

3800/90

1701

51.692/BE

58741

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

Eljárás 7-oxabicycloheptán-imidazol <sup>ok</sup> prostaglandin-analóg  
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására  
E.R. Squibb and Sons, Inc., PRINCETON, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 06. 11.

Elsőbbsége: 1989. 06. 12. (364,408),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány az (I) általános képletű, új 7-oxa-  
bicycloheptán-imidazol <sup>ok</sup> prostaglandin-analóg előállítására  
vonatkozik. A képletben  
m, n és p <sup>értéke</sup> 1-3,

R karboxi-, alkoxi-karbonil-, alkálifém-karboxilato-,

5-tetrazolilcsoport vagy  $-CONHSO_2R_2$ ,

A hidroximetil- <sup>ok</sup> vagy karbonilcsoport vagy  $-CO-NR_3$  vagy  
egyéb <sup>ok</sup> kötés;

R<sub>1</sub> hidrogénatom, alkil-, aril- vagy cikloalkilcsoport.

A vegyületek kardiovaszkuláris hatásúak.

*Belöb*

I ✓

3800/90

1731

S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.  
TELEFON: 153-3733

54.692/BE

9  
58741

KÖZZÉTÉTELI  
FÉLDÁNY

MS2051 C07D 493/08  
AGIK 31/415

Eljárás 7-oxabicycloheptán-imidazol prostaglandin-analógok  
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

E.R. Squibb and Sons, Inc., PRINCETON, New Jersey,  
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

STEIN Philip David, PRINCETON,

HALL Steven Edward, TRENTON,

New Jersey, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 06. 11.

Elsőbbsége: 1989. 06. 12. (364,408),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány új 7-oxabicycloheptán-imidazol prosztaglandin analógok előállítására vonatkozik, amelyek kardiovaszkuláris szerek, és például trombotikus és/vagy érgörcs-megbetegedések kezelésére használhatók. A vegyületek az (I) általános képletnek megfelelő szerkezetűek, beleértve annak összes sztereoizomerjét - a képletben

- m            értéke 1, 2 vagy 3;
- n            értéke 1, 2 vagy 3; és
- p            értéke 1, 2 vagy 3;
- R            karboxilcsoport, kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, alkálifém-karboxilátocsoport,  $-\text{CONHSO}_2\text{R}_2$  általános képletű csoport, amelyben  $\text{R}_2$  kevés szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport; vagy 5-tetrazolil-csoport;
- A            hidroximetil- vagy karbonilcsoport vagy  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)$  - általános képletű csoport, amelyben  $\text{R}_3$  hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport; vagy egyszeres vegyértékkötés; és
- $\text{R}_1$            hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, arilcsoport vagy cikloalkilcsoport;  $\text{R}_1$  csak akkor jelenthet hidrogénatomot, ha A vegyértékkötést jelent.

Igy a találmány szerint előállított vegyületek az(IA), (IB), (IC) és (ID) általános képletnek megfelelő típusokba sorolhatók.

A "kevés szénatomos alkilcsoport" vagy "alkilcsoport" a leírásban legfeljebb 12 szénatomos, előnyösen 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncu csoportokat, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, izobutil-, pentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, 4,4-dimetil-pentil-, oktil-, 2,2,4-trimetil-pentil-, nonil-, decil-, undecil- vagy dodecilcsoportot, ezek különböző elágazó láncu izomerjeit jelenti, valamint olyan csoportokat, amelyekben 1, 2 vagy 3 halogénatom, arilcsoport, alkil-aril-csoport, halogén-aril-csoport, cikloalkilcsoport vagy alkil-cikloalkil-csoport szubsztituens található.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés 3-12 szénatomos, előnyösen 3-8 szénatomos telített gyűrűs szénhidrogéncsoportot, így ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklodecil- és ciklododecilcsoportot jelent, amelyek bármelyike 1 vagy 2 halogénatommal, 1 vagy 2 kevés szénatomos alkilcsoporttal és/vagy 1 vagy 2 kevés szénatomos alkoxicssoporttal helyettesítve lehet.

Az "arilcsoport" 6-10 szénatomos monociklusos vagy biciklusos aromás csoport, így például fenilcsoport vagy naftilcsoport. Az aril-, fenil- vagy naftilcsoportok közé tartozhatnak helyettesített aril-, helyettesített fenil- vagy helyettesített naftilcsoportok, amelyek a fenil- vagy naftilrészben 1-2 kevés szénatomos alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogén-, így klór-, bróm- vagy fluoratom-

mal, kevés szénatomos alkoxicsoporttal, alkil-tio-csoporttal, alkil-szulfonil-csoporttal és/vagy alkil-szulfonil-csoporttal helyettesítve lehetnek.

Az "aralkilcsoport", "aril-alkil-csoport" vagy "aril-(keves szénatomos)-alkil-csoport" kifejezések olyan kevés szénatomos alkilcsoportokra vonatkoznak, amelyeket az előzőekben már említettünk, és amelyek arilcsoport helyettesítőt tartalmaznak, ilyen például a benzilcsoport.

A "keves szénatomos alkoxicsoport", "alkoxicsoport" vagy "aralkoxicsoport" kifejezés az előzőekben meghatározott olyan kevés szénatomos alkil-, alkil- vagy aralkil-csoportokra utal, amelyek oxigénatomhoz kapcsolódnak.

A "halogénatom" klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom lehet, amelyek közül a klóratom az előnyös.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösök azok, amelyekben m értéke 2, n értéke 1, p értéke 1, R karboxicsoport, A hidroximetil-csoport, karbonilcsoport, egyszeres vegyértékkötés vagy -CO-NH-csoport és R<sub>1</sub> cikloalkil-alkil-csoport vagy hidrogénatom, és az -A-R<sub>1</sub> helyettesítő az imidazolgyűrű 4-es helyzetébe kapcsolódik.

A találmány szerinti különböző vegyületeket az alábbiakban ismertetett módon állíthatjuk elő.

Az A helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekhez úgy jutunk, hogy az (A) képletű imidazol-alkohol-hidrokloridot hidroxiformában lévő

anioncserélő gyantaoszlopon átengedve semlegesítjük, ekkor a (B) képletű szabad bázist kapjuk. A (B) képletű szabad bázist azután közömbös szerves oldószerben, például dioxánban, benzolban vagy metilén-kloridban oldjuk, és közömbös atmoszférában mangán-dioxiddal vagy bárium-manganáttal kezelve oxidáljuk, így a (C) képletű aldehid képződik.

A (C) képletű aldehidet (D) általános képletű Grignard-reagenssel reagáltatjuk, amelyet úgy állítunk elő, hogy az (E) általános képletű bromidot megfelelő közömbös oldószerben, így tetrahydrofuranban vagy dietil-éterben oldva magnézium-forgács közömbös oldószerrel, így tetrahydrofuranal vagy dietil-éterrel készült szuszpenziójához adjuk keverés közben; az (E) és (C) vegyületeket kb. 1,5:1 és kb. 5:1 közötti arányban alkalmazzuk, így (F) általános képletű alkoholt kapunk.

Az (F) képletű általános alkoholt valamely védés-re alkalmas vegyülettel, így például klór-dimetil-terc-butil-szilánnal reagáltatjuk amin bázis, például trietil-amin és valamely közömbös szerves oldószer, így dimetil-formamid vagy metilén-klorid jelenlétében, a szokásos módon, ekkor a (G) általános képletű védett vegyülethez jutunk, amelyben Pro védőcsoportot jelent.

Az alkalmas, az (F) általános képletű alkohol védésére használható vegyületek közül a klór-dimetil-hexil-szilánt, a klór-dimetil-terc-butil-szilánt vagy a terc-

-butil-klór-difenil-szilánt említhetjük a korlátozás szándéka nélkül.

A védett (G) általános képletű alkohol közömbös oldószerrel, például dimetil-szulfoxiddal készült oldatát bázissal, például nátrium-hidriddel, adott esetben valamely közömbös hordozó, például ásványi olaj jelenlétében, vagy litium-diizopropil-amiddal tetrahydrofuranban vagy hexánban reagáltatjuk. A kapott oldathoz (H) általános képletű tozilátot adunk, amelyet a 4 663 336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítunk elő; a (H) és (G) általános képletű vegyületeket kb. 1:1 és kb. 0,2:1 közötti arányban alkalmazzuk, így (II) általános képletű vegyület képződik.

A (II) általános képletű vegyületről ismert módon, például alkoholos, így metanolos oldatban, közömbös atmoszférában, például argon alatt, acetyl-kloriddal eltávolítjuk a védőcsoportot, és a megfelelő, (IE) általános képletű alkoholhoz jutunk.

Az A helyén karbonilcsoportot tartalmazó vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy az (IE) általános képletű alkohol-észtert dioxánban vagy benzolban oldjuk és közömbös atmoszférában, például argonban, 20° és 125°C közötti hőmérsékleten valamely oxidálószerrel, például aktivált mangán-dioxiddal állílosan oxidáljuk, így a találmány szerinti (IF) általános képletű észterhez jutunk.

A találmány szerinti olyan vegyületeket, amelyekben A egyszeres vegyértékkötés és  $R_1$  hidrogénatomtól eltérő jelentésű, úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű imidazol és a (H) általános képletű tozilátot közömbös szerves oldószerben, például vízmentes dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy hexametil-foszforsav-triamidban kb.  $20^\circ$  és kb.  $125^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten melegítjük; a (J) és (H) általános képletű vegyületeket kb. 1:1 és kb. 5:1 közötti arányban alkalmazzuk, így a találmány szerinti (IG) általános képletű észtert kapjuk.

Az A helyén egyszeres vegyértékkötést és  $R_1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó, találmány szerinti vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (H) általános képletű tozilátot és imidazol közömbös szerves oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy hexametil-foszforsav-amidban, közömbös atmoszférában, például argonban, kb.  $20^\circ$  és kb.  $125^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten reagáltatjuk; a (H) általános képletű vegyületet és az imidazol kb. 1, 1:1 és kb. 0, 17:1 közötti molarányban alkalmazzuk, így az (IH) általános képletű, találmány szerinti észterhez jutunk.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyekben A  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_2)-$  általános képletű csoport, (K) képletű imidazol-karbonsavból kiindulva állíthatjuk elő, amelyet először közömbös szerves oldószerben, például dimetil-for-



mamidban egy, a karboxicsoport aktiválására alkalmas reagenssel, például 1,1'-karbonil-diimidazollal, majd az (L) általános képletű amin-sóval reagáltatunk tercier amin bázis, például trietil-amin jelenlétében, így az (M) általános képletű amid keletkezik. Ezt az amidot azután a (H) általános képletű toziláttal kondenzáljuk, kb. 1:1 és kb. 0,2:1 mólarányban alkalmazva a (H) és (M) általános képletű vegyületeket, bázis, például nátrium-hidrid, litium-diizopropil-amid vagy kálium-terc-butoxid jelenlétében, közömbös oldószerben, például dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban vagy hexametil-foszforsavamidban kb. 20° és kb. 125°C közötti hőmérsékleten, így (IJ) általános képletű vegyületet kapunk.

Az (IE), (IF), (IG), (IH) és (IJ) általános képletű észtereket a megfelelő savakká, azaz (IK) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, oly módon, hogy az észtereket bázissal, például litium-hidroxiiddal, nátrium-hidroxiiddal vagy kálium-hidroxiiddal kezeljük, ekkor a megfelelő sók képződnek, amelyekből savval, például hig sósavval vagy oxálsavval végzett semlegesítéssel a találmány szerinti savakhoz jutunk.

Az R helyén  $-\text{CONHSO}_2\text{R}_2$  általános képletű csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületeket, azaz az (IL) általános képletű vegyületeket úgy kapjuk, hogy az (IK) általános képletű savat (P) általános képletű szulfonamiddal

reagáltatjuk kapcsoló ágens, például karbonil-diimidazolal vagy etil-3-(3-dimetil-amino)-propil-karbodiimid (WSC) és 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében, közömbös atmoszférában, például argon alatt, a(P) és (IK) általános képletű vegyületeket kb. 0,8:1 és kb. 1,2:1 közötti mólarányban alkalmazva, amikor is (IL) általános képletű szulfonamid képződik.

A találmány szerinti olyan vegyületeket, amelyekben R 5-tetrazolilcsoportot jelent, azaz (IM) általános képletű vegyületet az előzőekben ismertetett módon állíthatunk elő, azzal az eltéréssel, hogy a (H) általános képletű vegyület helyett (H') általános képletű vegyületet alkalmazunk, és így (IN) általános képletű védett tetrazolt kapunk, amelyből azután a szakember számára ismert módon eltávolítva a védőcsoportot (IM) általános képletű vegyülethez jutunk. A kiindulási (H') általános képletű tozilátot a (III) általános képletű alkoholból a 4 663 336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírt módon kapjuk úgy, hogy egy védőcsoport bevitelére alkalmas szerrel, például Halogén-CH<sub>2</sub>O-alkil általános képletű vegyülettel bázis, így kálium-karbonát vagy nátrium-hidrid jelenlétében reagáltatjuk. A képződött (IIIA) általános képletű tetrazolt védett, adott esetben lánchosszabbítással (IIIB) általános képletű alkohollá alakíthatjuk, a 4 663 336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon. A (IIIB)

általános képletű alkoholból p-toluolszulfonil-kloriddal, közömbös oldószerben, például metilén-kloridban és egy amin, például piridin jelenlétében elkészítjük a (H') általános képletű tozilátot.

