

hatási
Antihyperglykémias új azolidin-dionok és az
 ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány új *an adható* orális antihyperglykémias hatású (I) általános
 képletű vegyületekre vonatkozik, ~~amelyek diabeteses ob/ob és~~
~~db/db egereken nem inzulinfüggő diabetes mellitus (NIDDM)~~
~~vagy II. tip. diabeteses állatmodelleken hatékony.~~

Az (I) általános képletben

R¹ jelentése ~~1-6 szénatomos~~ alkil-, ~~3-8 szénatomos~~ cikloalkil-,
 tienil-, furil- vagy piridilcsoport, továbbá a) vagy b) *általános* képletű
 csoport, ahol

R¹⁰ jelentése hidrogénatom, ~~1-6 szénatomos~~ alkilcsoport,
 fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, ~~1-6 szénatomos~~
 alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxi-csoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy ~~1-6 szénatomos~~ alkilcsoport,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

n jelentése 1 vagy 2,

A jelentése c) vagy d) *általános* képletű csoport, ahol

R³ jelentése ~~1-6 szénatomos~~ alkilcsoport, halogénatom, ~~1-6 szénatomos~~
 alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxi-
 csoport,

B jelentése e) vagy f) *vagy g) általános* képletű csoport, ahol

R⁴ jelentése hidrogénatom, ~~1-6 szénatomos~~ alkil-, alil-, ~~6-10 szénatomos~~
 aril-, ~~6-10 szénatomos~~ aril-(CH₂)₁₋₆-
 csoport, vagy fluor-, klór-, bróm vagy jódatom, trimetil-
 szilil- vagy ~~3-8 szénatomos~~ cikloalkil-csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom, ~~1-6 szénatomos~~ alkil-, ~~6-10 szénatomos~~ aril- vagy ~~6-10 szénatomos~~ aril- $(CH_2)_{1-6}$ -csoport,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy ~~1-6 szénatomos~~ alkilcsoport,

R^7 jelentése hidrogénatom vagy ~~1-6 szénatomos~~ alkilcsoport,

R^8 és R^9 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése nitrogénatom vagy- CH_3 ; ha Y oxigén, és Z- CH_3 ; ha Y kénatom.

A találmány kiterjed a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóira is.

Budapest

Jelölés képlet: (I); (a); (b); (c); (d); (e); (f); (g);

Képviselő:

A

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

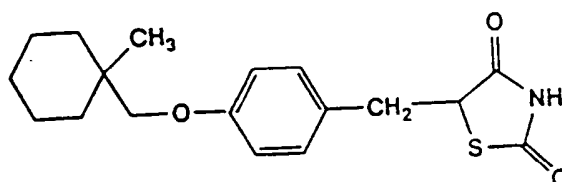
Antihyperglykémias ^{hatású} új azolidin-dionok és az
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgya új (I) általános képletű azolidinek, amelyek orális antihyperglykémias hatásúak diabeteses db/db és ob/ob egereken nem inzulinfüggő diabetes mellitusz (NIDDM vagy II. típusú diabetes) betegségben szenvedő állatmodelleken. Az (I) általános képletű vegyületek vagy a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények tehát alkalmasak nem inzulinfüggő diabetes mellituszban szenvedő hyperglykémias emlősök kezelésénél.

A diabetes mellitusz abnormális inzulintermeléssel, megnövelt húgytermeléssel és magasabb vérglukóz szinttel jellemezhető szindróma. A diabetes mellitusznak két fő alcsoportja van. Az egyik az inzulinfüggő diabetes mellitusz, az IDDM vagy I. típusú, amelyet korábban ifjúkori diabétesznek neveztek, mert már az élet korai szakaszában nyilvánvalóvá vált, és a nem inzulinfüggő diabetes mellitusz, azaz az NIDDM vagy II. típusú, amelyet gyakran érett kori diabétesznek neveznek. A diabetes ellen klinikailag gyakran külső inzulininjekciót alkalmaznak, ennek azonban több súlyos hátránya van. Az inzulin protein és ezért nem lehet orálisan adagolni az emésztés és a lebomlás következtében, hanem injekció útján szükséges beadni. Az in-

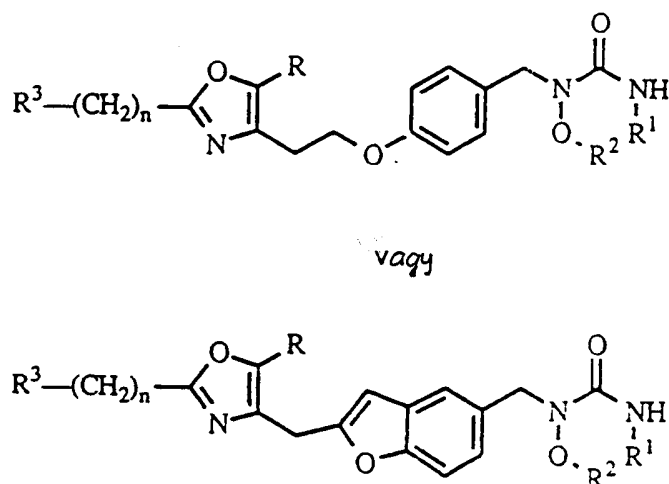
zulin adagolásnál nem mindig sikerül a vércukorszintet jól szabályozni. Az inzulin ellenállás gyakran fellép és ilyenkor a normálisnál nagyobb inzulindózisokra van szükség. Az inzulin másik hátránya, hogy amíg szabályozhatja a hormonális rendellenességet, nem mindig előzi meg a komplikációk fellépését, mint amilyenek a neuropátia, retinopátia, glomeruloszklerózis vagy szív-érrendszeri rendellenességek.

Orálisan hatékony antihyperglykémias szereket használnak a vércukorszint csökkentésére és az ideg, retinális, vese vagy érrendszeri károsodás csökkentésére, azáltal, hogy befolyásolják a glükóz anyagcserét. Az ilyen szerek különböző mechanizmussal működnek, beleértve a zsírsav-oxidáció gátlását, az α -glikozidáz gátlást, az α 2-receptorok antagonizmusát és a glükoneogenezis gátlását. Két vegyületcsoport dominál, az egyik a biguanidek, melyek egyik reprezentánsa a fenformin valamint a szulfonil-karbamidok, melyeket a tolbutamid képvisel (Orinase®). A vegyületek egy harmadik csoportja is mutat antihyperglykémias hatást, ezek a tiazolidin-dionok, melyek közül a ciglitazon a prototípus. A ciglitazon elnyomja a diabetes hyperglykémia, hipertrigliceridémia és a hiperinzulinémia tüneteit [Diabetes 32, 804-10 (1983)].



Ciglitazon

További csoportját képezi az antihyperglykémias szereknek az N-arilalkil-N-hidroxi-karbamidok és a 2-(arilalkil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dionok csoportja. A közzétett WO 92/03425 számú PCT szabadalmi bejelentés



képletű vegyületeket ír le, ahol

R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-9 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport, stb.
vagy

R^1 és R^2 együtt karbonilcsoportot képez,

ezen vegyületek hipoglikémias vagy hipokloeszterémias szerek.

Ezen vegyületek hipoglikémias tulajdonságait ob/ob egereken Goldstein és tsai írják le a J. Med. Chem. 36, 2238-2240 (1993) irodalmi helyen.

A találmány szerinti új, hyperglykémia kezelésére alkalmas szerek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol

- R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport, továbbá a) vagy b) képletű csoport, ahol
- R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxi-csoport,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- X jelentése oxigén- vagy kénatom,
- n jelentése 1 vagy 2,
- A jelentése c) vagy d) képletű csoport, ahol
- R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxi-csoport,
- B jelentése e), f) vagy g) képletű csoport, ahol
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, allil-, 6-10 szénatomos aril-, 6-10 szénatomos aril-(CH₂)₁₋₆-csoport, vagy fluor-, klór-, bróm vagy jódatom, trimetilszilil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy 6-10 szénatomos aril-(CH₂)₁₋₆-csoport,
- m értéke 0, 1 vagy 2,
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- R^8 és R^9 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése nitrogénatom vagy CH, ha Y oxigén, és Z CH, ha Y kénatom,

vagy gyógyászati lag elfogadható sói.

Az 1-6 szénatomos alkil kifejezés 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely egyenes vagy elágazó láncú lehet. Az 1-6 szénatomos alkoxics csoport O-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az 1-6 szénatomos csoport jelentése a fenti. A 6-10 szénatomos arilcsoport jelentése fenil-, 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport, melyek adott esetben 1-3 szubsztituenssel lehetnek helyettesítve, melyeket fent megadtunk, a kereskedelmi hozzáférhetőség vagy szintetikus eszközök szerint. A trifluor-alkil olyan csoport, amely képlete $CF_3-(CH_2)_{0-2}$ - és a trifluor-alkoxi-csoport O-trifluor-alkil-csoport, ahol a trifluor-alkil jelentése a fenti.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag elfogadható sókká alakíthatók vagy ilyen formában izolálhatók, pl. alkálifém vagy alkáli-földfém, pl. nátrium, kálium, lítium vagy kalcium sók. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a hatóanyagot vagy sóját izolálhatjuk szolvátként vagy hidrátként is, ezek is rendelkeznek a hatóanyag farmakológiai tulajdonságaival.

Előnyösek az (Ia) képletű vegyületek, ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-klór-, bróm- vagy jódatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxics csoport,

n értéke 1 vagy 2,

A jelentése c1) vagy d) képletű csoport,

- B jelentése e) vagy f) vagy g1) képletű csoport, ahol
 m értéke 0, 1 vagy 2,
 R^4 , R^5 , R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 Y jelentése oxigén- vagy kénatom,
 Z jelentése N vagy CH, ha Y oxigén, és Z CH, ha X kénatom,
 vagy gyógyászatilag elfogadható sói.

- A legelőnyösebbek a (Ib) képletű vegyületek, ahol
 R^{10} jelentése hidrogénatom, CF_3- , CF_3O- , CF_3CH_2O- vagy
 klóratom,
 n jelentése 1 vagy 2,
 A jelentése c1) vagy d) képletű csoport,
 B jelentése e), f) vagy g1) képletű csoport, ahol
 m értéke 0 vagy 1,
 R^4 , R^5 , R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-
 vagy etilcsoport,
 Y jelentése oxigén- vagy kénatom,
 Z jelentése nitrogénatom vagy CH, ha Y O és CH, ha Y S,
 vagy gyógyászatilag elfogadható sói.

A legelőnyösebb találmány szerinti vegyületek a következők:

(E)-2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-
 -metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(Z)-2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-
 -metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metil]-
 -fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-etoxi-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-{3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-but-2-enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(Z)-2-{3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-but-2-enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-{3-[3-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-but-2-enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

2-{3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-benzofurán-5-il]-but-2-enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-metil-3-{4-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-etil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(1-metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(3-{3-[2-(4-klór-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-1-metil-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(Z)-2-(2-metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(1-metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

2-{3-(4-{4-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-
-metoxi]-fenil}-ciklopropil-metil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,
(E)-2-(2-metil-2-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-
-4-il-metoxi]-fenil}-ciklopropil-metil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-
dion,
(E,E)-2-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-hexa-
-2,4-dienil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,
(Z,E)-2-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-hexa-
-2,4-dienil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,
2-[3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil-oxazol-4-il)-
-etoxi]-fenil}-propil-2-inil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,
2-{1-metil-3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-
-propil-2-inil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,
(E)-5-{3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-fenil]-but-2-
-enil}-oxazolidin-2,4-dion,
(E)-5-[3-(3-{5-metil-2-[4-(2,2,2,-trifluor-etoxi)-fenil]-oxazol-
-4-il-metoxi]-fenil)-but-2-enil]-oxazolidin-2,4-dion,
(E)-5-(3-{3-[5-metil-2-(trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-
-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-oxazolidin-2,4-dion,
(E)-5-(3-{3-[2-(5-metil-2-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi]-fenil}-but-
-2-enil)-oxazolidin-2,4-dion,
(E)-5-{3-[3-(5-metil-2-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-
-enil)-tiazolidin-2,4-dion, vagy
(E)-5-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-
-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-tiazolidin-2,4-dion.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket (II) általános képletű intermedierekből állíthatjuk elő, ahol n, R¹, R², X, A és B jelentése a fenti.

Az (I) általános képletű oxadiazolidin-dionokat a (II) általános képletű intermedierekből úgy állítjuk elő, hogy először egy hidroxil-amint átalakítunk, majd N-(klór-karbonil)-izocianáttal reagáltatunk vagy egy (II) általános képletű alkoholt N-hidroxikarbamidá alakítunk, melyet klórhangyasav-metilészterrel reagáltatva kapjuk az (I) általános képletű oxadiazolidin-diont. Az (I) általános képletű oxazolidin-dionokat és tiazolidin-dionokat úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű intermediert (III) általános képletű halogeniddé alakítunk, majd 2,4-oxazolidin-dionnal vagy 2,4-tiazolidin-dionnal reagáltatjuk.

Ezeket a szintetikus átalakításokat az I-XII. reakcióvázlatok mutatják be.

Az I. reakcióvázlat a (II) képletű vegyület szintézisét mutatja be, ahol A fenilcsoport és B olefin kapcsolócsoport, ahogy az (I) általános képletben is bemutatjuk: I. reakcióvázlat.

R^1 - R^5 , X, n és m jelentése a fenti.

A II. reakcióvázlat az (I) általános képletű vegyület (VIII) képletű intermediereiből történő szintetizálását mutatja be.

R^1 - R^5 , X, n és m jelentése a fenti.

