

2022/97

77603

63.804/SM

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

Triaril-etilén származékok felhasználása oszteoporózis kezelésében és

megelőzésében

Hoechst Marion Roussel, Inc., Cincinnati, Ohio, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1995. október 27.

Elsőbbségei: 1994. november 29. (08/346,111) US; és

1995. október 11. (08/531,885) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/13873

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/16646

A találmány tárgya ~~kezelési módszer~~ a csontszövet veszteség vagy oszteoporózis kezelésére, oly módon, hogy a betegnek hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet (II) általános képletű vegyületet, (III) általános képletű vegyületet vagy (IV) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

A valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol R és R₁ hidrogénatom vagy alkilcsoport; és G = HN-, H₃CN-, CH₂ csoport vagy oxigénatom;

m = 4-12;

w

R₂ hidrogénatom, alkil-, alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R₃ hidrogénatom, alkil-, alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy -Y(CH₂)_pA₁ csoport, ahol A₁ (d), (e) vagy (c) csoport, ahol R₄ és R₅ hidrogénatom vagy alkilcsoport; G₁ = HN-, H₃CN-, CH₂ csoport vagy oxigénatom; és p = 4-12;

X klóratom vagy brómatom;

Y oxigénatom vagy NH csoport

és a vegyület gyógyászati lag elfogadható sóit adjuk. *tartalmazó*

A találmány a (III) és a (IV) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászati lag elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítményekre is vonatkozik

Burrows

Jellemző képlet: (I), (II), (III), (IV); (d), (e), (c)

63.804/SM

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-923

1067

1997 MAJ 2 8.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A

Triaril-etilén származékok felhasználása oszteoporózis kezelésében és

megelőzésében alkalmazás

gyógyszerkészítmények előállítására

Hoechst Marion Roussel, Inc., Cincinnati, Ohio, Amerikai Egyesült Államok

Feltaláló: BITONTO Alan Joseph, Maineville, Ohio, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1995. október 27.

Elsőbbségei: 1994. november 29. (08/346,111) US; és

1995. október 11. (08/531,885) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/13873

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/16646

A technika állása

A találmány triaril-etilén származékok felhasználási módszerére vonatkozik az oszteoporózis vagy csontszövet veszteség kezelésére vagy megelőzésére. Az oszteoporózis a fejlett országokban súlyos probléma. Az oszteoporózis kifejezést gyakran különböző klinikai állapotok leírására használják. Az

oszteoporózist először olyan szindróma leírására használták, mely a posztmenopauzás nők gerinctöréshez vezető állapotát jellemzi F. Albright és munkatársai, J. Am. Med. Assoc. 116, 2465-2474 (1941). A félreérthetőségek tisztázására a csontszövet vesztes vagy oszteopenia kifejezést használják a törés nélkül előforduló csonttömeg vagy csontsűrűség vesztes klinikai leírására.

Az oszteoporózis legelterjedtebben a poszt menopauzás állapottal és az életkorral kapcsolatos csonttömeg veszteséssel hozható kapcsolatba. Az oszteoporózist vagy csonttömeg vesztesést másodsorban bizonyos gyógyszerek és betegségek is kiválthatják; ilyen tényezők a kortikoszteroidok, az antikonvulzánsok, az alkohol, a melabszorpciós szindrómák, a primer epecirózis, a myeloma, a thalassemia, a thyrtóxiózis, a Cushing szindróma, a Turner szindróma és a primer hiperparathyroidizmus.

A találmány tárgya

A találmány triaril-etilén származékok felhasználási módszerére vonatkozik, a csontszövet vesztes vagy oszteoporózis kezelésére és megelőzésére.

A találmány tárgya módszer a csontszövet vesztes vagy oszteoporózis kezelésére vagy megelőzésére, oly módon, hogy hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy annak valamely gyógyszerileg elfogadható sóját adjuk a betegnek, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport és

G jelentése HN csoport, H₃CN csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom;

m jelentése 4-12;

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxycsoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;



R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szématomszámú alkilcsoport, 1-4 szén-atomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely $-Y(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol a képletben A_1 jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport;

G_1 jelentése HN csoport, H_3CH csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom; és

p jelentése 4-12;

X jelentése klóratom vagy brómatom;

Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport.

A találmány tárgya továbbá módszer a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére vagy megelőzésére oly módon, hogy a betegnek hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (II) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati lag elfogadható sóját adjuk, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

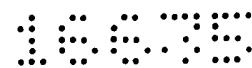
R és R_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport; és

G jelentése HN csoport, H_3CN csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;

m jelentése 4-12;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szématomszámú alkilcsoport, 1-4 szén-atomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely $-Y(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol a képletben A_1 jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol



R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport;

G_1 jelentése HN csoport, H_3CH csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;
és

p jelentése 4-12;

X jelentése klóratom vagy brómatom;

Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport.

A találmány tárgya módszer a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére vagy megelőzésére oly módon, hogy a betegnek hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (III) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport; és

G jelentése HN csoport, H_3CN csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;

w jelentése 2-3;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely $-Y(CH_2)_zA_1$ képletű csoport, ahol a képletben A_1 jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport;

G_1 jelentése HN csoport, H_3CH csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;
és

z jelentése 2-3;

X jelentése klóratom vagy brómatom.

A találmány tárgya továbbá módszer a csontszövet vesztés vagy oszteoporózis kezelésére oly módon, hogy a betegnek hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (IV) általános képletű vegyületet vagy annak valamely gyógyszerkészítményként elfogadható sóját adjuk, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; és

G jelentése HN csoport, H₃CN csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom;

w jelentése 2-3;

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxycsoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxycsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely -Y(CH₂)_zA₁ képletű csoport, ahol a képletben A₁ jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

G₁ jelentése HN csoport, H₃CH csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom; és

z jelentése 2-3;

X jelentése klóratom vagy brómatom.

A találmány tárgya továbbá orális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmény, amely hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (III) vagy (IV) általános képletű vegyületet vagy annak valamely gyógyszerkészítményként elfogadható sóját tartalmaz, ahol a képletben

lános képletű vegyületet egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivő- vagy hígítóanyaggal együtt tartalmaz.

A találmány részletes leírása

A jelen leírásban használt „1-4 szénatomszámú alkilcsoport” kifejezés alatt telített, egyenes vagy elágazó szénhidrogén csoportokat értünk, melyek 1-4 szénatomot foglalnak magukban. Ilyen csoportok a metilcsoport, az etilcsoport, a propilcsoport, az izopropil-csoport, az n-butil-csoport, az izobutil-csoport, a t-butil-csoport és hasonló csoportok.

A „” jel olyan kötésekre vonatkozik, melyek sztereokémiaiilag nem meghatározottak.

A leírásban használt „halogén” kifejezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot értünk.

A leírásban használt „1-4 szénatomszámú alkoxics csoport” kifejezés alatt 1-4 szénatomszámú oxocsoportot hordozó alkilcsoportot értünk, beleértve ebbe a metoxics csoportot, az etoxics csoportot, az n-propoxi-csoportot, az n-butoxi-csoportot, az izo-propoxi-csoportot, az izo-butoxi-csoportot, a t-butoxi-csoportot és hasonló csoportokat.

A leírásban használt „hidroxil” vagy „hidroxilcsoport” kifejezés alatt -OH csoportot értünk.

A „(CH₂)_n” kifejezés alatt 2-12 szénatomszámú egyenes láncú alkilén-csoportokat értünk, így például az etilcsoportot, a propilcsoportot, a butilcsoportot, a pentilcsoportot, a hexilcsoportot, a heptilcsoportot, az oktilcsoportot, a nonilcsoportot, a decilcsoportot, az undecilcsoportot és a dodecilcsoportot.

A „(CH₂)_m” kifejezés alatt egyenes láncú 4-12 szénatomszámú alkilén-csoportokat értünk, így például butilcsoportot, a pentilcsoportot, a hexilcsoportot,



tot, a heptilcsoportot, az oktilcsoportot, a nonilcsoportot, a decilcsoportot, az undecilcsoportot és a dodecilcsoportot.

A „(CH₂)_p” kifejezés alatt 4-12 szénatomszámú egyenes láncú alkilén-csoportokat értünk, így például a butilcsoportot, a pentilcsoportot, a hexilcsoportot, a heptilcsoportot, az oktilcsoportot, a nonilcsoportot, a decilcsoportot, az undencilcsoportot és a dodecilcsoportot.

A „(CH₂)_w” kifejezés alatt egyenes láncú 2-3 szénatomszámú alkilén-csoportot értünk, így például az etilcsoportot és a propilcsoportot.

A „(CH₂)_z” kifejezés alatt egyenes láncú 2-3 szénatomszámú alkilén-csoportot értünk, így az etilcsoportot és a propilcsoportot.

A leírásban használt „gyógyászatilag elfogadható addíciós só” kifejezés alatt akár savaddíciós sót, akár bázisaddíciós sót is érthetünk.

A „gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók” kifejezés alatt bármely nem mérgező szerves vagy szervetlen sav az (I) általános képletű bázissal vagy annak intermedierjével képzett addíciós sóját értjük. Ilyen szervetlen savak, melyek alkalmas sókat képeznek a sósav, a hidrogén-bromid, a kénsav és a foszforsav, továbbá a sav fémsók, így a nátrium-monohidrogén-ortofoszfát vagy a kálium-hidrogén-szulfát. Alkalmas szerves savak a mono-, di- és tri-karbonsavak. Ilyen savak például az ecetsav, a glikolsav, a tejsav, a piruvinsav, a malonsav, a borostyánkősav, a glutársav, a fumársav, az almasav, a borkősav, a citromsav, az aszkorbinsav, a maleinsav, a hidroximaleinsav, a benzoésav, a hidroxibenzoésav, a fenol-ecetsav, a fahéjsav, a szalicilsav, a 2-fenoxibenzoésav, és a szulfonsavak, így a poluol-szulfonsav, a metán-szulfon sav és a 2-hidroxietán-szulfonsav. Akár a mono- vagy di-sav sók is adott esetben képezhetők, így ezek a sók akár hidratált vagy vízmentes szubsztanciák formájában fordulhatnak elő.

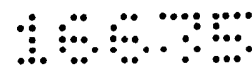


Az (I) általános képletű, a (II) általános képletű, a (III) általános képletű és a (IV) általános képletű vegyületek geometriai izomerjeik formájában léteznek. A jelen bejelentésben az (I) általános képletű, a (II) általános képletű, a (III) általános képletű és a (IV) általános képletű vegyületek leírásába beleértjük azok specifikus geometriai izomerjeit is. A specifikus geometriai izomerek önmagában ismert módon, így szilikagél kromatográfiásan, reverz fázisú abszorbensen történő kromatográfiás eljárással vagy frakcionált átkristályosítással elválaszthatók és kinyerhetők. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a Cahn-Ingold-Prelog féle (E)- és (Z)- jelölésű (I) általános képletű, (II) általános képletű, (III) általános képletű és (IV) általános képletű izomerek természetete az Y, X, m, w, p, z, A, A₁, R₂ és R₃ szubsztituensek természetétől függ. A szakember számára ugyancsak nyilvánvaló, hogy azok az (I) általános képletű vegyületek vagy (II) általános képletű vegyületek, melyekben az R₃ szubsztituens jelentése -Y(CH₂)_pA₁ és p = n és A = A₁, nem képeznek geometriai izomereket. Hasonlóan a (III) általános képletű vagy a (IV) általános képletű vegyületek, melyekben R₃ szubsztituens jelentése -NH(CH₂)_zA₁ és w = z és A = A₁, ugyan csak nem képeznek geometriai izomereket.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek és a (II) általános képletű vegyületek esetében m jelentése 4-12. A (III) általános képletű vegyületek és a (IV) általános képletű vegyületek esetében w jelentése 2-3. Könnyen belátható, hogy azoknak a vegyületeknek az előállítási leírása, amelyek abban különböznek az (I) általános képletű vegyületektől és a (II) általános képletű vegyületektől, hogy a (CH₂)_m csoport helyett (CH₂)_n csoport van jelen és n értéke 2-12, az (I) általános képletű vegyületek, a (II) általános képletű vegyületek, a (III) általános képletű vegyületek és a (IV) általános képletű vegyületek előállítási eljárásába beleértendők.

A találmány szerinti kiemelt vegyületek az alábbiak:

- (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(8-dietil-amino-oktotoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(8-dietil-amino-oktotoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(10-dietil-amino-dezoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(10-dietil-amino-dezoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(11-dietil-amino-undezoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(11-dietil-amino-undezoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(12-dietil-amino-dodezoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(12-dietil-amino-dodezoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(3-dietil-amino-propil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(3-dietil-amino-propil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
- (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;



(Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
(E)-1-[4-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-bróm-etilén;
(Z)-1-[4-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-bróm-etilén;
(E)-1-[4-(3-dietil-amino-propil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-bróm-etilén;
(Z)-1-[4-(3-dietil-amino-propil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-bróm-etilén;
(E)-1-[4-(4-dietil-amino-buttil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-bróm-etilén;
(Z)-1-[4-(4-dietil-amino-buttil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-bróm-etilén;
1,1-bisz-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-2-fenil-2-klór-etilén;
(E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén;
(Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén;
(E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(3-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén;
(Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(3-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén;
(E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-1-fenil-2-(4-hidroxi)-fenil-2-
-klór-etilén;
(Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-1-fenil-2-(4-hidroxi)-fenil-2-
-klór-etilén;
(E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-1-fenil-2-(3-hidroxi)-fenil-2-
-klór-etilén;
(Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-1-fenil-2-(3-hidroxi)-fenil-2-
-klór-etilén;
(E)-1-[4-(4-etil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
(Z)-1-[4-(4-etil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
(E)-1-[4-(4-metil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
(Z)-1-[4-(4-metil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
(E)-1-[4-(4-propil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
(Z)-1-[4-(4-propil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;



(E)-1-[4-(4-dimetil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-dimetil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén;
 (E)-1-[4-(4-dipropil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-dipropil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén;
 (E)-1-[4-(4-dimetil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-fenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-dimetil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-fenil-2-klór-etilén;
 (E)-1-[4-(4-dipropil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-fenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-dipropil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-fenil-2-klór-etilén;
 (E)-1-[4-(4-(piperidin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-(piperidin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (E)-1-[4-(4-(piperazin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-(piperazin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (E)-1-[4-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (E)-1-[4-(4-(4-morfolin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-(4-morfolin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (E)-1-[4-(4-(pirrolidin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén;
 (Z)-1-[4-(4-(pirrolidin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket és (II) általános képletű vegyületeket, melyeknek képletében X jelentése oxigénatom, az A reakcióvázlatban leírtak szerint állíthatjuk elő. Valamennyi szubsztituens, hacsak másképp nem jelezzük, a fentiekben már definiált. A reagansek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

Az A reakcióvázlat a műveletében valamely (1) szerkezetű triaril-etilént klórozva vagy brómozva a (2) szerkezetű halo-triaril-etilént kapjuk.



Az (1) szerkezetű triaril-etilén képletében R_8 jelentése hidrogénatom, valamely ω -halo-alkil-csoport, $Z(\text{CH}_2)_m$ -csoport, melyben Z jelentése adott esetben klóratom, brómatom vagy jódatom és m jelentése a végtermék képletébe foglalt értéknek felel meg, vagy valamely alkalmas hidroxici-csoport védőcsoport; R_6 jelentése R_2 jelentésénél megadott vagy R_6 jelentése valamely alkalmas hidroxici-csoportot védő csoport, melyet hasítva az (I) általános képletű vegyületet és a (II) általános képletű vegyületet kapjuk, melynek képletében R_2 jelentése hidroxici-csoport; R_7 jelentése az R_3 jelentésénél megadott vagy R_7 jelentése valamely alkalmasan védett hidroxici-csoport, melyet hasítva az (I) általános képletű vegyületet és a (II) általános képletű vegyületet kapjuk, melynek képletében R_3 jelentése hidroxici-csoport vagy az (I) általános képletű vegyület, a (II) általános képletű vegyület előállításánál során valamely intermediert nyújt, ahol a képletben R_3 jelentése $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ képletű csoport, ahol $p = m$ és $A = A_1$; vagy R_7 jelentése valamely alkalmas hidroxici-csoport védőcsoport, melyet egymás utánban eltávolítva az (I) általános képletű és a (II) általános képletű vegyületek előállításánál során intermedierekhez jutunk, melynek képletében R_3 jelentése $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m-től eltérő és A jelentése azonos A_1 -el vagy A jelentése A_1 -től eltérő, vagy R_3 jelentése $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ képletű csoport, ahol $p = m$ -mel és A jelentése A_1 -től eltérő. A megfelelő hidroxici védőcsoportok szelekciója, felhasználása, eltávolítása és egymás utáni hasítása, így a benzilcsoport, a p-metoxi-benzil-csoport, a metilcsoport, a t-butil-dimetil-szilil-csoport és acetyl-csoport vonatkozásában egyebek között a Protecting Groups in Organic Synthesis (T. Greene) irodalmi helyen ismertett.



Az (1) szerkezetű megfelelő triaril-etilént például molfeleslegű klóratommal, brómatommal, N-klór-szukcinimiddal vagy N-bróm-szukcinimiddal reagáltatjuk valamely alkalmas oldószerben, így kloroformban, klór-benzolban vagy diklór-metánban. A reakciót szobahőmérséklet és az oldószer reflux hőmérséklete közötti értéken hagyjuk. 1-72 órás keverés után a terméket elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk. A reakcióelegyet például csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott terméket kromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk megfelelő szerves eluenst alkalmazva. A kapott anyagot tovább tisztítjuk, kívánt esetben valamely szerves oldószerből történő átkristályosítás után a (2) szerkezetű halo-triaril-etilénhez jutunk.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy ha a (2) szerkezetű halo-triaril-etilén az (1) szerkezetű triaril-etilén származéka, melynek képletében R_8 jelentése valamely alkalmas hidroxivédőcsoport, a védőcsoport eltávolítása a b művelet végrehajtása előtt történik. Ha a (2) szerkezetű halo-triaril-etilén olyan (1) szerkezetű triaril-etilénből vezethető le, melynek képletében R_8 jelentése valamely alkalmas védőcsoport és R_7 jelentése valamely alkalmas hidroxivédőcsoport, a védőcsoportot akár a b művelet előtt távolítjuk el vagy egymás utánban hasítjuk. Ha a védőcsoportokat egymás utánban hasítjuk, intermediereket kapunk az (I) általános képletű és (II) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknek képletében R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m-től eltérő és A jelentése A_1 jelentésével azonos vagy A jelentése A_1 -től eltérő, és ahol R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p = m-mel és A jelentése A_1 -től eltérő.

Az A reakcióvázlat b műveletében a (2) szerkezetű halo-triaril-etilént valamely megfelelő dihalo-alkánnal reagáltatva a (3) szerkezetű ω -halo-alkoxi-triaril-etilént kapjuk.

A $Z(\text{CH}_2)_m\text{Z}_1$ képletű megfelelő dihalo-alkánban Z és Z_1 jelentése egymástól függetlenül klóratom, brómatom vagy jódatom és m jelentése az (I) általános képletű és a (II) általános képletű végtermék képletében foglalt értéknek felel meg.

A (2) szerkezetű halo-triaril-etilént például 1,1-10-szeres moláris feleslegű megfelelő dihalo-alkánnal reagáltatjuk. A reakciót valamely alkalmas bázis, így nátrium-etoxid, nátrium-metoxid, kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid, és nátrium-karbonát jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót valamely oldószerben, így etanolban, metanolban, tetrahidrofuránban, aceto-nitrilben, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban végezzük. A reakció hőmérséklete 0°C és az oldószer forráspontja közötti érték. Azoknak a (2) szerkezetű vegyületeknek az esetében, melyeknek képletében R_8 jelentése hidrogénatom és R_7 jelentése hidroxici-csoport, 1,1 molekvivalens megfelelő dihalo-alkánt használunk és valamely megfelelő bázist alkalmazunk az (I) általános és (II) általános képletű vegyületek előállításánál, ahol R_7 jelentése hidroxici-csoport. Azoknak a (2) szerkezetű vegyületeknek az esetében, melyeknek képletében R_8 jelentése hidrogénatom és R_7 jelentése hidroxici-csoport, 2-10 molekvivalens megfelelő dihalo-alkánt és valamely alkalmas bázist használunk és ily módon bisz- ω -halo-alkoxi-triaril-etilént kapunk, mely vegyület intermediere az (I) általános képletű és (II) általános képletű vegyületek előállítási eljárásának, melyeknek képletében R_3 jelentése $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ képletű csoport, ahol p jelentése azonos



m-mel és A jelentése azonos A_1 -el. A (3) szerkezetű ω -halo-alkoxi-triaril-etilént adott esetben a reakcióelegyből bepárlással és extrakcióval elkülöníthetjük és adott esetben önmagában ismert módon, így kromatográfiásan vagy átkristályosítással tisztítjuk.

Az A reakcióvázlat c műveletében a (3) szerkezetű ω -halo-alkoxi-triaril-etilént valamely megfelelő aminnal ($HNRR_1$) reagáltatjuk, ahol a megfelelő amin képletében R és R_1 jelentése a fentiekben megadott, ilyen vegyület egyebek között a morfolin, a piperidin, a piperazin, a 4-metil-piperazin vagy a pirrolidin és így módon a (4) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilénhez jutunk.

A (2) szerkezetű ω -halo-alkoxi-triaril-etilént például nagy molfeleslegű megfelelő aminná reagáltatjuk valamely oldószerben, így etanolban, metanolban, vízben vagy etanol/víz elegyben vagy metanol/víz elegyben. Az amin nagy moláris feleslege esetében az amin bázisként működik és így módon megakadályozza sav felszabadulását a reakcióban. A reakciót adott esetben valamely alkalmas katalizátor, például kálium-jodid jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót nyomásálló edényben hajtjuk végre megelőzve az illékony aminok eltávozását. A reakcióelegyet 40°C - 100°C értékre melegítjük. Azoknak a (3) szerkezetű vegyületeknek az esetében, melyeknek képletében R_7 jelentése valamely ω -halo-alkoxi-csoport, további megfelelő amint adagolunk és így módon bisz- ω -amino-alkoxi-triaril-etilént kapunk, mely az (I) általános képletű vegyület és a (II) általános képletű vegyület körébe tartozik, ahol a képletben R_3 jelentése $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m-mel azonos és A jelentése A_1 -el azonos. A kapott terméket adott esetben elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk. A reakcióelegyet például csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott terméket jól ismert technikákat használva, így sókép-

zéssel, kromatográfiásan valamely alkalmas eluáló oldószerrel vagy valamely alkalmas szerves oldószerből történő átkristályosítással tisztítjuk.

Az A reakcióvázlat a műveletét adott esetben a b és a c művelet előtt vagy után hajtjuk végre.

Az A reakcióvázlat kívánt esetben elvégzett d műveletében a (4) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilént, melynek képletében R_6 vagy R_7 jelentése valamely védett hidroxci-csoport, adott esetben hasítva az (5) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilént kapjuk, melynek képletében R_2 vagy R_3 vagy R_2 és R_3 jelentése az (I) általános képletű és a (II) általános képletű végterméknek megfelelő hidroxci-csoport. Mint az a szakember számára nyilvánvaló, az (I) általános képletű és a (II) általános képletű vegyületek képletében, amelyekben R_3 jelentése hidroxci-csoport, az A reakcióvázlat szerinti egymás utáni műveleteket hajtjuk végre és a vegyületeket az (I) általános képletű és a (II) általános képletű vegyületek előállítási intermediereként használjuk, melyeknek képletében R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m-től eltérő és A jelentése A_1 -el azonos vagy A jelentése A_1 -től eltérő vagy amelyek képletében R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m-mel azonos és A jelentése A_1 -től azonos.

A megfelelő hidroxci-csoportot védő csoportok szelekciója, felhasználása, eltávolítása és szekvenciális hasítása a szakirodalomból jól ismert és azt egyebek között a Protecting Groups in Organic Synthesis (T. Greene) irodalmi hely ismerteti.



Az A reakcióvázlat e műveletében a (4) vagy (5) képletű ω -amino-alkoxi-triaril-etilén izomereket elválasztva a (4) vagy (5) képletű (E)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilént és a (4) vagy (5) képletű (Z)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilént kapjuk.

Az (5) képletű vegyületek izomerjeit például elválaszthatjuk és nagy nyomású folyadékkromatográfiával vagy só átkristályosítással tisztíthatjuk és ily módon az (E)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilénhez és a (Z)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilénhez jutunk.

A (E)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilén gyógyászatilag elfogadható sóit vagy a (Z)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilén gyógyászatilag elfogadható sóit további műveletben alakíthatjuk ki, mint az a szakirodalomból jól ismert.

A következő példákban az A reakcióvázlatban ismertetett jellegzetes szintézisekre adunk példákat. Ezekben a példákban találmányunkat csupán bemutatjuk anélkül, hogy igényünket azokra korlátoznánk. A példákban használt kifejezések jelentése az alábbi: „kg” jelentése kilogramm; „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „mol” jelentése mol; „ml” jelentése milliliter; „L” jelentése liter; „°C” Celsius fok; „R_f” jelentése retenciós faktor; „mp” jelentése olvadáspont; „HPLC” jelentése nagynyomású folyadék-kromatográfia.

1. példa

(E és Z)-1-[(4-hidroxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

0,90 g (3,31 mmol) (E és Z)-1-[(4-hidroxi)-fenil]-1,2-difenil-etilént [Cacchi és munkatársai, *Tet. Lett.* **25**, 3137-3140 (1984)] és 0,486 g (3,64 mmol) N-klór-szukcinimidet 20 ml kloroformban reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk és 48 keresztül keverjük. Az elegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk és szilikagélen kromatografálva 20% etil-acetát/hexán



eluenst alkalmazva a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd formában. Olvadáspont: 127-129°C.

2. példa

(E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

15,0 g (49,0 mmol) (E és Z)-1-[4-(4-hidroxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 35 g (200 mmol) 4-bróm-1-klór-butánt 250 ml etanolban reagáltunk. Az elegyhez 2,75 g (50,0 mmol) nátrium-metoxidot adunk. Az elegy hőmérsékletét ezután inert atmoszférában reflux értékre állítjuk. 5 órán át gőzfürdőn történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot dietil-éter és 10%-os nátrium-hidroxid rendszerben kirázzuk. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyületet kapjuk, melyet a következő műveletben további tisztítás nélkül használunk fel.

3. példa

(E és Z)-1-[4(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

19,0 g (47,8 mmol) (E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 20 ml (193 mmol) dietil-amint és 100 ml etanolt reagáltatunk. A reakcióelegy hőmérsékletét 80°C értéken tartjuk 48 órán keresztül. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük és óvatosan a túlnyomást feloldjuk. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot butanonban oldjuk és 9,0 g (47 mmol) citromsavat adagolunk. Szűrés után a vegyületek citromsavas sóit kapjuk izomer keverék formájában. Az (E és Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsavas sóit (1,5 g) 1/1 térfogat arányú acetonitril/víz rendszerben oldjuk és a pH-t 2 molos vizes nátrium-hidroxid oldattal 9-es értékre állítjuk. Az elegyet ezután



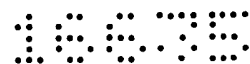
kloroformból kirázzuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradék formájában kapjuk az izomerek keverékét. Az izomereket HPLC-n elválasztjuk, 90 mg per injektálással Waters and Associates mikroporazil oszlopot használva (19 mm - 300 mm), 80/20/0,2 térfogatarányú kloroform/hexán/trietil-amin eluenst alkalmazva 15 ml/perc értéknél a (Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént kapjuk.

3.1 példa

(E és Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-hidroklorid só előállítása

347 g (1,75 mol) 4-hidroxi-benzofenont és 3,5 liter metanolt elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét 50°C-ra emeljük és az oldathoz 718 ml (21 tömeg%-os, 1,92 mol) nátrium-etanolát etanolos oldatát adjuk 20 perc alatt. Az elegy hőmérsékletét refluxra emeljük és 30 perc alatt 600 g (3,5 mol) 1-bróm-4-klór-butánt adagolunk. 18 óra elteltével az elegyet lehűtjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékhoz 5 liter etil-acetátot adva szilárd terméket kapunk. Szűrés és a szűrlet vizes 10%-os nátrium-hidroxid oldattal történő extrakciója, majd vizes telített nátrium-klorid oldattal történő extrakciója után a kapott szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után 4-(4-klór-butoxi)-benzofenont kapunk.

