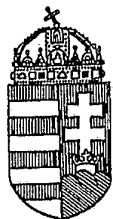


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 751 B

(21) A bejelentés száma: 5081/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 09. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
103 789 1987. 10. 01. US
223 470 1988. 07. 22. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 043/23

C 07 C 65/21
C 07 C 69/90
C 07 C 229/52
A 61 K 31/075
A 61 K 31/19
A 61 K 31/215

(40) A közzététel napja: 1989. 05. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 02. 28. SZKV 92/02

(72) Feltalálók:

Carson, Matthew, Nutley, New Jersey (US)
Han, Ru-Jen Lee, Princeton Junction, New Jersey (US)
LeMahieu, Ronald Andrew, North Caldwell, New Jersey
(US)

(73) Szabadalmaz:

F. Hoffmann-La Roche et Co. Ag., Bazel (CH)

(54) Eljárás catechol-karbonsav-származékok és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

Az (I) általános képletű új catechol-karbonsav-származékok

[mely képletben

R₁ jelentése -C(O)OR képletű csoport, hidrogénatom, acetyl- vagy hidroxilcsoport;

R₂ jelentése -C(O)OH képletű csoport, hidroxilcsoport, hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkanol-oxi-csoport;

R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy -(CH₂)_n-N (kis szénatomszámú alkil)₂ képletű csoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy aminocsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport, halogénatom vagy aminocsoport és

A jelentése valamely (A') vagy (A'') általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanol- vagy 4-metilbenzoi-csoport;

R₆ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, halogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R₇ és R₈ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy halogénatom;

R₉ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

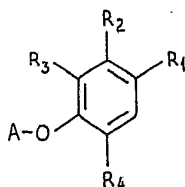
R₁₀ és R₁₁ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy halogénatom;

m értéke 0 vagy 1;

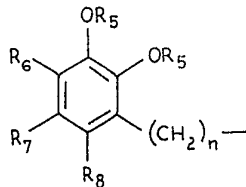
n értéke 2-10;

azzal a feltétellel, hogy R₁ és R₂ egyidejűleg nem képviselhet hidroxilcsoportot vagy egyidejűleg nem képviselhet -C(O)OR képletű csoportot]

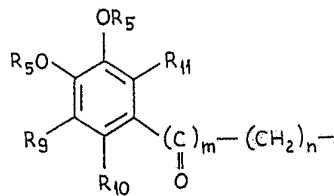
és sóik új vegyületek és gyulladásos betegségek (pl. arthritis), gyulladásos bélbetegségek (pl. colitis), keringési betegségek (pl. miokardiális iszkémia) kezelésére, bőrbetegségek (pl. psoriasis) helyi kezelésére, valamint hörgűti és tüdőbetegségek (pl. asztma) kezelésére alkalmazhatók.



(I)



(A')



(A'')

A leírás terjedelme: 48 oldal (ezen belül 15 lap ábra)

HU 204 751 B

Találmányunk (I) általános képletű új katechol-karbonsav-származékok

[mely képletben

R₁ jelentése -C(O)OR képletű csoport, hidrogénatom, acetyl- vagy hidroxilcsoport;

R₂ jelentése -C(O)OH képletű csoport, hidroxilcsoport, hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkanol-oxi-csoport;

R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy -(CH₂)_n-N (kis szénatomszámú alkil)₂ képletű csoport

R₃ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy aminocsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport, halogénatom vagy aminocsoport és

A jelentése valamely (A') vagy (A'') általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanol- vagy 4-metil-benzoil-csoport;

R₆ jelentése hidrogénatom, halogénatom, fenilcsoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R₇ és R₈ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy halogénatom;

R₉ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R₁₀ és R₁₁ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy halogénatom;

m értéke 0 vagy 1;

n értéke 2-10;

azzal a feltétellel, hogy R₁ és R₂ egyidejűleg nem képviselhet hidroxilcsoportot vagy egyidejűleg nem képviselhet -C(O)OR képletű csoportot]

és az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászati alkanol-bázisokkal képezett sói, valamint az R helyén -(CH₂)_n-N (kis szénatomszámú alkil)₂ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászati alkanol-savaddíciós sói előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek gyulladásos betegségek (pl. artritis), gyulladásos bélbetegségek (pl. colitis), keringési betegségek (pl. miokardiális iszkémia) kezelésére, bőrbetegségek (pl. psoriasis) helyi kezelésére, valamint hörgőuti betegségek (pl. asztma) kezelésére alkalmazhatók.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkilcsoport” kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú telített 1-7 szénatomot tartalmazó csoportokra vonatkozik (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, tercier butil-, neopentil-, pentil-, heptilcsoport stb.). Az R₆, R₉ és R₁₁ szimbólumok helyén levő alkilcsoportok előnyösen elágazóláncúak. A „halogénatom” kifejezés a bróm-, klór-, fluor- és jódatomot öleli fel. Az „alkanolcsoport” kifejezés 1-7 szénatomos alifás karbonsavakból leszármaztatható „alkanolcsoportok”-ra (pl. formil-, acetyl-, propionilcsoport stb.) vonatkozik. Az „alkanol-oxi-csoport” kifejezésen 1-7 szénatomos alifás karbonsavakból leszármaztatható csoportok értendők (pl. formil-oxi, acetoxi-, propionil-oxi-csoport stb.).

Az (I) általános képletű vegyületek az (Ia) és (Ib) általános képletekkel jellemezhetők attól függően,

hogy A valamely A' illetve A'' általános képletű csoportot képvisel. A fenti képletekben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, m és n jelentése a fent megadott.

5 Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben R₁ jelentése karboxil- vagy acetyl-csoport; R₂ jelentése hidroxilcsoport; R₃ jelentése hidrogénatom vagy propilcsoport; R₄ jelentése hidrogén- vagy klóratom; n értéke 2-10; R₅ jelentése hidrogénatom vagy acetyl-csoport; R₆ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és R₇ és R₈ hidrogénatomot képvisel.

10 Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (Ib) általános képletű vegyületek, amelyekben R₁ jelentése karboxil- vagy acetyl-csoport; R₂ jelentése hidroxilcsoport; R₃ jelentése hidrogénatom vagy propilcsoport; R₄ jelentése hidrogén- vagy klóratom; m értéke 0 vagy 1; n értéke 2-10; R₅ jelentése hidrogénatom vagy acetyl-csoport; R₉ és R₁₀ jelentése hidrogénatom és R₁₁ hidrogén- vagy klóratomot képvisel.

20 Különösen előnyösek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben R₁ jelentése karboxil- vagy acetyl-csoport; R₂ jelentése hidroxilcsoport; R₃ jelentése hidrogénatom vagy propilcsoport; R₄ jelentése hidrogén- vagy klóratom; n értéke 4-8; R₅ jelentése hidrogénatom vagy acetyl-csoport; R₆ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és R₇ és R₈ hidrogénatomot képvisel.

25 Különösen előnyösek azok az (Ib) általános képletű vegyületek, amelyekben R₁ jelentése karboxil- vagy acetyl-csoport; R₂ jelentése hidroxilcsoport; R₃ jelentése n-propil-csoport; R₄ jelentése hidrogénatom; m értéke 0; n értéke 4-6; R₅ jelentése hidrogénatom vagy acetyl-csoport; R₉ és R₁₀ jelentése hidrogénatom és R₁₁ hidrogén- vagy klóratomot képvisel.

30 Legelőnyösebb tulajdonságokkal azok az (Ia) általános képletű vegyületek rendelkeznek, amelyekben R₁ jelentése karboxil- vagy acetyl-csoport; R₂ jelentése hidroxilcsoport; R₃ jelentése n-propil-csoport; R₄ jelentése hidrogénatom; n értéke 4-8; R₅ jelentése hidrogénatom; R₆ jelentése hidrogénatom vagy a α-helyzetben elágazó kis szénatomszámú alkilcsoport és R₇ és R₈ hidrogénatomot képvisel.

35 Legelőnyösebb tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (Ib) általános képletű vegyületek, amelyekben R₁ jelentése karboxil- vagy acetyl-csoport; R₂ jelentése hidroxilcsoport; R₃ jelentése n-propil-csoport; R₄ jelentése hidrogénatom; m értéke 0; n értéke 4-6; R₅, R₉, R₁₀ és R₁₁ hidrogénatomot képvisel.

50 Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-benzoosav;

4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoosav;

55 4-[6-(3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav;

4-[5-(2,3,4-triklór-5,6-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav;

60 4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav;

4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[8-(2,3-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{6-[2,3-bisz(acetil-oxi)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav; és
 1-{2-hidroxi-4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-3-propil-fenil}-etanon.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) valamely (III) általános képletű vegyületet – a képletben R_6 , R_7 , R_8 és n jelentése a fenti és X brómatomot vagy metán-szulfonil-oxi-csoportot jelent – vagy valamely (XXXVI) általános képletű vegyületet, amelyben R_9 , R_{10} , R_{11} , m és n jelentése a fenti és X brómatomot vagy metán-szulfonil-oxi-csoportot jelent –, valamely (XXXIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti, és R'_1 hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, hidroxil- vagy acetyl-csoportot jelent, és R'_2 hidrogénatomot vagy hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil vagy kis szénatomszámú alkil-karbonil-oxi-csoportot jelent,

azzal a feltétellel, hogy R'_1 és R'_2 egyidejűleg nem képviselhet hidroxilcsoportot vagy egyidejűleg nem képviselhet kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoportot –

és egy így kapott (XXXIV) vagy (XXXVII) általános képletű vegyületben – a képletekben az általános szimbólumok jelentése a fenti – a metoxycsoportokat a metilcsoportok lehasításával hidroxilcsoportokká alakítjuk, és ha olyan (XXXIV) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R'_1 benzil-oxi-karbonil-csoportot jelent, az R'_1 csoportban lévő benzilcsoportot lehasítjuk; vagy

b) az A csoport helyén (A') általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására valamely (XXXIX) általános képletű vegyületet – a képletben R_6 , R_7 , R_8 és n jelentése a fenti, Hal brómatomot vagy jódatomot jelent, és R_{12} benzilcsoportot vagy acilcsoportot képvisel – egy (XLI) általános képletű benzil-észterrel – a képletben R_2 , R_3 , R_4 jelentése a fenti – vagy a megfelelő metil-észterrel reagáltatva (XLI) általános képletű benzil-észterre – a képletben R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 és n jelentése a fenti és R_{12} benzil- vagy acilcsoportot jelent – vagy a megfelelő metil-észterre alakítunk, a kapott termékben az R_{12} helyén lévő benzilcsoportokat, illetve kis szénatomszámú alkanoilcsoporttól eltérő acilcsoportokat lehasítjuk, és a (XLI) általános képletű vegyületben lévő benzil-

oxi-karbonil-csoportot karboxilcsoporttá alakítjuk; vagy kívánt esetben egy kapott, R_2 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (XLI) általános képletű vegyületet vagy a megfelelő metil-észtert az R_2 helyén álló hidroxilcsoporton észterezünk, majd az R_{12} helyén álló benzilcsoportokat, illetve kis szénatomszámú alkanoilcsoporttól eltérő acilcsoportokat lehasítjuk;

és a kívánt esetben

(i) egy kapott (I) általános képletű vegyületben az R_1 vagy R_2 helyén álló karboxilcsoportot észterezzük vagy gyógyszerileg alkalmazható bázissal képezett sóvá alakítjuk,

(ii) egy kapott (I) általános képletű vegyületben lévő di-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoportot gyógyszerileg alkalmazható savaddíciós sóvá alakítunk; és/vagy

(iii) egy kapott (I) általános képletű vegyületben a $-(CO)_m-$ csoportot, ahol m értéke 1, $-CH_2-$ csoporttá redukáljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek közbenső termékeinek előállítását az I-XII. reakciósémákon részletesen tüntetjük fel.

Az I. reakciósémában R_6 , R_7 , R_8 , X és n jelentése a fent megadott és Ac acetyl-csoportot képvisel.

Az I. reakcióséma szerint egy (II) általános képletű vegyületet H. Halim, H. D. Locksley és J. J. Memon módszerével [J. Chem. Soc. Perkin I, 2331 (1980)] alakítunk a megfelelő (III) általános képletű ismert vegyületté. A (II) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a (II) általános képletű vegyületet alkil-lítium-reagenssel (előnyösen butil-lítiummal) reagáltatjuk oldószeres közegben (pl. dietil-éterben, tetrahidrofuranban stb.) kb. -75°C és 0°C közötti hőmérsékleten, majd a keletkező lítiumsót in situ reagáltatjuk dibrom-alkán főlegével, kb. $0-50^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten.

A (III) általános képletű vegyületet pl. oly módon alakíthatjuk a megfelelő (IV) általános képletű vegyületté, hogy halogénezett szénhidrogén oldószerben (pl. kloroformban vagy 1,2-diklór-etánban vagy előnyösen metilén-kloridban) kb. -75°C és 25°C közötti hőmérsékleten bór-tribromiddal kezeljük.

A kapott (IV) általános képletű vegyületet oly módon alakíthatjuk a megfelelő (V) általános képletű vegyületté, hogy kálium-jodid vagy nátrium-jodid és alkálifém-karbonát (pl. nátrium- vagy kálium-karbonát) jelenlétében, oldószeres közegben (pl. acetóban, metil-etil-ketonban stb.) visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben vagy dimetil-formamidban kb. $50-100^\circ\text{C}$ -on benzil-kloriddal vagy benzil-bromiddal reagáltatjuk.

A (IV) általános képletű vegyületet oly módon alakíthatjuk a megfelelő (VI) általános képletű vegyületté, hogy savas katalizátor (pl. perklórsav) jelenlétében, oldószerben (pl. etil-acetátban) kb. $0-25^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten ecetsavanhidriddel reagáltatjuk.

A (IV) általános képletű vegyületet alternatív módon szerves terciér amin bázis (pl. trietil-amin) jelenlétében, oldószerben (pl. tetrahidrofuranban, dioxánban vagy etil-éterben), kb. $0-25^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten 4-

metil-benzoil-kloriddal reagáltatva a megfelelő (VII) általános képletű vegyületté alakíthatjuk.

A II. reakciósémában R_6 , R_7 , R_8 és n jelentése a fent megadott.

A II. reakcióséma szerint valamely (VIII) általános képletű aldehidet J. H. P. Tyman és C. H. Khor módszerével [Chem. Ind. 526 (1974)] a megfelelő (IX) általános képletű vegyületté alakítunk. A (VIII) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módszerekkel állíthatók elő. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a (VIII) általános képletű aldehidet oldószeres közegben (pl. etil-éterben, tetrahidrofuranban stb.), kb. -20°C és kb. 35°C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk a standard módszerekkel előállított lítium-reagenssel. A kapott termékéből az alkohol-védőcsoportot híg sósavval 25°C -on végzett kezeléssel távolíthatjuk el.

A kapott (IX) általános képletű vegyületet Parr-készülékben palládium-katalizátor jelenlétében, kb. $25-50^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten, oldószeres közegben (pl. etil-acetátban, etanolban vagy tetrahidrofuranban) kb. $40-60$ psi hidrogén-nyomás alatt végzett rázatással hidrogenolizáljuk a megfelelő (X) általános képletű vegyületté.

A (X) általános képletű vegyületet önmagukban ismert módszerekkel alakíthatjuk a megfelelő (XI) általános képletű meziláttá. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a (X) általános képletű vegyületet trietil-amin jelenlétében, oldószeres közegben (pl. metilén-kloridban) kb. -20°C és kb. 25°C közötti hőmérsékleten metánszulfonil-kloriddal reagáltatjuk.

A III. reakciósémában R_9 , R_{10} , R_{11} és n jelentése a fent megadott.

A III. reakcióséma szerint valamely (XII) általános képletű vegyületet a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületté, a kapott terméket a megfelelő (XIV) általános képletű vegyületté, ezt a vegyületet pedig a megfelelő (XV) általános képletű vegyületté alakítjuk. A II. reakciósémával kapcsolatban ismertetett reakciókörülményeket alkalmazhatjuk.

A IV. reakciósémában n jelentése a fent megadott.

A (III) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon megfelelő mennyiségű klórral inert oldószerben (pl. klórozott szénhidrogénben, mint pl. metilén-kloridban, kloroformban, 1,2-diklór-metánban stb.) kb. -20°C és $+25^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten történő kezeléssel alakítjuk a megfelelő (XVI) általános képletű monoklór-származékká, (XVII) általános képletű diklór-származékká, illetve (XVIII) általános képletű triklór-származékká. A (III) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő.

A (XIX) általános képletű vegyületet a fentiekben ismertetett reakciókörülmények között alakíthatjuk a megfelelő (XX) általános képletű vegyületté.

Az V. reakciósémában R_9 , R_{11} és n jelentése a fent megadott.

A (XXI) általános képletű vegyületet valamely acetilén-szerkezetű alkohollal trifenil-foszfín/palládium-diklorid, réz(I)jodid és szerves amin (pl. trietil-amin) jelenlétében, K. Sonogashira, Y. Tohda és N. Hagihara által leírt módon [Tetr. Letters 4467 (1975)] reagáltatva

alakítjuk a megfelelő (XXII) általános képletű acetilén-szerkezetű alkohollá.

A reakciót oldószerben (pl. halogénezett szénhidrogénben, mint pl. metilén-kloridban, kloroformban, 1,2-diklór-etánban stb.) kb. $25-50^\circ\text{C}$ -on hajthatjuk végre.

A kapott (XXII) általános képletű vegyületet standard körülmények között (pl. atmoszferikus nyomáson és szobahőmérsékleten végzett katalitikus hidrogénezéssel) alakítjuk a megfelelő (XXIII) általános képletű vegyületté.

A kapott (XXIII) általános képletű vegyületet standard körülmények között (pl. metánszulfonil-kloriddal, trietil-amin jelenlétében, metilén-kloridos közegben, kb. -20°C és 25°C közötti végzett reagáltatással) alakítjuk a megfelelő (XXIV) általános képletű vegyületté.

A VI. reakciósémában R_9 , R_{11} és n jelentése a fent megadott.

A (XXV) általános képletű vegyületet standard acilezési módszerekkel alakíthatjuk a megfelelő (XXVI) általános képletű vegyületté. A (XXV) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. Az acilezést pl. valamely bróm-savval és trifluor-ecetsavanhidriddel, kb. 25°C és kb. 40°C közötti hőmérsékleten történő kezeléssel oldószer nélkül vagy oldószer (pl. metilén-klorid, 1,2-diklór-etán stb.) jelenlétében hajthatjuk végre. Eljárhatunk oly módon is, hogy az acilezést valamely bróm-sav-kloriddal, alumínium-klorid jelenlétében, oldószeres közegben (pl. metilén-kloridban vagy 1,2 diklór-etánban) kb. $0-40^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten végezzük el.

A kapott (XXVI) általános képletű vegyületet Parr-készülékben kb. $50-60$ psi hidrogén-nyomáson, palládium-katalizátor jelenlétében, oldószeres közegben (pl. etanolban, etil-acetátban, tetrahidrofuranban stb.) kb. $25-70^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten végzett hidrogénezéssel alakítjuk megfelelő (XXVII) általános képletű vegyületté. A palládium-katalizátor mellett ásványi sav katalizátorok is alkalmazhatók.

A VII. reakciósémában R' jelentése kis szénatom-számú alkilcsoport.

A (XXVIII) általános képletű vegyületet standard alkilezési eljárásokkal alakíthatjuk a megfelelő (XXIX) általános képletű vegyületté. A (XXVIII) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal állíthatók elő. Az eljárást pl. alil-bromiddal vagy -kloriddal, alkálifém-karbonát (pl. nátrium-karbonát vagy előnyösen kálium-karbonát) jelenlétében, oldószeres közegben (pl. metil-etil-etonban, dimetil-formamidban vagy előnyösen acetonban), kb. $40-60^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A (XXIX) általános képletű vegyületet inert atmoszférában kb. $175-200^\circ\text{C}$ -os hőmérséklet-tartományban végzett hevítéssel rendezhetjük át a megfelelő (XXX) általános képletű vegyületté.

A (XXX) általános képletű vegyületet standard katalitikus hidrogénezéssel alakíthatjuk a megfelelő (XXXI) általános képletű vegyületté. A reakciót pl. atmoszferikus nyomáson vagy kb. 50 psi hidrogén-nyomás alatt, oldószerben (pl. etil-acetátban, tetrahidrofuranban, etanolban stb.) kb. $25-50^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten végezhetjük el.

A (XXXI) általános képletű vegyületet standard klórozási eljárásokkal alakíthatjuk a megfelelő (XXXII) általános képletű vegyületté. A klórozást pl. N-klórszukcinimiddel, oldószeres közegben (pl. szén-tetrakloridban, kloroformban stb.) visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben végezhetjük el.

A VIII. reakciósémában R'_1 jelentése $-COOR'$ csoport, acetilcsoport, hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; R'_2 jelentése $-COOR'$ csoport, hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; R' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport; R''_1 jelentése karboxilcsoport, acetilcsoport, hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; R''_2 jelentése karboxilcsoport, hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; X jelentése brómatom vagy metánszulfonil-oxi-csoport, azzal a feltétellel, hogy R'_1 és R'_2 közül csak az egyik jelenthet $-COOR'$ csoportot vagy R''_1 és R''_2 közül csak az egyik képviselhet karboxilcsoportot és R_3, R_4, R_6, R_7, R_8 és n jelentése a fent megadott.

A (XXXIV) általános képletű vegyületet a (III) és (XXXIII) általános képletű vegyület reakciójával állítjuk elő. A reakciót bázis (alkálifém-karbonátot pl. nátrium-karbonát vagy előnyösen kálium-karbonát), továbbá hozzáadott nátrium-jodid vagy kálium-jodid jelenlétében, oldószeres közegben (pl. acetonban, metil-etil-etonban, dimetil-formamidban, toluolban stb.) kb. 40–70 °C-on hajthatjuk végre. Amennyiben oldószerként toluolt alkalmazunk, a reakciót szilárd-folyadék fázis-transzfer katalizátor (pl. trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amin) hozzáadásával segíthetjük elő.

A (XXXIV) általános képletű vegyületet standard körülmények között (pl. alkálifém-hidroxiddal, mint pl. nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal oldószeres közegben pl. metanolban, etanolban stb.; adott esetben az oldhatóság javítása céljából esetenként dioxán jelenlétében végzett hidrolízissel) alakíthatjuk a megfelelő (XXXV) általános képletű vegyületté. A hidrolízist kb. 25–65 °C-on hajthatjuk végre.

A (XXXV) általános képletű vegyületet pl. bór-tribromiddal oldószeres közegben (pl. metilén-kloridban, kloroformban, 1,2-diklór-etánban stb.) kb. –70 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten végzett kezeléssel alakíthatjuk a megfelelő (Ia') általános képletű vegyületté. A kapott (Ia') általános képletű vegyület kinyerését és tisztítását ismert és szokásos módszerekkel (pl. kicsapással, kristályosítással, kromatográfiás úton stb.) végezhetjük el.

A IX. reakciósémában $R_3, R_4, R_9, R_{10}, R_{11}, R'_2, R'_1, R''_2, R''_1, m, n$ és X jelentése a fent megadott, azzal a feltétellel, hogy R'_1 és R'_2 közül csak az egyik lehet hidroxilcsoport vagy $-COOR'$ csoport vagy R''_1, R''_2 közül legfeljebb az egyik képviselhet karboxil- vagy hidroxilcsoportot.

A (XXXVII) általános képletű vegyületet valamely (XXXVI) és (XXXIII) általános képletű vegyület reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót alkálifém-karbonát (pl. nátrium-karbonát vagy előnyösen kálium-karbonát) jelenlétében oldószeres közegben (pl. acetonban, metil-etil-etonban, dimetil-formamidban stb.) 40–70 °C-os hőmérsékleten végezhetjük el.

A (XXXVII) általános képletű vegyületet pl. alkáli-

fém-hidroxid (pl. kálium-hidroxid stb.) segítségével, oldószeres közegben (pl. metanolban, etanolban stb.), adott esetben az oldhatóság javítása céljából hozzáadott dioxán jelenlétében, kb. 25–65 °C-os hőmérsékleten alakíthatjuk a megfelelő (XXXVIII) általános képletű vegyületté.

A (XXXVIII) általános képletű vegyületet pl. bór-tribromiddal, oldószeres közegben (pl. metilén-kloridban, kloroformban, 1,2-diklór-etánban stb.) kb. –70 °C és kb. 25 °C közötti hőmérsékleten végzett kezeléssel alakíthatjuk a megfelelő (Ib') általános képletű vegyületté. A kapott (Ib') általános képletű vegyületet ismert és szokásos módszerekkel (pl. kicsapással, kristályosítással, kromatográfiás úton stb.) izolálhatjuk és tisztíthatjuk.

