agarit, míg folyékony hordozóanyagként vizet, cukorszirupot, földimogyoróolajat és olívaolajat. Az egyéb alkalmazható segédanyagok a gyógyszer-gyártási gyakorlatból szakember számára jól ismertek, miként az alkalmazható kikészítési formák, például a tabletták, kapszulák, kúpok, oldatok, emulziók és porok is.

Az ösztrogén receptorok vonatkozásában kifejtett affinitást a vizsgált molekuláknak a ^3H -jelzett 17- β -ösztradiollal patkány uterus-citoszol készítményekben való versenyzéssel kapcsolatos képessége alapján vizsgáljuk. Inkubálást követően a receptorokhoz kötött ligandumokat, illetve a receptorokhoz nem kötött ligandumokat egymástól az ismert dextrán-aktív szén módszerrel [Korenman, S.G.: „Comparative binding affinity of estrogens and its relation to estrogenic potency”, Steroids, 13. 163 - 177 (1969)] választjuk el.

Az ösztrogén-antiösztrogén (progeszteron-antiprogeszteron) hatást in vivo a következőkben vizsgáljuk:

A vizsgált molekulák ösztrogén hatását úgy határozzuk meg, hogy a szérumolajban szuszpendált molekulát szubkután három egymást követő napon 21 napos kifejtetlen egereknek adjuk be. A negyedik napon az egereket leöljük, majd a méhüket megmérjük. Az ösztradiol (pozitív kontroll) növeli a méh súlyát. A súlynövekmény korrelációban van a molekula ösztrogén hatásával.

A molekulák antiösztrogén hatását hasonló módon kifejtetlen egereken határozzuk meg. Ilyen esetekben a molekuláknak az ösztrogén által kiváltott méhsúlygyarapodásra kifejtett inhibáló hatását vizsgáljuk.

A progeszteron-antiprogeszteron aktivitás meghatározását hasonló módon végezzük, referenciaanyagként a méh súlyát csökkentő medroxi-progeszteron-acetátot használva.

A tumor-elleni hatást in vitro a következőképpen vizsgáljuk:

Az MCF-7 sejtvonal (humán emlő-adenocarcinoma, amelyről ismeretes, hogy ösztrogén-függő) növekedését ösztradiol, medroxi-progeszteron-acetát vagy a vizsgálandó molekula jelenlétében vagy távollétében vizsgáljuk. Tanulmányozzuk a vizsgálandó molekulából és ösztradiolból vagy medroxi-progeszteronból álló kombinációk hatását is. Az élő sejtek mennyiségét 4 órás, 24 órás és 48 órás inkubálást követően biolumineszcens módszerrel (intracelluláris ATP-meghatározás) állapítjuk meg.

A tumor-elleni hatást tanulmányozhatjuk továbbá in vivo DMBA-val kiváltott patkány emlő-adenocarcinomákon és transzplantálható emlő-adenocarcinomákon a következőképpen:

DMBA-val emlő-adenocarcinomát váltunk ki 35-40 napos nőstény patkányokon. A vizsgálandó molekulákkal a kezelést azt követően kezdjük meg, hogy kitapintható tumorok jelentek meg. A tumor méretét és számát hetente kétszer értékeljük. Az oldószerekkel kezelt kontrollcsoportban a tumorok méretét hasonlítjuk a kísérleti csoportokéhoz.

Transzplantálható patkány emlő-carcinomát úgy fejlesztünk ki, hogy DMBA-val kiváltott carcinomák darabjait szubkután egészséges kifejlett nőstény patkányoknak juttatunk. További transzplantációk céljára rosszindulatú fejlődést mutató tumort választunk.

A korábban említett dextrán-aktív szén módszerrel mérve a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek jó affinitást fejtenek ki ösztrogén receptorokkal szemben. A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg. Az 1. táblázatban az eredményeket a következő kiértékelési szisztéma alapján adjuk meg:

A kísérleti vegyület azon koncentrációja, amelynél ^3H -ösztradiollal 50 %-os kompetíció (inhibíció) jelentkezik	
Affinitás	
+++	10^{-6} M (inhibíció) - 10^{-7} M (gyenge affinitás)
++	10^{-5} M (inhibíció) - 10^{-6} M (gyenge affinitás)
+	10^{-4} M (inhibíció) - 10^{-5} M (gyenge affinitás)
-	10^{-4} M nincs világos inhibíció

1. táblázat

Néhány találmány szerinti vegyületnek ösztrogén receptorokkal szembeni affinitása

A vizsgált vegyület száma	neve	affinitás
1.	(E)-2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butén	+++
2.	(Z)-2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-butén-hidroklorid	++(+)
3.	(Z)-2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butén	++(+)
4.	2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-bután, eritro- és treo-diasztereomerek elegye	+++
5.	eritro-2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-bután	+++
6.	2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-bután	+++
7.	2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi-fenil)-1-butén, (E) + (Z) elegy	+++
8.	(Z)-2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dietil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-butén-citrát	+++
9.	3-ciklopentil-4-(4-hidroxi-fenil)-hexán	+++
10.	(Z)-2-ciklopentil-1-[4-(N-metil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-butén-hidroklorid	+
11.	2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-(4-metoxi-fenil)-1-butén, (E)- és (Z)-izomerek elegye	+
12.	2-etil-3-(4-hidroxi-fenil)-1-pentanol	+

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek tehát úgy jellemezhetők, hogy vagy ösztrogén- vagy antiösztrogén-hatásúak vagy mindkét hatást kifejtik, emellett medroxi-progeszteron vonatkozásban is gátló vagy szinergikus hatást képesek kifejteni.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek ösztrogén-hatása mint kifejletlen egerek méhének súlygyarapításában jelentkező képesség rendszerint jóval gyengébb, mint az ösztradiolé, a pozitív kontrollé. Az 1., 2., 7. és 8. vegyületek esetében ez a hatás dóziszfüggő, vagyis növekvő dózissal nő. 0,5 mg/testsúlykg dózisban az 1., 7. és 8. vegyületek ösztrogén-hatása 20 %-kal, 75 %-kal illetve 83 %-kal és 5 mg/testsúlykg dózisban a 2. vegyület ösztrogén hatása 60 %-kal kisebb, mint a 0,05 mg/testsúlykg dózisban be-

adott ösztradiolé. Az 5. és 6. vegyület önmagában egyáltalán nem mutat ösztrogén-hatást.

A legtöbb találmány szerinti vegyület mutat antiösztrogén-hatást, ha ezt mint kifejletlen egerek méhének ösztradiollal kiváltott súlygyarapodását inhibáló képességként vizsgáljuk. Az 1. vegyület 0,5 mg/testsúlykg dózisban az egér-méh ösztradiollal kiváltott súlygyarapodását 50 %-ban gátolja. A 2., 7. és 8. vegyület 5 mg/testsúlykg dózisban 50 %-os, 48 %-os, illetve 30 %-os gátlást fejt ki. Az 5. és 6. vegyület nem mutat antiösztrogén-hatást.

A progeszteron- és antiprogeszteron-hatást a korábbiakban ismertetett módon mérjük. A 2. számú vegyület az egér-méh súlyát 49 %-kal csökkenti a kontrollhoz képest, míg a medroxi-progeszteron-acetát 40 %-os csökkenést idéz elő. Medroxi-progeszteron-acetáttal együtt beadva nem fejt ugyan ki antiprogeszteron hatást, szinergikus hatás azonban észlelhető. Az 5. és 6. vegyületnek nincs progeszteron-hatása, ugyanakkor a medroxi-progeszteron-acetát által kifejtett hatást kismértékben gátolják. A 11. vegyület, azaz az (E)- és a (Z)-izomerek elegyéből álló 2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-(4-metoxi-fenil)-1-butén által egér-méh súlyában okozott csökkentés tisztán progeszteron-hatásának tudható be. 0,5 mg/testsúlykg dózisban önmagában beadva 20 %-os csökkenést, míg medroxi-progeszteron-acetáttal együtt beadva 67 %-os csökkenést idéz elő, szemben a medroxi-progeszteron-acetát önmagában történő beadásakor előidézhető 40 %-os csökkenéssel. A 7. vegyületnek egyáltalán nincs önmagában progeszteron-hatása, ugyanakkor egyértelműen dóziszfüggő antiprogeszteron-aktivitás észlelhető esetében. A vizsgált legkisebb dózisban, azaz 0,05 mg/testsúlykg dózisban a 8. vegyület önmagában történő beadásakor jelentkező hatás progeszteron-hatás-ként értékelhető és a méh súlyában 12 %-os csökkenésként jelentkezik. Megnövelt dózisoknál az ösztrogén hatás válik azonban egyértelművé. A medroxi-progeszteron-acetáttal együtt beadva sem szinergizmus, sem a medroxi-progeszteron-acetát hatásának gátlása nem észlelhető és az egér-méh súlyában 16 %-os csökkenés tapasztalható (a medroxi-progeszteron-acetát egyedül 20 %-os súlycsökkenést ad). Magasabb dózisokban antiprogeszteron-hatás válik észlelhetővé.