A kiindulási (J) általános képletű imidazolt, amelyben A az imidazolgyűrű 4-es vagy 5-ös helyzetében kapcsolódik, a (Q) általános képletű vegyületből kiindulva állíthatjuk elő, oly módon, hogy az oxalil-kloriddal a kiindulási anyagot a megfelelő savkloriddá alakítjuk. Ezt az (R) általános képletű savkloridot ciano-trimetil-szilánal közömbös atmoszférában, így például argonban, kb. 20° és kb. 150°C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, így az (S) általános képletű nitrilt kapjuk. Az (S) általános képletű nitrilt redukтив körülmények között acilezzük, azaz aktivált cinkpor ecetsavanhidriddel és ecetsavval készült szuszpenziójával reagáltatjuk közömbös atmoszférában, például argonban kb. 0° és kb. 75°C közötti hőmérsékleten, így (T) általános képletű vegyület keletkezik, amelyet közömbös atmoszférában, például argonban sósavval kezelve hidrolizálunk, így az (U) általános képletű amin-hidrokloridot kapjuk. Ezt az amin-hidrokloridot kálium-tiocianát vizes oldatával kb. 20° és kb. 100°C közötti hőmérsékleten reagáltatva ciklizáljuk; az (U) általános képletű vegyületet és a kálium-tiocianátot kb. 1:1 és kb. 0,25:1 közötti molarányban alkalmazzuk, ekkor (W) általános képletű imidazol-tiol kép-

zódik. Ezt a tiolt Raney-nikkelrel vagy más redukálószerrel közömbös szerves oldószerben, például metanolban vagy etanolban, közömbös atmoszférában, így például argonban, kb. 20° és kb. 90°C közötti hőmérsékleten reagáltatva deszulfuráljuk, és így a (J) általános képletű kiindulási imidazolhoz jutunk.

Az olyan (J) általános képletű kiindulási imidazol, amelyben A a gyűrű 2-es helyzetében kapcsolódik, úgy állíthatjuk elő, hogy az (X) általános képletű védett imidazol erős bázissal, például n-butil-litiummal kezeljük közömbös oldószerben, például tetrahydrofuranban, és az így kapott aniont egy (Y) általános képletű alkilezőszerrel reagáltatjuk, amelyben Hal bromid-, jodid- vagy alkil-szulfonát-csoport. A képződött (Z) általános képletű imidazolból a szokásos körülmények között távolítjuk el a védőcsoportot.

A találmány szerinti vegyületek négy aszimmetriacentrumot tartalmaznak, amelyeket az (I) általános képletben csillagokkal jelöltünk. Nyilvánvaló azonban, hogy a további képletek, amelyekben nincsenek csillagokkal jelölt atomok, szintén az összes lehetséges izomert képviselik. Minden különböző sztereoizomer forma a találmány körébe tartozik.

A találmány szerinti vegyületek sztereoizomer formái, nevezetesen a cisz-exo-, cisz-endo és minden

transz-forma és sztereoizomer pár előállítható a 4 143 054 számú amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírásban szereplő kiindulási anyagok felhasználásával és az ismertett eljárások követésével. Ilyen sztereoizomerek példaként említhetjük az (Ia), (Ib), (Ic) és (Id) általános képletű vegyületeket. Minden találmány szerinti vegyület magját (a) képlettel jelöljük az egyszerűség kedvéért; az is megfelelő lenne, ha a találmány szerinti vegyületek magját a (b) képlettel jelölnénk.

A találmány szerinti vegyületek tromboxán receptor antagonisták, és mint ilyenek a tromboxán receptor által közvetített folyamatok gátlóiként, valamint tromboxán szintetáz gátlóként használhatók. A "tromboxán receptor antagonista" kifejezés tromboxán A<sub>2</sub> receptor antagonista, tromboxán A<sub>2</sub> antagonista, tromboxán A<sub>2</sub>/prostaglandin endoperoxid antagonista, TP-receptor antagonista és tromboxán antagonista hatású vegyületeket jelöl.

A találmány szerinti vegyületek trombotikus érelzáródásos megbetegedések, így például artériás trombózis, beleértve a koszorúér, agy-, szem-, máj-, bál-, vese- és perifériás artériák trombózisát, ér- vagy szervátültetéskor keletkező rendellenességek, instabil angina, átmeneti isémiás rohamok vagy időszakos sántítás megelőzésére vagy kezelésére használhatók. Alkalmask lehetnek az ér diagnosztikai vagy terápiás eljárások, például endarterektómiás

vagy angiográfiás vizsgálat során keletkezett sérülést követő trombózis megelőzésére. A vegyületek a vérlemezkék fogyasztásával és/vagy aktiválásával jellemezhető rendellenességek, így vérlemezke aktiválás, diszfunkció és vagy s testen kívüli cirkuláció alatt radiográfiás kontrasztanyagok alkalmazása miatti veszteség, trombolitikus trombocitopenia purpura, szórt intravaszkuláris koaguláció, purpura fulmináns, hemolitikus transzfúziós reakció, hemolitikus urémiás szindróma, szisztémás lupus, ciklosporin által indukált renális toxicitás, pulmonális magas vérnyomás, a dialízis mellékhatásai vagy alhasi aorta aneurizma reparálás, emellett vénás trombózis vagy embólia, így tüdőembólia, mélyvénás trombózis, máj-véna trombózis és renális vénatrombózis kezelésére is használhatók lehetnek.

A találmány szerinti vegyületek használhatók artériás vagy vénás érszűkület gátlására. Ennek megfelelően hasznosak lehetnek instabil anginával, krónikus stabil anginával, és variánsával járó érszűkület, Prinzmetal-féle angine, Raynaud szindróma migrénes fejfájás, koronáriás, agy-, szem-, máj-, bél-, vese-, perifériás artériák érgöröcsének vagy érátültetések esetén a sebészeti beavatkozással kapcsolatos érsérülés vagy trauma megelőzésében. A terhesség alatti magas vérnyomás, a hepato-renális szindróma és a pulmonális magas vérnyomás további példái azoknak az érszűkületes rendellenességeknek, amelyek a jelen találmány sze-

rinti vegyületekkel kezelhetők.

A találmány szerinti vegyületek például a hörgőszűkület, azaz a légutak hiperérzékenysége, allergiás hörgőgörcs, asztma és a környezet, fertőzés, egészségre ártalmas vagy mechanikai ingerek által kiváltott hörgőszűkület gátlására használhatók.

A különböző szövetek, így a szívizom, bőr, agy, bél vagy vese szöveteinek isémiás vagy reperfuziós sérülésének gátlására is alkalmasak a találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy az éráram helyreállítására szolgáló más szerkekkel együtt. Ezek a vegyületek például alkalmasak lehetnek posztisémiás miokardiális funkció javítására és a miokardiális infarktus méretének csökkentésére. A diagnosztikai vagy terápiás eljárás alatt bekövetkezett csökkent véráramlás által okozott isémia szempontjából is kedvező lehet ezen vegyületekkel való kezelés, például ezek lecsökkentik a "bypass" műtét után megfigyelt szívizomsokkot. Emellett használhatók lehetnek az elektromos áram által okozott szövetsérülés csökkentésére is.

A találmány szerinti vegyületek más esetekben, például égések, diabeteszes retinopátia és késleltetett diszkinézia megelőzésére vagy kezelésére is alkalmasak lehetnek. A vegyületek potenciálhatják a diuretikumok által okozott diurézist.

A találmány szerinti tromboxán receptor antago-

nisták emellett trombolitikus szerekkel, például t-PA-val, sztreptokinázzal, urokinázzal, prourokinázzal, vagy anizolezett plazminogén-sztreptokináz aktivátor komplexszel (APSAC) együtt használhatók a miokardiális infarktus 6 óráján belül. Ilyen esetben a trombolitikus szert a szokásosan alkalmazott mennyiségben, például a Physicians' Desk Reference-ben megadott, a poszt-isémiás miokardiális sérülés csökkentésére alkalmas mennyiségben adagoljuk.

A fenti betegségeken szenvedő emlősöknek, így például embereknek, macskáknak, kutyáknak és hasonlóknak a találmány szerinti vegyületeket orálisan vagy parenterálisan adhatjuk be, és a hatásos mennyiség kb. 0,1 és kb. 100 mg/kg, előnyösen kb. 0,1 mg és kb. 50 mg/kg, leginkább kb. 2 és kb. 25 mg/kg között (vagy kb. 5 és 2500 mg, előnyösen kb. 10 és 2000 mg között) változik egyetlen dózisban vagy napi 2-4 dózissal osztva.

A hatóanyagot készítményben, például tablettában, kapszulában, oldatban vagy szuszpenzióban alkalmazhatjuk, amely kb. 5 és kb. 500 mg/egységdózis (I) általános képletű vegyületek keverékét tartalmazza, vagy topikális formában seb gyógyítására (0,01-5 tömeg% (I) általános képletű vegyület, napi 1-5 kezelés). A készítmények a szokásos módon fiziológiásan elfogadható hordozókat vagy vivőanyagokat, segédanyagot, kötőanyagot, konzerválószeret, stabilizálószeret, izanyagot, stb. tartalmazhatnak, vagy topikális hordozóval,



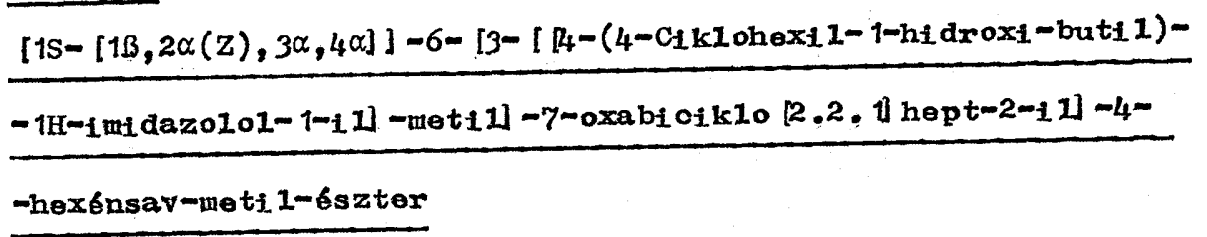
például Plastibase-zal (polietilénnel gélesített ásványolajjal) készülhetnek, ahogy az a gyógyszerészeti gyakorlatban elfogadott.

Mint már korábban utaltunk rá, a találmány szerinti bizonyos vegyületek közbenső termékként is szolgálhatnak a találmány szerinti más vegyületek előállításánál.

A perifériás érbetegségek kezelése esetén a találmány szerinti vegyületeket topikálisan alkalmazzuk, és erre a célra krém vagy kenőcs formájában készítjük ki.

A következő példák a találmány előnyös kiviteli módjait mutatják be.

1. példa



A/ 1H-Imidazol-4-metanol

A 4-(hidroxi-metil)-imidazol szabad bázist úgy állítjuk elő, hogy 10,00 g (74,31 mmól) hidrokloridot 187 ml analitikai tisztaságú anioncserélő gyantán (Bio-Rad AG-1-X8, 100-200 mesh, hidroxid-forma, 1,2 mg/ml gyantaágy) bocsátunk keresztül. Vizzel végezzük az eluálást mindaddig, amíg már az eluátum nem bázikus, és a vékonyréteg-kromatogramon (kovasavgél, metilén-klorid és metanol 90:10 térfogatarányu

elegye) a szabad bázis már nem látható. Az eluátum térfogata kb. 650 ml. A vizet vákuumban eltávolítjuk és a maradékot toluóllal szeotróposan desztillálva 7,21 g fehér kristályos anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ), delta: 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H),  
6,93 (s, 2H), 3,76 (széles s).

B/ 1H-Imidazol-4-karboxaldehid

7,21 g (74,3 mmól), az A/ részben kapott imidazol 360 ml dioxánnal készült oldatát 86,9 g (220,5 mmól) aktivált mangán-dioxiddal forraljuk argon alatt, 40 percen át. Szobahőmérsékletre való hűtés után a szuszpenziót celit-rétegen szűrjük és néhány alkalommal meleg,  $55^\circ\text{C}$ -os dioxánnal utánöblítjük; az öblítőfolyadék összterfogata 300 ml. A dioxánt vákuumban eltávolítjuk, így 2,68 g fehér szilárd anyagot kapunk. A szüredéket 300 ml forró dioxánnal utánöblítjük. Az egyesített szűrleteket bepárolva piszkosfehér szilárd anyagot kapunk, amelyet a fenti szilárd anyaghoz adunk. A nyersterméket 50 ml etil-acetátban szuszpendáljuk, szűréssel összegyűjtjük, 25 ml etil-acetáttal, majd éterrel mossuk. 5,81 g fehér szilárd anyagot kapunk, amely  $169-170^\circ\text{C}$ -on bomlás közben olvad.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ), delta: 9,80 (s, 1H), 7,81 (s, 1H),  
7,79 (s, 1H), 3,75 (széles s, 1H).