Egy kapott, $m=1$ értéknek megfelelő (XXXVII), (XXXVIII) vagy (Ib') általános képletű vegyületet hidrogén alatt történő rázatással alakíthatunk egy $m=0$ értéknek megfelelő és az összekötő láncban $n+1$ metilén-csoportot tartalmazó megfelelő vegyületté. A reakciót katalizátor (pl. palládium) jelenlétében, oldószeres közegben (pl. etanolban, etil-acetátban vagy tetrahydrofuranban) 40–60 psi nyomás alatt végezhetjük el. A reakció meggyorsítása céljából kis mennyiségű savat (pl. tömény kénsavat) adhatunk a reakcióelegyhez.

A X. reakciósémában $R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8$ és n jelentése a fent megadott, R_{12} jelentése benzil- vagy acilcsoport, és Hal klóratomot vagy jódatomot jelent.

A (XLI) általános képletű vegyületet valamely (XXXIX) és (XL) általános képletű vegyület reakciójával állítjuk elő. A reakciót alkálifém-karbonát (pl. nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát) vagy nátrium-hidrid jelenlétében, oldószeres közegben (pl. acetonban, metil-etil-etonban, dimetil-formamidban stb.) kb. 25–70 °C-os hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A kapott (XLI) általános képletű vegyületet standard hidrogenolitikus módszerekkel alakíthatjuk a megfelelő (Ia'') általános képletű vegyületté. A reakciót pl. atmoszferikus nyomáson vagy 50 psi értékig terjedő hidrogén-nyomás alatt, oldószeres közegben (pl. etil-acetátban, tetrahydrofuranban stb.), katalizátor (pl. palládium) jelenlétében végezhetjük el. A keletkező (Ia'') általános képletű vegyület izolálását és tisztítását ismert és szokásos módszerekkel (pl. kicsapással, kristályosítással, kromatográfiás úton stb.) hajthatjuk végre.

A XI. reakciósémában R_3, R_4, R_6, R_7, R_8 és n jelentése a fent megadott és R'''_2 jelentése alkanoil-oxi-csoport.

A (XXXII) általános képletű vegyületet kis szénatomszámú alkánkarbonsavanhidriddel szerves bázis (pl. pridin) jelenlétében, kb. 25–70 °C-on végzett reagáltatással alakíthatjuk a megfelelő (XXXIII) általános képletű vegyületté.

A kapott (XXXIII) általános képletű vegyületet hidrogenolízissel alakítjuk a megfelelő (Ia''') általános képletű vegyületté. A reakciót hidrogén-atmoszférában, atmoszferikus nyomáson vagy nyomás alatt, kb. 25–70 °C-on, katalizátor (pl. palládium) jelenlétében, oldószeres közegben (pl. etil-acetátban, tetrahydrofuranban stb.) végezhetjük el.

A XII. reakciósémában $R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8$ és n jelentése a fent megadott és R'' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy $-(CH_2)_n-N$ (kis szénatomszámú alkil) $_2$ csoport azzal a feltétellel, hogy R_2 karboxilcsoporttól eltérő jelentésű.

A XII. reakciósémán feltüntetett eljárás segítségével (Ia''''') általános képletű kis szénatomszámú alkil-észtereket vagy bázikus észtereket, valamint kívánt esetben R_5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ib) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő.

A (Ia''''') általános képletű kis szénatomszámú alkil-észtereket oly módon állíthatjuk elő, hogy egy R_1 vagy R_2 helyén $-C(O)OH$ csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületet – azaz egy (Ia''''') általános képletű vegyületet – oldószeres közegben (pl. acetonban, dimetil-formamidban stb.), alkálifém-hidrogén-karbonát (pl. nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát) jelenlétében, kb. 30–70 °C-os hőmérsékleten valamely kis szénatomszámú alkil-jodiddal reagáltatunk.

Az (Ia''''') általános képletű bázikus észtereket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely R_1 vagy R_2 helyén $-C(O)OH$ csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületet – azaz egy (Ia''''') általános képletű vegyületet – oldószeres közegben (pl. dimetil-formamidban, tetrahidrofuranban stb.), alkálifém-hidrogén-karbonát (pl. nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát) jelenlétében, kb. 30–70 °C-os hőmérsékleten egy di-[kis szénatomszámú alkil-(amino)-kis szénatomszámú alkil]-kloriddal reagáltatunk.

Az I–XII. reakciósémában szereplő bármely közbelső terméket előnyösen szokásos módszerekkel (pl. kicsapás, kristályosítás, kromatográfia stb.) izolálhatunk vagy tisztíthatunk a következő lépésben történő felhasználás előtt. Az (I) általános képletű végtermékek izolálása hasonló ismert módszerekkel történik.

Találmányunk az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek sóinak előállítására is kiterjed. E célból az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet nem-toxikus gyógyászati alkalmas kationt tartalmazó bázissal reagáltatjuk. A sóképzéshez bármely olyan bázis felhasználható, amely a karbonsavval sőt képez és nem fejt ki kedvezőtlen farmakológiai hatást.

Bázisként előnyösen alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidokat vagy -karbonátokat (pl. kalcium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot, nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot stb.), ammóniát, primer, szekunder vagy tercier aminokat (pl. monoalkil-aminokat, dialkil-aminokat, trialkil-aminokat, mint pl. metil-amint, dietil-amint, trietil-amint stb.), nitrogént tartalmazó heterociklikus bázisokat (pl. piperidint stb.) alkalmazhatunk. Az ily módon előállított sók az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek funkcionális ekvivalensei és a szakember számára nyilvánvaló, hogy a sók megválasztásánál az egyetlen korlátozás az, hogy a só nem-toxikus és gyógyászati alkalmas legyen.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az R helyén $-(CH_2)_n-N$ (kis szénatomszámú alkil) $_2$ csoportot tartal-

mazó (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak előállítására. Ezeket a sókat megfelelő nem-toxikus farmakológiai és gyógyászati szempontból alkalmas savval történő reagáltatással állítjuk elő. A sóképzéshez gyógyászati alkalmas szerves vagy szervetlen savakat (pl. ecetsavat, borostyánkősavat, hangyásavat, metánszulfonsavat p-toluolszulfonsavat, illetve sósavat, salétomsavat, foszforsavat, kénsavat stb.) alkalmazhatunk.

Ismeretes, hogy az arachidonsav Δ^5 -lipoxigenáz (Δ^5 -LO) pályák által történő oxidatív metabolizmusa a peptidoleukotriénekhez (LTC_4 és LTD_4) és leukotrién B_4 -hez (LTB_4) vezet. Az LTC_4 és LTD_4 az emberi hörgőkben erős hörgőösszehúzó hatást fejt ki és bizonyos fajokon a kapilláris permeabilitás növelése révén ödéma kialakulásához járul hozzá. Az LTB_4 a gyulladásos sejtek potens kemotaktikus faktora. LTB_4 -t reumás ízületi gyulladásban és köszvényben szenvedő betegek ízületi nedveiben is találtak és feltehetően az LTB_4 az e betegségeknek fellépő gyulladás és ízületi károsodások közvetítője. Ebből következik, hogy a Δ^5 -LO inhibitorok asztma és gyulladásos betegségek kezelésénél alkalmazható, gyógyászati értékes anyagok.

Azt találták továbbá, hogy a Δ^5 -LO pálya termékei (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4) psoriasisban és atopiás dermatitisben szenvedő betegek bőrsérüléseiben nagyobb koncentrációban vannak jelen és e bőrbetegségek közvetítői lehetnek. LTB_4 -nek az emberi bőrbe történő intrakutáns befecskendezése csalánhólyag, és bőrpírreakciót idéz elő, amelyet neutrofiloknak az adagolás helyére való behatolása követ. A neutrofilok beáramlását a pszoriátikus sérülésekkel összefüggő gyulladásos reakciók során is megfigyeltük. Az LTB_4 emberi bőrre helyi úton felvive gennyhólyagos psoriasisához hasonló tüneteket okoz.

Oxigénből leszármaztatható szabad gyökök és metabolitjaik a korábban iskémiás mokardiális szövetek újrapérfúziójakor fellépő irreverzibilis károsodásokhoz járulhatnak hozzá. E sérülés ellen a szabad gyökök befogására alkalmas gyógyszerek nyújthatnak védelmet, a szabad gyökök toxikus hatásainak kivédése révén.

Az (I) általános képletű vegyületek – a továbbiakban ismertetésre kerülő módon – pl. antioxidánsként, ill. Δ^5 -lipoxigenáz-inhibitoroként fejtik ki hatásukat. Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai hatásait az alábbi tesztekkel igazoljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek a gyógyászatban az alábbi területeken alkalmazhatók: gyulladásos betegségek (pl. artritis) kezelése; gyulladásos bélbetegségek (pl. colitis) kezelése; keringési betegségek (pl. miokardiális iszkémia) kezelése; leukotriének által közvetített bőrgyulladások (beleértve a psoriasist) helyi úton történő kezelése; bronchopulminális betegségek (pl. asztma) kezelése.

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) a gyomor-bélrendszer (GI) betegségeinek számos képviselőjét foglalja magában (pl. a vastagbél és ileum Crohn-féle betegsége, fekélyesedő vastagbélgyulladás és álhartás vastagbélgyulladás). E betegségek közös jellemző tü-

nete a gyomor-bélrendszer nyálkahártyáinak érintett felületén fellépő gyulladás, nyálkahártya-fekélyesedés, ödéma, gyulladásos sejtek behatolása a nyálkahártyába és súlyos hasmenés. Feltételezések szerint az arachidonsavnak a Δ^5 -LO pályáról származó metabolitjai közvetítik a gyulladásos bélbetegségeket (IBD).

Δ^5 -lipoxigenáz inhibitorok meghatározására szolgáló in vitro teszt

Az (I) általános képletű vegyületeknek Δ^5 -lipogénázra kifejtett hatását patkány bazofilias leukémia (RBL-1) sejteken határozzuk meg.

Anyagok: Az RBL-1 sejteket (CRL 1378) az American Type Culture Collection Rockville, MD intézettől szereztük be. A DMEM-et és glutamint a Flow Labs McLean VA, FBS (Gibco, Grand Island NY) cégtől vásároltuk és 1 órán át 56 °C-on történő hevítéssel inaktiváltuk. A fehérjemeghatározáshoz szükséges reagenseket a Biorad, Rockville Center, NY cég bocsátotta rendelkezésünkre. Az arachidonsavat (kb. 99%-os), ATP-t (dinátriumsó), BHT-t, dextránt (klinikai minőségű), etiléndiamin-tetraecetsav-tetranátriumsót, zselatint, gentamicin-szulfát oldatot, redukált glutationt, 1 mólos HEPES puffert, indometacint, nátrium-kloridot, redukált NaDHP-t, Trizma 7,2-t és Trizma 8,5-t a Sigma Chemical St. Louis MO cégtől vásároltuk. A kalcium-diklorid-dihidrátot, Norit A aktív szenet és citromsav-monohidrátot a Fischer Scientific Pittsburgh PA cégtől szereztük be. Az (3 H)-5-HETE-t (fajlagos aktivitás 229,5 Ci/millimól) a New England Nuclear Boston MA cégtől vásároltuk. A szintetikus 5-HETE standardot a Dr. M. Rosenberger, Dept. of Medicinal Chemistry, Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ; [lásd Corey, E. J., és Hashimoto, S. (1981) *Tet. Letters*, 22, 299–302, az előállítási módszer leírása] úton szereztük be. Az ekoszcentikus folyadékszintillációs folyadékot a National Diagnostics cégtől (Sommerville NJ) szereztük be.

5-lipoxigenáz izolálása

A legstabilabb enzimkészítményeket folyékony nitrogén alatt történő tárolás után felolvasztott, majd 25 millimól glükózzal, 12,5 millimól HEPES-szel, 40 millimól glutaminnal, 50 µg/ml gentamicin-szulfáttal és 10% hővel inaktivált FBS-sel kiegészített DMEM-et tartalmazó szövettenyészetben tartott RBL-1 sejtekből nyerjük. A felolvasztás után 7–9 nappal a log fázisban növekedő RBL-sejteket 7500 életképes sejt/ml sűrűséggel zárt 89 literes üvegbe oltjuk át. A sejteket 37 °C-on 3–4 napon át állandóan keverjük addig, míg a sűrűség az 500 000/ml értéket meghaladja, azonban a 800 000/ml értéket nem éri el. Az RBL-1 sejteket 4 °C-on 1500 g mellett 10 percen át végzett centrifugálással összegyűjtjük, majd jéghideg 0,05 mólos trisz-HCl-dal (pH 7,2), etiléndiamin-tetraecetsav-tetranátriumsóval (puffer 1) háromszor mossuk. A sejteket végül 14 µmól indometacint, 1 millimól glutationt, 1,5 millimól nátrium-kloridot és 1 millimól etiléndiamint-tetraecetsav-tetranátriumsót tartalmazó 0,05 mólos trisz-HCl-dal (puffer 2) mossuk, majd 5×10⁸/ml sűrűség mellett

(kb. 10 ml) újra szuszpendáljuk és 4 °C-on kézi úton 40 ml-es Dounce (A típus) homogenizátor segítségével szétzúzzuk. Ötperces homogenizálás után fázis kontaszt mikroszkopikus úton 95%-os sejt-lízist állapítunk meg. A szétzúzott sejteket 2. pufferral 1 : 2 arányban hígítjuk, majd 10 percen át 4 °C-on 12 380 g mellett celluláris szemcsés sejtmaradványokká centrifugáljuk. A 12 380 g mellett végzett centrifugálás után nyert felüliszót 60 percen át 113 000 g mellett centrifugával mikroszoma pelletet kapunk. A nagysebességű centrifugálás után kapott felüliszó (5,9±0,48 mg/ml fehérje) 1 ml-es aliquot részeit szárazjeges acetonos fürdő felhasználásával azonnal megfagyaszttjuk. Az izolált citoszolikus frakciót folyékony nitrogénben 8 héten át az 5-LO enzim-aktivitás vesztesége nélkül tároljuk.

Lipogénáz-meghatározás

A tesztvegyületeket 25 millimól koncentrációban dimetil-szulfoxidban oldjuk, majd 95%-os etanollal végső koncentrációra hígítjuk. Tipikus enzim-meghatározáshoz a részlegesen tisztított 5-LO készítményt a teszt-vegyülettel vagy hordozóval 10 percen át 30 °C-on előinkubáljuk. A meghatározáshoz használt kémcsöveket 37 °C-os vízfürdőbe vesszük át, és itt az 5-LO aktivitás beindítása céljából arachidonsavat (8,25 µmól végső koncentráció) adunk hozzá. Minden kémcső az enzimen és szubsztrátumon kívül 12,5 µmól trisz-HCl-t (pH 7,2), 25 µmól glutationt, 1,4 µmól indometacint, 1,25 µmól kalcium-kloridot és ATP-t tartalmaz; a végső térfogatot 250 µl 0,3 mólos citromsavval állítjuk be, pH 3,5. A mintákat jégen azonnal lehűtjük, majd 25 mg/l BHT-t tartalmazó 0,05 mólos trisz-HCl-lel történő hígítással pH 8,5 értékre semlegesítjük. Minden meghatározás végén felforralt citozol kontrollt adunk hozzá, az arachidonsav nem-enzimatis oxidációjának mérése céljából. Az 5-LO enzim készítmények átlagos fajlagos aktivitása kb. 66,16±14,39 pmól 5-HETE 1 perc/mg fehérje.

5-HETE radioimmunológiai meghatározása

A leírt vizsgálati körülmények között az 5-LO katalizálja az arachidonsav 5-HPETE-vé történő átalakulását és ez a vegyület a peroxidáz aktivitás következtében 5-HETE-vé redukálódik. Az enzimreakció alatt képződött 5-HETE mennyiségét (pmól) specifikus radioimmunológiai vizsgálat segítségével határozzuk meg. Az immunogén anyag készítése céljából dr. M. Rosenberger (Dept. of Medical Chemistry) módszerével racém 5-HETE laktont [Corey E. J. és Hashimoto S. *Tet. Letters* 22, 299–302 (1981)] hidrazinszármazékává alakítunk. A hidrazidot tiolezzett Keyhole Limpet hemocyaninhoz konjugáljuk [Young R. N., Kakushima M. és Rpkach J. (1982) *Prostaglandins* 23 603–613] N-etil-maleimid felhasználásával, a korábbiakban LTB₄-re leírt módon [Young R. N., Zpmboni R. és Rokach J. (1983) *Prostaglandins* 26 605–613]. Újzélandi fehér nyulak hátába többszörös intradermális injekció segítségével 100 °g teljes Freund-féle adjuvánsban emulgeált 100 °g konjugátumot fecskendezünk. Az injekciók befecskendezését Salmon által leírt

módon végezzük el [Salmon J. A. Prostaglandins 15, 383-397 (1978)]. A havi emlékeztető ip. injekciók beadása után 5-7 nappal a marginális fülénából vért veszünk és az antitest títert meghatározzuk. Nyúl 5-HETE antitesteket RIA pufferben 1:300 arányban hígítunk (50 millimól trisz HCl plusz 1,5 millimól nátrium-klorid, pH 8,6, 0,1% zselatint tartalmaz), majd az aliquot részeket standarddal (0,75-25 pmól 5-HETE/ml) összekeverjük vagy vizsgálati mintákat hígítjuk és jégfürdőre helyezzük. (^3H)-5-HETE hozzáadásával (kb. 10 000-12 000 cpm) a teljes vizsgálati térfogatot 300 $^{\circ}\text{I}$ értékre állítjuk be. Ezután 25 $^{\circ}\text{C}$ -on 90 percen át inkubáljuk, majd 1 ml jéggel hűtött dextránnal bevont aktív szenet adunk hozzá, az antitesthez kötött 5-HETE-nek a meg nem kötött 5-HETE-től való elválasztása céljából [Salmon J. A. Prostaglandins, 15, 383-397 (1978)].

Az aktív szenet 10 percen át 2000 g mellett végzett centrifugálással kiülepítjük, majd 0,8 ml felülőszót 10 ml Ecoscint folyadékhoz adunk. A radioaktivitást (dpm) LKB modell 1219 szcintillációs számláló segítségével [a (^3H)-ra vonatkoztatva 40%-os hatékonyság] 10 perces számlálás után határozzuk meg.

Az adatok analízise

Minden inhibitor koncentrációt négyszer határozzuk meg. A kontroll 5-HETE képződés 50%-os gátlását előidéző koncentrációt (IC_{50}) a dózis-reakció adatokból regressziós analízissel számítjuk ki. Az (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értékeit az I. táblázatban ismertetjük.

Karrageenin mellhártyagyulladás-teszt (in vivo)

A kísérlethez 230-250 g testtömegű hím Lewis patkányokat (Charles River tenyésztő laboratórium) alkalmazunk. Karrageenin (CG) mellhártyagyulladást idézünk elő oly módon, hogy a patkányok jobb mellhártyaüregébe 26 gauge méretű (3/8") intradermális tű segítségével 0,1 ml 1% lambda karrageenin (Sigma Lot 60 F-0652) pirogén anyagoktól mentes steril nátrium-klorid-oldattal képzett oldatát fecskendezzük. A teszt-vegyület vizes hordozóanyaggal (ASV, 0,5% karboximetil-cellulóz, amely 0,9% nátrium-kloridot, 0,37% Tween 80-at és 0,85% benzil-alkoholt tartalmaz) képezett szuszpenzióját a CG befecskendezése előtt egy órával 5 órás kezelési időszak alatt és a CG befecskendezése előtt 1 és utána 5 órával 24 órás kezelési időszak alatt intubálással juttatjuk a patkányok szervezetébe. A teszt-vegyületeket olyan dózisokban adagoljuk, amelyekben előzetes kísérletek alapján várhatóan szignifikáns mértékben visszaszorítjuk a CG által előidézett mellhártyagyulladást.

A CG injekció befecskendezése után 5 vagy 24 órával a patkányokat lefejezzük, kivérezetjük és a mellhártyaüregt szabdaddá tesszük oly módon, hogy a bordákat a szegycsont mindkét oldalán felvágjuk. A váladékfolyadékot a mellhártyaüregből műanyag pipetta segítségével eltávolítjuk és térfogatát meghatározzuk. A mellhártyaüregt szarvasmarha-magzati szérumot tartalmazó, foszfáttal pufferolt nátrium-klorid-

oldattal mossuk (1:1) és a mosófolyadékokat a váladékkal egyesítjük. A mellhártyaüregben lévő sejtek össz-számát Coulter-számláló (ZM modell) segítségével kvantitatívan meghatározzuk, az adott esetben jelen levő szennyező RBC kizárása mellett [megjelent „Plant Flavonoids in Biology és Medicine: Biochemical, Pharmacological és Structure-Activity Relationships” 231-242. oldal (1986) Alan R. Liss, Inc.].

Az (I) általános képletű vegyületeknek a fenti tesztben mutatott hatékonyságára jellemző adatokat az I. táblázatban foglaljuk össze.

Egérful-ödéma teszt

Ennél az állatmodell-rendszerénél arachidonsavat az egerek fülére juttatunk és ennek következtében a felvétel helyén 5-hidroperoxi-6,8,11,14-eikozatetraénsav (5-HETE), leukotrién B_4 (LTB_4), leukotrién C_4 (LTC_4), 12-hidroperoxi-5,8,10,14-eikozatetraénsav (12-HETE) és prosztaglandin E_2 (PGE_2) metabolikus termékek bioszintézise játszódik le, majd neutrofilek a felvétel helyén behatolnak és 30-60 perc alatt gyorsan ödéma alakul ki [lásd pl. Young, Wagem és Spries, „Tachyphylaxis in 12-O-Tetradecanoylphorbol Acetate And Arachidonic Acid- Induced Ear Edema,” J. Invest. Dermatol. 80: 48 (1983) és Hames, Opas és Bonney, „Arachidonic Acid Metabolites in Mouse Ear Edema” Advances in Inflammation Research, 11:57 (1986)]. A fenti metabolitok és metabolikus pályáik inhibitorai gátolják az ödéma-képződést.

A teszthez 15-25 g testtömegű CD-1 hím egereket alkalmazunk, az alábbi beosztásban:

(1) Kontrollcsoport, ezek az állatok nem kapnak arachidonsavat vagy teszt-vegyületet.

(2) Arachidonsavval kezelt csoport, amelynek állatait nem kezeljük a teszt-vegyülettel.

(3) Kezelt csoport, amelynek állatai előbb a teszt-vegyülettel kezeljük, majd beadagoljuk az arachidonsavat.

A (3) csoport állatait oly módon kezeljük, hogy a teszt-vegyület acetonos oldatát az egerek jobb fülének hátsó felületére juttatjuk 25 mikroliteres pipetta segítségével; a teszt-vegyület dózisát változtatjuk. Egyes esetekben fél óra, más esetekben 4 óra múlva az előkezelt fülfelületekre az arachidonsavat ugyanilyen módon helyi úton felvisszük. Minden esetben 0,5 mg arachidonsav 25 μl acetonnal képezett oldatát alkalmazzuk. Az egereket egy óra múlva szén-dioxid belélegeztetésével leöljük. A kezelt egerek füléből 6 mm átmérőjű standard biopsziás lyukasztó segítségével egységes szövetszövetmintákat veszünk. Az egérfulödéma-képződés százalékos gátlását az alábbi egyenlet segítségével számítjuk ki:

$$\frac{\text{arachidonsavas csoport tömege} - \text{kezelt csoport tömege}}{\text{arachidonsavas csoport tömege} - \text{kontroll csoport tömege}} \times 100$$

A teszt során kapott eredményeket az I. táblázat tartalmazza.