A 2. táblázatban megadjuk néhány vizsgált vegyület ösztrogén/antiösztrogén-, illetve progeszteron/antiprogeszteron-hatását. A százalékos értékek az egér-méh súlyának csökkenésére vonatkoznak.

2. táblázat

(a vegyületek dózisa 0,5 mg/kg, ha csak másképpen nem jelezzük)

Adagolási mód	2	11	A vegyület száma				8
	5	6	7				
önmagában	progeszteron- és ösztrogén-hatás (49 %-os csökkenés)	progeszteron-hatás (20 %-os csökkenés)	sem ösztrogén, sem progeszteron-hatás	sem ösztrogén, sem progeszteron-hatás	ösztrogén-hatás	gyenge ösztrogén-hatás	
0,05 mg/kg ösztradiol-1,1	antiösztrogén-hatás (36 %-os csökkenés)	sem szinergizmus, sem gátlás	sem szinergizmus, sem gátlás	sem szinergizmus, sem gátlás	antiösztrogén-hatás (48 %-os csökkenés, 5 mg/kg)	antiösztrogén-hatás (32 %-os csökkenés, 5 mg/kg)	
0,06 mg/kg medroxi-progeszteron-acetátal	szinergikus hatás (61 %-os csökkenés)	szinergikus hatás (67 %-os csökkenés)	gyenge gátlás	gyenge gátlás	egyértelmű gátlás	sem szinergizmus, sem gátlás (16 %-os csökkenés)	

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek tumorelleni hatását in vitro MCF-7 humán emlő-adenocarcinomás sejtvonalon és in vivo DMBA-val kiváltott patkány emlő-adenocarcinómán és transzplantált emlő-carcinómán tanulmányoztuk.

A 3. táblázatban néhány vegyület tumorelleni hatása látható. Az eredményeket a következőképpen adjuk meg.

Hatás	IC ₅₀ =50%-os sejtnövekedésgátlást okozó koncentráció
+++	10 ⁻⁶ - 5·10 ⁻⁶ M
++	5·10 ⁻⁶ - 10 ⁻⁵ M
+	10 ⁻⁵ - 5·10 ⁻⁵ M
—	5·10 ⁻⁵ M-nál nagyobb

3. táblázat

Néhány találmány szerinti vegyület tumorelleni hatása

A vizsgált vegyület száma	Tumorelleni hatás
1	+++
2	++
3	+++
4	+++

A vizsgált vegyület számaTumorelleni hatás

5	+++
6	+++
7	+++
25 8	+++
9	++ (+)
10	++
11	++ (+)

Az in vivo DMBA által kiváltott emlő-carcinómák ellen kifejtett tumorgátló hatást a korábbiakban ismertetett módon vizsgáljuk. Az 1. vegyület 10 mg/testsúlykg dózisban a tumorok növekedését olyan mértékben lassítja, hogy a tumorok mérete a kontrollhoz képest 75%-kal csökken és a tumorok száma is csökken. A 2. vegyület 7,5 mg/testsúlykg dózisban a kontrollhoz képest a tumorok méretében 63%-os csökkenést eredményez.

Az említett vegyületeknek transzplantálható patkány emlő-adenocarcinoma ellen kifejtett hatását a 4. táblázatban foglaljuk össze. A táblázatban megadott számértékek viszonylagos méretekre vonatkoznak, a kontrollét 100-nak véve.

4. táblázat

Néhány találmány szerinti vegyület hatása transzplantálható patkány emlő-adenocarcinoma ellen

A vizsgált vegyület száma	Dózis (mg/testsúlykg)				
	1,0	5,0	10,0	20,0	40,0
1.	80	77	58	64	40
2.	82	87	69		
11.	87	87	50		

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek egereken perorális beadással mért akut toxicitása (LD₅₀) 1200 - 2000 mg/testsúlykg.

Orális beadás esetén naponta felnőttek a klinikai dózistartomány a találmány szerinti

eljárással előállított vegyületek esetén 10 mg és 100 mg között változhat.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani. A példákban - ahol az ¹H-NMR-spektrumok eltolódásait ismertetjük - az NMR-spektrumok

meghatározását CDCl_3 -ban a Perkin Elmer cég R 24A jelzésű vagy a Bruker cég WP 80 DS jelzésű készülékével végezzük, belső standardként tetrametil-szilánt használva és a kémiai eltolódásokat (delta, ppm) erre megadva. Az „s”, „d”, „t” és „m” betűk szokás szerint szingulettre, dublettire, triplettre vagy multiplettire utalnak. Ugyanilyen vonatkozásban megadjuk a hidrogénatomok számát is. A ^{13}C -NMR-spektrumokat a Bruker cég említett készülékével vesszük fel.

1. példa

alfa-Ciklopentil-4-metoxi-butiropfenon

Nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 8 g (0,018 millimól) nátrium-hidrid 55 - 60 %-os, száraz dimetoxi-etánnal készült szuszpenziójához lassan hozzáadunk 13,0 g (0,06 mól) alfa-ciklopentil-4-metoxi-acetofenont. A szuszpenziót egy éjszakán át keverjük, majd 27,7 g (0,18 millimól) etil-jodidot adunk hozzá és a keverést két órán át folytatjuk. Ezután óvatossan jeges vizet adunk a reakcióelegyhez, majd a vizes fázist toluollal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, 12,7 g (0,0052 mól, 86%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva.

^1H -NMR: 0,80 (t, 3H), 0,9 - 2,5 (m, 11H), 3,22 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,94 (d, 2H), 7,97 (d, 2H)
 ^{13}C -NMR: 11,93 q, 24,82 t, 24,94 t, 25,07 t, 30,73 t, 31,33 t, 43,02 d, 52,46 d, 55,37 q, 113,70 d, 130,41 d, 131,87 s, 163,29 s, 203,40 s.

2. példa

alfa-Ciklopentil-4-hidroxi-butiropfenon

4,9 g (0,02 mól) alfa-ciklopentil-4-metoxi-butiropfenon, 8,0 g (0,06 mól) alumínium-triklorid és 60 ml benzol keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk, majd híg sósavoldatot adunk hozzá, a fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist vízzel mossuk. Ezután a szerves fázist 2 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk, majd a lúgos extraktumot megsavanyítjuk. A savas kémhatású extraktumot metilén-kloriddal extraháljuk, majd a szerves extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A kapott 4,1 g-nyi (0,018 mól, 88%) maradékot petroléterből kristályosítjuk. Olvadáspontja 75 - 78°C.
 ^1H -NMR: 0,81 (t, 3H), 0,9 - 2,4 (m, 11H), 3,25 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,94 (d, 2H)
 ^{13}C -NMR: 11,99 q, 24,79 t, 25,07 t, 30,88 t, 31,39 t, 43,17 d, 52,70 d, 115,67 d, 130,87 s, 131,08 d, 161,78 s, 205,91 s.

3. példa

2-Ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butanol

1,8 g (0,076 mól) magnéziumforgácsból és 11,7 g (0,075 mól) bróm-benzolból tetrahidrofuranban Grignard-reagenst állítunk elő, majd a kapott reagenshez vízmentes tetrahidrofuranban 5,75 g (0,025 mól) alfa-ciklopentil-4-hidroxi-butiropfenont adunk és az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. A reakcióelegyhez ezt követően telített vizes ammónium-

-klorid-oldatot adunk, majd metilén-kloriddal extrahálást végzünk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk, 7,5 g (0,024 mól, 96 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva. Ezt a terméket további tisztítás nélkül felhasználhatjuk egy következő reakcióban. A termék eritro-treo-elegy, amely főleg treo-diasztereomert tartalmaz.

^1H -NMR: 0,70 és 0,75 (2t, 3H), 1—2,2 (m, 12H), 2,55 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,0—7,75 (m, 7H).