## C/ (3-Bróm-propil)-ciklohexán

A cím szerinti vegyületet az Organic Synthesis 1921, 1, 1-13 irodalmi helyen Kamm, O. és Marvel, C.S. által leírt G) eljárás szerint állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR, delta: 3,38 (t, J=7Hz, 2H), 0,83-1,91 (m, 15H).

<sup>13</sup>C-NMR, delta: 37,0, 35,9, 34,2, 33,2, 30,4, 26,6, 26,3.

## D/ α-(3-Ciklohexil-propil)-H-imidazol-4-metanol

4,40 g (181,1 mmól) magnéziumforgács 117 ml tetrahydrofuranban készült, kevert szuszpenziójához szobahőmérsékleten és argon alatt a C/ részben előállított 30,96 g (150,9 mmól) bromid 25 ml tetrahydrofuránnal készült oldatából adunk néhány cseppet. A reakció megindulását az jelzi, hogy az elegyhez adott jódkristály azonnal elszintelenedik. A C/ részben kapott bromid oldatának további részét olyan ütemben csepegtetjük a reakcióelegybe, hogy az enyhe forrásban maradjon. Az adagolás befejezése után a keverést még 45 percig folytatjuk. Ekkorra a C/ rész szerinti bromid már teljesen elreagál a vékonyréteg-kromatográfiás (kovasavgéll, hexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányu elegye, kétszer futtatva, PMA) vizsgálat szerint. 5,80 g (60,4 mmól) B/ részben kapott vegyületet adunk a fenti reakcióelegyhez néhány részletben, amely nem oldódik jól. 1 perces forralás hatására a B/ rész szerinti vegyület feloldódik és a reakció külső melegítés nélkül 90 percen át élénk marad. Ezután 20 percig forraljuk az elegyet, és a vékonyréteg-kromatog-

4,29 (d, 1H és 4,10 d, 1H,  $J=3,52\text{Hz}$ ), 3,95  
 (dd,  $J=13,4\text{Hz}$ ,  $J=4,69\text{Hz}$  1H), 3,82 (t,  $J=13,50\text{Hz}$ ,  
 1H), 2,45-2,33 (m, és széles d, 4H), 2,26-1,93  
 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 9H), 1,49-1,43 (m, 1H),  
 1,35-1,09 (m, 9H), 0,93-0,83 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR, delta: 171,36, 144,91, 136,27, 130,10, 129,15,  
 115,19, 80,86, 78,47, 67,30, 47,86,  
 46,71, 46,33, 37,58, 37,26, 36,63,  
 34,67, 33,38, 29,78, 28,84, 26,75,  
 26,44, 26,29, 23,41, 23,18.

Elemanalízis a  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,4\text{OH}_2\text{O} \cdot 0,25\text{HCl}$  képlet alapján:

számított: C: 67,69, H: 8,98, N: 6,07, Cl: 1,92 %;

talált: C: 67,85, H: 8,88, N: 5,91, Cl: 2,10 %.

PAW = piridin:ecetsav:víz = 20:6:11

### 3.példa

[1S- [1B,2 $\alpha$ (Z),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]]-6- [3- [4-(3-Ciklohexil-propil)-1H-  
imidazol-1-il]-metil]-7-oxabicyklo [2.2.1]hept-2-il]-4-hexén-  
sav-metil-észter

#### A/ Ciklohexil-butanoil-klorid

15,0 g (0,088 mól) ciklohexil-vaajsav 30 ml metilén-  
 -kloriddal készült oldatához  $0^\circ\text{C}$ -os jeges fürdőben, argon  
 alatt cseppenként 8,45 ml (0,097 mól) oxalil-kloridot adunk  
 5 perc alatt. Az oxalil-klorid hozzáadását követően élénk

gázfejlődés figyelhető meg. A reakciópartnereket egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk reagálni. Az infravörös spektrum szerint a reakcióelegyben még reagálatlan sav van jelen. 20 csepp dimetil-formamidot adunk az elegyhez szobahőmérsékleten, ami azonnali gázfejlődést okoz, és a reakciót még 45 percig szobahőmérsékleten folytatjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így világossárga olajat kapunk.

B/  $\alpha$ -Oxo-ciklohexil-pentánitril

47,1 ml (0,37 mól) ciano-trimetil-szilán 58,44 g (0,31 mól) A/ részben kapott savkloriddal készült oldatát 100°C-os olajfürdőn melegítjük 6 órán át, argon alatt. A reakció előrehaladását infravörös spektrometriásan követjük (kloroformos oldat). A reakciót hűtővel ellátott gömblombikban végezzük. A klór-trimetil-szilánt vákuumszivattyúval távolítjuk el, száraz jéggel hűtött szedőlombikot alkalmazva. Hozam: 58,78 g vörös olaj, amely a cím szerinti vegyület kevés visszamaradt klór-trimetil-szilánnal együtt tartalmazza.

$^{13}\text{C}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,0), delta: 177,07, 113,26, 45,31,  
37,24, 26,26, 33,07, 26,51, 26,18,  
20,23.

C/ N-(5-Ciklohexil-2-oxo-pentil)-acetamid

15,77 g (0,088 mól) B/ részben kapott vegyület 17 ml ecetsavanhidriddel és 17 ml ecetsavval készült oldatát keverés közben 50,28 g (0,77 mól) aktivált cinkpor 126 ml

ecetsavval készült szuszpenziójához csepegtetjük argon alatt. A reakcióhőmérsékletet az adagolás alatt és után olajfürdő segítségével  $45^{\circ}\text{C}$ -on tartjuk. A reakcióidő 4,5 óra. A vékonyréteg-kromatogram ezután (kovasavgéll, hexán és etil-acetát 50:50 térfogatarányu elegye) a B/ részben kapott vegyület teljes átalakulását mutatja. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, celitrétegen átszűrjük és néhány alkalommal metilén-kloriddal utánöblítjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot néhány alkalommal toluóllal szeotróposan desztilláljuk, így 18,71 g (94 %) sárga olajat kapunk, amelyet 750 g kovasavgélen (E. Merck 60, Kieselgel, 240-400 mesh) gyorsan kromatografálunk. A kivánt, cím szerinti vegyületet 2 l 85:15 térfogatarányu etil-acetát-hexán eleggyel eluáljuk, és 5,43 g fehér kristályos anyag formájában különítjük el. A magasabb  $R_f$ -értékű melléktermékek elucióját először hexán és etil-acetát 50:50, majd 2 liter 25:75 térfogatarányu eleggyével bégezzük. A termék olvadáspontja  $76,5-78,5^{\circ}\text{C}$ .

$^{13}\text{C}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,21), delta: 205,91, 170,35, 49,55,  
40,94, 39,78, 37,65, 37,15, 33,45,  
26,86, 26,54, 23,17, 21,41.

D/ 1-Amino-5-ciklohexil-2-propanon-monohidroklorid

14,97 g (66,44 mmól) C/ részben kapott vegyület  
550 ml 4 n sósavval és 139 ml tetrahydrofuránnal készült

opálos oldatát argon alatt 8,5 órán át forraljuk. A reakcióelegy fokozatosan tiszta sárga színű oldattá alakul. A tetrahidrofuránt és vizet vákuumban eltávolítjuk, a maradékot toluollal azeotróposan desztilláljuk, majd 400 ml dietil-éterrel eldörzsöljük. Így 13,87 g cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér szilárd anyag formájában, amely 141-162°C-on bomlás közben olvad.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 47,53, 40,49, 37,35,  
36,75, 33,17, 26,51, 26,24, 20,39.

E/ 4-(3-Ciklohexil-propil)-1H-imidazol-2-tiol

1,93 g (19,9 mmól) kálium-tiocianátot 20 ml vízben 3,36 g (15,3 mmól) D/ rész szerinti vegyülettel reagáltatunk 4,5 órán át, 82°C-os olajfürdőben melegítve. 10 perc alatt az összes D/ rész szerinti vegyület feloldódik és tiszta, mélysárga oldatot kapunk. A termék kiválását először kb. egy óra eltelte után észleljük. A nyersterméket szűrővel összegyűjtjük, néhány alkalommal kb. összesen 25 ml vízzel, majd 0°C hőmérsékletű, kb. 50 ml éterrel mossuk, így 2,66 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér lemezes kristályok formájában, amelyek 176-177°C-on olvadnak.

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 157,56, 131,12, 111,13,  
37,24, 36,64, 33,33, 26,56, 26,24,  
25,53, 24,99.

## F/ 4-(3-Ciklohexil-propil)-H-imidazol

2,3 g (10,25 mmól) E/ részben kapott vegyület 100 ml abszolút metanollal készült, kissé opálos oldatában 11,0 g W-Z Raney-nikkelt szuszpendálunk, és argon alatt 2,5 órán át forralunk. Szobahőmérsékletre való hűtés után a reakcióelegyet celitrétegen át szűrjük, 30 ml - 30 ml abszolút alkohollal, metanollal és vízzel utánöblítjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, két alkalommal toluollal azeotroposan desztilláljuk, majd dietil-étert párolunk le a maradékról, így 1,72 g (87 %) piszkosfehér szilárd anyagot kapunk. A nyersteget etil-acetát és 25 ml 2 mólos vizes trinátrium-citrát oldat között megosztjuk. A rétegek elválasztása után az etil-acetátos réteget két alkalommal, összesen 25 ml fenti, 8,5 Ph-ju citrát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 1,63 g olajat kapunk, amely állás közben lassan kristályosodik. A szilárd anyagot 30 ml hexánban szuszpendáljuk, szűréssel összegyűjtjük és kb. 20 ml hexánnal mossuk, 1,60 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályos szilárd anyag alakjában, amely 81-82°C-on olvad.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 136,78, 134,22, 117,86, 37,49, 37,12, 33,32, 26,89, 26,75, 26,66, 26,35.



G/ [1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3- [4-(3-Ciklohexil-  
propil)- 1H-imidazol-1-yl]-metil]-7-oxabicyclo-  
[2,2,1]hept-2-yl]-4-hexánsav-metil-észter

0,71 g (3,7 mmól) F/ rész szerinti vegyület és  
0,50 g (1,2 mmól) [1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3-(tozil-oxi-  
-metil)-7-oxabicyclo [2,2,1]hept-2-yl]-4-hexánsav-metil-észter,  
amelyet a 9. példa E/ része szerint állítunk elő, 2,0 ml  
vizmentes dimetil-formamiddal készült oldatát 115°C-os olaj-  
fürdőben melegítjük egy éjszakán, át argon alatt. A dimetil-  
-formamidot vákuumszivattyu segítségével távolítjuk el, és  
szárzjéggel hűtött szedőlombikot használunk. A maradékhoz  
30 ml etil-acetátot és 15 ml vizet adunk, azután az etil-ace-  
tátos réteget 15 ml vízzel, majd telített vizes nátrium-klo-  
rid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepárol-  
juk. 1,39 g sötét cserszínű viszkózus olajat kapunk, amelyet  
etil-acetátból átkristályosítunk, beoltásra az F/ rész sze-  
rinti vegyületet használjuk, így 0,25 g piszkosfehér kris-  
tályos anyagot kapunk, amely az F/ rész szerinti vegyület  
tozilát-sója. A szűrletet (0,82 g sárga olaj) 30 g kovásva-  
gelen (E. Merck Kieselgel 60, 240-400 mesh) gyorsan kromatog-  
rafáljuk; metilén-klorid és metanol 99:1, majd metilén-klo-  
rid és metanol 95:5 térfogatarányu elegyével szinte az összes  
kivánt termék eluálódik, így 0,25 g cím szerinti vegyületet  
kapunk sárga viszkózus olaj alakjában.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 173,01, 143,49,  
 135,95, 129,35, 129,01, 114,46,  
 80,28, 78,33, 51,20, 47,66, 4602,  
 45,70, 37,26, 36,94, 33,46, 33,11,  
 29,40, 28,77, 28,48, 26,40, 26,12,  
 25,86, 22,69.

#### 4. példa

[1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$  (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3- [4- (3-Ciklohexil-propil)- 1H-  
-imidazolil-1-il] -metil] -7-oxabicyklo [2.2.1] hept-2-il] -4-  
-hexénsav

0,25 ml (0,58 mmól) 3. példa szerinti vegyület  
 3,0 ml metanollal készült oldatához 0,33 g (5,83 mmól) kálium-hidroxidot, majd 1,4 ml vizet adunk. A tiszta sárga oldatot argon alatt még 4,5 órán át keverjük. Ezután 1 mólos sósavval pH 1,0-ra savanyítjuk. A metanolt és vizet vákuumban eltávolítjuk. A nyersterméket 40 ml 1:1 térfogatarányu metanol és metilén-klorid elegyben oldjuk és az oldhatatlan sókat szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet bepároljuk és a fenti eljárást megismételjük. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, így 0,28 g halványsárga mézgát kapunk, amelyet 28 g kovasavgélen (E. Merck Kieselgel 60, 240-400 mesh) gyorsan kromatografálunk, eluálószerként etil-acetát és PAW 95:5 térfogatarányu elegyét használjuk. Az eluátum bepárlásával kapott maradékot 3 alkalommal, egyenként 3-3 ml 75:25 tér-

fogatarányu hexán-dietyl-éter eleggyel kezeljük, majd az oldószert dekantáljuk, így 0,13 g cím szerinti terméket kapunk viszkózus sárga olaj alakjában. A terméket 2,0 ml etyl-acetátban oldjuk, millipor szűrőn szűrjük és bepároljuk. A fenti eljárást még egy alkalommal megismételjük. Az oldószert eltávolítása után 80,9 mg kemény sárga mézgat kapunk.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 141,59, 136,18, 130,10, 129,12, 115,24, 80,78, 78,64, 47,89, 46,77, 46,42, 37,46, 37,06, 34,56, 33,38, 29,75, 28,80, 27,53, 26,72, 26,41, 26,32, 26,23, 23,35.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. TMS), delta: 7,81 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,47-5,40 (m, 2H), 4,29 (d,  $J=4$ , 1Hz, 1H), 4,13 (d,  $J=4$ , 1Hz, 1H), 3,96 (dd,  $J=14$ Hz,  $J=4,69$ Hz, 1H), 3,82 (dd,  $J=14$ , 1Hz,  $J=11,7$ Hz 1H), 2,54 (t, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,23-1,97 (m, 3H), 1,67 (m, 8H), 1,48-1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 5H), 0,88 (m, 2H).