I. táblázat

Tesztvegyület	Δ^5 -lipoxigenáz gátlása IC ₅₀ (μmol)	Patkány karrageenin mellhártyagyulladás; váladék térfogat %-os gátlása, 100 mg/kg po.	Egérfűlödéma %-os gátlása, 1 mg helyi alk.
4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,09	76	17
4-[5-(2,3-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,006	63	0
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,02	68	46
4-[7-(2,3-dihidroxi-fenil)-heptil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,005	57	57
4-[8-(2,3-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,1 μmolnál 62%	66	78
4-[10-(2,3-dihidroxi-fenil)-decil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,02	61	49
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter- etil-észter	1 μmolnál 100%	44	64
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter- [2-(dietil-amino)-etil]-észter	0,67	42	48
2-(acetil-oxi)-4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoészter	0,19	42	nem vizsgáltuk
4-{6-[2,3-bisz(acetil-oxi)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,15	43 (75 mg/kg)	nem vizsgáltuk
4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,1	47 (75 mg/kg)	45
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoészter	0,17	46	48
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-benzoészter	0,32	0	50
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoészter	0,02	0	52
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-5-dipropil-benzoészter	1,46	nem vizsgáltuk	59
4-[3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	1 μmolnál 97%	55	32
4-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,005	0	21
4-{[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	1 μmolnál 51%	nem vizsgáltuk	nem vizsgáltuk
1-{2-hidroxi-4-[6-(2,3-dihidroxi-propil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil}- etanon	0,03	51	21
1-{2-hidroxi-4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-3-propil-fenil}- etanon	0,01 μmolnál 48%	53	nem vizsgáltuk
1-{2-hidroxi-4-[8-(2,3-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-3-propil-fenil}- etanon	0,1 μmolnál 95%	0	0
1-{2-hidroxi-4-[6-(2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil}- etanon	0,1 μmolnál 35%		
5-klór-4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	0,1 μmolnál 48%	45 (50 mg/kg)	51

Ecetsav által előidézett vastagbélgyulladás patkányon, in vivo

A patkányon ecetsavval előidézett vastagbél meghatározáson alapuló tesztet az alábbi módon végezzük el. [J. E. Krawisz, és tsai: Amer. J. Proc. Gastro. Col. Rec. Surg. 31: 11–18 (1980); és P. Sharon és W. F. Stenson Gastroenterology 88: 55–63 (1985) és 86: 453–460 (1984)]. Az ecetsav által előidézett vastagbélgyulladást az jellemzi, hogy a gyulladásos sejtek számát a mieloperoxidáz aktivitásával mérjük – utóbbi a gyulladásos sejtek jelző (marker) enzimje. A kívánt pozitív hatást az ecetsav által előidézett magas mieloperoxidáz-szint csökkenése jelzi. 150–300 g testtömegű hím patkányokat (Sprague-Dawley) hordozóval (víz vagy dimetil-szulfoxid) vagy a teszt-vegyület vizes szuszpenziójával

50

55

60

vagy dimetil-szulfoxidos oldatával két napon át naponként kétszer orálisan előkezelünk. Az állatok a harmadik napon ugyanazt a kezelést kapják, mint az előző két napon, majd az egereket metofánnal érzéstelenítjük, a vastagbélüregbe fecskendő segítségével 2 ml 2,5%-os ecetsavat fecskendezünk, majd az üregbe azonnal 3 ml levegőt és 3 ml foszfáttal pufferolt nátrium-klorid-oldatból álló öblítőfolyadékot juttatunk (az ecetsav annyi ideig tartózkodik a vastagbélüregben, hogy gyulladást idéz elő, ugyanakkor azonban súlyos nekrozist vagy irreverzibilis károsodást nem okoz). Az állatokat kb. 16 óra múlva az előzővel azonos mennyiségű teszt-vegyület második dózisával kezeljük. Az ecetsavas kezelés után 24 órával az állatokat leöljük, a vastagbél nyálkahártyáját sebészeti úton eltávolítjuk, majd „Tissumi-

zer" vagy más hasonló berendezés segítségével vizes pufferben (pH 6) homogenizáljuk és a homogenizátumban lavó-mieloperoxidázt o-fenilén-diamin kromagén felhasználásával mérjük [lásd A. Voller, D. E. Bidwell és A. Bartlett: The Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Zoological Soc., London 29-30. oldal (1979)]. A kontrollállatokat ecetsav helyett hordozóval és nátrium-klorid-oldattal kezeljük.

A (I) általános képletű vegyületeknek a fenti tesztben mutatott hatékonysági adatait a II. táblázatban foglalkoztatjuk össze.

*Antibiotikum által előidézett vastagbélgyulladás
hőrszögön, in vivo*

80-120 g testtömegű hím szíriai hőrszögöknek (LUG) egyetlen intraperitoneális dózisban 175 mg/kg klindamicin-foszfátot vagy klindamicin-hidrokloridot adunk be és így módon vastagbélgyulladást idézünk elő. Az állatoknak a teszt-vegyületet hét órával a befecskendezés után orálisan vagy intraperitoneálisan beadjuk és ezt a kezelést naponta kétszer négy napon át folytatjuk. Orális adagolás esetén az antibiotikumot vízben szuszpendáljuk vagy dimetil-szulfoxidban old-

juk és az állatoknak orális inkubálótű segítségével beadjuk. A kezelés hatását a kockázati arány felhasználásával mérjük; ez a teszt-vegyületet tartalmazó hordozóval kezelt állatok elhullása és a teszt-vegyületet nem tartalmazó hordozóval kezelt állatok elhullása közötti arány. A teszt-vegyülettel és csak hordozóval kezelt csoportban az elhullást naponta kétszer határozzuk meg és oly módon értékeljük, hogy minden csoportban összehasonlíttuk a túlélési görbéket. A túlélési görbék Kaplan-Meier-értékét minden csoportban kiszámítjuk és a Mantel-Cox-(logrank) tesztet alkalmazzuk az egyes teszt-vegyületekkel kezelt (gyógyszerezett) csoport és a megfelelő hordozóval kezelt kontrollcsoport túlélési görbéjének összehasonlítására. A 1,0 kockázati arány azt jelenti, hogy a teszt-vegyület hatása nem múlja felül a hordozó aktivitását, míg az 1,0 értéknél nagyobb kockázati arány (>1,0) arra utal, hogy a teszt-vegyülettel történő kezelés hatására a hordozóval kezelt kontrollcsoporthoz viszonyítva a túlélés meghosszabbodik [lásd J. G. Bartlett és tsai: Amer. J. Vet. Res. 39, 1525-1530 (1978)].

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselőinek hatását a II. táblázatban tüntetjük fel.

II. táblázat

Tesztvegyület	Patkány ecetsav vastagbélgyulladás modell		Patkány vastagbélgyulladás modell	
	Dózis mg/kg po.	Mieloperoxidáz felhalmozódás %-os gátlása	Dózis mg/kg po.	Kockázati arány
4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	10 30	73±10 71±11	10 100	1,35 0,1
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	10 30	42±2 67±15	10 100	2,26** 4,22**
4-[8-(2,3-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	10 100	35±7 27±3		
4-[6-(2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	10 100	53±12 86±9		
1-{2-hidroxi-4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-2-propil-fenil}-etanon	10 30	46±7 89±11		
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-benzoészter	1 3	82±9 81±15		
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoészter	3 10	79±8 89±28		
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	1 3	40±9 67±11		
4-[6-(3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	3 10	37±6 85±13		
4-[3-(2,3-dihidroxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	10	54± 5		
4-[5-(2,3-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	1	69±13		
5-klór-4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	30	44± 6		
4-[3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	30	39± 5		
4-[2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	10	56± 6		
4-[6-(2-fluór-4,5-dihidroxi-fenil)-6-oxo-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter	10	40± 5		
1-[4-[6-(2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-fenil]-benzoészter	10	65±10		

Tesztvegyület	Patkány ecetsav vastagbélgyulladás modell		Patkány vastagbélgyulladás modell	
	Dózis mg/kg po.	Mieloperoxidáz felhalmozódás %-os gátlása	Dózis mg/kg po.	Kockázati arány
1-[4-[5-(3,4-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil]-etanon	10	52± 6		
4-[5-(2-klór-5,6-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	3	54± 9		
4-[5-(2,3-diklór-5,6-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	1	73± 5		
4-[5-(2,3,4-triklór-5,6-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	1	115±21		
3-amino-4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoészav	1	55± 7		

** p <0,01

Antiperoxidatív szerek meghatározása in vitro tesztel

A teszt során szabad gyök generátorként hipoxantin-xantin oxidáz (XO)-Fe³⁺=ADP-t és szubsztátumként tisztított natív patkányszívmembrán foszfogliceridet alkalmazunk Hepes-KCl pufferben (pH 7,4). A szuperoxid-dependens, vas által elősegített lipid peroxidációt a lineáris fázisban (egyórási reakció után) a tiobarbitursav (TBA) reaktív anyag nettó képződésének formájában mérjük. Ebben a rendszerben a nagy teljesítőképességű folyadékkromatográfiával (HPLC) izolált TBA-reaktív anyag kizárólag (>95) malonsavdialdehid (MDA), amely zsírsav-acil-hidroperoxidokból és gyűrűs endoperoxidokból keletkező fragmentációs végtermék.

a) Patkány kardiális lipid izolálása és tisztítása

Eszméletnél levő, kb. 275 g testtömegű, normál rácsalóétrenden tartott hím Sprague-Dawley patkányokat lefejezünk. Az állatok szívét gyorsan eltávolítjuk és az aortán keresztül jéghideg 10 millimólos Hepes pufferrel (pH 7,4) átöblítjük. Az aortát és az atriumot eltávolítjuk, a ventrikuláris szövetet izoláljuk és lemérjük (nedves tömeg). A szíveket jégen ollóval felvagdossuk és Tekmar „Tissumizer” segítségével maximális kiülepedés mellett 15 másodpercig (315 mp) véglegesen homogenizáljuk. A homogenizátumot négyréteges sejtszöveten átszűrjük, majd a lipid-homogenizátumot módosított Bligh-Dyer eljárással [M. D. Marshall és M. Kates: Biochem. Biophys. Acta 260, 558 (1972)] extraháljuk és tisztítjuk. A kardiális lipideket kloroformban nitrogén alatt -20 °C-on tároljuk.

b) Kardiális liposzómák készítése

A liposzómákat extrahált és tisztított natív patkányszív kardiális lipidekből készítjük és a szabad gyökös támadásnál szubsztátumként alkalmazzuk. A kardiális lipideket (kloroformban) üvegedénybe helyezük és nitrogén alatt szobahőmérsékleten szárazra pároljuk; az üveget a bepárlás alatt enyhén forgatva vékony száraz lipid filmet nyerünk. A lipidet 10 millimólos Hepes-0,145 CKI-ben (pH 7,4) felvesszük, majd szobahőmérsékleten 15 percig végzett közvetett anaerob szonifikációval újra szuszpendáljuk. A liposzóma szuszpenziót azonnal felhasználjuk.

c) Fe³⁺-ADP kelát készítése

Hepes-KCl pufferben Fe³⁺ (1,0 millimólos ferri-klorid, végső koncentráció) és ADP (10 millimól, végső koncentráció) között pH 7,4 értéken, keverés közben, szobahőmérsékleten kelátot képezünk. A kelátképződést felhasználás előtt 90 percen át folytatjuk. A kelátot mindennap frissen készítjük el a vasoldhatóság, hatékony kelátképzés és vegyértékállapot biztosítása céljából.

d) Tiobarbitursavas reakció a malondialdehid egyenérték meghatározása céljából

A malondialdehid (MDA) ekvivalenseket a tiobarbitursav (TBA) reaktív anyag formájában a publikált módszerek alábbi módosításával mérjük. A reakcióelegyet napon frissen készítjük; ez vizet, BHT-t (7,1 mólos BHT vízmentes etanolban) és TBA-t (1,5% TBA 0,2 mólos triszben, pH 7,0) tartalmaz 1 : 1 : 5 arányban. A peroxidációs reakció meghatározás (lásd az alábbiakban) minden 1,0 ml-éhez 0,35 ml reakcióelegyet adunk. A kémcsöveket alapos keverés után 80 °C-os rázatott vízfürdőben 30 percen át inkubáljuk. Ezután a kémcsöveket jegesvízes fürdőbe merítjük és a reakciót 0,5 ml jéghideg 91%-os TCA, majd 2,0 ml kloroform hozzáadásával azonnal leállítjuk. Ezután Sorval HL-8 rotorban (4 °C) percenkénti 2000 fordulat mellett 30 percen át centrifugáljuk; a mosott rózsaszínű felső fázis abszorpcióját 532 nm mellett olvassuk le. Minden kísérletnél állandó görbét futtatunk (0,8–40,0 nmól MDA). Az MDA-t minden görbéhez 1,1,3,3,-tetraetoxi-propán 75%-os TCA-2,3 n HCl-el (0,15 ml sav-elegy, tetraetoxipropánnal megfelelően hígítva) történő megsavanyításával állítjuk elő. A kísérleti mintákban az MDA ekvivalensek moláris mennyiségének kvantitatív méréséhez a standard görbe komputer által elősegített regressziós analízisét alkalmazzuk.

e) Lipid peroxidációs reakció

Műanyag laboratóriumi cikkek készítésénél felhasznált sokfajta polimerizálódó anyag jól ismert antioxidáns hatásának kiküszöbölése céljából kardiális liposzómákat üvegedényekben szuperoxid-dependens, vas által elősegített peroxidációnak vetünk alá. Három meghatározást

végzünk 12×75 mm-es csövekben, 1,0 ml végső reakció-térfogatban, 60 perces reakcióidő mellett. A peroxidációs reakcióelegy ml-enként az alábbi komponenseket tartalmazza, trisz-KCl puffer (0,1 ml), kardiális liposzómák (0,5 ml; 125 µg foszfolipiddel egyenértékű), 1 millimól HX (0,1 ml), 0,1 millimól Fe^{3+} -1,0 millimól ADP kelát (0,1 ml), teszt-vegyület (0,1 ml trisz-KCl-ben, etanolban vagy dimetil-szulfoxidban szolubizálva) és 10 mE XOD (0,1 ml). Az összes komponens végső koncentrációját adjuk meg és a reagenseket a kísérlet idején készítjük el. A peroxidációs reakciót XOD hozzáadásával kezdjük meg és 37 °C-on vízfürdőn való rázatás közben végezzük el. A peroxidációt 0,15 ml jéghideg 76%-os TCA-2,3 n HCl hozzáadásával állítjuk le (a fent megadott meghatározandó MDA ekvivalenseket tartalmazó peroxidációs reakció-elegy 1,0 ml-ére számítva). A teszt-vegyület lehetséges interferenciájának ellenőrzése céljából a kísérletet a második mintával azzal a változtatással ismételjük meg, hogy a peroxidációs reakciót a TCA-HCl eleggyel azonnal leállítjuk. A teszt-vegyületeket 1,0 µmólos végső koncentrációban alkalmazzuk. Az IC_{50} értéket abban az esetben határozzuk meg, ha a peroxidáció gátlása $\geq 50\%$.

Kinetikai vizsgálatokhoz a peroxidációt üveg Erlenmeyer lombikokban végezzük el. A kívánt időpontban három 1,0 ml-es mintát 0,15 ml 76%-os TCA-2,3 n HCl elegyet tartalmazó jéggel hűtött kémcsövekbe veszünk le, majd a fenti módon TBA-val reagáltatjuk.

f) A teszt-vegyület lipid peroxidációra kifejtett hatásának kiszámítása

A teszt-vegyületnek a kardiális lipid peroxidációra 60 perces vizsgálat során kifejtett hatását a teszt-vegyület jelenlétében termelt végső MDA ekvivalensek és a teszt-vegyület nélkül termelt nettó MDA ekvivalensek arányával fejezzük ki. A lipid oxidáció százalékos gátlását az alábbi egyenlet segítségével számítjuk ki:

$$\text{Peroxidáció \% -os gátlása} = 1 - \frac{\text{teszt-vegyület}_{60}, \text{ teszt-vegyület}_0}{T_{60} - T_0} \cdot 100$$

teszt-vegyület₆₀ = szabad gyök generátor + teszt-vegyület alkalmazásával 60 perc után termelt MDA ekvivalensek;

teszt-vegyület₀ = szabad gyök generátor + teszt-vegyület alkalmazásával 0 perc után termelt MDA ekvivalensek;

T_{60} = teszt-vegyület nélkül 60 perc alatt termelt össz MDA ekvivalensek;

T_0 = a reakcióelegy endogén TBA reakcióképessége a 0. percben.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a fenti tesztben mutatott hatását a III. táblázatban mutatjuk be.

Antiperoxidációs szerek hatásának in vivo meghatározása

Ennél a tesztnél purinból (2,3 millimól), xantin-oxidázból (0,02 egység/ml) és vassal töltött transzferin (0,6 µmól) komplexből álló szabad gyököket képező (FRG) rendszer spontán hipertenzív patkányok karotid artériájába, a koronária artéria ostiumának közelébe juttatunk in-

fúzióval. Vérmintákat veszünk az FRG kihívás előtt és után 24 órával; a tejsav-dehidrogenáz izoenzimjeit mérjük ($\text{LDH}_1 : \text{LDH}_2$). A miokardium sejtkárosodásának mértékét az $\text{LDH}_1 : \text{LDH}_2$ arány növekedése jelzi. Az FRG infúzió előtt és után 24 órával elektrokardiogramot készítünk. A kísérlet végén a szívet eltávolítjuk, szeletekre hasítjuk és az infarktus nagyságának meghatározása céljából trifetil-tetrazolium-kloriddal színezzük. A teszt-vegyület vagy a hordozót az FRG kihívás előtt 10–30 perccel intravénásan adjuk be. A teszt-vegyületet abban az esetben tekinthetjük aktívnak, ha az $\text{LDH}_1 : \text{LDH}_2$ arány nem nő, ECG rendellenességek nem lépnek fel és az infarktus hisztológiai jeleit sem tapasztaljuk.

In vivo miokardiális patkány modell

A Taconic farmról származó spontán hipertóniás, 280–320 g testtömegű hím patkányokat nátrium-pentobarbitállal (30–50 mg/kg ip.) enyhén érzéstelenítettünk. A sebészeti beavatkozás előtt abnormális viselkedést mutató patkányokat kizárjuk a kísérletből. A jobb közös karotid artériába, a koronária artériák ostiája közelében levő helyen PE 50 katétert illesztünk és ennek segítségével vérmintát veszünk és szabad gyököket képező (FRG) rendszert infundálunk be. Második PE 10 katéter segítségével a bal juguláris vénába juttatjuk a teszt-vegyületet. Az FRG-hez felhasznált infúziós rendszer kétfecskendő infúziós szivattyúból áll (Sage 351 modell). Az egyik fecskendő HEPES (0,05 mólos) pufferben xantin-oxidázt (0,01 egység/ml), míg a másik fecskendő purint (2,3 millimól) és Fe^{3+} ionokkal töltött (0,06 µmól) HEPES puffert (0,05 mólos) tartalmaz. A külön befecskendezett FRG infúziók a koronária artéria ostiájának közelében spontán módon keverednek. Az infúziót 0,03 ml/perc sebességgel adagoljuk, a teljes infúziós idő 10 perc. A teszt-vegyületet 0,9%-os nátrium-klorid-oldat hordozóban egy percen át adagoljuk infúzió formájában.

A standard II. vezetékes ECG-t Hewlett-Packard 7758A készülék segítségével a kezelés előtt, az FRG infúzió alatt és utána 10 percen át folyamatosan regisztráljuk. A katétereket eltávolítjuk, az állatokat felépülni hagyjuk; a patkányok standard patkánytápot és vizet ad libitum kapnak. Az FRG infúzió után 24 órával az állatokat nátrium-pentobarbitállal (30–50 mg/kg ip.) újra érzéstelenítjük és az ECG-t felvesszük. Az FRG infúzió előtt és után, valamint a kísérlet végén vérmintákat veszünk, ezeket centrifugáljuk és az össz laktát-dehidrogenázt (LDH) és laktát dehidrogenáz izoenzimeket ($\text{LDH}_1 : \text{LDH}_2$) elektroforézis segítségével meghatározzuk.

Az állatokat leöljük, szívüket gyorsan kivágjuk, vérmentesre mossuk és felbontjuk. A bal pitvart lemérjük és Revco^R fagyasztószekrényben –70 °C-on tároljuk. A bal pitvart 2 mm vastagságú gyűrűkre vágjuk fel, 1%-os trifetil-tetrazolium-klorid oldatban 20 percen át inkubáljuk, majd 10%-os formalin-oldatban fixáljuk. Az infarktusz területeket lemérjük és mennyiségüket a teljes bal pitvar térfogatának százalékában fejezzük ki.

Az (I) általános képletű vegyületekkel kapott eredményeket a III. táblázatban foglaljuk össze.

III. táblázat

Tesztvegyület	Lipid peroxidáció gátlása IC ₅₀ (μmól)	Patkány iskémisa modell 10 mg/kg iv. v.	
		Infarktus/összes	Infarktus %*
4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	0,5	2/5	8
4-[5-(2,3-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	0,4	4/5	15
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	0,3	4/5	8
4-[7-(2,3-dihidroxi-fenil)-heptil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	0,5	3/5	18
4-[8-(2,3-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	0,3	1/5	8
4-[10-(2,3-dihidroxi-fenil)-decil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	0,4	3/3	13
4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	0,7	1/5	5
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	>1	2/5	19
4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoészav	>1	3/5	10
4-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	0,6	1/5 (5 mg/kg iv)	11
1-{2-hidroxi-4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil}-etanon	0,7	4/4	24
1-{2-hidroxi-4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-3-propil-fenil}-etanon	>1	1/5	12
1-{2-hidroxi-4-[6-(2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil}-etanon	0,7	2/5	11

* = az infarktussal károsodott állatok bal pitvarának százalékos aránya

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat a gyógyászatban szokásos módon előállított gyógyászati készítmények alakjában szokásos módszerekkel alkalmazhatjuk. Az (I) általános képletű vegyületet vagy sóját – adott esetben más gyógyászati hatóanyagokkal együtt – orálisan, parenterálisan, rektálisan vagy belégzés útján (pl. aeroszol, mikronizált por vagy ködképzésre alkalmas oldat formájában) alkalmazhatjuk. Az orális adagolásra szolgáló készítmények, pl. tabletták vagy kapszulák lehetnek és pl. talkumot, keményítőt, tejcukrot vagy más inert hordozóanyagokat tartalmazhatnak. Az orális készítmények továbbá vizes oldatok, szuszpenziók, elixírek vagy vizes alkoholos oldatok lehetnek pl. cukrot vagy más édesítőanyagokat, ízesítőanyagokat, színezőanyagokat, sűrítőanyagokat vagy más szokásos gyógyászati hordozóanyagokat tartalmazhatnak. Parenterális adagolás céljaira a hatóanyagot tartalmazó oldatokat vagy szuszpenziókat (pl. vizes vagy mogyoróolajos oldatokat vagy szuszpenziókat) állíthatunk elő, szokásos hordozóanyagok és excipientek felhasználásával. Aeroszolókat oly módon állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő oldószerben (pl. etanolban vagy egymással elegyedő oldószerkelegyében) oldjuk és gyógyászatilag alkalmas hatóanyagokkal összekeverjük. Az aeroszol készítményeket a nyomás alatt levő készítmény kibocsátására alkalmas aeroszol szeleppel ellátott nyomásálló tartányokba csomagolhatjuk. Előnyösen alkalmazhatunk skálával ellátott szelepeket, amelyek segítségével előre meghatározott hatóanyag-tartalmú aeroszol készítmény bocsátható ki. Rektális adagoláshoz a hatóanyagot és megfelelő inert hordozóanyagot (pl. kakaóvaját stb.) tartalmazó kúpok alkalmazhatók. Helyi alkalmazás esetén az (I) általános képletű vegyületet kenőcsökbe,

krémekbe, öblítőfolyadékokba, gélekbe stb. dolgozhatjuk be. A találmányunk szerinti eljárással előállítható oldatok, kenőcsök és krémek általában abszorbeálható, vízoldható vagy emulzió-típusú alapú készítmények lehetnek és hordozóként pl. vazelint, lanólint, polietilénlikolókat stb. tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek oldatai gyógyászatilag alkalmas oldószerrel (pl. polietilénlikollal stb.) kepezhetők.

Az öblítőfolyadékok valódi oldatok vagy finomeloszlású részecskéket tartalmazó vizes vagy hidroalkoholos készítmények lehetnek. Az öblítőfolyadékok szuszpendáló- vagy diszpergálószereket (pl. metil-cellulóz, etil-cellulóz stb.) tartalmazhatnak. A tipikus félszilárd gél-készítmények oly módon állíthatók elő, hogy az (I) általános képletű vegyületből megfelelő vizes vagy nem vizes hordozóanyagban gélképző szer (pl. karboxi-polimetilén stb.) segítségével gél kepezünk, majd alkálifém-hidroxiddal (pl. nátrium-hidroxiddal) vagy valamely aminnal (pl. polietilén-kókuszaminnal) megfelelő konzisztenciára állítjuk be. A helyi alkalmazásra szolgáló készítmények továbbá egyéb szokásos komponenseket (pl. tartósító-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeálószereket, puffereket stb.) is tartalmazhatnak, az adott követelményeknek megfelelő tulajdonságokat biztosító mennyiségben. E segédanyagok kiválasztása és mennyiségének meghatározása a szakember kötelező tudásához tartozik.

Az (I) általános képletű vegyület vagy sója dózisa általában az alkalmazott hatóanyag hatásereőségétől, a kifejtett hatás időtartamától, az adagolás módjától, valamint a kezelt egyén korától és állapotának súlyosságától függ. Az (I) általános képletű vegyületek vagy sóik napi orális dózisa általában kb. 25–1000 mg/nap,

előnyösen kb. 25–250 mg/nap; a fenti hatóanyag-mennyiséget egyszerre vagy több részletben adhatjuk be.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk. A példák szerint az extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, feltéve, hogy mást nem közlünk.