4. és 5. példák

A 3. példában ismertetett módon etil-bromidot és alfa-ciklopentil-4-metoxi-butiropfenont vagy alfa-ciklopentil-4-hidroxi-butiropfenont használva kiindulási anyagként 4-ciklopentil-3-(4-metoxi-fenil)-3-hexanolt, illetve 4-ciklopentil-3-(4-hidroxi-fenil)-3-hexanolt állítunk elő.

4. példa

4-Ciklopentil-3-(4-metoxi-fenil)-3-hexanol

^1H -NMR: 0,62 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 0,8—2,2 (m, 15H), 3,79 (s, 3H), 6,84 (d, 2H), 7,27 (d, 2H).

5. példa

4-Ciklopentil-3-(4-hidroxi-fenil)-3-hexanol

^1H -NMR: 0,64 (t, 3H), 0,97 (t, 3H), 0,8—2,2 (m, 15H), 6,80 (d, 2H), 7,20 (d, 2H).

6. példa

3-Ciklopentil-4-(4-metoxi-fenil)-hexán

Savas közegben, például ecetsavban 1,1 g (4 millimól) 4-ciklopentil-3-(4-metoxi-fenil)-3-hexanolt hidrogénezünk néhány csepp metán-szulfonsav és 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, 0,9 g mennyiségben (86 %) olajos terméket kapva, amely a treo- és az eritro-izomerek elegye.

^1H -NMR: 0,6—1,0 (4t, 6H), 1,0—2,0 (m, 14H), 2,50 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,80 (d, 2H), 7,06 és 7,08 (2d, 2H).

7. példa

3-Ciklopentil-4-(4-hidroxi-fenil)-hexán

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett módon 4-ciklopentil-3-(4-hidroxi-fenil)-3-hexanol savas közegben végzett katalitikus hidrogenezése útján állítjuk elő.

^1H -NMR: 0,6—1,0 (4t, 6H), 1,0—2,0 (m, 14H), 2,50 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,01 és 7,03 (2d, 2H).

8. példa

2-Ciklopentil-1-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-1-butanol

A cím szerinti vegyületet a 3. példában ismertetett módon állítjuk elő, kiindulási anyagként alfa-ciklopentil-4-metoxi-butiropfenont és bróm-benzolt használva.

^1H -NMR: 0,70 és 0,75 (2t, 3H), 1,0—1,3 (komplex m, 12H), 2,56 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 6,79 (d, 2H), 7,0—7,7 (komplex, 7H),
 ^{13}C -NMR: 15,53 q, 19,74 t, 24,40 t, 25,82 t,

27,70 t, 33,36 t, 40,81 d, 50,19 d, 55,13 q, 82,19 s, 113,46 d, 125,60 d, 125,96 d, 126,81 d, 127,81 d, 139,95 s, 147,43 s, 157,93 s.

9. példa

2-Ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-et-oxi)-fenil]-1-(4-metoxi-fenil)-1-butanol

A cím szerinti vegyületet a 3. példában ismertetett módon állítjuk elő, kiindulási anyagként alfa-ciklopentil-4-metoxi-buti-rofenont és 4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-bróm-benzolt használva. A kapott termék ezután felhasználható kiindulási anyagként 2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-(4-metoxi-fenil)-1-butan előállításánál.

10. példa

2-Ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butan

100 ml metilén-kloridban feloldunk 4,7 g (0,015 mól) 2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-butanolt, majd a kapott oldathoz cseppenként 4 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az így kapott elegyet ezután szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A kapott terméket toluolban feloldjuk, majd az oldatot vízzel mossuk. Az oldathoz ezután híg nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd a termék így képződött nátriumsóját (3,5 g) kiszűrjük. A nátriumsót ezután toluolban szuszpendáljuk, majd a szuszpenzióhoz híg sósavoldatot adunk a terméknek sójából való felszabadítása céljából. A toluolos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott terméket petroléterből igen óvatosan frakcionáltan kristályosítjuk, először az (E)-izomert és ezután a (Z)-izomert kapva. A (Z)-izomer olvadáspontja 111,5–112,5°C és az (E)-izomeré 109–109,5°C.

(E)-izomer:

¹H-NMR: 0,87 (t, 3H), 1,2–1,9 (m, 8H), 2,09 (q, 2H), 2,5–3,0 (m, 1H), 4,7 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,0–7,5 (m, 5H), ¹³C-NMR: 15,23 q, 21,52 t, 25,64 t, 31,64 t, 44,14 d, 114,91 d, 125,78 d, 127,92 d, 128,99 d, 130,38 d, 136,59 s, 138,04 s, 142,86 s, 144,19 s, 153,57 s.

Propionát olvadáspontja: 65,5–67,5°C

benzoát olvadáspontja: 134–136°C.

(Z)-izomer:

¹H-NMR: 0,85 (t, 3H), 1,2–1,9 (m, 8H), 2,07 (q, 2H), 2,5–3,0 (m, 1H), 4,7 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,0–7,5 (m, 5H).

¹³C-NMR: 15,26 q, 21,52 t, 25,64 t, 31,67 t, 44,05 d, 114,89 d, 125,81 d, 127,96 d, 129,11 d, 130,26 d, 136,62 s, 138,07 s, 142,73 s, 144,13 s, 153,60 s.

A 11. és a 12. példákban a 10. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-butanol helyett a 8., illetve 9. példában említett butanolokat használjuk.

11. példa

2-Ciklopentil-1-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-1-butan

8

A (Z)-izomer 92 %-os tisztasággal kristályosítható metanolból. Olvadáspontja 78–84°C.

5 Tiszta (E)- és (Z)-izomer állítható elő a megfelelő, a 10. példában ismertetett módon előállított hidroxi-származékból dimetil-szulfáttal, nátrium-hidroxiddal lúgosított etanolos oldatban tetrabutil-ammonium-hidrogén-szulfát mint katalizátor jelenlétében végrehajtott metilezés útján. A (Z)-izomer olvadáspontja 88–90°C, az (E)-izomeré 45–47°C.

10 (E)-izomer:
¹H-NMR: 0,88 (t, 3H), 1,1–1,8 (komplex, 8H), 2,10 (q, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,78 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,0–7,5 (komplex, 5H).

15 ¹³C-NMR: 15,28 q, 21,61 t, 25,66 t, 31,67 t, 44,17 d, 55,10 q, 113,46 d, 125,75 d, 127,90 d, 128,99 d, 130,17 d, 136,35 d, 138,22 s, 142,70 s, 144,22 s, 157,78 s.

20 (Z)-izomer:

25 ¹H-NMR: 0,86 (t, 3H), 1,1–1,8 (komplex, 8H), 2,07 (q, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,78 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,0–7,5 (komplex, 5H).

30 ¹³C-NMR: 12,26 q, 21,61 t, 25,64 t, 31,67 t, 44,08 d, 55,10 q, 113,4 d, 125,75 d, 127,96 d, 126,91 d, 130,05 d, 136,35 s, 138,22 s, 142,58 s, 144,19 s, 157,78 s.

12. példa

2-Ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-et-oxi)-fenil]-1-(4-metoxi-fenil)-1-butan [az (E)- és a (Z)-izomerek elegye]

35 ¹H-NMR: 0,86 (t, 3H), 1,2–1,8 (komplex, 8H), 2,08 (q, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,70 (t, 2H) alatta (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 6,79 (d, 4H), 7,04 és 7,06 (2d, 4H).

40 ¹³C-NMR: 15,26 q, 21,58 t, 25,64 t, 31,67 t, 44,14 d, 45,89 q, 55,10 q, 58,40 t, 65,96 t, 113,37 d, 113,98 és 114,07 d, 130,02 és 130,11 d, 136,71 és 136,77 s, 137,68 s, 142,49 s, 156,96 s, 157,66 s.

13. példa

2-Ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-et-oxi)-fenil]-1-(4-hidroxi-fenil)-1-butan [(E)- és (Z)-izomer elegye]

50 A 3. példában ismertetett módon alfa-ciklopentil-4-hidroxi-buti-rofenonból és 4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-bróm-benzolból előállított 2-ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-etoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi-fenil)-1-butanolt dehidratálunk etanolban sósav jelenlétében. A terméket n-hexánból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 112–120°C. Az (E)- és a (Z)-izomer 1 : 1 arányú elegye.