Ha R^4 halogénatom, akkor a találmány szerinti vegyületeket a III. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő, ahol

R^1 , R^2 , R^3 , X és n jelentése a fenti és R^4 halogénatom.

Ha R^6 alkilcsoport, akkor a találmány szerinti vegyületeket a IV. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, n és m jelentése a fenti.

A V. reakcióvázlat az intermedierek szintézisét mutatja be, ahol B ciklopropil-metilcsoport (VIII) általános képletű intermediereiből kiindulva, ahol m jelentése 0. Az V. reakcióvázlatban

R^1, R^2, R^3, X és n jelentése a fenti, R^4 hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil- vagy cikloalkil-csoport.

A VI. reakcióvázlat a (II) képletű intermedier szintézisét mutatja be, ahol B propinil-csoportot jelent, és ahol R^1, R^2, R^3, R^6, X és n jelentése a fenti.

A VII. reakcióvázlat a (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, ahol Z jelentése CH és Y O vagy S, (VIII) képletű intermedierből kiindulva, ahol $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, X, n$ és m jelentése a fenti, R^4 hidrogénatom, alkil-, allil-, aril-, aralkil-, trimetil-szilil- vagy cikloalkil-csoport és Y O vagy S.

Az (I) képletű vegyület előállítását, ahol A jelentése benzofurán-2,5-diil és Y oxigén és Z nitrogénatom, a VIII. reakcióvázlat szemlélteti, ahol R^1, R^2, R^5, x és m jelentése a fenti, R^4 hidrogénatom, alkil-, allil-, aril-, aralkil-, trimetil-szilil- vagy cikloalkil-csoport.

A (V) képletű kiindulási heterociklusos intermediereket standard irodalmi eljárásokkal állíthatjuk elő, pl. 4-(1'-hidroxietil)-5- R^2 -2-fenil-oxazolokat és tiazolokat, ahol R^2 hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, IX. reakcióvázlat szerint állíthatunk elő (EP 0177353A2).

A IX. reakcióvázlat szerint egy (IV) képletű kiindulási heterociklusos intermediert állítunk elő ismert módon (Heterocyclic Compounds 34, 1979 és Heterocyclic Compounds 45, 1986). A 2-fenil-4-klór-metil-5-metil-oxazolokat a X. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A 4-klór-metil-2-fenil-oxazolokat vagy triazolokat mint intermediereket a XI. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A (VII) képletű intermediert vagy a kereskedelmi forgalomban levő (IX) képletű fenolból vagy a XII. szintézis út szerint kapjuk.

A következő példákkal a találmány további részleteit illusztráljuk. A reagensek, intermedierek vagy vegyszerek, melyeket a példákban használunk vagy kereskedelmi forgalomból hozzáférhetők, vagy könnyen szintetizálhatók az irodalomból ismert standard laboratóriumi eljárásokkal.

1. Példa

(E)-2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés 3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-benzaldehyd

5,25 g, 19,1 mmól 4-klór-metil-5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazolt, 2,33 g, 19,1 mmól 3-hidroxil-benzaldehydet, 3,77 g, 27,3 mmól kálium-karbonátot és 50 ml dimetil-formamidot 80°C-on 3 óra hosszat keverünk. Az elegyet ezután vízbe öntjük, 2N sósavval megsavanyítjuk és etilacetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, etiléter és hexán elegyből lepárolva és kristályosítva 4,47 g, 65 % sárga szilárd anyagot kapunk, amely 104-105°C-on olvad.

Analízis a $C_{19}H_{14}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,16; H, 3,91; N, 3,88.

Talált: C, 62,84; H, 3,97; N, 3,87.

b) Lépés 1-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-propán-1-on

11,1 ml, 33,24 mmól etil-magnézium-bromidot hozzácsepegtetünk 12 g, 33,24 mmól 3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-

oxazol-4-il-metoxi)-benzaldehyd 50 ml THF-fel készített 0°C-os oldatához. 30 percig keverjük, majd a reakcióelegyet vizes ammónium-kloriddal befagyasztjuk, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, lepárolva 13 g sárgás olajat kapunk, melyet 200 ml acetonban oldunk. Az elegyet lehűtjük 5°C-ra és hozzácsepegtetünk 40 ml frissen előállított Jones-féle reagenst. Az adagolás után az elegyet 30 percig keverjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, etiléter és hexán elegyből lepárolva és kristályosítva 0°C-ra történő hűtés után 9,6 g 74 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 73-74°C-on olvad.

Analízis a $C_{38}H_{36}N_2O_9$ képlet alapján:

Számított: C, 64,78; H, 4,66; N, 3,60.

Talált: C, 64,63; H, 4,60; N, 3,91.

c) Lépés (E)-3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-én-sav-etilészter

8,67 ml, 43,1 mmól trietil-foszfono-acetátot hozzácsepegtetünk 1,24 g, 41,5 mmól nátrium-hidrid 200 ml toluollal készített 0°C-os szuszpenziójához. Az adagolás után az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd hozzáadjuk 8,5 g, 21,85 mmól 1-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-propán-1-on 20 ml THF-fel készített oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 8:1

arányú elegyével eluálva 5,5 g 55 % fehér szilárd transz-izomert kapunk, amely 85-86°C-on olvad, és még kapunk 2,8 g 28 % tiszta olaj formájában cisz-izomert.

a) Analízis a $C_{25}H_{24}F_3NO_4$ (transz-izomer) képlet alapján:

Számított: C, 65,35; H, 5,27; N, 3,05.

Talált: C, 65,25; H, 5,42; N, 3,01.

b) Analízis a $C_{25}H_{24}F_3NO_4$ (cisz-izomer) képlet alapján:

Számított: C, 65,35; H, 5,27; N, 3,05.

Talált: C, 65,11; H, 5,31; N, 3,00.

d) Lépés (E)-3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent 2-én-1-ol

25,05 ml, 25,05 mmól di-izobutil-aluminium-hidrid 1,0 mólos tetrahidrofurános oldatát hozzácsepegtetjük 4,6 g, 10 mmól (E)-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-én-sav-etilészter 100 ml THF-fel és 100 ml etiléterrel készített -50°C-os oldatához. A reakcióelegyet 0°C-ra felmelegítjük, 1 óra hosszat keverjük majd hozzácsepegtetünk acetont, metanolt, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 3,8 g tiszta olajat kapunk 91 %-os termeléssel.

Analízis a $C_{23}H_{22}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 66,18; H, 5,31; N, 3,36.

Talált: C, 65,88; H, 5,41; N, 3,26.

e) Lépés (E)-N-terc-Butoxi-karboniloxi-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-
-karbaminsav-terc-butilészter

1,98 ml, 10,07 mmól diizo-propil-azodikarboxilát 15 ml THF-fel készített oldatát hozzácsepegtetjük 3,5 g, 8,39 mmól (E)-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-én-1-ol 30 ml THF-fel készített -20°C-os oldatához. Hozzáadunk még 2,64 g, 10,07 mmól trifenil-foszfint és 2,35 g, 10,07 mmól terc-butyl-N-(terc-butoxi-karboniloxi)-karbamátot. Az adagolás után az elegyet 1 óra hosszat keverjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Lepároljuk, szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 7:1 arányú elegyével eluálva 5,1 g 96 % tiszta olajat kapunk.

Analízis a $C_{33}H_{39}F_3N_2O_7 \times 0,5 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C, 61,77; H, 6,24; N, 4,37.

Talált: C, 61,58; H, 6,46; N, 4,60.

f) Lépés (E)-N-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-hidroxil-amin

5,0 g, 7,9 mmól (E)-N-terc-butoxi-karboniloxi-3-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pentil-2-enil)-karbaminsav-terc-butylészter, 100 ml diklór-metán és 10 ml trifluor-ecetsav elegyét szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, a maradékot etiléter és víz elegyében felvesszük. 2N-nátrium-hidroxiddal pH = 9-10-re lúgosítjuk és a szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített konyhasó oldattal mossuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-

acetát 1:1, és metanol és etil-acetát 1:10 arányú elegyével eluálva 3,0 g 88 % tiszta olajat kapunk.

Analízis a $C_{23}H_{23}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,88; H, 5,36; N, 6,48.

Talált: C, 63,63; H, 5,27; N, 6,48.

g) Lépés (E)-2-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

0,37 ml, 4,63 mmól N-(klór-karbonil)-izocianátot hozzácsepegtetünk 2,0 g, 4,63 mmól (E)-N-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-hidroxilamin 20 ml tetrahidrofuránnal készített -5°C-os oldatához. Az elegyet 30 percig keverjük, majd 1N-sósavba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, 5 % foszforsavval és metanollal mosott szilikagélen gyorskromatografáljuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluáljuk, 1,48 g, 64 % fehér szilárd anyagot kapunk, op. 66-67°C.

Analízis a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,88; H, 4,42; N, 8,38.

Talált: C, 59,83; H, 4,37; N, 8,28.

2. Példa

(E)-2-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés (Z)-3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-én-1-ol

10,89 ml, 10,89 mmól, tetrahidrofuránnal készített 1 mólos di-izobutil-aluminium-hidridet hozzácsepegtetünk 2,0 g, 4,35

mmól (Z)-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-én-sav-etilészter 30 ml tetrahidrofuránnal és 30 ml etiléterrel készített -50°C-os oldatához. A reakcióelegyet 0°C-ra melegítjük és 1 óra hosszat keverjük, majd hozzácsepegtetve acetont, metanolt, az elegyet befagyasztjuk, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 1,65 g 91 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 88-89°C-on olvad.

Analízis a $C_{23}H_{22}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 66,18; H, 5,31; N, 3,36.

Talált: C, 65,85; H, 5,12; N, 3,15.

b) Lépés (Z)-N-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-hidroxilamin

0,68 g, 3,45 mmól di-izopropil-azodikarboxilát 10 ml THF-es oldatát hozzácsepegtetjük 1,2 g, 2,87 mmól (Z)-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-én-1-ol 20 ml THF-fel, 0,9 g, 3,45 mmól trifenil-foszfinnal és 0,8 g, 3,45 mmól terc-butyl-N-(terc-butoxi-karboniloxi)-karbamáttal készített -20°C-os oldatához. Az adagolás befejezése után az elegyet 1 óra hosszat keverjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Bepárolva 1,7 g sárgás színű olajat kapunk, melyet 30 ml diklórmetánban oldunk és 3,0 ml trifluor-ecetsavval kezelünk. Szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, majd az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a maradékot etiléter és víz elegyében felvesszük. 2N-nátrium-hidroxiddal pH=9-10-re lúgosítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített konyhasó ol-

dattal mossuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 1:1, és metanol és etil-acetát 1:10 arányú elegyével eluálva 3,0 g 82 % fehér szilárd anyagot kapunk, op. 72-73°C.

Analízis a $C_{23}H_{23}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított. C, 63,88; H, 5,36; N, 6,48.

Talált: C, 63,74; H, 5,34; N, 6,26.

c) Lépés (Z)-2-(3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil)-pent-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

0,12 ml, 1,5 mmól N-(klór-karbonil)-izocianátot hozzácsepegtetünk 0,65 g, 1,5 mmól (Z)-N-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-hidroxil-amin 10 ml THF-fel készített -5°C-os oldatához. Az elegyet 30 percig keverjük majd 1N-sósavba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, gyorskromatográfiásan 5 % foszforsavat tartalmazó metanollal mosott szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluáljuk. 0,48 g 64 % fehér szilárd anyagot kapunk, op. 126-127°C.

Analízis a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,88; H, 4,42; N, 8,38.

Talált: C, 60,03; H, 4,55; N, 8,03.

3. Példa

(E)-2-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metil]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés 4,5-Dimetil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-N-oxid-hidroklorid

21,2 g, 58,1 mmól sósavgázt egy fecskendőn keresztül buborékoltatunk 50 g, 28,7 mmól 4-trifluor-metil-benzaldehid, 26,4 g, 26,1 mmól 2,3-bután-dion-monoxim és 105 ml etil-acetát 0°C-os oldatába. A reakcióelegyet 5°C-on 3 óra hosszat keverjük majd hozzáadunk jéghideg 575 ml étert és a kapott csapadékot leszűrjük, éterrel mossuk és 25°C-on 16 óra hosszat szárítjuk. 54,79 g 71 % fehér szilárd terméket kapunk, amely 149-159°C-on olvad.

Analízis a $C_{12}H_{11}ClF_3NO_2$ képlet alapján:

Számított: C, 49,08; H, 3,77; N, 4,77.

Talált: C, 49,48; H, 3,81; N, 4,88.

b) Lépés 4-Klór-metil-5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol

113,71 g, 387,5 mmól 4,5-dimetil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-N-oxid-hidroklorid 560 ml kloroformmal készített 5°C-os oldatához 15 perc alatt 39,4 g, 422,4 mmól foszforoxi-kloridot csepegtetünk kloroformban. A reakcióelegyet 2,5 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 5°C-ra lehűtjük, jeges vízbe öntjük és 1N-nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, éter és hexán elegyből átkristályosítjuk, 30,0 g, 28 % sárga szilárd anyagot kapunk, op. 84-85°C.

Analízis a $C_{12}H_9ClF_3NO$ képlet alapján:

Számított: C, 52,29; H, 3,29; N, 5,08.

Talált: C, 52,54; H, 3,20; N, 4,92.

c) Lépés 1-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-etanon

24,3 g, 88,2 mmól 4-klór-metil-5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol, 10,0 g, 73,5 mmól 3-hidroxi-acetofenon és 13,2 g,

95,6 mmól kálium-karbonát elegyét 70°C-on 16 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük, 1N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 9:1 arányú eleggyel eluálva 20,14 g 60 % fehéres színű szilárd anyagot kapunk, op. 90-91°C.