1. példa

195 ml (0,3 mól) 1,55 mólos hexános butil-lítium-oldatot 30 perc alatt keverés közben 41,4 g (0,3 mól) 1,2-dimetoxi-benzol 700 ml vízmentes tetrahidrofuránal képezett oldatához csepegtetünk szobahőmérsékleten argon-atmoszférában. A reakcióelegyet keverés közben 40 °C-on 4 órán át melegítjük, majd -70 °C-ra hűtjük. Ezután 46 ml (0,3 mól) 1,6-dibrom-hexán és 250 ml vízmentes tetrahidrofurán oldatát csepegtetjük 30 perc alatt hozzá. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet egy órán át keverjük és utána 40 °C-on 4 órán át melegítjük. Az oldószer nagy részét eltávolítjuk, 90 ml 3 n sósavat adunk hozzá és a terméket hexánnal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat ledesztilláljuk. Sárga olaj alakjában 29 g 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxi-benzolt kapunk, kitermelés 32%, fp.: 125–140 °C/0,15 Hgmm.

Ez az eljárás ismert és az 1-(7-bróm-heptil)-2,3-dimetoxi-benzolra az alábbi irodalmi helyen leírták [H. Halim, H. D. Locksley és J. J. Memon, J. Chem. Soc. Perkin I, 2331 (1980)]. Ezt az eljárást használjuk az összes $n = 3$ –10 jelentésnek megfelelő bróm-közbenső-termek előállítására.

2. példa

266 ml mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot egy óra alatt 40,0 g (0,133 mól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxi-benzol 800 ml vízmentes metilén-kloriddal képezett, -65 °C-ra hűtött oldatához csepegtetünk argon-atmoszférában keverés közben. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet másfél órán át keverjük. Ezután jégfűrdőn lehűtjük, majd 100 ml vizet és 50 ml 3 n sósavat adunk hozzá és az elegyet 2 órán át keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat nagy teljesítőképességű folyadékkromatográfiával (a továbbiakban HPLC) tisztítjuk; eluálószerként 5%-os metanol-kloroform elegyet alkalmazunk. Olaj alakjában 34,7 g 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dihidroxibenzolt kapunk. Ehhez az olajhoz 32 ml (0,28 mól) benzil-klorid 46 g (0,28 mól) kálium-jodid, 122 g (0,88 mól) kálium-karbonát és 700 ml vízmentes acetont adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 72 órán át forraljuk, majd a szilárd anyagot kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott olajat HPLC úton, 1%-os etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában 47 g 1-(6-jód-hexil)-2,3-bisz(fenil-metoxi)-benzolt kapunk, kitermelés 74%.

3. példa

20 g (0,145 mól) 1,2-dimetoxi-benzol és 300 ml vízmentes tetrahidrofurán oldatához szobahőmérsékleten argon-atmoszférában keverés közben 90 ml (0,145 mól) 1,6 mólos hexános n-butyl-lítiumot adunk. A reakcióelegyet keverés közben 4 órán át 40 °C-on melegítjük, majd jégfűrdőn lehűtjük. A jéggel hűtött reakcióelegyet 45 percig 14 ml (0,29 mól) etilén-oxidot desztillálunk be. A reakcióelegyet jégfűrdőn hűtés közben másfél órán át, majd szobahőmérsékleten 17 órán keresztül keverjük. Az oldószer nagy részét vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz vizet adunk. A terméket éterrel extraháljuk és a szárított extraktumot vákuumban bepároljuk. A kapott olajból a visszamaradó 1,2-dimetoxi-benzolt desztillációval eltávolítjuk. A maradékot HPLC úton tisztítjuk és 20%-os etil-acetát/toluol eleggyel eluáljuk. 5 g 1-(2-hidroxi-etil)-2,3-dimetoxi-benzolt kapunk. Ezt a közbenső terméket 100 ml vízmentes metilén-kloridban oldjuk és az oldatot jégfűrdőn lehűtjük. Ezután 7,7 ml (0,056 mól) trietil-amin adunk hozzá, majd 2,6 ml (0,033 mól) metánszulfonil-kloridot csepegtetünk be. A reakcióelegyet jégfűrdőn 2 órán át keverjük, majd vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olaj alakjában kapott 1-[(2-metánszulfonil-oxi)-etil]-2,3-dimetoxi-benzolt további tisztítás nélkül használjuk fel, kitermelés 7,2 g

4. példa

9,0 g (0,033 mól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dihidroxibenzol, 200 ml vízmentes tetrahidrofurán és 13,7 ml (0,099 mól) trietil-amin elegyéhez keverés közben jégfűrdőn 30 perc alatt 10,9 ml (1,082 mól) 4-metil-benzoil-kloridot csepegtetünk. A fűrdőt 30 perc múlva eltávolítjuk és a keverést 2,5 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot nátrium-hidrogén-karbonáttal kezeljük és a terméket éterrel extraháljuk. A szárított extraktumot bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC úton, 10%-os etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában 15,2 g 1-(6-bróm-hexil)-bisz[(4-metil-benzoil-oxi)-benzolt kapunk, kitermelés 90%.

5. példa

1,0 g (3,8 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dihidroxibenzol, 150 ml etil-acetát és 15 ml ecetsavanhidrid oldatához 0,03 ml 70%-os perklorosavat adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten másfél órán át állni hagyjuk, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és a szerves fázist bepároljuk. Olaj alakjában 1,3 g 1-(6-bróm-hexil)-2,3-bisz(acetil-oxi)-benzolt kapunk.

6. példa

3,3 g (0,018 mól) 3,4-dimetoxi-fenetil-alkohol, 50 ml metilén-klorid és 4,2 ml (0,03 mól) trietil-amin jéggel hűtött oldatához 1,6 ml (0,02 mól) metánszulfonil-kloridot adunk keverés közben. A reakcióelegyet 75 percen át keverjük, majd egymás után vízzel, 1 n sósavval és nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk,

szárítjuk és az extraktumot vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 1-[(2-metánszulfonil-oxi)-etil]-2,3-dimetoxi-benzolt kapunk.

7. példa

1,0 g (7,8 millimól) 1,2-dimetoxi-benzol és 2,0 g (10 millimól) 6-bróm-hexánsav elegyét addig keverjük, míg az elegy homogénné válik, miközben 1,7 ml (11,7 millimól) trifluor-ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba csepegtetjük. A terméket etil-acetáttal extraháljuk és a szárított extraktumot bepároljuk. A visszamaradó olajat 150 g szilikagélén végzett kromatográfiával és 25%-os etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. 1,6 g 1-(6-bróm-1-oxo-hexil)-3,4-dimetoxi-benzolt kapunk.

8. példa

10 g (46 millimól) 1-bróm-3,4-dimetoxi-benzol, 3,4 g (48 millimól) 3-butil-1-ol és 8 ml (58 millimól) trietil-amin 20 ml metilén-kloriddal képezett elegyét keverés közben argon-gázzal öblítjük át. Az elegyhez 0,12 g (0,06 millimól) réz(I)jodidot és 0,30 g (0,43 millimól) bisz(trifenil-foszfín)-palládium-dikloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 napon át keverjük, majd 16 órán át refluxáljuk. Ezután szűrjük, a szűrletet vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket HPLC úton 30%-os etil-acetát/toluol eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. 3,0 g 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-butil-1-olt kapunk, kitermelés 32%.

9. példa

2,0 g 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-butin-1-ol és 0,2 g 10%-os palládium-szén katalizátor 40 ml etanollal képezett elegyét hidrogén-atmoszférában 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 1,9 g 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-bután-1-olt kapunk.

10. példa

0,8 g (0,12 g-atom) lítium-csíkot kis darabokra vágunk fel és 50 ml vízmentes éterben szobahőmérsékleten keverés közben 12 g (0,06 mól) 3-bróm-propán-1-ol-1-etoxi-etil-étert [P. E. Eaton, G. F. Cooper, R. C. Johnston és R. H. Mueller J. Org. Chem. 37, 1947, (1972)] adunk hozzá. Kb. 1 ml hozzáadása után a reakcióelegyet sós-jeges fürdőn lehűtjük és a bróm-vegyület maradék részét 35 perc alatt hozzácsepegtetjük. A keverést hűtés közben másfél órán át folytatjuk, majd keverés közben 7,5 g (0,045 mól) 2,3-dimetoxi-benzaldehid és 45 ml vízmentes éter oldatát csepegtetjük 30 perc alatt hozzá. A hűtőfürdőt egy óra elteltével eltávolítjuk és a keverést szobahőmérsékleten egy órán át folytatjuk. A reakcióelegyet félig telített ammónium-szulfát oldatba csepegtetjük. Az éteres oldatot elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó olajhoz (13,9 g) 25 ml etanolt, 25 ml vizet és 2 ml tömény sósavat adunk és az oldatot szobahőmérsékleten 35 percen át állni hagyjuk. Ezután kálium-karbonáttal keverés közben meglúgosítjuk. Az

etanolt vákuumban eltávolítjuk és a terméket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot (12,0 g) 150 ml etanolban oldjuk, 1 g 10%-os palládium-szén katalizátort adunk hozzá és Parr-féle hidrogénező berendezésben 55 psi kezdeti hidrogén-nyomás mellett 5 órán át rázatjuk. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 30%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. 7,45 g 4-(2,3-dimetoxi-fenil)-bután-1-olt kapunk, kitermelés 79%.

11. példa

102 g (0,607 mól) 2,4-dihidroxi-benzoészter, 54 ml (0,619 mól) allil-bromid és 126 g (0,91 mól) vízmentes kálium-karbonát 300 ml vízmentes acetonnal képezett elegyét keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 3 órán át forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük, a szilárd anyagot acetonnal mossuk, majd a szűrletből az acetont vákuumban eltávolítjuk és a maradékot ledesztilláljuk. 85 g 2-hidroxi-4-(2-propenil-oxi)-benzoészter kapunk, fp.: 106–108 °C/0,3 Hgmm, kitermelés 67%.

12. példa

81 g 2-hidroxi-4-(2-propenil-oxi)-benzoészter olajfürdőn argon-atmoszférában addig melegítünk, míg a belső hőmérséklet a 180–185 °C-ot eléri. A hőmérsékletet másfél órán át ezen az értéken tartjuk, majd másfél órán át 210 °C-ra emeljük. Az elegyet lehűtjük, az olajos termék kristályosodik, majd éterpetroléter elegyből átkristályosítjuk. 37 g 2,4-dihidroxi-3-(2-propenil)-benzoészter kapunk, kitermelés 46%. Op.: 65–66 °C.

13. példa

54 g 2,4-dihidroxi-3-(2-propenil)-benzoészter 900 ml etanollal képezett oldatát 3 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében a hidrogénfelvétel abbamaradásáig hidrogén-atmoszférában rázatjuk (45 perc). A katalizátort Celiten való átszűréssel eltávolítjuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olaj megszilárdul. Hexános elkeverés után a terméket szűrjük. 51 g 2,4-dihidroxi-3-propilbenzoészter kapunk, op.: 66–68 °C.

14. példa

37 g (0,18 mól) 2,4-dihidroxi-3-propilbenzoészter, 750 ml etanol és 415 ml 3 n nátrium-hidroxid oldatát 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A metanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot vízzel kezeljük, majd 6 n sósavval megsavanyítjuk. A szilárd terméket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó csereszínű szilárd anyagot tisztítás nélkül használjuk fel. A kapott nyers sav (35 g, 0,18 mól), 23 ml (0,2 mól) benzil-klorid, 17 g (0,2 mól) nátrium-hidrogén-karbonát és 250 ml vízmentes dimetil-formamid elegyét keverés közben 60 °C-on 23 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot telített nátrium-hidrogén-kar-

bonát-oldattal keverjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szárított extraktumot vákuumban bepároljuk és a visszamaradó olajat HPLC úton tisztítjuk: az eluálást 15%-os etil-acetát/hexán eleggyel végezzük el. 36 g 2,4-dihidrox-3-propil-benzoészter (fenil-metil)-észtert kapunk, kitermelés 70%, op.: 86–88 °C.

15. példa

2,1 g (0,01 mól) 2,4-dihidrox-3-propil-benzoészter-metil-észter és 1,6 g (0,012 mól) N-klór-szukcinimid 50 ml szén-tetrakloriddal képezett oldatát 9,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután további 1,6 g N-klór-szukcinimidet adunk hozzá és a reakcióelegyet újabb 17 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Újabb 0,8 g N-klór-szukcinimid hozzáadása után a reakcióelegyet további 8 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután vizet adunk hozzá, majd a szerves fázist elválasztjuk, nátrium-tioszulfát-oldattal, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 5-klór-2,4-dihidrox-3-propil-benzoészter-metil-észter hexános átkristályosítása után 75–76 °C-on olvadó analitikai tisztaságú anyagot kapunk.

16. példa

29,2 g (0,097 mól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxibenzol, 18,5 g (0,088 mól) 2,4-dihidrox-3-propil-benzoészter-metil-észter, 18,2 g (0,13 mól) vízmentes kálium-karbonát és 21,9 g (0,13 mól) kálium-jodid 550 ml vízmentes acetonnal képezett elegyét 22 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 8%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. Olaj alakjában 31,4 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-metil-észtert kapunk, kitermelés 83%.

A 16. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

17. példa

4-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-etoxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-metil-észter, op.: 77–80 °C.

18. példa

4-[3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propoxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-metil-észter, op.: 51–53 °C.

19. példa

4-[4-(2,3-dimetoxi-fenil)-butoxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-metil-észter, olaj.

20. példa

4-[7-(2,3-dimetoxi-fenil)-heptil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-benzil-észter, olaj.

21. példa

4-[8-(2,3-dimetoxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-metil-észter, olaj.

22. példa

4-[10-(2,3-dimetoxi-fenil)-decil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-benzil-észter, olaj.

23. példa

4-[6-(2,3-dimetoxi-4-izopropil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-benzil-észter, olaj.

24. példa

31,4 g (0,073 mól) 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-metil-észter, 800 ml metanol és 365 ml (0,0365 mól) 1 n nátrium-hidroxid oldatát keverés közben másfél órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A metanolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékot megsavanyítjuk és a terméket metilén-kloriddal extraháljuk. A szárított extraktumot vákuumban bepároljuk és a szilárd maradékot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 24,8 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter-metil-észtert kapunk, kitermelés 82%, op.: 115–118 °C.

A 25–30. példa szerinti vegyületeket a 24. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

25. példa

4-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-etoxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter, op.: 154–156 °C.

26. példa

4-[3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propoxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter, op.: 133–134 °C.

27. példa

4-[4-(2,3-dimetoxi-fenil)-butoxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter, op.: 111–113 °C.

28. példa

4-[7-(2,3-dimetoxi-fenil)-heptil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter, op.: 98–100 °C.

29. példa

4-[8-(2,3-dimetoxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter, op.: 90–92 °C.

30. példa

4-[10-(2,3-dimetoxi-fenil)-decil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter, op.: 77–78 °C.

31. példa

6,96 g 2-hidrox-4-(6-[2,3-dimetoxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi)-3-propil-benzoészter (fenil-metil)-észter és 150 ml etil-acetát oldatához 1,4 g 10%-os palládium-szén katalizátort adunk, majd hidrogén-atmoszférában 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 5,45 g 2-hidrox-4-(6-[2,3-dimetoxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi)-3-propil-benzoészteret kapunk, op.: 106–108 °C.

32. példa

5,0 g (0,012 mól) 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidrox-3-propil-benzoészter 250 ml vízmentes

metilén-kloridban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót -70°C -ra hűtjük és 36 ml (0,036 mól) 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot csepegtetünk 30 perc alatt hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át -70°C -on keverjük, majd 17 órán át -18°C -on állni hagyjuk. Ezután keverés közben 150 ml vizet csepegtetünk hozzá és a terméket éterrel extraháljuk. Az extraktumot vákuumban bepároljuk. A maradékot 500 ml éterben felvesszük és 125 ml 1 n sósavval erőteljesen kirázzuk. Az extraktumot szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk, 3,7 g 4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosavat kapunk, kitermelés 80%, op.: $147-150^{\circ}\text{C}$.

A 32. példában ismertetett eljárással analóg módon a 33–39. példa szerinti vegyületeket állítjuk elő:

33. példa

4-[2-(2,3-dihidroxi-fenil)-etoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav, op.: $184-189^{\circ}\text{C}$.

34. példa

4-[3-(2,3-dihidroxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav, op.: $189-191^{\circ}\text{C}$.

35. példa

4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav, op.: $160-162^{\circ}\text{C}$.

36. példa

4-[7-(2,3-dihidroxi-fenil)-heptil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav, op.: $144-146^{\circ}\text{C}$.

37. példa

4-[8-(2,3-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav, op.: $136-139^{\circ}\text{C}$.

38. példa

4-[10-(2,3-dihidroxi-fenil)-decil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav, op.: $126-128^{\circ}\text{C}$.

39. példa

4-[6-(2,3-dihidroxi-4-izopropil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosav, op.: $104-105^{\circ}\text{C}$.

40. példa

6,88 g (0,0138 mól) 1-(5-jód-pentil)-2,3-difenil-metoxi-benzol, 3,60 g (0,0125 mól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoosav-(fenil-metil)-észter, 2,60 g (0,0188 mól) vízmentes kálium-karbonát és 3,10 g (0,0188 mól) kálium-jodid 150 ml vízmentes acetonnal képezett elegyét keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 42 órán át forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 10%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. 7,37 g 2-hidroxi-4-[5-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-pentil-oxi]-3-propil-benzoosav-(fenil-metil)-észtert kapunk, megszilárduló olaj alakjában, op.: $65-69^{\circ}\text{C}$, kitermelés 91%.

7,2 g fenti észter és 500 ml tetrahidrofurán oldatához

1,4 g 10%-os palládium-szén katalizátort adunk, majd hidrogén-atmoszférában 25 órán át keverjük. A reakcióelegyet Celite-ágyon átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 3,8 g 4-[5-(2,3-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoosavat kapunk, kitermelés 90%, op.: $155-157^{\circ}\text{C}$.

41. példa

1,40 g (4,8 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxi-benzol, 1,00 g (4,8 millimól) 4-hidroxi-3-propil-benzoosav-etil-észter, 1,30 g (9,6 millimól) kálium-karbonát és 0,72 g (4,8 millimól) nátrium-jodid 35 ml acetonnal képezett elegyét visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 47 órán át forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását és a tisztítást a 16. példában leírt módon végezzük el. Olaj alakjában 2,0 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoosav-etil-észtert kapunk.

42. példa

2,0 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoosav-etil-észter, 70 ml metanol és 24 ml 1 n nátrium-hidroxi oldatát 3 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. 1,87 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoosavat kapunk, op.: $107-108^{\circ}\text{C}$.

43. példa

1,80 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoosav és 125 ml metilén-klorid oldatához -70°C -on 14 ml 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid oldatot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át -70°C -on, majd 5 órán keresztül -20°C -on keverjük. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. Éter-hexán elegyből történő átkristályosítás után 1,12 g 4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoosavat kapunk, op.: $123-124^{\circ}\text{C}$.

44. példa

1,20 g (4,0 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxi-benzol, 1,00 g (4,00 millimól) 3,5-dipropil-4-hidroxi-benzoosav-etil-észter, 1,10 g (8 millimól) kálium-karbonát és 0,6 g (4 millimól) nátrium-jodid 35 ml acetonnal képezett elegyét keverés közben 57 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását és a tisztítást a 16. példában leírtak szerint végezzük el. Olaj alakjában 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3,5-dipropil-benzoosav-etil-észtert kapunk.

45. példa

1,8 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3,5-dipropil-benzoosav-etil-észter, 100 ml metanol és 20 ml 1 n nátrium-hidroxi oldatát keverés közben 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példa szerint dolgozzuk fel. A kapott 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3,5-dipropil-benzoosav $61-65^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

46. példa

1,7 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3,5-dipropil-benzoésav és 125 ml metilén-klorid oldatához -70 °C-ra való hűtés közben 14 ml 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át -70 °C-on, majd 5 órán keresztül -20 °C-on keverjük. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 0,27 g 96-96 °C-on olvadó 4-[6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi]-3,5-dipropil-benzoésavat kapunk.

47. példa

0,90 g (0,0023 mól) 4-[6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi]-2-hidroxif-3-propil-benzoésav, 1,9 ml (0,023 mól) etil-jodid és 0,21 g nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett elegyét 50 °C-on keverés közben 6 órán át melegítjük. Az oldószert olajszivattyú segítségével eltávolítjuk, majd a maradékot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szárított extraktumot bepároljuk, a maradékot 35 g szilikagélen kromatografáljuk és 10%-os etil-acetát/toluol eleggyel eluáljuk. 0,89 g olajat kapunk, amelyet hexánnal keverünk és szűrünk. 0,71 g 4-[6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi]-2-hidroxif-3-propil-benzoésav-etil-észtert kapunk, kitermelés 70%, op.: 54-57 °C.

48. példa

1,0 g (2,57 millimól) 4-[6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi]-2-hidroxif-3-propil-benzoésav, 3,5 g (25,7 millimól) 2-(dietyl-amino)-etil-klorid és 0,24 g (2,83 millimól) nátrium-hidrogén-karbonát 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés közben 50 °C-on másfél órán át melegítjük. Az oldószert olajszivattyú segítségével eltávolítjuk. A maradékot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szárított extraktumot bepároljuk, a maradékot 50 g szilikagélen kromatografáljuk és 95:5:0,05 arányú metilén-klorid (95%-os metanol) ammónium-hidroxid eleggyel eluáljuk. 1,0 g 4-[6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi]-2-hidroxif-3-propil-benzoésav-[2-(dietyl-amino)-etil]-észtert kapunk, a szabad bázis alakjában. Ezt a terméket metilén-kloridban oldjuk, az oldathoz 3,2 ml 2 mólos etanolos sósavat adunk, majd bepároljuk és a maradékhoz hexánt adunk. 0,91 g 4-[6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi]-2-hidroxif-3-propil-benzoésav-[2-(dietyl-amino)-etil]-észter-hidrokloridot kapunk, kitermelés 68%, op.: 98-100 °C.

49. példa

1,91 g (3,75 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-bisz[(4-metil-benzoil)-oxi]-benzol, 1,07 g (3,75 millimól) 2,4-dihidroxif-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észter, 0,94 g (5,63 millimól) kálium-jodid és 0,75 g (5,63 millimól) kálium-karbonát 40 ml acetonnal képezett elegyét 26 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk és 5%-os etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk.

Olaj alakjában 0,85 g 2-hidroxif-4-{6-[2,3-bisz[(4-metil-benzoil)-oxi]-fenil]-hexil}-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észtert kapunk, kitermelés 32%.

50. példa

0,78 g 2-hidroxif-4-{6-[2,3-bisz[(4-metil-benzoil)-oxi]-fenil]-hexil}-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észter és 65 ml tetrahidrofuran oldatához 0,16 g 10%-os palládium-szén katalizátort adunk, majd 3 órán át hidrogén-atmoszférában rázatjuk. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot metilén-klorid és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 0,57 g 2-hidroxif-4-{6-[2,3-bisz[(4-metil-benzoil)-oxi]-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoésavat kapunk, op.: 141-143 °C.

51. példa

0,14 g (3,5 millimól, 60%-os olaj) nátrium-hidrid diszperzió 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett szuszpenziójához 0,88 g (3,1 millimól) 2,4-dihidroxif-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észtert adunk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd 1,09 g (3,1 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-bisz(acetil-oxi)-benzol 10 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A keverést 50 °C-on 16 órán át folytatjuk, majd az oldószert olajszivattyú segítségével eltávolítjuk. A nyers terméket HPLC kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 25%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. Olaj alakjában 0,55 g 4-{6-[2,3-bisz(acetil-oxi)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxif-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észtert kapunk, kitermelés 28%.

52. példa

0,53 g 4-{6-[2,3-bisz(acetil-oxi)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxif-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észter és 50 ml tetrahidrofuran oldatához 0,10 g 10%-os palládium-szén katalizátort adunk, majd hidrogén-atmoszférában 3 órán át rázatjuk. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A szilárd maradékot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,35 g 4-{6-[2,3-bisz(acetil-oxi)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxif-3-propil-benzoésavat kapunk, op.: 120-122 °C.

53. példa

1,31 g (2,6 millimól) 1-(6-jód-hexil)-2,3-bisz(fenil-metoxi)-benzol, 0,74 g (2,6 millimól) 2,4-dihidroxif-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észter és 0,54 g (3,9 millimól) kálium-karbonát 35 ml acetonnal képezett elegyét keverés közben 39 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 8%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. 1,03 g 2-hidroxif-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észtert kapunk, kitermelés 60%.

54. példa

1,15 g 2-hidroxif-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoésav-(fenil-metil)-észter, 15 ml piridin és 15 ml ecetsavanhidrid oldatát keverés

közben 50 °C-on 15 órán át melegítjük. A reakcióelegyet olajszivattyú segítségével bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk és az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 1,03 g 2-acetiloxi-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter kapunk.

55. példa

1,02 g 2-acetiloxi-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter és 65 ml tetrahidrofuran oldathoz 0,20 g 10%-os palládium-szén katalizátort adunk, majd hidrogén-atmoszférában 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot éter-hexán elegyből kristályosítjuk. 0,51 g 2-acet-oxi-4-{6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 82%, op.: 130–132 °C.