60 ¹H-NMR: 0,843 és 0,853 (t, 3H), 1,1–1,8 (m, 8H), 2,079 (q, 2H), 2,383 (s, 6H), 2,779 (t, 2H), 4,038 (t, 2H), 6,68 (d, 4H), 6,8–7,1 (m, 4H).

65 ¹³C-NMR: 15,29 q, 21,58 q, 25,64 t, 31,67 t, 44,14 d, 45,41 q, 58,09 t, 65,15 t, 113,95 d, 115,16 és 115,22 d, 130,14 és 130,23 d, 135,74 s, 137,10 s, 142,25 s, 154,84 s, 156,60 s.

14. példa

2-Ciklopentil-1-[4-(N,N-dimetil-2-amino-et-oxi)-fenil]-1-fenil-1-butén

1,2 g (4 millimól) tiszta (E)- vagy (Z)-2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butén, 0,880 g (6 millimól) 2-klór-1-(dimetil-amino)-etán-hidroklorid, 48 mg TEAC, 0,32 mg (8 millimól porított nátrium-hidroxid és 6 ml vízmentes toluol keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 7 órán át forraljuk, majd további 0,44 g 2-klór-1-(dimetil-amino)-etán-hidrokloridot és 0,16 g nátrium-hidroxidot adunk hozzá és a visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást további 6 órán át folytatjuk. A reakcióelegyhez ezután vizet adunk, majd a toluolos fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, 0,9 g (2,4 millimól, 62 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva.

A (Z)-izomer hidrokloridjának olvadáspontja: 212-214°C.

¹H-NMR (szabad bázis): 0,855 (t, 3H), 1,1-1,8 (m, 8H), 2,069 (q, 2H), 2,302 (s, 6H), 2,68 (t + m, együtt 3H), 4,01 (t, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,0-7,5 (m, 5H).

¹³C-NMR: 15,26 q, 21,71 t, 25,70 t, 31,73 t, 44,14 d, 45,92 q, 58,49 t, 66,33 t, 114,22 d, 125,78 d, 127,96 d, 129,14 d, 130,05 d, 136,56 s, 138,44 s, 142,70 s, 144,28 s, 157,24 s.

(E)-izomer (hidrokloridjának olvadáspontja: 182-185°C)

¹H-NMR (szabad bázis): 0,870 (t, 3H), 1,1-1,8 (m, 8H), 2,093 (q, 2H), 2,316 (s, 6H), 2,69 (t + m, együtt 3H), 4,02 (t, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,0-7,5 (m, 5H).

15. példa

(Z)-2-Ciklopentil-1-[4-(N,N-dietyl-2-amino-et-oxi)-fenil]-1-fenil-1-butén

A cím szerinti vegyület a 14. példában ismertetett módon állítható elő, amin komponensként 2-klór-1-(dietyl-amino)-etán-hidrokloridot használva. Citrátjának olvadáspontja 142-144°C.

¹H-NMR (szabad bázis): 0,856 (t, 3H), 1,048 (t, 6H), 1,3-1,8 (m, 8H), 2,070 (q, 2H), 2,618 (q, 4H), 2,848 (t, 2H), alatta (m, 1H), 4,005 (t, 2H), 6,786 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,1-7,3 (5H).

¹³C-NMR: 12,02 q, 15,26 q, 21,61 t, 25,64 t, 31,67 t, 44,08 d, 47,92 t, 51,98 t, 66,60 t, 114,01 d, 125,75 d, 127,93 d, 129,11 d, 130,02 d, 136,35 s, 138,28 s, 142,55 s, 144,22 s, 157,14 s.

16. példa

(Z)-2-Ciklopentil-1-[4-(N-metil-2-amino-et-oxi)-fenil]-1-fenil-1-butén

2,92 g (Z)-2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butén, 2,1 g kálium-karbonát és 9,4 g (50 millimól) 1,2-dibrom-etán 25 ml 2-butanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 napon át forraljuk, majd a kivált csapadékot kiszűrjük és a szűrlethez dietyl-étert adunk. Az így kapott elegyet ezután 2 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldat-

tal mossuk a reagálatlan kiindulási anyag eltávolítása céljából. Nátrium-szulfát fölött végzett szárítást követően a dietyl-étert elpárologtatjuk, majd a maradékot metanolból átkristályosítjuk. Az így kapott 2-ciklopentil-1-[4-(2-bróm-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-butén mennyisége 1,87 g (47 %).

¹H-NMR: 0,856 (t, 3H), 1,1-1,8 (m, 8H), 2,069 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,591 (t, 2H), 4,239 (t, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7-7,3 (m, 5H).

Az előzőekben ismertetett módon kapott brómvegyületből 400 mg-ot (1 millimól) 16 ml 33 %-os etanolos metil-amin-oldatban autoklávban 100°C-on 6 órán át hevítünk, majd az oldószert elpárologtatjuk és az amint hidrobromidsójából 10 %-os vizes nátrium-karbonát-oldat és toluol elegyével végzett extrahálás útján felszabadítjuk. A szerves fázist elválasztása után vízzel mossuk, szárítjuk és a toluolt ledesztilláljuk. Így 320 mg (91,7 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. Hidrokloridsójának olvadáspontja 192-194°C.

¹H-NMR (szabad bázis): 0,856 (t, 3H), 1,0-2,0 (m, 8H), 2,070 (q, 2H), 2,488 (s, 3H), 2,944 (t, 2H) alatta 2,8-nél (m, 1H), 4,041 (t, 2H), 6,836 (d, 2H), 7,011 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 5H).

¹³C-NMR: 15,26 q, 21,61 t, 25,67 t, 31,69 t, 36,21 q, 44,08 d, 50,89 t, 66,96 t, 114,07 d, 125,78 d, 127,96 d, 129,12 d, 130,08 d, 136,59 s, 138,22 s, 142,64 s, 144,16 s, 157,08 s.

17. példa

2-Etil-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-propionsav-etilészter

4,96 g (0,076 mól) aktivált cinkpor 10 ml vízmentes benzol és 10 ml vízmentes dietyl-éter elegyével készült, meleg szuszpenziójához keverés közben cseppenként hozzáadjuk 14,6 g (0,069 mól) 4-metoxi-benzofenon és 14,8 g (0,076 mól) alfa-bróm-vajsav-etilészter 20 ml vízmentes benzol és 20 ml vízmentes dietyl-éter elegyével készült keverékét, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyhez jéghideg 10 %-os kénsavoldatot adunk, majd a szerves fázist elválasztjuk, egymás után 5 %-os kénsavoldattal, 5 %-os vizes nátrium-karbonát-oldattal és végül vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, 19,4 g (0,059 mól, 86 %) mennyiségben 106-115°C hőmérsékletű terméket kapva, amely az eritro- és a treo-diasztereomerek elegye. A diasztereomerek feldúsíthatók petroléterből végzett kristályosítás útján.

1. izomer:

¹H-NMR: 0,86 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 1,2-2,1 (komplex, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 4,64 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 7,0-7,7 (komplex, 7H).

2. izomer:

¹H-NMR: 0,87 (t, 3H), 1,06 (t, 3H), 1,2-2,1 (komplex, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H),

4,01 (q, 2H), 4,63 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,0—7,7 (komplex, 7H)

A 18—20. példákban a 17. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy 4-metoxi-benzofenon helyett egy alkalmas fenont használunk kiindulási anyagként.

18. példa

3-(4-Benziloxi-fenil)-2-etil-3-hidroxi-3-fenil-propionsav-etilészter, olvadáspontja: 84–90°C

1. izomer:

¹H-NMR: 0,87 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 1,4—2,2 (komplex, 2H), 3,41 (dd, 1H), 4,03 (q, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,0—7,2 (komplex, 12H).

2. izomer:

¹H-NMR: 0,86 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,4—2,2 (komplex, 2H), 3,41 (dd, 1H), 4,01 (q, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 7,0—7,2 (komplex, 12H).

19. példa

2-Etil-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-pentánkarbonsav-etilészter, olvadáspontja: 64—70°C

1. izomer:

¹H-NMR: 0,64 (t, 3H), 0,92 (t, 3H), 0,94 (t, 3H), 1,45—2,2 (m, 4H), 2,82 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (q, 2H), 3,9 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,29 (d, 2H)

¹³C-NMR: 7,63 q, 12,32 q, 13,90 q, 20,16 t, 31,97 t, 55,16 q, 56,13 d, 60,15 t, 77,10 s, 113,10 d, 126,78 d, 137,41 s, 158,26 s, 175,28 s.