Elemanalizis a  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,7\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:

számított: C: 66,87, H: 8,91, N: 6,24, Cl: 5,53 %;

talált: C: 66,90, H: 8,51, N: 5,99, Cl: 5,59.

### 5. példa

[1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$  (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ] -6- [3- [4-(4-Ciklohexyl-1-oxo-butyl)-1H-imidazol-1-yl] -metil] -7-oxabicyclo [2.2.1] hept-2-yl] -4-hexén-sav-metil-észter

- 34 -

0,50 g 1. példa szerinti vegyület (1,09 mmól) és 0,28 g (3,0 ekvivalens) aktivált mangándioxid 15 ml dioxánnal készült szuszpenzióját forraljuk argon alatt, 3 napon át. A reakció lassan halad előre, az oxidáció teljessé tétele érdekében összesen 13,5 ekvivalens, esetenként 0,14 g mennyiségű mangán-dioxidot kell még az elegyhez adnunk. A reakcióelegyet celitrétegen szűrjük és forró dioxánnal annyiszor öblítjük át, amíg a szűrlet vékonyréteg-kromatogramján (100 ml) <sup>termék</sup> már nem látható. A dioxánt vákuumban eltávolítjuk, és 15 ml etil-acetáttal helyettesítjük. Az etil-acetátos oldatot 3 ml - mólus trinátrium-citrát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton száritjuk és bepároljuk. Ekkor 0,50 g (>100 %) viszkózus, cserszinű olaj marad vissza. A nyersterméket celiten abszorbeáljuk, 2,4x2,2 cm méretű Florisil rétegre visszük; a szűrőréteget hexánnal mossuk, és a kívánt terméket etil-acetát és metanol 95:5 térfogatarányu elegyével eluáljuk. 0,41 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj alakjában. Az NMR-adatok szerint a termékben kis mennyiségű szennyezés található.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ref. TMS) delta: 7,54 (d, J=1,76Hz, 1H),  
 7,44 (d, J=1,17Hz, 1H), 5,35 (m, 2H),  
 4,21 (d, 1H, és 4,05 d, J=4,10Hz, 1H),  
 3,93 (dd, J=1,34Hz és J=4,69Hz 1H), 3,83  
 (t, J=13,49Hz 1H), 3,60 (s, 3H), 2,88  
 (t, J=11,14Hz 2H), 2,32 (széles s, 4H),

2,24-1,71 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 9H),  
 1,44-1,30 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 6H),  
 0,82-0,78 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 196,52, 172,95, 142,56,  
 137,29, 129,26, 129,09, 122,50, 80,35,  
 78,09, 51,25, 47,65, 46,39, 46,00, 38,75,  
 37,19, 36,85, 33,39, 33,00, 29,43, 28,67,  
 26,45, 26,11, 25,97, 22,71, 21,31.

#### 6. példa

[1S- [1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]]-6- [3- [4-(4-Ciklohexil-1-oxo-butil)-  
-1H-imidazol-1-il]-metil]-7-oxabicyklo [2.2.1] hept-2-il]-4-  
hexénsav

0,41 g (0,90 mmól) 5. példa szerinti vegyület és  
 9,0 ml 1 mólos vizes litium-hidroxid-oldat 39 ml tetrahidro-  
 furánnal és 7,8 ml vízzel készült, kissé opálos oldatát  
 szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. A tetrahidrofuránt  
 vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó vizes gumit 6 alka-  
 lommal, egyenként 15 ml kloroformmal extraháljuk. Az egye-  
 sitett kloroformos rétegeket telített vizes nátrium-klorid-  
 oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban  
 bepároljuk. Így 0,28 g (70 %) halványsárga mézgát kapunk. A  
 vékonyréteg-kromatogram szerint nem maradt termék a vizes  
 rétegben. A mézgát 25 g kovasavgélen (E. Merck Kieselgel 60,

ram azt mutatja, hogy a B/ rész szerinti vegyület teljesen elreagált. Szobahőmérsékletre való hűtés után a reakcióelegyet 72 ml 0°C hőmérsékletű, 20 %-os vizes sósavoldatra öntjük, és 5 percig keverjük. A tetrahydrofuránt vákuumban eltávolítjuk, a maradékhoz 200 ml vizet adunk, két alkalommal 40-40 ml kloroformmal extrahálunk, és a reakcióelegy pH-ját 2 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldattal 8,0-ra állítjuk. A nyersterméket 3 alkalommal, összesen 450 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk és azután bepároljuk. Így 13,33 g (99 %) piszkosfehér színű ragadós szilárd anyagot kapunk, 200 ml dietil-éterrel (2 részletben) eldörzsölve, a fenti terméket 12,57 g fehér kristályos szilárd anyagot különítünk el, amely 88°C fölött bomlik.

<sup>1</sup>H-NMR, delta: 9,29 (széles s, 2H), 7,71 (széles s, 1H),  
6,85 (széles s, 1H), 4,71 (széles s,  
(1H), 1,78 (széles s, 2H), 1,66 (széles  
s, 5H), 1,41-1,15 (m, 8H), 0,83 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR, delta: 139,66, 134,68, 115,76, 66,49, 37,55, 37,62,  
37,03, 33,34, 26,66, 26,35, 23,09.

E/ [- [4-Ciklohexil-1- [(1,1-dimetil-etil)-dimetil-  
-szilil]-oxil]-butil]-1H-imidazol

1,0 g (4,5 mmól) D/ részben kapott vegyület és  
1,02 g (6,75 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-klorid 50 ml

metilén-kloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten és argon alatt 0,66 ml (4,7 mmól) trietil-amin adunk. A kezdetben opálos oldat 24 órás reakcióidő után homogénné válik. A metilén-kloridot vákuumban eltávolítjuk és etil-acetáttal helyettesítjük. Az etil-acetátos oldatot 3 alkalommal telített vizes kálium-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 1,48 g (98 %) világos sárga viszkózus olaj marad vissza, amelyet 100 g kovasavgélen (E. Merck Kieselgel 60, 200-400 mesh.) metilén-klorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével gyorsan kromatografálunk, így 1,31 g színtelen viszkózus olajat kapunk, amely lassan, állás közben fehér szilárd, cím szerinti vegyületté kristályosodik.

$^1\text{H-NMR}$ , delta: 7,55 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,79 (t, 2H),  
1,67-1,64 (m, 7H), 1,42-1,16 (m, 8H),  
0,88 s és 0,88-0,80 (m, 11H), 0,06  
(s, 3H), 0,06 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ , delta: 134,33, 118,18, 68,71, 39,25, 37,55, 37,29,  
33,34, 26,72, 26,40, 25,83, 22,49, 18,17,  
-4,86, -4,96.

E/ [1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3- [4- [4-Ciklohexil-  
-1- [(1, 1-dimetil-etil)-dimetil-szilil]-oxil]-  
-butil]-1H-imidazol-1-il]-metil]-7-oxabicyklo-  
[2,2,1]hept-2-il]-4-hexénsav-metil-észter

1,10 g (3,27 mmól) E/ részben kapott vegyület 20 ml

dimetil-szulfoxiddal készült oldatához szobahőmérsékleten és argon alatt 0,13 g (3,27 mmól) nátrium-hidridet adunk 60 %-os ásványi olajos diszperzió formájában. A nátrium-hidridet néhány alkalommal pentánnal mossuk, majd részletekben adagoljuk. Az elegyet még 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. A kezdetben opálos oldat 10 perc alatt kitisztul. 1,21 g (2,97 mmól) [1S-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]]-6-[3-[[[(4-metil-fenil)-szulfonyl]-oxi]-metil]-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-2-yl]-4-hexénsav-metil-észtert adunk hozzá egy adagban, amelyet a 9. példa E/ részében leírt módon állítottunk elő, és a komponenseket 90°C-os olajfürdővel melegítve reagáltatjuk 4 órán át. A dimetil-szulfoxidot vákuumszivattyúval eltávolítjuk, száraz jéggel hűtött szedőlombikot alkalmazva. A maradékhoz 50 ml etil-acetátot és 50 ml vizet adunk, a vizes réteget két alkalommal, 20-20 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített etil-acetátos rétegeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 1,76 g (>100 %) viszkózus olajos anyag marad vissza, amelyet 100 g kovásvágyelen (E. Merck Kiesegel 60, 240-400 mesh) gyorsan kromatografálunk, így 0,88 g sárga viszkózus olajat kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR, delta: 7,47 (s), 7,40 (1H), 6,78 (s, 1H), 5,42-5,35 (3H), 3,72 (t, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,79 (t, J=11, 14Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,33-1,97 (m, 1H), 1,68-0,64 (m, 8H), 1,49-1,16 (m, 7H), 0,95-0,83 (m), 0,89



(s) és 0,88 (s, 9H), 0,06 (s), 0,00 (s), -0,46  
-0,06 (s) és 0,01 és 0,10 (m, 7H).

G/ [1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3- [4-(4-Ciklohexil-  
-1-hidroxi-butil)-1H-imidazol-1-ill]-metil]-7-  
-oxabicyclo [2,2,1] hept-2-ill]-4-hexénsav-metil-  
-észter

0,59 g (1,0 mmól) F/ részben kapott vegyület 20 ml metanollal készült oldatához szőbahőmérsékleten és argon alatt 0,50 ml (5,5 mmól) acetyl-kloridot adunk. A keverést 1 órán át folytatjuk. A vékonyréteg-kromatogram (kovasavgéll, metilén-klorid és metanol 90:10 térfogatarányu elegye) azt mutatja, hogy a reakció nem ment végbe teljesen. További acetyl-kloridot adunk az elegyhez, és a keverés még 90 percig folytatjuk. A metanolt vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 20 ml etil-acetátban oldjuk, 2 alkalommal 30-30 ml telített vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 0,50 g viszkózus cserszinű olaj marad vissza, amelyet 35 g kovasavgélen (E. Merck Kieselgel 60, 240-400 mesh) gyorsan kromatografálunk, és 0,29 szintelen olajat kapunk. Először a magasabb  $R_f$ -értékű melléktermékeket metilén-klorid és metanol 99:1 térfogatarányu elegyével eluáljuk, majd a terméket metilén-klorid és metanol 97:3 térfogatarányu elegyével. A hozam 0,61 g cím szerinti vegyület szintelen olaj formájában.

<sup>1</sup>H-NMR, delta: 7,45 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,43-5,34 (m, 2H),  
4,64 (széles t, 1H), 4,27 (d, J=4,1Hz,  
(1H), 4,15 (d, J=4,1Hz, 1H), 3,96  
(dd, J=4,69Hz, J=13,48Hz, 1H), 3,81  
(t, J=13,48Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58  
(széles m, 1H), 2,39 (s, 4H), 2,29-2,00  
(m, 4H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,70-1,65 (m,  
7H), 1,49-1,37 (m, 4H), 1,23-1,19 (m, 6H),  
0,86 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR, delta: 173,21, 146,28, 136,47, 129,38, 129,21,  
114,49, 80,46, 78,44, 68,30, 51,40,  
47,77, 46,13, 46,02, 37,41, 37,20,  
37,09, 33,58, 33,23, 29,54, 28,85,  
26,58, 26,26, 25,97, 22,89, 22,83.