56. példa

0,41 g (0,8 millimól) 1-(6-jód-hexil)-2,3-bisz(fenil-metoxi)-benzol, 0,18 g (0,74 millimól) 5-klór-2,4-dihidroxifenil-3-propil-benzoészter és 0,22 g (1,6 millimól) kálium-karbonát 15 ml acetonnal képezett elegyét 16 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó olajat 30 g szilikagélen kromatografáljuk és 10%-os etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 0,31 g 5-klór-2-hidroxifenil-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 68%.

57. példa

0,30 g 5-klór-2-hidroxifenil-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter, 10 ml metanol, 5 ml dioxán és 2,5 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatát szobahőmérsékleten 3 napon át állni hagyjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot megsavanyítás után etil-acetáttal extraháljuk. A szárított extraktumot bepároljuk, 30 g szilikagélen kromatografáljuk és 1:25:75 arányú ecetsav(etil-acetát)toluol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 0,21 g 5-klór-2-hidroxifenil-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter kapunk.

58. példa

0,21 g 5-klór-2-hidroxifenil-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter és 30 ml etil-acetát oldathoz 0,073 g 10%-os palládium-szén katalizátort adunk és hidrogén-atmoszférában (2–2,7 bar nyomás alatt) 21 órán át rázatjuk. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó olajat 20 g szilikagélen kromatografáljuk és 5:20:75 arányú ecetsav(etil-acetát)toluol eleggyel eluáljuk. 82 mg 5-klór-2-hidroxifenil-4-{6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter kapunk, op.: 110–113 °C.

59. példa

1,0 g (3,3 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxibenzol, 0,55 g (3,3 millimól) 2,4-dihidroxibenzoész-

ter, 1,2 g (9 millimól) kálium-karbonát és 0,75 g (4,5 millimól) kálium-jodid 25 ml acetonnal képezett elegyét 20 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. Olaj alakjában 1,2 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxibenzoészter kapunk.

60. példa

0,45 g (1,2 millimól) 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxibenzoészter, 25 ml etanol és 8 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatát 7 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példa szerint dolgozzuk fel. A nyers terméket metanolból átkristályosítjuk. 0,36 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxibenzoészter kapunk, kitermelés 82%, op.: 115–116 °C.

61. példa

0,35 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxibenzoészter és 10 ml metilén-klorid oldathoz keverés közben –70 °C-on 3,5 ml 1 mólos metilén-kloridos bórtribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet –70 °C-on 20 percen át, majd –20 °C-on 6,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket metanolból átkristályosítjuk. 0,20 g 4-[6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi]-2-hidroxibenzoészter kapunk, kitermelés 60%, op.: 179–180 °C.

62. példa

1,00 g 1-(6-jód-hexil)-2,3-bisz(fenil-metoxi)-benzol, 0,34 g 2,5-dihidroxibenzoészter és 1,0 g kálium-karbonát 30 ml acetonnal képezett elegyét 17 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket 60 g szilikagélen kromatografáljuk és 1%-os etil-acetát/toluol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 0,42 g 2-hidroxifenil-5-[6-(2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil)-hexil-oxi]-benzoészter kapunk, kitermelés 39%.

63. példa

0,42 g 2-hidroxifenil-5-[6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi]-benzoészter, 12 ml etanol és 4 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatát másfél órán át keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. Éter-hexán elegyből történő átkristályosítás után 0,25 g 2-hidroxifenil-5-[6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi]-benzoészter kapunk, op.: 97–100 °C.

64. példa

0,22 g 2-hidroxifenil-5-[6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi]-benzoészter és 10 ml metanol oldathoz 30 mg 10%-os palládium-szén katalizátort adunk, majd hidrogén-atmoszférában 5 órán át keverjük. A reakcióelegyet a 36. példában leírt módon dolgozzuk fel. Aceton-hexán elegyből történő átkristályosítás után 0,10 g 2-hidroxifenil-5-[6-(2,3-dihidroxifenil)-hexil-oxi]-benzoészter kapunk, op.: 159–161 °C.

65. példa

1,00 g (3,3 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxi-benzol, 0,45 g (3,0 millimól) 4-hidroxi-benzoesav-metil-észter, 0,62 g (4,5 millimól) kálium-karbonát és 0,75 g (4,5 millimól) kálium-jodid 25 ml acetonnal képezett elegyét 23 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 15%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. Olaj alakjában 1,10 g 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoesav-metil-észtert kapunk, kitermelés 89%.

66. példa

0,80 g (2,2 millimól) 4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoesav-metil-észter és 25 ml metilén-klorid oldatához -70 °C-on 8,0 ml 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át -70 °C-on, majd 7 órán keresztül -20 °C-on keverjük. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. Etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 0,30 g 4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoesavat kapunk, op.: 170-172 °C, kitermelés 42%.

67. példa

0,58 g 1-(6-jód-hexil)-2,3-bisz(fenil-metoxi)-benzol, 0,18 g 3-hidroxi-benzoesav-metil-észter és 0,25 g kálium-karbonát 15 ml acetonnal képezett elegyét keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 18 órán át forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket HPLC kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként toluolt alkalmazunk. Olaj alakjában 0,40 g 3-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-benzoesav-metil-észtert kapunk, kitermelés 66%.

68. példa

0,50 g 3-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-benzoesav-metil-észter, 15 ml metanol és 5 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatát 2 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. Metanolos kristályosítás után 0,34 g 3-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-benzoesavat kapunk, kitermelés 70%, op.: 72-74 °C.

69. példa

0,33 g 3-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-benzoesav, 20 ml etil-acetát és 5 ml etanol oldatát 95 mg 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogén-atmoszférában 11 órán át keverjük. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat 10 g szilikagélén kromatografáljuk és 10%-os metanol-kloroform eleggyel eluáljuk. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 0,14 g 3-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoesavat kapunk, kitermelés 63% op.: 123-125 °C.

70. példa

5,6 g 1-(6-jód-hexil)-2,3-bisz(fenil-metoxi)-benzol, 2,1 g 3-klór-4-hidroxi-benzoesav-metil-észter és 5,0 g kálium-karbonát 50 ml acetonnal képezett elegyét keverés közben 20 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket 100 g szilikagélén kromatografáljuk és 15% etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. Etil-acetát és hexán elegyéből történő kristályosítás után 3,7 g 3-klór-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-benzoesav-metil-észtert kapunk, kitermelés 59%, op.: 68-69 °C.

71. példa

3,6 g 3-klór-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-benzoesav-metil-észter, 90 ml metanol és 30 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatát 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket 70 g szilikagélén végzett kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 50%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 1,3 g 3-klór-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-benzoesavat kapunk, op.: 87-89 °C.

72. példa

0,6 g 3-klór-4-{6-[2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil]-hexil-oxi}-benzoesav és 20 ml tetrahidrofuran oldatát 60 mg 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogén-atmoszférában 6 órán át keverjük. A reakcióelegyet a 40. példában leírt módon dolgozzuk fel. Etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 0,24 g 3-klór-4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-benzoesavat kapunk, op.: 157-160 °C.

73. példa

3,4 g (0,016 mól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoesav-metil-észter, 4,7 g (0,018 mól) 1-[(2-metánszulfonil-oxi)-etil]-2,3-dimetoxi-benzol, 4,4 g (0,032 mól) kálium-karbonát és 2,7 g (0,018 mól) nátrium-jodid 90 ml acetonnal képezett elegyét 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután 4,7 g 1-[(2-metánszulfonil-oxi)-etil]-2,3-dimetoxi-benzolt és 4,4 g kálium-karbonátot adunk hozzá és a reakcióelegyet további 41 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként előbb a szennyezések eltávolítása céljából 10%-os etil-acetát/hexán elegyet, majd etil-acetátot alkalmazunk. A kapott olaj (4,5 g) hexános elkeverése, majd szűrése után 1,65 g 4-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoesav-metil-észtert kapunk, kitermelés 28%, op.: 56-58 °C.

74. példa

9,5 g (0,037 mól) 1-(3-bróm-propil)-3,4-dimetoxi-benzol [G. H. Douglas, C. R. Walk és H. Smith, J. Med. Chem., 9, 27 (1966)], 7,0 g (0,033 mól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoesav-metil-észter, 6,9 g (0,05 mól) káli-

um-karbonát és 8,3 g (0,05 mól) kálium-jodid 250 ml acetonnal képezett elegyét 24 órán át visszafolyatósított hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 15%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. Olaj alakjában 7,2 g 4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, kitermelés 49%.

A 75–77. példában leírt vegyületeket a 74. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

75. példa

4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, kitermelés 49%.

76. példa

4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, kitermelés 80%.

77. példa

4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, kitermelés 77%.

78. példa

7,1 g 4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, 180 ml metanol és 90 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat elegyét keverés közben visszafolyatósított hűtő alkalmazása mellett egy órán át forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot meg-savanyítjuk és a terméket metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 6,5 g 4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, kitermelés 110 °C.

A 79., 80. és 82. példában leírt vegyületet a 78. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. A 81. példa szerinti vegyületet a 40. példában ismertetett eljárással analóg módon, tetrahidrofuranban végzett hidrogenolízissel állítjuk elő.

79. példa

4-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, op.: 156–157 °C.

80. példa

4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, op.: 125–127 °C.

81. példa

4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, op.: 133–136 °C.

82. példa

4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, op.: 99–101 °C.

83. példa

3,0 g (0,008 mól) 4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 250 ml metilén-kloridban szuszpendálunk, a szuszpenziót –70 °C-ra

hűtjük, 24 ml (0,024 mól) 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakció-elegyet –70 °C-on egy órán át, majd jégfürdőn másfél órán keresztül keverjük. Ezután keverés közben 100 ml vizet csepegtetünk hozzá és a terméket éterrel extraháljuk. Az extraktumot vákuumban bepároljuk, a maradékot 500 ml éterben felvesszük és 100 ml 1 n sósavval erőteljesen rázatjuk. A szárított extraktumot bepároljuk és a maradékot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 2,2 g 4-[3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, kitermelés 79%, op.: 194–195 °C.

A 84–87. példában leírt vegyületeket a 83. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő:

84. példa

4-[2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, op.: 164–165 °C.

85. példa

4-[4-(3,4-dihidroxi-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, op.: 190–193 °C.

86. példa

4-[5-(3,4-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, op.: 159–162 °C.

87. példa

4-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, op.: 113–114 °C.

88. példa

2,56 g (9,9 millimól) 1-(3-bróm-propil)-3,4-dimetoxi-benzol, 1,50 g (9 millimól) 4-hidroxi-benzoészter, 1,38 g (10 millimól) kálium-karbonát és 1,66 g (10 millimól) kálium-jodid 50 ml acetonnal képezett elegyét keverés közben visszafolyatósított hűtő alkalmazása mellett 22 órán át forraljuk. A reakció-elegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként metilén-kloridot alkalmazunk. 2-propanolos átkristályosítás után 1,23 g 4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi]-benzoészter, kitermelés 40%, op.: 70–71 °C.

89. példa

1,20 g 4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi]-benzoészter, 40 ml metanol és 18 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatát keverés közben egy órán át visszafolyatósított hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakció-elegyet a 24. példa szerint dolgozzuk fel. 1,1 g 4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi]-benzoészter, kitermelés 40%, op.: 150–154 °C.

90. példa

1,08 g (3,4 millimól) 4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi]-benzoészter 60 ml metilén-kloridban szuszpendálunk, a szuszpenziót –70 °C-ra hűtjük, majd 10 ml (10 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk hozzá. A reakció-elegyet –70 °C-on 2,5

órán át keverjük, majd a 32. példa szerint dolgozzuk fel. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 0,40 g 4-[3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propoxi]-benzoesavat kapunk, kitermelés 41%, op.: 180–185 °C.

91. példa

1,60 g (5 millimól) 6-bróm-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-hexanon, 0,95 g (4,5 millimól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoesav-metil-észter, 1,38 g (10 millimól) kálium-karbonát és 0,75 g (5 millimól) nátrium-jodid 40 ml acetonnal képezett elegyét keverés közben visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett 45 órán át forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet bepároljuk, majd a maradékot vízzel kezeljük. A terméket szűrjük és metilén-klorid/metanol elegyből átkristályosítjuk. 1,40 g 4-[[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoesav-metil-észtert kapunk, kitermelés 70%, op.: 117–119 °C.

92. példa

1,36 g 4-[[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoesav-metil-észter, 35 ml metanol és 13 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatát 8,5 órán át keverés közben visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot megsavanyítjuk és a terméket szűrjük. Etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 0,94 g 4-[[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoesavat kapunk, kitermelés 71%, op.: 114–117 °C.

93. példa

0,93 g 4-[[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoesavat 60 ml metilén-kloridban szuszpendálunk, a szuszpenziót –70 °C-ra hűtjük, majd 7 ml 1 mólos metilén-kloridos bőr-tribromid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át –70 °C-on, majd 20 órán keresztül –18 °C-on keverjük. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket 100 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 5:25:70 arányú ecetsav/etil-acetát/toluol elegyet alkalmazunk. Etil-acetát és hexán elegyből történő átkristályosítás után 0,42 g 4-[[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoesavat kapunk, op.: 188–191 °C.

94. példa

4,36 g (15,9 millimól) 1-(4-bróm-butil)-2,3-dimetoxi-benzol, 3,10 (15,9 millimól) 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanon, 4,4 g (32 millimól) kálium-karbonát és 2,4 g (16 millimól) nátrium-jodid 100 ml acetonnal képezett elegyét keverés közben visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett 30 órán át forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 20%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. Olaj alakjában 5,07 g 1-(2-hidroxi-4-[4-(2,3-dimetoxi-fenil)-butoxi]-3-propil-fenil)-etanont kapunk, kitermelés 88%.

A 95–97. példában leírt vegyületeket a 94. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

95. példa

1-(2-hidroxi-4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon, olaj.

96. példa

1-(2-hidroxi-4-[8-(2,3-dimetoxi-fenil)-oktil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon, olaj.

97. példa

1-(2-hidroxi-4-[6-(2,3-dimetoxi-4-izopropil-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon, olaj.

98. példa

5,02 g 1-(2-hidroxi-4-[4-(2,3-dimetoxi-fenil)-butoxi]-3-propil-fenil)-etanon 300 ml metilén-kloriddal képezett oldatához –70 °C-on 39 ml 1 mólos metilén-kloridos bőr-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át –70 °C-on keverjük, majd 5,5 órán keresztül –20 °C-on állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. Aceton és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 3,81 g 1-(2-hidroxi-4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-3-propil-fenil)-etanont kapunk, kitermelés 82%, op.: 103–105 °C.

A 99–101. példában leírt vegyületeket a 98. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

99. példa

1-(2-hidroxi-4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon, op.: 106–108 °C.

100. példa

1-(2-hidroxi-4-[8-(2,3-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon, op.: 116–118 °C.

101. példa

1-(2-hidroxi-4-[6-(2,3-dihidroxi-4-izopropil-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon, olaj.

102. példa

3,0 g (0,013 mól) 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentán-1-olt a 6. példában leírt módon, meziláttá alakítunk. A kapott mezilát, 2,6 g (0,013 mól) 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanon, 2,8 g (0,02 mól) kálium-karbonát és 0,28 ml (0,9 millimól) trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amin (TDA-1) 75 ml toluollal képezett elegyét keverés közben visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett 6,5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet félig telített nátrium-klorid-oldattal, majd 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC úton tisztítjuk és 25%-os etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. 4,05 g 1-(2-hidroxi-4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-3-propil-fenil)-1-etanont kapunk, kitermelés 75%, op.: 72–75 °C.

103. példa

3,95 g (0,01 mól) 1-(2-hidroxi-4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-3-propil-fenil)-1-etanon és 80 ml metilén-klorid –70 °C-ra hűtött oldatához 30 ml (0,03 mól) 1 mólos metilén-kloridos bőr-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet –70 °C-on 30 percen át, majd

6 órán keresztül -20°C -on keverjük. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. A terméket éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. 3,24 g 1-{4-[5-(3,4-dihidroxifenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-fenil}-1-etanont kapunk, kitermelés 88%, op.: $126-127^{\circ}\text{C}$.

104. példa

16 ml (0,04 móli) 2,5 mólos hexános butil-lítium-oldatot 15 perc alatt keverés közben 8,3 g (0,039 móli) 2,3-dimetoxi-bifenil [J. M. Bruce és F. K. Sutcliffe, J. Chem. Soc. 4435 (1955)] 160 ml vízmentes tetrahidrofuranal képezett, 0°C -ra hűtött oldatához adunk argon-atmoszférában. A reakcióelegyet 0°C -on 2,5 órán át keverjük, majd 30 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután 5°C -ra hűtjük, 6,3 ml (0,39 móli) 1,6-dibrom-hexánt adunk hozzá. A keverést 5°C -on 30 percen át, majd 25°C -on 30 percen keresztül folytatjuk és utána a reakcióelegyet keverés közben 20 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet az 1. példában leírt módon dolgozzuk fel. A kapott olajat HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 3%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. 5,7 g reagálatlan 2,3-dimetoxi-bifenilt és 3,3 g 4-(6-brom-hexil)-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilt kapunk.

105. példa

3,3 g (8,75 millimóli) 4-(6-brom-hexil)-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil, 2,5 g (8,75 millimóli) 2,4-dihidroxil-3-propil-benzoesav-(fenil-metil)-észter, 1,8 g (13,1 millimóli) kálium-karbonát és 0,2 ml (0,63 millimóli) trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amin (TDA-1) 65 ml vízmentes toluallal képezett elegyét keverés közben 30 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet félig telített nátrium-klorid-oldattal, majd 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó olajat 100 g szilikagélén végzett kromatografálással és 10%-os etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 3,7 g 2-hidroxi-4-{[6-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil)-4-il]-hexil-oxi}-3-propil-benzoesav-(fenil-metil)-észtert kapunk, kitermelés 73%.

106. példa

3,76 g 2-hidroxi-4-{[6-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil)-4-il]-hexil-oxi}-3-propil-benzoesav-(fenil-metil)-észter 80 ml tetrahidrofuranal képezett oldatát 0,30 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten hidrogén-atmoszférában 17 órán át keverjük. A reakcióelegyet a 40. példában leírt módon dolgozzuk fel. Hexános átkristályosítás után 2,4 g 2-hidroxi-4-{[6-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil)-4-il]-hexil-oxi}-3-propil-benzoesavat kapunk, op.: $78-80^{\circ}\text{C}$.

107. példa

1,72 g (3,5 millimóli) 2-hidroxi-4-{[6-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil)-4-il]-hexil-oxi}-3-propil-benzoesavat 150 ml metilén-kloridban szuszpendálunk, a szuszpenziót -70°C -ra hűtjük és 10,5 ml (10,5 millimóli) 1 mólos

metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 percen át -70°C -on, majd 17 órán keresztül -18°C -on állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. A terméket metilén-kloridból kétszer átkristályosítjuk. 1,03 g 2-hidroxi-4-{[6-(2,3-dihidroxil-1,1'-bifenil)-4-il]-hexil-oxi}-3-propil-benzoesavat kapunk, kitermelés 63%, op.: $151-155^{\circ}\text{C}$.

108. példa

0,6 g (0,08 g-atom) apró darabokra vágott lítium-csíkhöz 40 ml vízmentes éterben keverés közben szobahőmérsékleten argon-atmoszférában 9,5 g (0,04 móli) 5-brom-pentanol-(2-etoxi-etil)-étert adunk. Kb. 1 ml hozzáadása után a reakcióelegyet -5°C -ra hűtjük és a brom-vegyület maradék részét hozzácsepegtetjük. Az elegyet -5°C -on további egy órán át keverjük, majd 6,0 g (0,03 móli) 2-klór-3,4-dimetoxi-benzaldehidnek [J. Weinstock és tsai: J. Med. Chem. 29, 2315 (1986)] 50 ml éter és 20 ml tetrahidrofuran elegyével képezett oldatát csepegtetjük hozzá egy óra alatt. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és a keverést további egy órán át folytatjuk. A reakcióelegyet a 10. példában leírt módon dolgozzuk fel. A kapott olajat 25 ml etanolban oldjuk, 20 ml vizet és 2 ml tömény sósavat adunk hozzá. Az oldatot 25°C -on 45 percen át állni hagyjuk. Az elegyet kálium-karbonáttal keverés közben meglúgosítjuk. Az etanolt eltávolítjuk és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szárított extraktumot bepároljuk. A visszamaradó olajat (10 g) HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 60%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. 2,9 g 6-(2-klór-3,4-dimetoxi-benzol)-6-hidroxi-hexanol kapunk, kitermelés 34%, op.: $65-70^{\circ}\text{C}$. A kapott terméket 50 ml etanolban oldjuk, 0,3 g 10%-os palládium-szén katalizátort adunk hozzá és az elegyet 54 psi kezdeti hidrogén-nyomás mellett 21 órán át rázatjuk. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 15%-os etil-acetát/toluol elegyet alkalmazunk. Olaj alakjában 1,74 g 6-[2-klór-3,4-dimetoxifenil]-hexanol kapunk, kitermelés 64%.

109. példa

1,74 g (6,4 millimóli) 6-[2-klór-3,4-dimetoxi-fenil]-hexanol és metilén-klorid jégfürdőn hűtött oldatához 1,8 ml (12,8 millimóli) trietil-amint, majd 0,65 g (8,3 millimóli) metánszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet jégfürdőn 80 percen át keverjük, majd a 3. példában leírt módon dolgozzuk fel. A kapott mezilát, 1,24 g (5,9 millimóli) 2,4-dihidroxil-3-propil-benzoesav-metil-észter, 1,8 g (13 millimóli) kálium-karbonát és 0,2 ml (0,7 millimóli) trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amin (TDA-1) 40 ml toluallal képezett elegyét keverés közben 39 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 7%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. 2,11 g 4-[6-(2-klór-3,4-dimetoxifenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoesav-metil-észtert kapunk, olaj alakjában. Kitermelés 77%.

110. példa

2,1 g (4,5 millimól) 4-[6-(2-klór-3,4-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, 50 ml metanol, 15 ml dioxán és 18 l n nátrium-hidroxid oldatát 8 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot megsavanyítjuk és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szárított extraktumot bepároljuk és a maradékot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. 1,86 g 4-[6-(2-klór-3,4-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészteret kapunk, kitermelés 92%, op.: 107–108 °C.

111. példa

1,80 g (4 millimól) 4-[6-(2-klór-3,4-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 120 ml metilén-kloridban szuszpendálunk, a szuszpenziót –70 °C-ra hűtjük és 14 ml (14 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet –70 °C-on 15 órán át keverjük, majd –18 °C-on 6 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. Etil-acetát és hexán elegyből végzett kétszeri átkristályosítás után 1,03 g 4-[6-(2-klór-3,4-dimetoxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészteret kapunk, kitermelés 61%, op.: 145–146 °C.

112. példa

4,0 g 1-(5-bróm-pentil)-2,3-dimetoxi-benzol és 50 ml metilén-klorid oldatát jégfürdőn lehűtjük és eközben 18 ml 0,8 mólos metilén-kloridos klóroldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át 0 °C-on állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 30%-os toluol-hexán elegyet alkalmazunk. 2,60 g 1-(5-bróm-pentil)-6-klór-2,3-dimetoxi-benzolt kapunk, kitermelés 58%.

113. példa

4,0 g 1-(5-bróm-pentil)-2,3-dimetoxi-benzol és 50 ml metilén-klorid oldatához jégfürdőn való hűtés közben 18 ml 0,8 mólos metilén-kloridos klóroldatot adunk. Tizenöt perc múlva 17 ml 0,88 mólos metilén-kloridos klóroldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on 3 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 30%-os toluol-hexán elegyet alkalmazunk. 2,03 g 1-(5-bróm-pentil)-5,6-diklór-2,3-dimetoxi-benzolt kapunk, kitermelés 41%.

114. példa

1,9 g 1-(5-bróm-pentil)-2,3-dimetoxi-benzol 25 ml metilén-kloriddal képezett oldatához jégfürdőn való hűtés közben 23 ml 0,88 mólos metilén-kloridos klóroldatot adunk. Másfél óra múlva 0 °C-on 5 ml 1,35 mólos metilén-kloridos klóroldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on 17 órán át állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 25%-os toluol-hexán elegyet alkalmazunk. 1,48 g 1-(5-bróm-pentil)-2,3-dimetoxi-4,5,6-triklór-benzolt kapunk, kitermelés 56%.

115. példa

1,40 g 6-(3,4-dimetoxi-fenil)-hexán-1-ol 25 ml metilén-kloriddal képezett oldatához etanolos-száraz jeges fürdőn való hűtés közben 4,6 ml 1,35 mólos metilén-kloridos klóroldatot adunk. A reakcióelegyet –75 °C-on másfél órán át, majd –18 °C-on 16 órán át, végül 0 °C-on 24 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk. Olaj alakjában 6-(6-klór-3,4-dimetoxi-fenil)-hexán-1-olt kapunk.