2. izomer:

¹H-NMR: 0,64 (t, 3H), 0,73 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,45—2,2 (m, 4H), 2,65 (dd, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,26 (q, 3H), 6,86 (d, 2H), 7,27 (d, 2H)

¹³C-NMR: 7,72 q, 12,11 q, 14,35 q, 20,95 t, 34,87 t, 55,16 q, 57,43 d, 60,64 t, 77,10 s, 113,34 d, 126,66 d, 135,02 s, 158,11 s, 177,03 s

20. példa

3-(4-Benziloxi-fenil)-2-etil-3-hidroxi-pentánkarbonsav-etilészter, olvadáspontja 62–72°C petroléterből végzett átkristályosítás után

1. izomer:
¹H-NMR: 0,64 (t, 3H), 0,89 (t, 3H), 0,91 (t, 3H), 1,5—2,2 (m, 4H), 2,81 (t, 1H), 3,84 (q, 2H), 3,9 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,2—7,6 (komplex, 7H).

2. izomer:

¹H-NMR: 0,63 (t, 3H), 0,73 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,5—2,2 (m, 4H), 2,65 (dd, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,2—7,6 (komplex, 7H).

21. példa

2-Etil-3-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-3-fenil-propionsav-etilészter

8,0 g (0,020 mól) 3-(4-benziloxi-fenil)-2-etil-3-hidroxi-3-fenil-propionsav-etilésztert etanolos oldatban, katalizátorként szénhordozós palládiumkataliztárt használva hidrogenezünk, 6,0 g (96 %) mennyiségben a 46–53°C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

10

¹H-NMR: 0,86 és 0,88 (2t, 3H), 1,10 és 1,05 (2t, 3H), 1,2—2,2 (komplex, 2H), 3,41 (dd, 1H), 4,05 és 4,01 (2q, 2H), 4,6 (b, 1H), 5,5 (b, 1H), 6,71 (d, 2H), 7,0—7,6 (komplex, 7H).

5

22. példa

2-Etil-3-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-pentánkarbonsav-etilészter

10

A cím szerinti vegyület a 22. példában ismertetett módon katalitikus hidrogénezéssel 3-(4-benziloxi-fenil)-2-etil-3-hidroxi-pentánkarbonsav-etilészterből állítható elő.

15

¹H-NMR: 0,64 (2t, 3H), 0,95 és 0,73 (2t, 3H a két diasztereomertől), 0,95 és 1,33 (2t, 3H), 1,4—2,2 (komplex, 4H), 2,85 (t) és 2,64 (dd, 1H), 3,89 és 4,16 (2q, 2H), 6,77 és 6,80 (2d, 2H), 7,22 (d, 2H).

23. példa

2-Etil-3-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-propénkarbonsav-etilészter

25

7,3 g (0,02 mól) 2-etil-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-propionsavat dehidratálunk 150 ml kloroformban katalizátorként trifluor-ecetsavat (lásd a 10. példát) használva. Így 6,7 g (93 % mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely az (E)- és a (Z)-izomer elegye.

30

(E)-izomer
¹H-NMR: 0,87 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (q, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,0—7,3 (m, 5H).

35

(Z)-izomer
¹H-NMR: 0,98 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,1—7,4 (m, 5H).

24. példa

40

2-Etil-3-(4-hidroxi-fenil)-3-fenil-propénkarbonsav-etilészter

45

A cím szerinti vegyület a 10., illetve a 23. példában ismertetett módon 2-etil-3-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-3-fenil-propionsav-etilészter dehidratálásával állítható elő. Az (E)-izomer 90 %-os tisztaságra dúsítható fel metanolból végzett kristályosítással. Olvadáspont: 173—175 °C.

50

(E)-izomer
¹H-NMR: 0,88 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 3,93 (q, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,0—7,4 (m, 5H)

55

(Z)-izomer
¹H-NMR: 0,99 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 2,36 (q, 2H), 4,02 (q, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,0—7,5 (m, 5H).

25. példa

60

2-Etil-3-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-2-propén-1-ol

65

1,04 g (30 millimól) lítium-alumínium-hidridet 25 ml vízmentes dietil-éterben szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz óvatosan hozzáadjuk 1,38 g (30 millimól) vízmentes etanol dietil-éteres hígítását. Az így kapott reagensből 16 ml-t 2 ml-es adagokban 1 órás időközben hozzáadjuk keverés közben 1,86 g (6 milli-

mól) 2-etil-3-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-propén-karbonsav-etilészter 16 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatához. A reakció befejezése után a reakcióelegyhez óvatosan jég-hideg vizet adunk, majd a kivált alumínium-sókat kiszűrjük. A vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk, majd az egyesített éteres fázisokat szárítjuk és bepároljuk, 1,24 g (4,6 mmól, 77 %) mennyiségben olajos terméket kapva, amely az (E)- és a (Z) izomer elegye. ¹H-NMR: 1,6 és 1,8 (2t, 3H), 1,5 (b, 1H), 2,25 és 2,30 (2q, 2H), 3,766 és 3,773 (2s, 3H), 4,21 és 4,17 (2s, 2H), 6,80 és 6,82 (2d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,0—7,5 (m, 5H).

26. példa

(E)-2-Etil-3-(4-hidroxi-fenil)-3-fenil-2-propén-1-ol

A cím szerinti vegyület a 24. példa szerinti vegyületnek a 25. példában ismertetett módon lítium-alumínium-hidriddel végzett redukálása útján állítható elő. Olvadáspontja 112—116°C.

¹H-NMR: 1,07 (t, 3H), 2,0 (s, 2H), 2,30 (q, 2H), 4,17 (s, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,8—7,5 (m, 5H)

27. példa

2-Etil-3-(4-metoxi-fenil)-pentánkarbonsav-etilészter

10,7 g (0,038 mól) 2-etil-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-pentánkarbonsav-etilésztert hidrogénezünk 88 ml ecetsavban 7 csepp metán-szulfonsav jelenlétében, katalizátorként 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort használva. A reakció befejezése után a katalizátort kiszűrjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, majd a kapott oldatot híg vizes kálium-karbonát-oldattal és ezután vízzel mossuk és szárítjuk. Az oldószert elpárologtatása után 9,5 g (97 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk az eritro- és a treo-diasztereomerek elegyének formájában.

¹H-NMR: 0,65, 0,70, 0,74, 0,89, 0,98 és 1,30 (6t, 9H, a két diasztereomer metilcsoportja), 1,2—2,0 (komplex 4H), 2,2—2,8 (komplex, 2H), 3,77 és 3,79 (2s, 3H), 3,85 és 4,20 (2q, 2H), 6,79 és 6,83 (2d, 2H), 7,06 (d, 2H).

28. példa

2-Etil-3-(4-metoxi-fenil)-1-pentanol

A cím szerinti vegyület 2-etil-3-(4-metoxi-fenil)-pentánkarbonsav-etilészterből vízmentes dietil-éterben lítium-alumínium-hidrides redukálással állítható elő.

¹H-NMR: 0,71, 0,73, 0,90 és 0,94 (4t, 6H), 1,1—2,0 (komplex, 5H), 2,52 (m, 1H), 3,42 és 3,64 (2m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,08 (d, 2H).

29. példa

2-Etil-3-(4-hidroxi-fenil)-1-pentanol

A cím szerinti vegyület az eritro- és a treo-diasztereomerek elegyéként 2-etil-3-(4-hidroxi-fenil)-pentánkarbonsav-etilészterből líti-

um-alumínium-hidrides redukálással állítható elő. Szilikagélen végzett oszlopkromatográfiás tisztítás után viszkózus félig szilárd terméket kapunk.

¹H-NMR: 0,69, 0,72, 0,90 és 0,93 (4t, 3H), 1,0—2,0 (komplex, 5H), 2,1—2,7 (m, 1H), 3,46 és 3,68 (2m, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,99 (d, 2H).

30. példa

2-Ciklopentil-1-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-bután

A cím szerinti vegyület (Z,E)-2-ciklopentil-1-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-1-buténből etanolban végzett katalitikus hidrogénezéssel, katalizátorként 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort használva állítható elő. A termék a treo- és az eritro-izomerek elegye.

¹H-NMR: 0,688 és 0,703 (2t, 3H), 1,0—2,0 (m, 11H), 2,20 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,0—7,5 (m, 5H).

31. példa

2-Ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-bután

A cím szerinti vegyület hasonló módon 2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butén etanolban végrehajtott katalitikus hidrogénezésével állítható elő.