## 2. példa

[1S- [1α,2α(Z),3α,4α] ]-6- [3- [4-(4-Ciklohexil-1-hidroxi-butil)-  
-1H-imidazol-1-il] -metil] -7-oxabicyklo [2.2.1] hept-2-1l] -4-  
hexénsav

0,29 g (0,63 mmól) 1. példa szerinti vegyület  
3,0 ml metanollal készült oldatához 0,35 g (6,3 mmól) kálium-  
-hidroxidot, majd 2,5 ml vizet adunk szobahőmérsékleten és  
argon alatt. A kezdetben opálos reakcióelegy 10 perc alatt  
kitisztul. A metanolt vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz

2,0 ml vizet, majd pH 1-ig 1 mólos vizes sósavoldatot adunk. A vizet vákuumban eltávolítjuk. A maradékot toluollal azeotróposan desztilláljuk. Az így visszamaradt anyaghoz 20 ml metilén-klorid és metanol 50:50 térfogatarányu elegyet adunk; az oldhatatlana sókat szűrőssel eltávolítjuk. A szűrőletet bepároljuk és a fenti eljárás megismételjük. Az oldószer eltávolítása után kapott nyers termék még kevés reagálatlan, 1. példa szerinti vegyületet tartalmaz. Az 1. példa szerinti vegyület hidrolízisét ugyanilyen körülmények között egy éjszakán át végezzük. A feldolgozás után 0,27 (96 %) piszkosfehér üvegszerű terméket kapunk, amely a vékonyréteg-kromatogram szerint mentes az 1. példa szerinti vegyülettől. Ezt az anyagot 20 g kovasavgélen (E. Merck Kieselgel 60, 240-400 mesh, etil-acetát-PAW 90:10 térfogatarányu elegye) gyorsan kromatografáljuk, így 0,23 g szintelen viszkózus olajat kapunk. Az olajat 2,0 ml kloroformban oldjuk és millipor szűrőn (Gelman Acrodisc CR PTFE 0,45  $\mu$ m) szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat 3 alkalommal hexán és éter 90:10 hexán és éter 90:10 térfogatarányu elegyével mossuk (dekantálással). Az oldószer eltávolítása után 0,20 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér üvegszerű szilárd anyag formájában.

$^1$ H-NMR, delta: 9,10 (széles s, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,47-5,34 (m, 2H), 4,59 (t, 1H),

240-400 mesh), etil-acetát és PAW 99:1 térfogatarányu elegyével gyorsan kromatografáljuk, így 0,28 g cím szerinti vegyületet kapunk viszkózus világossárga mézga alakjában. A terméket 2 alkalommal 5-5 ml hexánnal mossuk 0°C-on; és a hexánt dekantáljuk. A maradék hexán eltávolítása után 0,25 g cím szerinti vegyület marad vissza világossárga mézga alakjában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. TMS), delta: 10,78 (széles s, 1H), 7,60 (széles s, 1H), 7,56 (széles s, 1H), 5,40-5,34 (m, 2H), 4,20 (d, 1H, és 4,10 d, 1H,  $J=4,7\text{Hz}$ ), 3,96 (dd,  $J=11, 14\text{Hz}$  és  $J=4,69\text{Hz}$  1H), 3,86 (t,  $J=11, 14\text{Hz}$ , 1H), 2,83 (t,  $J=7, 13\text{Hz}$ , 2H), 2,34 (széles s, 4H), 2,21-1,94 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 9H), 1,44-1,30 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 6H), 0,81 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 196,42, 176,61, 141,96, 137,96, 129,64, 129,12, 122,96, 80,63, 78,32, 77,46, 47,80, 46,71, 46,16, 39,05, 37,38, 36,97, 33,69, 33,17, 29,54, 28,79, 26,58, 26,26, 26,12, 22,83, 21,42.

Elemanalízis a  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,75\text{HCl}$  képlet alapján:

számított: C: 66,44, H: 8,31, N: 5,96, Cl: 5,68%

talált: C: 66,57, H: 8,14, N: 5,76, Cl: 5,76.

## 7. példa

[1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3-(1H-Imidazol-1-yl-metil)-7-oxa-  
biciklo [2,2,1] hept-2-yl] -4-hexénsav-metil-észter

0,60 g (1,47 mmól), a 3. példa G/ részében alkalmazott tozilát oldatát 0,30 g (4,4 mmól) imidazollal 1,2 ml száraz dimetil-formamidban argon alatt reagáltatjuk egy éjszakán át, 110°C-os olajfürdőn melegítve. A dimetil-formamidot vákuumszivattyúval eltávolítjuk, száraz jéggel hűtött szedőlombikot alkalmazva. A maradékhoz etil-acetátot és 10 %-os vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, az etil-acetátos réteget három alkalommal 10 %-os vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldattal, három alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 0,37 g sárga (83 %) olajat kapunk, amelyet 50 g kovasavgélen (E. Merck Kieselgel 60, 240-400 mesh) gyorsan kromatografáljuk. A magasabb  $R_f$ -értékű mellékterméket metilén-klorid és metanol 99:1 térfogatarányu elegyével, a terméket metilén-klorid és metanol 97:3 térfogatarányu elegyével eluáljuk. 0,34 g cím szerinti terméket kapunk sárga viszkózus olaj alakjában.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 173,04, 136,96, 129,41,  
 129,26, 129,09, 118,61, 80,31, 78,27,  
 51,28, 47,74, 46,02, 45,81, 33,46, 29,40,  
 28,74, 25,86, 22,69.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. TMS), delta: 7,51 (s, 1H), 7,07 (s, 1H),  
6,96 (s, 1H), 6,96-5,40 (m, 2H), 4,28  
(d,  $J=4,1\text{Hz}$ , 1H), 4,14 (d,  $J=4,1\text{Hz}$  1H),  
3,98 (dd,  $J=11,14\text{Hz}$ ,  $J=4,69\text{Hz}$ , 1H),  
3,87 (t,  $J=11,14\text{Hz}$  1H), 3,67 (s, 3H),  
2,39 (széles s, 4H), 2,32-2,25 (m, 2H),  
2,23-1,99 (m, 2H), 1,69 (m, 2H),  
1,50-1,26 (m, 2H).

8.példa

[1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ] ] -6- [3-(1H-Imidazol-1-yl-metil)-7-oxa-  
biciklo [2,2,1] hept-2-yl] -4-hexénsav

0,15 g (0,49 mmól) 7. példászerinti észter és  
0,28 g (4,9 mmól) kálium-hidroxid, 1,2 ml vízzel és 2,5 ml  
metanollal készült oldatát szobahőmérsékleten, argon alatt  
4,5 órán át keverjük. A metanolt vákuumban eltávolítjuk és  
a maradékhoz 1 mólos sósavat adunk pH 1-ig. A vizet vákuum-  
ban eltávolítjuk, a maradékot toluollal azeotróposan desz-  
tilláljuk. A visszamaradó anyagot 40 ml metilén-klorid-meta-  
nol 50:50 térfogatarányu elegyében szuszpendáljuk, majd  
celitrétegen szűrjük, és 2x20 ml 50:50 térfogatarányu meti-  
lén-klorid és metanol eleggyel mossuk. A szűrletet bepárol-  
juk, a kapott 0,20 g sárga anyagot három alkalommal 5-5 ml  
hexánban szuszpendáljuk, majd a hexánt dekantáljuk. Ezután  
20 g kovasavgélen (E.Merck Kieselgel 60, 240-400 mesh) etil-

-acetát és PAW 5:1 térfogatarányu elegyével gyorsan kromatografáljuk, így 69,0 mg cserszínű anyagot kapunk. A terméket 2,4 ml etil-acetátban oldjuk és millipor szűrőn átszűrjük. A fenti eljárást a szűrlettel megismételjük. A szűrlet bepárlása után 30,0 mg cím szerinti vegyületet kapunk kemény cserszínű mézga formájában, amely állás közben lassan fehér szilárd anyaggá alakul.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref 77,00), delta: 130,16, 129,10, 80,80, 78,50, 48,06, 46,59, 46,39, 29,75, 28,97, 26,26, 23,35.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. TMS), delta: 12,41 (széles s, 1H), 7,73 (széles s, 1H), 7,12 (széles s, 1H), 6,96 (széles s, 1H), 5,48-5,41 (m, 2H), 4,30 (széles s, 1H), 4,11 (széles s, 1H), 3,95 (széles dd, 1H), 3,88 (széles t, 1H), 2,40 (széles s, 4H), 2,24-1,99 (m, 4H), 1,68 (széles s, 2H), 1,49-1,34 (m, 2H).

Elemanalízis a  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,06\text{HCl} \cdot 0,43\text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:  
számított: C: 63,98, H: 7,69, N: 9,33, Cl: 0,71 %;  
talált: C: 64,06, H: 7,73, N: 8,80, Cl: 0,78.

### 9. példa

[1S- [1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]]-6-[3-[4-[[4-Ciklohexil-butil)-amino]-  
-karbonil]-1H-imidazol-1-yl]-metil]-7-oxabicyclo [2,2,0] hept-  
-2-yl]-hexénsav-metil-észter

Minden kromatográfiás elválasztás E. Merck Kieselgel 60 (240-400 mesh) adszorbensen végzünk.

A/ 1H-Imidazol-4-karbonsav

Az A/ vegyületet Cohen, David és Kirk által (J. Het. Chem., 19,253 (1982)) leirt eljárással állítjuk elő.

B/ 4-Ciklohexil-butil-amin-hidroklorid

10,6 g (71,1 mmól) 4-fenil-butil-amin (Aldrich) 100 ml jégecettel készült oldatához keverés közben és argon alatt 1,06 g (a 4-fenil-butil-aminra számítva 10 tömeg%) 87 %-os platina-oxidot adunk. A reakcióelegyet  $3,72 \cdot 10^5$  Pa nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük 4 órán át. A katalizátor eltávolítására az elegyet 5 cm-es celitrétegen átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml dietil-éterrel, 100 ml metanollal és 8 ml tömény sósavval hígítjuk. Ezt az elegyet vákuumban bepároljuk és dietil-éterrel eldörzsöljük, így 13,1 g (97 %) kivánt amin-hidrokloridot kapunk.

C/ [1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ] ] -6-(3-Hidroxi-metil)-7-oxabicyclo [2,2,1] hept-2-il] -4-hexénsav-metil-észter

36,27 g (0,23 mól), a 4 143 054 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint előállított (endo)-oktahidro-5,8-epoxi-1H-benzo [c] -pirán-3-olt és 127,34 g (0,37 mól) 3-karboxi-propil-trifenil-foszfónium-



-bromidot 600 ml száraz tetrahydrofuranban, argon alatt részlegesen oldunk, és 3°C hőmérsékleten 1 óra alatt 0,68 móli kálium-terc-amilátot csepegtetünk hozzá 370,6 ml 1,8 mólos toluolos oldat formájában. Kezdetben a reakcióhőmérséklet maximálisan 8°C-ra emelkedik, majd 4°C-ra csökken a bázis további adagolása alatt. A komponenseket szobahőmérsékleten 90 percig reagáltatjuk. A reakcióelegyet 0°C-os jégfürdőbe helyezzük és a reakciót 152 ml jégcet 30 perc alatt való hozzáadásával leállítjuk. Az oldószereket vákuumban bepároljuk, a maradékot toluollal azeotróposan desztilláljuk. 640 ml víz és 50 ml sósav tömény hozzáadása után a 2,6-es pH-ju elegyet 640 ml etil-acetáttal hígítjuk, majd 149 g nátrium-kloridot és beoltás céljából néhány 3-karboxi-propil-trifenil-foszfónium-bromid kristályt adunk hozzá, és 15 percen át élénken keverjük. A csapadékot szűrővel összegyűjtjük és 2x230 ml etil-acetáttal mossuk. Az etil-acetátos réteget elválasztjuk, a vizes réteget 2x200 ml etil-acetáttal mossuk, az egyesített etil-acetátos rétegeket magnézium-szulfáton szárítjuk, végül bepároljuk. A maradékhoz 507 ml 5 %-os vizes kálium-karbonát-oldatot adunk és az elegyet 1 órán át élénken keverjük. Csapadékkiválás nem történik. A reakcióelegyet bepároljuk, a visszamaradó pasztát 508 ml vízben szuszpendáljuk. Néhány órás élénk keverés után nincs csapadékkiválás. A vizet dekantáljuk, és a maradékot 200 ml 5 %-os vizes kálium-karbonát-oldatban szuszpendáljuk. Élénk keverés

után világos cserszínű szilárd anyag válik ki, amelyet szűréssel összegyűjtünk és néhány alkalommal vízzel mosunk. Az egyesített vizes rétegeket 5x230 ml toluol:éter = 1:1 térfogatarányu eleggyel extraháljuk. A vizes rétegeket 0°C-os jégfürdőben lehütjük és tömény sósavval pH 2,5-ig savanyítjuk, egy alkalommal 460 ml, majd 2x230 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos rétegeket magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 49,47 g borostyánszínű olaj marad vissza, amelyet szobahőmérsékleten 330 ml dietil-éterrel egy éjszakán át keverünk, így a foszfortartalmu melléktermékek olaj alakjában elkülönülnek. Az éteres oldatot a sötétvörös olajról választótölcsérbe dekantáljuk, a tölcésérbe átvitt olajat leengedjük (1,56 g). Az éteres oldatot vákuumban bepárolva 43,08 g [1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]]-6- [3-(hidroximetil)-7-oxabicyklo [2.2.1]-hept-2-yl]-4-hexénsavat kapunk sárga viszkózus olaj alakjában.

Az <sup>1</sup>H-NMR-spektrum szerint az anyag összetétele trifenil-foszfin-oxid: termék:éter = 4,7:93:2,2 tömeg%. A trifenil-foszfin-oxidot és étert leszámítva a hozam 40,06 g (72,5 %).