116. példa

5,0 g (0,028 mól) 3-(1-metil-etil)-1,2-dimetoxi-benzol és 5 ml metilén-klorid oldatát 4,4 g (0,033 mól) alumínium-klorid és 7,0 g (0,033 mól) 6-bróm-hexanoil-klorid 50 ml metilén-kloriddal képezett, jéggel hűtött elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet 0 °C-on 18 órán át állni hagyjuk, vizet adunk hozzá, a szerves réteget elválasztjuk, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az extraktumot szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 5%-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. Olaj alakjában 8,1 g 6-bróm-1-[3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil]-1-hexanont kapunk, kitermelés 82%.

117. példa

0,227 g (1,5 millimól) 3,6-dimetil-veratrol és 1 ml metilén-klorid oldatát 0,245 g (1,8 millimól) alumínium-klorid és 0,416 g (1,9 millimól) 6-bróm-hexanoil-klorid 3 ml metilén-kloriddal képezett, jéggel hűtött elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet 0 °C-on 19 órán át állni hagyjuk, majd vizet adunk hozzá, a szerves fázist elválasztjuk és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szárított extraktumot bepároljuk. A visszamaradó olajat 60 g szilikagélen kromatografáljuk és 10%-os etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 0,235 g 6-bróm-1-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-1-hexanont kapunk.

118. példa

0,1056 g (0,64 millimól) 4-fluor-veratrol és 1 ml metilén-klorid oldatát 0,2289 g (1,7 millimól) alumínium-klorid és 0,09 ml (0,8 millimól) 4-klór-butiril-klorid 2 ml metilén-kloriddal képezett elegyéhez adjuk 25 °C-on. A reakcióelegyet 25 °C-on 22 órán át keverjük, vizet adunk hozzá, a szerves fázist elválasztjuk és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szárított extraktumot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat 10 g szilikagélen kromatografáljuk és 25%-os etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. 0,041 g 4-klór-(3,4-dimetoxi-6-fluor-fenil)-1-butanont kapunk, op.: 81–82 °C.

119. példa

2,60 g (8,1 millimól) 1-(5-bróm-pentil)-6-klór-2,3-dimetoxi-benzol, 1,65 g (7,8 millimól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoészter és 5,0 g (36 millimól) vízmentes kálium-karbonát 60 ml acetonnal és 6 ml dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés közben 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánból kris-

tályosítjuk. 2,95 g 4-[5-(2-klór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 83%, op.: 53–55 °C.

120. példa

2,95 g (6,7 millimól) 4-[5-(2-klór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, 80 ml metanol és 20 ml (20 millimól) 1 n nátrium-hidroxid oldatát keverés közben 4 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 2,70 g 4-[5-(2-klór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 96%, op.: 140–142 °C.

121. példa

2,70 g (6,2 millimól) 4-[5-(2-klór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 250 ml metilén-kloriddal képezett szuszpenziójához –60 °C-on keverés közben 18,6 ml (18,6 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bőr-tribromid-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet –60 °C-on 20 órán át keverjük, majd –20 °C-on 19 órán át állni hagyjuk. Ezután vizet adunk hozzá és a terméket éterrel extraháljuk. A extraktumot vákuumban bepároljuk, és a maradékot 50 ml éterben oldjuk, majd 50 ml 1 n sósavval erőteljesen kirázzuk. A szárított extraktumot vákuumban bepároljuk és a maradékot éter-kloroform elegyből kristályosítjuk. 1,10 g 4-[5-(2-klór-5,6-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, op.: 178–181 °C.

122. példa

2,03 g (5,7 millimól) 1-(5-bróm-pentil)-2,3-diklór-5,6-dimetoxi-benzol, 1,15 g (5,5 millimól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoészter és 3,5 g (22 millimól) kálium-karbonát 50 ml acetonnal és 5 ml dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés közben 24 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 1,5 g 4-[5-(2,3-diklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 56%, op.: 113–115 °C.

123. példa

1,5 g (3,2 millimól) 4-[5-(2,3-diklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, 40 ml metanol és 10 ml (10 millimól) 1 n nátrium-hidroxid-oldatát keverés közben 5 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 1,2 g 4-[5-(2,3-diklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 80%, op.: 152–154 °C.

124. példa

1,2 g (2,5 millimól) 4-[5-(2,3-diklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 100 ml

metilén-kloriddal képezett szuszpenziójához –60 °C-on keverés közben 7,5 ml (7,5 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bőr-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet –60 °C-on 30 percen át keverjük, majd –20 °C-on 20 órán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. A szilárd maradékot éter és kloroform elegyéből átkristályosítjuk. 0,42 g 4-[5-(2,3-diklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, op.: 159–164 °C.

125. példa

1,48 g (3,8 millimól) 1-(5-bróm-pentil)-5,6-dimetoxi-2,3,4-triklór-benzol, 0,76 g (3,6 millimól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoészter és 4,6 g (33 millimól) kálium-karbonát 30 ml acetonnal és 3 ml dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés közben 23 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Éter és hexán elegyéből történő kristályosítás után 1,5 g 4-[5-(2,3,4-triklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 76%, op.: 84–87 °C.

126. példa

1,5 g (2,3 millimól) 4-[5-(2,3,4-triklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, 40 ml metanol és 8,7 ml (8,7 millimól) 1 n nátrium-hidroxid oldatát keverés közben 5 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. Etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 1,3 g 4-[5-(2,3,4-triklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 89%, op.: 148–150 °C.

127. példa

1,3 g (2,6 millimól) 4-[5-(2,3,4-triklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 110 ml metilén-kloriddal képezett szuszpenziójához keverés közben –60 °C-on 8,0 ml (8 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bőr-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet –60 °C-on egy órán át keverjük, majd –20 °C-on 18 órán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. A kapott szilárd terméket éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,9 g 4-[5-(2,3,4-triklór-5,6-dimetoxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 73%, op.: 193–196 °C.

128. példa

2,50 g (7,29 millimól) 6-bróm-1-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-1-hexanon, 1,53 g (7,29 millimól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoészter és 3,30 g (24 millimól) kálium-karbonát 50 ml acetonnal és 5 ml dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés közben 26 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A kapott nyers terméket HPLC úton tisztítjuk és 10%-os etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk.

Olaj alakjában 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter} kapunk, kitermelés 98%.

129. példa

3,40 g (7,2 millimól) 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, 90 ml metanol és 30 ml (30 millimól) 1,0 n nátrium-hidroxid oldatát keverés közben 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 3,00 g 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter} kapunk, kitermelés 91% op.: 92–94 °C.

130. példa

1,00 g (2,2 millimól) 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 100 ml metilén-kloriddal képezett szuszpenziójához –70 °C-ra való hűtés és keverés közben 6,6 ml (6,6 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet –70 °C-on egy órán át keverjük, majd –20 °C-on 16 órán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírtak szerint dolgozzuk fel és a nyers terméket éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,60 g 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter} kapunk, kitermelés 63%, op.: 121–125 °C.

131. példa

6,0 g (0,017 mól) 6-brom-1-[3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil]-1-hexanon, 3,39 g (0,016 mól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoészter és 7,0 g (0,051 mól) kálium-karbonát 120 ml acetonnal és 12 ml dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés közben 19 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk, az eluálást 16%-os etil-acetát/hexán eleggyel végezzük el. Olaj alakjában 7,7 g 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter} kapunk, kitermelés 98%.

132. példa

7,7 g (0,016 mól) 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, 80 ml metanol és 60 ml (0,06 mól) 1,0 n nátrium-hidroxid oldatát keverés közben 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 6,6 g 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter} kapunk, kitermelés 89%, op.: 113–115 °C.

133. példa

2,0 g (4,2 millimól) 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 200 ml metilén-kloriddal képezett szuszpenziójá-

hoz –65 °C-ra való hűtés és keverés közben 13 ml (13 millimól) 1,0 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot csepegtetünk. A szuszpenziót –50 °C-on 2 órán át keverjük, majd 16 órán keresztül –20 °C-on állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 1,5 g 4-{{[6-(3,4-dihidroxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter} kapunk, kitermelés 81%, op.: 169–171 °C.

134. példa

2,5 g 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 50 ml tetrahidrofuranban 2 csepp tömény kénsavat és 0,5 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében, Parr-féle hidrogénező berendezésben, 3,5 bar kezdeti hidrogén-nyomás mellett 20 órán át rázatjuk. A reakcióelegyet Celite-ágyon átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot éterben oldjuk, és vízzel mossuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot hexánból kristályosítjuk. 2,4 g 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter} kapunk, op.: 106–108 °C.

135. példa

2,43 g (5,3 millimól) 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 250 ml metilén-kloriddal képezett szuszpenziójához –75 °C-ra való hűtés közben 16 ml (16 millimól) 1,0 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet –75 °C-on egy órán át keverjük, majd –20 °C-on 17 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 1,20 g 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter} kapunk, op.: 138–140 °C.

136. példa

4-{{[6-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter előállításához 1,45 g 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 40 ml tetrahidrofuranban 2 csepp tömény kénsav és 0,4 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében Parr-féle hidrogénező berendezésben 3,5 bar kezdeti hidrogén-nyomás mellett 20 órán át rázatunk. A reakcióelegyet a 134. példában leírt módon dolgozzuk fel. A terméket éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 1,20 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 109–112 °C.

137. példa

1,2 g (2,7 millimól) 4-{{[6-(3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-fenil)-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter 120 ml metilén-kloriddal képezett szuszpenziójához –75 °C-ra való hűtés közben 8 ml (8 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet egy órán át –75 °C-on keverjük, majd 17 órán keresztül –20 °C-on állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel és a nyers terméket éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,60 g 4-{{[6-(3,4-dihidroxi-

2,5-dimetil-fenil)-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzo-
oesavat kapunk, op.: 170–171 °C.

138. példa

5,3 g (0,034 mól) 1,2-dimetoxi-4-fluor-benzol és 25
ml metilén-klorid oldatát 5,4 g (0,041 mól) alumínium-
klorid és 8,7 g (0,041 mól) 6-bróm-hexanoil-klorid 60 ml
metilén-kloriddal képezett, jégfürdőn hűtött oldatához
adjuk. A kapott oldatot 5 órán át 0 °C-on állni hagyjuk,
majd a 117. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers
terméket metilén-klorid és éter elegyéből átkristályosít-
juk. 6,98 g 6-bróm-1-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fenil)-1-he-
xanont kapunk, kitermelés 62%, op.: 81–83 °C.

139. példa

4,0 (12 millimól) 6-bróm-1-(2-fluor-4,5-dimetoxi-
fenil)-1-hexanon, 2,5 g (12 millimól) 2,4-dihidroxi-3-
propil-benzo-ésav-metil-észter és 5,0 g (36 millimól)
kálium-karbonát 80 ml acetonnal és 8 ml dimetil-form-
amiddal képezett elegyét keverés közben 86 órán át
visszafolyatós hűtő mellett forraljuk. Ezután 12 ml di-
metil-formamidot és 3 g kálium-karbonátot adunk hoz-
zá és a reakcióelegyet további 18 órán át visszafolyatós
hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a
16. példában leírt módon dolgozzuk fel és a nyers
terméket etil-acetáttól átkristályosítjuk. 4,3 g 4-{{6-(2-
fluor-4,5-dimetoxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-
3-propil-benzo-ésav-metil-észtert kapunk, kitermelés
78%, op.: 127–129 °C.

140. példa

4,3 g (9,3 millimól) 4-{{6-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fe-
nil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzo-ésav-
metil-észter, 135 ml metanol és 45 ml (45 millimól) 1 n
nátrium-hidroxid oldatát keverés közben 5 órán át
visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A
reakcióelegyet a 24. példában leírt módon dolgozzuk
fel és a nyers terméket etil-acetát és hexán elegyéből
átkristályosítjuk. 3,7 g 4-{{6-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fe-
nil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzo-ésavat
kapunk, op.: 146–147 °C.

141. példa

2,0 g (4,46 millimól) 4-{{6-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fe-
nil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzo-ésav
200 ml metilén-kloriddal képezett oldatához –75 °C-ra
való hűtés közben 13 ml (13 millimól) 1 mólos meti-
lén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A reakció-
elegyet –75 °C-on egy órán át keverjük, majd –20 °C-
on 17 órán keresztül állni hagyjuk. Ezután további 7 ml
bór-tribromidot adunk hozzá és a reakcióelegyet
–5 °C-on 5 órán át keverjük. A reakcióelegyet a 32.
példában leírt módon dolgozzuk fel és a nyers terméket
éter-hexán elegyéből átkristályosítjuk. 0,84 g 4-{{6-(2-
fluor-4,5-dihidroxi-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-
3-propil-benzo-ésavat kapunk, op.: 193–195 °C.

142. példa

0,400 g 4-{{6-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fenil)-6-oxo-he-
xil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzo-ésavat 20 ml tetra-

hidrofuranban, 2 csepp tömény kénsav és 0,150 g 10%-
os palládium-szén katalizátor jelenlétében Parr-féle be-
rendezésben 3,5 bar kezdeti hidrogén-nyomás mellett
20 órán át rázatunk. A reakcióelegyet Celite-ágyon
5 átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A szilárd
maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristá-
lyosítjuk. 0,37 g 4-{{6-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fenil)-he-
xil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzo-ésavat kapunk, op.:
127–130 °C.

143. példa

0,36 g 4-{{6-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fenil)-hexil]-oxi}-
2-hidroxi-3-propil-benzo-ésav és 60 ml metilén-klorid
oldatához –75 °C-ra való hűtés közben 2,8 ml 1 mólos
10 metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A
reakcióelegyet –75 °C-on 30 percen át keverjük, majd
–20 °C-on 20 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet a
15 32. példában leírtak szerint dolgozzuk fel és a nyers
terméket éter-hexán-elegyből átkristályosítjuk. 0,18 g
20 4-{{6-(2-fluor-4,5-dihidroxi-fenil)-hexil]-oxi}-2-hidroxi-
3-propil-benzo-ésavat kapunk, op.: 110–111 °C.

144. példa

2,956 g (16 millimól) 1,2-dimetoxi-3,4,6-trimetil-
benzol és 10 ml metilén-klorid oldatát 2,40 g (18 milli-
mól) alumínium-klorid és 3,80 g (18 millimól) 6-bróm-
hexanoil-klorid 30 ml metilén-kloriddal képezett, jég-
gel hűtött oldatához adjuk. Az oldatot 45 percen át
3 °C-on, majd 42 órán keresztül 23 °C-on állni hagy-
30 juk. Ezután további 2,0 g alumínium-kloridot és 3,0 g
6-bróm-hexanoil-kloridot adunk hozzá, és a reakció-
elegyet keverés közben 22 órán át visszafolyatós hűtő
alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 117.
példában leírt módon dolgozzuk fel és a nyers terméket
HPLC úton tisztítjuk, eluálószerként 4%-os etil-ace-
tát/hexán elegyet alkalmazunk. 0,95 g 6-bróm-1-(3,4-
35 dimetoxi-2,5,6-trimetil-fenil)-1-hexanont kapunk, olaj
alakjában.

145. példa

0,194 g (2,6 millimól) 6-bróm-1-(3,4-dimetoxi-
2,5,6-trimetil-fenil)-1-hexanon, 0,55 g (2,6 millimól)
2,4-dihidroxi-3-propil-benzo-ésav-metil-észter és 1,10
g (7,8 millimól) kálium-karbonát 20 ml acetonnal és 2
45 ml dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés köz-
ben 17 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett
forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírtak sze-
rint dolgozzuk fel. A nyers terméket 100 g szilikagélen
végzett kromatografálással és 10%-os etil-acetát/hexán
50 eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 1,05 g 4-{{6-
(3,4-dimetoxi-2,5,6-trimetil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-
2-hidroxi-3-propil-benzo-ésav-metil-észtert kapunk, ki-
termelés 83%.

146. példa

1,05 g (2,16 millimól) 4-{{6-(3,4-dimetoxi-2,5,6-tri-
metil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-ben-
zo-ésav-metil-észter, 30 ml metanol és 7 ml (7 milli-
mól) 1 n nátrium-hidroxid oldatát keverés közben 7
60 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forral-

juk. A reakcióelegyet a 24. példa szerint dolgozzuk fel. 0,98 g 4-{{6-(3,4-dimetoxi-2,5,6-trimetil-fenil)-6-oxo-hexil}-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, op.: 108–112 °C.

147. példa

0,98 g (2,07 millimól) a 146. példa szerint előállított termék és 100 ml metilén-klorid –75 °C-ra hűtött oldatához 7 ml (7 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át –75 °C-on keverjük, majd –20 °C-on 18 órán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel és a nyers terméket éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,51 g 4-{{6-(3,4-dihidroxi-2,5,6-trimetil-fenil)-6-oxo-hexil}-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, op.: 169–170 °C.

148. példa

1,00 g (2,57 millimól) 4-{{6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter, 0,76 ml (5,15 millimól) n-hexil-jodid és 0,26 g (3,36 millimól) nátrium-hidrogén-karbonát 15 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés közben 16 órán át 70 °C-on melegítjük. Az oldószert olajszivattyú segítségével eltávolítjuk, vizet adunk hozzá, majd a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szárított extraktumot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat szilikagélén végzett kromatografálással és 5%-os etil-acetát/toluol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában 1,01 g 4-{{6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter-hexil-észter kapunk, kitermelés 83%.

149. példa

A 40. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-amino-3-{{6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi}-benzoészter állítunk elő. Op.: 130–132 °C.

150. példa

A 40. példában ismertetett eljárással analóg módon 3-amino-4-{{6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi}-benzoészter állítunk elő. Op.: 172–174 °C.

151. példa

27,0 g (0,139 mól) 1,2-dimetoxi-3-(1,1-dimetil-etil)-benzol és 350 ml vízmentes tetrahydrofurán oldatához jeges-sós fürdőn való hűtés közben –5 °C-on 87 ml (0,139 mól) 1,6 mólos hexános butil-lítium-oldatot adunk 30 perc alatt. A reakcióelegyet –5 °C-on 3 órán át keverjük, majd egy órán keresztül visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet jégfürdőn lehűtjük és 21,5 ml (0,139 mól) 1,6-di-brom-hexán 75 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékhoz 50 ml 3 n sósavat adunk, majd a terméket éterrel extraháljuk. Az extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot HPLC úton kromatografáljuk és 20% toluol-hexán eleggyel

eluáljuk. 7,6 g 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxi-4-(1,1-dimetil-etil)-benzol kapunk, kitermelés 15%.

152. példa

5 4,0 g (11,2 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-dimetoxi-4-(1,1-dimetil-etil)-benzol, 3,2 g (11,2 millimól) 2,4-dihidroxi-3-propil-benzoészter-(fenil-metil)-észter, 3,1 g (22,4 millimól) kálium-karbonát és 1,7 g (11,2 millimól) nátrium-jodid 70 ml vízmentes acetonnal és 10 7 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett elegyét keverés közben 31 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers terméket HPLC úton tisztítjuk és 5% etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 5,3 g 2-hidroxi-4-{{6-(2,3-dimetoxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil)-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter-(fenil-metil)-észter kapunk, kitermelés 84%.

5,25 g 2-hidroxi-4-{{6-(2,3-dimetoxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil)-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter-(fenil-metil)-észter 200 ml tetrahydrofuránban 0,5 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogén-atmoszférában 3 órán át rázatunk. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. 4,0 g 2-hidroxi-4-{{6-(2,3-dimetoxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil)-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter kapunk, op.: 106–108 °C.

153. példa

4,0 g 2-hidroxi-4-{{6-(2,3-dimetoxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil)-hexil-oxi}-3-propil-benzoészter 30 200 ml metilén-kloriddal képezett, –70 °C-ra hűtött oldatához 30 perc alatt 26 ml (26 millimól) 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet –70 °C-on 30 percen át keverjük, majd –20 °C-on 41 órán át 35 állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 32. példában leírt módon dolgozzuk fel. A nyers termék éter-hexán elegyből történő átkristályosítása után 1,78 g 4-{{6-(2,3-dihidroxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil)-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészter kapunk, kitermelés 47%, 40 op.: 85–87 °C.

154. példa

2,4 g (5,3 millimól) 1-(6-bróm-hexil)-2,3-bisz(fenil-metoxi)-benzol, 0,88 g (5,3 millimól) 4-hidroxi-benzoészter-etil-észter, 2,5 g (18 millimól) kálium-karbonát és 45 0,8 g (5,3 millimól) nátrium-jodid 40 ml acetonnal képezett elegyét keverés közben visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 22 órán át forraljuk. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel és a nyers terméket etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. 2,3 g 4-{{6-(2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil)-hexil-oxi}-benzoészter-etil-észter kapunk, op.: 63–65 °C, kitermelés 81%.

2,3 g 4-{{6-(2,3-bisz(fenil-metoxi)-fenil)-hexil-oxi}-benzoészter-etil-észter 50 ml etil-acetátban 0,3 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogén-atmoszférában 22 órán át keverjük. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. 1,3 g 4-{{6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-

oxil-benzoészav-etil-észter kapunk, kitermelés 85%, op.: 45–47 °C.

155. példa

1,0 g (2,9 millimól) 4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-benzoészav, 0,295 g (3,5 millimól) nátrium-hidrogén-karbonát és 2,4 ml (29 millimól) etil-jodid 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett elegyét 50 °C-on 6 órán át keverjük. Az oldószert olajszivattyú segítségével eltávolítjuk és a maradékot nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeljük. A terméket etil-acetáttal extraháljuk és a szárított extraktumot vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,8 g 4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-benzoészav-etil-észter kapunk, kitermelés 74%, op.: 63–68 °C.

156. példa

0,17 g (1,68 millimól) 4-[6-(3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav, 0,157 g (1,87 millimól) nátrium-hidrogén-karbonát és 1,4 ml (16,8 millimól) etil-jodid 10 ml dimetil-formamiddal képezett elegyét 10 órán át 50 °C-on keverjük. A reakcióelegyet a 16. példában leírt módon dolgozzuk fel. A kapott olajat 20 g szilikagélén végzett kromatografálással és 25%-os etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Hexános átkristályosítás után 0,50 g 4-[6-(3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav-etil-észter kapunk, kitermelés 67%, op.: 61–64 °C.

157. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk (nedves granulálás):

Sorszám	Komponens	Mennyiség, mg/tabletta		
		100 mg	500 mg	1000 mg
1.	4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	100	500	1000
2.	Laktóz	132	–	–
3.	Előzselatinált keményítő	16	30	50
4.	Módosított keményítő	30	40	50
5.	Magnézium-sztearát	2	6	8
Össztömeg		280	576	1108

Előállítási eljárás:

1. Az 1., 2., 3. és 4. sz. komponenst összekeverjük és vízzel granuláljuk.
2. A granulátumot 50 °C-on szárítjuk.
3. A granulátumot megfelelő őrlőberendezésen átvetjük.
4. Az 5. sz. komponenst hozzáadjuk és 3 percen át keverjük; a keveréket megfelelő berendezésben tablettákká préseljük.

158. példa

Alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

Sorszám	Komponens	Mennyiség, mg/kapszula			
		25	50	100	500
1.	4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	25	50	100	500
2.	Vízmentes laktóz	143	168	148	–
3.	Kukoricakeményítő	20	20	40	70
4.	Talkum	10	10	10	25
5.	Magnézium-sztearát	2	2	2	5
Össztömeg		200	250	300	600

Előállítási eljárás:

1. Az 1., 2. és 3. sz. komponenst megfelelő keverőberendezésben 30 percen át keverjük.
2. A 4. és 5. sz. komponenst hozzáadjuk és 3 percen át keverjük.
3. A keveréket megfelelő kapszulákba töltjük.

159. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Sorszám	Komponens	Mennyiség, mg/tabletta	
		25	50
1.	4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	25	50
2.	Poli(vinil-pirrolidon)	5	10
3.	Vízmentes laktóz DTG	133	142
4.	Mikrokristályos cellulóz	25	30
5.	Módosított keményítő	10	15
6.	Magnézium-sztearát	2	3
Össztömeg		200	250

Előállítási eljárás:

1. A 2. komponenst vízben oldjuk.
2. Az 1., 3., 4. és 5. sz. komponenst megfelelő keverőberendezésben összekeverjük és az 1. lépésnél kapott oldattal granuláljuk.
3. A granulátumot 45 °C-on egy éjjelen át szárítjuk 20 mesh méretű szitán átvisszük és a 6. sz. komponenst keverés közben hozzáadjuk. A keverékből megfelelő berendezésben tablettákat préselünk.