740 g (1,59 mol) 4-(4-klór-butoxi)-benzofenont, 3,7 liter dietil-amint és 50 g kálium-jodidot 3,7 liter vízben reagáltatunk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 19 óra elteltével a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és vizes párlási maradékot kapunk. A vizes párlási maradékot etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes 10%-os sósav



oldattal kirázzuk és a savas vizes fázist elválasztjuk. A savas vizes fázisokat etil-acetáttal egyesítjük. Ezután lassan vizes 10%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk addig, amíg a vizes fázis pH értéke a 9-es értéket el nem éri. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, vízzel kirázzuk, majd vizes telített nátrium-klorid oldattal extrahálunk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után 4-(4-dietil-amino-butoxi)-benzofenont kapunk.

400 g (1,13 mol) 4-(4-dietil-amino-butoxi)-benzofenont 4 liter tetrahidrofuránnal elegyítünk. Az oldathoz 1,1 liter (2,0 molos tetrahidrofurános oldat, 2,2 mol) benzil-magnézium-kloridot adunk 30 perc alatt. 1 óra elteltével az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 2 óra után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük. Ezután óvatosan 4 liter vizes telített nátrium-klorid oldatot adagolunk és csapadékot kapunk. A reakciókeveréket szűrjük, tetrahidrofuránnal megtörjük és a szűrletet vizes telített nátrium-klorid oldattal kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot adunk. A párlási maradékot butanonnal elegyítjük és 250 g (1,3 mol) citromsavat adagolva hűtés után szilárd terméket kapunk. A szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk és szárítás után 1-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil-1,2-difenil-etanol-citrát sót kapunk.

550 g (0,90 mol) 1-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil-1,2-difenil-etanol-citrát sót és 2,2 liter vizet elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét 75°C értékre állítjuk. Miután az oldat képződés befejeződött, az oldat hőmérsékletét 10°C értékre állítjuk. A pH értéket vizes 25%-os nátrium-hidroxiddal 10,0 értékre állítjuk. Ezután háromszor dietil-éterrel extrahálunk. A szerves fázisokat egyesítjük és vízzel, továbbá vizes telített nátrium-klorid oldattal extrahálunk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepár-



lás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot 1 liter metanollal felvesszük és vizes 3 molos 2,2 liter térfogatú sósav oldattal elegyítjük. Az elegy hőmérsékletét reflux hőmérsékletre állítjuk. 2 óra elteltével desztillációval a metanol legnagyobb részét eltávolítjuk és hűtés után a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartjuk 18 órán keresztül, ezután a pH-t 25%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal 10-es értékre állítjuk oly módon, hogy a reakcióelegy hőmérsékletét 20°C értéken tartjuk. Ezután a reakcióelegyet háromszor dietil-éterrel kirázzuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal kirázzuk. A szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot 3,2 liter metanolban felvesszük és metanolos sósav oldatot adunk addig, míg a Congo Red papír nedvesítve pozitív értékkel jelzi a savfelesleget. Az elegyet ezután csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékhoz jutunk, melyhez kétszer kloroformot adunk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után (E és Z)-1-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil-1,2-difenil-etilén-sósavas sót kapunk.

449 g (0,9 mol) (E és Z)-1-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil-1,2-difenil-etilén-sósavas sót 1,6 liter kloroformmal elegyítünk. Az oldathoz hideg (5°C) 3,18 kg széntetrakloridban elkészített 68,4 g (0,96 mol) klór oldatot adunk. Az adagolást 20 perc alatt végezzük oly módon, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 20°C érték alatt maradjon. 18 óra elteltével az elegy hőmérsékletét reflux értékre emeljük. 2 óra után az elegyet szobahőmérsékletig hűtjük, csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

3.2 példa

(E és Z)-1-[4-(4-dietil-amono-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-hidro- klorid só előállítása

8 kg (57,6 mol) 4-hidroxi-benzofenont, 8 kg (57,6 mol) kálium-karbonátot és 8,383 kg (48,9 mol) 1-bróm-4-klór-butánt 40 liter acetonnal elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 20 óra elteltével a reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük. A szűrőleplenyt acetonnal mossuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után 4-(4-klór-butoxi)-benzofenont kapunk.

8,1 kg (13,47 mol) 4-(4-klór-butoxi)-benzofenont 60 liter tetrahidrofuránal elegyítünk. Az elegyhez ezután 21 liter 1,67 molos benzil-magnézium-klorid oldatot adunk tetrahidrofuránban (35 mol). Az adagolást 2,5 óra időtartam alatt végezzük el. 2 óra elteltével óvatosan vizes telített 9 liter térfogatú ammónium-klorid oldatot adunk 1 óra leforgása alatt és ily módon csapadék képződik. A reakcióelegyet szűrjük, tetrahidrofuránnal mosunk és a szűrletet vizes telített nátrium-klorid oldattal kirázzuk. Az elválasztott szerves fázist csökkentett nyomáson bepárolva 1-(4-klór-butoxi)-fenil-1,2-difenil-etanolt kapunk.

17,0 kg (20,2 mol) 1-(4-klór-butoxi)-fenil-1,2-difenil-etanolt 30 liter metanollal elegyítünk. Az elegyhez 40 liter vizes 3 molos sósav oldatot adunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 2 óra elteltével metanol túlnyomó többségét desztillációval eltávolítjuk és a vizes reakcióelegyet lehűtjük. Ezután kloroformmal extrahálunk. A szerves fázist vizes telített nátrium-karbonát oldattal kirázzuk és a szerves fázist elválasztva csökkentett nyomáson végzett bepárlás után (E és Z)-1-(4-klór-butoxi)-fenil-1,2-difenil-etilént kapunk.

20,2 mol (E és Z)-1-(4-klór-butoxi)-fenil-1,2-difenil-etilénhez 60 liter kloroformot adunk. Ezután az elegyhez 7 kg (52,4 mol) N-klór-szukcinimidet adunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 18 óra után az elegyet szobahő-



mérsékletre hűtjük és vizet adagolunk. A szerves fázist elválasztjuk és vizes nátrium-karbonát oldattal extrahálunk. A szerves fázist elválasztjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után (E és Z)-1-(4-klór-butoxi)-fenil-2-klór-1,2-difenil-etilént kapunk.

20,2 mol (E és Z)-1-(4-klór-butoxi)-fenil-2-klór-1,2-difenil-etilént, 25 liter (241,7 mol) dietil-amint és 3,5 kg (21,1 mol) kálium-jodidot 15 liter vízben reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 18 óra elteltével a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott vizes párlási maradékot etil-acetáttal kétszer kirázzuk. A szerves fázist csökkentett nyomáson bepároljuk és a párlási maradékot 50 liter acetonnal elegyítjük. Ezután 8 kg citromsav 40 liter acetonban elkészített oldatát adjuk az elegyhez. Melegítéssel oldatot alakítunk ki, melyet lehűtve abból szilárd részecskék válnak ki. A szilárd részecskéket szűréssel elkülönítjük, acetonnal mossuk és szárítás után (E és Z)-1-(4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil)-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsavas sót kapunk.

15,1 kg (24,1 mol) (E és Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav sót, 3,0 kg (75 mol) nátrium-hidroxidot és 20 liter vizet elegyítünk. A reakcióelegyet ezután etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk és 78°C hőmérsékleten azeotróposan szárítjuk. A szerves fázis hőmérsékletét 11°C értékre állítjuk és sósav gázt adagolunk addig, míg savas oldatot nem kapunk. Az elegy csökkentett nyomáson történő bepárlása után a cím szerinti vegyülethez jutunk.



4. példa

(E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só

(19) előállítása

164,7 g (0,86 mmol) citromsavat és 3 ml etanolt elegyítünk és az elegyet a szilárd részecskék feloldódásáig melegítjük. Ezután 372,6 mg (0,86 mmol) (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént 3 ml meleg etanolban oldunk és a fentiek szerint elkészített citromsav oldathoz adjuk keverés közben. Az elegy hőmérsékletét 4°C értékre állítjuk és azt 18 órán keresztül állni hagyjuk. Szűrés után a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd formában. Olvadáspont: 127-130°C.

4.1 példa

(E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só

előállítása

0,45 mol (E és Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-sósavas sót 2 liter tetrahidrofuránnal elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk be. 1 óra elteltével az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és szilárd anyagot kapunk. A szilárd terméket szűréssel összegyűjtjük és szárítjuk. A szilárd anyagot 420 ml tetrahidrofuránnal elegyítjük. 24 óra elteltével a reakcióelegyet még forrón szűrjük, a szűrőleplenyt tetrahidrofuránnal mossuk és szárítás után (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-hidroklorid sót kapunk; olvadáspont: 188-190°C.

138,4 g (0,294 mol) (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén hidroklorid sót és diklórmetánt elegyítünk. Az elegyhez keverés közben 12,8 g nátrium-hidroxid 100 ml vízben elkészített oldatát adjuk. 30 perc után a fázisokat elválasztjuk és a vizes fázist diklór-metánnal kirázzuk. A szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyo-



máson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot 1 liter acetonnal elegyítjük. Szűrünk és a szűrletet 56,5 g (0,294 mol) citromsav oldatot tartalmazó 2 liter acetonnal elegyítjük. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten állni hagyjuk és szilárd anyag válik ki. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, a szűrőlepenyt acetonnal mossuk és szárítás után a cím szerinti vegyülethez jutunk szilárd formában; olvadáspont 133-135°C.

4.2 példa

(E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só előállítása

21,5 mol (E és Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén sósavas sót 75 liter tetrahidrofuránnal elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét reflux hőmérsékletre állítjuk. 1 óra elteltével hűtünk 30°C értékre és szilárd terméket kapunk. A szilárd terméket szűréssel elkülönítjük, a szűrőlepenyt tetrahidrofuránnal mossuk és szárítunk. A szilárd termékektől 83,2 liter tetrahidrofuránnal elegyítjük és az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 18 óra elteltével 50°C-ra hűtünk és szűrés, majd a szűrőlepeny tetrahidrofuránnal történő mosása és szárítása után (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-sósavas sót kapunk.

138,4 g (0,294 mol) (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-sósavas sót 75 liter etil-acetáttal elegyítünk. Az elegyhez keverés közben 3,0 kg (75 mol) 20 liter vízben elkészített nátrium-hidroxid oldatot adunk. Az oldódás után a fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékot kapjuk. A párlási maradékot 80 liter acetonnal elegyítjük. Szűrés után a szűrletet 3,6 kg (18,8 mol) citromsavat tartalmazó 20 liter acetonos oldattal mossuk. Keverés után szilárd termék válik ki az oldatból. 18 óra



elteltével a szilárd anyagot szűrjük, a szűrőlepenyt acetonnal mossuk és szárítás után a cím szerinti vegyülethez jutunk szilárd termék formájában.

Elemanalízis a $C_{28}H_{32}ClNO \cdot C_6H_8O_7$ képletre számítva:

számított: C, 65.22; H, 6.44; N, 2.24;

mért: C, 65.19; H, 6.29; N, 2.14.

5. példa

(Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só előállítása (20)

167,6 mg (0,87 mmol) citromsavat és 3 ml etanolt a szilárd részecskék feloldódásáig melegítünk. 338,7 mg (0,87 mmol) (Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént 3 ml forró etanollal elegyítünk és keverés közben a fentiek szerint előállított citromsav oldathoz adjuk. Az elegyet 4°C értékre hűtjük és 18 órán keresztül állni hagyjuk. Szűrés után szilárd formában a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont 150-151°C.

6. példa

(E és Z)-1-[4-(4-etil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só előállítása (21)

1,0 g (2,5 mmol) (E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 15 ml (193 mmol) etil-amint, 0,200 g kálium-jodidot, 2 ml etanolt és 5 ml vizet elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét lassan reflux értékre állítjuk. 24 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk, 7% metanol/diklór-metán rendszerrel eluálva párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot 6 ml butanonnal elegyítjük. Az elegyhez 0,52 g (2,7 mmol) citromsav 4 ml butanonban elkészített oldatát adjuk. Az elegyet lassan bepároljuk addig amíg szilárd termék képző-



dik, majd szűrünk és csökkentett nyomáson történő szárítás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

7. példa

(E és Z)-1-[4-(4-piperidin-1-il)-butoxi]-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só előállítása (22)

1,0 g (2,5 mmol) (E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 7,5 g piperidint, 0,200 g kálium-jodidot és 5 ml vizet elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét 80°C-ra állítjuk be. 18 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és víz és etil-acetát rendszerben megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel háromszor kirázzuk. Ezután a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk, 6% metanol/diklór-metán rendszert használva és így módon 1,01 g párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot 6 ml butanonnal elegyítjük. Az elegyhez 0,423 g (2,2 mmol) citromsav 2 ml butanonban elkészített oldatát adjuk. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

8. példa

(E és Z)-1-[4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só előállítása (23)

1,0g (2,5 mmol) (E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 5 ml 4-metil-piperazint, 0,200 g kálium-jodidot és 3 ml vizet elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét 80°C hőmérsékletre állítjuk be. 18 óra elteltével az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és víz és etil-acetát rendszerben kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk és háromszor vízzel kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálás és 5% metanol/diklór-metán rendszerben



végzett eluálás után 0,758 g párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot 4 ml butanonnal elegyítjük. Az elegyhez 0,307 g (1,6 mmol) citromsav 2 ml butanonban elkészített oldatát adjuk. Az elegyet ezután lassan bepároljuk a szilárd termék képződéséig. A szilárd terméket szűrjük és csökkentett nyomáson történő szárítás után a kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk.

9. példa

(E és Z)-1-[4-(4-(pirrolidin-1-il)-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só előállítása (24)

0,9 g (2,25 mmol) (E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 5 ml pirrolidint, 0,200 g kálium-jodidot és 5 ml vizet reagáltatunk. A reakcióelegy hőmérsékletét 80°C értékre állítjuk. 18 óra elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és az elegyet víz és etil-acetát rendszerben kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel háromszor kirázzuk. A szerves fázist ezután magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen kromatografálunk és 6% metanol/diklór-metán rendszerben végzett eluálás után 0,499 g párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot 2 ml butanonnal elegyítjük. Az elegyhez ezután 0,211 g (1,1 mmol) citromsav 2 ml butanonban elkészített oldatát adjuk. Az elegyet lassan a szilárd termék képződéséig bepároljuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő szárítás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

10. példa

(E és Z)-1-[4-(5-klór-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

2,3 g (7,5 mmol) (E és Z)-1-[4-(4-hidroxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 2,78 g (15,0 mmol) 5-bróm-1-klór-pentánt 40 ml etanolban reagáltatunk. Az elegyhez 11,12 ml (0,67 mol, 7,5 mmol) nátrium-etoxid etanos oldatát adjuk. Az elegy hőmérsékletét inert atmoszférában reflux értékre állítjuk. 24 óra eltel-

tével csökkentett nyomáson az elegyet bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiánk és 1/7 térfogatarányú etil-acetát/hexán rendszert alkalmazva eluálunk. A kapott frakciókat tartalmazó terméket bepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk, melyet a következő műveletben további tisztítás nélkül használunk fel.

11. példa

(E és Z)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítás

3,08 g (7,5 mmol) (E és Z)-1-[4-(5-klór-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 5,5 g (75,0 mmol) dietil-amint és 50 mg (0,178 mmol) kálium-jodidot 8,0 ml vízben reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét 40°C értéken tartjuk 4 órán keresztül, majd szobahőmérsékletre hűtjük és ezen a hőmérsékleten az elegyet 72 órán át állni hagyjuk. Az elegyhez ezután 10 ml dietil-amint adunk és a hőmérsékletet 80°C értékre állítjuk. 3 óra elteltével szilikagélen kromatográfiánk oly módon, hogy először 20% etil-acetát/hexán rendszert alkalmazva eluálunk, majd az eluálást 20% etil-acetát/hexán rendszerrel, mely rendszer 5% trietil-amint tartalmaz, folytatjuk. A frakciókat tartalmazó termékeket egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ismét szilikagélen kromatográfiánk és 7% metanol/diklór-metán rendszerrel eluálunk. A frakciókat tartalmazó terméket bepároljuk és ily módon a párlási maradék formájában az izomerek keverékét kapjuk. Az izomereket nagynyomású folyadékkromatográfiás eluálással 90 mg/injekció értéken Waters and Associates μ Porasil oszlopon (19 mm-300 mm) elválasztjuk és 80/20/0,2 kloroform/hexán/trietil-amin rendszert használva 20 ml/perc sebességgel eluálva (E)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és (Z)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént kapunk.

12. példa(E)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav
só előállítása (25)

192,13 mg (1,21 mmol) citromsavat és 3 ml izopropanolt a szilárd részecskék feloldódásáig melegítünk. 543,2 mg (1,21 mmol) (E)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént 3 ml forró izopropanollal elegyítünk és a fentiek szerint előállított citromsav oldathoz keverés közben hozzáadjuk. Az elegyet forrón szűrjük, majd hűtőszekrényben -20°C értékre hűtjük addig, amíg a kristályok kiválása megkezdődik és ezután az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül állni hagyjuk. Szűrés után a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában. Olvadáspont 124-127°C.

13. példa(Z)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav
só előállítása (26)

192,13 mg (1,21 mmol) citromsavat és 3 ml izopropanolt a szilárd részecskék feloldódásáig melegítünk. 543,2 mg (1,21 mmol) (Z)-1-[4-(5-dietil-amino-pentoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 3 ml izopropanolt elegyítünk és a fentiek szerint előállított citromsav oldathoz keverés közben hozzáadjuk. Az elegyet forrón szűrjük, majd hűtőszekrényben -20°C értékre hűtjük addig, amíg a kristályok kiválása megkezdődik. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül állni hagyjuk. Szűrés után a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában. Olvadáspont 124-127°C.

14. példa1,1-bisz-(4-metoxi)-fenil-2-fenil-etanol előállítása

180 ml (360 mmol) 2 molos benzil-magnézium-klorid tetrahidrofurános oldatát 50 g (207 mmol) 4,4'-dimetoxi-benzofenonnal elegyítjük. Az elegy hő-

mérsékletét reflux értékre állítjuk. 72 óra elteltével a reakcióelegyet óvatosan 300 g jég és 50 ml telített vizes ammónium-klorid elegyére öntjük. Az elegyet dietil-éterrel kirázzuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

15. példa

1,1-bisz-(4-metoxi)-fenil-2-fenil-etilén előállítása

A 14. példa szerint előállított 1,1-bisz-(4-metoxi)-fenil-2-fenil-etanol 50 ml 12 molos sósavval reagáltatjuk 400 ml etanolban. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 24 óra elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot víz és etil-acetát rendszerben kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

16. példa

1,1-bisz-(4-metoxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén előállítása

24 g (75,8 mmol) 1,1-bisz-(4-metoxi)-fenil-2-fenil-etilént és 10,7 g (80 mmol) N-klór-szukcinimidet 100 ml kloroformban reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét 60°C értékre emeljük. 18 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálás és 1/10 térfogatarányú etil-acetát/hexán rendszerben végzett eluálás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

17. példa

1,1-bisz(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén előállítása

140 g (1210 mmol) piridinium-hidrokloridot 220°C hőmérsékletre melegítünk. Ezután adagonként 37,5 g (107 mmol) 1,1-bisz-(4-metoxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilént adagolunk oly módon, hogy a 220°C hőmérsékletet fenntartsuk. 45



perc elteltével a reakcióelegyet 400 g jégre öntjük. Ezután az elegyet etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist vízzel és 0,5 molos sósavas oldattal kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

18. példa

(E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén és 1,1-bisz-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-2-fenil-2-klór-etilén előállítása

0,440 g (19 mmol) fém-nátriumot 80 ml etanolban elkeverünk és a addig keverünk, míg a fém-nátrium reagál. Ezután az elegyhez 5,56 g (17,2 mmol) 1,1-bisz-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilént adunk és a reakcióelegyet 15 percen keresztül 40°C hőmérséklet értéken tartjuk. Ezután 0,34 g (20 mmol) 1-bróm-4-klór-butánt adunk és az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 72 óra elteltével csökkentett nyomáson bepárolunk. Szilikagélen végzett kromatografálás és diklór-metánnal végzett eluálás után (E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilént (2,5 g) és 1,1-bisz-[4-(4-klór-butoxi)-2-fenil-2-klór-etilént kapunk (0,96 g).

19. példa

(E és Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén előállítása

2,5 g (6 mmol) (E és Z)-1-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilént, 50 ml dietilamint, 0,50 g kálium-jodidot 50 ml vízben reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk be. 16 óra elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyet ezután víz és etilacetát rendszerben kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálással 15% metanol/diklór-metán eluálószer alkalmazva maradékot ka-



punk. A maradékot 50 ml kloroformban oldjuk. A kloroformos oldatot kettéosztjuk és az egy egyik oldatát csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékot kapunk. A kloroformos oldatból nyert párlási maradékot 7 ml butanonnal elegyítjük. Ezután 0,345 g citromsavat 4 ml butanonban és 1 ml metanolban oldjuk. Az elegyet állni hagyjuk amíg szilárd termék nem képződik, majd a szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük és csökkentett nyomáson történő szárítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk. A csökkentett nyomáson történt párlási maradékot bepároljuk és az izomereket nagynyomású folyadékkromatográfián elválasztjuk. A HPLC módszerrel 20 ml per injekciós érték mellett történő elválasztást megvalósítva, 5 µm Spherisorb CN-t (oszlop #61037) 21,2 mm-250 mm) használva, 55/40/5 kloroform/hexán/metanol (mely 0,05% trietil-amint tartalmaz) eluálószer alkalmazva 20 ml/perc átfolyási sebességgel (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilént és (Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilént kapunk.

19.1 példa

(E és Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén előállítása

21,4 g (0,10 mmol) 4,4'-dihidroxi-benzofenont és 4,0 g (0,10 mmol) nátrium-hidroxidot 50 ml vízben reagáltatunk. A reakcióelegy hőmérsékletét 80°C-ra emeljük. Az elegyhez ezután 100 ml toluolt adunk. Az adagolást 17,3 ml (0,15 mmol) benzil-klorid toluol/metanolban (100 ml/40 ml) elkészített oldatának hozzáadásával folytatjuk. Az elegy hőmérsékletét 70-80°C értéken tartjuk. Három nap elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre csökkentjük és a reakcióelegyet etil-acetát és víz rendszerben kirázzuk. A fázisokat elválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázisokat egyesít-

jük, 1 molos nátrium-hidroxid oldattal, majd vízzel kirázzuk. A szerves fázist csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékhoz jutunk. A vizes fázisokat egyesítjük és párlás közben szilárd termék válik ki. A kivált szilárd terméket szűréssel elkülönítjük, a szűrőlepenyt vízzel mossuk és szárítás után szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot és a szerves fázisok bepárlása során nyert párlási maradékot egyesítjük és toluolból átkristályosítva 4-benziloxi-4'-hidroxibenzofenonhoz jutunk. $R_f = 0,21$ (szilikagél, 30% etil-acetát/hexán).

9,2 g (30,0 mmol) 4-benziloxi-4'-hidroxibenofenont és 1,8 g (45 mmol) nátrium-hidroxidot 35 ml vízben reagáltatunk. A reakcióelegyhez 1,02 g (3,0 mmol) tetrabutyl-ammonium-hidrogén-szulfátot adunk. Az adagolást 5,2 ml (45 mmol) 1-bróm-4-klór-bután hozzáadásával folytatjuk. A reakcióelegy hőmérsékletét ezután reflux értékre állítjuk. 3 óra elteltével a reakcióelegyet hűtve szilárd termék válik ki. A szilárd terméket szűréssel elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítás után 4-benziloxi-4'-(4-klór-butiloxi)-benzofenont kapunk. $R_f = 0,32$ (szilikagél, 30% etil-acetát/hexán).

3,95 g (10,0 mmol) 4-benziloxi-4'-(4-klór-butiloxi)-benzofenont 50 ml tetrahydrofuranban oldunk. Az oldathoz 6,0 ml (12 mmol) benzil-magnézium-klorid 2 molos tetrahydrofurános oldatát adjuk. 1 óra elteltével az elegy hőmérsékletét 0°C értékre állítjuk be és telített vizes ammónium-kloridot adagolunk, majd az elegyet 1 órán át keverve szilárd termékhez jutunk. A szilárd terméket a reakcióelegyben szűréssel elkülönítjük, a szűrőlepenyt háromszor tetrahydrofuránnal mossuk. A szűrletet a mosófolyadékkal egyesítjük és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal kirázzuk. A szerves fázist ezután magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után 1-(4-benziloxi-fenil)-1-[4-(4-klór-butiloxi)-fenil]-2-feniletanolhoz jutunk. $R_f = 0,36$ (szilikagél, 30% etil-acetát/hexán).

1,0 g (21,0 mmol) 1-(4-benziloxi-fenil)-1-[4-(4-klór-butiloxi)-fenil]-2-fenil-
-etanolt 2 ml etanollal egyesítünk. Az elegyhez 4 ml vizes 2 molos sósav olda-
tot adunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 2 óra elteltével az ele-
gyet 65°C hőmérsékleten a metanol túlnyomó többségének eltávolítása céljá-
ból bepároljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és diklór-metánnal extra-
hálunk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökken-
tett nyomáson történő bepárlás után az 1-(4-benzilolxi-fenil)-1-[4-(4-klór-butil-
oxi)-fenil]-2-fenil-etilénhez jutunk. $R_f = 0,50$ (szilikagél, 30% etil-acetát/hexán).

3,5 g (7,5 mmol) 1-(4-benziloxi-fenil)-1-[4-(4-klór-butiloxi)-fenil]-2-fenil-
-etilént 935 ml kloroformmal elegyítünk. Az elegyhez ezután 1,99 g (14,9
mmol) N-klór-szukcinimidet adunk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre
állítjuk. 18 óra elteltével a reakcióelegyet hűtjük és vízzel, majd telített vizes
nátrium-dikarbonát oldattal és ismét vízzel extraháljuk. A szerves fázist magné-
zium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás
után párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradot szilikagélen kromatografál-
juk 10% etil-acetát/hexán eluálószer alkalmazva és így módon 1-(4-benziloxi-
-fenil)-1-[4-(4-klór-butiloxi)-fenil]-2-klór-2-fenil-etilénhez jutunk.

0,1 g (0,20 mmol) 1-(4-benziloxi-fenil)-1-[4-(4-klór-butiloxi)-fenil]-2-klór-2-
-fenil-etilént, 30 mg 5% palládium/aktívszén katalizátort és 1,5 ml etil-acetátot
elegyítünk. Az elegyet atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. Másfél óra
elteltével 0,45 mikronos membránszűrőn szűrünk, a szűrletet csökkentett nyo-
máson bepárolva 1-(4-hidroxifenil)-1-[4-(4-klór-butiloxi)-fenil]-2-klór-2-fenil-
-etilénhez jutunk.

A kapott terméket dietil-aminnal reagáltatjuk a 19. példában leírt mód-
szer szerint és így módon a cím szerinti vegyülethez jutunk.

20. példa(E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén-citromsav só (27) előállítása

48 mg (0,25 mmol) citromsavat és 10 ml butanont elegyítünk. Ezután 115 mg (0,26 mmol) (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-klór-etilént adunk az elegyhez. Az elegyet állni hagyjuk és a kivált szilárd terméket szűrjük és ily módon szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyülethez jutunk. Olvadáspont: 94-96°C.

21. példa(Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-2-klór-etilén-citromsav só (28) előállítása

48 mg (0,25 mmol) citromsavat és 10 ml butanont elegyítünk. Ezután 118 mg (0,26 mmol) (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1-(4-hidroxi)-fenil-2-fenil-klór-etilént adunk az elegyhez. Az elegyet állni hagyjuk és a kivált szilárd terméket szűrjük és ily módon szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyülethez jutunk. Olvadáspont: 90-92°C.

22. példa1,1-bisz-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-2-fenil-2-klór-etilén (29) előállítása

0,950 g (1,89 mmol) 1,1-bisz-[4-(4-klór-butoxi)-fenil]-2-fenil-2-klór-etilént, 15 ml dietil-amint, 0,10 g kálium-jodidot, 5 ml etanolt és 15 ml vizet elegyítünk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 8 óra elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyet ezután víz és etil-acetát rendszerben kirázzuk. A szerves fázist eltávolítjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen történő kromatográfiával 20% metanol/diklórmétán eluálószerrel használva párlási maradékot kapunk.