5,20 ml (0,073 mó1) acetyl-kloridot szobahőmérsékleten, argon alatt 80 ml metanolhoz csepegtetünk. A metanolos acetyl-klorid-oldatot azután 42,98 g (0,18 mó1) előző részben kapott sav 700 ml metanollal készült oldatához adjuk

egy részletben. Az elegyet további 3 órán át keverjük, 12,21 ml (0,09 mó1) trietil-amin hozzáadása után a metanolt vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 300 ml etil-acetát és 150 ml víz között megosztjuk. A rétegeket elválasztjuk, a vizes réteget 150 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített etil-acetátos rétegeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. 43,06 g cserszínű viszkózus olajat kapunk, amelyet 1350 g kovasavgélen gyorsan kromatografálunk, eluálószerként dietil-éter és hexán 75:25 térfogatarányu elegyét használjuk, majd dietil-étert, miután a kívánt termék eluálódni kezd. Így 35,74 g cím szerinti észtert kapunk viszkózus világossárga olaj alakjában, amely már az NMR-spektrum szerint nem tartalmaz trifenil-foszfín-oxidot.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. TMS), delta: 5,41-5,38 (m, 2H), 4,49 (d,  $J=4,69\text{Hz}$  1H), 4,22 (d,  $J=4,69\text{ Hz}$ , 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,37 (széles s, 4H), 2,12-1,99 (m, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ref. 77,00), delta: 173,50, 130,42, 128,63, 80,23, 79,22, 61,74, 51,49, 48,95, 46,45, 33,86, 29,69, 29,31, 25,94, 22,92.

## D/ N-(4-Ciklohexil-butil)-1H-imidazol-4-karboxamid

0,30 g A/ rész szerinti savat (2,68 mmól) 3,0 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk szobahőmérsékleten argon alatt, majd 0,52 g (3,21 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk hozzá. A keverést egy éjszakán át folytatjuk. 0,45 ml (3,21 mmól) trietil-amint, majd 0,62 g (3,21 mmól) B/ rész szerinti amint adunk az elegyhez, és a keverést 6 órán át folytatjuk. A dimetil-formamidot vákuumszivattyúval eltávolítjuk, száraz jéggel hűtött szedőlombikot alkalmazva. A maradékhoz etil-acetátot és 30 ml 0,1 mólos sósavat adunk. Az etil-acetátos réteget 3x5 ml 0,1 mólos sósavval, 3x5 ml telített vizes kálium-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk, végül bepároljuk. 0,67 g sárga szilárd anyag marad vissza, amelyet 10 ml hexánnal eldörzsölve 0,63 g cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér szilárd anyag formájában.

E/ [1S-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]]-6-[3-[[[(4-Metil-fenil)-szulfoni]]-oxi]-metil]-7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2-il]-4-hexénsav-metil-észter

4,00 g (15,73 mmól) C/ rész szerinti vegyületet 200 ml metilén-kloridban oldunk szobahőmérsékleten, argon alatt, majd 19,08 ml (235,95 mmól) piridint, majd 5,97 g (31,46 mmól) p-toluolszulfonil-kloridot adunk hozzá. A keverést 3 napon át folytatjuk. A vékonyréteg-kromatogram reagálatlan kiindulási alkohol jelenlétét mutatja. További

2,99 g (15,73 mmól) p-toluolszulfonil-kloridot adunk az elegyhez és a reakciót egy éjszakán át folytatjuk. A diklór-metánt vákuumban eltávolítjuk és 200 ml dietil-éterrel helyettesítjük. Az opálos éteres oldatot 5 alkalommal, összesen 300 ml <sup>1</sup>mólos sósavval, 5 alkalommal, összesen 250 ml 1 mólos nátrium-hidroxiid-oldattal, végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó piszkosfehér ragacsos szilárd anyagot 630 g kovasavgélen gyorsan kromatografáljuk. Először a p-toluolszulfonil-kloridot hexán és etil-acetát 85:15 térfogatarányu elegyével, majd a terméket hexán és etil-acetát 60:40 térfogatarányu elegyével eluáljuk, így 6,91 g piszkosfehér kristályos szilárd anyagot kapunk. A termékből egy kisebb mennyiségű komponenst úgy távolítunk el, hogy az anyagot 20 ml 0°C-os hexánnal eldolgozzuk, szűrjük, majd két alkalommal 10-10 ml 0°C hőmérsékletű hexánnal utánöblítjük. Ily módon 5,12 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályos anyag formájában.

F/ 1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ] -6- [3- [4- [(4-Ciklohexil-  
-butil)-aminol]-karbonil]-1H-imidazol-1-il]-metil]-  
-7-oxabicyklo [2.2.1] hept-2-il]-4-hexénsav-metil-  
-észter

0,31 g (1,23 mmól) D/ részerinti amidot 2,0 ml dimetil-szulfoxidban oldunk, és szobahőmérsékleten argon

alatt 0,05 g (1,23 mmól) nátrium-hidridet adunk hozzá 60 %-os olajos diszperzió formájában. A keverést 30 percig folytatjuk. Ezután 0,20 g (0,49 mmól) E/ rész szerinti vegyületet adunk hozzá, és a komponenseket 85°C-os olajfürdőben 2 órán át reagáltatjuk. A dimetil-szulfoxidot vákuumban eltávolítjuk vákuumszivattyu segítségével, száraz jéggel hűtött szedőlombik alkalmazásával. A maradékhoz 30 ml etil-acetátot és 1 mólos sósavat adunk. Az etil-acetátos réteget 3 alkalommal 1 mólos sósavval, 3 alkalommal telített vizes kálium-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó 0,39 g viszkózus sárga olajat 27 g kovasavgélen metilén-klorid és metanol 99,5:0,5 térfogatarányu elegyével gyorsan kromatografáljuk, így 0,16 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályos anyag formájában. 0,16 g C/ rész szerinti reagálatlan anyagot is elkülönítünk.

#### 10. példa

[1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$  (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3- [4- [(4-Ciklohexil-butil)-aminol] -  
-karbonil] - III-imidazol-1-il] -metil] -7-oxabicyclo [2.2.1] hept-  
-2-1] -4-hexénsav

0,16 g (0,33 mmól) 9. példa szerinti észtert 14,4 ml tetrahydrofurában és 2,9 ml vízben oldunk és 3,29 ml vizes litium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az opálos két-fázisú reakcióelegyet 2 órán át élénken keverjük, majd 0°C-ra

hűtjük és 6 mólos sósavval 1,0-es pH-ra savanyítjuk. A tetrahidrofuránt vákuumban eltávolítjuk és kloroformmal helyettesítjük. A vizes réteget négy alkalommal kloroformmal extraháljuk, az egyesített kloroformos réteget (összesen 25 ml) telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így 0,14 g (90 %) fehér mézgat kapunk. A vizes réteget eredeti térfogatának felére pároljuk be, majd négy alkalommal, alkalomként 8 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos rétegeket nátrium-szulfáton szárítjuk, hozzáadjuk a fenti 0,14 g terméket, és vákuumban bepároljuk, 0,15 g (96 %) fehér mézgat kapunk. Ezt az anyagot egy korábbi sarzsból származó 0,10 g anyaggal együtt 18 g kovasavgélen gyorsan kromatografáljuk. Eluálószerként etil-acetát és PAW 99:1 térfogatarányu elegyét alkalmazzuk. Az elkülönített fehér szilárd anyagot 4,0 ml kloroformban oldjuk és egy 0,45 mikronos Gelman Acrodisc-CR lemezen átszűrjük. A kloroform eltávolítása után 0,14 g fehér szilárd anyagot kapunk, amely 50°C felett olvad.



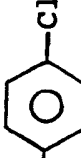
Elemanalízis a  $C_{27}H_{41}N_3O_4 \cdot 0,46H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 67,57, H: 8,80, N: 8,76 %;

talált: C: 67,77, H: 8,80, N: 8,56 %.

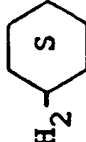


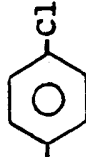

A jelen találmány szerinti további olyan vegyületek közül, amelyek a leírásban ismertetett eljárásokat és a kiviteli példákat követve előállíthatók, példaként a korlátozás szándéka nélkül a következőket említjük:

(I) általános képletű vegyületek

| Példa száma | $(\text{CH}_2)_m$ | $(\text{CH}_2)_n$ | $(\text{CH}_2)_p$ | A (helyzet)              | R <sup>1</sup>   | R   |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|--|---|
| 11.         | 1                 | 2                 | 1                 | CHOH-(2)                 | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | CO <sub>2</sub> H                                 |
| 12.         | 2                 | 2                 | 2                 | C=O(4)                   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -  | CO <sub>2</sub> H                                 |
| 13.         | 3                 | 1                 | 1                 | CHOH(5)                  |                                   | CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               |
| 14.         | 1                 | 2                 | 1                 | C=O(2)                   | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -  | 5-tetrazolil                                      |
| 15.         | 2                 | 3                 | 1                 | C(O)NCH <sub>3</sub> (2) | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | CO <sub>2</sub> H                                 |
| 16.         | 1                 | 2                 | 2                 | -(4)                     | -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | 5-tetrazolil                                      |
| 17.         | 1                 | 2                 | 3                 | -(4)                     | izopropil  | CONHSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |



(I) általános képletű vegyületek

| Példa száma | $(\text{CH}_2)_m$<br>m | $(\text{CH}_2)_n$<br>n | $(\text{CH}_2)_p$<br>p | A<br>(helyzet)                         | R <sup>1</sup>   | R   |
|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|--|---|
| 18.         | 1                      | 3                      | 1                      | -(4)                                   |                                  | CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |
| 19.         | 1                      | 2                      | 1                      | CHOH(5)                                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>  | CO <sub>2</sub> H   |
| 20.         | 2                      | 2                      | 3                      | C=O(4)                                 |                                  | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                   |
| 21.         | 1                      | 2                      | 2                      | C=O(4)                                 | H  | CO <sub>2</sub> Li  |
| 22.         | 1                      | 3                      | 1                      | CHOH(5)                                |                                  | CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     |
| 23.         | 1                      | 2                      | 2                      | -(2)                                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | CO <sub>2</sub> H   |
| 24.         | 1                      | 3                      | 3                      | -                                      | H  | 5-tetrazolil  |
| 25.         | 1                      | 2                      | 1                      | C(O)NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (5) | n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>   | CO <sub>2</sub> H   |
| 26.         | 2                      | 3                      | 1                      | C(O)NH(4)                              |                                | 5-tetrazolil  |
| 27.         | 1                      | 2                      | 1                      | -                                      | H  | CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                               |

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, beleértve azok összes sztereoiszomerjét, amelyek képletében
- m            értéke 1, 2 vagy 3;
- n            értéke 1, 2 vagy 3;
- p            értéke 1, 2 vagy 3;
- R            karboxicsoport, alkálifém-karboxiláto-csoport, kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,  $-CONHSO_2R_2$  általános képletű csoport, amelyben  $R_2$  kevés szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport; vagy 5-tetrazolil-csoport;
- A            hidroximetil- vagy karbonilcsoport vagy  $-CO-N(R_3)-$  általános képletű csoport, amelyben  $R_3$  hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport; vagy egyszeres vegyértékkötés;
- $R_1$             kevés szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, cikloalkilcsoport vagy hidrogénatom;  $R_1$  csak akkor jelenthet hidrogénatomot, ha A vegyértékkötést jelent.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó (IA) általános képletű vegyületek.

3. Olyan 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben m értéke 2, n értéke 1 és p értéke 1.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó (IB) általános képletű vegyületek.

5. Olyan 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $m$  értéke 2,  $n$  értéke 1 és  $p$  értéke 1.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó (IC) általános képletű vegyületek.

7. Olyan 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $n$  értéke 1,  $m$  értéke 2 és  $p$  értéke 1.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó (ID) általános képletű vegyületek.

9. Olyan 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $n$  értéke 1,  $m$  értéke 2 és  $p$  értéke 1.

10. Olyan 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R karboxycsoport,  $-CONHSO_2R_2$  általános képletű csoport vagy 5-tetrazolil-csoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó [1S-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]]-6-[3-[4-(4-ciklohexil-1-hidroxi-butil)-1H-imidazol-1-il]-metil]-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-2-il]-4-hexénsav vagy metilésztere.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó [1S-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]]-6-[3-[4-(3-ciklohexil-propil)-1H-imidazol-1-il]-metil]-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-2-il]-4-hexénsav vagy metilésztere.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó [1S-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]]-6-[3-[4-(4-ciklohexil-1-oxo-butil)-1H-imidazol-1-il]-metil]-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-2-il]-4-hexénsav vagy metilésztere.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó [1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3- [1H-imidazol-1-yl] -metil] -7-oxabicyklo [2.2.1] hept-2-yl] -4-hexénsav vagy metilésztere.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó [1S- [1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ]] -6- [3- [4- [(4-ciklohexil-butil)-amino] -karbonil] -1H-imidazol-1-yl] -metil] -7-oxabicyklo [2.2.1] hept-2-yl] -4-hexénsav vagy metilésztere.

16. Vérlemezke aggregáció és hörgőszűkület gátlására alkalmas készítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét és gyógyászati lag elfogadható hordozót tartalmaz.