¹H-NMR: 0,681 és 0,694 (2d, 3H), 1,0—2,0 (m, 11H), 2,20 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,0—7,5 (m, 5H).

A tiszta eritro- és treo-izomer a kiindulási anyag tiszta (Z)-, illetve (E)-izomerjének katalitikus hidrogénezése útján állítható elő.

32. példa

2-Ciklopentil-1-(4-alliloxi-fenil)-1-fenil-1-buten

Nitrogénatmoszférában nátrium-hidrid (50–60 %-os ásványolajos diszperzióból 0,6 g, amelyből az olajat vízmentes dimetoxi-etánnal végzett mosás útján eltávolítottuk) dimetoxi-etánnal készült szuszpenzióhoz keverés közben hozzáadunk 2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butén tiszta (E)- vagy (Z)-izomerjéből 2,92 g (10 mmól), majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután 1,44 g (12 mmól) allil-bromidot adunk a reakcióelegyhez, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk. Ezt követően jeges vizet adagolunk, majd a vizes fázist elválasztjuk, dietil-éterrel extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat híg vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 3,1 g súlyú maradékot kapunk. Az (E)-izomer esetén a félig szilárd terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, elválószerként metilén-kloridot használva. A (Z)-izomert metanolból végzett átkristályosítás útján tisztítjuk. Olvadáspontja 82–84°C.

(E)-izomer:
¹H-NMR: 0,875 (t, 3H), 1,2—1,9 (m, 8H), 2,095 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,15–5,60 (m, 2H), 5,8—6,3 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,0—7,5 (m, 5H).

(Z)-izomer:
¹H-NMR: 0,875 (t, 3H), 1,2—1,9 (m, 8H), 2,095 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,15–5,60 (m, 2H), 5,8—6,3 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,0—7,5 (m, 5H).

(E)-izomer:
¹H-NMR: 0,875 (t, 3H), 1,2—1,9 (m, 8H), 2,095 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,15–5,60 (m, 2H), 5,8—6,3 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,0—7,5 (m, 5H).

(Z)-izomer:
¹H-NMR: 0,875 (t, 3H), 1,2—1,9 (m, 8H), 2,095 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,15–5,60 (m, 2H), 5,8—6,3 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,0—7,5 (m, 5H).

¹H-NMR: 0,855 (t, 3H), 1,2—1,9 (m, 2H), 2,060 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,15—5,60 (m, 2H), 5,80—6,30 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,0—7,3 (m, 5H).

33. példa

2-Ciklopentil-1-[4-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-1-fenil-butén

A cím szerinti vegyület a 32. példában ismertetett módszerrel állítható elő, 0-alkilezőszerként epiklórhidrint használva. Az (E)-izomert szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként metilén-kloridot használva.

¹H-NMR: 0,870 (t, 3H), 1,1—1,8 (m, 8H), 2,114 (q, 2H), 2,55—3,00 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,75—4,30 (m, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,0—7,4 (m, 5H).

A (Z)-izomert metanolból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 79–82°C.

¹H-NMR: 0,853 (t, 3H), 1,1—1,8 (m, 8H), 2,074 (q, 2H), 2,55—2,95 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,75—4,30 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,0—7,4 (m, 5H).

34. példa

2-Ciklopentil-1-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-1-fenil-1-butén

A cím szerinti vegyület a 2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-1-fenil-1-butén tiszta (E)- vagy (Z)-izomerjéből és 3-klór-1,2-propándiolból 2-butanonban bázisként kálium-karbonátot használva (lásd a 16. példát) állítható elő. Az (E)-izomer esetén a félig szilárd terméket szilikagélen kromatografiáson tisztítjuk, eluálószerként metilén-kloridot használva.

¹H-NMR: 0,868 (t, 3H), 1,1—1,8 (m, 8H), 2,09 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,98 (m, 2H) alatta (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,0—7,4 (m, 5H).

A (Z)-izomert petroléterből átkristályosítjuk. Olvadáspontja 89–91°C.

¹H-NMR: 0,858 (t, 3H), 1,1—1,8 (m, 8H), 2,07 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (m, 2H) alatta (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,0—7,4 (m, 5H).

35. példa

2-Ciklopentil-1-[4-(2-pirrolidino-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-butén

A cím szerinti vegyület a 14. példában ismertetett módon állítható elő, amin komponensként 1-(2-klór-etil)-pirrolidint használva. Az (E)-izomer citrátjának olvadáspontja 158,5—159°C.

A (Z)-izomer citrátjának olvadáspontja 138—139,5°C.

36. példa

2-Ciklopentil-1-[4-(2-morfolino-etoxi)-fenil]-1-butén

A cím szerinti vegyület a 14. példában ismertetett módon állítható elő, amin komponensként 1-(2-klór-etil)-morfolint használva. Az (E)-izomer citrátjának olvadáspontja 133–136,5°C.

12

A (Z)-izomer citrátjának olvadáspontja 147—148,5°C.

37. példa

5 2-Ciklopentil-1-[4-(2-imidazolil-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-butén

E- és Z-2-ciklopentil-1-[4-(2-bróm-etoxi)-fenil]-1-fenil-1-buténnek a 16. példában ismertetett módon előállított elegyből 1,99 g (5 millimól), 0,34 g (5 millimól) imidazol, 80 mg tetrabutil-ammónium-bromid, 10 ml toluol és 2 ml 48 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat keverékét 70°C-on 3 órán át keverjük, majd a toluolos fázishoz dietil-étert és 2 mólos sósavoldatot adunk. A termék hidrokloridsója harmadik fázist képez a vizes fázis fölé. Elválasztjuk, majd a terméket sójából felszabadítjuk toluol és 2 mólos nátrium-hidroxid-oldat segítségével végzett extrahálás útján. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A terméket petroléterből átkristályosítjuk. 1,20 g (62 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

20 Az (E)-izomer olvadáspontja 103—106°C, citrátjaé 193—198°C.

25 A (Z)-izomer olvadáspontja 151—156°C, citrátjaé 197—198°C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

30 1. Eljárás az új (I) vagy (II) általános képletű alkán- és alkén-származékok — a képletekben

35 R_1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, alliloxi-, 2,3-epoxi-propoxi-, 2,3-dihidroxi-propoxi- vagy (XXVII) általános képletű csoport, a képletben R_5 és R_6 közül az egyik hidrogénatomot és a másik 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy R_5 és R_6 azonos vagy eltérő, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-csoportot jelentenek

40 vagy együtt 5 vagy 6 tagú, telített vagy telítetlen, adott esetben egy további oxigén- vagy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, és m értéke 1 vagy 2,

50 R_2 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy (XXVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R_7 jelentése adott esetben hidroxil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_7 egyidejű jelentése egymástól eltérő,

60 R_3 jelentése 2-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy ciklopentilcsoport,

65 R_4 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-csoport, és

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

azzal a megkötéssel, hogy ha R_4 hidrogénatomot jelent,

akkor R_2 és R_3 egyidejű jelentése legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttól eltérő,

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik, továbbá 1-5 szénatomot tartalmazó alifás karbonsavakkal és benzoessavval alkotott észterek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1, R_2, R_3 és n jelentése a tárgyi kör szerinti, és R_4 jelentése hidrogénatom, egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben R_4 jelentése hidrogénatom, R_2, R_3 és n jelentése a fenti, R_1 jelentése kívánt esetben védőcsoporttal védett, tárgyi kör szerinti - dehidratálunk, és kívánt esetben a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében $n = 0$ értékű, R_4 jelentése hidroxilcsoport, továbbá R_1, R_2 és R_3 jelentése tárgyi kör szerinti, valamely (XIV) általános képletű vegyületet - a képletben n, R_1, R_2 és R_3 jelentése a fenti vagy R_1 kívánt esetben védőcsoporttal védett - redukálunk, és kívánt esetben a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

c) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_2, R_3 és n jelentése a tárgyi kör szerinti, R_4 jelentése hidrogénatom és R_1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprot, valamely (VI) általános képletű vegyületet - a képletben R_1, R_2, R_3, R_4 és n jelentése a fenti - hidrogénezünk, vagy

d) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0, R_4 jelentése hidroxilcsoport, továbbá R_1, R_2 és R_3 jelentése a tárgyi kör szerinti, valamely (XXV) általános képletű vegyületet - a képletben n, R_1, R_2 és R_3 jelentése a fenti vagy R_1 kívánt esetben védőcsoporttal védett - redukálunk, és kívánt esetben a védőcsoportot eltávolítjuk, és kívánt esetben

i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, allil-, 2,3-epoxi-propoxi-, 2,3-dihidroxipropoxi- vagy (XXVII) általános képletű csoport, a képletben m, R_5 és R_6 jelentése a tárgyi kör szerinti, R_4 jelentése hidrogénatom, R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti, kivéve az olyan (XXVIII) képletű csoportot, amelyben R_7 jelentése hidroxilcsoport, R_3 és n jelentése a tárgyi kör szerinti, valamely (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben R_2, R_3, R_4 és n jelentése a fenti - 0-alkilezünk bázikus körülmények között valamely R_8 -X általános képletű vegyülettel - a képletben R_8 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 2,3-dihidroxipropil-, allil-, 2,3-epoxipropil- vagy