Analízis a $C_{20}H_{16}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,99; H, 4,29; N, 3,73.

Talált: C, 63,86; H, 4,30; N, 3,64.

d) Lépés (E)-3-{3[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-én-sav-etilészter

4,27 g, 142,6 mmól nátrium-hidrid és 500 ml toluol 0°C-os elegyébe egy fecskendőn keresztül 29,79 ml, 150,1 mmól trietilfoszfono-acetátot adagolunk. A reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük majd hozzácsepegtetünk 28,15 g, 75,1 mmól 1-{3-[4-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-etanont 150 ml tetrahidrofuránban oldva. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, szilikagélen gyorskromatografálással tisztítjuk, hexán és etil-acetát 20:1 arányú eleggyel eluálva 24,42 g fehér szilárd címszerinti vegyületet kapunk 73 %-os termeléssel, amely 91-92°C-on olvad.

Analízis a $C_{24}H_{23}F_3NO_4$ képlet alapján:

Számított: C, 64,57; H, 5,19; N, 3,14.

Talált: C, 64,81; H, 5,01; N, 3,13.

e) Lépés (E)-3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-én-1-ol

219,2 ml, 219,2 mmól di-izobutil-aluminium-hidrid 1 mólos THF-es oldatát fecskendőn keresztül hozzáadjuk 24,42 g, 54,8 mmól 3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-énsav-etilészter 300 ml THF-fel készített -25°C-os oldatához. A reakcióelegyet 0°C-ra melegítjük és 1,5 óra hosszát keverjük, majd jeges vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk, 45 percig keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 17,68 g világossárga szilárd anyagot kapunk 82 %-os termeléssel, amely 145-146°C-on olvad.

Analízis a $C_{22}H_{18}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 65,83; H, 4,52; N, 3,49.

Talált: C, 65,78; H, 4,53; N, 3,45.

f) Lépés (E)-N-terc-Butoxi-karboniloxi-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-karbaminsav-terc-butilészter

3,1 g, 7,69 mmól 3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-én-1-ol 50 ml THF-fel készített -20°C-os oldatába 2,42 g, 9,23 mmól trifenil-foszfint és 2,15 g, 9,23 mmól terc-butil-N-(terc-butoxi-karboniloxi)-karbamátot vezetünk. 1,45 ml, 9,23 mmól dietil-azodikarboxilát 10 ml THF-fel készített elegyét fecskendőn keresztül adjuk hozzá és a reakcióelegyet 0°C-on 1 óra hosszát keverjük. Az elegyet vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat mag-

nézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 6:1 arányú elegyével eluálva 4,69 g, 98 % világossárga olajat kapunk.

Analízis a $C_{32}H_{37}F_3N_2O_7$ képlet alapján:

Számított: C, 62,13; H, 6,03; N, 4,53.

Talált: C, 62,17; H, 6,12; N, 4,67.

g) Lépés (E)-N-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-hidroxil-amin

20 ml trifluor-ecetsavat hozzáadunk 4,5 g, 7,28 mmól (E)-N-terc-butoxi-karboniloxi-3-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-karbaminsav-terc-butil-észter 40 ml diklór-metánnal készített oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük majd az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a maradékot éter és víz elegyében felvesszük. 2N-nátrium-hidroxiddal pH=9-10-re lúgosítjuk és a szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített konyhasó oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 1:1 és metanol és etil-acetát 1:10 arányú elegyével eluálva 2,70 g, 88 % tiszta olajat kapunk.

Analízis a $C_{22}H_{21}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,15; H, 5,06; N, 6,70.

Talált: C, 63,34; H, 4,79; N, 6,53.

h) Lépés (E)2-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metil]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

0,548 ml, 6,22 mmól N-(klór-karbonil)-izocianátot hozzácsepegtetünk 2,6 g, 6,22 mmól N-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-hidroxil-amin 25

ml THF-fel készített -5°C-os elegyéhez. Az elegyet 30 percig keverjük, majd 1N-sósavba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, gyorskromatografálva tisztítjuk 5 % foszforsavat tartalmazó metanollal mosott szilikagélen, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 1,85 g, 61 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 136-138°C-on olvad.

Analízis a $C_{24}H_{21}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,14; H, 4,13; N, 8,62.

Talált: C, 58,95; H, 3,92; N, 8,77.

4. Példa

(E)-2-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il]-metoxi}-fenil)-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 3. példa szerinti módon állítjuk elő, és fehér szilárd anyagot kapunk, amely 145-146°C-on olvad.

Analízis a $C_{24}H_{20}F_3N_3O_6$ képlet alapján:

Számított: C, 57,26; H, 4,00; N, 8,35.

Talált: C, 57,26; H, 3,94; N, 8,22.

5. Példa

(E)-2-[3-(3-{5-metil-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-oxazol-4-il-metoxi}-fenil)-but-2-enil]-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 3. példa szerint állítjuk elő és fehér szilárd anyagot kapunk, amely 145-146°C-on olvad.

Analízis a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_6$ képlet alapján:

Számított: C, 58,03; H, 4,29; N, 8,12.

Talált: C, 58,05; H, 3,28; N, 8,30.

6. Példa

(E)-2-{3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil}-but-2-enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 3. példa szerinti módon állítjuk elő, és fehér szilárd anyag formájában kapjuk, op. 131-132°C.

Analízis a $C_{23}H_{21}N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 65,86; H, 5,05; N, 10,02.

Talált: C, 65,89; H, 5,10; N, 9,87.

7. Példa

(Z)-2-{3-[3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-but-2-enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 3. példa szerint állítjuk elő és fehér szilárd anyag formájában kapjuk, op. 118-119°C.

Analízis a $C_{23}H_{21}N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 65,86; H, 5,05; N, 10,02.

Talált: C, 65,83; H, 5,18; N, 9,97.

8. Példa

(E)-2-(3-{3-[3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa szerint állítjuk elő. A kívánt 1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-etanont a következő eljárás szerint kapjuk. A címszerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában állítjuk elő, amely 142-143°C-on olvad.

Analízis a $C_{24}H_{23}N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 66,40; H, 5,35; N, 9,69.

Talált: C, 66,18; H, 5,41; N, 9,48.

1-{4-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-etanon

előállítása

20,7 ml 131,6 mmól dietil-azodikarboxilát 35 ml THF-fel készített elegyét hozzácsepegtetjük 25,0 g, 123,0 mmól 4-(2'-hidroxi-etil)-5-metil-2-fenil-oxazol, 34,5 g, 131,6 mmól trifenilfoszfín és 18,0 g, 131,6 mmól 3'-hidroxi-acetofenon valamint 180 ml THF 0°C-os oldatához. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 48 óra hosszat keverjük. Ezután vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével eluálva 30,5 g 77 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 70-71°C-on olvad.

Analízis a $C_{20}H_{19}NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 74,75; H, 5,96; N, 4,36.

Talált: C, 74,70; H, 6,15; N, 4,28.

9. Példa

(E)-2-{3-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-il]-but-2-enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés 1-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-il]-etanol

4,2 ml, 12,62 mmól metil-magnézium-kloridot hozzáadunk 4,0 g, 12,62 mmól, az EP 0 428 312 A2 szerint előállított 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-karbaldehyd és 20 ml THF 0°C-os oldatához. A reakcióelegyet 0°C-on 20 percig keverjük, majd szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk.

A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 3,75 g 88 % sárga szilárd anyagot kapunk, amely 103-105°C-on olvad.

Analízis a $C_{21}H_{19}NO_3$ képlet alapján.

Számított: C, 75,66; H, 5,74; N, 4,20.

Talált: C, 75,35; H, 5,80; N, 4,11.

b) Lépés 1-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-il]-etanon

6,5 ml, 10,51 mmól frissen előállított Jones-féle reagenst hozzácsepegtetünk 3,5 g, 10,51 mmól 1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-il]-etanol és 50 ml aceton 10°C-os hideg oldatához. 30 perc múlva az elegyet vízbe öntjük, etil-acetát és etiléter 1:1 arányú elegyével extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 3,4 g 97 % sárga szilárd anyagot kapunk, amely 108-109°C-on olvad.

Analízis a $C_{21}H_{17}NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 76,12; H, 5,17; N, 4,23.

Talált: C, 76,38; H, 5,13; N, 4,09.

c) Lépés (E)-3-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-il]-but-2-én-sav-etilészter

A címszerinti vegyületet lényegében a 3. példa d) lépése szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában, op. 81-83°C.

Analízis a $C_{25}H_{23}NO_4$ képlet alapján:

Számított: C, 74,80; H, 5,77; N, 3,49.

Talált: C, 74,68; H, 5,75; N, 3,40.

d) Lépés (E)-3-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-il]-but-2-én-1-ol

A címszerinti vegyületet lényegében a 3. példa e) lépése szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában, op. 119-121°C.

Analízis a $C_{23}H_{21}NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 76,86; H, 5,89; N, 3,90.

Talált: C, 76,71; H, 5,87; N, 3,77.

e) Lépés (E)-1-Hidroxil-1-(3-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-il]-but-2-enil)-karbamid

2,56 ml, 16,3 mmól dietil-azodikarboxilátot hozzácsepegtünk 4,5 g, 12,5 mmól (E)-3-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-benzofurán-5-il]-but-2-én-1-ol, 4,27 g, 16,3 mmól trifenilfoszfin, 4,45 g, 16,3 mmól N,O-bisz(karbofenoxi)-hidroxil-amin és 100 ml THF -20°C-os elegyéhez. 30 percig -20°C-on keverjük, majd hagyjuk 0°C-ra melegedni és 2 óra hosszat keverjük. Ezután vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepárolva 6,5 ml sárga olajat kapunk, melyet nyomás alatti edénybe helyezünk. 20 ml vízmentes ammóniát kondenzálunk az edényben. Az elegyet -5 - -10°C-on 3 óra hosszat keverjük, majd szobahőmérsékleten további 18 órát keverjük. Az ammónia feleslegét hagyjuk savas oldatba szökni és a maradékot etiléter és aceton elegyből átkristályosítjuk, 2,5 g 48 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 11-113°C-on olvad.

Analízis a $C_{24}H_{23}N_3O_4$ képlet alapján:

Számított: C, 69,05; H, 5,55; N, 10,07.

Talált: C, 68,66; H, 5,36; N, 9,83.

Analízis a $C_{25}H_{21}N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 67,71; H, 4,77; N, 9,47.

Talált: C, 67,79; H, 4,56; N, 9,39.

10. Példa

(E)-2-(2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés (E)-2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-akrilsav-etilészter

2,64 ml, 11,08 mmól trietil-2-foszfono-propionátot hozzá-csepegtetünk 0,31 g, 10,52 mmól nátrium-hidrid és 50 ml toluol 0°C-os szuszpenziójához. Az adagolás után az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd hozzáadunk cseppenként 2,0 g, 5,54 mmól 3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-benzaldehyd 10 ml THF-fel készített oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük majd vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Szilikagélen gyorskromatografálással tisztítjuk, hexán és etil-acetát 8:1 arányú elegyével eluálva 2,2 g 89 % tiszta olajat kapunk.

Analízis a $C_{24}H_{22}F_3NO_4$ képlet alapján:

Számított: C, 64,71; H, 4,98; N, 3,14.

Talált: C, 64,82; H, 4,99; N, 2,93.

b) Lépés (E)-2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-prop-2-én-1-ol

A címszerinti vegyületet lényegében a 3. példa e) lépése szerint állítjuk elő, fehér szilárd anyag formájában, op. 90-91°C.

Analízis a $C_{22}H_{20}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 65,50; H, 4,99; N, 3,47.

Talált: C, 65,40; H, 5,12; N, 3,33.

c) Lépés (E)-2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-allil}-hidroxil-amin

A címszerinti vegyületet a 2. példa d) lépése szerint állítjuk elő és sárga olaj formájában kapjuk.

Analízis a $C_{22}H_{21}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,15; H, 5,06; N, 6,69.

Talált: C, 62,82; H, 4,99; N, 6,64.

d) Lépés (E)-2-(2-Metil-3-{4-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet az 1. példa h) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 144-146°C.

Analízis a $C_{24}H_{20}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,14; H, 4,13; N, 8,62.

Talált: C, 59,20; H, 3,95; N, 8,57.

11. Példa

(E)-2-(-Etil-3-{[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet a 10. példa szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 124-125°C.

Analízis a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,88; H, 4,42; N, 8,38.

Talált: C, 59,94; H, 4,40; N, 8,34.

12. Példa

2-(1-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés 3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-benzaldehyd

A címszerinti vegyületet az 1. példa a) lépése szerint állítjuk elő sárga szilárd anyag formájában, op. 104-105°C.

Analízis a $C_{19}H_{14}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,16; H, 3,91; N, 3,88.

Talált: C, 62,84; H, 3,97; N, 3,87.

b) Lépés (E)-4-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-3-én-on

1,13 g, 28,25 mmól nátrium-hidroxid 15 ml vízzel készített oldatát hozzáadjuk 6,0 g, 16,6 mmól 3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-benzaldehyd és 100 ml acetonelegyéhez. A reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük majd az acetone feleslegét vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 1N-sósavval megsavanyítjuk, 10 percig keverjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, lepároljuk. Szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva 4,6 g, 69 % fehér szilárd anyagot kapunk, op. 84°C.

Analízis a $C_{22}H_{18}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 65,83; H, 4,52; N, 3,49.