17. Eljárás vérlemezke aggregáció gátlására oly módon, hogy az arra rászoruló emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

18. Eljárás asztmával együtt fellépő hörgőszűkület gátlására, oly módon, hogy az arra rászoruló emlősnek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

19. Eljárás poszt-isémiás miokardiális diszfunkció javítására, oly módon, hogy az arra rászoruló emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

20. Eljárás terhesség alatti toxémia kezelésére, oly módon, hogy az arra rászoruló emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

21. Eljárás vénás trombózis megelőzésére vagy csökkentésére, oly módon, hogy az arra rászoruló emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

22. Eljárás testen kívüli cirkuláció alatti vérlemezke-veszteség megelőzésére vagy csökkentésére, oly módon, hogy az arra rászoruló emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

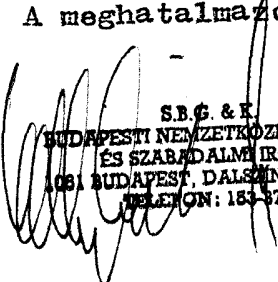
23. Eljárás égési sérülés kezelésére és/vagy sebgyógyulásának elősegítésére, oly módon, hogy az arra rászoruló emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét szisztémásan vagy helyi kezelésre alkalmas formában adagoljuk.

24. Eljárás poszt-isémiás miokardiális sérülés csökkentésére, oly módon, hogy az arra rászoruló emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét és egy trombolitikus szer hatásos mennyiségét a miokardiális infarktus 6 óráján belül beadjuk.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás, amelyben trombolitikus szerként t-PA-t, sztreptokinázt, urokinázt, prourokinázt vagy anizoilezett plazminogén-sztreptokináz aktivátor komplexet alkalmazunk.

1 lap egyen

A meghatalmazott

  
S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1051 BUDAPEST, DALMÁNYHÁZ U. 10.  
TELEFON: 183-8733

3800/50

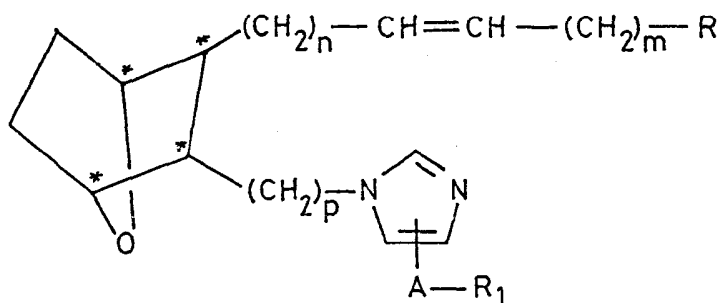
1701

51.692/BE

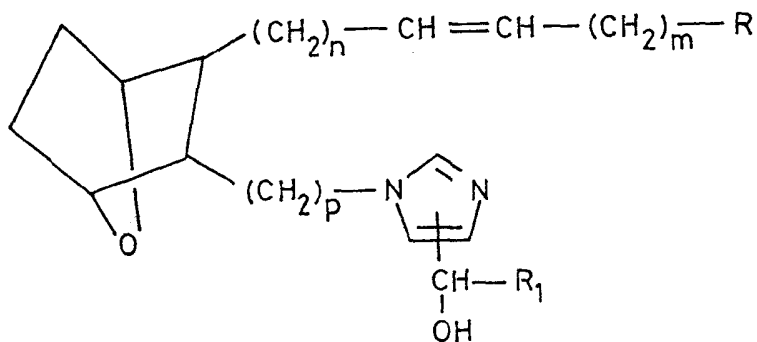
# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

58741

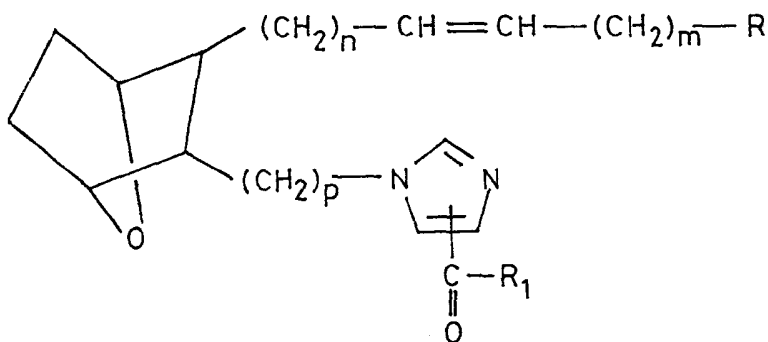
8/1



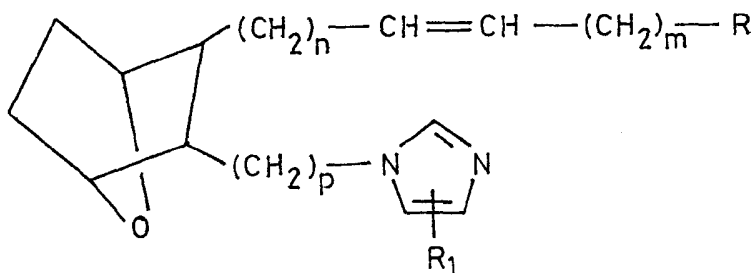
(I)



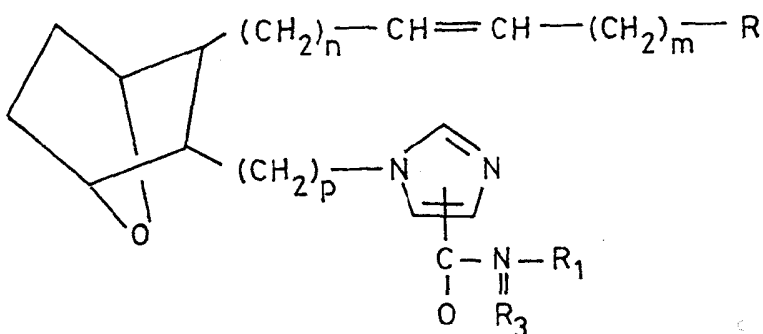
(IA)



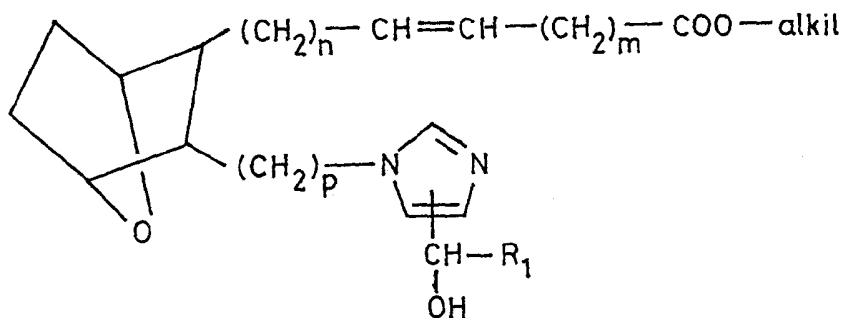
(IB)



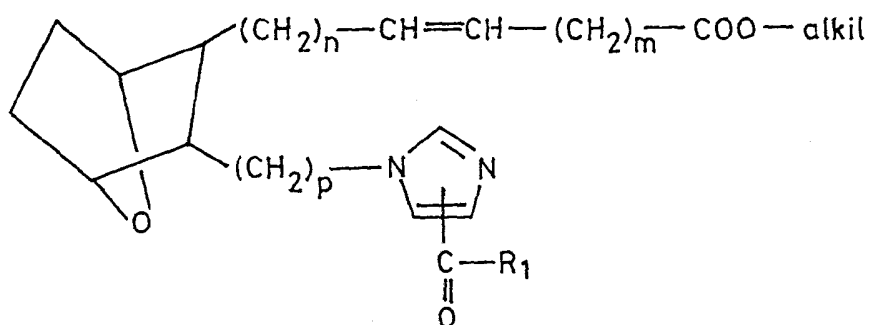
(IC)



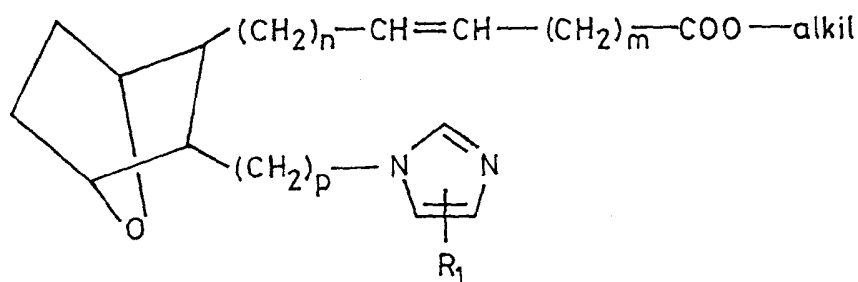
(ID)

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

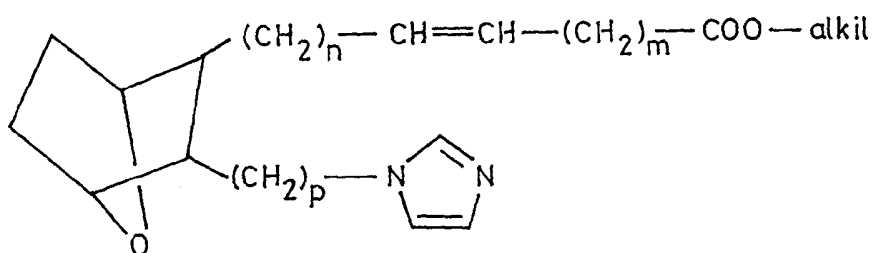
(IE)



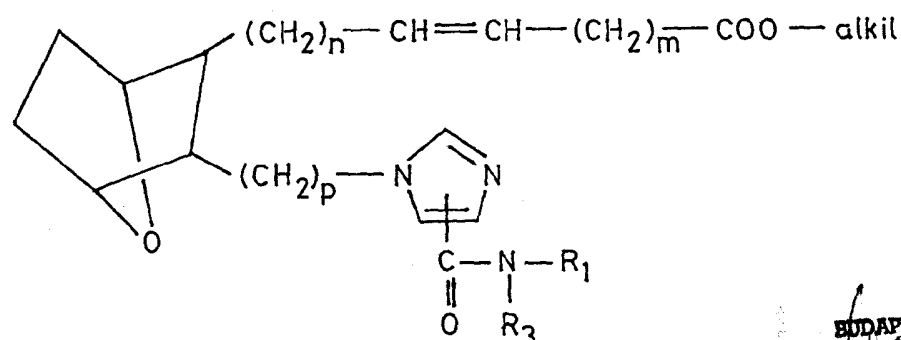
(IF)



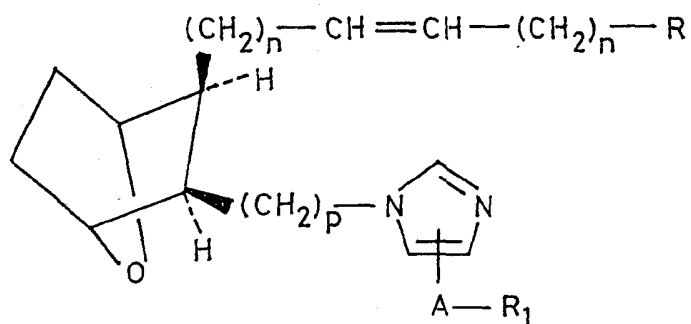
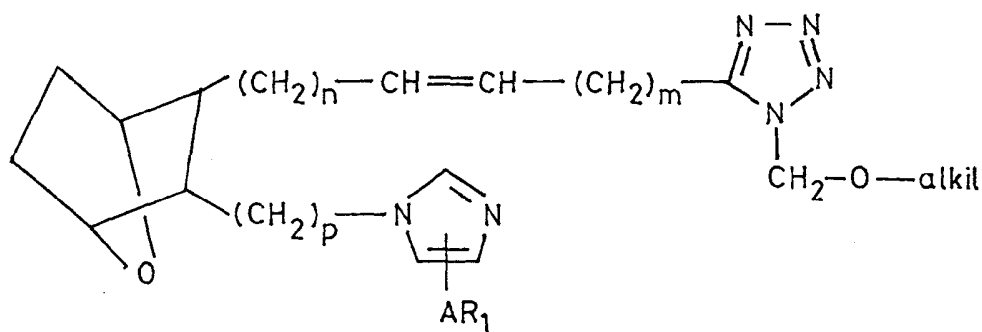
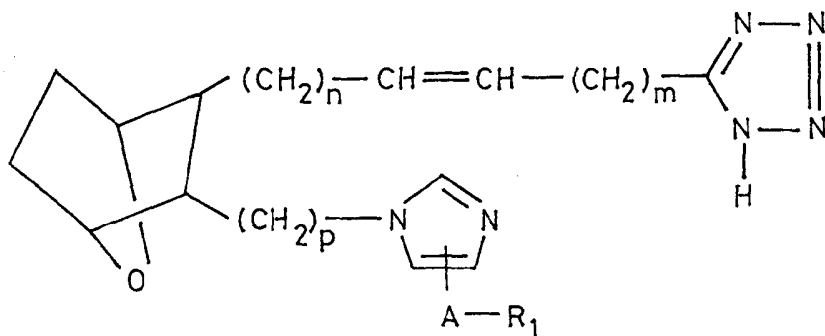
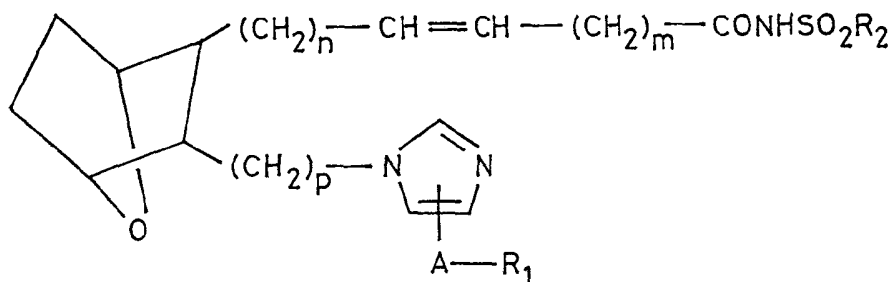
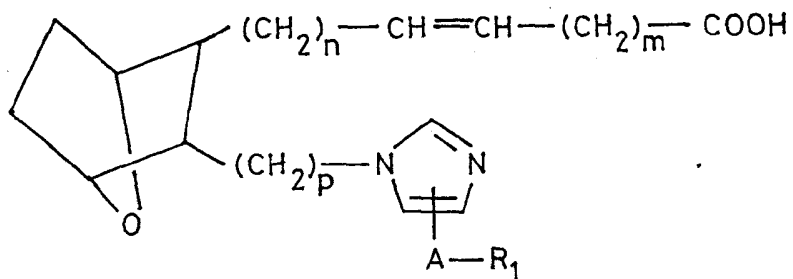
(IG)