160. példa

Alábbi összetételű 5%-os krémet készítünk:

Sorszám	Komponens	Mennyiség g/kg	Előnyös határok
1.	4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	51,50*	–
2.	Gliceril-mono-sztearát S. E. ¹	100,00	80–120
3.	Poliszorbát 60 ²	20,00	15–25
4.	Cetilalkohol	50,00	40–60
5.	Vazelin	70,00	80–90
6.	Metil-parabén	1,50	1,25–1,75
7.	Propil-parabén	0,50	0,4–0,6

Sorszám	Komponens	Mennyiség g/kg	Előnyös határok
8.	Propilén-glikol	200,00	150-250
9.	Tisztított víz	521,70	475-575
Össztömeg		1015,20	

* = 3% fölött

¹ = Arlacel 165

² = Tween 60

161. példa

Alábbi összetételű lágyzselatinkapszulákat készítünk:

Sorszám	Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
1.	4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	50
2.	Poli(etilén-glikol) 400	325
3.	Gyógyászati minőségű monoglicid	100
4.	Poliszorbát 80	25
Össztömeg		500

Előállítási eljárás:

1. Az 1. sz. komponenst a 2. sz. komponensben oldjuk.
2. A 3. sz. komponenst hozzáadjuk és alaposan összekeverjük.
3. A 4. sz. komponenst hozzáadjuk és az oldódásig alaposan keverjük.
4. A keveréket lágyzselatinkapszulákba töltjük.

162. példa

Alábbi összetételű szemcséket (enteroszolvens) készítünk:

Sorszám	Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
1.	4-[6-(2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav	25
2.	Mikrokristályos cellulóz	100
3.	Poli(vinil-pirrolidon) K-90	10
Össztömeg		135

Előállítási eljárás:

1. A mikrokristályos cellulózzal összekeverjük és a pVP K-90 oldattal granuláljuk.
2. A granulátumot extruderrel átvezetve egységes szemcséket készítünk.
3. A szemcséket bélben oldódó bevonattal (pl. polivinil-acetát-ftalát, hidroxi-propil-metil-cellulóz-ftalát, cellulóz-acetát-ftalát vagy akril polimer) bevonattal vonjuk be.
4. A kapott keveréket megfelelő töltőtömegű kapszulákba töltjük.

Szemcsés készítmény (enteroszolvens) II

- A szemcsésmagokra megfelelő polimert [pl. poli(vinil-pirrolidon), hidroxi-propil-cellulóz, hidroxi-propil-metil-cellulóz stb.] viszünk fel. A szemcséket megszártjuk, majd enteroszolvens membránt (pl. polivinil-acetát-ftalát, hidroxi-propil-metil-cellulóz-ftalát, cellulóz-acetát-ftalát és/vagy akril-polimer) viszünk fel. Meghatározzuk az 1 g szemcsére vonatkoztatott hatóanyag-koncentrációt, majd a szemcséket kapszulákba töltjük.

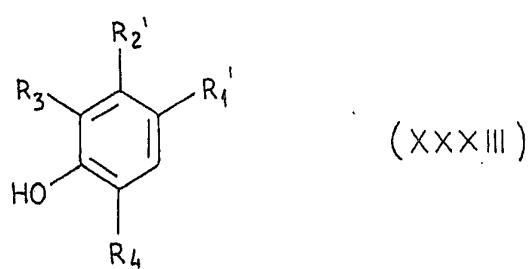
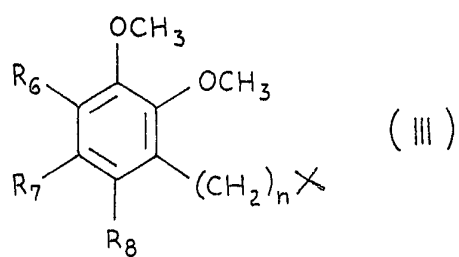
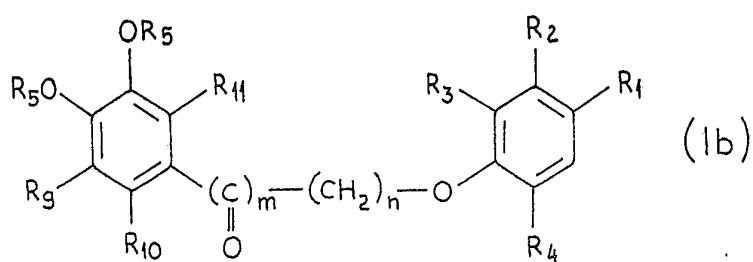
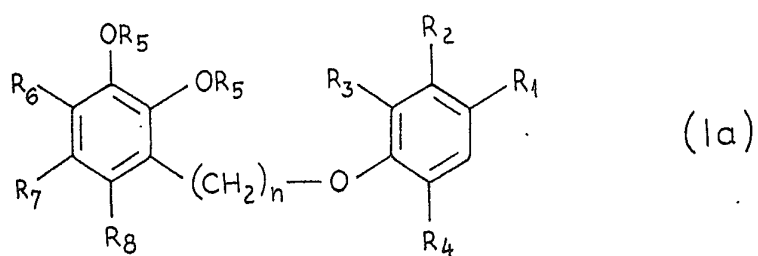
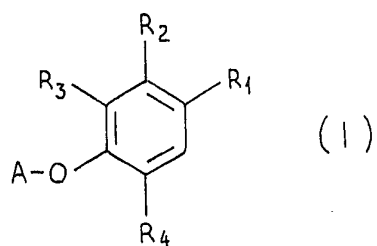
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

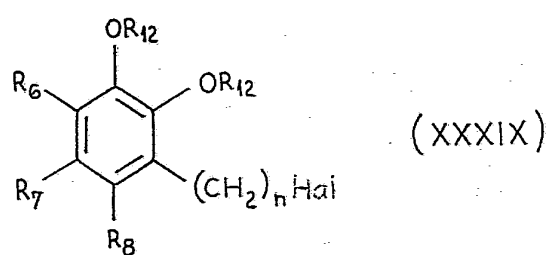
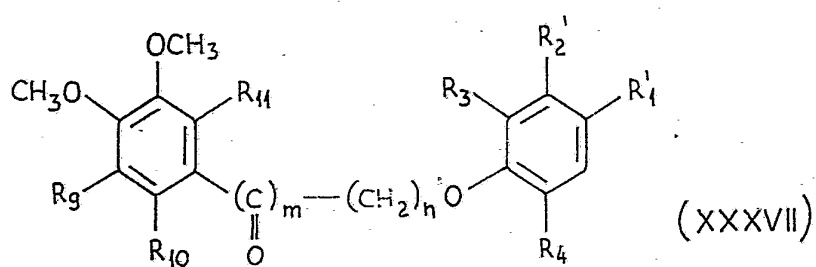
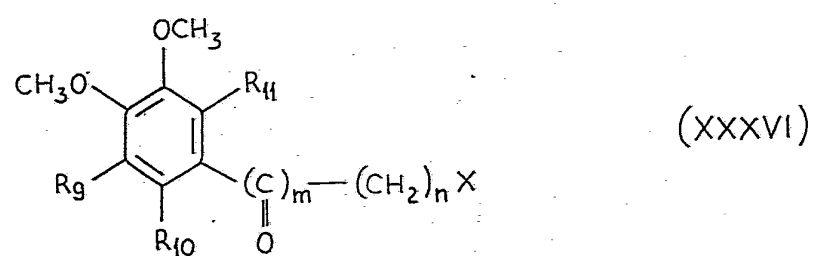
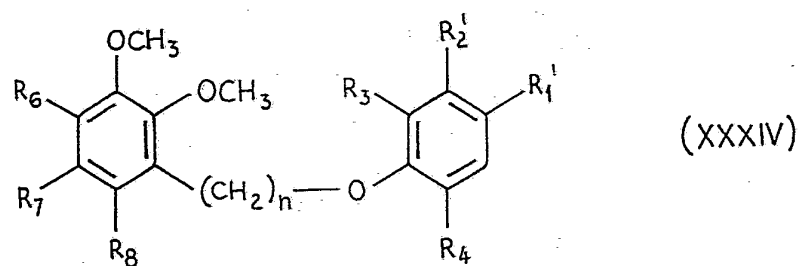
1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek [mely képletben
 R_1 jelentése $-C(O)OR$ képletű csoport, hidrogénatom, acetyl- vagy hidroxi-csoport;
 R_2 jelentése $-C(O)OH$ képletű csoport, hidroxi-csoport, hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport;
 R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport vagy $-(CH_2)_n-N$ (kis szénatomszámú alkil)₂ képletű csoport;
 R_3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy aminocsoport;
 R_4 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, halogénatom vagy aminocsoport és
 A jelentése valamely (A') vagy (A'') általános képletű csoport, ahol
 R_5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoil- vagy 4-metil-benzoil-csoport;
 R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, fenilcsoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
 R_7 és R_8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy halogénatom;
 R_9 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
 R_{10} és R_{11} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy halogénatom;
 m értéke 0 vagy 1;
 n értéke 2-10;
 azzal a feltétellel, hogy R_1 és R_2 egyidejűleg nem képviselhet hidroxi-csoportot vagy egyidejűleg nem képviselhet $-C(O)OR$ képletű csoportot]
 és az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag alkalmas bázissal képezett sói, valamint az R helyén $-(CH_2)_nN$ (kis szénatomszámú alkil)₂ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy
 a) valamely (III) általános képletű vegyületet – a képletben R_6 , R_7 , R_8 és n jelentése a tárgyi kör szerinti és X brómatomot vagy metán-szulfonil-oxi-csoportot jelent –, vagy valamely (XXXVI) általános képletű vegyületet, amelyben R_9 , R_{10} , R_{11} , m és n jelentése a tárgyi kör szerinti és X brómatomot vagy metán-szulfonil-oxi-csoportot jelent –, valamely (XXXIII) általános képletű vegyületet reagáltatunk – a képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti, és R'_1 hidrogénatomot vagy kis

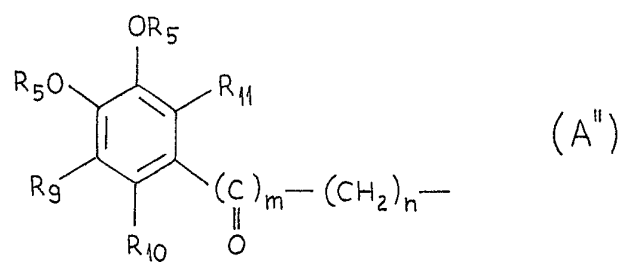
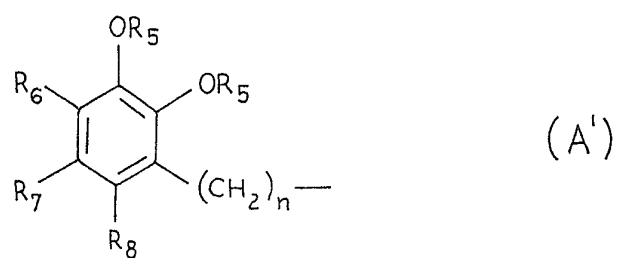
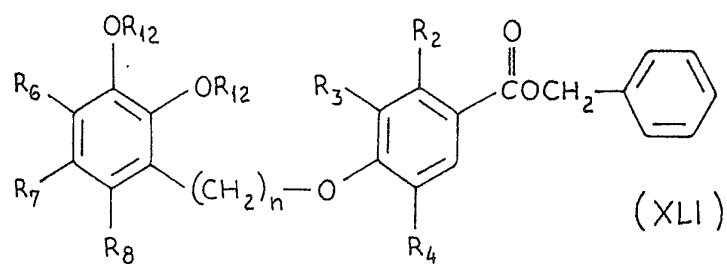
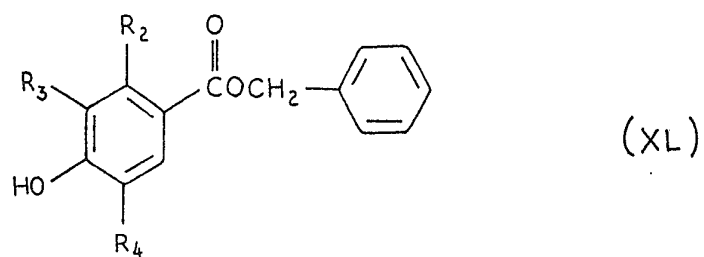
31

4-[6-(2,3-dihidroxi-4-metil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{4-(2,3-dihidroxi-4-(2-metil-propil)-fenil)-butoxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[6-(2,3-dihidroxi-5,6-dimetil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[5-(5-klór-2,3-dihidroxi-fenil)-pentil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[6-(2,3-dihidroxi-6-fluor-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[4-(2,3-dihidroxi-4-ciklohexil-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{4-[2,3-dihidroxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{8-[2,3-dihidroxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-oktil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{4-[2,3-dihidroxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{8-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-oktil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[4-(2,3-dihidroxi-fenil)-butoxi]-3,5-dipropil-2-hidroxi-benzoészav;
 4-{4-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-butoxi}-3,5-dipropil-2-hidroxi-benzoészav;
 4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoészav;
 4-{6-[2,3-bisz(acetil-oxi)-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 2-acetiloxi-4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-benzoészav;
 4-{6-[2,3-bisz(4-metil-benzil)-oxi]-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 1-(2-hidroxi-4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-3-propil-fenil)-etanon;
 1-(2-hidroxi-4-[8-(2,3-dihidroxi-6-fluor-fenil)-oktil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon;
 1-(2-hidroxi-4-[6-(6-klór-2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon;
 1-(2-hidroxi-4-[6-(5,6-diklór-2,3-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon;
 1-(2-hidroxi-4-[6-(2,3-dihidroxi-4,5,6-triklór-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-etanon;
 5-(6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi)-2-hidroxi-benzoészav;
 4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-benzoészav;
 4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav-etil-észter;
 4-{6-[2,3-dihidroxi-4-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav-metil-észter;
 4-[8-(3,4-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav-etil-észter;
 4-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-benzoészav;
 4-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoészav;
 4-[8-(3,4-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-benzoészav;
 3-[8-(3,4-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-benzoészav;

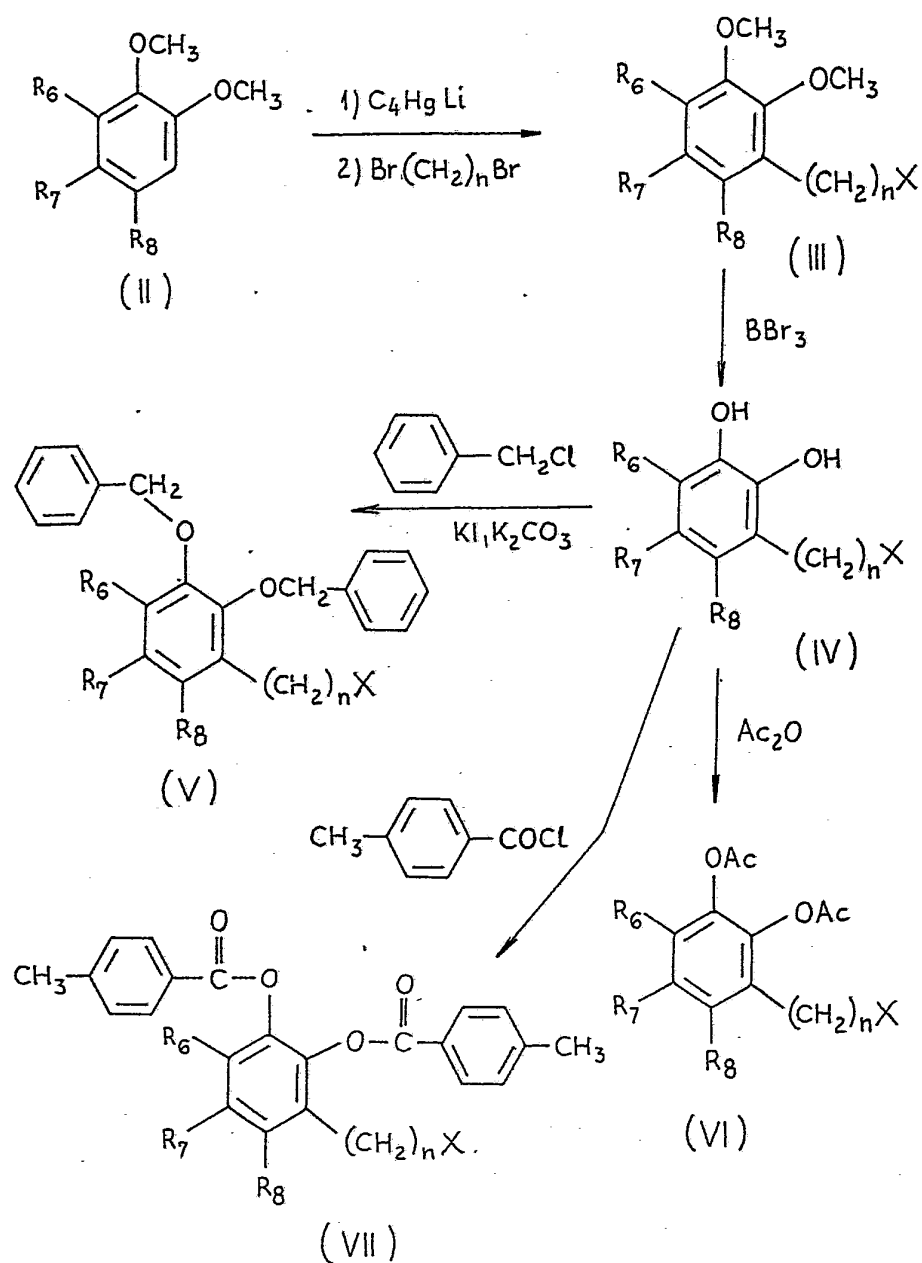
5-[8-(3,4-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-2-hidroxi-benzoészav;
 4-[8-(3,4-dihidroxi-fenil)-8-oxo-oktil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 5 4-{[4-(3,4-dihidroxi-fenil)-4-oxo-butil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[6-(3,4-dihidroxi-5-fluor-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[6-(3,4-dihidroxi-6-fluor-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 10 4-[6-(3,4-dihidroxi-6-klór-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{4-[3,4-dihidroxi-5-(1-metil-etil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 15 4-{[4-[3,4-dihidroxi-5-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-butoxi]-2-hidroxi-benzoészav;
 4-{6-[3,4-bisz(acetil-oxi)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 2-acetiloxi-4-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-benzoészav;
 20 4-{[4-(3,4-dihidroxi-5-(1-metil-etil)-fenil)-4-oxo-butil]-2-hidroxi-benzoészav;
 4-{6-[3,4-dihidroxi-2-(1-metil-etil)-fenil]-hexil-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 25 4-{[4-(3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-butil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-[4-(3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-fenil)-butoxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 4-{[6-(3,4-dihidroxi-2,5,6-trimetil-fenil)-6-oxo-hexil]-oxi}-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 30 4-[6-(3,4-dihidroxi-2,5,6-trimetil-fenil)-hexil-oxi]-2-hidroxi-3-propil-benzoészav;
 1-(2-hidroxi-4-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-1-etanon;
 35 1-(2-hidroxi-4-[8-(3,4-dihidroxi-fenil)-oktil-oxi]-3-propil-fenil)-1-etanon;
 1-(2-hidroxi-4-[6-(3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-1-etanon;
 1-(2-hidroxi-4-[6-(3,4-dihidroxi-6-klór-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-1-etanon;
 40 1-(2-hidroxi-4-[6-(3,4-dihidroxi-2-klór-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-1-etanon;
 1-(2-hidroxi-4-[6-(3,4-dihidroxi-6-fluor-fenil)-hexil-oxi]-3-propil-fenil)-1-etanon
 45 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
 (Elsőbbség: 1987. 10. 01.)
 9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület vagy egy R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület gyógyászatiilag alkalmas bázzissal képezett sóját vagy egy R helyén $-(CH_2)_n-N$ (kis szénatomszámú alkil)₂ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját mint hatóanyagot inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk.
 (Elsőbbség: 1988. 07. 22.)
 60



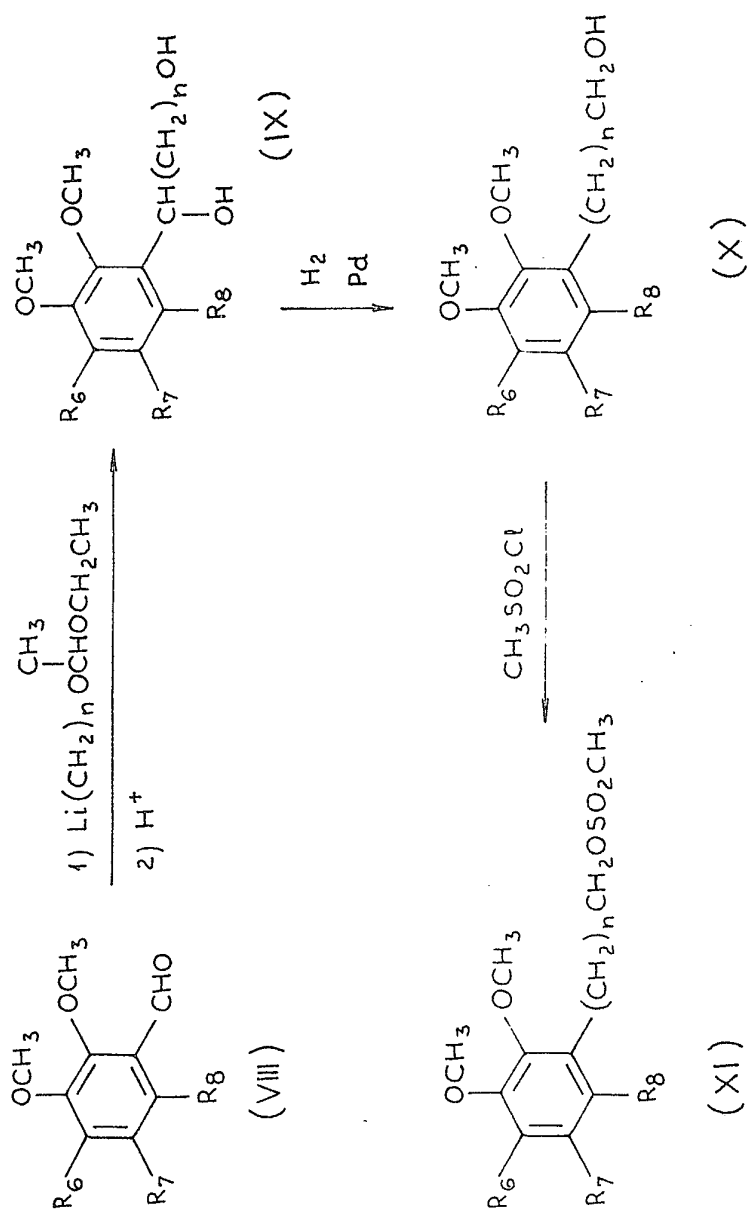




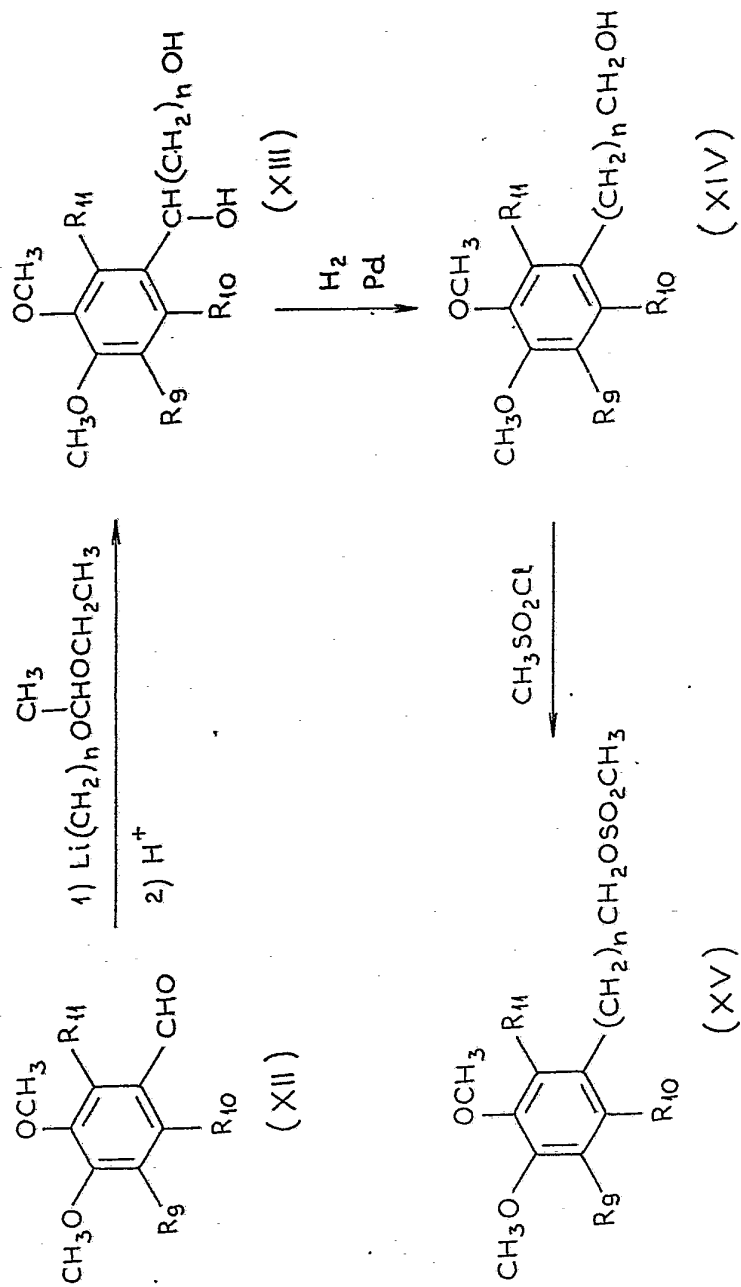
I. reakciósema



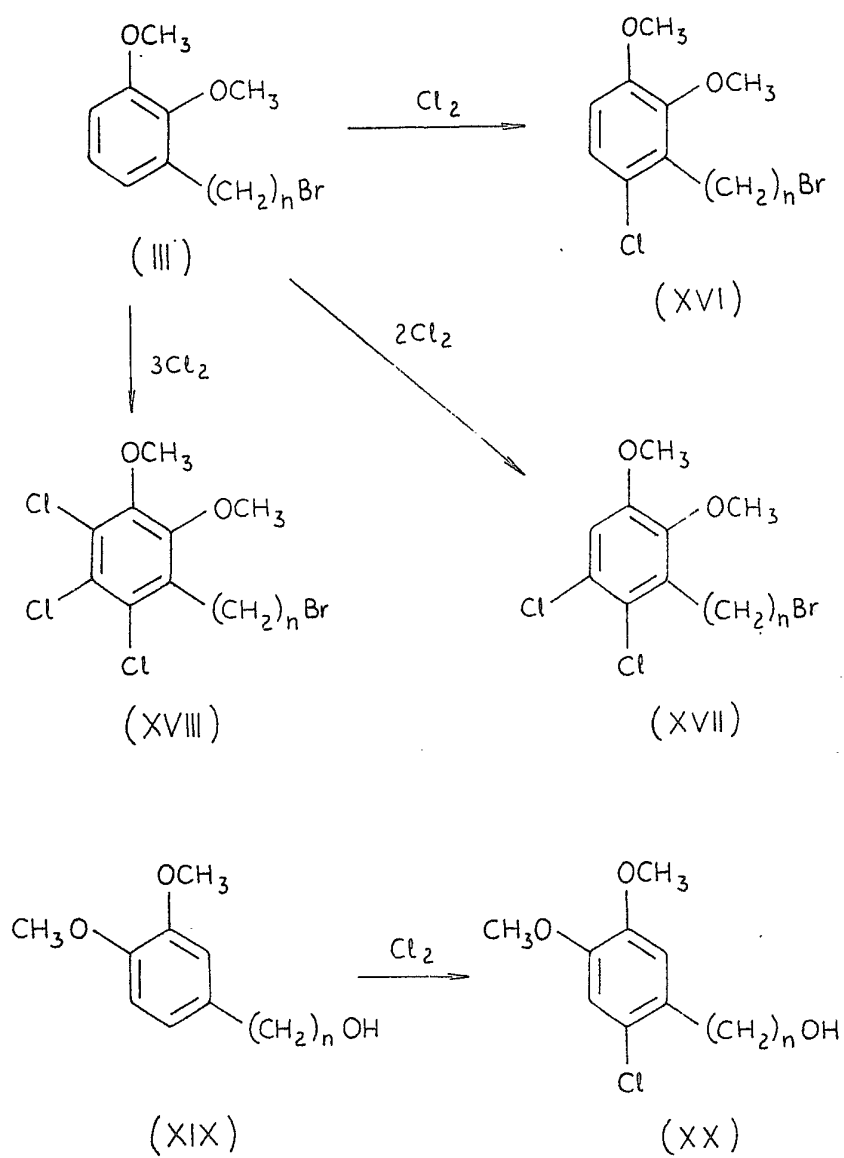
II. reakciósema



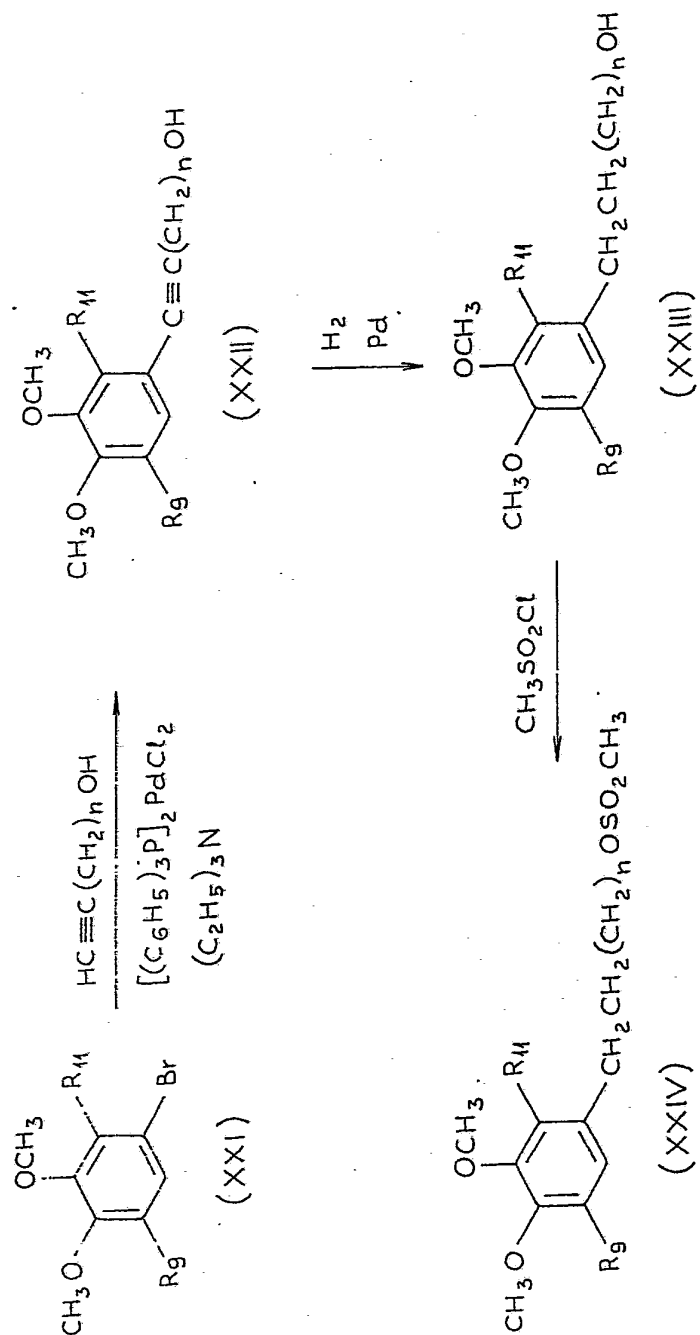
III. reakcióséma



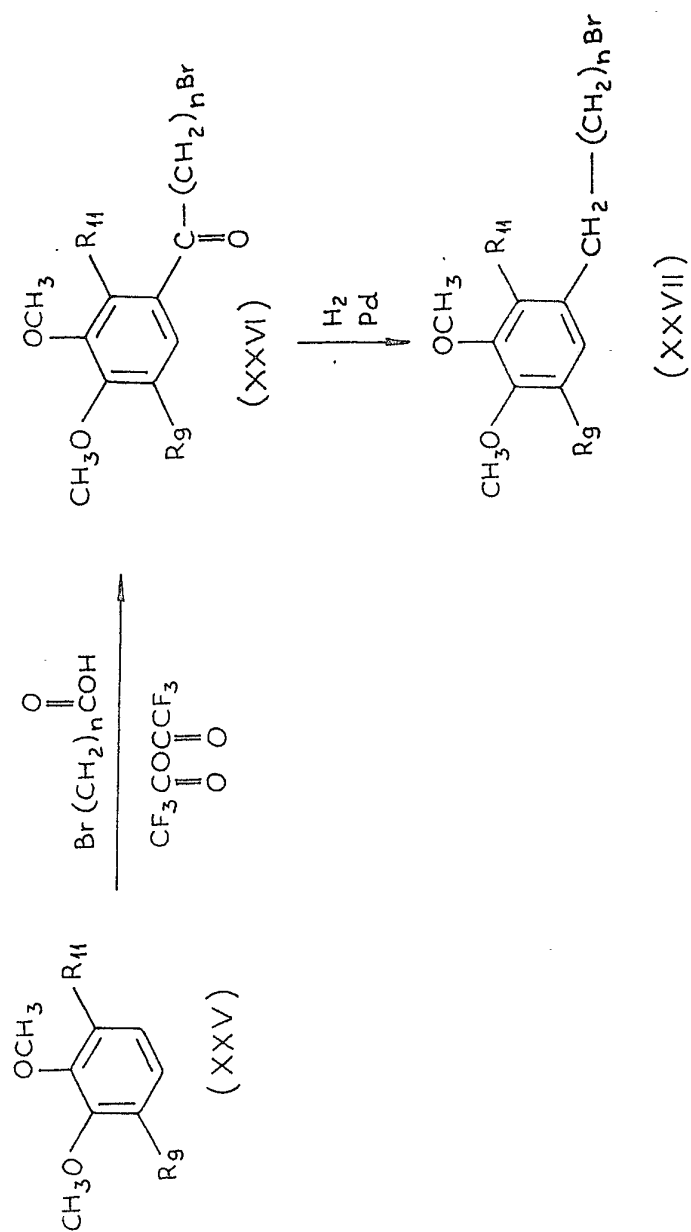
IV. reakciósema



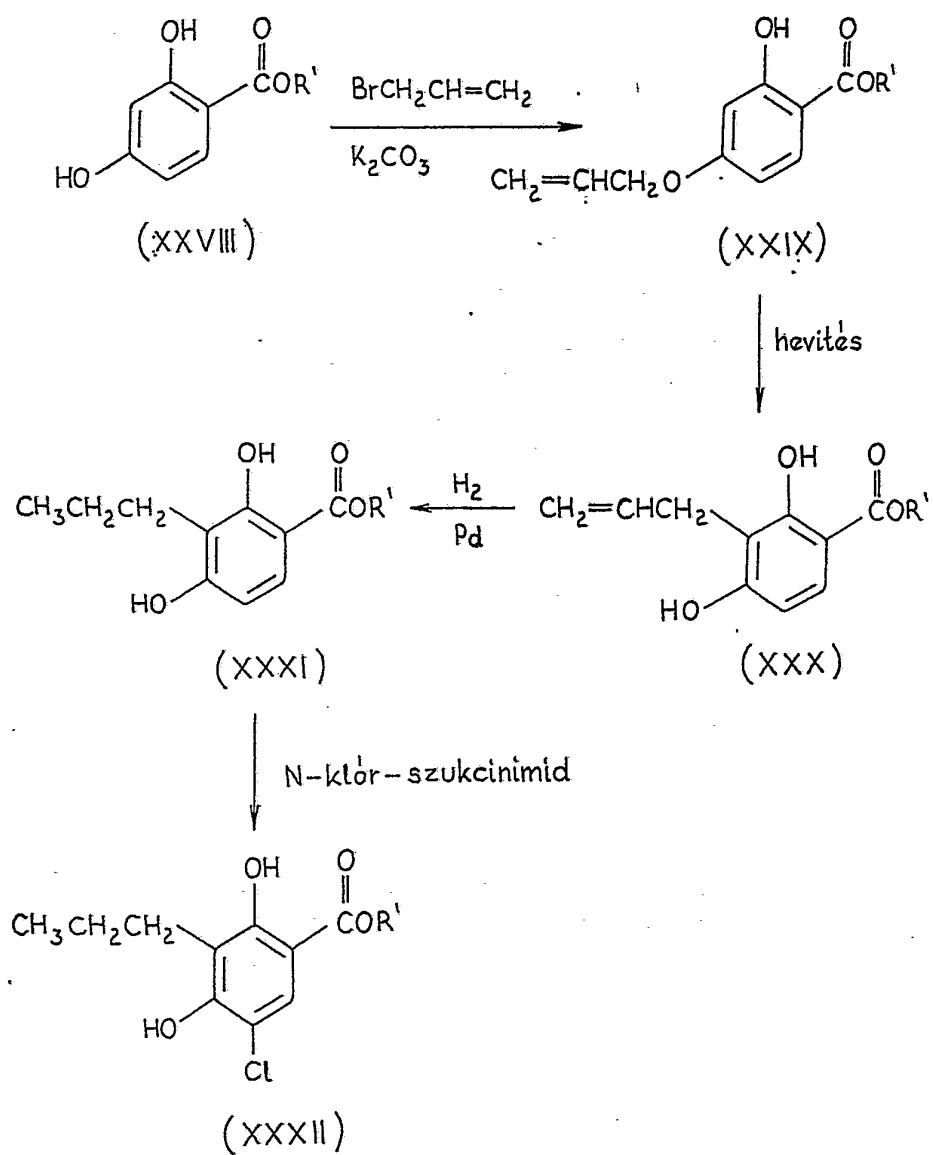
V. reakciósema



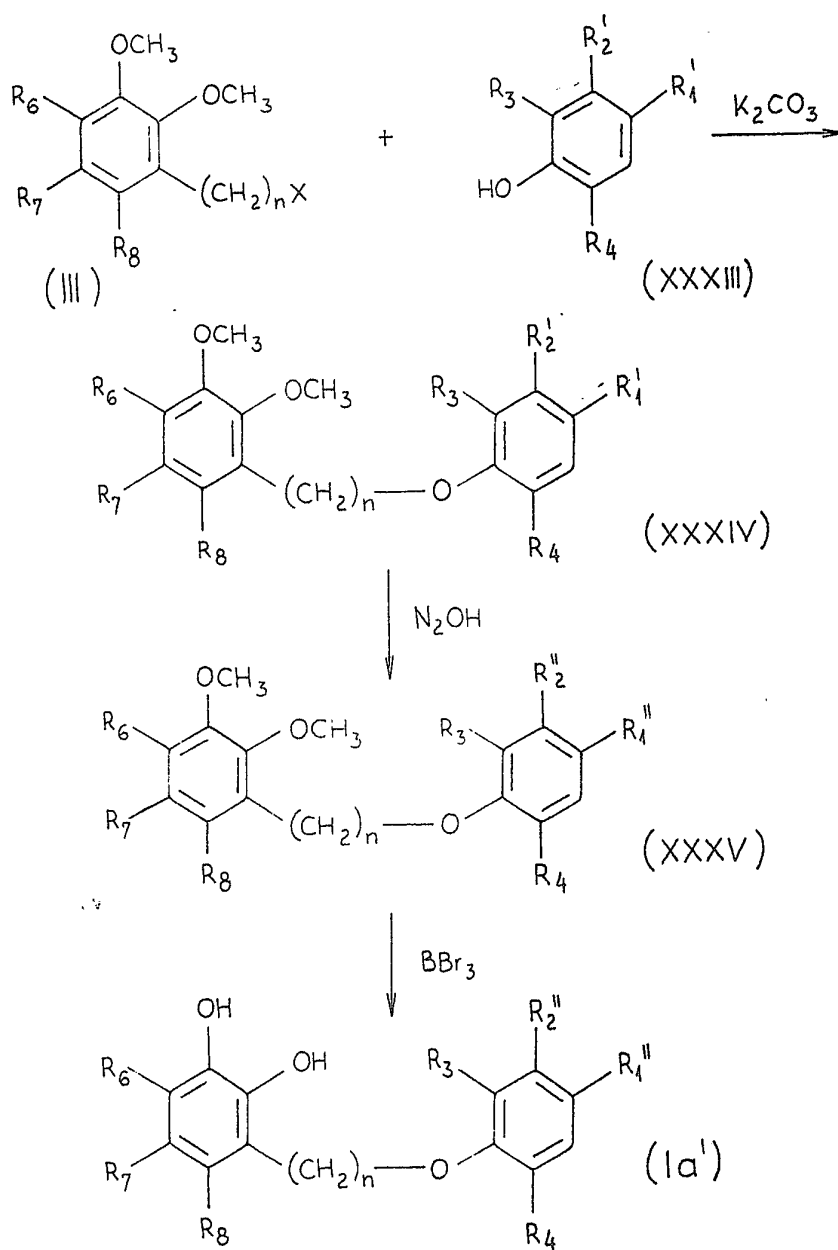
VI. reakcióséma



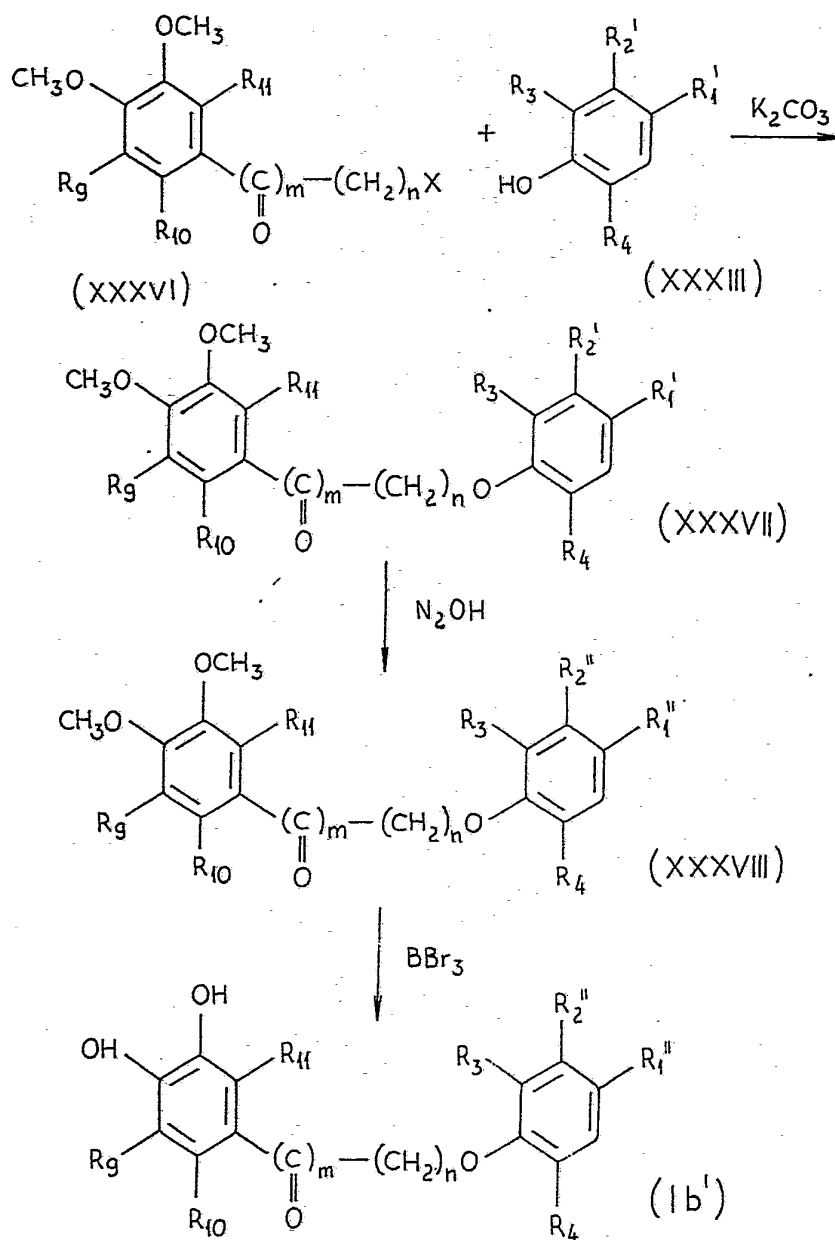
VII. reakciósema



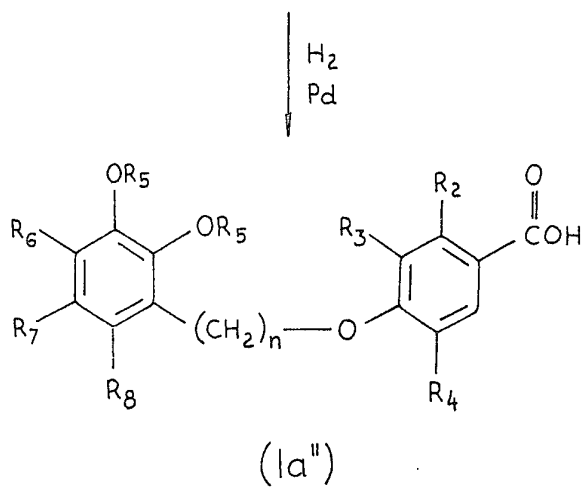
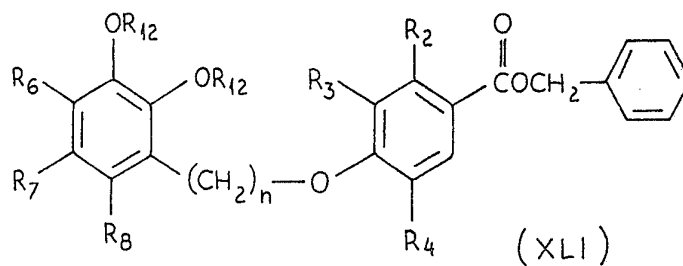
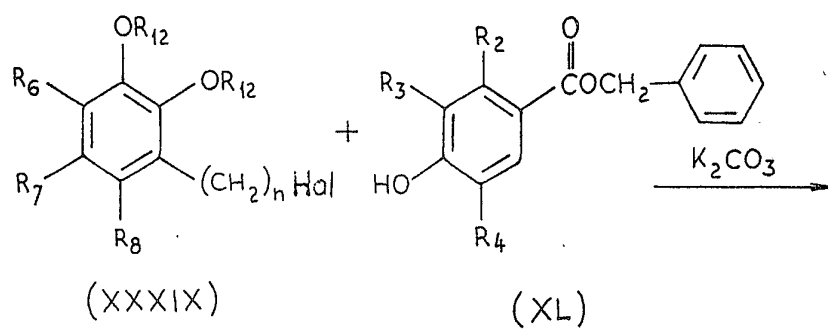
VIII. reakciósema



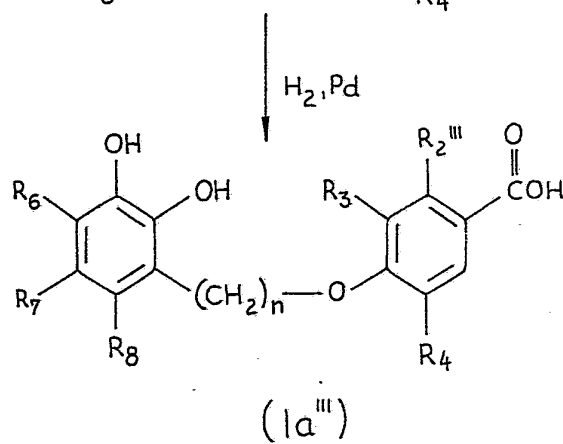
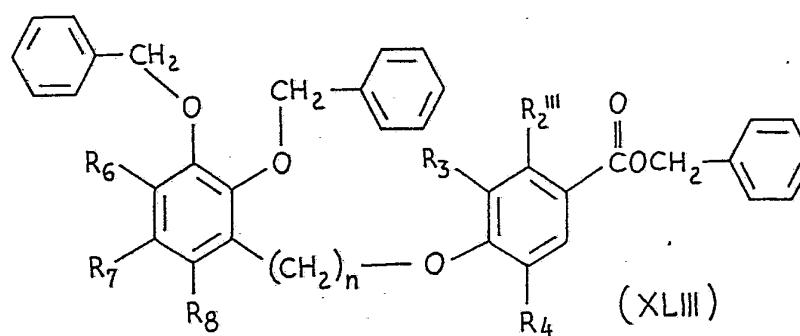
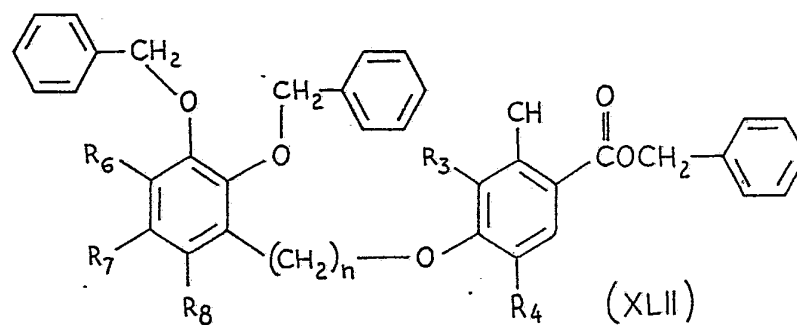
IX. reakciósema



X. reakciósema



XI. reakciósema



XII. reakciósema