Talált: C, 65,74; H, 4,41; N, 3,52.

c) Lépés (E)-4-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-3-én-2-ol

0,389 g, 10,22 mmól nátrium-bórhidridet hozzáadunk 4,1 g, 10,22 mmól (E)-4-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-3-én-2-on, 3,81 g, 10,22 mmól cérium-triklorid, 150 ml metanol és 30 ml THF -20°C-os oldatához. A

reakcióelegyet 30 percig keverjük majd vízbe öntjük és 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, gyorskromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva 3,7 g 89 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 48-50°C-on olvad.

Analízis a $C_{22}H_{20}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 65,50; H, 4,99; N, 3,47.

Talált: C, 65,78; H, 5,07; N, 3,58.

d) Lépés (E)-N-(1-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-hidroxilamin

A címszerinti vegyületet lényegében az 1. példa b) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 118-120°C.

Analízis a $C_{22}H_{21}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,15; H, 5,06; N, 6,69.

Talált: C, 62,72; H, 5,04; N, 6,59.

e) Lépés 2(1-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa c) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 119-121°C.

Analízis a $C_{24}H_{20}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,14; H, 4,13; N, 8,62.

Talált: C, 59,00; H, 3,96; N, 8,82.

13. Példa

(E)-2-(3-{3-[4-Klór-fenil]-5-metil-oxazol-4-il-metoxi}-fenil)-1-metil-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 12. példa szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 172-174°C.

Analízis a $C_{23}H_{20}ClN_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 60,86; H, 4,44; N, 9,26.

Talált: C, 60,92; H, 4,39; N, 9,17.

14. Példa

(E)-2-(2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés (E)-2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-énsav-etilészter

(Z)-2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-énsav-etilészter

A címszerinti vegyületeket az 1. példa c) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyagok formájában.

(transz-) Analízis a $C_{25}H_{24}F_3NO_4$ képlet alapján:

Számított: C, 65,35; H, 5,26; N, 2,305

Talált: C, 66,74; H, 5,39; N, 2,84

(cisz-) Analízis a $C_{25}H_{24}F_3NO_4$ képlet alapján:

Számított: C, 65,45; H, 5,26; N, 3,05

Talált: C, 65,45; H, 5,29; N, 2,80

b) Lépés (E)-2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-én-1-ol

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa a) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 115-116°C.

Analízis a $C_{23}H_{22}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 66,18; H, 5,31; N, 3,56

Talált: C, 66,04; H, 5,32; N, 3,49

c) Lépés (E)-N-(2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-hidroxilamin

A címszerinti vegyületet a 2. példa b) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 115-116°C.

Analízis a $C_{23}H_{23}F_3N_2O_3 \times 1 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C, 61,33; H, 5,55; N, 6,22

Talált: C, 61,34; H, 5,57; N, 5,84

d) Lépés (E)-2-(2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa c) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 152-153°C.

Analízis a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,88; H, 4,42; N, 8,38

Talált: C, 59,79; H, 4,33; N, 8,16

15. Példa

(Z)-2-(2-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet a 13. példa szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 144-145°C.

Analízis a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,88; H, 4,42; N, 8,38

Talált: C, 59,69; H, 4,45; N, 8,37

16. Példa

(E)-2-(1-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés (E)-3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enal

21,48 g, 53,3 mmól (E)-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-én-1-ol 500 ml diklór-metánnal készített oldatához 27,8 g, 319,8 mmól mangán-dioxidot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 60 óra hossz-
 szat keverjük. Az elegyet solka pelyhen keresztül leszűrjük. Be-
 pároljuk, szilikagélen gyorskromatografáljuk, hexán és etil-
 acetát 7:1 arányú elegyével eluálva 17,68 g, 82 % világossárga
 szilárd anyagot kapunk, op. 145-146°C.

Analízis a $C_{22}H_{18}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 65,83; H, 4,52; N, 3,49

Talált: C, 65,78; H, 4,53; N, 3,45

b) Lépés (E)-4-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-pent-3-én-2-ol

13,9 ml, 41,4 mmól metil-magnézium-bromid 3 moláros éte-
 res oldatát hozzáadjuk 16,68 g, 41,6 mmól (E)-3-{3-[5-metil-2-
 (4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enal 200
 ml THF-fel készített 0°C-os elegyéhez. A reakcióelegyet 0-5°C-
 on 25 percig keverjük majd vízbe öntjük, 2N-sósavval megsava-
 nyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat
 magnézium-szulfát felett szárítjuk. Bepároljuk, szilikagélen
 gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 4:1 arányú

elegyével eluálva 5,85 g sárga szilárd anyagot kapunk 33 %-os termeléssel, op. 45-47°C.

Analízis a $C_{23}H_{22}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 66,18; H, 5,31; N, 3,36

Talált: C, 65,97; H, 5,24; N, 3,34

c) Lépés (E)-N-(1-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-hidroxilamin

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa b) lépése szerint állítjuk elő és tiszta olaj formájában kapjuk.

Analízis a $C_{23}H_{23}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,88; H, 5,36; N, 6,48

Talált: C, 63,48; H, 5,33; N, 5,08

d) Lépés (E)-2-(1-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet a 2. példa c) lépése szerint állítjuk elő és 0,31 g, 27 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 55-56°C-on olvad.

Analízis a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,88; H, 4,42; N, 8,38

Talált: C, 60,14; H, 4,49; N, 8,32

17. Példa

(E)-2-(3-{4-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés (E)-3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-akrilsav-etilészter

4,38 ml, 22,06 mmól trietil-foszfono-acetátot hozzácsepegtetünk 0,59 g, 19,74 mmól nátrium-hidrid és 100 ml toluol 0°C-

os szuszpenziójához. Az adagolás után az elegyet 1 óra hossz-
szat keverjük majd hozzácepegtetjük 5,7 g, 15,79 mmól 3-[5-
metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-benzaldehyd 20
ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet szoba-
hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, vízbe öntjük, 2N-
sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves
extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk.
Szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-
acetát 5:1 arányú elegyével eluálva 6,3 g, 93 % fehér szilárd
terméket kapunk, amely 79-80°C-on olvad.

Analízis a $C_{23}H_{18}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 64,03; H, 4,67; N, 3,25

Talált: C, 64,25; H, 4,63; N, 3,16

b) Lépés (E)-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-
-metoxi]-fenil}-prop-2-én-1-ol

A címszerinti vegyületet lényegében az 1. példa d) lépése
szerint állítjuk elő és fehér szilárd anyag formájában kapjuk, op.
117-118°C.

Analízis a $C_{21}H_{18}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 64,78; H, 4,66; N, 3,59

Talált: C, 64,60; H, 4,54; N, 3,65

c) Lépés (E)-N-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-
-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-hidroxilamin

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa b) lépése
szerint állítjuk elő és fehér szilárd anyag formájában kapjuk, op.
128-130°C.

Analízis a $C_{21}H_{19}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 62,37; H, 4,73; N, 6,93

Talált: C, 62,17; H, 4,71; N, 6,79

d) Lépés (E)-2-(-{4-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet az 1. példa g) lépése szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában, op. 179-181°C.

Analízis a $C_{23}H_{18}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 58,35; H, 3,83; N, 8,88

Talált: C, 58,47; H, 3,70; N, 8,86

18. Példa

(E)-2-(2-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-ciklopropil-metil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés (E)-2-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-ciklopropil)-metanol

3,37 ml, 46,28 mmól klór-jód-metánt hozzácsepegtetünk 23,14 ml, 23,14 mmól dietil-cink és 40 ml diklór-etán 0°C-os oldatához. 10 percig keverjük, majd hozzácsepegtetünk 4,5 g, 11,57 mmól (E)-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-prop-2-én-1-olt 10 ml diklór-metánban oldva. A reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük, majd vizes ammónium-kloriddal befagyasztjuk és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 15 perc múlva vízbe öntjük és etiléterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 3:2 arányú elegyével eluálva 2,8 g 80 % tiszta olajat kapunk.

Analízis a $C_{22}H_{20}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 65,50; H, 5,00; N, 3,47

Talált: C, 65,36; H, 5,12; N, 3,43

b) Lépés (E)-N-(-{3-[5-Metil-2-(trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-ciklopropil-metil)-hidroxilamin

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa b) lépése szerint állítjuk elő tiszta olaj formájában.

Analízis a $C_{22}H_{21}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,15; H, 5,06; N, 6,69

Talált: C, 62,90; H, 5,07; N, 6,66

c) Lépés (E)-2-(2-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-ciklopropil-metil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében az 1. példa g) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 126-128°C.

Analízis a $C_{24}H_{20}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,14; H, 4,14; N, 8,62

Talált: C, 59,27; H, 3,99; N, 8,78

19. Példa

(E)-2-(2-Metil-2-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-ciklopropil-metil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet a 17. példa szerint állítjuk elő, fehér szilárd anyag formájában kapjuk, op. 42-43°C.

Analízis a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_6$ képlet alapján:

Számított: C, 58,03; H, 4,28; N, 8,12

Talált: C, 57,69; H, 4,32; N, 8,09

20. Példa

(E,E)-2-{5-[3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-hexa-2,4-dienil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés (E,E)-5-(3-[5-Metil-2--fenil-oxazol-4-il-metoxi]-fenil)-hexa-2,4-diénsav-etilészter

45,12 ml, 45,12 mmól lítium-bisz-(trimetil-szilil)-amidot hozzácepegtetünk 10,0 ml, 45,12 mmól trietil-4-foszfono-krotonát 200 ml tetrahidrofuránnal készített hideg oldatához. 1 órát keverjük, majd hozzácepegtetünk 12,0 g, 39,1 mmól 1-(3-[5-metil-2--fenil-oxazol-4-il-metoxi]-fenil)-etanont 50 ml THF-ben oldva. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni majd 24 óra hosszat keverjük és vizes ammónium-kloriddal befagyasztjuk, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Szilikagélen gyorskromatografálva tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 8:1 arányú elegyével eluálva 9,6 g sárga olajat kapunk, a cisz- és transz-izomerek egymástól nem elválasztható elegye formájában.

Analízis a $C_{25}H_{25}NO_4 \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C, 73,62; H, 6,26; N, 3,43

Talált: C, 73,69; H, 5,86; N, 3,44

b) Lépés (E,E)-5-[5-Metil-2--fenil-oxazol-4-il-metoxi]-fenil)-hexa-2,4-dién-1-ol

55,83 ml, 55,83 mmól di-izobutil-aluminium-hidrid 1,0 mólos tetrahidrofurános oldatát hozzácepegtetjük 7,5 g, 18,61 mmól (E,E)-5-(3-[5-metil-2--fenil-oxazol-4-il-metoxi]-fenil)-hexa-2,4-diénsav-etilészter cisz- és transz-izomerek elegye, 100 ml tetrahidrofurán és 100 ml etiléter -50°C-os oldatához. A reak-

cióelegyet 0°C-ra melegítjük és 1 óra hosszat keverjük. Hozzá-csepegtetünk acetont és metanol ill. tisztított víz hozzáadásával az elegyet befagyasztjuk, 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva 4,9 g transz- és 1,7 g cisz-izomert kapunk sárga olajok formájában.

Transz-izomer analízise a $C_{23}H_{23}NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 76,43; H, 6,41; N, 3,88

Talált: C, 76,25; H, 6,36; N, 4,03

Cisz-izomer analízise a $C_{23}H_{23}NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 76,43; H, 6,41; N, 3,88

Talált: C, 75,98; H, 6,21; N, 3,69

c) Lépés (E,E)-N-(5-[3-(5-Metil-2--fenil-oxazol-4-il-metoxil)-fenil]-hexa-2,4-dienil)-hidroxilamin

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa b) lépése szerint kapjuk világossárga olaj formájában.

Analízis a $C_{23}H_{24}N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 73,38; H, 6,43; N, 7,44

Talált: C, 73,41; H, 6,45; N, 7,20

d) Lépés (E,E)-2-{5-[3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-hexa-2,4-dienil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa c) lépése szerint állítjuk elő, fehér szilárd anyag formájában, op. 151-152°C.

Analízis a $C_{25}H_{23}N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 67,40; H, 5,20; N, 9,43

Talált: C, 67,70; H, 5,28; N, 9,35

21. Példa

(Z,E)-2-{5-[3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-hexa-2,4-dienil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 20. példa szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 117-118°C.

Analízis a $C_{25}H_{23}N_3O_5$ példa alapján:

Számított: C, 67,40; H, 5,20; N, 9,43

Talált: C, 67,32; H, 5,21; N, 9,32

22. Példa

2-(1-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-prop-2-inil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

a) Lépés 4-(3-Etinil-fenoxi-metil)-5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol

21,2 g, 48,61 mmól (bróm-metil)-trifenil-foszfónium-bromidot hozzáadunk részletekben 10,9 g, 97,23 mmól kálium-terc-butoxid 200 ml tetrahidrofuránnal készített -78°C-os elegyéhez. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük majd hozzácsepegtetjük 11,7 g, 32,41 mmól 3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-benzaldehyd 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet 1 óra hosszat keverjük -78°C-on, majd szobahőmérsékleten 2 napig. A reakcióelegyet vizes ammónium-kloriddal befagyaszttjuk, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 8:1 arányú elegyével.

vel eluálva 7,5 g, 67 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 62-64°C-on olvad.

Analízis a $C_{20}H_{14}F_3NO_2 \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C, 66,39; H, 4,01; N, 3,87

Talált: C, 66,67; H, 3,75; N, 4,15

b) Lépés 4-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-3-in-2-ol

10,5 ml, 10,5 mmól lítium-bisz-(trimetil-szilil)-amidot hozzáadunk 3,0 g, 8,77 mmól 4-(3-etinil-fenoxi-metil)-5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol 100 ml tetrahidrofuránnal készített 0°C-os oldatához. 1 óra múlva 0°C-on hozzáadunk cseppenként 0,59 ml, 10,5 mmól acetaldehidet. Az elegyet 30 percig keverjük majd vizes ammónium-kloriddal befagyasztjuk, vízbe öntjük, 2N-sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Szilikagélen gyorskromatografálva tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva 2,1 g, 59 % sárga szilárd anyagot kapunk, amely 86-87°C-on olvad.