A párlási maradékot 5 ml butanonban oldjuk. Az oldathoz 0,110 g citromsav 5 ml butanonban elkészített oldatát adjuk. Az elegyet melegítjük és oldódásig metanolt adagolunk. Ezután az elegyet lassan bepároljuk míg a szilárd termékek képződése befejeződik, a kivált szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és csökkentett nyomáson történő szárítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

23. példa

4-(4-bróm-butoxi)-benzofenon előállítása

14,11 g (71,2 mmol) 4-hidroxi-benzofenont és 70 ml 1 molos nátrium-hidroxid oldatot elegyítünk. Az elegyhez 43,4 g (200 mmol) 1,4 dibrom-butanont adunk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 20,5 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez ezután 100 ml pentánt adunk és a hőmérsékletet ismét reflux értékre állítjuk. 0,5 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és így szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, és etanolból átkristályosított cím szerinti vegyülethez jutunk. Olvadáspont: 42-43°C.

24. példa

1-(4-bróm-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-metoxi-fenil)-etanol előállítása

5,8 g (240 mmol) magnézium forgácsot és 35 ml dietil-étert elkeverünk. A reakciókeveréket hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. Ezután 5 ml 6,5 g (41 mmol) 3-metoxi-benzil-klorid 50 ml dietil-éterben elkészített oldatát adagoljuk kis jó kristályokkal együtt. Miután a reakció beindult lassan, 2,5 óra leforgása alatt a maradék 3-metoxi-benzil-klorid oldatot adjuk a reakcióelegyhez. Miután az oldást befejeztük, a fűtést folyamatosan reflux értékre emeljük. 14 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és az oldathoz 12,5 g (37,6 mmol) 4-(4-bróm-butoxi)-benzofenon 100 ml tetrahidrofuránban elkészített oldatát adjuk. 7 óra elteltével a reakcióelegyet óvatosan 50 ml téfrogatú



telített vizes amino-klorid oldatba öntjük. Az elegyet etil-acetáttal kirázzuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 10% etil-acetát/rendszerrel eluálva a cím szerinti vegyületet nyerjük.

25. példa

(E és Z)-1-(4-bróm-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-metoxi-fenil)-etilént előállítás

7,2 g (15,7 mmol) 1-(4-bróm-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-metoxi-fenil)-etanolt és 100 ml diklór-metánt elegyítünk. Az elegyhez 5 ml (3,5 mmol) trifluor-ecetsav-anhidridet adunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 21 óra elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk. Az elegyet ezután csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot víz és etil-acetát rendszerben kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, vizes telített nátrium-dikarbonát oldattal kirázzuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 10% etil-acetát/hexán rendszerrel eluálva a cím szerinti vegyülethez jutunk.

26. példa

(E és Z)-1-(4-bróm-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-metoxi-fenil)-2-klór-etilén előállítás

0,15 g (0,34 mmol) (E és Z)-1-(4-bróm-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-metoxi-fenil)-etilént és 0,11 g (0,8 mmol) N-klór-szukcinimidet 4 ml klórbenzollal reagáltatunk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 67 óra elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és a reakcióelegyet dietil-éterbe öntjük. A szerves fázist vizes 1 molos nátrium-hidroxid oldattal



extraháljuk. A szerves fázist magnézium-hidroxid oldattal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk 20% etil-acetát/hexán eluensrendszerrel alkalmazva és így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

27. példa

(E és Z)-1-(4-jód-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-trimetil-sziloxi-fenil)-2-klór-etilén előállítása

0,26 g (0,56 mmol) (E és Z)-1-(4-bróm-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-metoxi-fenil)-2-klór-etilént, 0,04 g (0,62 mmol) piridint és 4,0 ml kloroformot elegyítünk. Az elegyhez 0,49 g (2,5 mmol) trimetil-szilil-jodidot adunk. 19 óra elteltével a reakció hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 2 óra után 1,4 g (7,0 mmol) további trimetil-szilil-jodidot adunk. 67 óra elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre visszük le és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

28. példa

(E és Z)-1-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-hidroxi-fenil)-2-klór-etilén (30) előállítása

A 27. példa szerint előállított (E és Z)-1-(4-jód-butoxi)-fenil-1-fenil-2-(3-trimetil-sziloxi-fenil)-2-klór-etilént 10 mg (96 mmol) dietil-aminnal reagáltatjuk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 18 óra elteltével az elegyet csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot etil-acetáttal higítjuk. Az elegyet vízzel kirázzuk. Az extrakciót vizes 1 molos sósavas oldattal kétszer megismételjük és a savas fázisokat egyesítjük és dietil-éterrel extrahálunk. A savas extraktumokat 1 molos nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük és etil-acetáttal kétszer extrahálunk. Az etil-acetát fázis-



sokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk, melyet szilikagélen kromatografálva a cím szerinti vegyülethez jutunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyület és (II) általános képletű vegyületeket más eljárásváltozat szerint, melyek képletében X jelentése oxigénatom, a B reakcióvázlatban leírt módon állítjuk elő. Valamennyi szubsztituens, hacsak másképp nem jelezzük, az előzőekben már definiált. A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

A B reakcióvázlat a műveletében valamely megfelelő ω -amino-alkoholt adagolunk Mitsunobu addícióval valamely megfelelő (1) szerkezetű triaril-etilénhez, melynek képletében R_8 jelentése hidrogénatom és ily módon a (8) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilént kapjuk.

ω -amino-alkoholként olyan $HO-(CH_2)_m-A$ képletű alkoholokat alkalmazunk, melynek képletében az A és m szubsztituensek jelentése az (I) általános képletű és a (II) általános képletű végtermék A és m szubsztituenseivel azonosak. Az (1) szerkezetű triaril-etilénben R_8 jelentése hidrogénatom; R_6 jelentése az R_2 jelentésében megadott, vagy R_6 jelentése valamely megfelelően védett hidroxil-csoport, melynek eltávolítása után olyan (I) általános képletű és (II) általános képletű vegyületeket kapunk, melyeknek képletében R_2 jelentése hidroxil-csoport; R_7 jelentése az R_3 szubsztituenssel azonos, vagy R_7 jelentése valamely megfelelően védett hidroxil-csoport, melynek eltávolítása után olyan (I) általános képletű és (II) általános képletű vegyületet kapunk, melyeknek képletében R_3 jelentése hidroxil-csoport, vagy az (I) általános képletű és a (II) általános képletű vegyületek előállításánál során olyan intermediert kapunk, melynek képletében R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m



jelentésével azonos és A jelentése A_1 jelentésével azonos; vagy R_7 jelentése valamely megfelelően védett hidroxil-csoport, melynek szekvenciális eltávolítása az (I) általános képletű és a (II) általános képletű vegyületek előállítása során olyan intermediert eredményez, melynek képletében R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m-től eltérő, és A jelentése A_1 -el azonos vagy attól eltérő, vagy amelynek képletében R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m jelentésével azonos és A jelentése A_1 -től eltérő. Az alkalmas hidroxil-csoportot védő csoportok, így a benzilcsoport, a p-metoxi-benzil-csoport, a metilcsoport, a t-butil-dimetil-szilil- és az acetyl-csoportok kiválasztása, felhasználása és eltávolítása a szakirodalomból jól ismert és azt a Protecting Groups in Organic Synthesis (T. Greene) irodalmi hely írja le.

Például valamely megfelelő ω -amino-alkoholt olyan (1) szerkezetű triaril-etilén moláris ekvivalensével, melynek képletében R_8 jelentése hidrogénatom, és trifenil-foszfín valamely alkalmas oldószerben moláris mennyiségben, így tetrahidrofuránban elkészített oldatával kezelünk. Ezután dietil-azo-dikarboxilátot önmagában vagy valamely alkalmas oldószerben, így tetrahidrofuránban alagolunk. 1-72 órán át tartó keverés után a kapott terméket elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk. Az (I) általános képletű és a (II) általános képletű termékek előállítására, ahol a képletben R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ és ahol p jelentése m és A jelentése A_1 és olyan vegyületet, melynek képletében R_7 jelentése hidroxil-csoport, használunk a további ekvivalens megfelelő ω -amino-alkohollal, trifenil-foszfínnal és dietil-azo-dikarboxiláttal együtt. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk valamely alkalmas szerves



eluenst használva. A kromatográfiásan kapott anyagot átkristályosítva a (8) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilénhez jutunk.

A B reakcióvázlat, b műveletében a (8) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilént klórozva vagy brómozva (4) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilénhez jutunk.

A (8) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilént például moláris feleslegben lévő klórral, brómmal, N-klór-szukcinimiddel vagy N-bróm-szukcinimiddel reagáltatjuk valamely alkalmas oldószerben, így kloroformban vagy diklórmétánban. A reakciót szobahőmérséklet és az oldat reflux hőmérséklete közötti hőmérséklet értéken hajtjuk végre. Az elegyet 12-72 órán át keverjük és a kapott terméket elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk. A reakcióelegyet például ennek megfelelően csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott terméket önmagában ismert módon tisztítjuk, így sóképzéssel, kromatografálással valamely alkalmas oldószerrel végezve az elúciót vagy valamely alkalmas szerves oldószerben történő átkristályosítással.

A B reakcióvázlat a és b műveletét bármely sorrendben végrehajthatjuk.

A B reakcióvázlat kívánt esetben elvégzett c műveletében a (4) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilént, melynek képletében R_6 vagy R_7 jelentése védett hidroxil-csoport, a védőcsoportot hasítási műveletben eltávolítva az (5) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilént kapjuk, melynek képletében R_2 vagy R_3 vagy R_2 és R_3 jelentése hidroxil-csoport és megfelel az (I) általános képletű és a (II) általános képletű végtermék ezen csoportjának. Az (I) általános képletű és a (II) általános képletű vegyületek, melyeknek képletében R_3 jelentése $-O(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m-től eltérő és A jelentése A_1 jelentésével azonos vagy A jelentése A_1 -től eltérő vagy amelynek képletében R_3

jelentése $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ csoport, ahol p jelentése m jelentésével azonos és A jelentése A_1 jelentésével azonos vagy A jelentése A_1 -től eltérő, előállítására, adott esetben a védőcsoportot egymás utánban eltávolítva a (4) szerkezetű vegyületet kapjuk, melynek képletében R_7 jelentése hidroxil-csoport. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a (4) szerkezetű vegyület, melynek képletében R_7 jelentése hidroxilcsoport, az A reakcióvázlat b és c műveletének vagy a B reakcióvázlat a műveletének alávetve az (I) általános képletű és a (II) általános képletű bisz- ω -amino-alkoxi-triaril-etilén vegyületet eredményezi, melynek képletében R_3 jelentése $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m -től eltérő és A jelentése A_1 jelentésével azonos vagy A jelentése A_1 -től eltérő vagy melyeknek képletében R_3 jelentése $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ képletű csoport, ahol a képletben p jelentése m jelentésével azonos és A jelentése A_1 -től eltérő vagy olyan (I) általános képletű és (II) általános képletű bisz- ω -amino-alkoxi-triaril-etilén vegyületet kapunk, melynek képletében p jelentése azonos m -mel és A jelentése azonos A_1 -el.

A megfelelő hidroxil-védőcsoport, így a benzilcsoport, a p -metoxi-benzil-csoport, a metilcsoport, a t -butil-dimetil-szilil-csoport és az acetilcsoport kiválasztása, felhasználása, eltávolítása a szakirodalomból jól ismert és azt egyebek között a Protecting Groups in Organic Synthesis (T. Greene) irodalmi hely írja le.

A B reakcióvázlat d műveletében a (4) vagy (5) szerkezetű ω -amino-alkoxi-triaril-etilén izomereket elválasztva az A reakcióvázlat e műveletében kifejtett megfontolásoknak megfelelően az (E)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilénhez és a (Z)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilénhez jutunk.

A (E)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilén vagy a (Z)- ω -amino-alkoxi-triaril-etilén gyógyászatilag elfogadható sóit valamely további műveletben alakíthatjuk ki a szakirodalomból jól ismert módon.

A következő példákban a B reakcióvázlatban leírt szintézisek jellegzetes példáit adjuk. Ezeket a példákat csupán a találmány illusztrálására mutatjuk be anélkül, hogy igényünket azokra korlátoznánk. A példákban használt kifejezések jelentése az alábbi: „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „°C” jelentése Celsius fok; „mp” jelentése olvadáspont; „HPLC” jelentése nagynyomású folyadék-kromatográfia.

29. példa

(E és Z)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-etilén előállítása

3,05 g (11,2 mmol) (E és Z)-1-[(4-hidroxi)-fenil]-1,2-difenil-etilént, 2,0 g (11,5 mmol) 6-dietil-amino-hexanolt és 3,73 g (14,2 mmol) trifenil-foszfint 25 ml tetrahidrofuránban reagáltatunk. Az elegyhez ezután cseppenként 2,24 ml (14,2 mmol) dietil-azo-dikarboxilátot adunk. A reakcióelegyet 24 órán keresztül keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálás és 7%-os metanol/diklórmétán rendszerrel végzett eluálás után a kapott terméket bepároljuk és ily módon a cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciókhoz jutunk.

30. példa

(E és Z)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

2,17 g (5,07 mmol) (E és Z)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-etilént, 0,745 g (5,57 mmol) N-klór-szukcinimidet és 40 ml kloroformot reagál-

tatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk és 18 órán keresztül refluxáljuk. A hőmérsékletet ezután szobahőmérsékletre visszük le és az elegyhez 0,745 g (5,57 mmol) N-klór-szukcinimidet adunk. Az elegy hőmérsékletét ezután reflux értékre állítjuk, majd 2 óra elteltével csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálás és 10%-os metanol/diklórmetán rendszerrel végzett eluálás után a kapott termékben egyesítjük a frakciókat és azt csökkentett nyomáson bepárolva a cím szerinti vegyülethez jutunk. Az izomerek elválasztását nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel végezzük 90 ml per injekció értéket választva Waters and Associates μ Porasil oszlopot (19 mm-300 mm) készüléket alkalmazva, eluensként 80/20/0,2 térfogatarányú kloroform/hexán/trietil-amin oldószerrendszert használva eluensként 20 ml/perc eluálási sebességgel az (E)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez és a (Z)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez jutunk.

31. példa

(E)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só

(31) előállítása

370 mg (0,80 mmol) citromsavat 4 ml etanollal elegyítünk és az elegyet a szilárd részecskék feloldódásáig melegítjük. Ezután 154 mg (0,80 mmol) (E)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 5 ml forró etanolt adunk az előzőek szerint elkészített citromsav oldathoz és a kapott elegyet keverjük. Az elegyet még forrón, majd -20°C-ra hűtjük, amíg a kristályok képződése megindul, majd az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül állni hagyjuk. Szűrés után szilárd termék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 84-87°C.

32. példa(Z)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só(32) előállítása

56 mg (0,29 mmol) citromsavat és 2 ml etanolt elegyítünk és addig melegítjük, míg a szilárd részecskék feloldódnak. Ezután 134 mg (0,29 mmol) (Z)-1-[4-(6-dietil-amino-hexoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 3 ml forró etanollal melegítünk az előzőek szerint elkészített citromsav oldathoz és a kapott elegyet keverjük. Az elegyet még forrón szűrjük, majd -20°C-ra hűtjük, amíg a kristályok képződése megindul, majd az elegyet szobahőmérséklen 18 órán keresztül állni hagyjuk. Szűrés után szilárd termék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 84-87°C.

33. példa(E és Z)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénelőállítása

A 29. példában leírt elvek szerint járunk el oly módon, hogy 7-dietil-amino-heptanolt használunk és a 24. példa szerint eljárva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Az izomereket nagynyomású folyaddékkromatográfiás eljárással elválasztjuk oly módon, hogy multiplex injektort használunk és Waters and Associates μ Porasil oszlopot (19 mm-300 mm) alkalmazunk és 19/4,8/76,2/0,1 térfogatarányú etil-acetát/kloroform/hexán/trietil-amin rendszerrel eluálva 20 ml per perc eluálási sebesség mellett (E)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és (Z)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént kapunk.

34. példa(E)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav
só (33) előállítása

0,225 g (E)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 4 ml forró izopropil-alkoholt elegyítünk. Az oldathoz 0,090 g citromsav 2 ml forró izopropanolban elkészített oldatát adjuk. Az elegyet hűtjük és addig pároljuk, míg az oldatból szilárd részecskék nem válnak ki. Szűrés és szárítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 106-108°C.

35. példa(Z)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav
só (34) előállítása

0,087 g (Z)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént 3 ml forró izopropanollal reagáltatunk. Az oldathoz 0,035 g citromsav 1 ml forró izopropanolban elkészített oldatát adjuk. Az elegyet hűtjük és addig pároljuk, míg az oldatból szilárd részecskék nem válnak ki. Szűrés és szárítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 94-96°C.

36. példa(E és Z)-1-[4-(8-dietil-amino-oktotoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén
előállítása

A 9. példában leírt elvek szerint járunk el oly módon, hogy 8-dietil-amino-oktanolt használunk és a 30. példa szerint eljárva a cím szerinti vegyülethez jutunk. A izomereket nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel elkülönítjük oly módon, hogy multiplex injektort használunk és 5 µm Spherisorb CN (21,2 mm-250 mm) oszlopot alkalmazunk. 50/50 térfogatarányú kloroform/hexán rendszerbe foglalt 0,1% trietil-amint tartalmazó eluálószeret alkalmazva 20 ml per perc eluálási sebességgel a (E)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-

-1,2-difenil-2-klór-etilénhez és a (Z)-1-[4-(7-dietil-amino-heptoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez jutunk.

37. példa

(E)-1-[4-(8-dietil-amino-oktoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só

(35) előállítása

A citrát sót 2 ml butanonban állítjuk elő oly módon, hogy 0,063 g (E)-1-[4-(8-dietil-amino)-oktoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,025 g citromsavat használunk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont 90-92°C.

38. példa

(E)-1-[4-(8-dietil-amino-oktoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só

(36) előállítása

A citrát sót 0,5 ml butanonban állítjuk elő oly módon, hogy 0,049 g (Z)-1-[4-(8-dietil-amino)-oktoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,0094 g citromsavat használunk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont 105-107°C.

39. példa

(E és Z)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén

előállítása

A 29. példában leírt elvek szerint járunk el, oly módon, hogy 9-dietil-amino-nalolt használunk és a 30. példa szerint eljárva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Az izomereket nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárást használva elválasztjuk oly módon, hogy multiplex injektort, 50 µm Spherisorb CN (21,2 mm-250 mm) oszlopot és 40/60 térfogatarányú kloroform/hexán eluálószer rendszert alkalmazunk, mely eluálószer rendszer 0,1%-os trietil-amint tartalmaz és 20 ml/perc eluálási sebesség mellett (E)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez és a (Z)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez jutunk.

40. példa

(E)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só

(37) előállítása

A citrát sót 2 ml butanonban képezzük oly módon, hogy 0,105 g (E)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,040 g citromsavat 2 ml butanonban reagáltatunk és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 92-93°C.

41. példa

(Z)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-citromsav só

(38) előállítása

A citrát sót 0,5 ml butanonban képezzük oly módon, hogy 0,06 g (E)-1-[4-(9-dietil-amino-nonoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,013 g citromsavat 2 ml butanonban reagáltatunk és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 83-85°C.

42. példa

(E és Z)-1-[4-(10-dietil-amino-decoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén

előállítása

A 29. példában leírt elvek szerint járunk el oly módon, hogy 10-dietil-amino-dekanolt használunk és a 30. példában leírtakat megvalósítva a cím szerinti vegyülethez jutunk. Az izomereket nagynyomású folyadékkromatográfián választjuk el úgy, hogy multiplex injektort, 50 µm Spherisorb CN (21,2 mm-250 mm) oszlopot alkalmazunk és 30/70 térfogatarányú 0,1%-os trietil-amint tartalmazó kloroform/hexán renderrel eluálunk 20 ml/perc sebességgel és így az (E)-1-[4-(10-dietil-amino-decoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez és a (Z)-1-[4-(10-dietil-amino-decoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez jutunk.



43. példa

(E)-1-[4-(10-dietil-amino-decoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só (39) előállítása

A citrát sót 2 ml butanonban állítjuk elő oly módon, hogy 0,092 g (E)-1-[4-(10-dietil-amino-decoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,034 g citromsavat 0,5 ml butanonban reagáltatunk és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 94-95°C.

44. példa

(Z)-1-[4-(10-dietil-amino-decoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só (40) előállítása

A citrát sót 0,5 ml butanonban állítjuk elő oly módon, hogy 0,046 g (Z)-1-[4-(10-dietil-amino-decoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,017 g citromsavat 0,5 ml butanonban reagáltatunk és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 89-90°C.

45. példa

(E és Z)-1-[4-(11-dietil-amino-undecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

A 29. példában leírt elvek szerint járunk el oly módon, hogy 11-dietil-amino-undekanolt használunk és a 30. példa szerint eljárva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Az izomereket nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással választjuk el úgy, hogy multiplex injektort, Lichrosorb RP-18 oszlopot (21 mm-250 mm) használunk és 0,05% trietil-amint tartalmazó metanollal eluálva 20 ml/perc eluálási sebesség mellett az (E)-1-[4-(11-dietil-amino-undecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez és a (Z)-1-[4-(11-dietil-amino-undecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez jutunk.

46. példa(E)-1-[4-(11-dietil-amino-undecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só (41) előállítása

A citrát sót 2 ml butanonban képezzük oly módon, hogy 0,082 g (E)-1-[4-(11-dietil-amino-undecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,029 g citromsavat 1 ml butanonban reagáltatunk, és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont 104-105°C.

47. példa(Z)-1-[4-(11-dietil-amino-undecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só (42) előállítása

A citrát sót 2 ml butanonban képezzük oly módon, hogy 0,0284 g (Z)-1-[4-(11-dietil-amino-undecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,0102 g citromsavat 1 ml butanonban reagáltatunk, és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont 89-92°C.

48. példa(E és Z)-1-[4-(12-dietil-amino-dodecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

A 29. példában leírt elveknek megfelelően járunk el oly módon, hogy 12-dietil-amino-dodekanolt használunk, a továbbiakban a 30. példának megfelelően járunk el. Az izomereket nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel választjuk el oly módon, hogy multiplex injektort, Lichrosorb RP-18 oszlopot (21 mm-250 mm) használunk és 0,05%-os trietil-amint tartalmazó metanollal eluálva 20 ml/perc eluálási sebesség mellett a (E)-1-[4-(12-dietil-amino-dodecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez és a (Z)-1-[4-(12-dietil-amino-dodecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilénhez jutunk.



49. példa

(E)-1-[4-(12-dietil-amino-dodecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só (43) előállítása

A citrát sót 2 ml butanonban képezzük oly módon, hogy 96-98°C olvadáspontú 0,090 g tömegű (E)-1-[4-(12-dietil-amino-dodecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,031 g citromsavat 0,5 ml butanonban reagáltatunk, és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 96-98°C.

50. példa

(Z)-1-[4-(12-dietil-amino-dodecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só (44) előállítása

A citrát sót 2 ml butanonban képezzük oly módon, 0,032 g (Z)-1-[4-(12-dietil-amino-dodecoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 0,011 g citromsavat reagáltatunk, és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 98-100°C.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket és azokat a (II) általános képletű vegyületeket, melyeknek képletében Y jelentése NH csoport és a (III) általános képletű vegyületeket, továbbá a (IV) általános képletű vegyületeket a C reakcióvázlatban leírtak szerint állítjuk elő. A C reakcióvázlatban azok a vegyületek, amelyekben az alkilén csoportban $(CH_2)_n$ n értéke 2-12, valamennyi vegyület az (I), (II), (III), (IV) általános képlet oltalmi körébe beletartozik. Valamennyi szubsztituens, hacsak másképp nem jelezzük, az előzőekben már definiált. Valamennyi reagens és kiindulási anyag a szakember számára könnyen hozzáférhető.

A C reakcióvázlat a műveletében valamely $Z-(CH_2)_p-C(O)Z_1$ képletű ω -halo-alkilsav-halidot adunk valamely (9) szerkezetű megfelelő amino-triaril-

-etilénhez acilezési reakciót végezve és így módon a (10) szerkezetű ω -halo-alkil-amido-triaril-etilénhez jutunk.

Valamely megfelelő $Z-(CH_2)_q-C(O)Z_1$ képletű ω -halo-alkilsav-halidban q jelentése 1, kisebb mint n értéke, mely érték 2-12, az (I) általános képletű, a (II) általános képletű, a (III) általános képletű vagy a (IV) általános képletű végterméknek megfelelően, Z és Z_1 jelentése adott esetben egymástól függetlenül klóratom vagy brómatom. A (9) szerkezetű megfelelő amino-triaril-etilénben R_6 jelentése R_2 , melynek jelentése a fentiekben megadott, vagy valamely megfelelően védett hidroxilcsoport, melyet hasítva olyan (I) általános képletű, (II) általános képletű, (III) általános képletű vagy (IV) általános képletű vegyületet kapunk, melynek képletében R_2 jelentése hidroxilcsoport; R_9 jelentése R_3 , melynek jelentése a fentiekben megadott, vagy valamely megfelelően védett hidroxilcsoport, melynek hasítása olyan (I) általános képletű, (II) általános képletű, (III) általános képletű vagy (IV) általános képletű vegyületet eredményez, mely vegyületek képletében R_3 jelentése hidroxilcsoport, vagy R_9 jelentése valamely aminocsoport, vagy valamely védett aminocsoport vagy valamely olyan csoport, melyből aminocsoport keletkezik, így nitrocsoport. A (9) szerkezetű megfelelő amino-triaril-etilének könnyen előállíthatók analóg módon az (1) szerkezetű triaril-etilén előállítása során használt módszerek útján, mint azt a 2,914,563 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (R. E. Allen és munkatársai), a 2,429,556 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (C. F. Longfellow és munkatársai), továbbá a *Syn. Comm.* 17, 1787-1796 (1987) M. I. Al-Hassan irodalmi hely ismerteti.

Enyhén moláris feleslegű ω -halo-alkilsav-halidot például valamely (9) szerkezetű amino-triaril-etilénnel reagáltatunk valamely alkalmas oldószerben,



így piridinben, dimetil-formamidban, acetonitrilben vagy tetrahidrofuránban. A reakciót valamely megfelelő bázis, így piridin, trietil-amin, nátrium-karbonát vagy nátrium-bikarbonát jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót adott esetben katalizátor jelenlétében végezzük, így 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében hajtjuk végre. A reakcióelegyet 1-72 órán keresztül keverjük. A kapott reakciótermék olyan (I) általános képletű vegy (II) általános képletű vegyület, melynek képletében R_3 jelentése $-NH(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m és A jelentése A_1 vagy valamely olyan (III) általános képletű vagy (IV) általános képletű vegyület, melynek képletében R_3 jelentése $-NH(CH_2)_zA_1$ képletű csoport, ahol z jelentése w és A jelentése A_1 . Az előállítási eljárás során olyan (1) szerkezetű vegyületeket használunk, melyeknek képletében R_9 jelentése aminocsoport és az ω -halo-alkilsav-halid valamivel több mint 2 molekvivalens feleslegben van jelen és növeli a (10) szerkezetű bisz- ω -halo-alkil-amido-triaril-etilén vegyület keletkezését. A kapott terméket elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk. A reakcióelegyet ennek megfelelően csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk valamely alkalmas szerves eluenst alkalmazva. A kapott anyagot kromatografálás után átkristályosítva a (10) szerkezetű ω -halo-alkil-amido-triaril-etilénhez jutunk.

A C reakcióvázlat b műveletében a (10) szerkezetű ω -halo-alkil-amido-triaril-etilént aminálási reakcióban valamely megfelelő aminnal, így $HNRR_1$ képletű aminnal reagáltatjuk, mely képletben R és R_1 jelentése a fentiekben megadott, morfolin, piperidin, piperazin, 4-metil-piperazin vagy pirrolidin és ily módon a (11) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilénhez jutunk.



A (10) szerkezetű ω -halo-alkil-amido-triaril-etilént például valamely nagy moláris feleslegű megfelelő aminnal reagáltatjuk. A felhasznált amin nagy moláris feleslege azt eredményezi, hogy az amin bázisként is működik és a reakcióban felszabadult savat semlegesíti. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így etanolban, metanolban, vízben, etanol/víz keverékben vagy metanol/víz keverékben végezzük. A reakciót adott esetben valamely alkalmas katalizátor, így kálium-jodid jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót olyan edényben hajtjuk végre zárt rendszerben, mely megelőzi az illékony aminok eltávozását. A reakcióelegyet 40°C - 100°C hőmérsékletre melegítjük. Azok a (10) szerkezetű vegyületek, melyeknek képletében R_9 jelentése valamely ω -halo-alkil-amido-csoport, a további megfelelő amin felhasználása olyan bisz- ω -amino-alkil-amido-triaril-etilént eredményez, mely olyan (I) általános képletű vagy (II) általános képletű vegyületek keletkezését eredményezi, melyeknek képletében R_3 jelentése $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{A}_1$ képletű csoport, ahol p jelentése m és A jelentése A_1 vagy olyan (III) általános képletű vagy (IV) általános képletű vegyületek keletkeznek, melyeknek képletében R_3 jelentése $-\text{NH}(\text{CH}_2)_z\text{A}_1$ képletű csoport, ahol z jelentése w és A jelentése A_1 . A kapott terméket a reakciózónából bepárlással vagy extrahálással elkülönítjük és kromatográfiásan vagy sóképzéssel és átkristályosítással tisztítjuk és így a (11) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilént kapjuk.

A C reakcióvázlat c műveletében a (11) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilént klórozva vagy brómozva a (12) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilénhez jutunk.

A (11) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilént például moláris feleslegű klórral, brómmal, N-klór-szukcinimiddal, vagy N-bróm-szukcinimiddal va-



lamely oldószerben, így kloroformban vagy diklórmétánban reagáltatjuk. A reakciót szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakcióelegyet 12-72 órán keresztül keverjük, majd a kapott terméket elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk. A reakcióelegyet ily módon például csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott terméket kromatográfiásan tisztítjuk vagy átkristályosítva kapjuk a (12) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilént.

A C reakcióvázlat d műveletében a (12) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilént valamely megfelelő redukálószerrel redukálási reakcióba vite a (13) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilént kapjuk.

Megfelelő redukálószeres olyan vegyületek, melyek az (12) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilén amidocsoportját redukálják anélkül, hogy a vegyületben jelenlévő más csoportra hatással lennének. Ilyen redukálószeres kiválasztása és felhasználása a szakirodalomból jól ismert.

A (12) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilént valamely moláris feleslegű megfelelő redukálószerrel, így lítium-aluminium-hidriddel, boránnal vagy borán komplexekkel reagáltatjuk. A reakciót valamely oldószerben, így dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban hajtjuk végre ha a megfelelő redukálószer lítium-aluminium-hidrid, vagy diklórmétánban vagy kloroformban ha a redukálószer borán. A reakciót szobahőmérséklet és a oldószer reflux hőmérséklete közötti értéken hajtjuk végre. Az olyan (12) szerkezetű vegyületek esetében, melyeknek képletében R_9 jelentése ω -amino-alkil-amido-csoport, a további megfelelő adag redukálószer felhasználása bisz- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilént eredményez, mely növeli az olyan (I) általános képletű vagy (II) általános képletű vegyületek képződését, melyeknek képletében R_3 jelentése



-NH(CH₂)_pA₁ képletű csoport, ahol a képletben p jelentése m és A jelentése A₁ vagy olyan (III) általános képletű vagy (IV) általános képletű vegyületek keletkeznek, melyeknek képletében R₃ jelentése -NH(CH₂)_zA₁ képletű csoport, ahol z jelentése w és A jelentése A₁. A kapott terméket adott esetben a reakciózónában önmagában ismert módon elkülönítjük, így a reakciót befagyaszthatjuk, extrahálunk és bepárolunk; adott esetben önmagában ismert módon a kapott terméket tisztítjuk, így kromatografáljuk és átkristályosítjuk, és ily módon a (13) szerkezetű ω-amino-alkil-amino-triaril-etilénhez jutunk.

A C reakcióvázlat e műveletében a (13) szerkezetű ω-amino-alkil-amino-triaril-etilén, melynek képletében R₆ vagy R₉ jelentése védett hidroxilcsoport, védett csoportját hasítási lépésben eltávolítjuk és olyan (14) szerkezetű ω-amino-alkil-amino-triaril-etilént kapunk, melynek képletében R₂ vagy R₃, vagy R₂ és R₃ jelentése hidroxilcsoport, az (I) általános képletű és a (II) általános képletű végtermékeknek megfelelően. A (13) szerkezetű ω-amino-alkil-amino-triaril-etilént, melynek képletében R₉ jelentése védett aminocsoport, hasítjuk és ily módon olyan (14) szerkezetű ω-amino-alkil-amino-triaril-etilént kapunk, melynek képletében R₉ jelentése valamely aminocsoport, melyet intermediereként használunk az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy (II) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknek képletében R₃ jelentése -NH(CH₂)_pA₁ csoport, ahol p jelentése m-től eltérő és A jelentése A₁-el azonos vagy attól eltérő, vagy amelyek képletében R₃ jelentése -NH(CH₂)_pA₁ képletű csoport, ahol a képletben p jelentése m-mel azonos és A jelentése A₁-től eltérő, vagy olyan (III) általános képletű vagy (IV) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyeknek képletében R₃ jelentése -NH(CH₂)_zA₁ képletű csoport, ahol z jelezése W-től eltérő, A jelentése A₁-el azonos vagy attól eltérő vagy



melyeknek képletében R_3 jelentése $-NH(CH_2)_zA_1$ képletű csoport, ahol z jelentése w -vel azonos és A jelentése A_1 -től eltérő. Az amino védőcsoportok eltávolítását és a felhasznált alkalmas védőcsoportokat a Protecting Groups in Organic Synthesis (T. Greene) irodalmi hely ismerteti.

Az alkalmas hidroxil védőcsoportok, így a benzilcsoport, a p-metoxibenzil-csoport, a metilcsoport, a t-butil-dimetil-szilil-csoport és az acetilcsoport kiválasztását, felhasználását és eltávolítását a Protecting Groups in Organic Synthesis irodalmi hely (T. Greene) ismerteti.

A C reakcióvázlat, f műveletében a (13) vagy (14) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilént elválasztva az (E)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez és a (Z)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez jutunk.

A (13) vagy (14) szerkezetű izomereket nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással vagy frakcionált átkristályosítással elválasztva és tisztítva a (E)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez és a (Z)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez jutunk.

Az (E)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilén gyógyászati lag elfogadható sóit és a (Z)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilén gyógyászati lag elfogadható sóit külön lépésben alakítjuk ki, mely művelet a szakirodalomból jól ismert.

A C reakcióvázlatban leírt jellegzetes szintéziseket az alábbi példákkal mutatjuk be. A példákat csupán találmányunk illusztrálására használjuk anélkül, hogy igényünket azokra korlátoznánk. A példákban használt kifejezések a következők: „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „mm” jelentése milliméter; „°C” jelentése Celsius fok; „ R_f ” jelentése retenciós faktor; „mp” jelentése olvadáspont; „HPLC” jelentése nagynyomású folyadékkromatográfia.

51. példa(E és Z)-1-[4-N-(4-klór-butiril-amino)-fenil]-1,2-difenil-etilén előállítása

0,57 g (2,1 mmol) (E és Z)-1-[(4-amino)-fenil]-1,2-difenil-etilént, 0,338 g (2,4 mmol) 4-klór-butiril-kloridot és 10 ml dimetil-amino-piridint 5 ml piridinben reagáltatunk. A reakcióelegyet 16 órán keresztül inert atmoszférában keverjük. Az elegyet ezután csökkentett nyomáson bepárolva párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot diklór-metánnal hígítjuk és 3 molos sósav oldattal háromszor kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

52. példa(E és Z)-1-[4-N-(4-dietil-amino-butiril-amino)-fenil]-1,2-difenil-etilén előállítása

3,2 g (11,8 mmol) (E és Z)-1-[4-N-(4-klór-butiril-amino)-fenil]-1,2-difenil-etilént, 30,0 ml dietil-amint, 100 mg (0,66 mmol) kálium-jodidot 2,0 ml vízben reagáltatunk nyomásálló edényben. Az elegy hőmérsékletét 100°C értékre állítjuk és ezen a hőmérsékleten tartjuk 4 órán keresztül. A hőmérsékletet ezután szobahőmérsékletre csökkentjük és az edényt óvatosan kinyitjuk. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A párlási maradékot diklór-metánnal hígítjuk és vízzel kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálás és 10%-os metanol/diklór-metán rendszerrel végzett eluálás után a kapott frakciókat tartalmazó terméket csökkentett nyomáson bepárolva a cím szerinti vegyülethez jutunk.

53. példa(E és Z)-1-[4-(N-(4-dietil-amino-butiril-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

1,0 g (2,4 mmol) (E és Z)-1-[4-N-(4-dietil-amino-butiril-amino)-fenil]-1,2-difenil-etilént és 0,80 g (6,0 mmol) N-klór-szukcinimidet 15 ml diklór-metánban reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk és 48 órán keresztül ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük. Szilikagélen történő kromatografálás és 10%-os metanol/diklór-metán rendszerrel végzett eluálás után a kapott frakciókat egyesítve és csökkentett nyomáson bepárolva a cím szerinti vegyülethez jutunk.

54. példa(E és Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butiril-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén (45) előállítása

0,55 g (1,23 mmol) (E és Z)-1-[4-N-(4-dietil-amino-butiril-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént és 5 ml (5,0 mmol) borán 1 molos tetrahydrofurános oldatát 10 ml tetrahydrofuránban reagáltatjuk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk és ezen a hőmérsékleten 20 órán át keverjük. A reakcióelegyet metanolba öntjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az elegyet ezután diklór-metán és víz rendszerben megosztjuk. A szerves fázist leválasztjuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálás után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Azok az (I) általános képletű vegyületek és (II) általános képletű vegyületek, melyeknek képletében Y jelentése NH csoport és a (III) általános képletű vegyületek és a (IV) általános képletű vegyületek a D reakcióvázlatban leírt eljárással ugyancsak előállíthatók. A D reakcióvázlatban a vegyületek $(CH_2)_n$



alkilén csoportjában n értéke 2-12 közötti érték és beleesik az (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek körébe. Valamennyi szubsztituens, hacsak másképp nem jelezzük, a fentiekben már definiált. A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

A D reakcióvázlat a műveletében a (9) szerkezetű megfelelő amino-tri-aril-etilént acetilezve a (15) szerkezetű acetamido-tri-aril-etilénhez jutunk.

A (9) szerkezetű megfelelő amino-tri-aril-etilént a fentiekben, a C reakcióvázlatban már meghatároztuk.

A (9) szerkezetű amino-tri-aril-etilént például valamely alkalmas acetilező szerrel, így acetil-kloriddal vagy ecetsav anhidriddel kezeljük. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így piridinben, diklór-metánban, dimetil-formamidban, aceton-nitrilben vagy tetrahidrofuránban végezzük. A reakciót valamely alkalmas bázis, így piridin, trietilamin, nátrium-karbonát vagy nátrium-dikarbonát jelenlétében hajtjuk végre. A reakcióelegyet 1-72 órán keresztül keverjük. A kapott terméket elkülönítjük és önmagában ismert módon, így extrakcióval, bepárlással, kromatográfiásan, átkristályosítással vagy kicsapással tisztítjuk.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy alkohol prekuzort alkalmazva a (9) szerkezetű megfelelő amino-tri-aril-etilén dehidratálható és egy lépésben acetilezve eredményezi a (15) szerkezetű acet-amido-tri-aril-etilént.

A D reakcióvázlat b műveletében a (15) szerkezetű acet-amido-tri-aril-etilént klórozva vagy brómozva a C reakcióvázlat c műveletének megfelelő elgondolások szerint a (16) szerkezetű acet-amido-tri-aril-etilénhez jutunk.

A (15) szerkezetű acet-amido-tri-aril-etilént például valamely moláris feleslegű klórral, brómmal, N-klór-szukcinimiddel vagy N-bróm-szukcinimiddel valamely alkalmas oldószerben, így kloroformban vagy diklór-metánban reagáltatjuk. A reakciót szobahőmérséklet és az oldószer reflux hőmérséklete közötti



hőmérsékleten hajtjuk végre. 12-72 órás keverés után a reakcióterméket elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk. A reakciót például csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott terméket kromatográfiásan vagy átkristályosítással tisztítjuk és így jutunk a (12) szerkezetű ω -amino-alkil-amido-triaril-etilénhez.

A D reakcióvázlat c műveletében a (16) szerkezetű acet-amido-triaril-etilént valamely megfelelő ω -amino-alkil-haliddal vagy annak valamely valamely sójával alkilezve a (17) szerkezetű N-(ω -amino-alkil)-acet-amido-triaril-etilénhez jutunk.

Az $A(CH_2)_nZ$ képletű ω -amino-alkil-halidban Z jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom; A és n jelentése 2-12 közötti szám az (I) általános képletű, a (II) általános képletű, a (III) általános képletű vagy a (IV) általános képletű végterméknek megfelelően.

A (16) szerkezetű acet-amid-triaril-etilént például 1,0-10 molekvivalens megfelelő ω -amino-alkil-haliddal reagáltatjuk. A reakciót valamely bázis, így nátrium-etoxid, nátrium-metoxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nálium-hidroxod, kálium-hidroxid és nátrium-karbonát jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót valamely oldószerben, így etanolban, metanolban, tetrahidrofuránban, acetonban vagy butanonban végezzük. A kapott terméket adott esetben a reakcióelegyből bepárlással vagy extrakcióval elkülönítjük és adott esetben önmagában ismert módon, így kromatográfiásan vagy átkristályosítással tisztítjuk.

A D reakcióvázlat, d műveletében a (17) szerkezetű N-(ω -amino-alkil)-acet-amido-triaril-etilén acetylcsoportját hidrolizálva a (13) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez jutunk. Az acet-amido vegyületek hidrolizisét akár

bázisos, akár savas körülmények között önmagában ismert módon hajtjuk végre.

A C reakcióvázlat általános elveinek megfelelően a kívánt esetben elvégzett e művelet során valamely (13) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilént hasítunk és tovább módosítva az igényeknek megfelelő (14) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilént kapjuk.

A C reakcióvázlat f műveletének megfelelő általános elgondolások szerint a (13) vagy (14) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilén izomereket elválasztva az (E)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez és a (Z)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez jutunk.

A következő példákban a D reakcióvázlatban leírt jellegzetes szintéziseket ismertetjük. A példákat csupán találmányunk illusztrálására mutatjuk be anélkül, hogy igényünket ezekre korlátoznánk. A példákban a következő kifejezéseket használjuk: „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „mol” jelentése mol; „ml” jelentése milliliter; „mm” jelentése milliméter; „°C” jelentése Celsius fok; „R_f” jelentése retenciós faktor; „mp” jelentése olvadáspont; „HPLC” jelentése nagynyomású folyadékkromatográfia.

55. példa

(E és Z)-1-(4-acet-amido-fenil)-1,2-difenil-etilén előállítása

50 g (0,25 mol) 4-amino-benzofenont 500 ml dietil-éterrel elegyítünk. Az elegyhez lassan 1 molos 1 liter térfogatú benzil-magnézium-klorid dietil-éteres oldatát adjuk 1,5 óra alatt. 18 óra elteltével a reakcióelegyet vízbe öntjük és vizes telített ammónium-kloridot adagolunk. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist vízzel kirázzuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékhoz jutunk. A párlási

maradékot izopropanolba átkristályosítva 1-(4-amino-fenil)-1,2-difenil-etanolt kapunk. Olvadáspont: 105-107°C.

40 g (0,138 mol) 1-(4-amino-fenil)-1,2-difenil-etanolt 75 ml piridinnel elegyítünk. Az elegyhez lassan 5 ml ecetsav anhidridet adunk. Az elegyet gőzfürdőn melegítjük. 20 óra elteltével lehűtjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot dietil-éter és víz rendszerben kirázzuk. A vázisoskat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel kirázzuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

56. példa

(E és Z)-1-(4-acet-amido-fenil)-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

(E és Z)-1-(4-acet-amido-fenil)-1,2-difenil-etilént 250 ml ecetsavval reagáltatunk. Az elegyhez lassan klórt adunk (350 ml 0,46 molos oldatot széntetra kloridban). Az adagolás után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd a hőmérsékletet a gőzfürdő hőmérsékletére emeljük. 2 óra elteltével hűtjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot 90%-os etanolból átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont 179-185°C.

57. példa

(E és Z)-1-[4-(N-(2-dietil-amino-etil)-acet-amido-fenil)]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

17,4 g (0,05 mol) (E és Z)-1-(4-acet-amido-fenil)-1,2-difenil-2-klór-etilént, 10 g (0,058 mol) 2-dietil-amino-etil-klorid-hidrokloridot és 6,7 g (0,12 mol) porított kálium-hidroxidot 150 ml acetonban reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 2 óra elteltével szűrjük és bepárlás után a párlási maradékot kapjuk. A párlási maradékot dietil-éter és víz rendszerben kirázzuk. A

fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel kirázzuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

58. példa

(E és Z)-1-[4-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só (46) előállítása

(E és Z)-1-[4-(N-(2-dietil-amino-etil)-acet-amido-fenil)-1,2-difenil-2-klór-etilént, 200 ml 10%-os vizes sósavat és 10 ml vizes koncentrált sósavat elegyítünk. Az elegyet gőzfürdőn melegítjük. 6 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk. 18 óra elteltével az elegyhez 10%-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk addig, míg az elegy bázikussá nem válik. A bázisos oldatot dietil-éterrel kirázzuk. A szerves fázist vízzel extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot butanonnal elegyítjük. Ezután 4,3 g citromsavat adagolva az elegyhez szilárd terméket kapunk. A szilárd terméket szűrjük és butanonból kétszer történő átkristályosítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 121-125°C.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket és (II) általános képletű vegyületeket, melyekben képletében Y jelentése NH csoport, és a (III) általános képletű vegyületeket, továbbá a (IV) általános képletű vegyületeket az E reakcióvázlatban leírt módon állítjuk elő. Az E reakcióvázlatban a $(CH_2)_n$ alkilénecsoportok képletében n jelentése 2-12 és ez az érték az (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek körébe beletartozik. Valamennyi szubsztituens, hacsak másképp nem jelezzük, az előzőekben már definiált. A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.



Az E reakcióvázlat a műveletében a (18) szerkezetű megfelelő 4-amino-benzofenont acetilezve a (18a) szerkezetű N-acetil-4-amino-benzofenont kapjuk. A szakember számára nyilvánvaló, hogy ezt a műveletet adott esetben acetilcsoporttól eltérő csoportokkal is elvégezhetjük. Így adott esetben trifluor-acetil-csoportot, benzoil-csoport, metán-szulfonil-csoportot vagy trifluor-metán-szulfonil-csoportot használhatunk. A (18) szerkezetű megfelelő 4-amino-benzofenon képletében R_9 jelentése a fentiekben leírt C reakcióvázlat a műveletében megadott.

A (18) szerkezetű megfelelő 4-amino-benzofenont például valamely alkalmas acetilező szerrel, így acetil-kloriddal vagy ecetsav anhidriddel reagáltatjuk. A reakciót valamely alkalmas oldószerben, így piridinben, diklór-metánban, dimetil-formamidban, acetonitrilben, toluolban vagy tetrahidrofuránban végezzük. A reakciót valamely alkalmas bázis, így piridin, trietil-amin, nátrium-karbonát vagy nátrium-bikarbonát jelenlétében hajtjuk végre. A reakcióelegyet 1-72 órán keresztül keverjük. Általában a reakció hőmérséklete 20°C és az oldószer reflux hőmérséklete közötti érték. A kapott terméket elkülönítjük és önmagában ismert módon, így extrakcióval, bepárlással, kromatográfiásan, átkristályosítással vagy kicsapással tisztítjuk.

Az E reakcióvázlat b műveletében a (18a) szerkezetű N-acetil-4-amino-benzofenont valamely alkalmas ω -amino-alkil-haliddal alkilezve a (19) szerkezetű N- ω -amino-alkil-N-acetil-4-amino-benzofenonhoz jutunk. Az $A(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ ω -amino-alkil-halidot a D reakcióvázlat c műveletében írtuk le.

A (18a) szerkezetű N-acetil-4-amino-benzofenont például 1,0-10 molekvivalens megfelelő ω -amino-alkil-haliddal reagáltatjuk. A reakciót valamilyen alkalmas bázis, így nátrium-etoxid, nátrium-metoxid, kálium-hidroxid, ná-



rium-hidroxid, kálium-karbonát és nátrium-karbonát jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót valamely oldószerben, így etanolban, metanolban, tetrahidrofuránban, acetonban vagy butanonban végezzük. A kapott terméket adott esetben a reakcióelegyből bepárlással vagy extrakcióval elkülönítjük és adott esetben önmagában ismert módon, így kromatográfiásan vagy átkristályosítással tisztítjuk.

Az E reakcióvázlat c műveletében a (19) szerkezetű N- ω -amino-alkil-N-acetil-4-amino-benzofenont olefinezzük oly módon, hogy valamely megfelelő α -klór vagy α -bróm foszfor reagenst használunk és ily módon a (17) szerkezetű N-(ω -amino-alkil)-acet-amido-triaril-etilénhez jutunk.

A reakcióra alkalmas α -klór vagy α -bróm foszfor reagens képletében R_6 jelentése a C reakcióvázlat a műveletében megadott, X jelentése klóratom vagy brómatom, M jelentése lítium, nátrium, vagy kálium és G jelentése $P(Ph)_3$, $P(O)(OPh)_2$, $P(O)(OCH_2CH_3)_2$, $P(O)(OCH_3)_2$ vagy $P(O)(OCH(CH_3)_2)_2$. Az α -klór és az α -bróm reagensek előállítására és felhasználására a szakirodalomból jól ismert, így azt például K. Lee és munkatársai, Syn. Comm. 22 649-655 (1992); J. Petrova és munkatársai, Synthesis 658-660 (1975); M. D. Crenshaw és H. Zimmer J. Org. Chem. 48 2782-2784 (1993); T. Gajda, Synthesis 717-718 (1990); T. Gajda, Phosphorous and Sulfur 53 327-331 (1990); és S. K. Chakoborty és R. Engle, Syn. Comm. 21 1039-1046 (1991) irodalmi helyek ismertetik. A megfelelő α -klór vagy α -bróm foszfor reagenst előállíthatjuk és izolálhatjuk vagy a felhasználás előtt elkülöníthetjük és tisztíthatjuk vagy elkülönítés nélkül állíthatjuk elő és használhatjuk fel.

A (19) szerkezetű N- ω -amino-alkil-N-acetil-4-amino-benzofenont például enyhe feleslegű lítium-dietil- α -klór-benzil-foszfáttal reagáltatjuk. A reakciót va-



lamely alkalmas oldószerben, így tetrahidrofuránban, benzolban vagy toluolban hajtjuk végre. A reakció hőmérséklete -78°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérséklet. A kapott terméket a D reakcióvázlat c műveletében leírt elgondolásoknak megfelelően különítjük el.

A (19) szerkezetű N- ω -amino-alkil-N-acetil-4-amino-benzofenont más eljárásváltozat szerint valamely feleslegben lévő α -klór-benzil-trifenil-foszforium sóból származó anionnal reagáltatjuk. A reakciót valamilyen alkalmas oldószerben, így tetrahidrofuránban vagy toluolban hajtjuk végre. A reakció hőmérséklete -78°C és az oldószer reflux hőmérséklete közötti érték. A kapott terméket a D reakcióvázlat c műveletében leírt eljárásoknak megfelelően különítjük el.

A D reakcióvázlat d műveletének megfelelő általános elgondolások szerint a (17) szerkezetű N-(ω -amino-alkil)-acet-amido-triaril-etilén acetilcsoportját hidrolizálva a (13) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilént kapjuk.

A C reakcióvázlat e műveletének megfelelő általános elgondolások szerint a (13) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilént hasítva és igény szerint tovább módosítva a (14) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilént kapjuk.

A C reakcióvázlat f műveletében leírt általános elgondolásoknak megfelelően a (13) vagy (14) szerkezetű ω -amino-alkil-amino-triaril-etilén izomereket elválasztva a (E)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez és a (Z)- ω -amino-alkil-amino-triaril-etilénhez jutunk.

59. példa

N-acetil-4-amino-benzofenon előállítása

10,0 g (50,8 mmol) 4-amino-benzofenont, 5,74 ml (60,9 mmol) ecetsav-anhidridet és 9,5 ml (68,5 mmol) trietil-amint 30 ml toluolban reagáltatunk. Az

elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 2 óra elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és a reakcióelegyet vízbe öntjük. Az elegyet keverve szilárd terméket kapunk. A szilárd terméket szűrővel elkülönítjük, a szűrőlepenyt vízzel mossuk és szárítjuk. Acetonitrilből történő átkristályosítás után a cím szerinti vegyülethez jutunk. $R_f = 0,35$ (szilikagél, etil-acetát).

59.1 példa

N-acetil-4-amino-benzofenon előállítása

500 g (2,54 mol) 4-amino-benzofenont és 307 g (3,03 mol) trietil-amint 2,54 liter diklór-metánban reagáltatunk. Az elegyhez 313,9 g (3,07 mol) ecetsav-anhidridet adunk. 18 óra elteltével az elegyhez 100 ml metanolt adunk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot 8 liter vízzel elegyítjük és keverés után szilárd terméket kapunk. A szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, a szűrőlepenyt ismételten vízzel mossuk, szárítjuk és így módon a cím szerinti vegyülethez jutunk.

60. példa

N-(2-dietil-amino-etil)-N-acetil-4-amino-benzofenon előállítása

4,0 g (16,7 mmol) N-acetil-4-amino-benzofenont, 3,97 g (23,1 mmol) 2-dietil-amino-etil-klorid-hidrokloridot, 2,81 g (50,1 mmol) porított kálium-hidroxidot 30 ml acetonban reagáltatunk. Az elegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 2 óra elteltével az elegyet hűtjük és az oldószert dekantáljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson történő bepárlása után párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot víz és etil-acetát rendszerben kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk. $R_f = 0,0-0,14$ (sávok a szilikagélen, etil-acetát).

60.1 példa

N-(2-dietil-amino-etil)-N-acetil-4-amino-benzofenon előállítása

250 g (1,05 mol) N-acetil-4-amino-benzofenont, 207,5 g (1,20 mol) 2-dietil-amino-etil-klorid-hidrokloridot és 140 g (2,12 mol) 85%-os kálium-hidroxidot 3 liter acetonban reagáltatunk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 2 óra elteltével a reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott párlási maradékot 1 liter t-butil-metil-éterrel és 2 liter vízzel elegyítjük. A reakcióelegyhez ezután 1 molos sósav oldatot adunk, míg a pH érték a 2,5 értéket eléri. A vizes fázist elkülönítjük és többször t-butil-metil-éterrel extraháljuk. A vizes fázis pH értékét vizes 50%-os nátrium-hidroxid oldattal 10-es értékre állítjuk. A vizes fázist kétszer diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk egymás utánban etil-acetát, 5/95 térfogatarányú metanol/etil-acetát rendszerű, 10/90 térfogatarányú metanol/etil-acetát rendszerű eluenst alkalmazva a cím szerinti vegyülethez jutunk. $R_f = 0,36$ (szilikagél, 2/8/0,1 metanol/etil-acetát/tri-etil-amin).

61. példa

(E és Z)-1-[4-N-acetil-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

1,23 ml (5,91 mmol) dietil-benzil-foszfónatot 9,0 ml vízmentes tetrahidrofuránnal elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét -78°C értékre állítjuk oly módon, hogy a hűtést szárazjég/acetonos fürdőn valósítjuk meg. Az elegyhez ezután 5 perc alatt cseppenként 4,73 ml (11,8 mmol, 2,5 molos hexános oldat) N-butillítiumot adunk. 30 perc elteltével 0,76 ml (5,9 mmol) benzol-szulfonil-kloridot



adagolunk. Ezután az elegyhez 1,0 g (2,96 mmol) N-(2-dietil-amino-etil)-N-acetil-4-amino-benzofenont adunk vízmentes 6,0 ml térfogatú tetrahidrofuránban. 5 perc elteltével -78°C értékről az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre emeljük. 30 perc elteltével az elegyhez 20 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adunk és etil-acetáttal az elegyet extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk és telített vizes nátrium-bikarbonát oldattal extrahálunk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot szilikagélén kromatografáljuk és 5/94,9/0,1 térfogatarányú metanol/etil-acetát/trietil-amin oldószer rendszerű eluenst alkalmazva a cím szerinti vegyülethez jutunk. ($>2,5/1$ E/Z): $R_f = 0,27$ (szilikagél, 20/80/0,05 metanol/etil-acetát/trietil-amin).

61.1 példa

(E és Z)-1-[4-N-acetil-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

42,9 g (187 mmol) dietil-benzil-foszfónátot és 350 ml vízmentes tetrahidrofuránt elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét -60°C értékre állítjuk. A reakcióelegyhez ezután cseppenként 150 ml (375 mmol) n-butillítium 2,5 molos hexános oldatát adjuk. Az adagolást olyan sebességgel valósítjuk meg, hogy a hőmérséklet -55°C érték alatt maradjon. 30 perc elteltével a 32,8 g (187 mmol) benzol-szulfonil-klorid 90 ml tetrahidrofuránban elkészített oldatát adagoljuk oly módon, hogy a reakcióelegy hőmérséklete a -55°C értéket ne haladja meg. 15 perc elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét -30°C értékre emeljük. 15 perc elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét -55°C értékre hűtjük. Ezután -55°C hűtés közben 55,0 g (163 mmol) N-(2-dietil-amino-etil)-N-acetil-4-amino-benzofenon 280 ml vízmentes tetrahidrofuránban elkészített oldatát adagoljuk a



lombikba adagolt csövön keresztül. Az adagolást oly módon végezzük, hogy a reakcióelegy hőmérséklete -45°C érték alatt maradjon. 10 perc elteltével az elegy hőmérsékletét lassan szobahőmérsékletre emeljük. 30 perc után 500 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adagolunk és 2,5 liter etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázist elválasztjuk és telített vizes nátrium-bikarbonát oldattal extrahálunk, magnézium-szulfát felett szárítunk, szűrünk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz jutunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografálva egymás utánban 99,9/0,1 etil-acetát/trietil-amin és 5/94,9/0,1 metanol/etil-acetát/trietil-amin eluensrendszert használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

62. példa

(E és Z)-1-[4-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén

(47) előállítása

0,1 g (0,22 mmol) (E és Z)-1-[4-N-acetil-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 0,16 g (1,45 mmol) kálium-t-butoxidot, 8,1 μl (0,45 mmol) vizet és 1 ml dietil-étert reagáltatunk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 16 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk, az elegyet jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk 5/94,9/0,1 metanol/etil-acetát/trietil-amin térfogatarányú eluenst használva és ily módon a cím szerinti vegyülethez jutunk ($>2,5/1$ E/Z): $R_f = 0,18$ (szilikagél, 20/80/0,05 metanol/etil-acetát/trietil-amin).



62.1 példa

(E és Z)-1-[4-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén előállítása

59,3 g (133 mmol) (E és Z)-1-[4-N-acetil-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént, 95 g (850 mmol) kálium-t-butoxidot, 2,0 ml vizet és 1,0 liter tetrahidrofuránt elegyítünk. A reakcióelegy hőmérsékletét reflux értékre állítjuk. 1 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre visszük le és az elegyet víz és etil-acetát rendszerben megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel extraháljuk, majd az extrahálást vizes nátrium-klorid oldattal folytatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

63. példa

(E)-1-[4-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén hidroklorid só (48) előállítása

53,9 g (133 mmol) (E és Z)-1-[4-N-acetil-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilént dietil-éterrel elegyítünk. Az elegy hőmérsékletét -5°C körüli értékre állítjuk. Az elegyhez ezután sósavgázt (10,1 g (280 mmol)) adunk 5 perc leforgása alatt oly módon, hogy a hőmérséklet 5-15°C értéken maradjon és így szilárd terméket kapunk. A szilárd terméket szűrővel elkülönítjük, a szűrőlepenyt dietil-éterrel mossuk és szárítjuk. A szilárd részecskéket 375 ml acetonnal elegyítjük. A reakcióelegyet refluxáljuk. 1,5 óra elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és a szilárd részecskéket szűrővel összegyűjtjük, a szűrőlepenyt acetonban mossuk. A szilárd részecskéket 450 ml tetrahidrofuránnal elegyítjük, majd refluxáljuk. 18 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre visszük le. A szilárd ré-



szecskéket szűréssel elkülönítjük, a szűrőlepenyt tetrahidrofuránnal mossuk. A szilárd részecskéket ismét egyesítjük 400 ml tetrahidrofuránnal és refluxálunk. 18 óra elteltével az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre állítjuk és a szilárd részecskéket szűréssel elkülönítjük, a szűrőlepenyt tetrahidrofuránnal mossuk és csökkentett nyomáson történő szárítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk (98,9% E-izomer).

64. példa

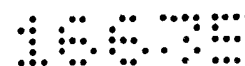
(E)-1-[4-(N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén citromsav só (49) előállítása

27,6 g (58 mmol) (E)-1-[4-N-acetil-N-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén-hidroklorid sót 350 ml etil-acetáttal elegyítünk. Az elegyet óvatosan 200 ml telített vizes nátrium-bikarbonát oldattal keverjük. 30 perc elteltével a szerves fázist elválasztjuk és telített vizes nátrium-klorid oldattal kirázzuk. A vizes fázisokat egyesítjük és etil-acetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után párlási maradékot kapunk. A párlási maradékot 300 ml acetonnal elegyítjük, szűrjük és az oldathoz 11,9 g (57,8 mmol) citromsav 70 ml acetonban elkészített oldatát adjuk. 5 órán át történő keverés után szilárd terméket kapunk. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, a szűrőlepenyt acetonnal mossuk és csökkentett nyomáson történő szárítás után a cím szerinti vegyülethez jutunk.

Elemanalízis a $C_{26}H_{28}ClN_2 \cdot C_6H_8O_7$ képlet alapján:

számított: C, 64.37; H, 6.25; N, 4.69;

mért: C, 64.05; H, 6.19; N, 4.59.



65. példa

A csontvesztés megelőzésének mérése

200-225 g tömegű, 70-75 napos nőstény Sprague-Dawley patkányokat a Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, IN)-től szereztük be. Minden egyes vegyületet az alábbi négy állatcsoportban tanulmányoztunk: az első csoport - 5-10 petefészekirtott patkányból állt - melyet 0,001-10 mg/kg/nap dóziséval tesztvegyülettel kezeltünk; a második - 5-10 petefészekirtott patkányból álló csoportot - hatóanyag nélküli anyaggal kezeltünk; a harmadik - 5-10 színlelt petefészekirtott patkányból álló csoportot - (incisiót végeztünk, de a petefészeket nem távolítottuk el) 0,001-10 mg/kg/nap tesztvegyülettel kezeltünk; a negyedik - 5-10 színlelt petefészekirtott patkányból álló csoportot - hatóanyag nélküli anyaggal (placebo-val) kezeltünk. Valamennyi patkányt drótketrecbe tartottuk, standard laboratóriumi rodenttel kezeltünk (Purina #5001) és ionmentes vízzel ad libitum itattuk.

A tesztvegyületeket 10 mg/ml lecitint, 1,05 mg/ml nátrium-metil-parabént és 0,23 mg/ml nátrium-propil-parabént tartalmazó desztillált vízben homogenizáltuk. A tesztvegyületeket és a „placebo-”t gyomorszájra adtuk 40 egymást követő napon keresztül 5 mg/kg térfogatban. A kezelést a petefészek irtás vagy a látszat petefészek irtás napján kezdtük. A tesztvegyület utolsó adagjának beadásától számított 24 óra múlva, a patkányokat felboncoltuk, a hátsó lábakat eltávolítottuk, a lágy szövet tömegétől megszabadultunk és 10% pufferos formalinba helyeztük azokat további felhasználásra.

Minimum 1 héten át való formalinos tárolás után a combcsontot és a sípcsontot elválasztottuk egymástól és a maradék lágy szövetétől. A combcsontot minimum 48 órán keresztül levegőn szárítottuk és Faxitron röntgenkamrá-



ban (Hewlett-Packard, McMinnville OR) Kodak XK-1 filmet és 9 másodperces expozíciós időt választva 60 kV csőfeszültségnél radiografáltuk. A radiogram képeket - CCD-72 szilárd videokamerát (Dage-MTI Inc., Michigan City, IN) 50 mm (1:1.8) Nikon lencsével és +1 vagy kombinált +4, +3 és +1 záró-nyitó lencsével a kívánt nagyítástól függően ellátva - befogtuk. A befogott képeket CFG framegrabber-rel (Imaging Technology Inc., Bedford, MA) digitalizáltuk és Optima gépanalízis software-t (Bioscan Inc., Edmonds, WA) felhasználva analizáltuk.

A csontsűrűséget (azaz a radiogram kép szürke értékét) a hátsó combcsontban mértük. Szivacsos csontvesztést mértünk a proximális sipcsontban. A szürke érték variáns csökkenése a radiogramokban a csont finom szerkezetének vesztesét mutatta.

A képanalízises méréseket az alábbiak szerint végeztük: a combcsont szürke értékének meghatározására a képeket a monitoron pontosan orientáltuk oly módon, hogy screen templátokat használtunk és az analízis területét (2,30 mm x 3,34 mm; 11250 pixe) a digitalizált képekre ráfilmeztük a hátsó combcsontnál a mediális és a laterális ízület határától mintegy 2 mm távolságban. Ezután mindegyik képelem szürke értékét az analízis területén belül mértük, és a szürke érték jelentését Optimas képanalízis software-rel (BioScan Inc; Edmondson, Washington) kiszámoltuk. A szürke érték méréseknél a háttérzaj hatását minimalizálására az analízis terület két képét befogtuk és átlagoltuk. Az átlagolt képet ezután 3 x 3 simitó szűrővel kezeltük, a szürke érték mérésének végső képének kialakítására. A szürke érték kifejezésére továbbá a szürke érték variánst a hátsó combcsontnál szintén meghatároztuk, ugyanazt az analízis területet használva, mint amit a szürke érték meghatározásánál használtunk.



A szürke érték mérések variabilitásának szabályozására (melyeket a radiografikus és a kép-képzési eljárásokból kaptunk) a szürke értékeket sűrűség egységekké alakítottuk standard görbéket használva, melyeket a szürke érték mérésekből 10 műveletes aluminium ékfotométerrel gyűjtöttünk össze, minden egyes film fajtát radiografikusan leképezve.

A sipcsontot - miután a formalinból kivettük - jelzett szövet kazettába helyeztük, dekalcifikáltuk, paraffinba ágyaztuk, 5 mikronos nyilvarrat részekre vágtuk, melyeket anilin-kékkel megfestettünk (csontot megkülönböztető festés). A trabeculáris csontvesztést közvetlenül a sipcsont ízület megfestett részéből mértük.

A trabeculáris csontterület mérésére a sipcsont részlet képét monitor screen templátra pontosan orientáltuk és az analízis területét (1,17 mm x 1,54 mm; 18240 pixe) a cortico-medulláris marginumok közötti képre centríroztuk és 1,0 mm-re a növekedési lemezből a legközelebbi pontnál pozicionáltuk. Az Optimas ezután meghatározta mind az analízis területet, mind a trabeculáris csontot mm²-ben a régió belül és %-ban kiszámoltuk a trabeculáris csont által elfoglalt régiót.

A statisztikai összehasonlításokat Data Desk Professional software-t (Odesta Corp., Northbrook, IL) használva végeztük. A csoportok közötti összehasonlítást a variánsok megállapítására kétfokozatú t tesztet egymástól függetlenül használva végeztük. A jobb és a bal combcsont értékeit minden egyes állatnál átlagoltuk és a kombinált értéket használtuk a leíró statisztika kiszámítására és a t tesztekre. A statisztikai szignifikanciát a $P \leq 0,05$ és $P \leq 0,01$ értékek jelzik.



66. példa

A szérum oszteokalcin mérése

Minden vegyület a 65. példában leírt négy csoport állaton tanulmányoztunk. Az állatokat széndioxiddal elaltattuk, a vért cardiocentesissel vérrög aktivált szérum szeparátor csövekbe gyűjtöttük. A szérumot centrifugálással gyűjtöttük össze, és -20°C hőmérsékleten tároltuk.

A szérum oszteokalcin szintet radioimmuno-vizsgálattal mértük a Biomedical Technologies, Inc. által javasolt módszert használva és az ezen cég által rendelkezésre bocsátott reagenseket alkalmaztuk. A szérumot 1:20 értékre hígítottuk és 100 µl hígított mintát vagy 100 µl patkány oszteokalcin standardot (BT-412) adtunk 100 µl patkány primer antitestet (kecske anti-patkány oszteokalcin, BT-413), 100 µl normál, nem immunizált szérumot (NIS) és RIA puffert [122,5 mmol nátrium-klorid, 25 mmol Na₄EDTA, 10 mmol NaH₂PO₄, pH = 7,4, 0,1% Tween 20 0,1% szarvasmarha szérum albumin (RIA minőség)] tartalmazó 500 µl végtérfogatú elegyhez. Ezután 4°C hőmérsékleten 1 napon keresztül inkubáltunk orbitális platform rázógépen 120 rpm fordulattal. A második napon [¹²⁵I]-patkány oszteokalcint (BT-411R) adtunk 100 µl-ben (közel 20,000 cpm) az oszteokalcinhoz való kötés konkurenciájaként. A csöveket vortexeltük, majd 1 napon át orbitális rázógépen inkubáltuk. A harmadik napon 1 ml kicsapó, második antitestet [2% szamár anti-kecske IgG (BT-414) 0,1 molos nátrium-foszfát pufferben, pH = 7,4, 2,5% polietilén-glikol és 0,05% NaN₃ tartalom] adagoltunk. A mintákat kevertük, orbitális rázógépen 4°C hőmérsékleten 2 órán át inkubáltuk. Ezután a mintákat 4°C hőmérsékleten 15 percen át 1500 x g érték mellett centrifugálva szedimentáltuk. A szupernatánst óvatosan leöntöttük és a szilárd lemezkéket 500 µl vízzel kétszer centrifugálva mostuk. A szupernatánst félretettük és a lemezkék mennyiségéhez kötődő ra-

radioaktivitást (2 perc) LKB gamma számlálót használva meghatároztuk. A paralell folytatott oszteokalcin standardokat a standard oszteokalcin érték meghatározására használtuk. Az oszteokalcin mérések statisztikai analízisét Instat software-rel, kétoldali T-tesztel végeztük.

A találmány tárgya kezelési módszer csontszövet veszteségben vagy oszteoporózisban szenvedő betegek kezelésére oly módon, hogy a betegnek hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (I) általános képletű, (II) általános képletű, (III) általános képletű vagy (IV) általános képletű vegyületet adunk.

A „csontszövet veszteség” kifejezés alatt olyan betegséget vagy állapotot értünk, melyben a csonttömeg vagy a csontsűrűség a csont ásványi anyag tartalma és fehérje mátrix komponens vesztesége következtében csökken, csonttörékenységet eredményezve.

A leírásban használt „oszteoporózis” kifejezés alatt olyan betegséget vagy állapotot értünk, amelyben a csontszövet veszteség felelős a csont törékenységéért, mely egy vagy több csonttöréshez vezet.

A leírásban használt „hatékony antioszteoporózisos mennyiség” kifejezés alatt az (I) általános képletű, (II) általános képletű, (III) általános képletű vagy (IV) általános képletű vegyületek olyan hatékony antioszteoporózisos mennyiségét értjük, mely mennyiség egyszeri vagy többszöri dózisban adva a betegnek hatékony, megelőzi vagy csökkenti a beteg csonttömeg vesztesének sebességét, az ilyen kezelés hiányában fellépő sebességhez képest.

Azoknak a betegeknek a kiválasztása akiknek kezelése csontszövet veszteség vagy oszteoporózis szempontjából szükséges, a szakember köteles tudásához tartozik. Azoknak a betegeknek a kiválasztására szolgáló módszer, mely betegek a csontszövet veszteség vagy oszteoporózis szempontjából veszélyeztetettek, ismert az orvosi gyakorlatban; ilyen szempontok a csontszövet

vesztés vagy osteoporozis szempontjából a család betegségtörténete és a rizikófaktorok jelenléte, mely faktorok a csontszövet veszteséget vagy osteoporozist elősegítik. A klinikus könnyen azonosítani tudja klinikai tesztek felhasználásával, fizikai vizsgálatokkal és a család betegségtörténeti feltárással azokat a betegeket, akiket a csontszövet veszteség vagy osteoporozis veszélyeztet és így könnyen kiválasztható az a beteg, akinek profilaktikus kezelésre van szüksége a csontszövet veszteség vagy osteoporozis klinikumában.

A hatékony antioszteoporozisos mennyiséget a klinikus könnyen meg tudja határozni jól ismert technikákat is alkalmazva és az analóg esetek során nyert tapasztalatait figyelembe véve. A hatékony antioszteoporozisos mennyiség vagy dózis meghatározásánál számos tényezőt kell figyelembe venni a diagnosztának. Ilyen tényezők az emlős faja, mérete, kora és egészségi állapota; a betegség előrehaladottsága vagy súlyossági foka; a beteg válasza a kezelésre; az adott vegyület tulajdonságai, az adagolás módja; az adott készítmény bioavailabilitási jellemzői, a megválasztott dózistartomány, a kísérő medikációk és más fontos tényezők.

Az (I) általános képletű vegyületek, a (II) általános képletű vegyületek, a (III) általános képletű vegyületek vagy a (IV) általános képletű vegyületek hatékony antioszteoporozisos mennyisége 0,001 mg/testtömeg kg/nap - 100 mg/kg/nap.

A találmány tárgya továbbá módszer a csonttömeg növelésére és a csontszövet veszteség vagy osteoporozis megelőzésére oly módon, hogy a betegnek hatékony antioszteoporozisos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, (II) általános képletű vegyületet, (III) általános képletű vegyületet vagy (IV) általános képletű vegyületet adunk.

A „beteg” kifejezés alatt melegvérű állatokat, így egeret, patkányt, hörcsögöt, nyulat vagy embert értünk, melyek csontszövet veszteségben vagy osteoporózisban szenvednek vagy fennáll a veszélye a csontszövet veszteségnek vagy osteoporózisnak vagy akiknek szüksége van a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére.

Azoknak a betegnek a hatékony kezelése, akik a fenti betegségekből szenvednek vagy a fenti betegségek folytán hatékony profilaktikus kezelésre szorulnak, az (I) általános képletű vegyületek, a (II) általános képletű vegyületek, a (III) általános képletű vegyületek vagy a (IV) általános képletű vegyületek bármely formáját adjuk bármely módon, de úgy, hogy a vegyület bioavailabilitása hatékony mennyiségben fentmaradjon, beleértve az adagolási módba az orális és a parenterális adagolási módokat is. Az (I) általános képletű vegyületeket, a (II) általános képletű vegyületeket, a (III) általános képletű vegyületeket vagy a (IV) általános képletű vegyületeket például orálisan, szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, transzdermálisan, intranazálisan, rektálisan és hasonló módon adhatjuk. Az orális adagolást előnyösen alkalmazhatjuk. A szakember számára nyilvánvaló az adagolási mód kiválasztása és az adagolási forma és módszer meghatározása a kiválasztott vegyület jellemzőitől függően, a kezelendő betegség státuszától, a betegség előrehaladottságától és más fontos faktornak megfelelően.

Az (I) általános képletű vegyületek, a (II) általános képletű vegyületek, a (III) általános képletű vegyületek vagy a (IV) általános képletű vegyületek önmagukban vagy valamely gyógyászati készítmény formájában gyógyászatilag elfogadható vivő vagy hígítóanyagokkal kombinációban adhatók. Az adag nagyságát és természetét a választott vegyület kémiai tulajdonságai és oldékonysága határozza meg, továbbá az adagolás választott módja és a

standard gyógyszerészi gyakorlat. A találmány szerinti vegyületek önmagukban is hatékonyak de adott esetben gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sókat képezhetünk a stabilitás növelésére, a kényelmes átkristályosítás szempontjából és az oldékonyság megnövelésére.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely az (I) általános képletű vegyületeket, a (II) általános képletű vegyületeket, a (III) általános képletű vegyületeket vagy a (IV) általános képletű vegyületeket tartalmazza önmagukban vagy egy vagy több inert vivőanyaggal elkeverve. A gyógyászati készítményeket például vizsgálati standardként használhatjuk a gyógyszerek raktározása során vagy gyógyszerforgalmazásra szolgáló gyógyászati készítményeket állítunk elő. Az (I) általános képletű vegyületek, a (II) általános képletű vegyületek, a (III) általános képletű vegyületek vagy a (IV) általános képletű vegyületek vizsgálható mennyisége az a mennyiség, amely könnyen mérhető standard vizsgálati módszerekkel és a szakirodalomból ismert technikákkal. Az (I) általános képletű vegyületek, a (II) általános képletű vegyületek, a (III) általános képletű vegyületek vagy a (IV) általános képletű vegyületek vizsgálható mennyisége általában széles határok között változik, így 0,001% - 75% a készítmény tömegére vonatkoztatva. Inert vivőanyagként bármely olyan anyagot alkalmazhatunk, amely nem bontja az (I) általános képletű vegyületeket, a (II) általános képletű vegyületeket, a (III) általános képletű vegyületeket vagy a (IV) általános képletű vegyületeket illetve nem lép kovalens reakcióba a találmány szerinti vegyületekkel. Alkalmas inert vivőanyagok például a víz; a vizes pufferek, így azon pufferek, melyeket a nagynyomású folyadékkromatográfiás analízisben használunk, a szerves oldószerek, így az acetonitril, az etil-acetát, a hexán és hasonló vegyületek, továbbá a gyógyászatilag elfogadható vivő vagy hígítóanyagok.



A találmány tárgya közelebbről gyógyszerkészítmény, amely hatékony antioszteoporozisos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, a (II) általános képletű vegyületet, a (III) általános képletű vegyületet vagy a (IV) általános képletű vegyületet tartalmaz önmagában vagy egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivő vagy hígítóanyaggal elkeverve.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket önmagában ismert módon állítjuk elő. A vivőanyagok vagy a hígítóanyagok adott esetben szilárdak, félszilárdak vagy folyékonyak, melyek közegként vagy az aktív hatóanyag médiumaként szolgálnak. Alkalmas vivőanyagok vagy hígítóanyagok a gyógyszerészeti gyakorlatban ismertek. A gyógyszerkészítmények orális vagy parenterális felhasználásra adaptálhatók és adott esetben a betegnek tablettá, kapszula, végbélkúp, oldat, szuszpenzió vagy más formában adhatók.

A jelen találmány szerinti készítményeket adott esetben orálisan például valamely inert hígító vagy ehető vivőanyaggal együtt adhatjuk. A találmány szerinti vegyületeket adott esetben zselatin kapszulákba tölthetjük vagy tablettává nyomjuk. Az orális terápiás adagolás céljára a találmány szerinti vegyületeket adott esetben valamely vivőanyagba építjük és tablettá, ostya, kapszula, elixír, szuszpenzió, szirup, pirula, rágógumi és hasonló készítmények formájában használjuk. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények legalább 4% találmány szerinti vegyületet tartalmaznak aktív anyagként, de ez a mennyiség a gyógyszerformától függően adott esetben 4%-70% között változhat a dózisegység tömegére vonatkoztatva. A találmány szerinti gyógyszerkészítményben a találmány szerinti vegyületet oly módon választjuk meg, hogy alkalmas dózist nyerjünk. A találmány szerinti előnyös készítmények és preparátumok orális dózisforma esetén 5,0-300 mg találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.



A tabletták, pirulák, kapszulák, ostyák és hasonló készítmények további egy vagy több alábbi adjuvánst foglalnak magukban: kötőanyagokat, így mikrokristályos cellulózt, gumi tragakantot vagy zselatint; higítóanyagokat, így keményítőt vagy tejcukrot; dezintegráló szereket, így alginsavat, Primogelt, búza-keményítőt és hasonló anyagokat; lubrikánsokat, így magnézium-sztearátot vagy Sterotexet; glidánsokat, így kollodiális szilícium-dioxidot; édesítőszereket, így szacharózt vagy szaccharint; adott esetben ízanyagokat, így borsmentát, metil-szalicilátot vagy narancs ízanyagot, amennyiben a dózisegység forma kapszula, akkor az adott esetben a fenti típusú anyagokon túlmenően valamely folyékony vivőanyagot, így polietilén-glikolt vagy zsírsav olajat tartalmaz. Más dózisegység formák adott esetben a készítmény fizikai formáját módosító anyagokat tartalmaznak, ilyen dózisegység forma például a kabátos tabletták. A kabátos tabletták vagy pirulák esetén a tabletták magot adott esetben cukorral, shellakkal vagy más enterikus bevonószerrel látjuk el. A szirupok adott esetben a találmány szerinti vegyületeken túl szacharózt, mint édesítőszert és bizonyos konzerválószerkeket, festő, színező és ízanyagokat tartalmaznak. A különböző gyógyszerkészítmények előállítása során a felhasznált anyagoknak gyógyszerészetileg tisztának, nem mérgezőnek kell lenni a felhasznált mennyiségben.

A találmány szerinti vegyületek parenterális terápiás adagolással történő felhasználásakor adott esetben azokat oldatba vagy szuszpenzióba visszük. Az ilyen gyógyszerkészítmények legalább 0,1% találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, de ez a mennyiség 0,1%-50% között változhat a készítmény tömegére vonatkoztatva. A találmány szerinti vegyület mennyisége az ilyen készítményekben akkora, hogy alkalmas dózisegység formát nyerjünk. A találmány szerinti előnyös készítményeket és preparátumokat parenterális dózis-



egység kialakítására is használhatjuk, mely dózisegység forma 0,1-100 mg találmány szerinti vegyületet tartalmaz.

Az oldatok és szuszpenziók adott esetben ugyancsak egy vagy több alábbi adjuvánst tartalmaznak: steril hígítóanyagokat, így vizet, injekciós célokra, sóoldatot, fixált olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószereket; antibakteriális szereket, így benzil-alkoholt vagy metil-parabént; antioxidánsokat, így aszkorbinsavat vagy nátrium-biszulfitot, kelátképző szereket, így etilén-diamino-tetraecetsavat; puffereket, így acetát puffereket, citrát puffereket vagy citrát puffereket; és olyan szereket, melyek a tonicitást befolyásolják, így nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítményeket ampullákba, azonnal rendelkezésre álló fecskendőkhöz vagy többdózisú ampullákba töltjük. Az ampullák üvegből vagy műanyagból készülhetnek.

Az (I) általános képletű vegyületek és a (II) általános képletű vegyületek felhasználásakor bizonyos csoportok és konfigurációk előnyösek.

Az (I) általános képletű, (II) általános képletű, (III) általános képletű és (IV) általános képletű vegyületekben X szubsztituens jelentése előnyösen klóratom.

Az (I) általános képletű, (II) általános képletű, (III) általános képletű és (IV) általános képletű vegyületekben A szubsztituens jelentése előnyösen dietil-amino-csoport.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Módszer a csontszövet veszteség vagy az osteoporózis kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport és

G jelentése HN csoport, H_3CN csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;

m jelentése 4-12;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely $-Y(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol a képletben A_1 jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

G_1 jelentése HN csoport, H_3CH csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom; és

p jelentése 4-12;

X jelentése klóratom vagy brómatom;

Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport.



2. Az 1. igénypont szerinti módszer, ahol az (I) általános képletű vegyület körébe tartozó vegyület az (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butil)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén.

3. Módszer a csontszövet veszteség vagy az osteoporózis kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek valamely hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (II) általános képletű vegyületet vagy annak valamely gyógyászati-lag elfogadható sóját adjuk, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport; és

G jelentése HN csoport, H₃CN csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom;

m jelentése 4-12;

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatom-számú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szén-atomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely -Y(CH₂)_pA₁ képletű csoport, ahol a képletben A₁ jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport;

G₁ jelentése HN csoport, H₃CH csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom; és

p jelentése 4-12;

X jelentése klóratom vagy brómatom;

Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport.



4. A 3. igénypont szerinti módszer, ahol a (II) általános képletű vegyület körébe tartozó vegyület a (Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-1-klór-etilén.

5. Módszer a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (III) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szén-atomszámú alkilcsoport; és

G jelentése HN csoport, H₃CN csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom;

w jelentése 2-3;

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely -Y(CH₂)_zA₁ képletű csoport, ahol a képletben A₁ jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

G₁ jelentése HN csoport, H₃CH csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom; és

z jelentése 2-3;

X jelentése klóratom vagy brómatom.



6. Az 5. igénypont szerinti módszer, ahol a (III) általános képletű vegyület körébe tartozó vegyület az (E)-1-[4-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén.

7. Módszer a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek hatékony antioszteoporózisos mennyiségű (IV) általános képletű vegyületet vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk, ahol a képletben

- A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol
- R és R_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; és
- G jelentése HN csoport, H_3CN csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;
- w jelentése 2-3;
- R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely $-Y(CH_2)_zA_1$ képletű csoport, ahol a képletben A_1 jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol
- R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;
- G_1 jelentése HN csoport, H_3CH csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom; és
- z jelentése 2-3;
- X jelentése klóratom vagy brómatom.



8. A 7. igénypont szerinti módszer, ahol az (I) általános képletű vegyület oltalmi körébe tartozó vegyület a (Z)-1-[4-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén.

9. Az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport és

G jelentése HN csoport, H_3CN csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;

m jelentése 4-12;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely $-Y(CH_2)_pA_1$ képletű csoport, ahol a képletben A_1 jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

G_1 jelentése HN csoport, H_3CH csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom; és

p jelentése 4-12;

X jelentése klóratom vagy brómatom;

Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport,

felhasználása a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére a gyógyszergyártásban.

10. A (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati lag elfogadható sóik, ahol a képletben

- A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol
- R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; és
- G jelentése HN csoport, H₃CN csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom;
- m jelentése 4-12;
- R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;
- R₃ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely -Y(CH₂)_pA₁ képletű csoport, ahol a képletben A₁ jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol
- R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;
- G₁ jelentése HN csoport, H₃CH csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom; és
- p jelentése 4-12;
- X jelentése klóratom vagy brómatom;
- Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport,
- felhasználása a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére a gyógyszergyártásban.



11. A (III) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; és

G jelentése HN csoport, H₃CN csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom;

w jelentése 2-3;

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely -Y(CH₂)_zA₁ képletű csoport, ahol a képletben A₁ jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

G₁ jelentése HN csoport, H₃CH csoport, CH₂ csoport vagy oxigénatom; és

z jelentése 2-3;

X jelentése klóratom vagy brómatom,

felhasználása a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére a gyógyszergyártásban.

12. A (IV) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol a képletben

A jelentése valamely (a), (b), (c) képletű csoport, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; és

- G jelentése HN csoport, H_3CN csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;
- w jelentése 2-3;
- R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, vagy valamely $-Y(CH_2)_zA_1$ képletű csoport, ahol a képletben A_1 jelentése valamely (d), (e) vagy (c) képletű csoport, ahol
- R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;
- G_1 jelentése HN csoport, H_3CH csoport, CH_2 csoport vagy oxigénatom;
- és
- z jelentése 2-3;
- X jelentése klóratom vagy brómatom

felhasználása a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére a gyógyszergyártásban.

13. Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (E)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén felhasználása a gyógyszergyártásban a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére.

14. Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Z)-1-[4-(4-dietil-amino-butoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén felhasználása a gyógyszergyártásban a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére.

15. Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (E)-1-[4-(2-dietil-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén felhasználása a gyógyszergyártásban a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére.

16. Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Z)-1-[4-(2-dietil-
-amino-etil-amino)-fenil]-1,2-difenil-2-klór-etilén felhasználása a gyógyszergyár-
tásban a csontszövet veszteség vagy osteoporózis kezelésére.

A meghatalmazott



Somlai Mária

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Nemzetközi

Szabadalmi Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

Buzásné!

+24 rajzoldal

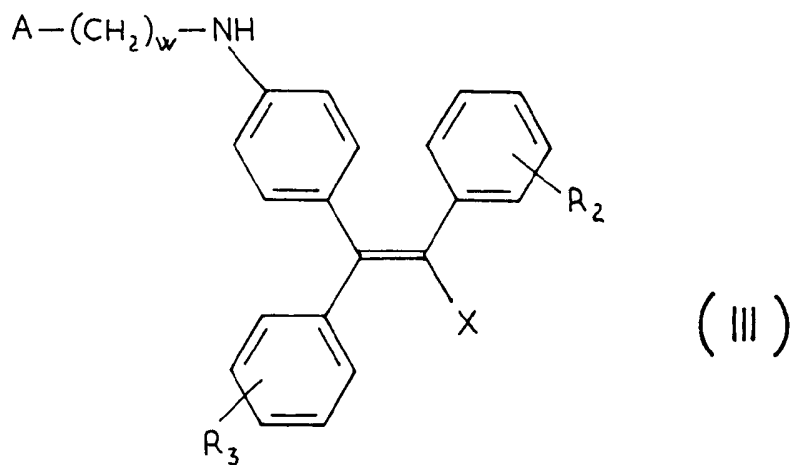
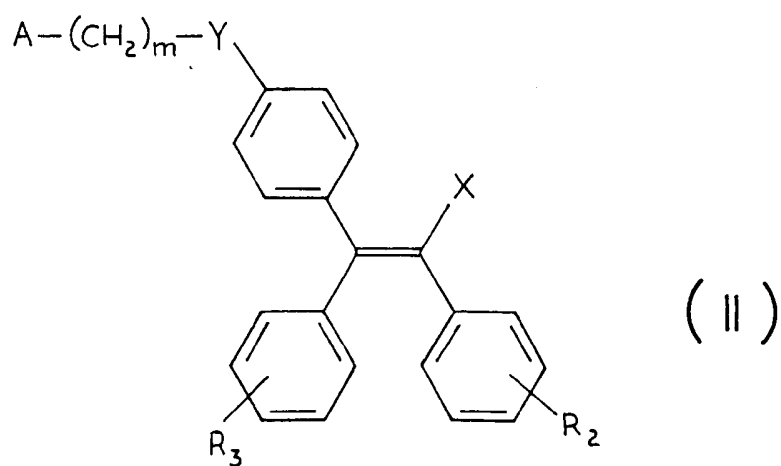
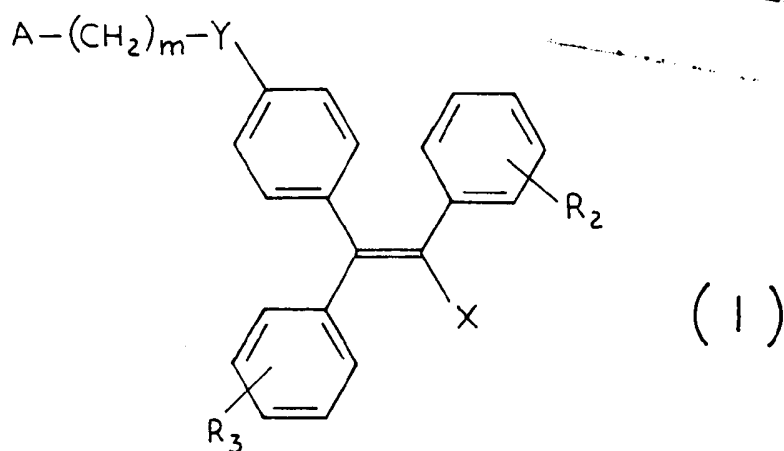
2022/97

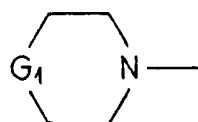
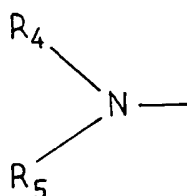
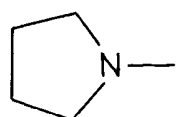
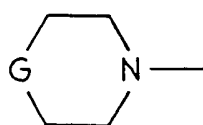
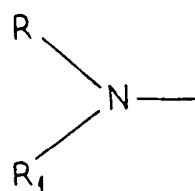
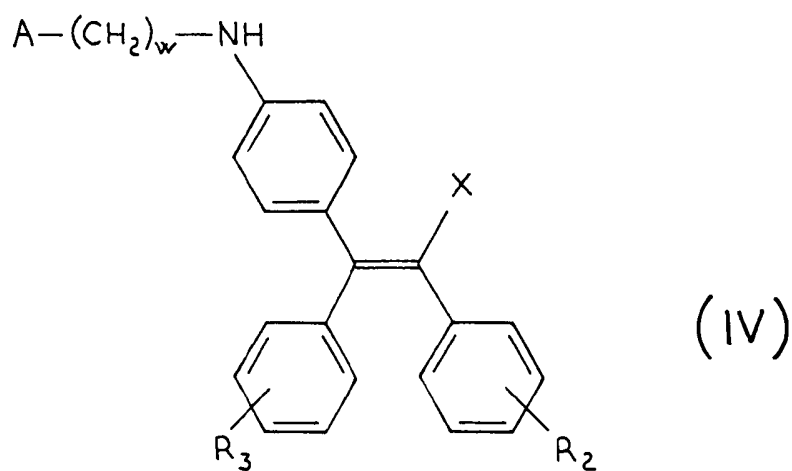
16878

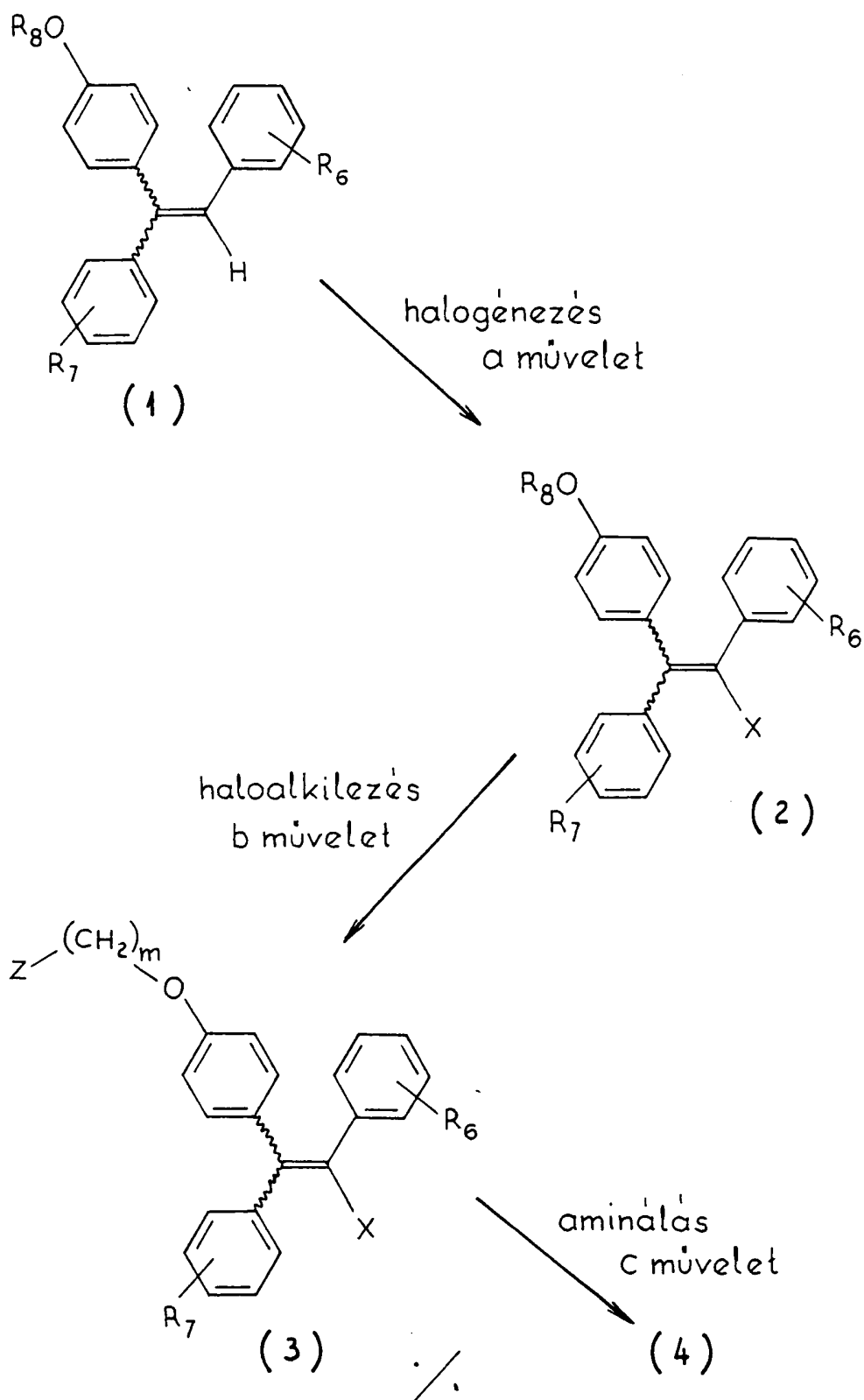
77603

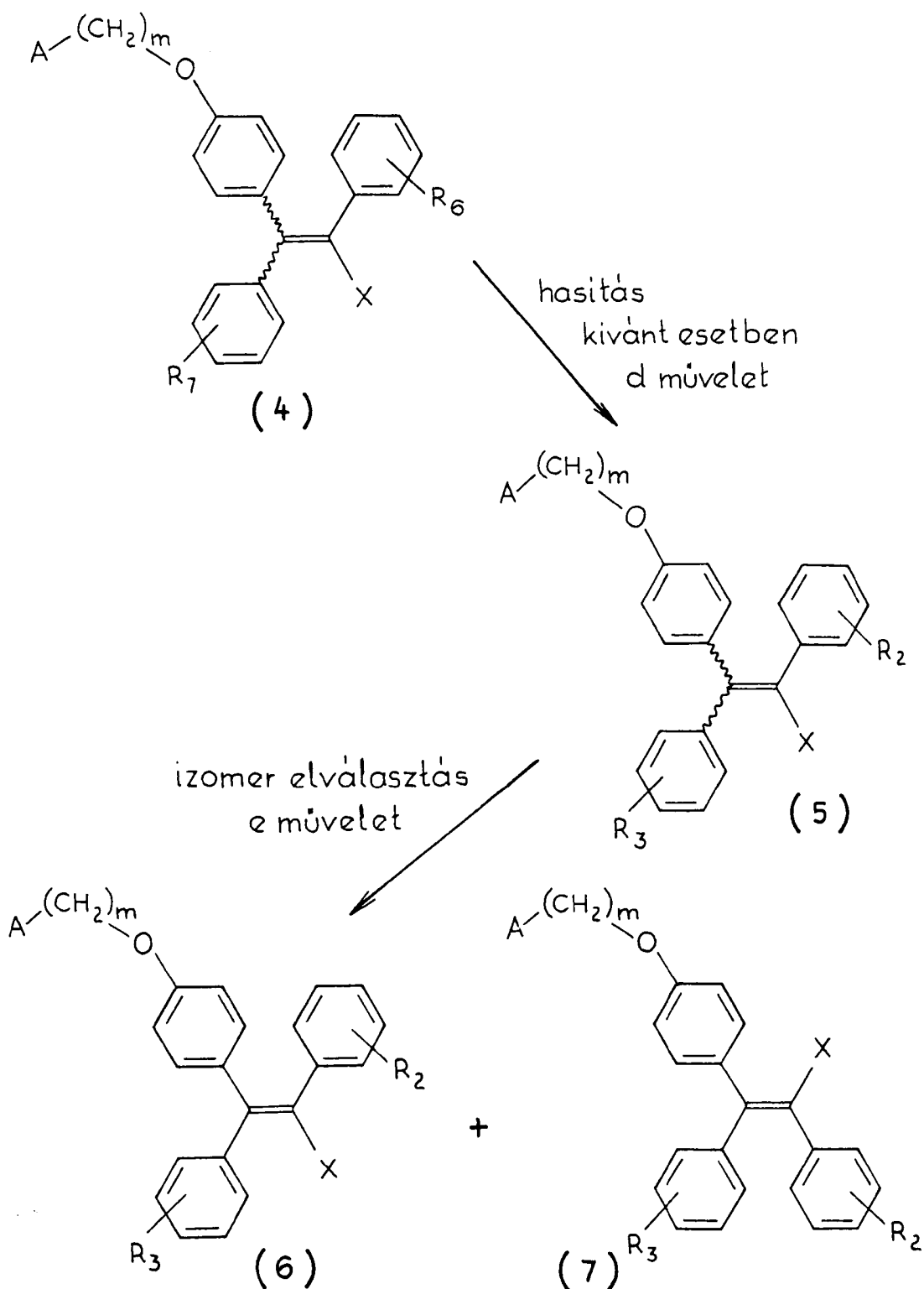
1/24

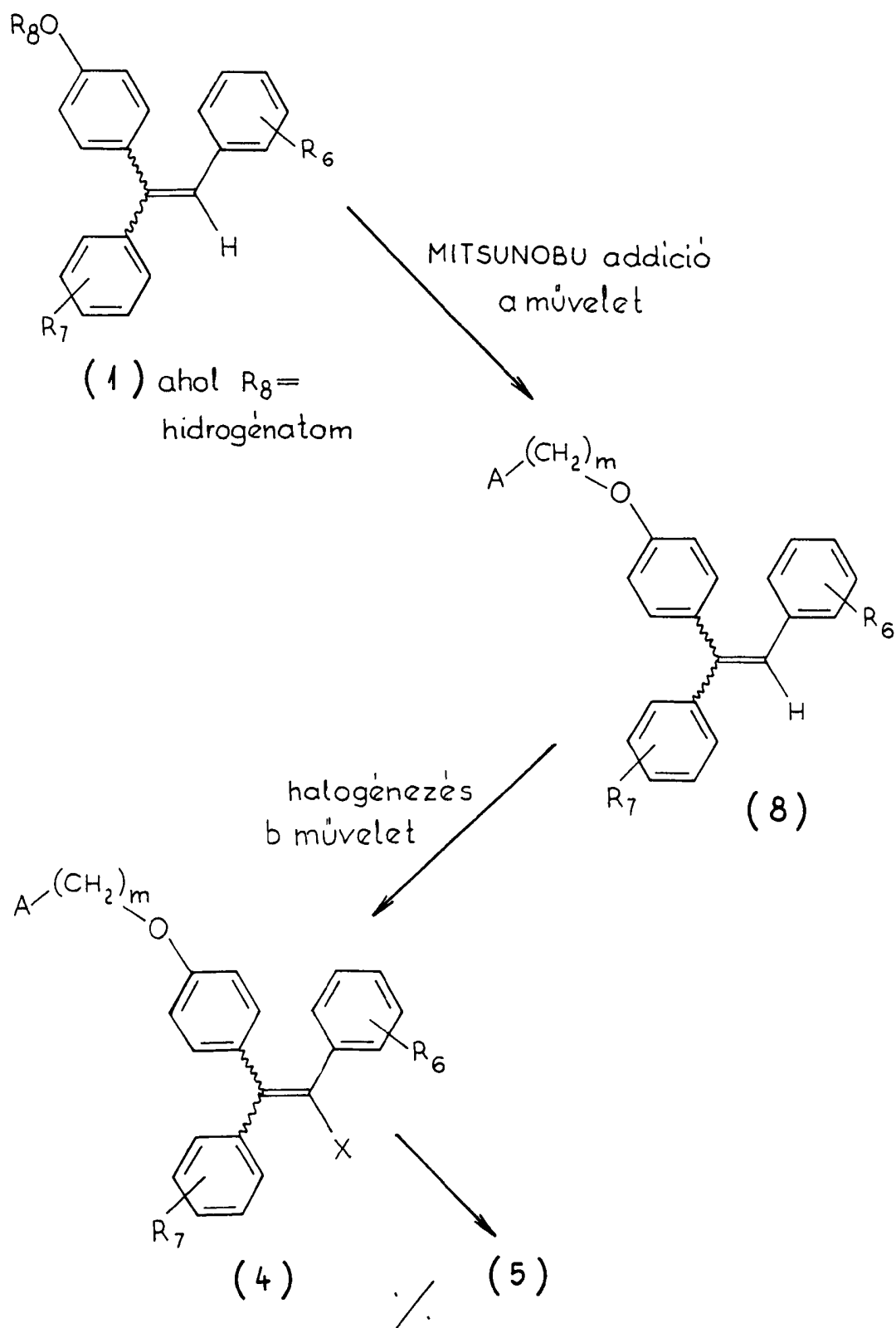
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY





A reakcióvázlat

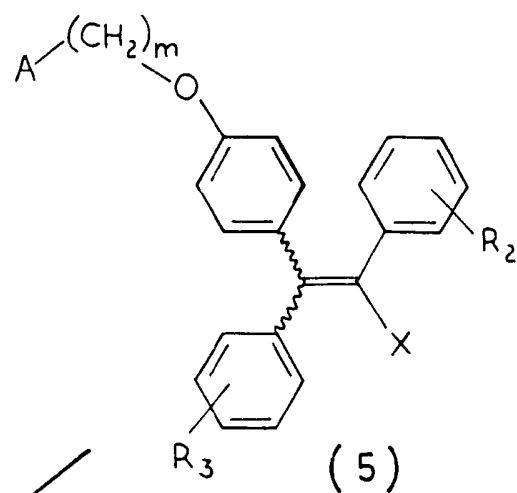
A reakcióvázlat (folytatás)

B reakcióvázlat

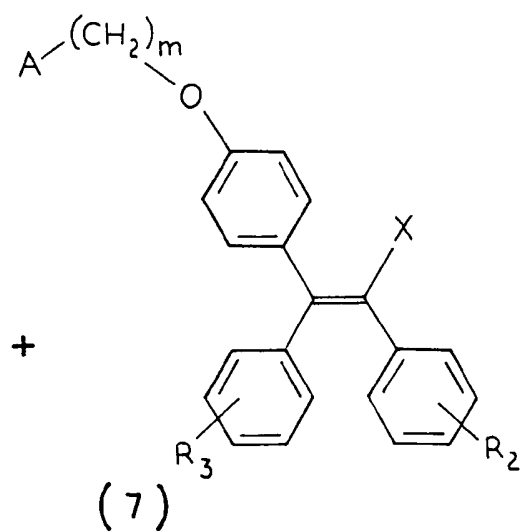
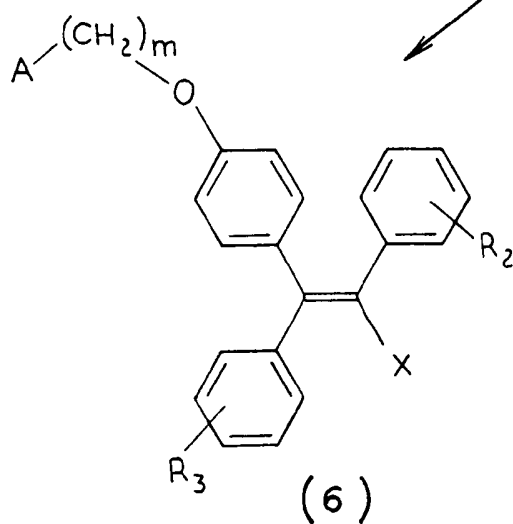
B reakcióvázlat (folytatás)

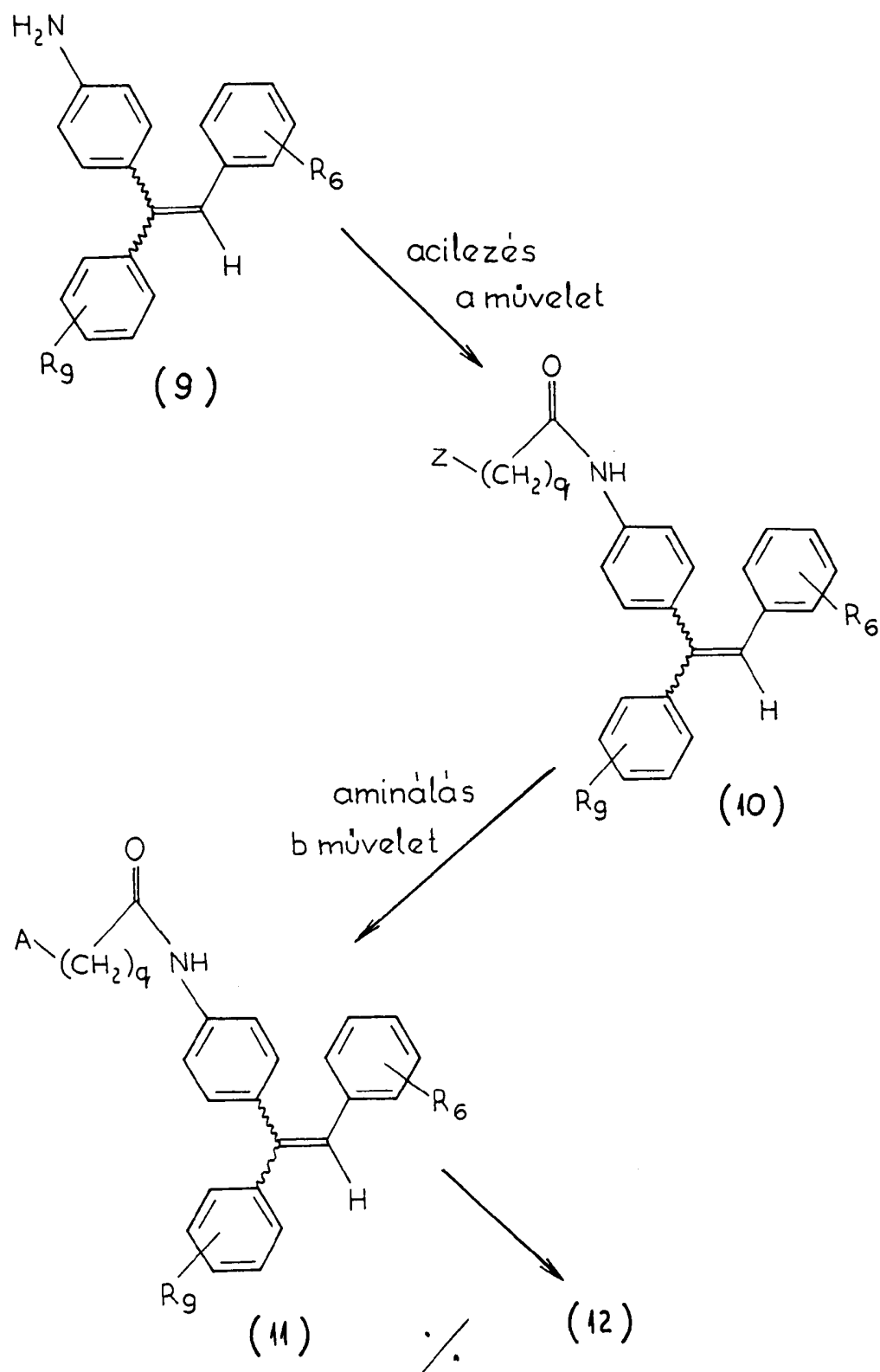
(4)

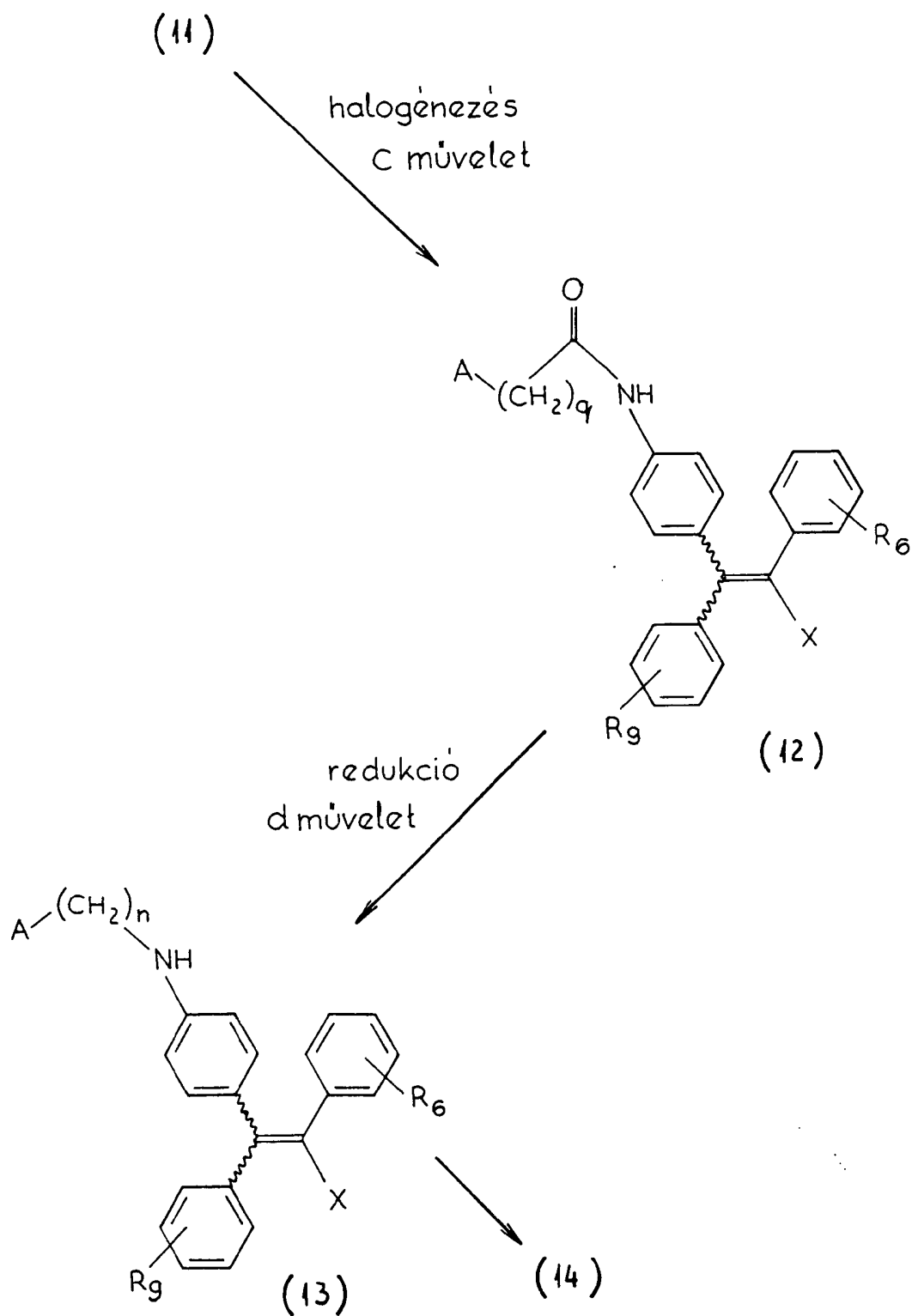
hasítás
kiváns esetben
c művelet

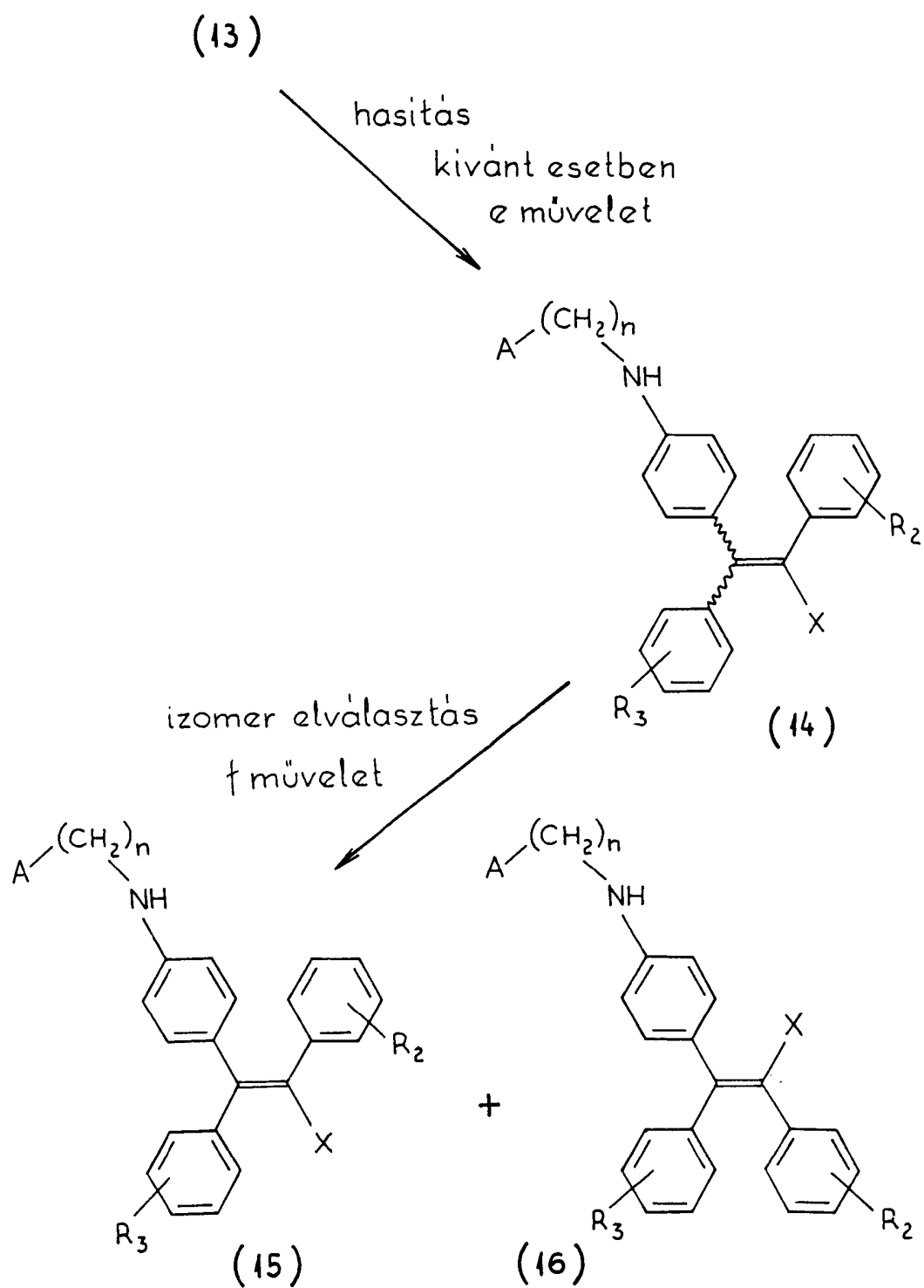


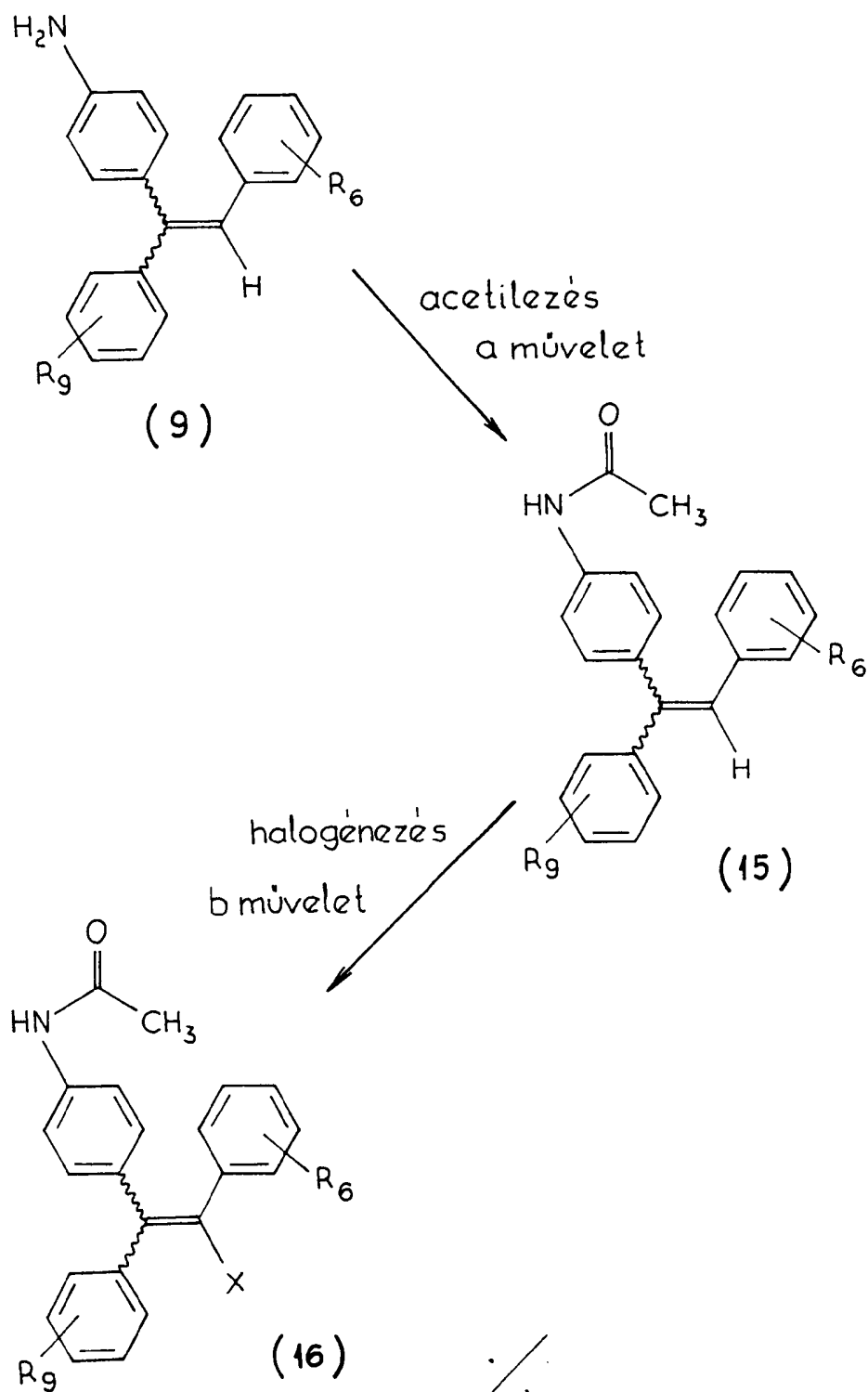
izomer elválasztás
d művelet

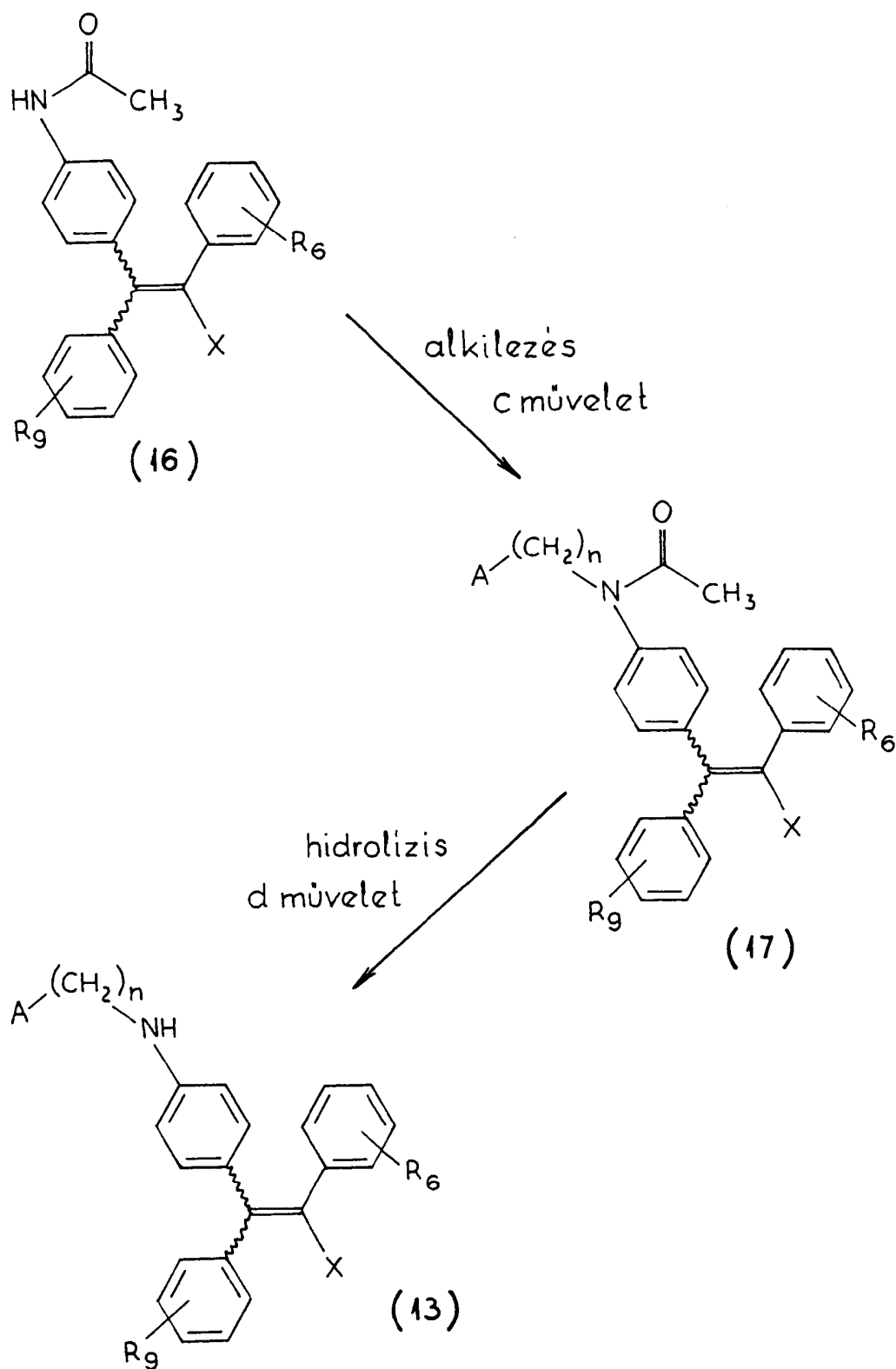


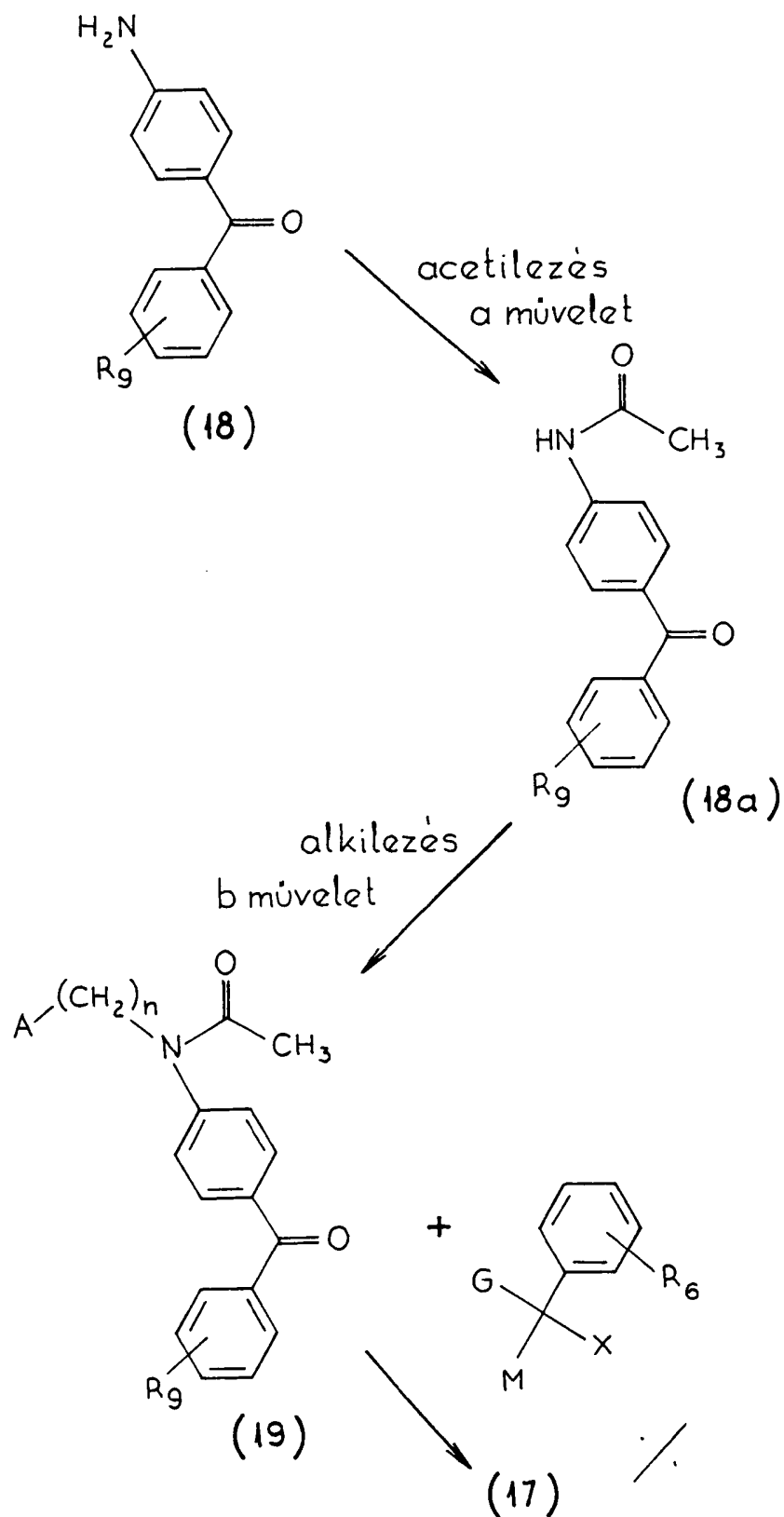
C reakcióvázlat

C reakcióvázlat (folytatás 1)

C reakcióvázlat (folytatás 2)

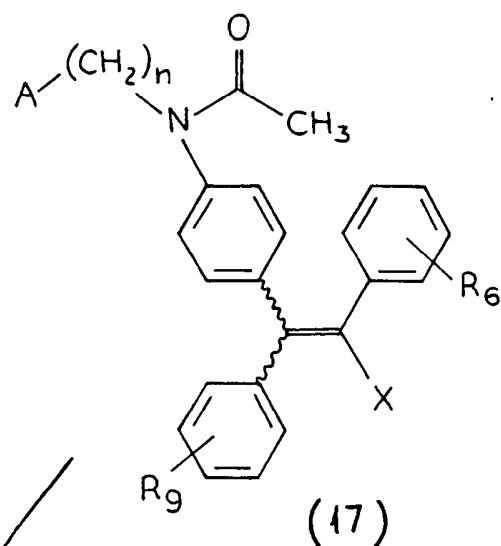
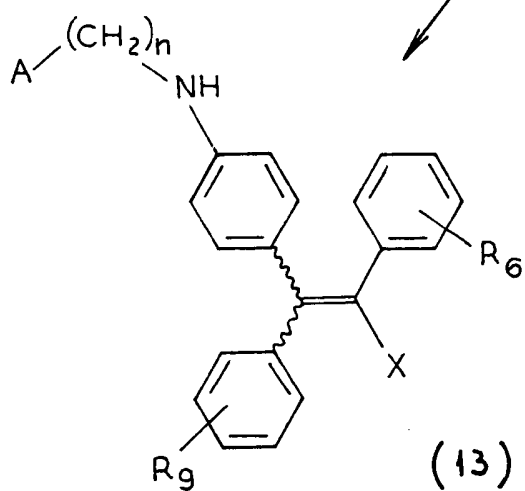
D reakcióvázlat

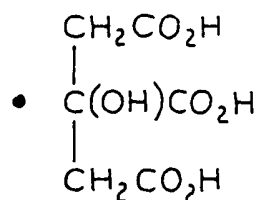
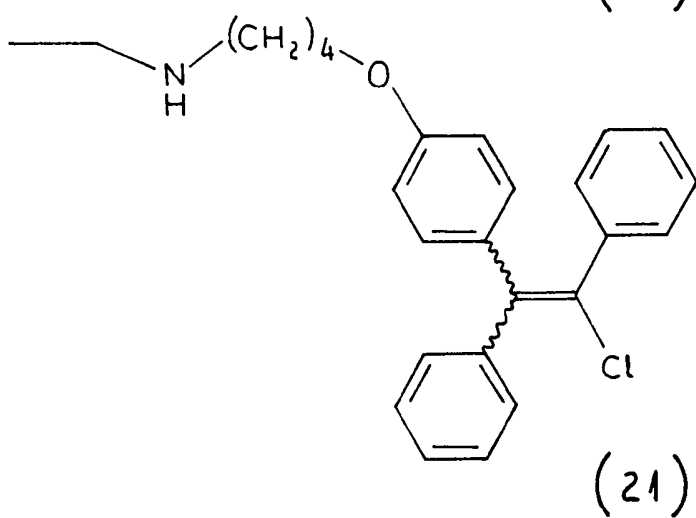
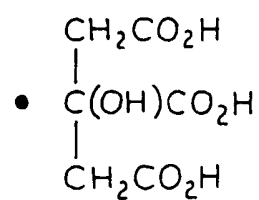
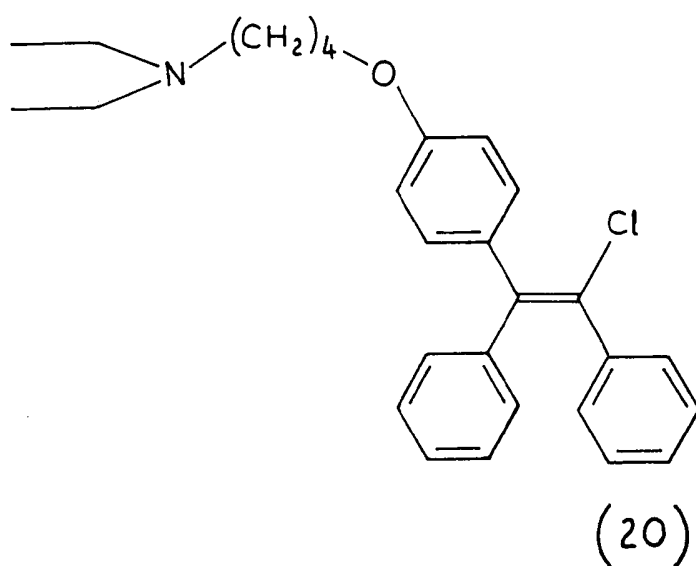
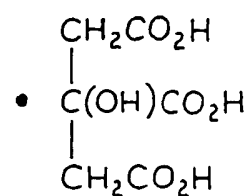
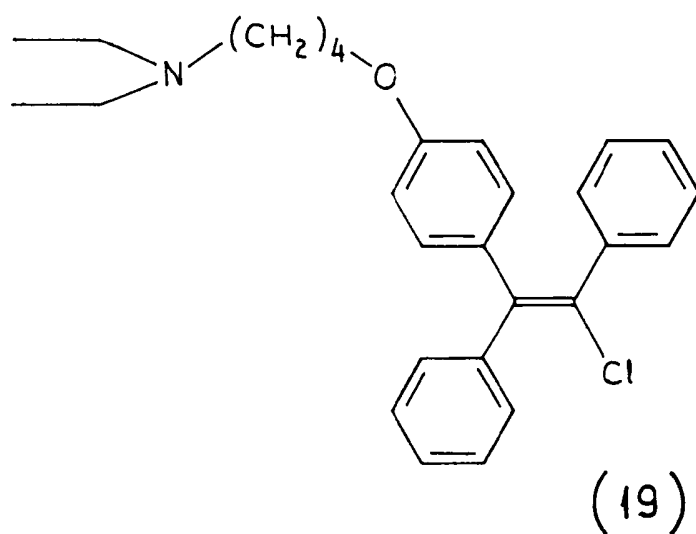
D reakcióvázlat (folytatás)

E reakcióvázlat

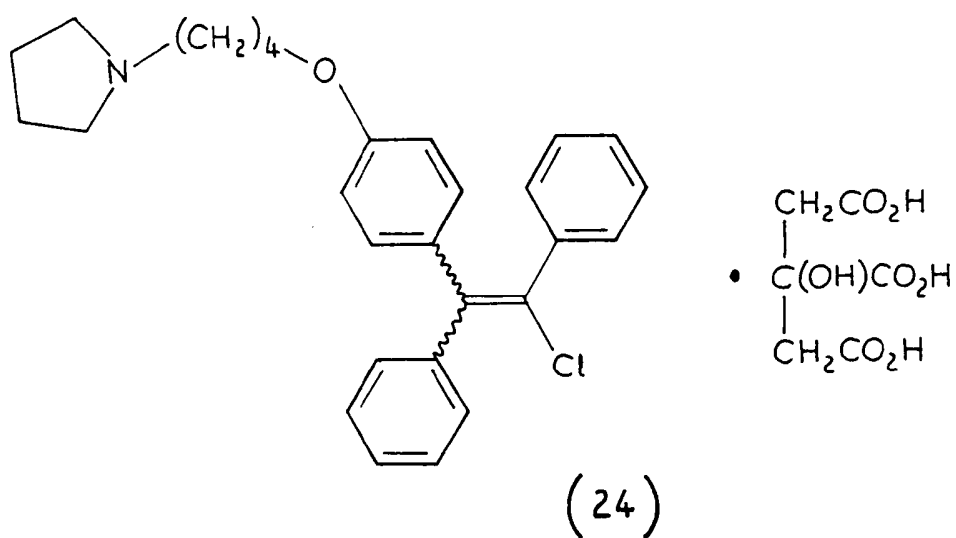
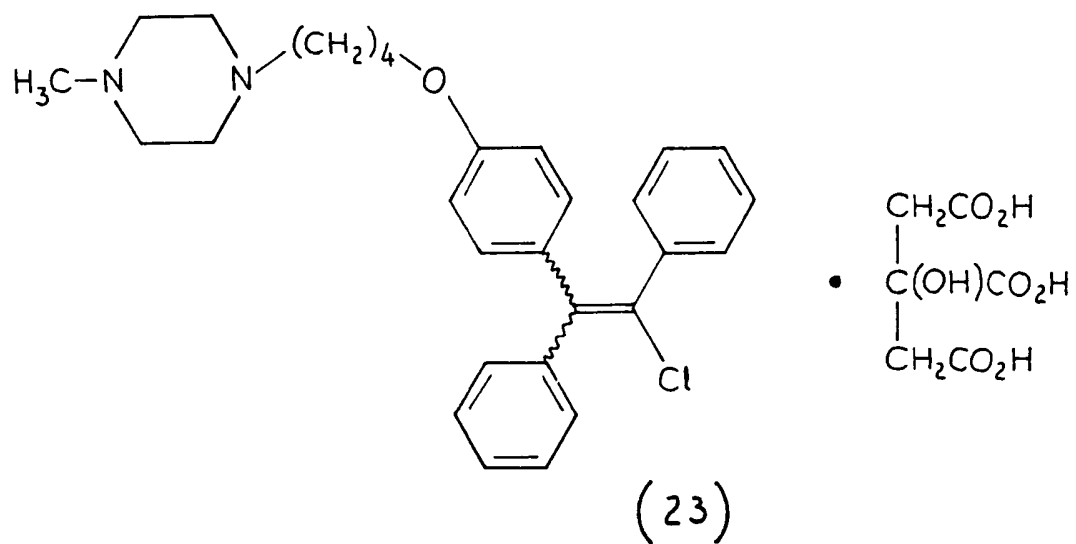
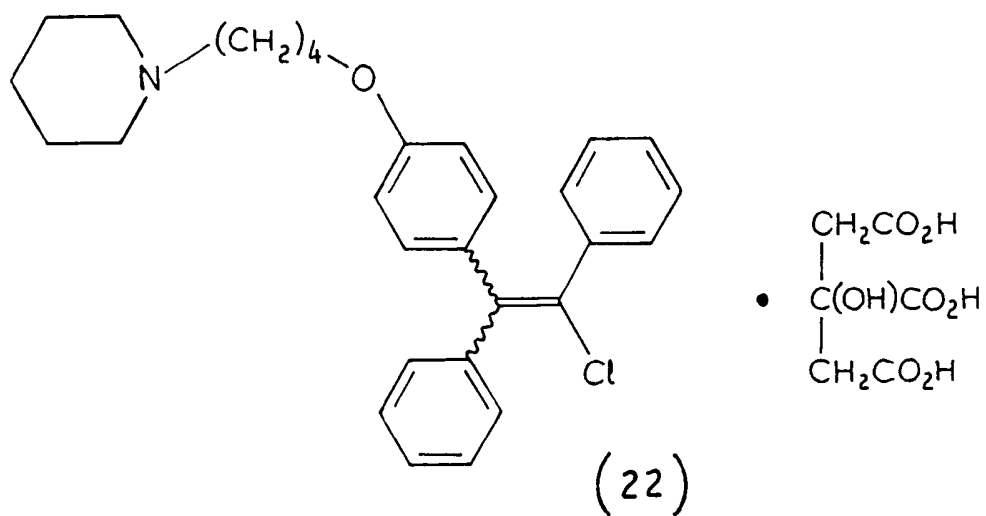
E reakcióvázlat (folytatás)

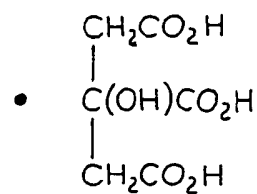
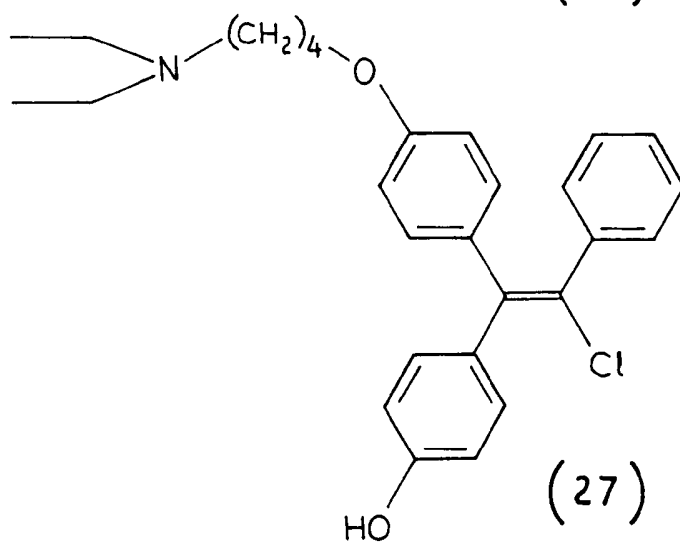
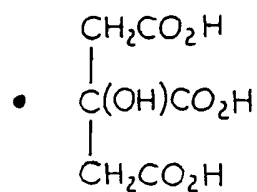
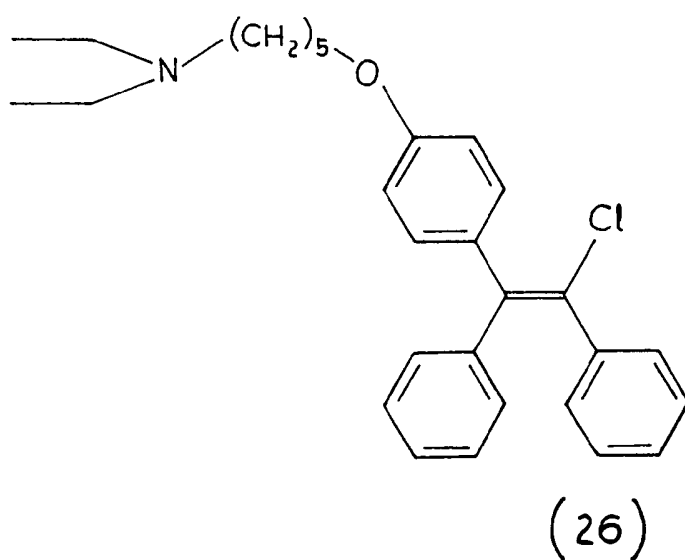
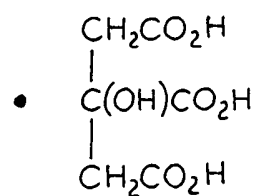
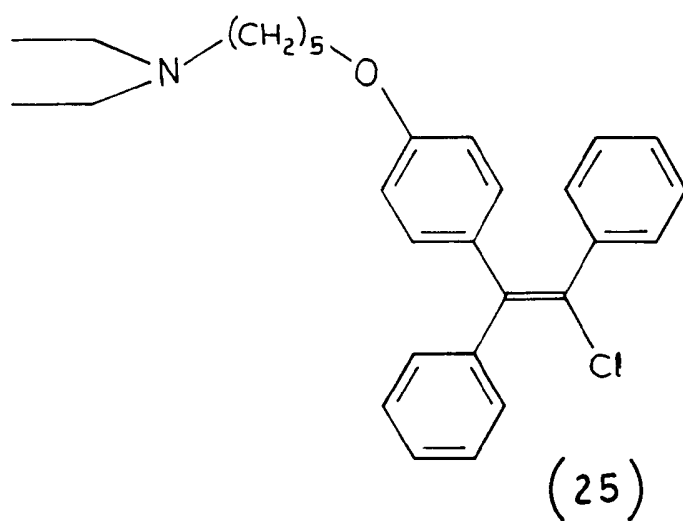
(19)

olefinezés
c művelethidrolízis
d művelet

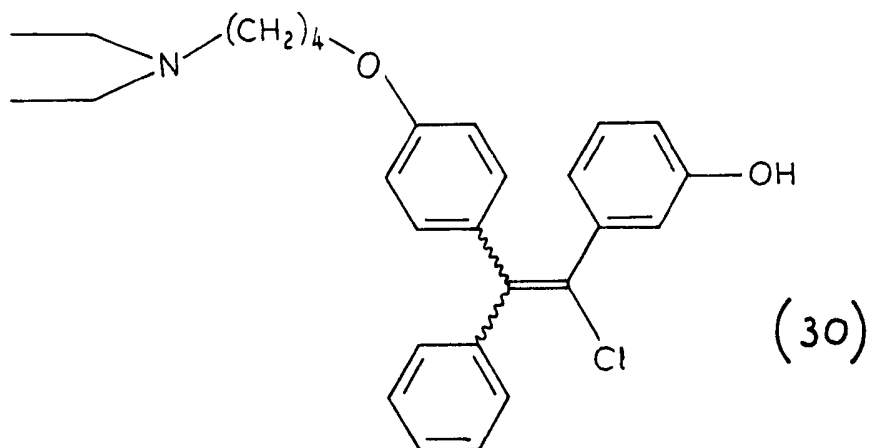
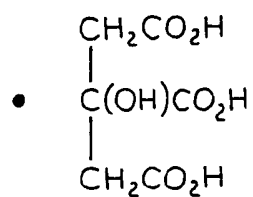
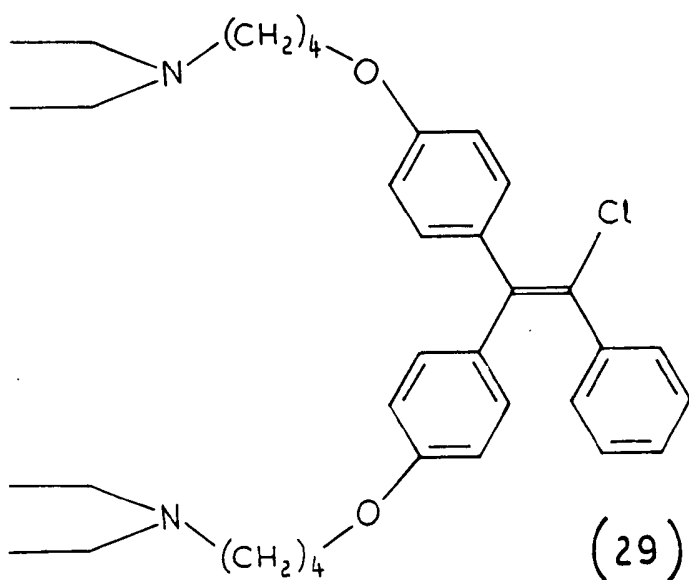
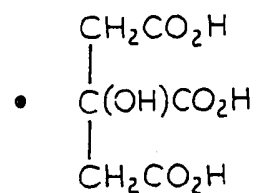
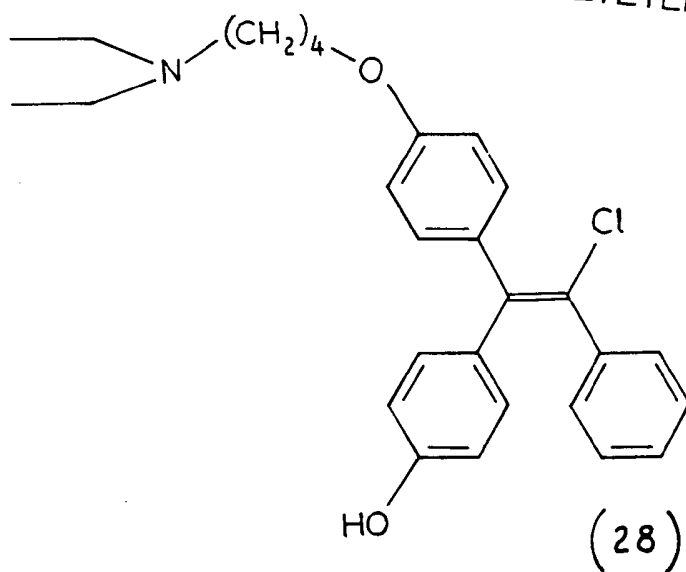


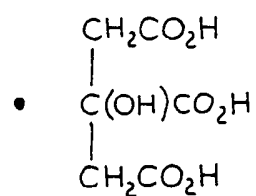
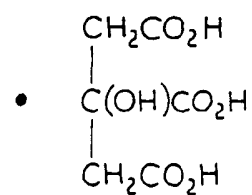
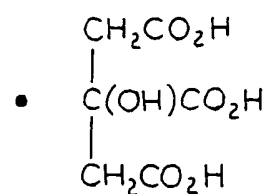
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



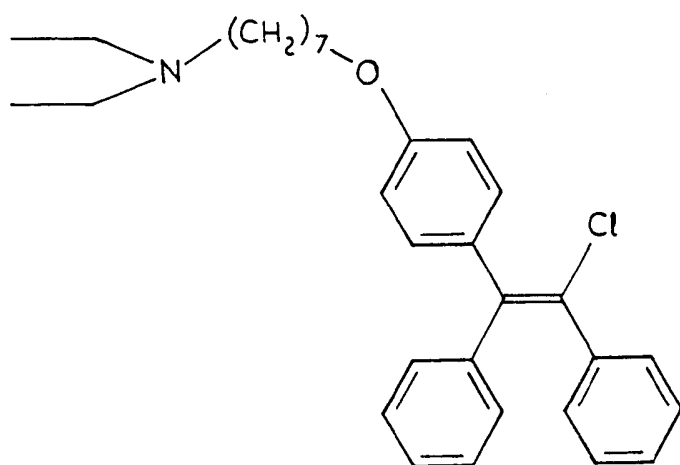


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

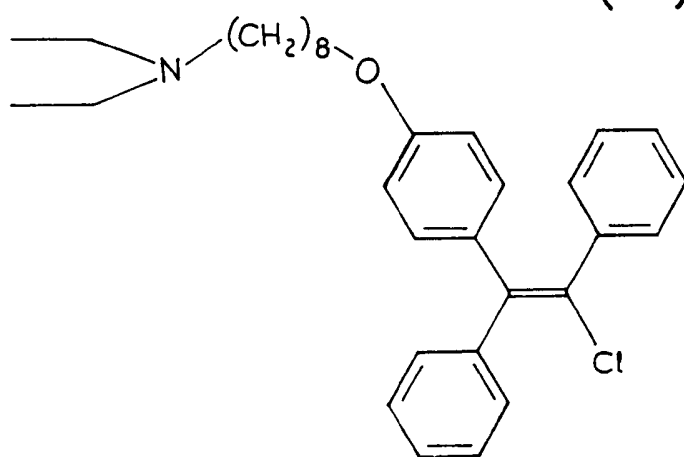
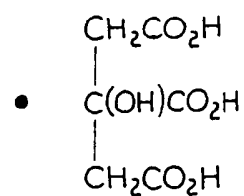




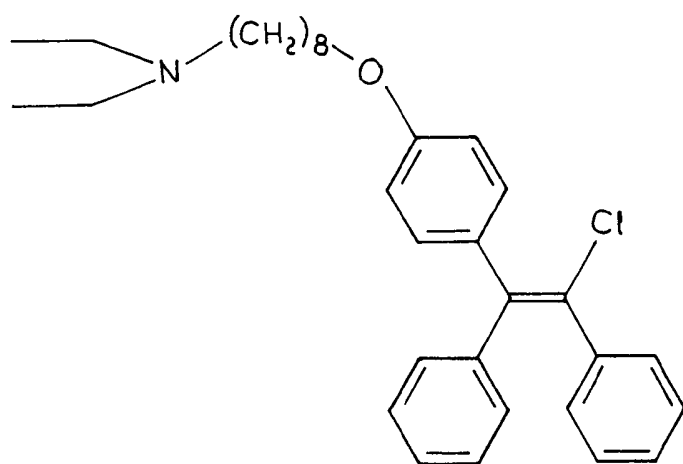
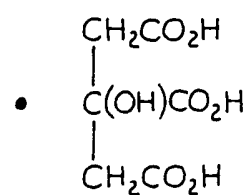
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



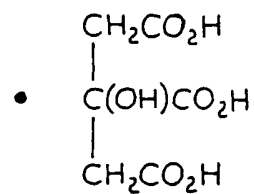
(34)

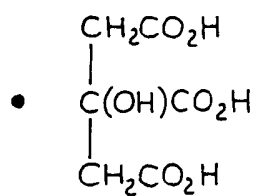
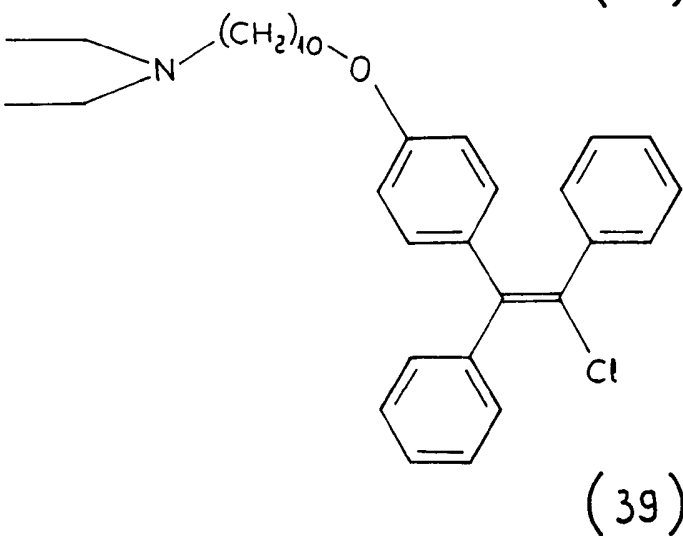
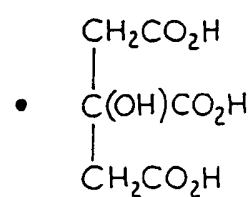
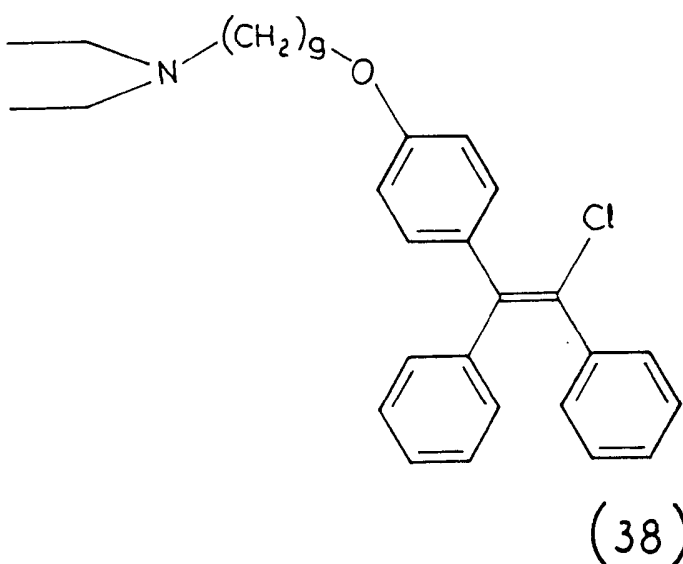
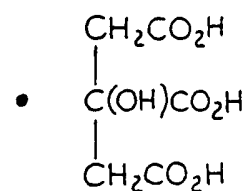
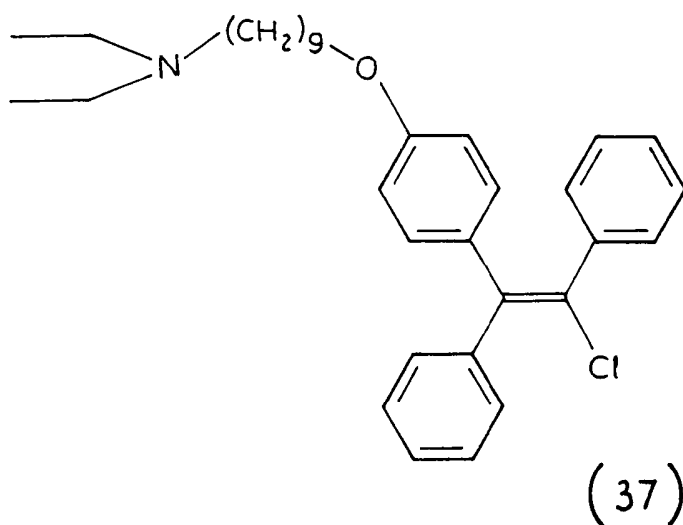


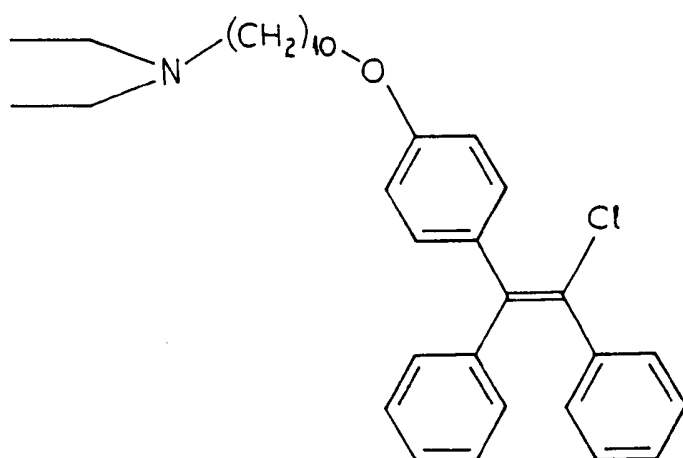
(35)



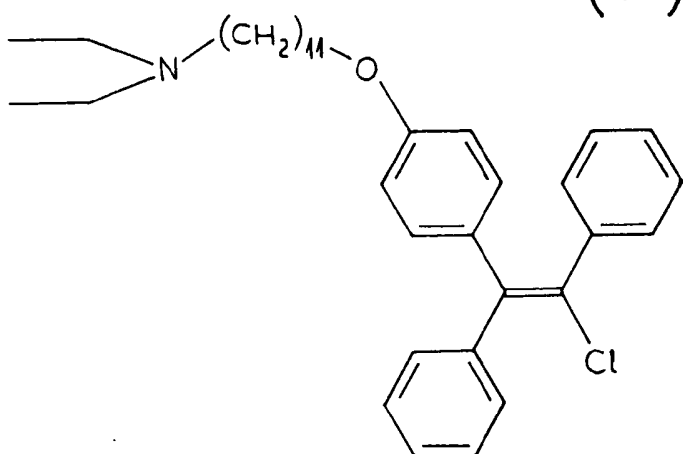
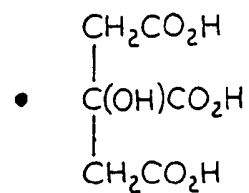
(36)



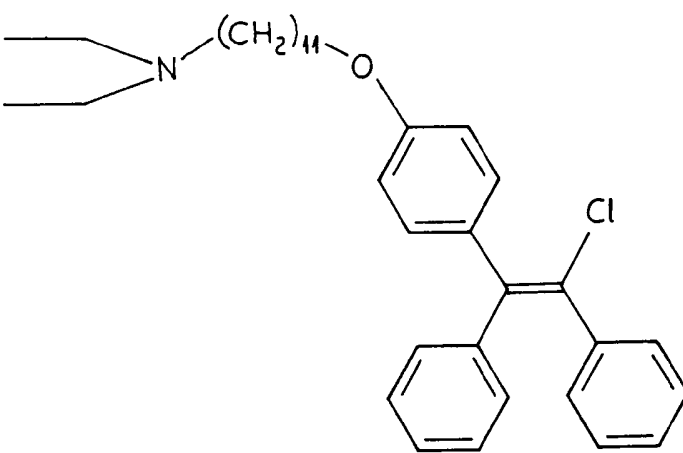
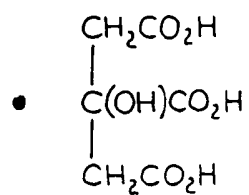




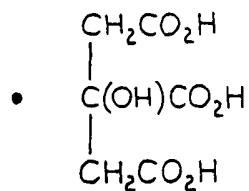
(40)

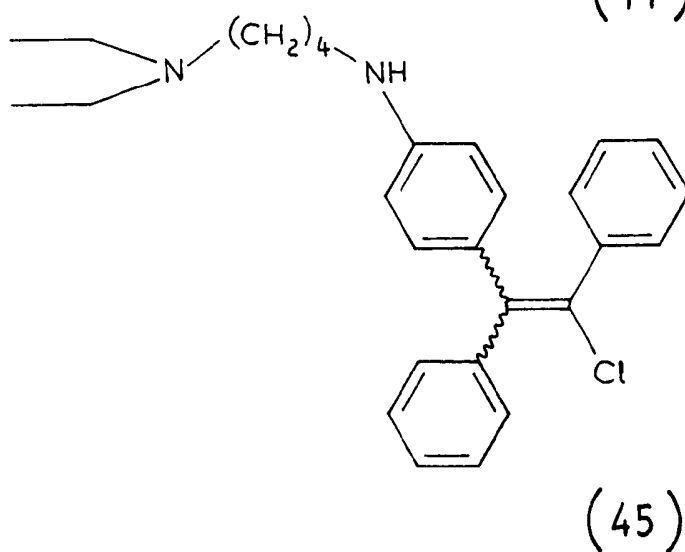
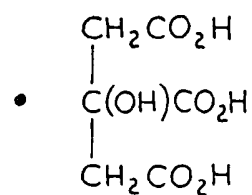
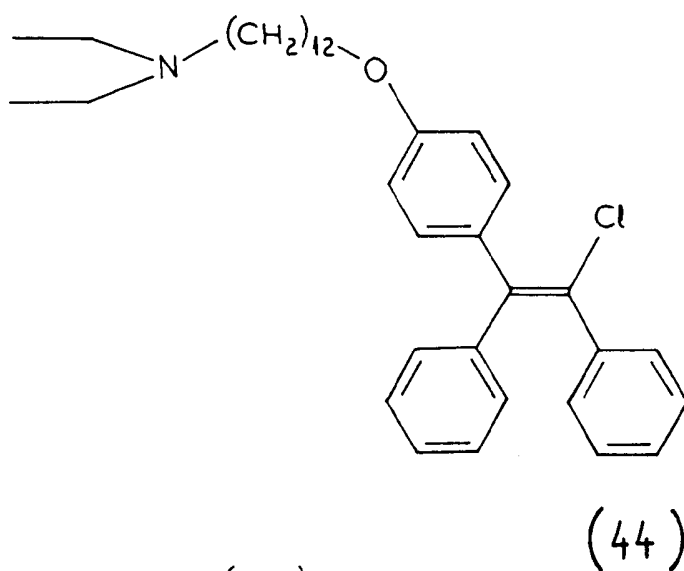
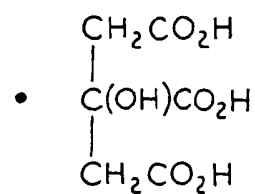
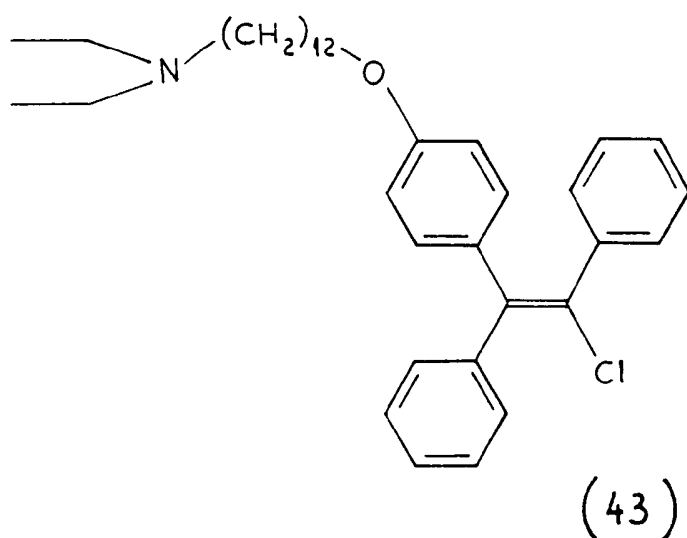


(41)



(42)



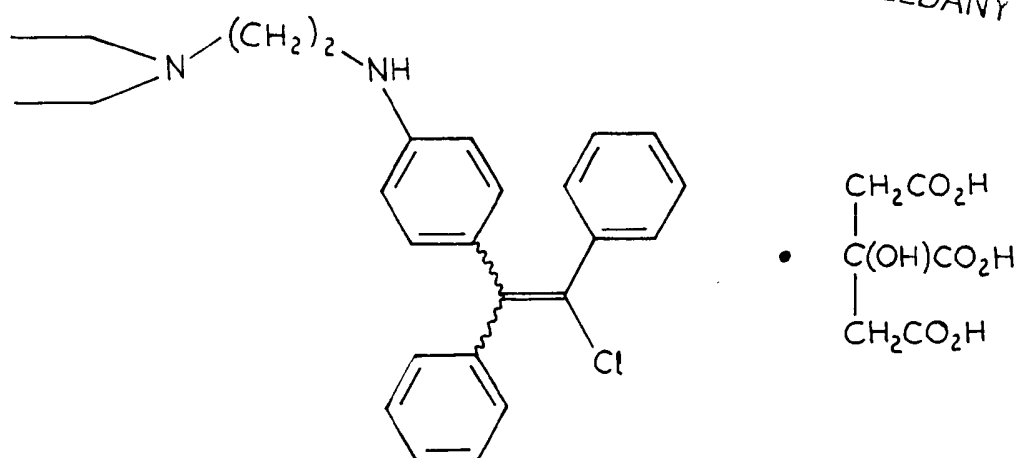


2022/97

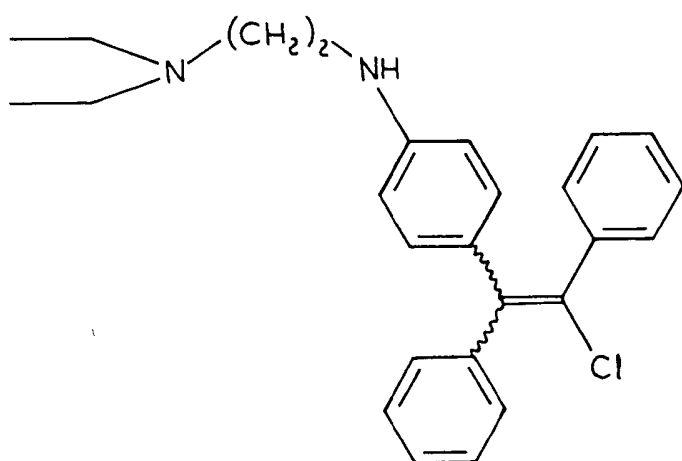
16675

23/24

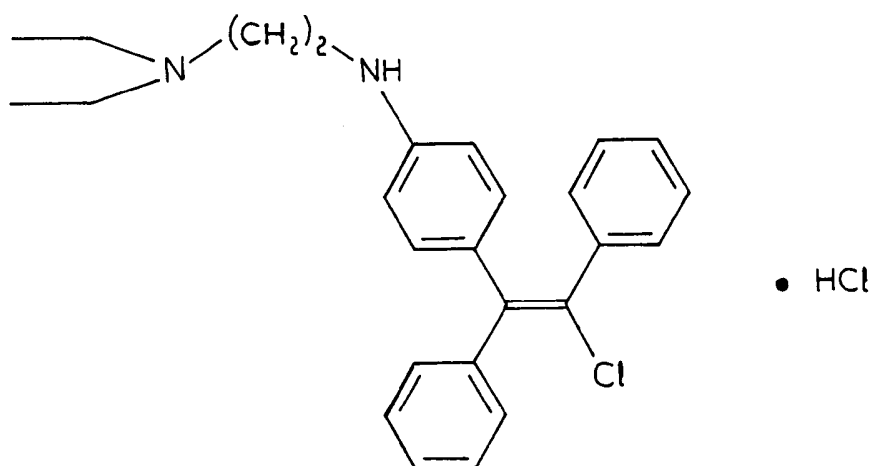
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(46)

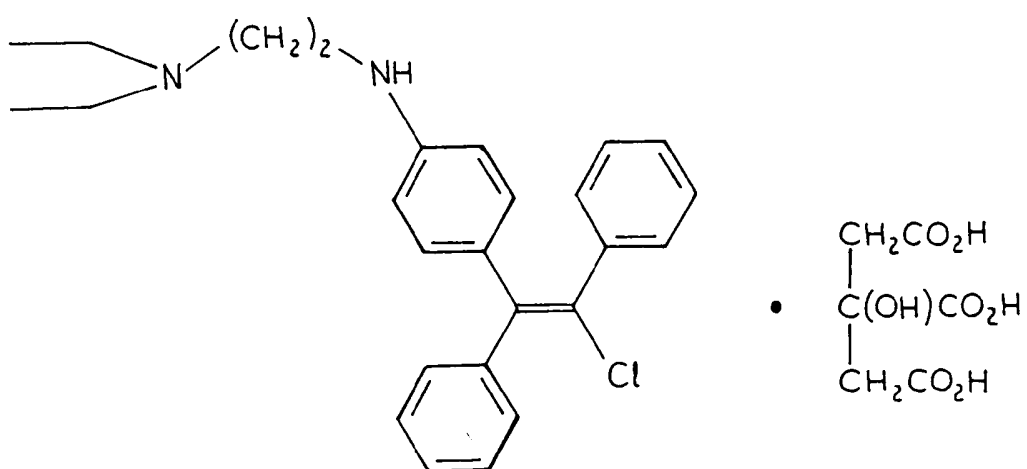


(47)



(48)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(49)