(XXX) általános képletű csoport, amely a képletben m, R_5 és R_6 jelentése a tárgyi kör szerinti, továbbá X jelentése távozócsoport, előnyösen halogénatom-, vagy

5 ii) a (II) általános képletű vegyületek előállítására valamely (I) általános képletű vegyületet katalitikusan hidrogénezünk, vagy

10 iii) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, allil-, 2,3-epoxi-propoxi-, 2,3-dihidroxipropoxi- vagy (XXVII) általános képletű csoport, a képletben m, R_5 és R_6 jelentése a tárgyi kör szerinti, R_4 jelentése hidrogénatom, R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti, kivéve az olyan (XXVIII) képletű csoportot, amelyben R_7 jelentése hidroxilcsoport, R_3 és n jelentése a tárgyi kör szerinti, valamely (XXVI) általános képletű vegyületet - a képletben R_2, R_3, R_4 és n jelentése a fenti - 0-alkilezünk bázikus körülmények között valamely R_8 -X általános képletű vegyülettel - a képletben

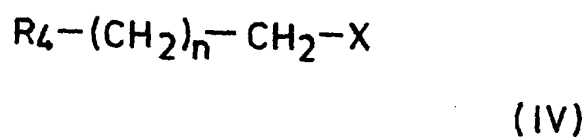
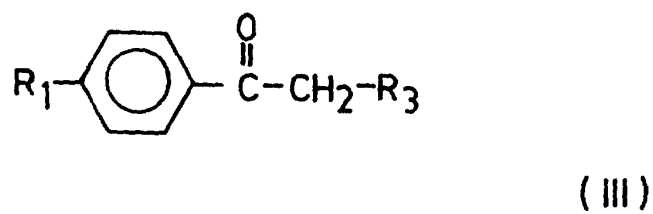
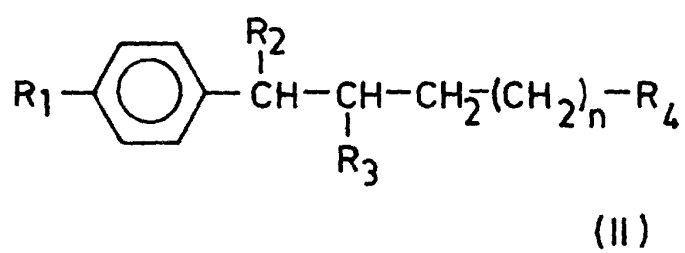
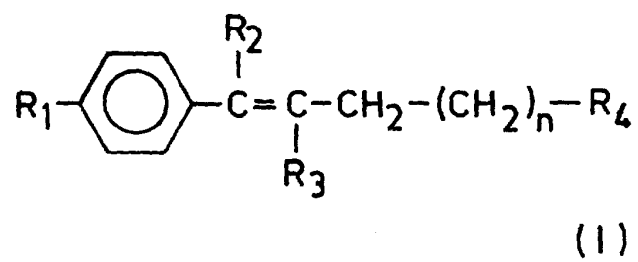
15 R_8 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 2,3-dihidroxipropil-, allil-, 2,3-epoxipropil- vagy (XXX) általános képletű csoport, a képletben pedig m, R_5 és R_6 jelentése a tárgyi kör szerinti, továbbá X jelentése távozócsoport, előnyösen halogénatom-, vagy

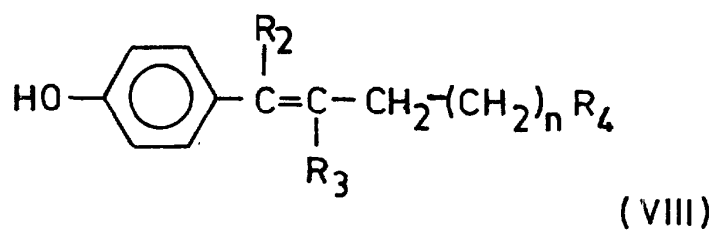
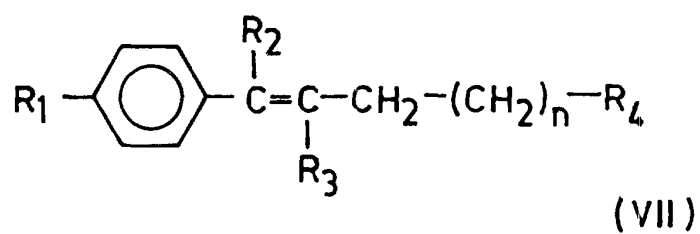
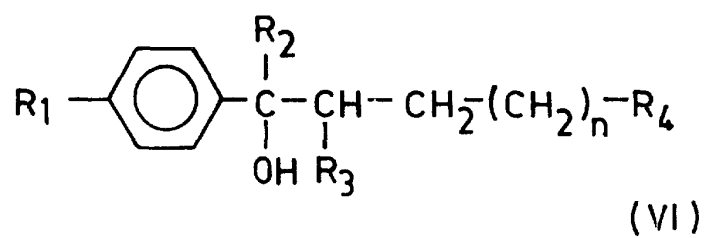
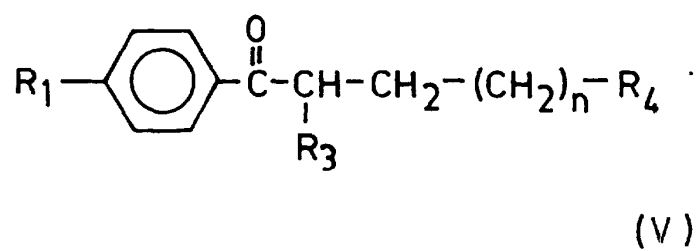
20 iii) olyan (XI) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 és n jelentése a tárgyi kör szerinti, R_4 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti, kivéve az olyan (XXVIII) általános képletű csoportot, amelyben R_7 jelentése hidroxilcsoport, valamely (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben R_2, R_3, R_4 és n jelentése a fenti - egy $X-CH_2-(CH_2)_m-X$ általános képletű vegyülettel - a képletben

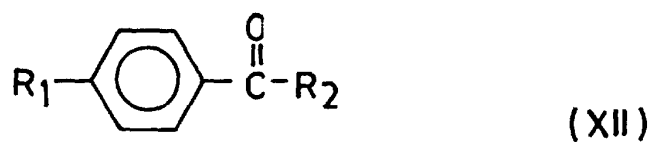
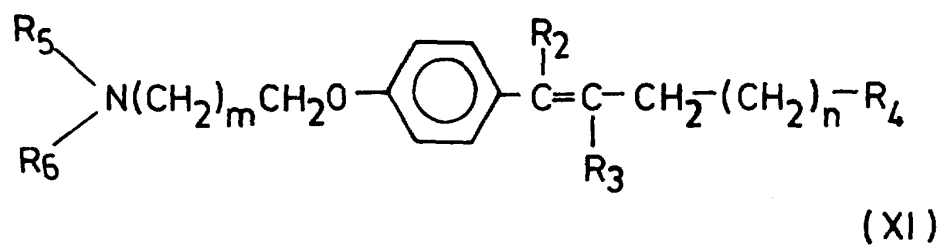
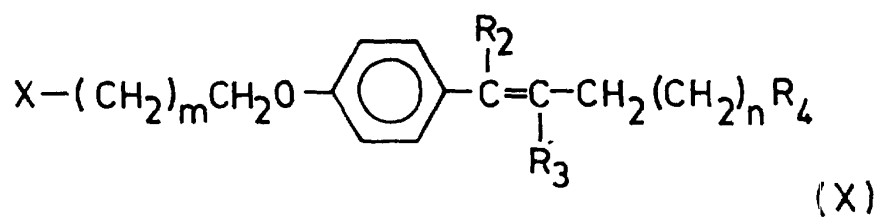
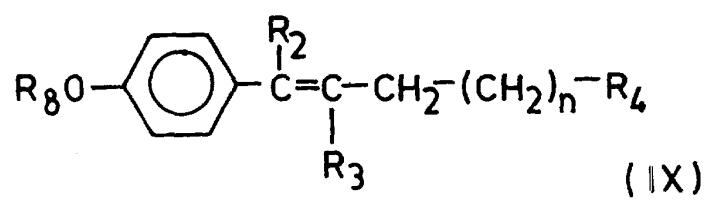
30 m értéke a fenti, X pedig halogénatomot jelent - reagáltatunk, majd egy így kapott (X) általános képletű vegyület X halogénatomját egy $-NR_5R_6$ általános képletű primer vagy szekunder aminocsoporttal - a képletben R_5 és R_6 jelentése a fenti - helyettesítjük, és kívánt esetben a fenti eljárások bármelyikével kapott (I) vagy (II) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá vagy észterré alakítjuk.