Analízis a $C_{22}H_{18}F_3NO_3$ képlet alapján:

Számított: C, 65,83; H, 4,52; N, 3,49

Talált: C, 65,89; H, 4,38; N, 3,36

c) Lépés N-(1-Metil-3-{5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi}-fenil)-prop-2-inil)-hidroxilamin

A címszerinti vegyületet lényegében a 2. példa b) lépése szerint kapjuk világossárga szilárd anyag formájában, op. 110-112°C.

Analízis a $C_{22}H_{19}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

Számított: C, 63,46; H, 4,60; N, 6,73

Talált: C, 66,71; H, 4,56; N, 6,69

d) Lépés 2-(1-Metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-prop-2-inil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet az 1. példa g) lépése szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 84-86°C.

Analízis a $C_{24}H_{18}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 59,38; H, 3,74; N, 8,66

Talált: C, 59,38; H, 3,50; N, 8,56

23. Példa

2-{1-Metil-3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-prop-2-inil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion

A címszerinti vegyületet a 21. példa szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 55-57°C.

Analízis a $C_{23}H_{19}N_3O_5 \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

Számított. C, 65,40; H, 4,01; N, 9,95

Talált: C, 65,20; H, 4,36; N, 10,23

24. Példa

(E)-5-{3-[3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-fenil]-but-2-enil}-oxazolidin-2,4-dion

a) Lépés (E)-4-[3-(3-Klór-1-metil-propenil)-9-fenoxi-metil]-5-metil-2-fenil-oxazol

10,0 g, 29,85 mmól 3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-but-2-én-1-ol 50 ml éterrel készített elegyét hozzáadjuk 9,31 g, 44,77 mmól foszforoxi-klorid, 4,47 g, 44,77 mmól kalcium-karbonát és 300 ml éter 0°C-os szuszpenziójához. 30 perc

múlva a reakcióelegyet vízbe öntjük, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített konyhasó oldattal mossuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével eluálva 9,1 g 86 % tiszta olajat kapunk.

Analízis a $C_{21}H_{20}ClNO_2$ képlet alapján:

Számított: C, 71,28; H, 5,70; N, 3,96

Talált: C, 71,42; H, 5,71; N, 3,88

b) Lépés (E)-5-{3-[3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-fenil]-but-2-enil}-oxazolidin-2,4-dion

17,5 ml, 29,7 mmól terc-butil-lítiumot hozzácepegtetünk 3,6 g 84,84 mmól lítium-klorid és 1,43 g, 14,14 mmól oxazolidin-2,4-dion 90 ml tetrahidrofuránnal készített gyorsan kevert, hideg (-78°C-os) oldatához. Az elegyet -78°C-on 30 percig keverjük majd fokozatosan 0°C-ra melegítjük. Ismét lehűtjük -78°C-ra majd hozzáadunk 5,0 g, 14,14 mmól (E)-4-[3-(3-klór-1-metil-propenil)-fenoxi-metil]-5-metil-2-fenil-oxazolt 5 ml tetrahidrofuránban egyszerre. 10 percig -78°C-on keverjük, majd az elegyet fokozatosan szobahőmérsékletre melegítjük és 5 óra hosszát keverjük. Ezután a reakcióelegyet vizes ammónium-kloriddal befagyasztjuk, vízbe öntjük, sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 3,5 g, 59 % fehér szilárd anyagot kapunk, amely 138-139°C-on olvad.

Analízis a $C_{24}H_{22}N_2O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 68,89; H, 5,30; N, 6,69

Talált: C, 68,49; H, 5,29; N, 6,71

25. Példa

(E)-5-[3-(3-{5-Metil-2-[4-(2, 2, 2-trifluor-etoxi)-fenil]-oxazol-4-il-metoxi}-fenil)-but-2-enil]-oxazolidin-2,4-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 24. példa szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 120-121°C.

Analízis a $C_{26}H_{23}F_3N_2O_6$ képlet alapján:

Számított: C, 60,46; H, 4,49; N, 5,42

Talált: C, 60,62; H, 4,47; N, 5,18

26. Példa

(E)-5-(3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil)-but-2-enil)-oxazolidin-2,4-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 24. példa szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 105-106°C.

Analízis a $C_{25}H_{21}F_3N_2O_6$ képlet alapján:

Számított: C, 59,76; H, 4,21; N, 5,58

Talált: C, 59,92; H, 4,12; N, 5,54

27. Példa

(E)-5-(3-{3-[2-(5-Metil-2--fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-but-2-enil)-oxazolidin-2,4-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 24. példa szerint állítjuk elő fehér szilárd anyag formájában, op. 100-101°C.

Analízis a $C_{25}H_{24}N_2O_5$ képlet alapján:

Számított: C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48

Talált: C, 69,59; H, 5,89; N, 6,16

28. Példa

(E)-5-{3-[3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-but-2-enil}-tiazolidin-2,4-dion

16,6 ml, 41,58 mmól butil-lítiumot hozzácepegtetünk 2,31 g, 19,8 mmól tiazolidin-2,4-dion 80 ml tetrahidrofuránnal készített -78°C-os oldatához. Az elegyet 15 percig keverjük -78°C-on, majd lassan 0°C-ra melegítjük és még 30 percig keverve a dianion-képződést befejezzük. Ismét lehűtjük -78°C-ra majd hozzáadunk 7,0 g, 19,8 mmól 4-[3-(3-klór-1-metil-propenil)-fenoxi-metilg-5-metil-2-fenil-oxazolt 15 ml tetrahidrofuránban, és az adagolást egyszerre végezzük. 30 percig -78°C-on keverjük, majd az elegyet lassan szobahőmérsékletre melegítjük és 2 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután vizes ammónium-kloriddal befagyasztjuk, vízbe öntjük, sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Gyorskromatográfiásan 5 % foszforsav és metanol elegyével mosott szilikagélen tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva 2,9 g fehér szilárd anyagot kapunk 33 %-os termeléssel, op. 48-49°C.

Analízis a $C_{24}H_{22}N_2O_4S \times 0,25 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C, 65,68; H, 5,13; N, 6,38

Talált: C, 65,72; H, 5,19; N, 6,45

29. Példa

(E)-5-(3-{3-[5-Metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-tiazolidin-2,4-dion

A címszerinti vegyületet lényegében a 27. példa szerint állítjuk elő világossárga szilárd anyag formájában, op. 50-51°C.

Analízis a $C_{25}H_{21}N_2O_5S$ képlet alapján:

Számított: C, 57,91; H, 4,08; N, 5,40

Talált: C, 57,57; H, 4,16; N, 5,30

Farmakológia

Vércukor csökkentés meghatározása db/db egereken

Az 1. nap reggelén 35 hímnemű diabetikus db/db (C57BL/KsJ) egeret (Jackson laboratories), melyek 50-70 g testsúlyúak és 2-7 hónaposak voltak, 4 óra hosszat éhezettünk, lemértünk és 15-30 μ l alapvonal vérmintát gyűjtöttünk minden egér farokvégéből érzéstelenítés nélkül és közvetlenül egy fluorid tartalmú csőbe helyeztük, összekevertük és jégen tartottuk. Ezután az egereknek újra adtunk táplálékot. A plazmát elválasztottuk és meghatároztuk Abbott VP analizátorral a plazma glukózsztintjét. A db/db egerek változó vércukorszintje miatt a leginkább extrém vércukorszintű, azaz a legmagasabb vagy legalacsonyabb vércukorszintű 5 egeret kizártuk és a megmaradó 30 egeret rendszertelenül 7 ekvivalens átlagos vércukorszintű csoportba osztottuk (N=6 az oldószerre és N=4 a vegyszercsoportra). Az 1., 2. és 3. nap délutánján adagoltuk az oldószer, a kontrollt vagy a tesztgyógyszereket az *ad libitum* táplált egereknek. A 4. nap reggelén az egereket lemértük, a táplálékot eltávolítottuk csak vizet adtunk tetszőlegesen (*ad libitum*). 3 órával később összegyűjtöttük a vérmintát, majd az egereknek odaadtuk a 4. adag gyógyszert vagy oldószer. A vérmintákat a nem érzéstelenített egerekből a gyógyszeradagolás után 2 és 4 órával gyűjtöttük be. A plazmát elválasztottuk és a vércukorszintet Abbott VP analizátorral határoztuk meg.

Minden egérnél a 4. napon mért vércukorszint százalékos változását (2 és 4 órás minták átlaga) a gyógyszeradagolás

előtti szintből (1. nap alapvonal minta) a következőképpen határozzuk meg:

$$\frac{\text{2 és 4 órás minták átlaga (4. nap)}}{\text{alapvonal minta (1. nap)}} \times 100$$

A variancia analízist, majd a Dunnett-féle többszörös egyoldali összehasonlítást használjuk oldószeres kontrollcsoport és az egyes gyógyszerrel kezelt csoportok közötti különbség statisztikai szignifikanciája fokának meghatározására. A gyógyszer akkor tekinthető hatékonynak az adagolt speciális dózisnál, ha a vércukorszintben mért különbség $p < 0,05$. Az oldószeres és gyógyszerrel kezelt csoport között átlagos százalékos változás aktuális különbségét az 1. táblázat mutatja.

A pozitív kontroll, a ciglitazon, 18-34 %-kal csökkenti a vércukorszintet 100 mg/kg/nap dózis mellett 4 napon keresztül.

1. Táblázat

Példaszám vegyület	Dózis mg/kg p.o.	db/db adatok glukóz változás %
1	100	-76
2	100	-78
3	100	-71
4	100	-45
5	100	-47
6	100	-33
7	100	-50
9	100	-47
10	100	-47
11	100	-30
12	100	-50
16	100	-20

18	100	-38
21	50	-32
24	100	-23
25	100	-49

Irodalmak:

1. Coleman, D.L. (1982) Diabetes-obesity syndromes in mice. Diabetes 31 (Suppl. 1); 1-6.
2. Tutwiler, G.F., T. Kirsch, and G. Bridi (1978). A pharmacologic profile of McN-3495 [N-(1-methyl-2-pyrrolidinylidene)-N'-phenyl-1-pyrrolidine-carboximidamide], a new, orally effective hypoglycemic agent. Diabetes 27:856-857.
3. Lee, S.M., G. Tutwiler, R. Bressler, and C. H. Kircher (1982). Metabolic control and prevention of nephropathy by 2-tetradecylglycidate in diabetic mouse (db/db). Diabetes 31: 12-18.
4. Chang, A. Y., B. W. Wyse, B. J. Gilchrist, T. Peterson, and R. Diani (1983). Ciglitazone, a new hypoglycemic agent. 1. Studies in ob/ob and db/db mice, diabetic Chinese hamsters, and normal and streptozocin-diabetic rats. Diabetes 32: 830-838.
5. Hosokawa, T., K. Ando, and G. Tamura (1985). An ascochlorin derivative, AS-6, reduces insulin resistance in the genetically obese diabetic mouse, db/db. Diabetes 34: 267-274.

Vércukorszint csökkentő hatás meghatározása ob/ob egereken

A nem inzulinfüggő diabeteszes szindrómát rendszerint elhízással, hiperglikémiával, abnormális inzulin-kiválasztással, hiperinzulinémiával és inzulin rezisztenciával lehet jellemezni.

A genetikusan elhízott hiperglikémiás ob/ob egér ezen metabolikus rendellenességek közül sokat mutat és ezért hasznos modell hiperglikémiás szerek kutatásánál NIDDM kezelésére (Coleman, 1978).

10 - 65 g, 2 - 5 hónapos hasonló korú hímnemű vagy nőstény ob/ob egereket (C57B1/6J) rendszertelenül 4 - 10 egérből álló csoportba osztunk be a plazma glukózszerintje szerint. Az egereket ötösével ketrecbe helyezzük és normális rágcsáló táplálékot tartjuk. Eközben vizet tetszőlegesen adagolhatunk nekik. Az egerek naponta kapnak tesztvegyületet. A tesztvegyületet szuszpendáljuk 0,5 ml 0,5 %-os metil-cellulózban és szondán keresztül adagoljuk az ivóvízben feloldva vagy a táplálékhoz hozzákeverve. A vegyület dózisa 2,5 - 200 mg/kg/nap között változhat. A táplált állatok testsúlyát minden hét elején megmérjük és az egész hétre szóló dózisokat kiszámítjuk ennek a súlynak az ismeretében és a vegyület hatékony csoportjában fejezzük ki. A kontroll egerek csak oldószert kapnak.

A 4., 7. vagy 14. nap reggelén 2 csepp, azaz kb. 50 µl vért veszünk nátrium-klorid tartalmú csövekbe vagy a farokvénából vagy a lefejezés után. A tanulmányok számára, melynek során a vegyületet szondán keresztül naponta adagoljuk, a vérmintákat a vegyület adagolása után 4 órával gyűjtjük be. A plazmát centrifugálással izoláljuk és a glukóz koncentrációját enzimesen mérjük Abbott-féle V.P. analizátoron. Az inzulin plazmakoncentrációját radioimmuno-kísérlettel határozzuk meg (Heding, 1972). Az egyes egerekre a vércukor százalékos változását a 4., 7. vagy 14. napon az oldószerezrel kezelt egerek átlagos plazma glukózszerintjéhez viszonyítva számítjuk ki. A variencia analízist

Dunnett-féle összehasonlító teszttel (egyoldalú) végezzük, így megbecsüljük a plazma glukózértékek és a kontrollcsoport valamint az egyes vegyülettel kezelt csoportok közötti szignifikáns differenciát. Az eredményeket a II. Táblázat mutatja.

A diabeteses db/db (C57BL/KsJ) egér sok metabolikus abnormalitást mutat, melyek emberen kapcsolatosak a nem-inzulinfüggő diabétesz mellitusz-szal (II. tip.). Az állatok elhíz-
tak, nem tolerálják a glukózt és éhezõ hiperglikémiájuk van, amit időnként paradox hiperinzulinémia kísér (1). Ezenkívül a db/db egér esetenként hosszú távú komplikációkat mutat, melyek kapcsolatosak a diabetes mellitusz-szal (1). Ennek ellenére a szulfonil-karbamidok akut adagolása még extrém nagy dózisban sem csökkenti a db/db egér hiperglikémiáját (2). Néhány más hipoglikémiás szer hatásos ennél a fajtánál és ez arra vall, hogy az egyéb szerek hatásmechanizmusa különbözik a szulfonil-karbamidokétól (2,3,4,5). Ezek a vegyületek ezért minden valószínűség szerint hatékonyabbak a II. tip. diabeteses páciensek esetében, akik nem reagálnak a szulfonil-karbamid terápiára.

II. Táblázat

Példaszám vegyület	Dózis mg/kg p.o.	ob/ob adatok	
		Glukóz %-os változása	Inzulin %-os változása
4	100	-39	-82
6	100	-39	-76
7	100	-30	-75

10	100	-36	-28
22	100	-32	-91

Irodalom:

1. Brichard, S., Bailey, C. and Henquin, J.: Marked improvement of glucose homeostasis in diabetic ob/ob mice given oral vanadate. *Diabetes* 39: 1326-1332, 1990.
2. Chang, A., Wyse, B., Gilchrist, B., Peterson, T. and Diani, A.: Ciglitazone, a new hypoglycemic agent. I. Studies in ob/ob and db/db mice, diabetic Chinese hamsters, and normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 32: 830-838, 1983.
3. Coleman, D.: Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 14: 141-148, 1978.
4. Heding, L. G.: Determination of total serum insulin (IRI) in insulin-treated diabetic patients. *Diabetologia* 8: 260-266, 1972.

Gyógyszerkészítmény

A farmakológiai kísérlet eredményeire alapozva a találmány szerinti vegyületek hasznosak diabetes mellitusban szenvedő hiperglikémiás betegek kezelésénél.

A vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy gyógyászati-lag elfogadható hordozókkal együtt emulzióknak. A gyógyászati-lag elfogadható hordozó lehet folyékony és a hatóanyagot gyógyászati-lag hatékony mennyiségben alkalmazzuk.

A szilárd hordozó lehet egy vagy több anyag, amely egyide-jűleg ízesítőként, kenőanyagként, oldást elősegítő szerként, szuszpendálószerként, töltőanyagként, csúszást elősegítő szer-

ként, préselést elősegítő szerként, kötőanyagként vagy tablettaszétesést elősegítő szerként is működik. Lehet kapszulázó anyag is. A porokban a hordozó finom eloszlású szilárd anyag, amely össze van keverve a finom eloszlású hatóanyaggal. A tablettákban a hatóanyagot összekeverjük egy hordozóval, amely a szükséges préselési tulajdonságokkal rendelkezik a megfelelő arányokban, és a kívánt méretre és formára préseljük. A porok és a tabletták előnyösen legfeljebb 99 % hatóanyagot tartalmaznak. A szilárd hordozók lehetnek pl. kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, laktóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, polivinil-pirrolidin, alacsony olvadáspontú viaszok és ioncserélő gyanta.

A folyékony hordozókat az oldat, szuszpenzió, emulzió, szirup, elixír és nyomás alatti készítmények előállításához használjuk. A hatóanyagot a gyógyászatilag elfogadható folyékony hordozóban mint pl. vízben, szerves oldószerben vagy ezek elegyében vagy gyógyászatilag elfogadható olajokban vagy zsírokban feloldhatjuk vagy szuszpendálhatjuk. A folyékony hordozó más megfelelő gyógyászati adalékokat is tartalmazhat, mint pl. oldószeres, emulgeáló szerek, pufferek, konzerválószeres, édesítő vagy ízesítő szerek, szuszpendáló szerek, sűrítő szerek, színezékek, viszkozitást szabályozók, stabilizálók vagy ozmo-regulátorok. Orális és parenterális adagolásra alkalmas folyékony hordozókhoz tartoznak a víz (részben a fenti adalékokat tartalmazó víz, ezek lehetnek pl. cellulóz-származékok, előnyösen nátrium-karboximetil-cellulóz-oldat), alkoholok (beleértve az egyértékű alkoholokat és többértékű alkoholokat pl.

glikolokat) és származékaik és olajak (pl. frakcionált kókuszdió olaj és mogyoróolaj). A parenterális adagolásra a hordozó lehet olajos észter is, pl. etil-oleát és izopropil-mirisztát. Steril folyékony hordozók hasznosak a steril folyadék formájú készítményekben parenterális adagolásra. A nyomás alatti készítményekben folyékony hordozóként használhatunk halogénezett szénhidrogéneket vagy más gyógyászatilag elfogadható felhajtószert.

A folyékony gyógyszerkészítmények lehetnek steril oldatok vagy szuszpenziók, ezeket pl. intramuszkuláris, intra-peritoneális vagy szubkután injekció útján adagolhatjuk. A steril oldatokat adagolhatjuk intravénásan is. A vegyületet adagolhatjuk orálisan folyadékban vagy szilárd készítmény formájában.

A gyógyszerkészítmény előnyösen egységdózis formájában, pl. tabletta vagy kapszula formájában van, ebben a formában a készítmény tovább van osztva megfelelő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó egységdózisra és az egységdózis formákat előállíthatjuk csomagolt készítmények formájában, pl. csomagolt porok, fiolák, ampullák, előre töltött fecskendők vagy folyadékot tartalmazó zacskók formájában. Az egységdózis lehet pl. kapszula vagy tabletta vagy megfelelő számú ilyen készítményt tartalmazó csomagolt forma. A dózistartomány 0,1 - 200 mg/kg/nap, előnyösen 0,1 - 100 mg/kg/nap között változik. a laboratóriumi egérkísérletekre kapott adatok és más emlősök közötti reláció, a hiperglikémia fokát, a választott vegyületet és a nem inzulinfüggő diabetes mellitus kezelésénél használt dózissokat szubjektív módon kell az orvosnak vagy az állatorvosnak

a standard gyógyászati vagy állatgyógyászati gyakorlatnak megfelelően megválasztani.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) Általános képletű vegyület, ahol
 - R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport, továbbá a) vagy b) képletű csoport, ahol
 - R¹⁰ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxi-csoport,
 - R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 - X jelentése oxigén- vagy kénatom,
 - n jelentése 1 vagy 2,
 - A jelentése c) vagy d) képletű csoport, ahol
 - R³ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxi-csoport,
 - B jelentése e), f) vagy g) képletű csoport, ahol
 - R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, allyl-, 6-10 szénatomos aril-, 6-10 szénatomos aril-(CH₂)₁₋₆-csoport, vagy fluor-, klór-, bróm vagy jódatom, trimetil-szilil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport,
 - R⁵ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy 6-10 szénatomos aril-(CH₂)₁₋₆-csoport,
 - m értéke 0, 1 vagy 2,
 - R⁶ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^8 és R^9 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése nitrogénatom vagy CH, ha Y oxigén, és Z CH, ha Y kénatom,

vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

2. Az 1. igénypont szerinti (Ia) általános képletű vegyület, ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-klór-, bróm- vagy jódatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxics csoport,

n értéke 1 vagy 2,

A jelentése c1) vagy d) képletű csoport,

B jelentése e) vagy f) vagy g1) képletű csoport, ahol

m értéke 0, 1 vagy 2,

R^4 , R^5 , R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése N vagy CH, ha Y oxigén, és Z CH, ha X kénatom, vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

3. A 2. igénypont szerinti (Ib) általános képletű vegyület, ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom, CF_3 —, CF_3O —, CF_3CH_2O — vagy klóratom,

n jelentése 1 vagy 2,

A jelentése c1) vagy d) képletű csoport,

B jelentése e), f) vagy g1) képletű csoport, ahol
 m értéke 0 vagy 1,
 R⁴, R⁵, R⁶ és R⁷ egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-
 vagy etilcsoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése nitrogénatom vagy CH, ha Y O és CH, ha Y S,
 vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

4. Egy 3. igénypont szerinti vegyület, amely lehet

(E)-2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-
 -metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(Z)-2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-
 -metoxi]-fenil}-pent-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metil]-
 -fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-
 -metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-etoxi-fenil)-oxazol-4-il-
 -metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-{3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-but-2-
 -enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(Z)-2-{3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-but-2-
 -enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-{3-[3-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-but-2-
 -enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

2-{3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-benzofurán-5-il]-
 -but-2-enil}-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-metil-3-{4-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-
 -4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-etil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(1-metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(3-{3-[2-(4-klór-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-1-metil-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-emetil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(Z)-2-(2-metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(1-metil-3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

2-[3-(4-{4-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-allil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-ciklopropil-metil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-2-(2-metil-2-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-emetil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-ciklopropil-metil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E,E)-2-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-hexa-2,4-dienil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(Z,E)-2-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-hexa-2,4-dienil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

2-[3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propil-2-inil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

2-{1-metil-3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metoxi)-fenil]-propil-2-inil)-[1,2,4]-oxadiazolidin-3,5-dion,

(E)-5-{3-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-metil)-fenil]-but-2-enil}-oxazolidin-2,4-dion,

(E)-5-[3-(3-{5-metil-2-[4-(2,2,2,-trifluor-etoxi)-fenil]-oxazol-4-il-metoxi}-fenil)-but-2-enil]-oxazolidin-2,4-dion,

(E)-5-(3-{3-[5-metil-2-(trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-oxazolidin-2,4-dion,

(E)-5-(3-{3-[2-(5-metil-2-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-but-2-enil)-oxazolidin-2,4-dion,

(E)-5-{3-[3-(5-metil-2-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-tiazolidin-2,4-dion, vagy

(E)-5-(3-{3-[5-metil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil}-but-2-enil)-tiazolidin-2,4-dion.

5. Gyógyszerkészítmény emlősök hiperglikémiájának kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy gyógyászatilag elfogadható hordozót és egy (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, ahol

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport, továbbá a) vagy b) képletű csoport, ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxi-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

n jelentése 1 vagy 2,

A jelentése c) vagy d) képletű csoport, ahol

- R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-alkil- vagy trifluor-alkoxi-csoport,
- B jelentése e) vagy f) képletű csoport, ahol
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, allil-, 6-10 szénatomos aril-, 6-10 szénatomos aril-(CH₂)₁₋₆-csoport, vagy fluor-, klór-, bróm vagy jódatom, trimetilszilil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy 6-10 szénatomos aril-(CH₂)₁₋₆-csoport,
- m értéke 0, 1 vagy 2,
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- R^8 és R^9 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,
- Y jelentése oxigén- vagy kénatom,
- Z jelentése nitrogénatom vagy CH, ha Y oxigén, és Z CH, ha Y kénatom.

American Home Products Corporation
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

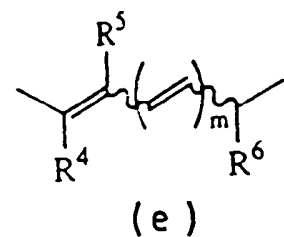
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

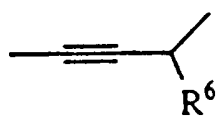
Kerény Judit
Kerény Judit

szabadalmi ügyvivő

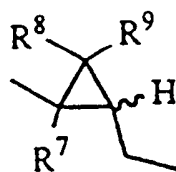
+ Gratuláció

Burkócs

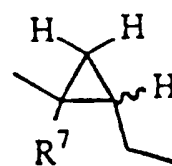




(f)

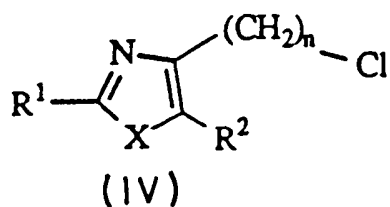


(g)

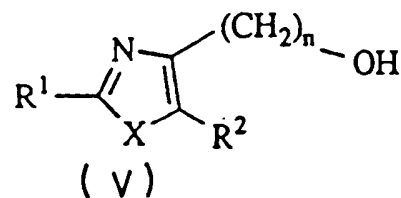


(g1)

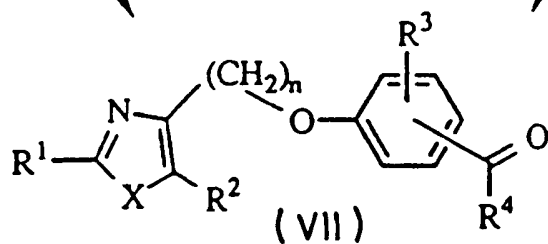
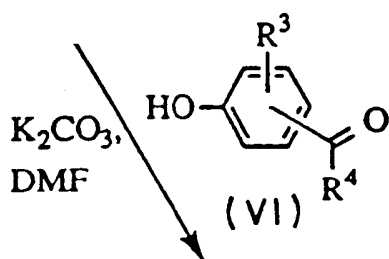
1. reakcióvázlat



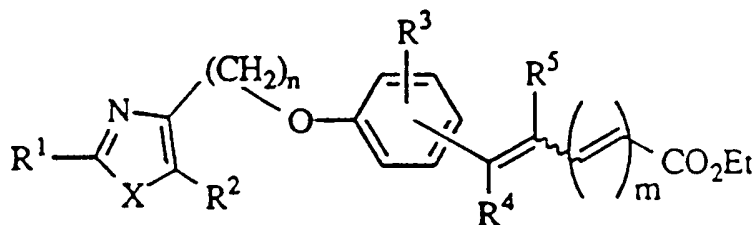
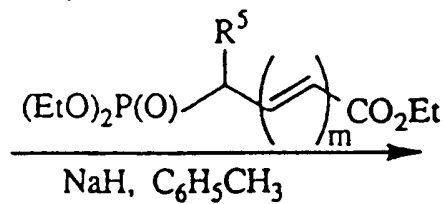
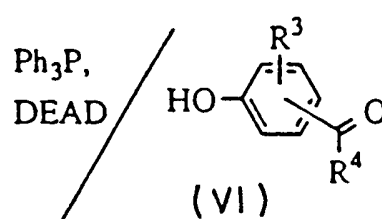
(IV)



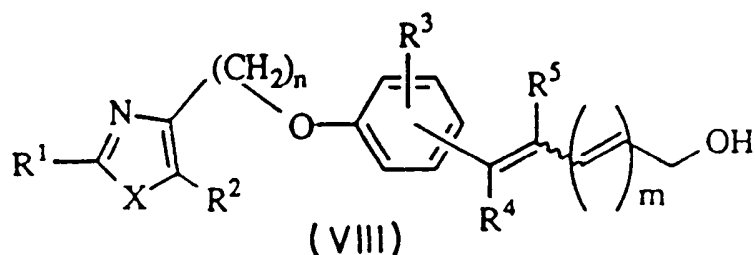
(V)



(VII)



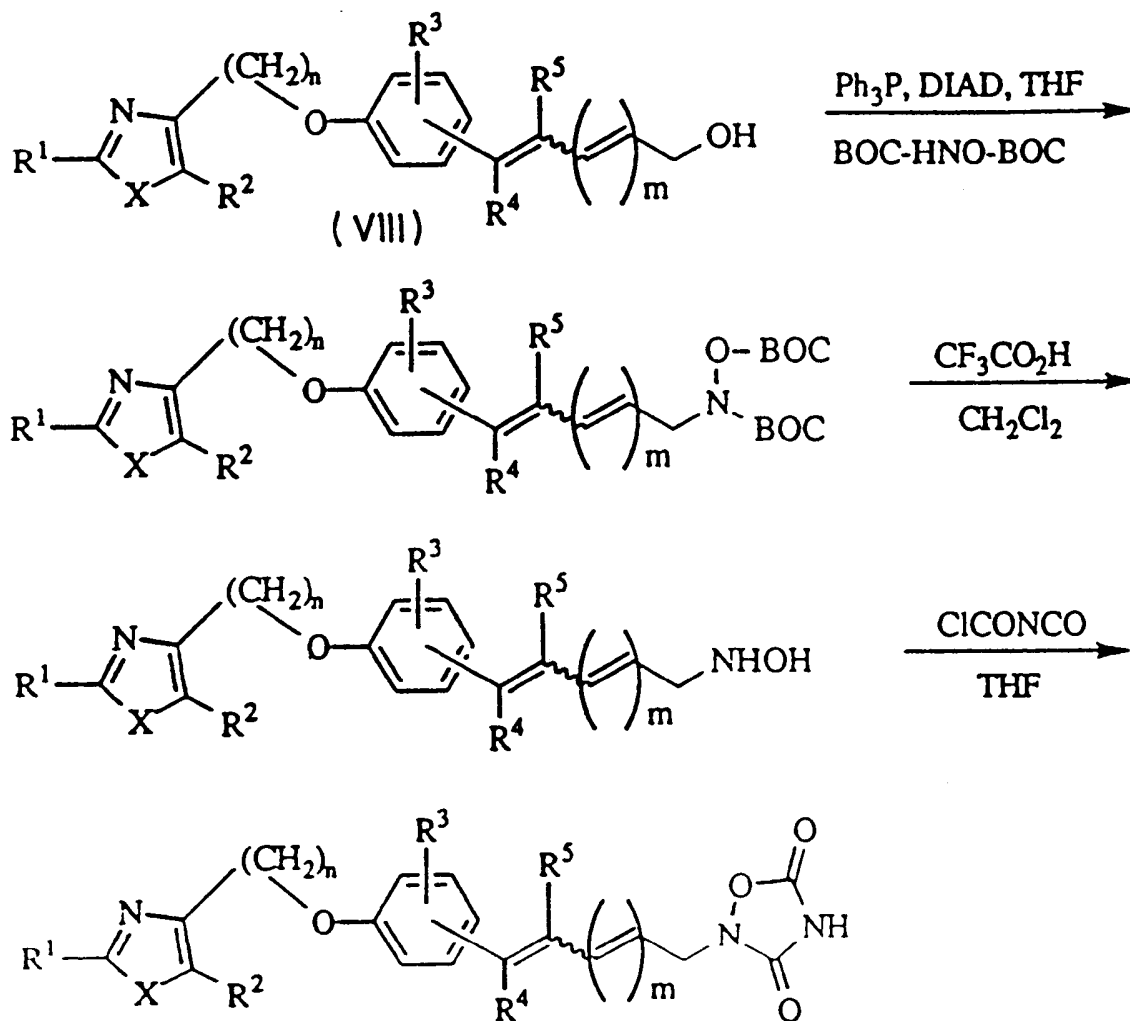
(VIII)



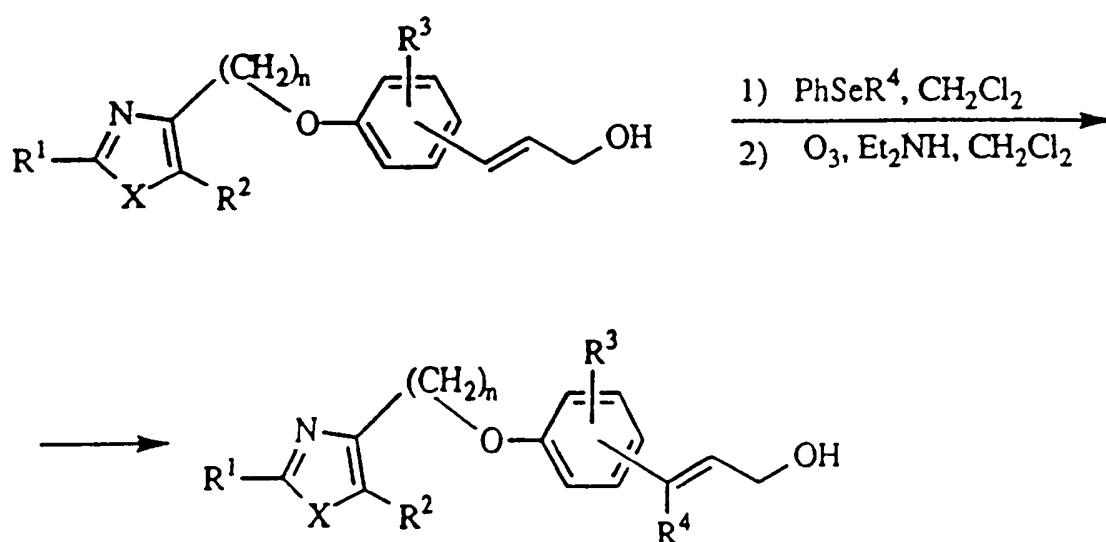
P.9603185

3/9

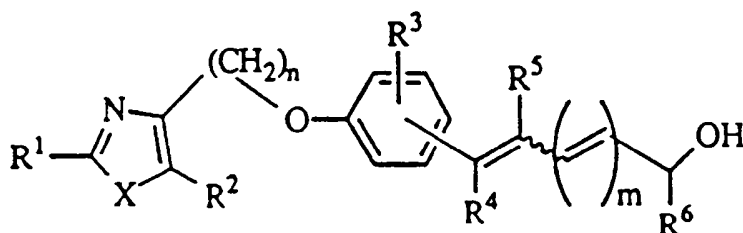
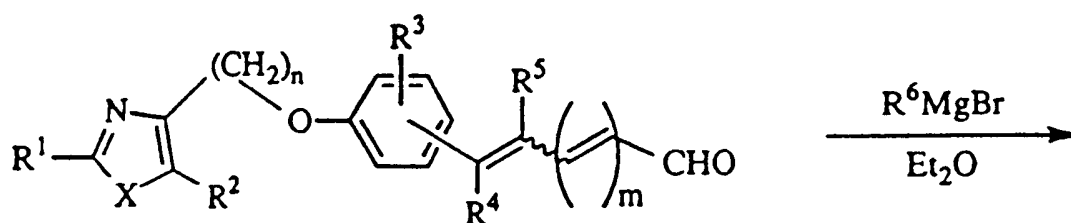
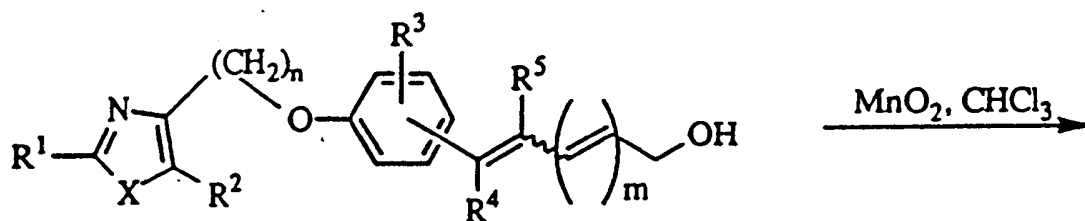
2. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



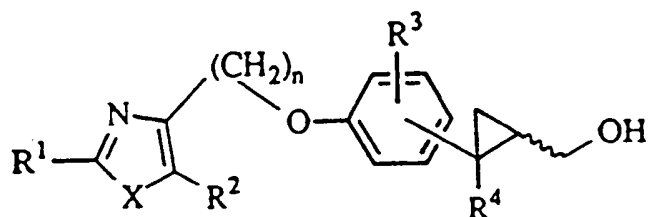
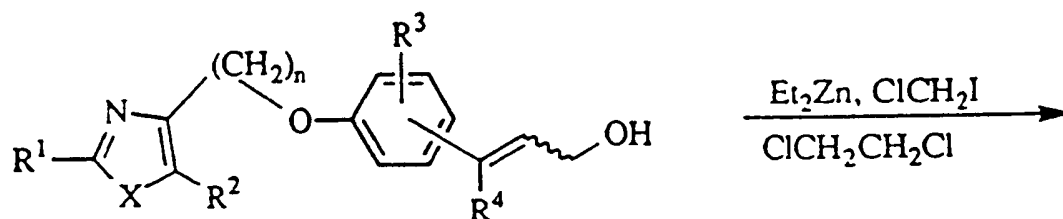
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



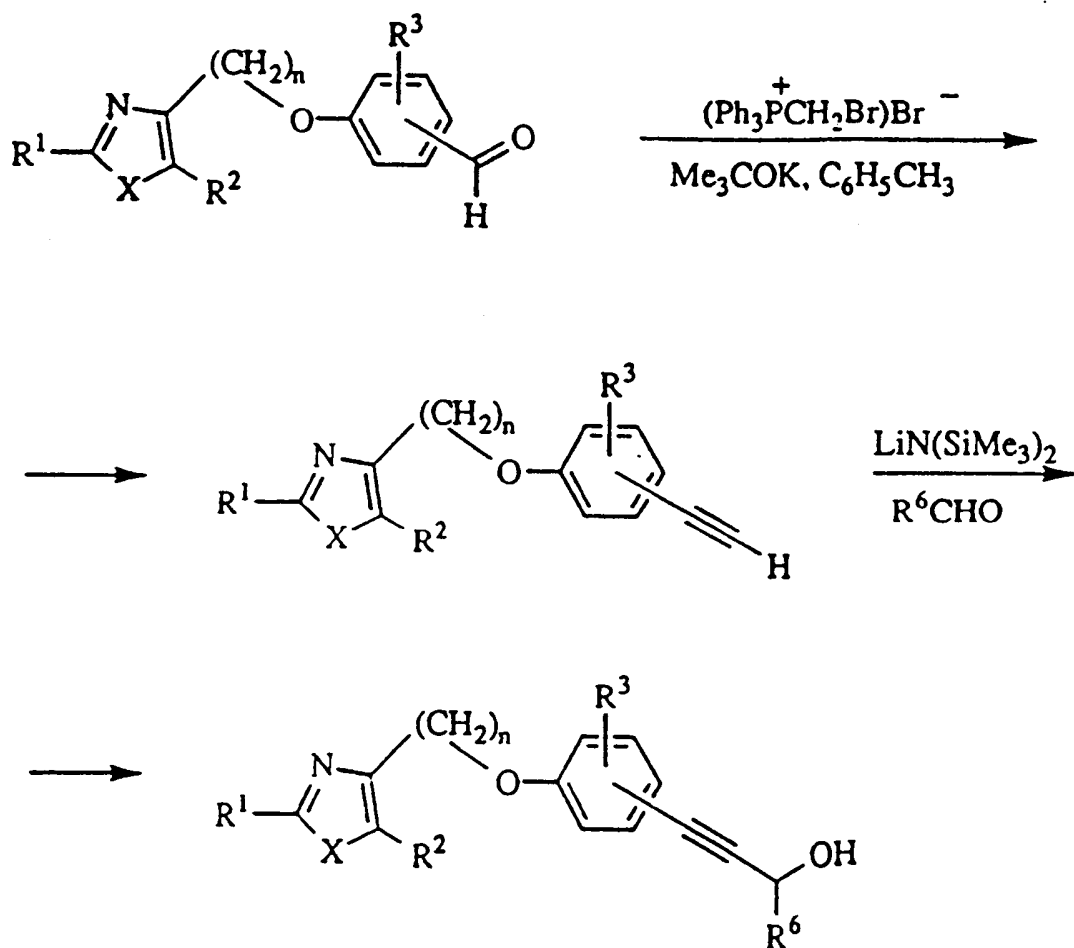
5. reakcióvázlat



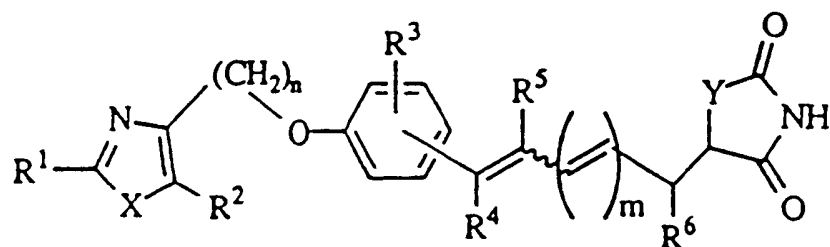
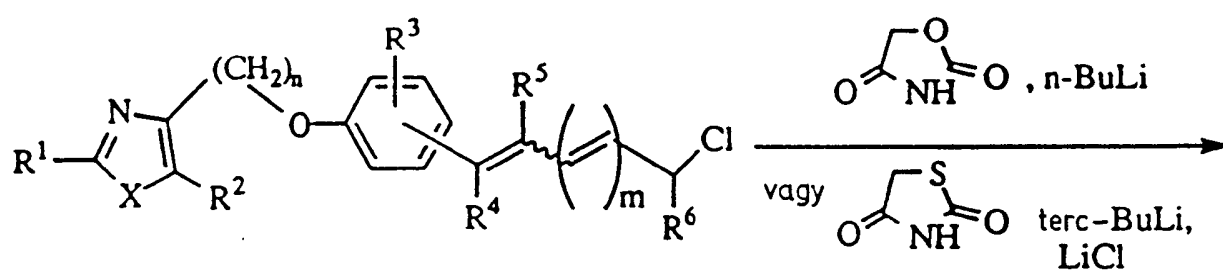
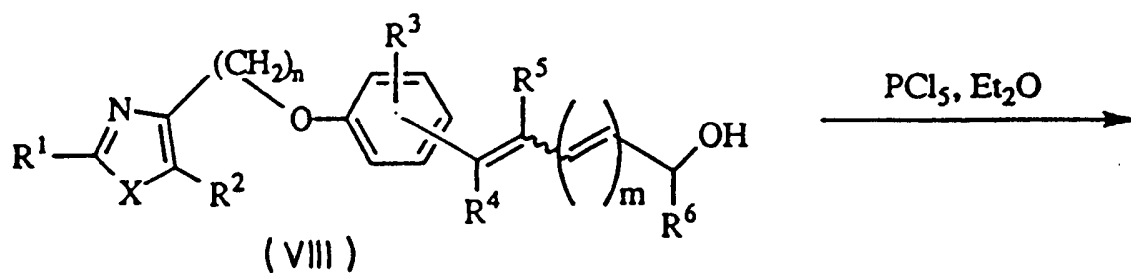
P.9603185

5/9

6. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

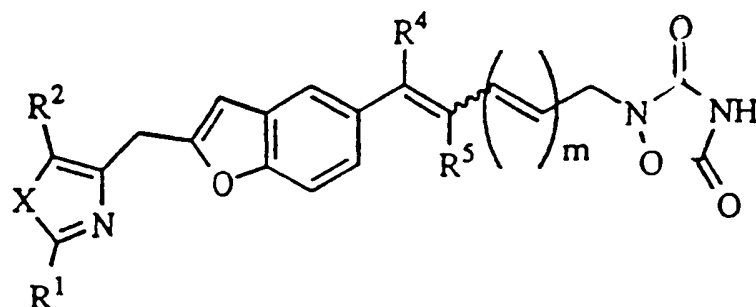
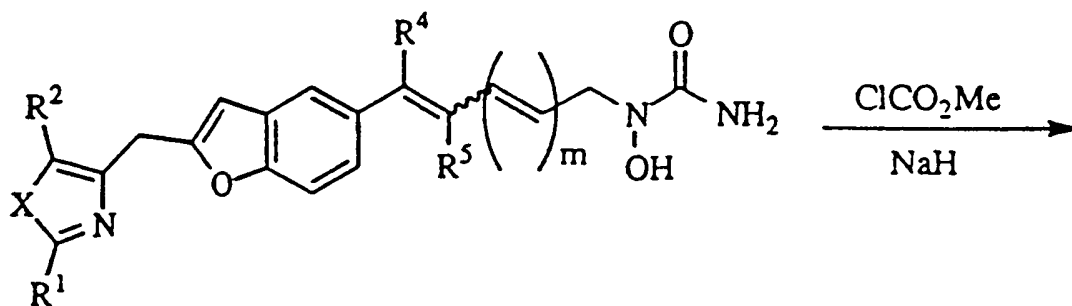
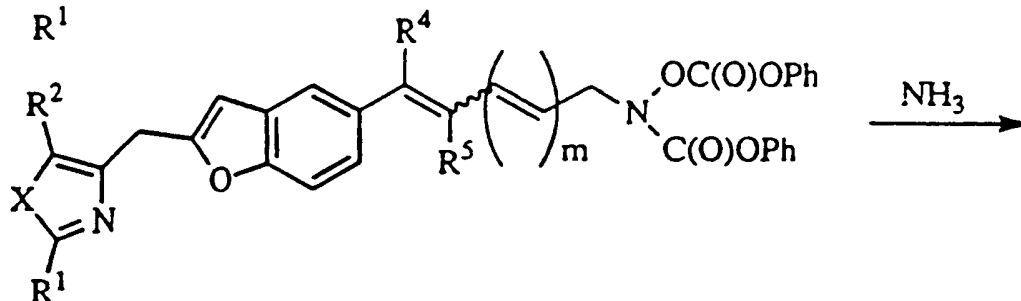
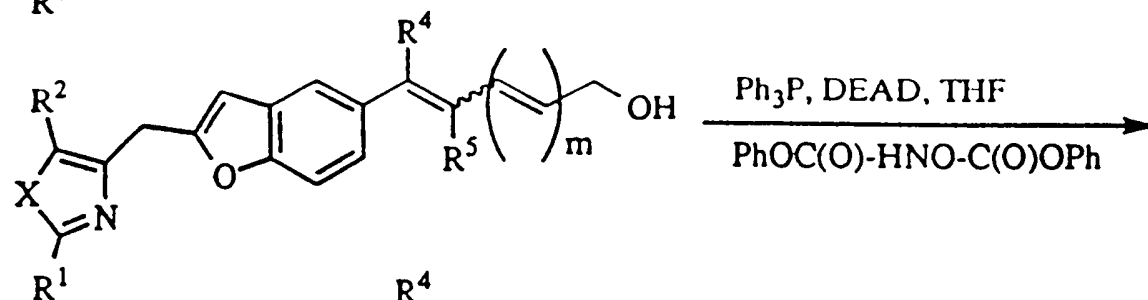
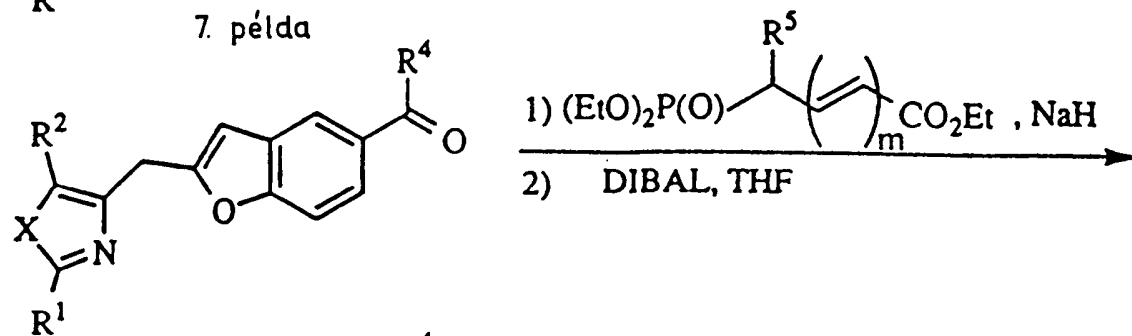
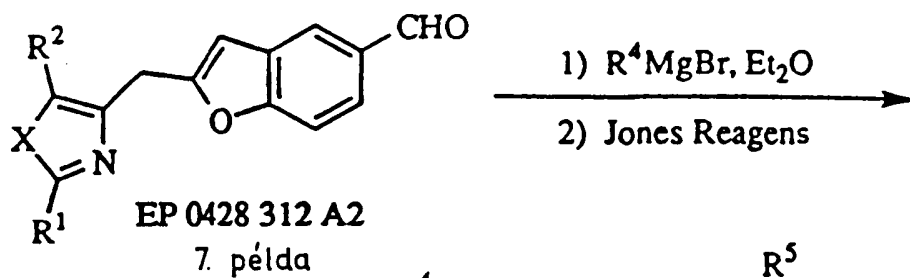


7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat

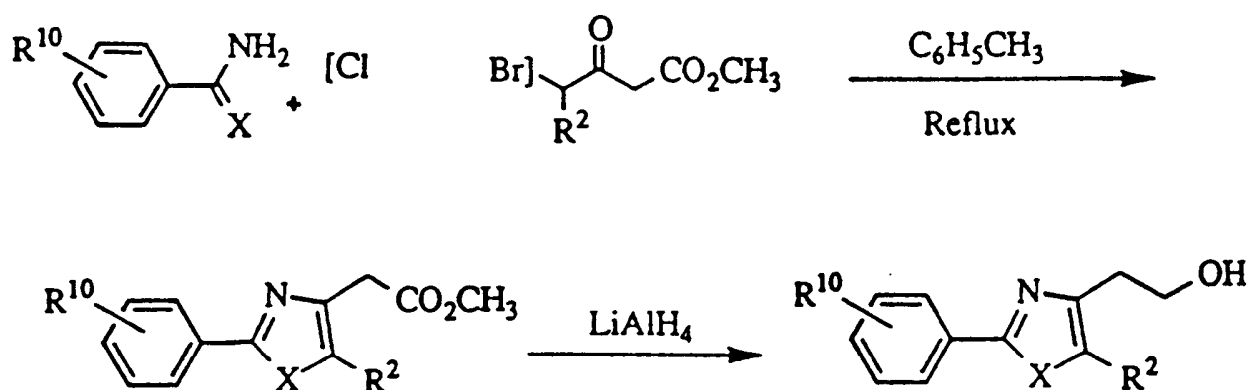
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



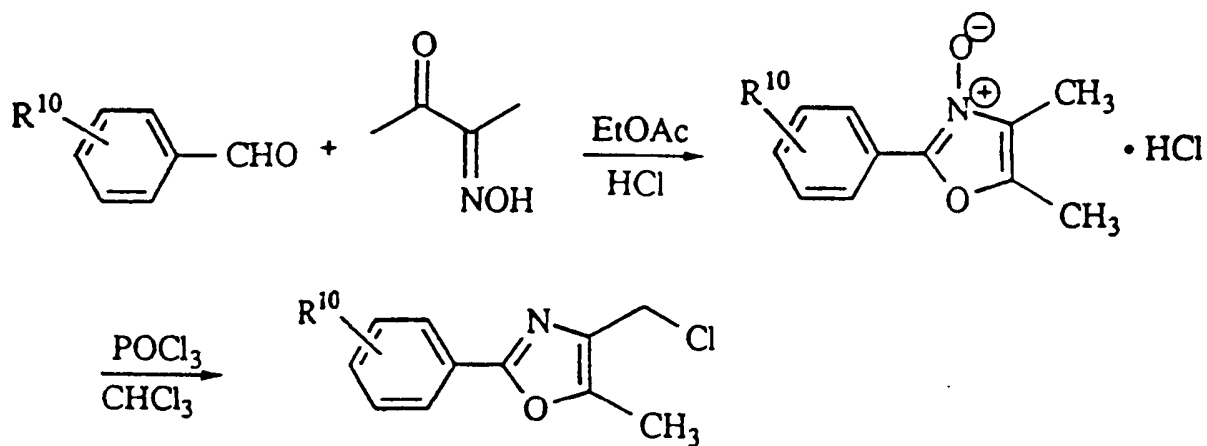
P₉₆₀₃₁₈₅

8/9

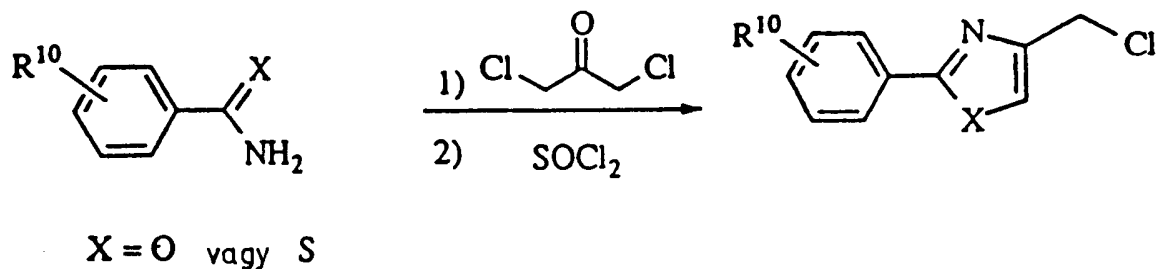
9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat



11. reakcióvázlat



12. reakcióvázlat