(IH)



(IJ)

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

(cisz-endo)



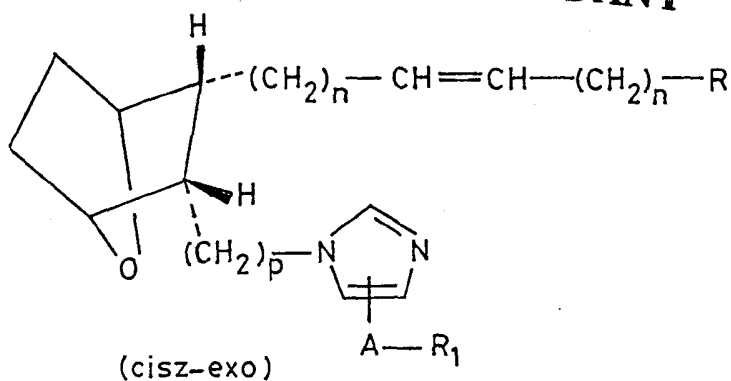
3800/50

1731

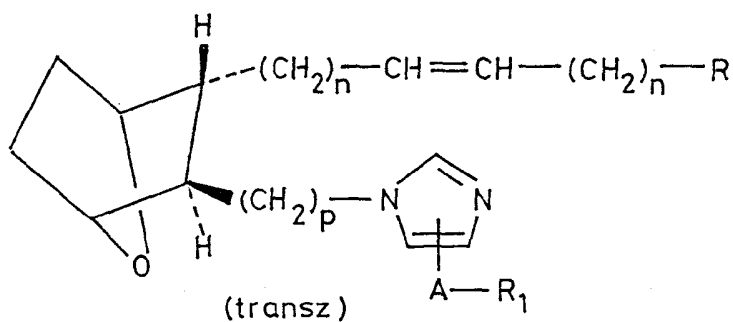
51.692 / BE

8 / 4

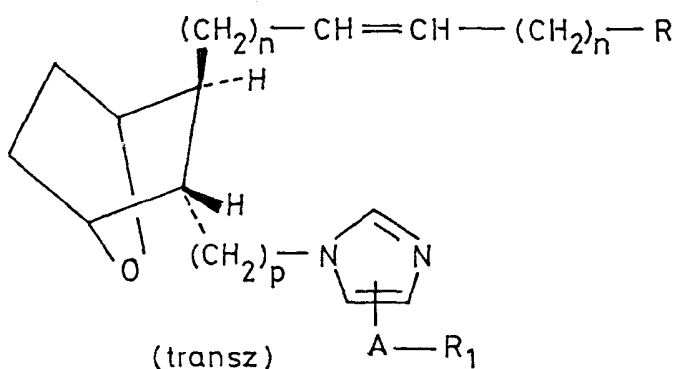
# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



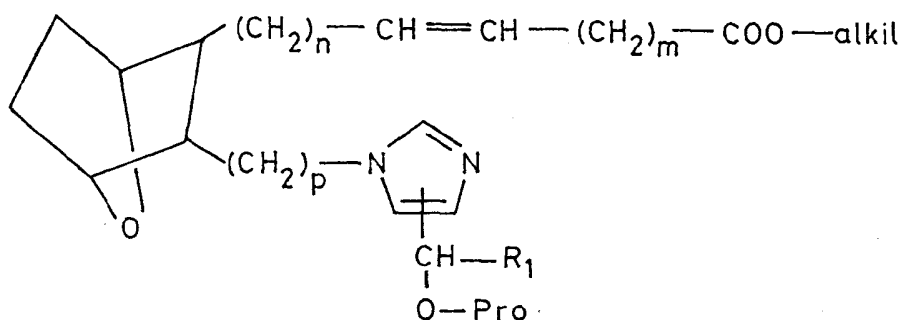
(Ib)



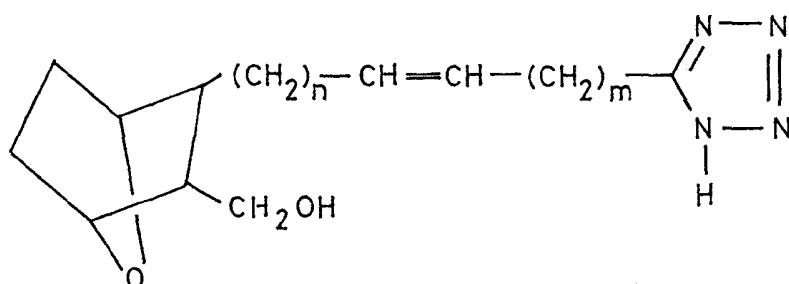
(Ic)



(Id)



(II)



(III)

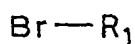
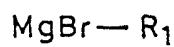
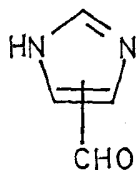
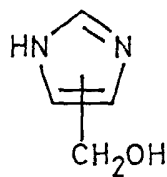
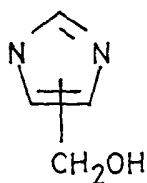
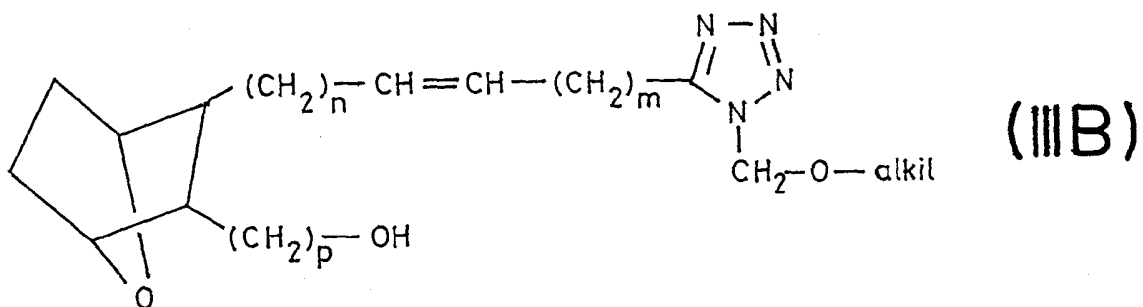
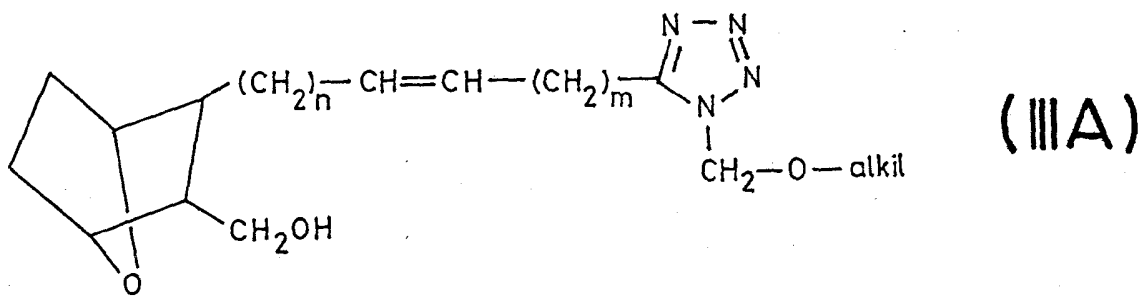
3800/50

1731

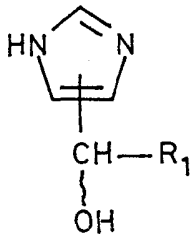
5T.692/BE

# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

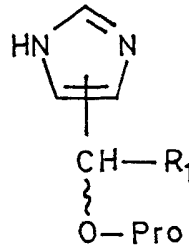
8/5



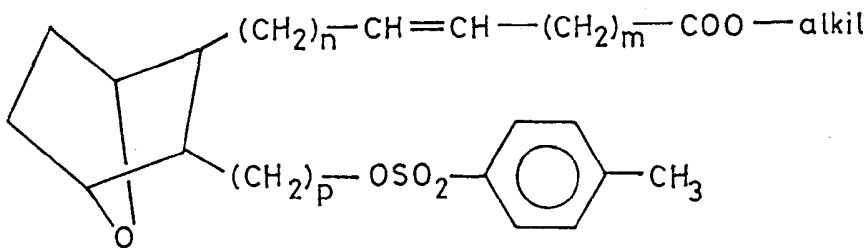
# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



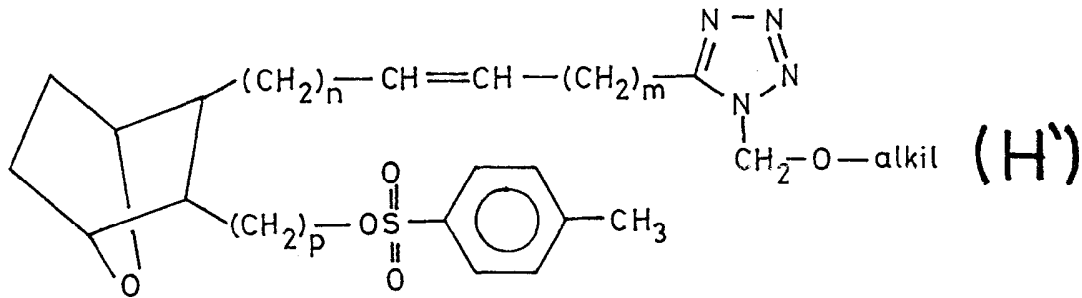
(F)



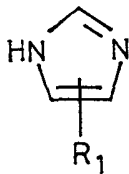
(G)



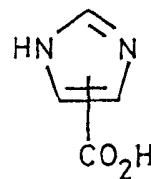
(H)



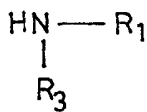
(H')



(J)



(K)



(L)

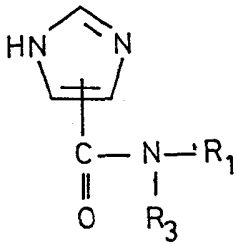
3800/90

1731

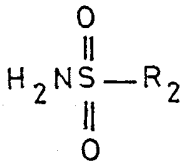
51.692 / BE

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

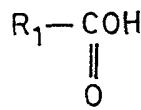
8 / 7



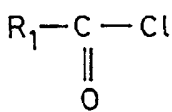
(M)



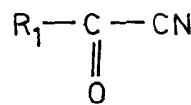
(P)



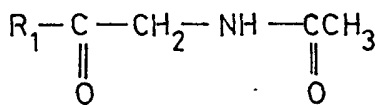
(Q)



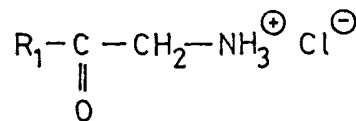
(R)



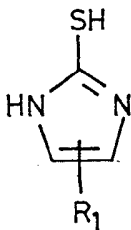
(S)



(T)



(U)



(W)

S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1081 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.  
TELEFON: 153-3743

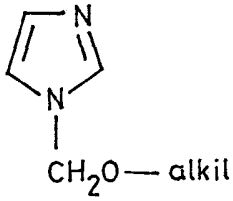
3800/50

1731

51.692/BE

8 / 8

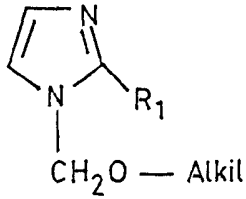
**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**



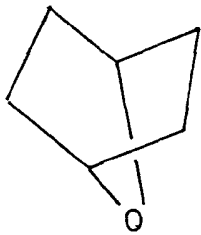
(X)

Hal — R<sub>1</sub>

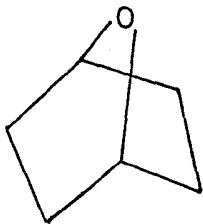
(Y)



(Z)



(a)



(b)