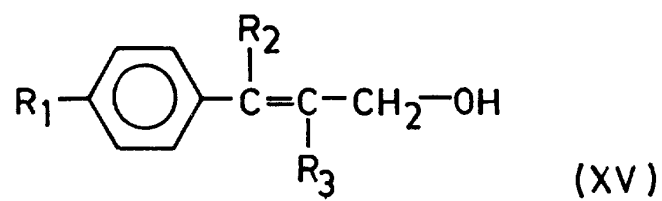
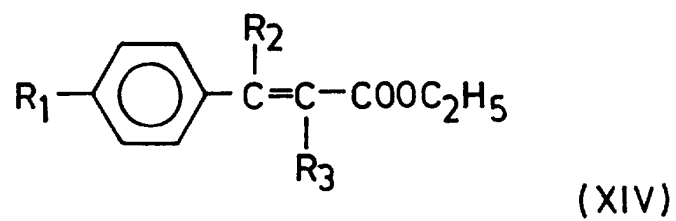
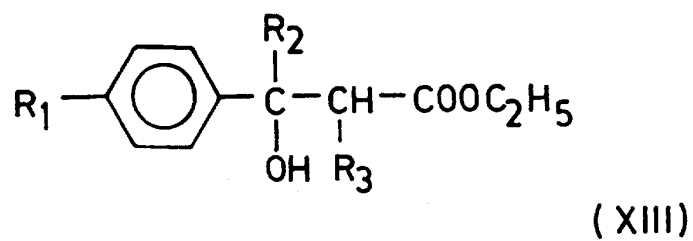
35 40 45 50 55 60

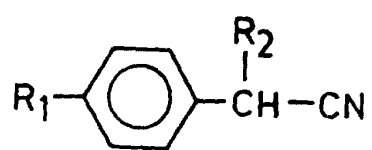
2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) vagy (II) általános képletű vegyületet - a képletekben R_1, R_2, R_3, R_4 és n jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott - vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy 1-5 szénatomot tartalmazó alifás karbonsavval vagy benzoessavval alkotott észterét a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.



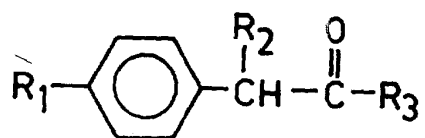




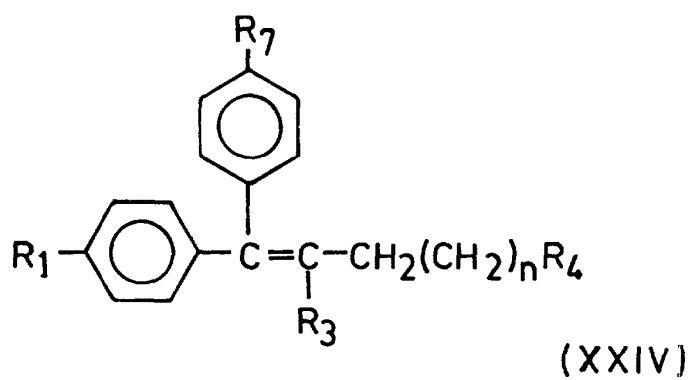
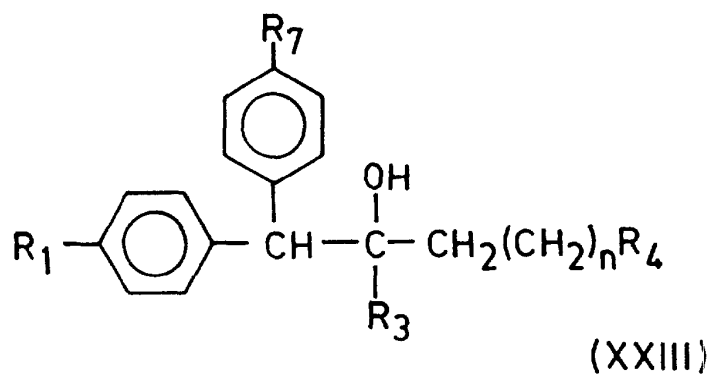
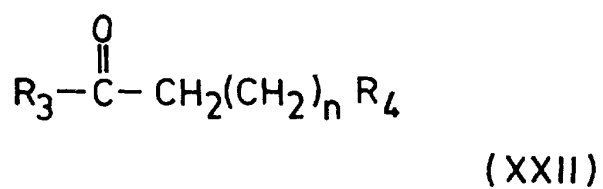
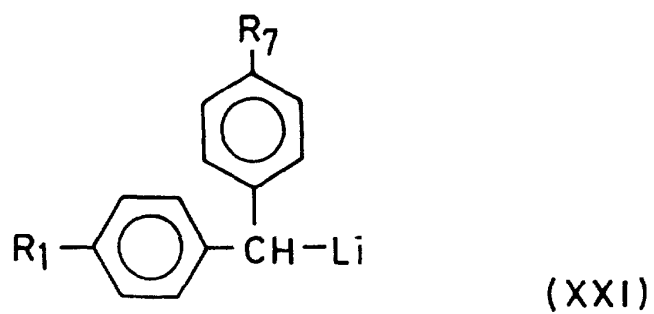


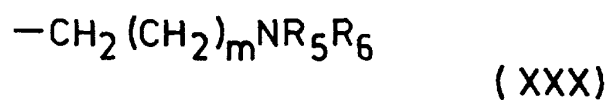
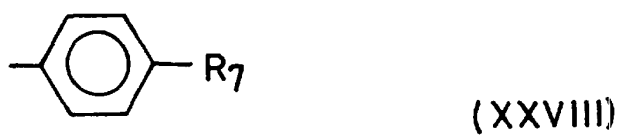
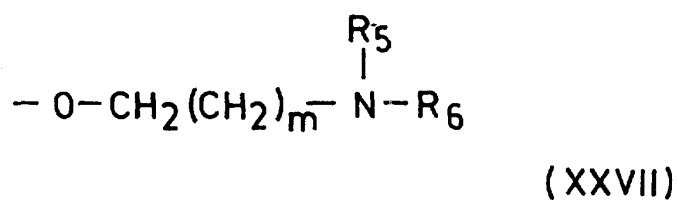
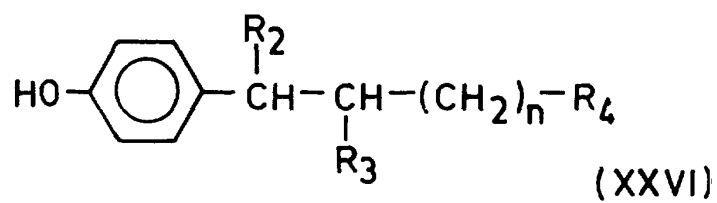
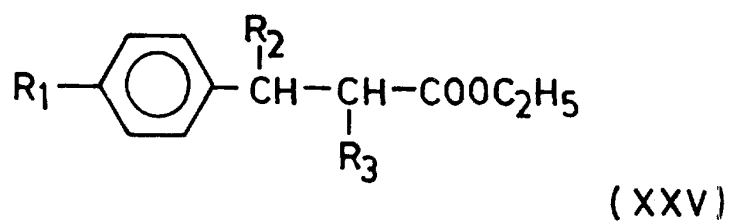


(XVIII)



(XIX)





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

№ 4250. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod