

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 857 A9

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00330
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 22.
(30) Elsőbbségi adatok:
92/26831 1992. 12. 23. GB
93/15966 1993. 08. 02. GB

(51) Int. Cl.⁶
C 07 C 323/07
A 61 K 31/10

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 93/9623 országkódja: ZA
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1993. 12. 22.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.
A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Warrelow, Graham John, Northwood, Middlesex (GB)
Alexander, Rikki Peter, High Wycombe,
Buckinghamshire (GB)
Boyd, Ewan Campbell, Slough, Berkshire (GB)

(73) Szabadalmas:

CELLTECH Ltd., Slough, Berkshire (GB)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Triszubsztituált fenilszármazékok

Az átmeneti oltalom az 1–31. és 33. igénypontokra vonatkozik.

A találmány tárgyát új triszubsztituált fenil-származékok képezik; a találmány tárgyához tartozik e vegyületek előállítására szolgáló eljárás, valamint idetartoznak az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

Számos hormon és neurotranszmitter képes a szövetek funkcióját befolyásolni, aminek következtében az adenzin 3',5'-ciklusos monofoszfát (cAMP) sejten belüli szintje megnövekszik. A sejten belüli cAMP szintet egy olyan mechanizmus szabályozza, amely e vegyület szintézisét és lebontását irányítja. A cAMP szintézisét adenil-cikláz irányítja, ezen enzimet különféle szerek, mint például forskolin közvetlenül aktiválják vagy közvetett aktiválódás lép fel oly módon, hogy a sejt felszíni receptoraira specifikus agonisták kötődnek, amelyek adenil-ciklázhoz kapcsolódnak. A cAMP lebontását foszfodiészteráz (PDE) izoenzimek irányítják, amely enzimek befolyásolják a guanozin 3',5'-ciklusos monofoszfát (cGMP) lebomlását is. Ezen enzimeknek 7 tagja ismeretes (PDE I–VII) ezen enzimek előfordulása szövetről szövetre változik. Ez azt jelenti, hogy a PDE izoenzimek specifikus inhibitorai a különféle szövetekbe eltérő módon növelhetik a cAMP szintet [a PDE eloszlását, szerkezetét, funkcióját és szabályozását ismertetik Beavo és Reifsnider TIPS, 11, 150–155 (1990) és Nicholson és munkatársai TIPS, 12, 19–27 (1991) közleményei].

Kimutatták, hogy a cAMP szint növekedése a gyulladáshoz leukocitákban ezek hatásának inhibálásához vezet. Ezenkívül megállapították, hogy a légutak simaizmaiban a cAMP szint növekedése görcsoldó hatású. Ezen szövetekben a PDE IV jelentős szerepet játszik a cAMP hidrolízisének. Fentiekből következően arra lehet számítani, hogy a PDE IV szelektív inhibitorok terápiás hatást fejtenek ki a gyulladáshoz megbetegedéseknél, mint például asztmánál, az inhibitorok gyulladásgátló és bronchus tágító hatása következtében.

A PDE IV inhibitorokkal kapcsolatos kísérletek ez ideig kevésbé mutatkoztak sikeresnek, minthogy az eddig szintetizált PDE IV inhibitorok nem voltak kellően hatásosak és/vagy nem szelektív módon, egyenlő több típusú PDE izoenzimet inhibáltak. A szelektív hatás hiánya különösen problematikusnak mutatkozott a cAMP in vivo körülmények között kifejtett széleskörű szerepe miatt; a probléma megoldását olyan hatásos szelektív PDE IV inhibitorok előállítása jelentené, amelyek megfelelő inhibitor hatást fejtenének ki a PDE IV-vel szemben, és csekély vagy semmilyen hatást nem mutatnának egyéb PDE izoenzimekkel szemben.

A találmány szerinti megoldás olyan új triszubsztituált fenil-származékokat ismertet, amelyek a hasonló struktúrájú ismert vegyületekhez viszonyítva hatásos PDE IV inhibitorok már olyan koncentráció értékeknél is, amelyeknél csekély vagy semmilyen inhibitor hatást nem fejtenek ki az egyéb PDE izoenzimekre. A találmány szerinti vegyületek inhibálják a humán rekombináns PDE IV enzimet, ezenkívül növelik a cAMP szintet izolált leukocitákban. A találmány szerinti vegyületek némelyike preventív hatást fejt ki a tüdőben fellépő gyulladásokra, amelyeket karragenon, lemez-

aktiváló faktor (PAF), interleukin-5 (IL-5) vagy antigének idéznek elő. A találmány szerinti vegyületek a légutak simaizmaiban hiperérzékenységet is csökkentik tüdőgyulladás esetében. A találmány szerinti vegyületek előnyös tulajdonságai közé tartozik, hogy eredményesen alkalmazhatók orális úton és az orális kezelés esetében nem jelentkeznek vagy csak igen kis mértékben jelentkeznek mellékhatás, ami az ismert PDE IV inhibitorok, mint például rolipram esetében, gyakran fellép. A találmány szerinti vegyületek ezért eredményesen alkalmazhatók a gyógyászatban, elsősorban profilaktikus módon, valamint asztma kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek az (1) általános képlettel írhatók le, a képletben

- 15 Y jelentése halogénatom vagy OR¹-csoport, ahol R¹ jelentése adott esetben szubsztituált alkilcsoport;
- X jelentése oxigénatom, kénatom vagy –N(R^d)–, ahol R⁸ jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport;
- 20 R² jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport;
- R³ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vagy –OR⁹-csoport, ahol R⁹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkoxi-alkil- vagy alkanoilcsoport, vagy formil-, karboxamido- vagy tiokarboxamidocsoport;
- 25 R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő, –(CH₂)_nAr, ahol Ar jelentése monociklusos vagy biciklusos arilcsoport, amely célszerűen egy vagy több heteroatomot tartalmaz, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, és n értéke 0, 1, 2 vagy 3;
- 30 R⁶ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;
- 35 R⁷ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport.

A találmány tárgyához tartoznak az (1) általános képletű vegyületek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai is.

- 40 Az (1) általános képletű vegyületekben egy vagy több királis központ van, függően az R³, R⁴, R⁵, R⁶ és R⁷ jellegétől. Abban az esetben, ha a vegyületben egy vagy több királis központ található, a vegyületek enantiomerek vagy diasztereoizomerek formájában fordulhatnak elő; a találmány tárgyához tartoznak az enantiomerek, a diasztereoizomerek és ezek elegyei is, ideértve a racémátokat is.

- 45 Az (1) általános képletben, amennyiben Y jelentése halogénatom, ez fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom lehet.

- 50 Az esetben, ha az (1) általános képletben Y jelentése –OR¹, akkor R¹ jelentése adott esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, így például adott esetben szubsztituált 1–6 szénatomos alkil-, mint metil-, etil-, n-propil- vagy izopropilcsoport. Az R¹ jelentéseként szereplő csoporton adott esetben jelenlévő szubsztituensek a következők lehetnek: egy vagy több halogénatom, mint például fluoratom vagy klóratom. A szubsztituált alkilcsoportok közül példa-

ként megemlítjük a $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CF}_3$ valamint a $-\text{CCl}_3$ csoportokat.

Az (1) általános képletű vegyületekben R^2 , R^6 és R^7 helyén álló alkilcsoportok lehetnek adott esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoportok, mint például 1–3 szénatomos alkilcsoportok, ezek közül említjük meg a metil- vagy etilcsoportot. Az ezen csoportokon adott esetben jelenlévő szubsztituensek közül említjük meg az egy, kettő vagy három halogénatomot, mint például fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot, továbbá hidroxil- vagy 1–6 szénatomos alkoxi-, mint például 1–3 szénatomos alkoxi-, így például metoxi- és etoxicsoprotot.

Az (1) általános képletű vegyületekben R^2 helyén álló alkenilcsoportok adott esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú 2–6 szénatomos alkenilcsoportok lehetnek, mint például etenil-, propen-1-il- és 2-metil-propen-1-il-csoport. Az adott esetben jelenlévő szubsztituensek közül említjük meg az R^2 , R^6 és R^7 -nél felsorolt csoportokat.

Az (1) általános képletű vegyületekben R^2 helyén álló adott esetben szubsztituált cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportként szerepelhet 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, mint például ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, vagy 3–8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely egy vagy két kettős kötést tartalmaz; ezek közül említjük meg a 2-ciklobutén-1-il-, 2-ciklopentén-1-il-, 3-ciklopentén-1-il-, 2,4-ciklopentadién-1-il-, 2-ciklohexén-1-il-, 3-ciklohexén-1-il-, 2,4-ciklohexadién-1-il- vagy 3,5-ciklohexadién-1-il-csoportot, ahol a cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportok adott esetben szubsztituensként egy, kettő vagy három halogénatomot, mint például fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot, továbbá egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoportot, mint például 1–3 szénatomos alkilcsoportot hordozhatnak, ez utóbbiak közül említjük meg a metil- vagy etilcsoportot: szubsztituensként szerepelhet ezenkívül hidroxil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoprot, mint például 1–3 szénatomos alkoxicsoprot, példaként említjük meg a metoxi- és az etoxicsoprotokat.

Az (1) általános képletű vegyületekben az R^8 helyén álló alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoportok, mint például 1–3 szénatomos alkilcsoport, ezek közül említjük meg a metil- és etilcsoportot.

Abban az esetben, ha az (1) általános képletű vegyületekben R^3 jelentése halogénatom, ez jelenthet fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot.

Abban az esetben, ha az (1) általános képletű vegyületben R^3 jelentése $-\text{OR}^9$ általános képletű csoport, ennek jelentése lehet hidroxilcsoport, vagy az esetben, ha R^9 jelentése egy adott esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, mint például 1–3 szénatomos alkilcsoport, például metil- vagy etilcsoport, egy 2–6 szénatomos alkenilcsoport, mint például etenil- vagy 2-propen-1-il-csoport, az $-\text{OR}^9$ csoport jelentése lehet (1–3 szénatomos alkoxi)-(1–3 szénatomos alkil)-csoport, mint például metoxi-metil-, etoxi-metil- vagy etoxi-etil-csoport; $-\text{OR}^9$ je-

lentése lehet továbbá 1–6 szénatomos alkanoilcsoport, mint például 1–3 szénatomos alkanoilcsoport, így például acetilcsoport, vagy formilcsoport $[\text{HC}(\text{O})-]$ vagy egy karboxamidocsoport ($\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$) vagy tiokarboxamidocsoport ($\text{CSNR}^{11}\text{R}^{12}$); ahol R^{11} és R^{12} jelentése azonos vagy eltérő hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport lehet, ezek közül említjük meg az 1–3 szénatomos alkilcsoportokat, mint például metil- vagy etilcsoportot. Az R^9 csoporton adott esetben jelenlévő szubsztituensként szerepelhetnek az R^2 , R^6 és R^7 -nél felsorolt adott esetben jelenlévő szubsztituensek.

Az (1) általános képletű vegyületekben R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül $-\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Ar}$ vagy $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$ lehet.

Az (1) általános képletű vegyületekben az Ar helyén álló monociklusos vagy biciklusos arilcsoportok lehetnek 6–12 szénatomos, adott esetben szubsztituált arilcsoportok, ezek közül példaként említjük meg az adott esetben szubsztituált fenil-, 1- vagy 2-naftil-, indenil- vagy izoindenilcsoportokat.

Az esetben, ha az Ar helyében álló monociklusos vagy biciklusos arilcsoportokban egy vagy több heteroatom van jelen, ez például 1–9 szénatomos adott esetben szubsztituált heteroarilcsoportot képezhet, amelyben egy, kettő, három vagy négy heteroatom, mint például oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom lehet jelen. Az Ar helyén álló heteroarilcsoportok lehetnek monociklusos vagy biciklusos heteroarilcsoportok. A monociklusos heteroarilcsoportok közül említjük meg az 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoportokat, amelyek egy, kettő, három vagy négy heteroatomot tartalmaznak, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom.

Az Ar helyén álló heteroarilcsoportok közül példaként említjük meg a pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-, N-metil-imidazolil-, N-etil-imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,5-oxadiazolil-, 1,3,4-oxadiazolil-, piridil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, 1,3,5-triazinil-, 1,2,4-triazinil-, 1,2,4-triazinil-, benzofuril-, izobenzofuril-, benzo-tienil-, izobenzotienil-, indolil-, izoindolil-, benzimidazolil-, benzotiazolil-, benzoxazolil-, kinazolinil-, naftiridinil-, pirido[3,4-b]piridil-, pirido[3,2-b]piridil-, pirido[4,3-b]piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, tetrazolil-, 5,6,7,8-tetrahidrokinolinil- valamint 5,6,7,8-tetrahidroizokinolinil-csoportot.

Az Ar helyében álló heteroarilcsoport az (1) általános képletű vegyülethez ennek bármely gyűrűs szénatomján vagy heteroatomján keresztül kapcsolódhat. Az esetben például, ha Ar jelentése piridilcsoport, ez lehet 2-piridil-, 3-piridil- vagy 4-piridil-csoport. Az esetben, ha Ar jelentése tienilcsoport, ez lehet 2-tienil- vagy 3-tienil-csoport; hasonlóképpen ha Ar jelentése furilcsoport, ez lehet 2-furil- vagy 3-furil-csoport.

Az esetben, ha az (1) általános képletű vegyületben Ar jelentése egy nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrű, ez kvaterner sóként képezhet, ezek közül említjük meg

a N-alkil-kvaterner sókat, a találmány tárgyához tartoznak ezen kvaterner sók is. Az esetben például, ha Ar jelentése piridilcsoport, ebből piridinium sók képezhetőek, mint például N-alkil-piridinium sók, úgy például N-metil-piridinium.

Az (1) általános képletű vegyületekben az Ar helyén álló aril- vagy heteroarilcsoportok adott esetben egy, kettő, három vagy több szubsztituens (R¹⁰) hordozhatnak. R¹⁰ jelenthet egy atomot, vagy R¹³ vagy -Alk¹(R¹³)_m általános képletű csoportot, ahol R¹³ jelentése halogénatom vagy aminocsoport (-NH₂), szubsztituált amino-, nitro-, ciano-, hidroxil- (OH), szubsztituált hidroxil-, cikloalkoxi-, formil- [HC(O)-], karboxil- (-CO₂H), észterezett karboxil-, tiol- (-SH), szubsztituált tiol-, -C(O)Alk¹, -SO₃H, -SO₂Alk¹, -SO₂NH₂, -SO₂NHAlk¹, -SO₂N[Alk¹]₂, -CONH₂, -CONHAlk¹, -CON[Alk¹]₂, -NHSO₂H, -NHSO₂Alk¹, -N[SO₂Alk¹]₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHAlk¹, -NHSO₂N[Alk¹]₂, -NHC(O)Alk¹ vagy -NHC(O)OAlk¹ csoport; Alk¹ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilén-, 2-6 szénatomos alkenilén- vagy 2-6 szénatomos alkinilén-csoport, amely csoportok adott esetben egy, kettő vagy három oxigénatommal vagy kénatommal vagy -S(O)_p-csoporttal [ahol p értéke 1 vagy 2] vagy -N(R⁸)-csoporttal lehetnek megszakítva; és m értéke 0 vagy 1, 2 vagy 3.

Az esetben, ha -Alk¹(R¹³)_m csoportban m értéke 1, 2 vagy 3, az R¹³ csoport vagy csoportok bármely -Alk¹-ben lévő szénatomhoz kapcsolódhatnak. Az esetben, ha R¹³ jelentése azonos vagy eltérő, ezek az -Alk¹ csoport azonos vagy eltérő szénatomjához kapcsolódhatnak. Az esetben, ha m értéke 0 és nincs R¹³ szubsztituens jelen, vagy ha Alk¹ egy -SO₂Alk¹ csoport részét képezi, az Alk¹ által képviselt alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-csoport alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoporttá változik.

Az esetben, ha R¹³ jelentése egy szubsztituált aminocsoport, ez -NH[Alk¹(R^{13a})_m] csoport, (ahol Alk¹ és m jelentése a fentiekben megadottal azonos és R^{13a} jelentése a fentiekben R¹³ jelentésére megadottal azonos, amely azonban nem foglalja magában a szubsztituált amino-, szubsztituált hidroxil- vagy szubsztituált tiolcsoportokat) vagy -N[Alk¹(R^{13a})_m]₂, ahol az Alk¹(R^{13a})_m csoportok jelentése azonos vagy eltérő lehet.

Az esetben, ha R¹³ jelentése halogénatom, ez jelenthet fluoratomot, klóratomot, brómatomot, vagy jódatomot.

Az esetben, ha R¹³ jelentése cikloalkilcsoport, ez jelenthet például 5-7 szénatomos cikloalkoxics csoportot, ezek közül említjük meg a ciklopentil-oxi- vagy ciklohexil-oxi-csoportot.

Az esetben, ha R¹³ jelentése egy szubsztituált hidroxil- vagy szubsztituált tiolcsoport, ez lehet egy -OAlk¹(R^{13a})_m vagy -SAlk¹(R^{13a})_m csoport, ahol Alk¹, R^{13a} és m jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Az R¹³ helyében álló észterezett karboxilcsoportok a -CO₂Alk² képlettel írhatók le, ahol Alk² jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben szubsztituált

1-8 szénatomos alkilcsoport; ezek közül példaként említjük meg a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoportokat; (6-12 szénatomos aril)-(1-8 szénatomos alkil)-csoportot, mint például egy adott esetben szubsztituált benzil-, fenil-etil-, fenil-propil-, 1-naftil-metil- és 2-naftil-metil-csoportokat; 6-12 szénatomos arilcsoportot, mint például egy adott esetben szubsztituált fenil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-csoportot; (6-12 szénatomos aril-oxi)-(1-8 szénatomos alkil)-csoportot, mint például adott esetben szubsztituált fenil-oxi-metil-, fenil-oxi-etil-, 1-naftil-oxi-metil- vagy 2-naftil-oxi-metil-csoportot; adott esetben szubsztituált (1-8 szénatomos alkanol-oxi)-(1-8 szénatomos alkil)-csoportot, ezek közül említjük meg a pivaloil-oxi-metil-, propionil-oxi-etil- továbbá a propionil-oxo-propil-csoportokat; továbbá (6-12 szénatomos aroil-oxi)-(1-8 szénatomos alkil)-csoportot, mint például egy adott esetben szubsztituált benzoil-oxi-etil- vagy benzoil-oxi-propil-csoportot. Az Alk² csoporton adott esetben jelenlévő szubsztituensek az R¹⁰-nél felsorolt szubsztituensekkel azonosak.

Az esetben, ha Alk¹ az R¹⁰ jelentésében vagy annak szubsztituenseként van jelen, ez metilén-, etilén-, n-propilén-, izopropilén-, n-butilén-, izobutilén- szek-butilén-, terc-butilén-, etenilén-, 2-propenilén-, 2-butenilén-, 3-butenilén-, etinilén-, 2-propinilén-, 2-butinilén- vagy 3-butinilént jelenthet, amely csoportokat adott esetben egy, kettő vagy három oxigénatom vagy kénatom vagy -S(O)-, -S(O)₂ vagy -N(R⁸)- csoportok szakíthatnak meg.

R¹⁰ helyében álló előnyös atomok és csoportok közül említjük meg a fluoratomot, klóratomot, brómatomot és a jódatomot, továbbá az 1-6 szénatomos alkilcsoportot, mint például metil- vagy etilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoportot, mint például metil-amino- vagy etil-amino-csoportot, az 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoportot, mint például a hidroximetil- vagy hidroxietil-csoportot, az 1-6 szénatomos alkil-tiol-csoportot, mint például metil-tiol- vagy etil-tiol-csoport, az 1-6 szénatomos alkoxicsoportot, mint például a metoxi- és etoxics csoportot, az 5-7 szénatomos cikloalkoxics csoportot, mint például ciklopentil-oxi-l-csoport, a halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoportot, mint például trifluor-metil-csoport; az 1-6 szénatomos alkil-amino-csoportot, mint például metil-amino- vagy etil-amino-csoportot, az aminocsoportot (NH₂), az amino-(1-6 szénatomos alkil)-csoportot, ezek közül említjük meg az amino-metil- és amino-etil-csoportot; az 1-6 szénatomos dialkil-amino-csoportot, mint például dimetil-amino- vagy dietil-amino-csoportot; a nitro-, ciano-, hidroxil-, (OH), formil- [HC(O)-], karboxil- (CO₂H), -CO₂Alk²-csoportot (ahol Alk² jelentése a fentiekben megadottal azonos), az 1-6 szénatomos alkanolcsoportot, mint például acetyl-csoport, tio(-SH), tio-(1-6 szénatomos alkil)-csoportot, mint például tio-metil- és tio-etil-csoport, a szulfonil- (-SO₃H), 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoportot, mint például a metil-szulfonil-csoport, amino-szulfonil-csoport (-SO₂NH₂), 1-6 szénatomos alkil-amino-szulfonil-csoportot, mint például metil-amino-szulfonil- vagy

etil-amino-szulfonil-csoport; az 1-6 szénatomos dialkil-amino-szulfonil-csoportot, mint például dimetil-amino-szulfonil- vagy dietil-amino-szulfonil-csoport; a karboxamidocsoportot ($-\text{CONH}_2$), az 1-6 szénatomos alkil-amino-karbonil-csoportot, mint például metil-amino-karbonil- és etil-amino-karbonil-csoport; az 1-6 szénatomos dialkil-amino-karbonil-csoportot, mint például dimetil-amino-karbonil- és dietil-amino-karbonil-csoport; a szulfonil-amino-csoportot ($-\text{NHSO}_2\text{H}$), az 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoportot, mint például metil-szulfonil-amino- és etil-szulfonil-amino-csoport, az 1-6 szénatomos dialkil-szulfonil-amino-csoportot, mint például dimetil-szulfonil-amino- és dietil-szulfonil-amino-csoport; az amino-szulfonil-amino-csoportot ($-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$), az 1-6 szénatomos alkil-amino-szulfonil-amino-csoportot, mint például metil-amino-szulfonil-amino- és etil-amino-szulfonil-amino-csoportot; az 1-6 szénatomos dialkil-amino-szulfonil-amino-csoportot, mint például a dimetil-amino-szulfonil-amino- és dietil-amino-szulfonil-amino-csoport; az 1-6 szénatomos alkanoil-amino-csoportot, mint például acetyl-amino-csoport; az 1-6 szénatomos alkanoil-amino-, 1-6 szénatomos alkil-csoportot, mint például acetyl-amino-metil-csoport, továbbá az 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-csoportot, mint például metoxi-karbonil-amino-, és etoxi-karbonil-amino- vagy terc-butoxi-karbonil-amino-csoport.

Kívánt esetben két R^{10} szubsztituens összekapcsolva gyűrűs csoportot képezhetünk, ezek közül említjük meg a ciklusos étereket, mint például 2-6 szénatomos alkilén-dioxi-csoportot, mint az etilén-dioxi-csoportot.

Abban az esetben, ha kettő vagy több R^{10} szubsztituens van jelen, ezek nem szükségszerűen azonos atomok és/vagy csoportok. Az R^{10} szubsztituens bármely gyűrűs szénatomhoz kapcsolódhat. Így például az Ar helyében álló fenilcsoportnál, az R^{10} szubsztituens kapcsolódhat a 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os helyzetbe (a gyűrűnek a molekula többi részéhez való kapcsolódását figyelembevéve).

Abban az esetben, ha az (1) általános képletű vegyületben egy észtercsoport van jelen, így például $-\text{CO}_2\text{Alk}^2$ csoport formájában, előnyös, ha ez a csoport könnyen leszakítható.

Az (1) általános képletű vegyületekben lévő bizonyos szubsztituensek elősegítik azt, hogy a vegyületből sókat képezzünk. Előnyösen gyógyászatiilag megfelelő sókat képzünk, így például szervetlen vagy szerves savakkal savaddíciós sókat állíthatunk elő, de szervetlen vagy szerves bázisok segítségével is képezhetők sók.

A savaddíciós sók közül megemlítjük a sósavas sókat, a hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal, alkil-szulfonátokkal képzett sókat, így például a metánszulfonátokat, etánszulfonátokat továbbá az izotianátokat, arilszulfonátokat, mint például p-toluol-szulfonátokat, benzilátokat vagy napzilátokat, az alkalmazható sók között említjük meg a foszfátokat, szulfátokat, a hidrogén-szulfátokat, acetátokat, trifluor-acetátokat, propionátokat, citrátokat, maleátokat, fumarátokat, malonátokat, szukcinátokat, laktátokat, oxalátokat, tartarátokat és benzoátokat.

A szervetlen vagy szerves bázisokkal képzett sók közül említjük meg az alkálifémsókat, mint például a nátrium- és káliumsókat, az alkáliföldfémsókat, mint például a magnézium- vagy kalciumsókat, a szerves aminokkal képzett sókat, mint például morfolin-, piperidin-, dimetil-amin- vagy dietil-amin-sókat.

Különösen előnyösek a találmány szerinti vegyületek gyógyászatiilag megfelelő sói, ezek közül elsősorban a gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós sókat említjük.

Az (1) általános képletű vegyületekben Y jelentése előnyösen $-\text{OR}^1$ csoport, R^1 jelentése célszerűen 1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen adott esetben szubsztituált etilcsoport vagy adott esetben szubsztituált metilcsoport. Az R^1 helyén álló csoporton előnyös szubsztituensként jelen lehet egy, kettő vagy három fluoratom vagy klóratom.

Az (1) általános képletű vegyületekben X jelentése előnyösen $-\text{O}-$.

Az (1) általános képletű vegyületek kedvező csoportját képezik azok a (2) általános képletű vegyületek, ezek sói, szolvátjai és N-oxidjai, ahol a képletben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált cikloalkilcsoport;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az (1) általános képletnél megadottal azonos.

Az (1) vagy (2) általános képletű vegyületekben R^2 jelentése előnyösen egy adott esetben szubsztituált metil- vagy ciklopentilcsoport. Különösen előnyös, ha R^2 jelentése ciklopentilcsoport.

Az (1) vagy (2) általános képletű vegyületekben R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom.

Az (1) és (2) általános képletű vegyületekben R^6 jelentése előnyösen metilcsoport, még előnyösebben hidrogénatom.

Az (1) és (2) általános képletű vegyületekben R^7 jelentése előnyösen metilcsoport vagy még előnyösebben hidrogénatom.

Előnyösek azok az (1) általános képletű vegyületek, ahol R^6 és R^7 jelentése egyaránt metilcsoport; egy másik kedvező megoldást képez az, ha R^6 és R^7 közül az egyik jelentése metilcsoport, és a másik jelentése hidrogénatom. Általában kedvezőek azok a vegyületek, amelyekben R^6 és R^7 jelentése egyaránt hidrogénatom.

Az (1) vagy (2) általános képletű vegyületekben az R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül célszerűen $-\text{CH}_2\text{Ar}$ csoport, még előnyösebben $-\text{Ar}$ csoport.

Az (1) és (2) általános képletű vegyületekben előnyös, ha R^4 és R^5 helyén álló csoportokban Ar egy monociklusos arilcsoportot képez, amely adott esetben egy vagy több heteroatomot, így oxigénatomot, kénatomot vagy előnyösen nitrogénatomot tartalmaz, és ahol a monociklusos arilcsoport adott esetben egy, kettő, három vagy több R^{10} szubsztituenset hordoz. Az esetben, ha Ar helyében álló csoport egy heteroarilcsoport, előnyös, ha ez egy nitrogént tartalmazó monociklusos heteroarilcsoport, különösen előnyös, ha ez egy 6-tagú nitrogéntartalmú heteroarilcsoport. A találmány egy célszerű megoldása szerint R^4 és R^5 egyaránt 6-ta-

gú nitrogéntartalmú heteroarilcsoport. Egy másik célszerű megoldásnál R^4 jelentése monociklusos arilcsoport vagy monociklusos heteroarilcsoport, amely egy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és R^5 jelentése 6-tagú, nitrogéntartalmú heteroarilcsoport. Ezen vegyületekben 6-tagú nitrogéntartalmú heteroarilcsoportként adott esetben szubsztituált piridil-, piridazinil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport állhat. Előnyösek az adott esetben szubsztituált 2-piridil-, 3-piridil- vagy különösen a 4-piridil-, 3-piridazinil-, 4-piridazinil-, 5-piridazinil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 2-pirazinil- vagy 3-pirazinil-csoport. Monociklusos arilcsoportként szerepelhet fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport; mint a 4 helyzetben szubsztituált fenilcsoport; oxigén- vagy kénatomot tartalmazó monociklusos heteroarilcsoportként szerepelhet adott esetben szubsztituált 2-furil-, 3-furil-, 2-tienil- vagy 3-tienil-csoport.

Az (1) és (2) általános képletű vegyületek különösen kedvező csoportját képezik azok, amelyek képletében R^4 és R^5 jelentése egyaránt piridilcsoport, vagy még előnyösebben egy szubsztituenset hordozó piridilcsoport, vagy célszerűen két szubsztituenset hordozó piridilcsoport, vagy azok a vegyületek, ahol R^4 jelentése fenilcsoport, vagy szubsztituált fenilcsoport, és R^5 jelentése piridilcsoport vagy célszerűen egy szubsztituenset hordozó piridilcsoport, még előnyösebben két szubsztituenset hordozó piridilcsoport.

A vegyületek azon célszerű csoportjában, ahol az (1) és (2) általános képletű vegyületekben R^4 és/vagy R^5 jelentése egy szubsztituált fenilcsoport, ez egy mono-, di- vagy triszubsztituált fenilcsoportot jelenthet, ahol szubsztituensként egy atom vagy R^{10} csoport szerepel. Az esetben, ha R^4 és/vagy R^5 jelentése egy monoszubsztituált fenilcsoport, a szubsztituens a 2- vagy célszerűen 3-, még előnyösebben a 4-helyzetben állhat a fenilgyűrű kapcsolódási helyéhez viszonyítva.

Az esetben, ha az (1) vagy (2) általános képletű vegyületekben R^4 és/vagy R^5 jelentése szubsztituált piridilcsoport, ez például mono- vagy diszubsztituált piridilcsoportot jelenthet, ezek közül említjük meg a mono- vagy diszubsztituált 2-piridil-, 3-piridil- vagy célszerűen a 4-piridil-csoportot, amelyek egy vagy két atommal vagy R^{10} csoporttal vannak szubsztituálva, a szubsztituensek közül említjük meg az egy vagy két halogénatomot, mint például fluor- vagy klóratomot, továbbá a metil-, metoxi-, hidroxil- és nitrocsoportokat. Ezen típusú piridilcsoportok közül előnyösek a 3-monoszubsztituált-4-piridil- vagy a 3,5-diszubsztituált-4-piridil- vagy a 2- vagy 4-monoszubsztituált-3-piridil-, továbbá a 2,4-diszubsztituált-3-piridil-csoportok.

Különösen előnyösek azok a (2) általános képletű találmány szerinti vegyületek, amelyek képletében R^3 , R^6 és R^7 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^2 , R^4 és R^5 jelentése az (1) általános képletnél megadottal azonos; előnyösek e vegyületek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai. E vegyületek közül kedvezőek azok, amelyek képletében R^2 jelentése cikloalkil- vagy szubsztituált cikloalkilcsoport, különösen előnyösek az R^2 helyében szubsztituált ciklopentil- vagy ciklopentilcso-

portot tartalmazó vegyületek. E vegyületeknél R^4 jelentése előnyösen monociklusos arilcsoport, különösen előnyösek az R^4 helyében fenil- vagy szubsztituált fenilcsoportot, továbbá a 6-tagú nitrogéntartalmú monociklusos heteroarilcsoportot, így piridilt vagy szubsztituált piridilt tartalmazó vegyületek, továbbá azok, amelyekben R^5 jelentése 6-tagú nitrogéntartalmú monociklusos heteroarilcsoport, ezek közül előnyösek azok, amelyek képletében R^5 jelentése piridil- vagy szubsztituált piridilcsoport, különösen kedvezőek a 4-piridil- vagy szubsztituált 4-piridil-csoportot tartalmazó vegyületek.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek a következők:

- 15 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin;
 (\pm) -4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-piridin;
 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-etil]-piridin;
- 20 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-trifluor-metil-fenil)-etil]-piridin;
 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(2-metoxi-fenil-etil)-etil]-piridin;
- 25 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-metoxi-fenil-etil)-etil]-piridin;
 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-metil-fenil-etil)-etil]-piridin;
 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(3-metil-fenil-etil)-etil]-piridin;
- 30 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-etil]-piridin;
 (\pm) -4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-3,5-diklór-piridin;
- 35 (\pm) -2-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin;
 (\pm) -4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-anilin;
 (\pm) -4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-benzoesav;
- 40 (\pm) -Etil-N-{4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-fenil}-karbamát;
 (\pm) -N-{4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-fenil}-N'-etil-karbamid;
- 45 (\pm) -N-{4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-fenil}-acetamid;
 (\pm) -3-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin;
 (\pm) -4-[2-2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-pirimidin;
- 50 továbbá ezen vegyületek rezorválással elkülönített enantiomerjei, továbbá e vegyületek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

A fentiekben felsorolt vegyületek két enantiomer alakjában fordulhatnak elő. Mindkét enantiomer kedvező hatású, hasonlóképpen kedvező hatásúak az enantiomerek elegyei is.

A találmány szerinti vegyületek a PDE IV vonatkozásában szelektív és hatásos inhibitorok. A találmány szerinti vegyületek inhibitor képessége egyszerű mő-

don határozható meg, a vizsgálati módszert a példákban ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületeket elsősorban olyan humán megbetegedések megelőzésére és kezelésére alkalmazhatjuk, ahol nem kívánatos gyulladásos jelenség vagy izomgörcs lép fel (így például megemlíjtük a hólyaggörcsöt, továbbá a nyelőcső simaizom görcsét), amikor a cAMP szint növekedése következhet be; a találmány szerinti vegyületek megelőzik vagy enyhítik a gyulladásos állapotot és oldják az izomgörcsöt.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók ezenkívül a neurogén gyulladások csökkentésére oly módon, hogy az érzékelő neuronokban növelik a cAMP koncentrációt. Ennek következtében e vegyületek irritációval és fájdalommal összekötött gyulladásos betegségeknél analgetikus és anti-hiperalgikus hatást fejtenek ki.

A találmány szerinti vegyületek képesek a cAMP szint növelésére limfocitákban is, ennek következtében a nem kívánatos limfocita aktivitás mérsékelhető az olyan immun alapú megbetegedéseknél, mint reumás arthritis, spondylitis, továbbá az átültetett szervek kilökése.

A betegségek megelőzésére, illetőleg kezelésére a találmány szerinti vegyületeket gyógyászati készítmények formájában adhatjuk. A találmány tárgyához tartoznak azok a gyógyászati készítmények is, amelyek hatóanyagként valamely (1) általános képletű vegyületet, valamint egy vagy több gyógyászatiilag megfelelő segéd- és vivőanyagot vagy hígítószeret tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények orális, bukkális, parenterális, nazális, helyi vagy rektális beadásra alkalmas formában készülnek, de belélegzésre vagy inhalálásra alkalmas készítményeket is előállíthatunk.

Orális beadásra a gyógyászati készítményeket például tableta, kapszula formájában állíthatjuk elő szokásos módon, ezek gyógyászatiilag megfelelő segéd- és vivőanyagot tartalmazhatnak, ezek közül említjük meg a megkötőszereket (így például zselatinizált kukorica keményítőt, polivinil-pirrolidont vagy hidroxipropilmetilcellulózt); töltőanyagokat (így például laktózt, mikrokristályos cellulózt vagy kalcium-hidrogén-foszfátot); csúsztatószeret (így például magnézium-sztearátot, talkumot vagy szilícium-dioxidot); szétesést elősegítő szereket (így például burgonya keményítőt vagy nátrium-glikolátot); továbbá nedvesítőszereket (így például nátrium-lauril-szulfátot). A tablettákat jól ismert módon bevonattal látjuk el. Az orális beadásra szánt folyékony készítményeket előállíthatjuk például oldatok, szirupok vagy szuszpenziók formájában, de készíthetünk szilárd készítményeket is, amit vízzel vagy egyéb alkalmas oldószerrel beadás előtt feloldunk. Ezen készítményeket hagyományos módon állítjuk elő gyógyászatiilag megfelelő segédanyagok alkalmazásával, használhatunk szuszpendálószereket, emulgeálószereket, nem-vizes vivőanyagokat és konzerválószereket. A készítményekhez adhatunk puffer-sókat, ízanyagokat, színezőanyagokat és amikor az szükséges, édesítőanyagot.

Az orális beadásra szánt készítményeket előállíthat-

juk oly módon is, hogy az a hatóanyagot késleltetve adja le.

A bukkális alkalmazásra szánt készítményeket előállíthatjuk hagyományos módon tableta vagy cukorka formájában.

Az (1) általános képletű vegyületeket parenterális célra injekció formájában, így például bolusz vagy infúzió formájában készíthetjük el. Az injekciós célra szánt készítmények előállíthatók egy dózist tartalmazó formában, így például üveg ampullákban, vagy több dózist tartalmazó tartóedényben, így például üveg fiolában. Az injekciós célra szánt készítmények lehetnek szuszpenziók, oldatok vagy olajos vagy vizes vivőanyaggal készült emulziók; e készítmények segédanyagként tartalmazhatnak szuszpendálószereket, stabilizálószereket, konzerválószereket és/vagy dispergálószereket. Másik megoldásként a hatóanyagot por formájában szereljük ki, és felhasználás előtt a port megfelelő vivőanyaggal, így például steril, pirogénmentes vízzel oldjuk.

A fentiekben ismertetett készítményeken túlmenően az (1) általános képletű vegyületeket depo készítmény formájában is előállíthatjuk. Ezen tartós készítményeket bőr alá ültethetjük be, vagy intramuszkuláris injekció formájában adhatjuk.

A nazális célra vagy inhalálásra szánt készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületeket aeroszol spray formájában nyomás alatt álló tartóedényekben, illetőleg ködképző berendezésben alkalmazható módon készíthetjük el megfelelő hajtógázt alkalmazva, ezek közül említjük meg a diklór-difluor-metánt, triklór-fluor-metánt, diklór-tetrafluoretánt, széndioxidot vagy egyéb megfelelő gázokat vagy ezek elegyét.

Ezen készítményeket kívánt esetben adagoló berendezéssel együtt készíthetjük el, ahol a tartóedény a hatóanyag egy vagy több dózist tartalmazza. Az adagoló berendezéshez használati utasítást mellékelhetünk.

A gyulladásos megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére alkalmazandó találmány szerinti vegyületek mennyisége változik függően a választott vegyülettől, valamint a kezelendő beteg állapotától. Általában azonban a napi dózis mintegy 100 ng/kg–100 mg/kg, így például mintegy 0,01 mg/kg–40 mg/kg testtömeg orális vagy bukkális alkalmazás esetén; továbbá mintegy 10 ng/kg–50 mg/kg testtömeg parenterális beadás esetén, és mintegy 0,05 mg–1000 mg, így például mintegy 0,5 mg–1000 mg nazális alkalmazásnál vagy belélegzéssel vagy inhalálással történő beadásnál.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbiakban ismertetett módszerekkel állíthatjuk elő. Az alábbiakban alkalmazott Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ és X jelentése az (1) általános képletnél megadottakkal azonos, ha csak másképp nincs feltüntetve. Az alábbiakban ismertetett reakciónál szükség lehet arra, hogy a funkciócsoportokat, így például a hidroxil-, amino-, tio- vagy karboxycsoportokat a reakció alatt védőcsoporttal lássuk el, és ily módon a reakciók során nem kívánatos részvételüket elkerüljük. Védőcsoportként szokásos módon ismert csoportokat viszünk fel (lásd például

Green T. W.: Protective Groups in Organic Synthesis; kiadó: John Wiley and Sons, (1981)]. Előadódhat, hogy az (1) általános képletű vegyületek szintézisének utolsó lépését a védőcsoportok eltávolítása képezi. Így például olyan (1) általános képletű vegyületeknél, ahol R^4 és/vagy R^5 jelentése karboxilcsoport, oly módon állítjuk elő, hogy a megfelelő vegyületekben R^4 és/vagy R^5 helyén álló karboxil védőcsoportot, mint például oxazolinilcsoportot, mint 4,4-dimetil-2-oxazolinil-csoportot az utolsó lépésben eltávolítjuk, e műveletet valamely bázis, így például nátrium-hidroxid jelenlétében végezzük egy savas oldószer, így például vizes sósav segítségével magasabb hőmérsékleten, így például az elegy forráshőmérsékletén.

R^3 és R^7 helyében hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (3) általános képletű vegyületet hidrogénezünk. E műveletet végezhetjük hidrogénnel katalizátor jelenlétében. Katalizátorként használhatunk fémeket, így például platinát vagy palládiumot, adott esetben közömbös hordozóanyagra felvíve, hordozóanyagként szolgálhat szén vagy kalcium-karbonát; a hidrogénezéshez alkalmazhatunk nikkelt is, így például Raney nikkelt formájában, vagy katalizátorként szerepelhet ródium. A reakciót végezhetjük megfelelő oldószer, így például alkohol jelenlétében, alkoholként használhatunk metanolt vagy etanolt, oldószerként szerepelhet valamely éter, mint például tetrahidrofuran vagy dioxán, oldószerként használhatunk észtereket, mint például etil-acetátot; a hidrogénezést célszerűen valamely bázis jelenlétében, például tercier-szerves bázis, mint trietil-amin, például szobahőmérsékleten végezzük.

Másik megoldásként a műveletet végezhetjük hidrogén transzfer révén, ehhez valamely szerves hidrogén-donort és transzfert elősegítő szert használunk. Megfelelő hidrogén-donorként szolgálhat valamely sav, így például hangyasav, hangyasav-észterek, így például ammónium-formát; alkohokok, mint például benzil-alkohol vagy etilén-glikol; hidrazin vagy cikloalkének, mint például ciklohexén vagy ciklohexadién. Hidrogént átvivő szerként szerepelhet egy átmeneti-fém, mint például palládium vagy platina, amely adott esetben egy közömbös, fentiekben is említett vívőanyagon van, továbbá nikkelt, így például Raney nikkelt, ruténium, mint például trisz(trifenil-foszfin)-ruténium-klorid vagy réz. A műveletet általában szobahőmérsékleten, vagy magasabb hőmérsékleten végezzük, előnyösen valamely oldószer jelenlétében; oldószerként szerepelhet alkohol, mint etanol vagy valamely sav, mint például ecetsav.

A (3) általános képletű közömbös terméket Horner-Wadsworth-Emmons-féle módszerrel állíthatjuk elő, amikor is valamely (6) általános képletű ketont (amit az alábbiakban részletezünk) egy $R^5CH_2PO(OAlk)_2$ foszfonáttal reagáltatunk, ahol a képletben Alk jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, mint például metilcsoport; a műveletet valamely bázis, mint például nátrium-hidrid jelenlétében végezzük. A fenti művelethez alkalmazható foszfonátokat hagyományos módon állít-

hatjuk elő, így például valamely R^5CH_2L általános képletű vegyületet – ahol a képletben L jelentése egy leszakadó csoport, mint klóratom – valamely $P(OAlk)_3$ foszfinnal reagáltatva.

A (3) általános képletű kiindulási vegyületeket másik megoldással úgy is előállíthatjuk, hogy valamely (4) általános képletű alkén-származékot Heck reakció során egy szerves palládiumvegyülethez kapcsoljuk, ahol ez utóbbi vegyületet R^5Hal általános képletű vegyület (a képletben Hal jelentése halogénatom, mint például brómatom) és egy palládium só, mint például palládium-acetát reakciójával állíthatjuk elő, ahol a műveletet valamely foszfin, mint például tri-*o*-tolilfoszfin, és egy bázis, mint például trietil-amin jelenlétében végezzük magasabb hőmérsékleten és nyomáson.

A (4) általános képletű közömbös termékeket a (6) általános képletű megfelelő keton-származékokból állíthatjuk elő (az alábbiakban ismertetve) Wittig reakció segítségével, ahol is foszfónium só, mint például metil-trifenil-foszónium-bromidot használunk valamely bázis, mint például *n*-butil-lítium jelenlétében, a műveletet közömbös oldószerben, mint például tetrahidrofuranban végezzük, így például 0 °C és szobahőmérséklet közötti tartományban.

A (3) általános képletű közömbös termékeket oly módon is előállíthatjuk, hogy az (5) általános képletű alkohol-származékokat dehidratáljuk; a műveletet savval vagy bázissal katalizált leszakítási reakcióban hajtjuk végre.

Megfelelő savként használhatunk foszfor- vagy szulfonsavat, így például 4-toluol-szulfonsavat. A műveletet végezhetjük közömbös szerves oldószerben, így például valamely szénhidrogénben, mint toluol, magasabb hőmérsékleten, mint például az elegy forrásának hőmérsékletén. Bázissal katalizált leszakítási reakció végezhető például trifluor-ecetsav-anhidrid segítségével valamely szerves bázis, mint trietil-amin jelenlétében, alacsonyabb hőmérsékleten, így például mintegy 0 °C és szobahőmérséklet közötti tartományban, a művelethez oldószerként használható diklór-metán vagy tetrahidrofuran.

Bizonyos esetekben az adott reakciókörülmények között az R^2 csoport is leszakadhat a kiindulási anyagként használt (4) általános képletű vegyületről, amikor is R^2 helyében hidrogénatomot tartalmazó (3) általános képletű közömbös termék keletkezik. E vegyületeket R^2Hal általános képletű halogéniddel (a képletben Hal jelentése halogénatom, mint például bróm- vagy klóratom) reagáltatva a kívánt (1) általános képletű vegyületté alakíthatjuk át.

A képletekből kitűnik, hogy az (5) általános képletű alkohol-származékok olyan találmány szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése hidroxilcsoport. Ennek értelmében azokat az (1) általános képletű találmány szerinti vegyületeket, ahol R^3 jelentése hidroxilcsoport és R^7 jelentése hidrogénatom, a (6) általános képletű keton-származékokból állíthatjuk elő valamely R^5R^6CHZ általános képletű szerves fémvegyülettel reagáltatva, ahol a képletben Z jelentése egy fématom.

A Z jelentésében lévő fématom például lítium.

A műveletet valamely oldószer, így például éter, mint ciklusos éter, így tetrahidrofuran jelenlétében végezzük, a reakció hőmérséklete mintegy $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti tartományban van. A fentiekben ismertetett reakció különösen alkalmas arra, hogy olyan (1) általános képletű vegyületeket állítsunk vele elő, amelyek képletében R^5 jelentése egy elektronhiányos csoport, mint például 2- vagy 4-piridil-csoport.

Az $R^5R^6\text{CHZ}$ általános képletű vegyületek ismeretek, vagy fentiekben leírt módszerrel állíthatók elő in situ valamely AlkCH_2Z általános képletű vegyületnek (ahol a képletben Alk jelentése alkilcsoport, mint például n-propil-csoport) valamely $R^5R^6\text{CH}_2$ általános képletű vegyülettel való reakciója útján, ahol a műveletet szükség esetén valamely bázis, így például egy amin, mint diizopropil-amin jelenlétében végezzük a fentiekben ismertetett körülmények között.

A (1) általános képletű keton-származékokat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (7) általános képletű megfelelő alkohol-származékot oxidálunk, a műveletet valamely oxidálószer, így például mangán-dioxid segítségével végezzük oldószerben, oldószerként szerepelhet diklór-metán, az oxidációt szobahőmérsékleten végezzük.

Másik megoldásként a (6) általános képletű keton-származékokat oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (8) általános képletű halogenid-származékot (ahol a képletben Hal jelentése halogénatom, mint például brómatom vagy klóratom) halogén-fém cserének vetünk alá, a művelethez valamely bázist, így például n-butil-lítiumot használunk, majd ezt követően egy $R^4\text{CN}$ általános képletű nitrillel egy $R^4\text{COCl}$ általános képletű savkloriddal vagy egy $R^4\text{CO}_2\text{Alk}$ általános képletű észterrel reagáltatjuk (ahol a képletben Alk jelentése alkilcsoport, így például metilcsoport); a műveletet egy oldószerben, mint például tetrahidrofuranban végezzük alacsony hőmérsékleten, mintegy $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, majd ezt követően az elegyet valamely savval, mint például sósavval kezeljük mintegy $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti tartományban.

A (7) általános képletű alkohol-származékokat oly módon állítjuk elő, hogy valamely (9) általános képletű aldehid-származékot egy szerves fémvegyülettel, mint például $R^4\text{Li}$ szerves lítium-származékkal vagy $R^4\text{MgBr}$ általános képletű Grignard reagenssel reagáltatunk oldószeres közegben, így például tetrahidrofuranban alacsony hőmérsékleten, mint például mintegy $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

A (9) általános képletű aldehid-származékokat oly módon állítjuk elő, hogy valamely (10) általános képletű megfelelően szubsztituált vegyületet alkilezünk; a művelethez $R^2\text{Hal}$ általános képletű vegyületet alkalmazunk (a képletben Hal jelentése a fentiekben megadottal azonos) az alkilezést a fentiekben a 18. közben-ső termék alkilezésénél leírtak szerint végezzük.

A (10) általános képletű közben-ső termékek ismeretek vagy ismert módon állíthatók elő. Az előállítást az analóg ismert vegyületek előállításához hasonlóan végezhetjük.

A (8) általános képletű halogenid-származékokat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (11) általános képletű vegyületet alkilezünk, a műveletet a fentiekben a (10) általános képletű aldehid-származékok alkilezésénél leírtak szerint végezzük.

Az X helyében $-\text{O}-$ t tartalmazó (11) általános képletű halogenid-származékokat a (12) általános képletű aldehid-származékok oxidációjával állíthatjuk elő, a művelethez valamely oxidálószer, így például 3-klórpéroxi-benzoésavat használunk halogénezett szénhidrogénből álló közegben, oldószerként szerepelhet kloroform, a műveletet mintegy $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti tartományban végezzük.

Az X helyében kénatomot vagy $-\text{N}(\text{R}^8)-$ általános képletű csoportot tartalmazó (12) általános képletű aldehid-származékok vagy ismeretek, vagy ismert kiindulási anyagokból állíthatók elő az ismert vegyületek előállításához hasonlóan.

Az R^3 , R^6 és R^7 helyében egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeket a (13) általános képletű sav-származékok dekarboxilezésével állíthatjuk elő. A műveletet oly módon végezzük, hogy valamely (13) általános képletű vegyületet egy bázissal kezelünk, bázisként szerepelhet szerves bázis, mint például egy hidroxid, példaként említjük meg a nátrium-hidroxidot; a műveletet oldószerben, így például alkoholban, mint etanolban végezzük magasabb hőmérsékleten, így például az elegy forráspontjának hőmérsékletén, majd a reakciót követően az elegyet mintegy 4-6 közötti pH-ra savanyítjuk, a savanyításhoz valamely savat, így például egy szerves savat, mint sósavat használunk, a műveletet magasabb hőmérsékleten, így például az elegy forrásának hőmérsékletén végezzük.

Kívánt esetben a (13) általános képletű sav-származékot in situ is előállíthatjuk a megfelelő észter- vagy nitril-származékból a fentiekben ismertetett reakció körülmények között, vagy savval végzett kezelés révén.

A (13) általános képletű közben-ső terméket a (14) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatjuk elő [a képletben R^{14} jelentése egy $-\text{CO}_2\text{H}$ savcsoport észtere (így például egy alkil-észter, mint etil-észter) vagy egy $-\text{CN}$ csoport], a (14) általános képletű vegyületet egy $R^4\text{MgBr}$ általános képletű Grignard reagenssel kezeljük valamely komplexképző szer jelenlétében, komplexképző szerként használhatunk például réz(I)-bromid-dimetil-szulfid-komplexet, vagy réz(I)-kloridot vagy szerves lítiumvegyületet, mint például $R^4\text{Li}-$; a műveletet egy oldószerben, így például tetrahidrofuranban végezzük alacsony hőmérsékleten, mint például mintegy $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd az elegyet egy bázissal vagy egy savval kezeljük, így R^{14} helyében $-\text{CO}_2\text{H}$ csoportot tartalmazó (13) általános képletű sav-származékhoz jutunk. A Grignard reagens és a lítium reagens ismert vegyületek, vagy az ismert vegyületek előállításához hasonlóan állíthatók elő.

A (14) általános képletű vegyületeket a (9) általános képletű aldehid-származékokból kiindulva állíthatjuk elő, ezeket egy észterrel vagy $R^5\text{CH}_2\text{R}^{14}$ általános

képletű nitrillel reagáltatjuk savas oldószerben, oldószerként szerepelhet ecetsav, a műveletet magasabb hőmérsékleten, így például az elegy forráshőmérsékletén végezzük valamely bázis, mint például ammónium-acetát jelenlétében.

Egy további megoldás szerint az R^3 , R^6 és R^7 helyében egyaránt hidrogénatomot, valamint R^5 helyében egy heteroarilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeket a (15) általános képletű vegyületek ciklizációjával állíthatjuk elő, a képletben R jelentése $-CO_2H$ képletű karbonsavcsoport vagy ennek reakcióképes származéka; vagy egy nitrilcsoport ($-CN$) vagy egy iminsó, a (15) általános képletű vegyületet egy $W^1R^{5a}W^2$ általános képletű kétfunkciós reagenssel, vagy szükség esetén egy $R^{5b}W^3$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (a képletekben W^1 , W^2 és W^3 jelentése azonos vagy eltérő, reakcióképes funkciós csoport vagy ennek védőcsoporttal ellátott származéka; és R^{5a} és R^{5b} heteroarilcsoport komponensei, amelyek a W^1 , W^2 és W^3 csoportokkal együtt a (15) általános képletű vegyületben lévő R csoporttal reagáltatva $-RW^1R^{5a}W^2$ vagy $-RW^1R^{5a}W^2R^{5b}W^3$ csoportot képezve alakítják ki az R^5 heteroaril jelentését).

A fenti reakciókhoz alkalmazott karbonsav reakcióképes származékai közül megemlíjtük a sav-halogenideket (így például a sav-kloridokat), amidokat, ideértve a tio-amidokat vagy észtereket, ideértve a tio-észtereket. Az imino sók közé tartoznak így például a $C(OAlk)=NH_2^+A^-$ általános képletű sók, ahol Alk jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és A^- jelentése egy negatív töltésű ion, így például klorid-ion.

A W^1 , W^2 vagy W^3 által képviselt reakcióképes funkciós csoportok jelentése bármely megfelelő szén-, nitrogén-, kén- vagy oxigén-nukleofil lehet. Példaként megemlíjtük az egyszerű nukleofileket, mint például a karbanionokat (amelyeket például úgy állítunk elő, hogy egy alkilcsoportot egy szerves fémvegyülettel kapcsolunk), továbbá az amino-, tiol- és hidroxilcsoportokat.

Általában a ciklizációs reakciót oldószerben végezzük, oldószerként használhatunk valamely közömbös oldószert, így például halogénezett szénhidrogént, mint például diklór-metán, egy étert, így például egy ciklusos étert, mint például tetrahidrofuránt, vagy egy szénhidrogént, mint például egy aromás szénhidrogént, mint toluolt, a műveletet alacsony hőmérsékleten, mint például mintegy $-70^\circ C$. és a forráspont hőmérséklete között végezzük, szükség esetén egy bázis vagy egy kénatom bevitelére alkalmas reagens, így például Lawesson-féle reagens jelenlétében, majd a reakcióelegyet ezt követően felmelegítjük, így például az elegy forráspontjának hőmérsékletére.

Így olyan esetben, ha az (1) általános képletű vegyületeknél R^3 , R^6 és R^7 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^5 jelentése benzotiazolil-, benzoxazolil- vagy benzimidazolilcsoport, e vegyületeket az R helyében sav-halogenidet, így például sav-kloridot tartalmazó (15) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatjuk elő, e vegyületeket egy $W^1R^{5a}W^2$ általános képletű 2-amino-tiofenol, 2-hidroxil-fenol vagy 1,2-diamino-

benzollal reagáltatva; a műveletet valamely bázis, így például egy szerves amin, mint piridin jelenlétében végezzük oldószerben, így például halogénezett szénhidrogénben, mint diklór-metánban, mintegy $-70^\circ C$ és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

A ciklizációs eljárásra példaként ismertetjük azt az esetet, amelynek során a R helyében sav-halogenidet tartalmazó (15) általános képletű vegyületet egy $W^1R^{5a}W^2$ általános képletű monoalkil-malonáttal, így például etil-hidrogén-malonáttal reagáltatjuk, majd az elegyet ezt követően egy $R^{5b}W^3$ általános képletű hidrazinnal kezeljük, amikor is R^3 , R^6 és R^7 helyében egyaránt hidrogénatomot és R^5 helyében 5-hidroxi-pirazolil-csoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületet kapunk.

A ciklizációs eljárás másik megoldása szerint egy (15) általános képletű halid-származékot valamely $W^1R^{5a}W^2$ általános képletű vegyülettel, így $BrMg(CH_2)_3[-O(CH_2)_2O-]$ -val reagáltatunk, majd savas oldatban $R^{5b}W^3$ vegyülettel, ami jelen esetben metil-amin, reagáltatjuk, ily módon R^3 , R^6 és R^7 helyében egyaránt hidrogénatomot és R^5 helyében N-metil-pirrol tartalmazó (1) általános képletű vegyületet kapunk.

A ciklizációs eljárásra további példaként említjük meg azt az esetet, amikor egy (15) általános képletű halogenid-származékot egy $W^1R^{5a}W^2$ általános képletű vegyülettel, ami jelen esetben $H_2NNHCSNH_2$, reagáltatunk aromás szénhidrogénben, mint toluol; a műveletet magasabb hőmérsékleten, így például $150^\circ C$ körül végezzük, majd ezt követően az elegyet egy bázissal, így például egy szerves bázissal, mint nátrium-hidrogén-karbonáttal reagáltatjuk, ily módon R^3 , R^6 és R^7 helyében egyaránt hidrogénatomot és R^5 helyében 1,2,4-triazolil-5-tiolát-csoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületet kapunk.

A (15) általános képletű közbenső termékek különösen hasznosak, és a találmány tárgyához tartoznak. A (15) általános képletű sav-származékok reakcióképes származékait és egyéb (15) általános képletű vegyületeket, ahol R jelentése nitril- vagy iminosó, a megfelelő sav-származékokból (ahol R jelentése $-CO_2H$) állíthatjuk elő hagyományos módszerekkel, a karbonsavakat fenti vegyületekké alakítva; ezen átalakításra az alábbi példákat ismertetjük.

Az R helyében $-CO_2H$ csoportot tartalmazó (15) általános képletű savakat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (16) általános képletű észter-származékot – a képletben Alk jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, mint például etilcsoport – hidrolizálunk, a műveletet valamely bázis, így például nátrium-hidroxid segítségével végezzük oldószerben, mint például dioxánban, magasabb hőmérsékleten, így az elegy forráspontjának hőmérsékletén; majd a műveletet magasabb hőmérsékleten végzett savanyítással folytatjuk.

A (16) általános képletű diészter-származékokat a (17) általános képletű diészterekből kiindulva állíthatjuk elő, ezen vegyületeket egy szerves fém-reagenssel, mint például Grignard reagenssel kezelve, ahol a művelet körülményei megegyeznek a fentiekben az (1)

általános képletű alkohol-származékoknál ismertetett reakciókörülményekkel.

Egy másik megoldás szerint az (1) általános képletű vegyületek oly módon is előállíthatók, hogy valamely (18) általános képletű vegyületet alkilezünk, az alkilezéshez egy R^2L általános képletű reagenst alkalmazunk, ahol a képletben L jelentése egy leszakadó csoport.

L helyében leszakadó csoportként állhat halogénatom, így például jódatom, klóratom vagy brómatom, vagy szulfoniloxicsoprot, mint például aril-szulfonil-oxi-csoport, így például p-toluol-szulfonil-oxi-csoport.

Az alkilezést végezhetjük valamely bázis jelenlétében, bázisként használhatunk például egy szervetlen bázist, mint egy karbonátot, így megemlíthjük a cézium- vagy kálium-karbonátot; használhatunk egy alkoxidot, mint például kálium-terc-butoxidot vagy egy hidridet, mint például nátrium-hidridet, az alkilezést célszerűen dipoláros aprotomos oldószerben végezzük, oldószerként szerepelhet egy amid, mint például egy szubsztituált amid, így például dimetil-formamid; vagy alkalmazhatunk egy étert, mint például egy ciklusos étert, mint tetrahidrofurán; a műveletet szobahőmérsékleten vagy e feletti hőmérséklettartományban, így például mintegy 40 és 50 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A (18) általános képletű közbenső termékeket a (19) általános képletű védőcsoportot hordozó vegyületekből kiindulva állíthatjuk elő, ahol a képletben X^1 jelentése egy védőcsoportot hordozó hidroxil-, tio- vagy aminocsoport; a műveletet ismert módon végezzük (lásd Green T. W. fentiekben megadott közleményét). Így például az esetben, ha X jelentése terc-butil-dimetil-szilil-oxi-csoport, a keresett hidroxilcsoportot úgy kapjuk meg, hogy a védőcsoporttal ellátott közbenső terméket tetrabutil-ammonium-fluoriddal reagáltatjuk. A (18) általános képletű védőcsoporttal ellátott közbenső terméket az (1) általános képletű vegyületeknél a megfelelő védőcsoportot hordozó közbenső termékek előállításánál leírtak szerint állíthatjuk elő.

A (17) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (9) általános képletű aldehid-származékot egy malonáttal, így például dietil-malonáttal kondenzálunk; a műveletet célszerűen egy katalizátor, így például piperidin és ecetsav jelenlétében végezzük közömbös oldószerben, oldószerként szerepelhet például toluol, a műveletet magasabb hőmérsékleten, így például a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén végezzük.

Az előállított (1) általános képletű vegyületeket utólagos átalakítással egyéb (1) általános képletű vegyületté alakíthatjuk. Így például az (1) általános képletű vegyületekben az R^4 vagy R^5 helyében álló aril- vagy heteroarilcsoportokat R^{10} csoporttal szubsztituálhatjuk, a műveletet a megfelelő szubsztitúciós reakcióval végezzük, kiindulási anyagként a megfelelő szubsztituálatlan (1) általános képletű vegyületet, valamint R^{10} csoportot tartalmazó nukleofil vagy elektrofil vegyületet alkalmazunk.

Az utólagos átalakítás másik eseteként említhetjük meg azt az esetet, amikor az (1) általános képletű

vegyületben R^4 és/vagy R^5 helyén álló aril- vagy heteroarilcsoport egy nitrilcsoportot hordoz, és ezt a vegyületet redukció segítségével az R^4 és/vagy R^5 helyében álló aril- vagy heteroarilcsoporton $-CH_2NH_2$ csoportot hordozó vegyületté alakítjuk; az átalakításhoz komplex fém-hidridet, mint például lítium-alumínium-hidridet alkalmazunk, a műveletet oldószerben, mint például éterben, így például dietil-éterben végezzük.

Egy másik megoldás szerint azon (1) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében az R^4 és/vagy R^5 helyén álló aril- vagy heteroarilcsoportok egy alkanoil-amino- vagy alkanoil-amino-alkil-szubsztituenszt hordoznak, oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő R^4 és/vagy R^5 helyében $-NH_2$ csoportot vagy alkilamin-csoportot hordozó vegyületeket sav-halogeniddel reagáltatunk; a műveletet egy bázis, így például tercieramin, mint trietil-amin jelenlétében végezzük oldószerben, oldószerként szerepelhet diklór-metán.

Az utólagos átalakításra további példaként említhetjük meg azt a lehetőséget, amelynek során olyan (1) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol R^4 és/vagy R^5 jelentése szubsztituált észtercsoport (CO_2Alk^2), mint például etil-észter-csoport; e vegyületeket az R^4 és/vagy R^5 helyében karboxilcsoportot hordozó megfelelő vegyületek észterezésével állíthatjuk elő; a művelethez sav-halogenidet, mint például sav-kloridot, így például acetyl-kloridot alkalmazunk; a reakciót alkoholos közegben, így például etanolban végezzük magasabb hőmérsékleten, mint például az elegy forráspontjának hőmérsékletén.

Azokat az (1) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^4 és/vagy R^5 karboxilcsoporttal szubsztituált csoportot képvisel, oly módon állíthatjuk elő, hogy az R^4 és/vagy R^5 helyében formilcsoportot hordozó vegyületeket valamely oxidálószerrel, így például kálium-permanganáttal oxidálunk; a műveletet oldószerben, így például alkoholban, mint terc-butanolban végezzük szobahőmérsékleten.

Egy másik utólagos átalakítás szerint azokat az (1) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^4 és/vagy R^5 jelentése amino-alkil-csoporttal, mint például dimetil-amino-metil-csoporttal szubsztituált csoport, oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő vegyületet, ahol R^4 és/vagy R^5 helyében egy formil szubsztituens áll, redukzív aminezésnek vetünk alá, a művelethez valamely amin, így például dimetil-amin alkalmazunk; a reakciót egy redukálószer jelenlétében végezzük, redukálószerként szerepelhet például nátrium-ciano-bór-hidrid; a művelethez szükség esetén katalizátort, mint például etanosósavat alkalmazunk; a reakciót egy oldószer, mint például alkohol, így metanol jelenlétében végezzük szobahőmérsékleten.

Az utólagos átalakítás egy másik esetét képezi az, amelynél az R^4 és/vagy R^5 helyén álló csoportok formil szubsztituenszt hordoznak, ezen (1) általános képletű vegyületeket a megfelelő alkohol-származékok redukciójával állíthatjuk elő, így például azon vegyületekből, ahol R^4 és/vagy R^5 helyében hidroxil-metil-csoportot hordozó csoportok találhatók, a műveletet egy redukálószer, így például nátrium-bór-hidrid jelenlétében

végezzük, oldószerként például alkoholt, így etanolt alkalmazunk, a reakció hőmérsékletét mintegy 20 °C és szobahőmérséklet körül tartjuk. Az ily módon kapott alkohol-származékokat ezt követően a megfelelő alkohi-származékká, így például metoxi-metil-származékká alakítjuk át, a reakcióhoz egy alkil-halogenidet vagy alkil-szulfonátot alkalmazunk; a műveletet a (18) általános képletű közbenső termékek alkilezésénél leírtak szerint végezzük.

Az utólagos átalakítások egy másik esete szerint az R⁴ és/vagy R⁵ helyében karboxamido (–CONHR¹¹) vagy aminokarbonil-csoportot (–NHCOR¹¹) hordozó (1) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy az R⁴ és/vagy R⁵ helyében –CO₂H vagy –NH₂ csoportot hordozó megfelelő (1) általános képletű vegyületeket karbamáttal, például klór-hangyasav-izobutil-észterrel vagy klór-hangyasav-etil-észterrel reagáltatjuk valamely bázis jelenlétében, bázisként használhatunk egy amint, mint például trietil-amint vagy N-metil-morfolint, a műveletet oldószer, így például diklór-metán vagy oldószerkelet, így például tetrahidrofuran és dimetil-formamid-elegy jelenlétében végezzük mintegy –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban.

Egy további utólagos átalakítás során olyan (1) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ahol R⁴ és/vagy R⁵ helyében egy –NHCONHR¹¹ általános képletű szubsztituens áll, e vegyületeket a megfelelő (1) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R⁴ és/vagy R⁵ jelentésében egy aminos (–NH₂) szubsztituens áll. E kiindulási vegyületeket izocianáttal, így például etil-izocianáttal reagáltatjuk valamely oldószer, így például diklór-metán jelenlétében szobahőmérsékleten.

Egy további utólagos átalakítás segítségével R¹ helyében alkilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ez esetben kiindulási anyagként R⁷ helyében hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, ezeket R⁷L általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben L jelentése egy leszakadó csoport, például halogénatom, mint klóratom; a műveletet egy bázis, például lítium-diizopropil-amid jelenlétében végezzük oldószerben, oldószerként szerepelhet tetrahidrofuran; a reakciót alacsony hőmérsékleten, mint például 0 °C-on végezzük.

Azokat az (1) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R³ jelentése OR⁹ csoport, amelyben R⁹ jelentése alkil-, alkoxi-alkil-, formil- vagy alkanoilcsoport, szintén utólagos átalakítással állíthatjuk elő kiindulási vegyületként R³ helyében –OH csoportot tartalmazó (1) általános képletű származékokat alkalmazva, e vegyületeket R⁹L általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R⁹ jelentése a fentiekben megadottal azonos. L jelentése egy leszakadó csoport, fentiek szerint definiálva –, a reakciót oldószerben végezzük, oldószerként használhatunk diklór-metánt vagy tetrahidrofuránt; a műveletet egy bázis, például trietil-amin vagy kálium-terc-butoxid jelenlétében végezzük szobahőmérsékleten.

Utólagos átalakítási művelettel állíthatjuk elő azokat az (1) általános képletű vegyületeket is, amelyek képletében R⁹ jelentése karboxamido- (–CONHR¹¹) vagy tio-karboxamido- (–CSNHR¹¹) csoport, kiindulási anyagként az R³ helyében hidroxilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, ezeket valamely R¹¹NCO általános képletű izocianáttal vagy R¹¹NCS általános képletű izotiocianáttal reagáltatjuk oldószerben, így például kloroformban; a műveletet egy bázis, így például diizopropil-etil-amin jelenlétében végezzük szobahőmérsékleten. Az R¹¹NCO és R¹¹NCS általános képletű izocianátok és izotiocianátok ismert vegyületek, vagy ismert módon állíthatók elő.

Egy másik megoldás szerint az R⁹ helyében CONR¹¹R¹² csoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeket az R⁹ helyében CONHR¹¹ általános képletű csoportot tartalmazó (1) általános képletű származékokból állíthatjuk elő, ezen utóbbi vegyületeket R¹²L általános képletű reagenssel kezelve – a képletben L jelentése fentiekben részletezett leszakadó csoport –, a műveletet egy bázis, így például nátrium-hidrid jelenlétében, oldószerben, mint például tetrahidrofuranban, alacsony hőmérsékleten, így például 0 °C-on végezzük.

Másik megoldásként az R⁹ helyében –CSNR¹¹R¹² csoportot tartalmazó (1) általános képletű izotiocianát-származékokat olyan (1) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatjuk elő, ahol a kiindulási vegyület képletében R⁹ jelentése –CONR¹¹R¹² általános képletű csoport, a kiindulási vegyületeket egy kénezőszerrel, így például Lawesson-féle reagenssel kezeljük vízmentes oldószerben, például toluolban; a műveletet magasabb hőmérsékleten, így például az elegy forráspontjának hőmérsékletén végezzük.

Az (1) általános képletű vegyületek N-oxidjait oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő nitrogén bázist egy oxidálószerrel kezeljük, oxidálószerként alkalmazhatunk hidrogén-peroxidot valamely sav, így például ecetsav jelenlétében, az oxidációt magasabb hőmérsékleten, mint például 70 °C és 80 °C között végezzük; másik megoldásként a reakciót egy persav, mint például per-ecetsav jelenlétében végezzük, amikor is oldószerként, például diklór-metánt használunk szobahőmérsékleten.

Az (1) általános képletű vegyületek sóit oly módon állítjuk elő, hogy az (1) általános képletű vegyületeket egy megfelelő savval vagy bázissal reagáltatjuk; a műveletet alkalmas oldószerben vagy oldószer elegyben, így például szerves oldószerben, mint éterben, például dietil-éterben, vagy alkoholban, így például etanolban végezzük szokásos módon eljárva.

Kívánt esetben az (1) általános képletű vegyületek enantiomerjeit elkülönítjük a megfelelő enantiomerek elegyéből, a műveletet szokásos rezolvációs módszerrel végezhetjük.

Így például a diasztereomer-származékokat, például sokat előállíthatjuk az (1) általános képletű vegyületek enantiomer elegyéből, így például racemátjából, e kiindulási vegyületeket megfelelő királis vegyülettel, így például királis savval vagy bázissal reagáltatva. Megfelelő királis savként szerepelhetnek például bor-

kősav vagy borkősav-származékok, mint például dibenzoil-tartarátok és ditoluoil-tartarátok, szulfonátok, mint például kámforszulfonátok, mandulasav vagy ennek észterei és foszfátjai, mint például az 1,1,-binaftalin-2,2,-diil-hidrogén-foszfát. A diasztereomereket szokásos módon különítjük el, például végezhetünk átkristályosítást, a keresett entantiomert elkülöníthetjük például egy savval vagy bázissal való kezelés után az esetben, ha a diasztereomert só formájában állítjuk elő.

Egy másik rezorválási megoldás szerint az (1) általános képletű racémátokat magas nyomású királis folyadékromatográfia segítségével különíthetjük el, például úgy, ahogy az a példákban részletesen ismertetésre kerül.

Egy további megoldás szerint kívánt esetben egy adott enantiomerhez oly módon is eljuthatunk, amennyiben a megfelelő királis közbenső terméket alkalmazzuk az előállítás során a fentiekben ismertetett eljárások valamelyikénél.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik. A példákban a következő rövidítéseket alkalmazzuk: DMF = dimetil-formamid; THF = tetrahidrofurán; DME = dimetoxi-etán; ETOAc = etil-acetát; Et₂O = dietil-éter; Et₃N = trietil-amin; BuLi = butil-lítium; LDA = lítium-diizopropil-amid; EtOH = etanol; RT = szobahőmérséklet.

A ¹H-NMR-spektrumok mérését 300 MHz-nél végeztük, hacsak az másképp nincs feltüntetve.

1. közbenső termék

3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-benzaldehyd

2,14 g (0,66 mol) Cs₂CO₃-at adunk 100 g (0,66 mol) 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehydnek és 98 g (0,66 mol) ciklopentil-bromid 500 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült elegyéhez. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 16 óra hosszat keverjük, majd további 98 g (0,66 mol) ciklopentil-bromid adaggal és 214 g (0,66 mol) Cs₂CO₃-al kezeljük. A reakcióelegyet 6 óra hosszat szobahőmérsékleten tovább keverjük, majd az elegyet leszűrjük és vákuumban betöményítjük. A maradékot 300 ml CH₂Cl₂-ben feloldjuk, majd kétszer 150–150 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, majd desztilláljuk (150 °C, 0,01 mbar, 10 Pa); így 130 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, nyúlós, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,87 (3H, s, OMe), 4,80 (1H, széles m, OCHCH₂), 6,90 (1H, d, J, 8,7 Hz, ArH *orto*, OMe-hez képest), 7,30–7,45 (2H, m, 2 × ArH *meta*, OMe-hez képest), és 9,77 (1H, s, ArCHO).

2. közbenső termék

(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-fenil-ke-ton

Fenil-lítiumot (éter-ciklohexánnal készült 1,5 mólus oldat, 33,5 ml, 50 mmol) csepegtetünk az 1. közbenső terméknek (10,0 g, 45,4 mmol) 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához mintegy 55 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet hagyjuk egy éjszakán át szobahő-

mérsékletre felmelegedni, majd 100 ml vízzel meghígítjük, és háromszor 50–50 ml Et₂O-val extraháljuk. A szerves extraktumot vizes sósavoldattal (1%-os, 70 ml), utána 100 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, ezt követően vákuumban betöményítjük. Így 13,4 g 1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-1-fenil-metanolt kapunk fehér színű, szilárd termék formájában. Olvadáspont 82,5–83 °C.

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,30 (1H, széles s, OH), 3,77 (3H, s, OMe), 4,68 (1H, széles m, OCHCH₂), 5,77 (1H, s, CHOH), 6,75–6,85 (3H, m, ArH *orto*, OMe-hez képest + 2 × ArH *meta*, OMe-hez képest), és 7,15–7,4 (5H, m, C₆H₅);
m/z: 298 (M⁺ 20%), 230 (50), 151 (30), 125 (100), 124 (33), 105 (38) és 92 (22).

A fentiek szerint előállított alkohol-származékot (13,4 g, 44,8 mmol) 150 ml CH₂Cl₂-ben feloldjuk, majd 22 g MnO₂-vel kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat erélyes keverésnek vetjük alá, majd egy újabb adag (20 g) MnO₂-t adunk hozzá. 10 óra eltelte után újabb adag (20 g) MnO₂-t adunk az elegyhez. majd a keverést 18 óra hosszat folytatjuk, ezt követően az elegyet Celiten^R átszűrjük, majd vákuumba betöményítjük. A kapott maradékot etanolból átkristályosítva 11,27 g cím szerinti vegyületet kapunk (két tételben) fehér színű, kristályos termék formájában; olvadáspont 59–75 °C.

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–2,1 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,88 (3H, s, OMe), 4,80 (1H, széles m, OCHCH₂), 6,83 (1H, d, J 8,5 Hz, ArH *orto*, OMe-hez képest), és 7,25–7,8 (7H, m, 2 × ArH *meta*, OMe + C₆H₅-hez képest);
m/z: 296 (M⁺ 11%), 229 (17), 228 (95), 152 (12), 151 (100), 105 (30), 77 (21) és 41 (10).

3. közbenső termék

5-Bróm-2-metoxi-fenol

5-Bróm-2-metoxi-benzaldehydnek (100 g, 0,46 mol) 250 ml CHCl₃-al készült oldalát jeges fürdő segítségével lehűtjük, majd az oldathoz 3-klór-peroxi-benzoesavnak (tisztasága 50–60%, 146 g, 0,51 mol) 1000 ml CHCl₃-al készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 72 óra hosszat keverjük. A keletkezett fehér, szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot 200 ml Et₂O-ban feloldjuk, majd kétszer 200 ml 1 mólus nátrium-szulfid-oldattal, majd félig telített NaHCO₃-oldattal (háromszor 200 ml) mossuk. Az éteres fázist 10%-os vizes, nátrium-hidroxid-oldattal (háromszor 100 ml) mossuk, majd az egyesített lúgos extraktumot koncentrált sósavoldattal savanyítjuk, majd háromszor 100 ml Et₂O-val extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd florizilon (10 g) szűrjük, az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk, így 90 g cím szerinti vegyületet kapunk halvány, barna színű, szilárd termék formájában.

4. közbenső termék

4-Bróm-2-ciklopentil-oxi-anizol

90 g 3. közbenső terméket 300 ml DMF-ben feloldunk, az oldatot Cs_2CO_3 -al (158 g, 490 mmol) és ciklopentil-bromiddal (73 g, 52,5 ml, 490 mmol) kezeljük. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, majd további adag Cs_2CO_3 -at (35 g, 107 mmol) és ciklopentil-bromidot (12 ml, 16,7 g, 112 mmol) adunk az elegyhez, majd a keverést 2 óra hosszat folytatjuk. További ciklopentil-bromid adagot (10 ml) és Cs_2CO_3 -at (14 g) adunk az elegyhez. 1 óráig tartó keverés után az elegyben lévő DMF-et vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 200 ml vízzel meghígítjuk, majd háromszor 100–100 ml Et_2O -val extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot nátrium-hidroxid-oldattal (5%, kétszer 100 ml), ezután 100 ml vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, ezt követően az oldószert vákuumban betöményítjük, így vörös színű, olajos terméket kapunk, amit 140 °C hőmérsékleten, (0,3 mbar-on) desztillálunk; így 101 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

Elemanalízis $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ összegképletre:
számított: C = 53,15%; H = 5,58%;
talált: C = 53,11%; H = 5,53%.

5. közbenső termék

(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-(4-piridil)-keton

A 4. közbenső terméknek (7,0 g, 25,8 mmol) 50 ml tetrahydrofuranal készült oldatához n-BuLi-oldatot (1,45 mol hexánban; 19,6 ml, 28,4 mmol) oldatunk csepegtetünk -70 °C hőmérsékleten. Az elegyet 0,25 óra hosszat keverjük, ezután 3,08 g (29,7 mmol) 4-ciano-piridinnek 15 ml tetrahydrofuranal készült oldatát adjuk az elegyhez, amelynek hőmérsékletét 0,75 óra hosszat -70 °C-on tartjuk. Ezt követően a reakcióelegy hőmérsékletét hagyjuk -10 °C hőmérsékletre felmelegedni, ekkor vizes sósavoldatot (10%-os; 60 ml) adunk az elegyhez, majd ezt 0,5 óra hosszat keverjük, vizes nátrium-hidroxid-oldattal (10%, 70 ml) meglúgosítjuk, majd háromszor 70 ml etanollal extrahálunk. Az extraktumot 100 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás tisztításnak vesszük alá (SiO_2 ; EtOAc /hexán, 4:1) végzünk, így 6,34 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű por formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,90 (3H, s, OMe), 4,82 (1H, széles m, OCHCH_2), 6,84 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 7,29 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,4–7,55 (3H, m, ArH ciklopentil-oxi + piridin- H_3 , H_5 -hoz képest), és 8,73 (2H, dd, J 4,4 Hz, 1,5 Hz, 1,5 Hz, piridin H_2 , H_6).

6. közbenső termék

4-[1-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etenil]-piridin (E) és (Z) izomerje

0,72 g (1,85 mmol) 2. példa szerinti alkoholvegyületet 120 ml toluolban oldunk, a toluolban 0,88 g (4,6 mmol), 4-toluolszulfonsav van oldva, az elegyet Dean-Stark feltétellel ellátott lombikban 18 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reak-

cióelegyet 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd koncentrált sósav-oldattal a pH-t 7 értékre állítjuk. Az elegyet háromszor 40 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk, az extraktumot 100 ml telített NaHCO_3 -al, majd Na_2CO_3 oldattal (10%; kétszer 60 ml) mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban betöményítjük; így 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű, habszerű termék formájában.

10 δ_{H} (CDCl_3) (a jelentősebb mennyiségű izomer): 3,88 (3H, s, OMe), 6,6–6,9 (6H, m, ArH orto, OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest + C = CH + piridin H_3 , H_5), 7,08 (2H, dd, J 4,6 1,6 Hz, piridin H_3 , H_5), 8,30 (2H, dd, J 4,5, 1,6 Hz, piridin H_2 , H_6) és 8,51 (2H, dd, J 4,4 1,6 Hz, piridin H_2 , H_6), [a kis mennyiségű izomer δ 3,90-nél ad jelet (3H, s, Me)].

7. közbenső termék

a) 4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-piridin (E) és (Z) izomerje

3,13 g (8,05 mmol) 1a) példa szerinti alkohol-származékot 70 ml toluolban feloldunk, ahol a toluol 1,91 g (10,05 mmol) 4-toluol-szulfonsav-monohidrátot tartalmaz, majd az elegyet 1 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet 100 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatba öntjük, majd 5 percig keverjük. Az elegyet háromszor 70 ml Et_2O -val extraháljuk, majd a szerves extraktumot 80 ml vízzel, ezután 80 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, ezt követően vákuumban betöményítjük; így 3,0 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, viszkozus, olajos termék formájában.

35 δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,1 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,82 (nagyobb arány) és 3,84 (kisebb arány) (3H, s, OMe), 4,8 (1H, széles m, OCHCH_2), 6,6–7,4 (11H, m, ArH orto, OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest + C_6H_5 + piridin H_3 , H_5), és 8,2–8,35 (2H, m, piridin H_2 , H_6);

40 m/z: 372 (M^+ + 1,12%), 371 (M^+ , 40), 304 (21), 303 (100), 302 (72) és 274 (22).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

b) 2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-pirazin (E) és (Z) izomerje

570 mg (1,5 mmol) 1b) példa szerinti alkohol-származékot és mintegy 20 mg 4-toluol-szulfonsavat reagáltatunk. A reakció lefutása után az elegyet vákuumban betöményítjük, majd kromatográfiát végzünk (SiO_2 ; Et_2O); így 520 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

55 δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,84 és 3,86 (3H, s, OMe), 4,58 és 4,72 (1H, széles m, OCH), 6,65–7,5 (9H, m, C_6H_5 + C = CH + ArH orto, OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest), 7,90 és 8,04 (1H, d, J 1,5 Hz, pirazin H_3), 8,18 és 8,21 (1H, d, J 2,5 Hz, pirazin H_6), és 8,45 és 8,48 (1H, m, pirazin H_5).

c) 2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-2-metoxi-pirazin (E) és (Z) izomerje

2,94 g (7,0 mmol) 7a) példa szerint előállított vegyületet és mintegy 20 mg 4-toluol-szulfonsavat reagáltatunk a 7b) közbenső terméknel leírtak szerint; így 2,67 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,80, 3,81, 3,83, 3,86 (2 × 3H, s, 2 × OMe), 4,50, 4,70 (1H, széles m, OCH), 6,60–7,5 (9H, m, C₆H + ArH orto OMe-hez képest + 2 × ArH meta OMe-hez képest) és 7,7–7,95 (2H, m, pirazin H₅, H₆).

d) (i) 2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-3,5-diklór-piridin (E) izomerje

(ii) 4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-3,5-diklór-piridin (Z) izomerje

1,60 (3,58 mmol) 1c) példa szerinti vegyületet és 0,85 g 4-toluol-szulfonsavat alkalmazunk kiindulási anyagként. Az oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂; CH₂Cl₂) az alábbi vegyületeket kapjuk:

i) (E) cím szerinti vegyület (960 mg), csaknem fehér színű, szilárd termék; olvadáspont: 138,5–140 °C;

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,88 (3H, s, OMe), 4,72 (1H, széles m, OCH), 6,59 (1H, s, C = CH), 6,85 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,90 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,95 (1H, dd, J 8,4 2,0 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,0–7,1 (2H, m, C₆H₅ csoportban lévő H₂, H₆), 7,15–7,3 (3H, m, C₆H₅ csoportban lévő H₃, H₅), és 8,35 (2H, s, piridin H₂, H₆);

valamint ii) (Z) cím szerinti vegyület (240 mg) csaknem fehér színű, szilárd termék; olvadáspont: 155–156,5 °C;

δ_{H} (CDCl₃): 1,4–1,8 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,80 (3H, s, OMe), 4,42 (1H, széles m, OCH), 6,52 (1H, d, J 2,0 OHZ, m, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,56 (1H, s, C = CH), 6,57 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Hz), ArH para ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,68 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto OMe-hez képest), 7,3–7,45 (5H, m, C₆H₅) és 8,37 (2H, s, piridin H₂, H₆).

e) 3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-piridazin (E) és (Z) izomerje

4,0 g 7b) példa szerinti vegyületből indulunk ki. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; Et₂O); így 2,07 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, szilárd termék formájában.

Elemanalízis a C₂₄H₂₄N₂O₂ összegképletre:

számított: C = 77,39%; H = 6,50%; N = 7,52%;

talált: C = 77,59%; H = 6,49%; N = 7,24%.

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,88, 3,90 (3H, s, OMe), 4,58, 4,70 (1H, széles m, OCH), 6,6–7,5 (11H, m, C₆H₅ + C₆H₃ + C = CH + piridazin H₄, H₅) és 8,85–8,90 (1H, m, piridazin H₆) ¹H-NMR szerint az E/Z arány 3:2;

m/z (ESI) 396 (M⁺ + 1+Na, 57%), 395 (M⁺ + Na, 100), 374 (66), 373 (78) és 305 (16).

f) 2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-4-metil-piridin (E) és (Z) izomerje

1,15 g (2,85 mmol) 7c) példa szerinti vegyületből indulunk ki. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; EtOAc); így módon 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, szilárd termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,4–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,04 (nagyobb arány), 2,09 (kisebb arány), (3H, piridin Me), 3,85 (nagyobb arány), 3,88 (kisebb arány), (3H, s, OMe), 4,58 (kisebb arány), 4,72 (nagyobb arány), (1H, széles m, OCH), 6,4–7,5 (11H, m, C₆H₅ + C₆H₃ + piridin H₃, H₅ + C = CH), 8,5–8,55 (1H, m, piridin H₆); (¹H-NMR szerint az E/Z arány 3:2).

g) 2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-pirimidin (E) és (Z) izomerje

2,55 g 7d) példa szerint előállított vegyületből indulunk ki. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; Et₂O); így 1,20 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, habszerű termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,88, 3,90 (3H, s, OMe), 4,60, 4,70 (1H, széles m, OCH), 6,44, 6,64 (1H, d, J 5,2 Hz, pirimidin H₅), 6,65–7,0 (3H, m, C₆H₃), 7,2–7,45 (6H, m, C₆H₅ + C = CH), 8,26, 8,32 (1H, d, J 5,2 Hz, pirimidin H₆) és 9,10, 9,12 (1H mintegy s, pirimidin H₂).

8. közbenső termék

4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridin)-etenil]-piridin (E) és (Z) izomerje

0,48 g (1,58 mmol) 6. közbenső terméket, 0,56 g (1,73 mmol) Cs₂CO₃-t és 0,26 g (1,743 mmol) ciklopentil-bromidot 20 ml dimezil-formamiddal elegyítünk, majd az elegyet 1 éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Újabb adag Cs₂CO₃-t (0,20 g, 0,61 mmol) és ciklopentil-bromidot (0,28 g, 1,86 mmol) adunk az elegyhez, majd 1,5 óra hosszat keverjük, ezt követően vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatografáljuk (SiO₂; EtOAc/CH₃OH/Et₃N, 100:1:0,4); így 0,42 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 136–138 °C (ciklohexán).

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,84 (3H, s, OMe), 4,65 (1H, széles m, OCHCH₂), 6,7–6,9 (6H, m, ArH orto), OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest + C = CH + piridin H₃, H₅), 7,08 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, piridin, piridin H₃, H₅), 8,32 (2H, dm, J 5,0 Hz, piridin, H₂, H₆) és 8,55 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, piridin H₂, H₆);

m/z: 372 (M⁺ 28%), 305 (37), 304 (100), 303 (95), 275 (18) és 41 (18).

9. közbenső termék

1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil

53,6 g (0,15 mol) trifenil-foszfónium-metil-bromidnak 500 ml tetrahydrofuránnal készült 0 °C hőmérsékletű szuszpenziójához nitrogéngáz bevezetése közben n-BuLi-oldatot (1,6 mol hexánban; 94 ml, 0,15 mol) csepegtetünk, majd a reakcióelegyet 0 °C

hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután 29,6 g (0,1 mol) 2. közbenső terméknek 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát csepegtetjük az elegyhez, majd a reakcióelegyet keverjük, és mintegy 3 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet ezt követően 600 ml 10%-os NH_4Cl -oldathoz öntjük, majd kétszer 500 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A visszamaradó szuszpenziót 500 ml forró hexánnal eldörzsöljük, a keletkezett foszfin-oxid csapadékot szűrőssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük; így 28,85 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,85 (3H, s, OMe), 4,71 (1H, széles m, OCH), 5,38 (2H, dd, J 10,5, 1,3 Hz, C = CH_2), 6,75–6,9 (3H, m, C_6H_3) és 7,3–7,5 (5H, m, C_6H_5).

10. közbenső termék

4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-fenol (E) és (Z) izomerje

2,94 g (10 mmol) 9. közbenső terméket, 2,16 g (12,5 mmol) 4-bróm-fenolt, 2,52 g (25 mmol) Et_3N -t, 0,06 g (0,2 mmol) tri-*o*-tolil-foszfint és 0,022 g (0,1 mmol) palládium-acetátot elegyítünk, az elegyet nyomásálló reakciós edényben, 140 °C hőmérsékleten tartjuk 16 óra hosszat. A reakcióelegyet lehűtjük, majd 50 ml 10%-os NH_4Cl -val és 50 ml CH_2Cl_2 -vel meghígítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 50 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. Oszlopkromatográfiával tisztítást végzünk (SiO_2 ; hexán/ Et_2O , 1:1); így 0,8 g cím szerinti vegyületet kapunk (az izomerek 1:1 arányú elegye) sárga színű habszerű termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,2–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,81, 3,83 (3H, s, OMe), 4,59, 4,69 (1H, széles m, OCH), 5,5, 5,63 (1H, széles s, OH), 6,55–7,0 (8H, m, C_6H_3 + C_6H_4 + C = CH) és 7,15–7,35 (5H, m, C_6H_5) (N. B. $^1\text{H-NMR}$ szerint az izomerek E/Z elegye mintegy 1:1);

m/z (ESI) 410 ($M^+ + 1 + \text{Na}$, 18%), 409 ($M^+ + \text{Na}$, 100), 387 ($M^+ + 1$, 62), 319 (38), 318 (22), 301 (19), 236 (22) és 135 (20).

A fentiek szerint eljárva az alábbi vegyületeket állíthatjuk elő:

b) 3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-benzoesav (E) és (Z) izomerje

2,94 g (10 mmol) 9. közbenső terméket és 5,03 g (25 mmol) 3-bróm-benzoesavat használunk kiindulási vegyületként. A tisztításhoz oszlopkromatográfiát végzünk (SiO_2 ; 10%, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); így 2 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű, viszkózus, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,45–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,86, 3,87 (3H, s, OMe), 4,55, 4,7 (1H, széles m, OCH), 6,65–8,25 (13H, m, C_6H_5 + C_6H_4 + C_6H_3 + C =

CH), (CO_2H nem mutatható ki) (N. B. $^1\text{H-NMR}$ szerint az izomerek E/Z elegye mintegy 1:1); m/z (ESI) 437 (M^+23 , 60%), 301 (67), 281 (100) és 259 (52).

5

c) 4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-anizol (E) és (Z) izomerje

1,19 g (4,04 mmol) 9. közbenső terméket és 0,757 g (4,05 mmol) 4-bróm-anizolt alkalmazunk kiindulási anyagként. Tisztításként oszlopkromatográfiát végzünk (SiO_2 ; hexán/ Et_2O , 4:1 arányú elegye); így 0,78 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű, olajos termék formájában.

10

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,72, 3,73 (3H, s, OMe), 3,82, 3,86 (3H, s, OMe), 4,58, 4,67 (1H, széles m, OCH), 6,6–6,9 (6H, m, C_6H_3 + 2 × ArH orto, OMe-hez képest + C = CH), 6,93, 7,00 (2H, d, J 8,5 Hz, 2 × ArH meta, OMe-hez képest) és 7,15–7,35 (5H, m, C_6H_5) [(N. B. $^1\text{H-NMR}$ szerint az izomerek E/Z elegye mintegy 1:1);

20

m/z (ESI) 424 ($M^+ + \text{Na}$, 20%), 423 ($M^+ + \text{Na}$, 100%), 374 (12), 281 (20), 198 (12), 132 (12) és 86 (12).

25

d) 4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-benzoesav-metil-észter (E) és (Z) izomerje

2,94 g (10 mmol) 9. közbenső terméket és 2,69 g (12,5 mmol) 4-bróm-benzoesav-metil-észtert alkalmazunk kiindulási anyagként. Így 3,35 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű, nyúlós termék formájában.

30

δ_{H} (CDCl_3): 1,4–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,86, 3,87 (6H, s, OMe + CO_2Me), 4,54, 4,67 (1H, széles m, OCH), 6,6–7,4 (11H, m, C_6H_5 , + C_6H_3 + C = CH + 2 × ArH meta CO_2Me -hez képest) és 7,75–7,85 (2H, m, 2 × ArH orto CO_2Me -hez képest) [(N. B. $^1\text{H-NMR}$ szerint az izomerek E/Z elegye mintegy 1:1);

35

m/z (ESI) 429 ($M^+ + \text{Na}$, 28%), 462 (18), 361 (28) 330 (70), és 329 (68).

40

e) 3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-piridin (E) és (Z) izomerje

Kiindulási anyagként 1,00 g (3,4 mmol) 9. közbenső terméket, valamint 1,28 g (8,1 mmol) 3-bróm-piridint alkalmazunk. Tisztításként kromatográfiát végzünk (SiO_2 ; Et_2O); így 0,50 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, gumiszerű termék formájában.

50

δ_{H} (CDCl_3): 1,45–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,85 (nagyobb arány) (3H, s, OMe), 4,55 (kisebb arány), 4,69 (nagyobb arány) (1H, széles m, OCH), 6,65–7,5 (11H, m, C_6H_5 , + C_6H_3 + piridin H_4H_5 + C = C), és 8,2–8,45 (2H, m, piridin H_2H_6).

55

11. közbenső termék

4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etenil]-acetoxi-benzol (E) és (Z) izomerje

0,2 g (0,52 mmol) 10a) közbenső terméknek 5 ml CH_2Cl_2 -vel készült oldatához keverés közben nitro-

géngáz bevezetése közben 0,101 g (0,14 ml, 1 mmol) Et₃N-t, majd 0,0785 g (0,71 ml, 1 mmol) acetil-kloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd 10 ml telített NaHCO₃-hoz öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist CH₂Cl₂-vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk; így 0,222 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,23, 2,24 (3H, s, OCO₂Me), 3,83, 3,86 (3H, s, OMe), 4,56, 4,67 (1H, széles m, OCH) és 6,7–7,4 (13 H, m, C₆H₅ + C₆H₄ + C₆H₃ + C = CH) [(N. B. ¹H-NMR szerint az izomerek E/Z elegye mintegy 1:1);

m/z (ESI) 429 (M⁺ + Na, 100%), 319 (20), 281 (29) 191 (48), 127 (50) és 55 (54).

12. közbelső termék

3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-ete-
nil]-benzoészav-metil-észter (E) és (Z) izomerje

0,25 g (0,6 mmol) 10 b) közbelső terméknek 20 ml CH₃OH-val készült 0 °C hőmérsékletű oldatához 0,357 g (0,22 ml, 3 mmol) SOCl₂-t csepegtetünk, majd a reakcióelegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban betöményítjük, a maradékot 20 ml CH₂Cl₂-ben feloldjuk és 20 ml telített NaHCO₃-val mossuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd a vizes fázist 20 ml CH₂Cl₂-vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk; így 0,215 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,4–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,82, 3,83, 3,84, 3,85 (6H, s, OMe + CO₂Me), 4,54, 4,69 (1H, széles m, OCH), és 6,65–7,85 (13H, m, C₆H₅ + C₆H₄ + C₆H₃ + C = CH) (N. B. ¹H-NMR szerint az izomerek E/Z elegye mintegy 1:1);

m/z (ESI) 429 (M⁺ + 1, 25%), 361 (22), 329 (100), 159 (12), 102 (15) és 60 (75).

13. közbelső termék

(E)-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-
propensav-etil-észter

26,62 g (0,12 mol) 1. közbelső terméket, 19,92 g (0,12 mol, 1 ekv.) 4-piridil-ecetsav-etil-észtert és 18,63 g (0,24 g, 2 ekv.) ammónium-acetátot 200 ml jégcettel elegyítünk, majd az elegyet nitrogéngáz beáramoltatása közben 120 °C hőmérsékleten 20 óra hosszat keverjük. Az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a savat vákuumban eltávolítjuk. Narancs/barna színű maradékot kapunk, ezt telített NaHCO₃-oldattal felvesszük, a pH-t 8,5-re állítjuk, majd a vizes fázist etil-acetáttal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sós vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd szárazra betöményítjük; így sárga színű szilárd termékhez jutunk. Átkristályosítást végzünk először toluol/hexánból (1. tétel), majd toluolból (2. tétel), ezt követően oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk (hexán és etil-acetát/hexán 7:3 ará-

nú elegyével); a cím szerinti vegyületet fehér színű, kristályos, szilárd termék formájában kapjuk; olvadáspont: 109–110 °C.

δ_{H} (CDCl₃): 1,27 [3H, t, J 7,1 Hz, CH₂CH₃], 1,45–1,8 (8H, széles m, ciklopentil-H's), 3,81 (3H, s, OMe), 4,16 (1H, széles m, OCH), 4,25 (2H, q, J 7,1 Hz, CH₂CH₃), 6,43 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto, a ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,73 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,80 (1H, dd, J 2,0 8,4 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,22 (2H, dd, J 1,6 4,5 Hz, piridin H₃, H₅), 7,83 (1H, s, HC = C) és 8,64 (2H, dd, J 1,6 4,5 Hz, piridin H₂, H₆).

14. közbelső termék

3-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-3-(4-fluor-fenil)-2-(4-piridil)-propánsav-etil-észter

4-Fluor-fenil-magnézium-bromidot (2 mól-os Et₂O-val készült oldat; 20,4 ml, 40,8 mmol) csepegtetünk –40 °C hőmérsékleten, mintegy 20 perc alatt 4,17 g (20,4 mmol) réz(I)-bromid-dimetil-szulfid-kompleknek 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához. A reakcióelegyet –10 °C hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni mintegy 15 perc alatt, majd 5 g (13,6 mmol) 13. közbelső terméknek 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük a szuszpenzióhoz mintegy 15 perc alatt. A reakcióelegyet ezután hagyjuk lassan, mintegy 2 óra alatt szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 30 ml telített vizes NH₄Cl oldatot öntünk a reakcióelegyhez. A szerves fázist extraháljuk, majd betöményítjük. A koncentrátumot 150 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyével kirázzuk, majd celiten ászűrjük. A szerves extraktumot kétszer 100 ml 10%-os NH₄OH oldattal, majd 100 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük; halvány-sárga színű, gumiszerű szilárd terméket kapunk. Ezt forró étterrel eldörzsölve fehér színű, szilárd terméket kapunk, amit leszűrünk és hideg étterrel átmosunk. Oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; EtOAc/hexán 1:1 arányú elegyével); így 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk egyetlen izomer formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,05 [3H, t, COCH₂CH₃], 1,6–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,80 (3H, s, OCH₃), 4,0 (2H, m, COCH₂), 4,30 (1H, d, CHAr), 4,60 (1H, d, CHCO₂Et), 4,80 (1H, m, OCHCH₂), 6,75–7,0 (7H, m, Ar), 7,25 (2H, d, Ar), 8,45 (2H, d, Ar).

15. közbelső termék

3,5-Diklór-4-metil-piridin

2,04 g (13,5 mmol) 3,5-diklór-piridinnek 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük LDA-nak [amit 1,9 ml (13,5 mmol) diizopropil-aminból és 8,4 ml (1,6 mól-os, 13,5 mmol) n-BuLi-ból állítottunk elő] 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához –70 °C hőmérsékleten. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 5 percig keverjük, majd 0,85 ml (13,5 mmol) jód-metánt adunk az elegyhez és további másfél óra hosszat –70 °C hőmérsékleten keverjük. 20 ml telített NaHCO₃ oldatot és 20 ml CH₂Cl₂-t adunk az elegyhez, a szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumba betöményítjük. A maradékot kro-

matográfiaival tisztítjuk (SiO₂; Et₂O/hexán 1:3); így 1,16 g cím szerinti vegyületet kapunk halványzárna színű, szilárd termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 2,46 (3H, s, Me) és 8,36 (2H, s, piridin, H₂, H₆).

16. közbelső termék

3-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-3-etoxi-karbo-nil-propensav-etil-észter

109,8 g (499,1 mmol) 1. közbelső terméket, 79,96 g (499,1 mmol) melonsav-dietil-észtert, 2,5 ml piperidint és 12 ml CH₃CO₂H-t 700 ml toluóllal elegyítünk; az elegyet Dean-Stark feltétellellátott edényben 20 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyhez ezután további adag malonsav-dietil-észtert (9,6 g, 59,9 mmol), 2,5 ml piperidint és 12 ml CH₃CO₂H-t adunk, majd a forralást 15 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítjük; így 217 g cím szerinti vegyületet kapunk barna színű, olajos termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,33 (6H, t, J 7,1 Hz, 2 × CO₂CH₂Me), 1,5–2,05 [8H, széles m. (CH₂)₄], 3,88 (3H, s, OMe), 4,30 (2H, q, J 7,1 Hz, CO₂CH₂Me), 4,36 (2H, q, J 7,1 Hz, CO₂CH₂Me), 4,73 (1H, széles m, OCH), 6,85 (1H, d, J 8,1 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 7,0–7,1 (2H, m, 2 × ArH meta, OMe-hez képest) és (1H, s, HC = CCO₂Et).

17. közbelső termék

2-[(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-propán-1-3-dikarbonsav-dietil-észter

340 ml fenil-magnézium-bromid-oldatot (1,0 mol tetrahydrofuranban; 340 mmol, 1,29 ekv.) adunk mind-egy 1,5 óra alatt 95,6 g (2,64 mmol) 16. közbelső terméknek 200 ml tetrahydrofuranal készült oldatához –60 °C hőmérsékleten, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük, ezután hagyjuk –20 °C hőmérsékletre felmelegedni; az elegyhez 200 ml 10%-os vizes NH₄Cl-oldatot adunk, majd háromszor 100 ml EtOAc-vel extrahálunk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, a maradék barna színű, olajos terméket etanolban feloldjuk, majd hagyjuk, hogy egy éjszakán át állva kikristályosodjon; így 74,9 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 97–98 °C.

δ_H (CDCl₃): 1,01 (6H, t, J 7,1 Hz, CO₂CH₂Me), 1,05 (3H, t, J 7,1 Hz, CO₂CH₂Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,77 (3H, s, OMe), 3,9–4,1 (4H, m, 2 × CO₂CH₂Me), 4,26 (1H, d, J 12,1 Hz, CHCHCO₂Et), 4,67 (1H, d, J 12,1 Hz, CHCHCO₂Et), 4,71 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,85 (3H, m, C₆H₃) és 7,15–7,35 (5H, m, C₆H₅).

18. közbelső termék

3-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-3-fenil-propánsav

70,3 g (0,160 mol) 17. közbelső terméket 600 ml 8 mólos nátrium-hidroxid-oldat és 600 ml dioxán elegyében feloldunk, majd mechanikus keverés közben az

elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 7 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően lehűtjük, koncentrált sósav-oldat hozzácepegetésével (mintegy 400 ml) a pH-t 4-re állítjuk, majd az elegyet egy

5 éjszakán át melegítve homogén oldatot kapunk. Ezt követően az oldatban lévő dioxánt vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot 500 ml CH₂Cl₂ és 500 ml H₂O elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd háromszor 150 ml CH₂Cl₂-vel ismételtlen extrahálunk.

10 Az egyesített extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így 55 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű, szilárd termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,04 (2H, d, J, 7,9 Hz, CHCH₂CO₂H), 3,80 (3H, s, OMe), 4,45 (1H, t, J 7,9 Hz CHCH₂CO₂H), 4,70 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,8 (3H, m, C₆H₃) és 7,15–7,35 (5H, m, C₆H₅) (N. B. CO₂H nem mutatható ki).

20

19. közbelső termék

3-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-3-fenil-propa-noil-klorid

23,0 g (67,5 mmol) 18. közbelső terméknek 250 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához 14,8 ml (24,1 g, 3 ekv.) SOCl₂-t adunk, majd az elegyet 6 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban betöményítjük; így 23,7 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétbarna színű, olajos termék formájában.

25 δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,62 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH₂COCl), 3,82 (3H, s, OMe), 4,56 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH₂COCl), 4,73 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,85 (3H, m, C₆H₃) és 7,15–7,4 (5H, m, C₆H₅).

35

20. közbelső termék

5-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-1-[2-(1,3-dioxolanil)]-5-fenil-3-petanon

40 8,7 g (24,3 mmol) 19. közbelső terméknek 200 ml tetrahydrofuranal készült oldatához –70 °C hőmérsékleten 29 ml Grignard reagenst (1,0 mólos tetrahydrofuranal készült oldat, 29,0 mmol, 1,2 ekv.) [5,25 g (29 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolanból és 10,8 g (33 mmol) magnéziumból előállítva] csepegetünk. A reakcióelegyet 0,5 óra hosszat –70 °C hőmérsékleten keverjük, majd 1,75 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni; ezt követően 200 ml Et₂O és 100 ml vizes nátrium-hidroxid-oldat (1 mol) elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd a vizes fázist 150 ml Et₂O-val ismét kirázzuk. Az egyesített extraktumot 50 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; 20% EtOAc/hexán); így 3,95 g cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű, viaszos, szilárd termék formájában; olvadáspont: 60–62 °C.

45 δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [10H, széles m, (CH₂)₄ + CH₂CH₂CO], 2,46 (2H, t, J 7,5 Hz, CH₂CH₂CO), 3,13 (2H, d, J 7,6 Hz, CHCH₂CO), 3,7–4,0 (4H, m, O(CH₂)₂O), 3,78 (2H, s, OMe), 4,53 (1H, t, J 7,6

55

60

H_z, CHCH₂CO), 4,68 (1H, m, ArOCH), 4,80 (1H, t, 4,3 Hz, OCHO), 6,65–6,8 (3H, m, C₆H₃) és 7,1–7,3 (5H, m, C₆H₅).

21. közbenső termék

6-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-4-oxo-6-fenil-1-hexanal

800 mg 20. közbenső terméknek 5 ml vizes sósavval (2 mól-os) és 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát 1,5 óra hosszat mintegy 45 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezt követően betöményítjük (mintegy 5 ml-re), majd 50 ml Et₂O és 10 ml H₂O elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd a vizes fázist 30 ml Et₂O-val ismételtelen kirázzuk. Az egyesített extraktumot 40 ml telített NaHCO₃ oldattal, majd 10 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékként kapott narancssárga színű, olajos terméket kromatografáljuk (SiO₂; Et₂O-hexán): így 450 mg cím szerinti vegyületet kapunk halvány sárga színű, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,6–2,7 (4H, m, CH₂CH₂CHO), 3,19 (2H, d, J 7,6 Hz, CHCH₂CO), 3,79 (3H, s, OMe), 4,52 (1H, t, J 7,6 Hz, CHCH₂CO), 4,70 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,8 (3H, m, ArH orto, OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest), 7,1–7,3 (5H, m, C₆H₅), és 9,71 (1H, s, CH₂CHO).

22. közbenső termék

5-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-3-oxo-5-fenil-pentánsav-etil-észter

29,3 ml n-BuLi-oldatot (1,6 mól-os hexánban; 46,9 mmol, 4,2 ekv.) csepegtetünk –50 °C hőmérsékleten 2,95 g kálium-etil-malonátnak (22,3 mmol, 2,1 ekv.), 60 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához. A reakcióelegyet hagyjuk –10 °C hőmérsékletre felmelegedni, ezen a hőmérsékleten 10 percig keverjük, majd –65 °C hőmérsékletre ismét lehűtjük, ezután az elegyhez 4,0 g (11,1 mmol) 19. közbenső terméknek 20 ml tetrahidrofuránnal készült, előzőleg lehűtött oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet –65 °C hőmérsékleten 20 percig keverjük, majd keverés közben 100 ml Et₂O és 150 ml vizes sósavoldat (1 mol) elegyéhez öntjük. 0,5 óra eltelté után a szerves fázist elkülönítjük, majd kétszer 75 ml Et₂O-val a vizes fázist újra kirázzuk. Az egyesített extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, majd a maradékként kapott olajos terméket kromatografáljuk (SiO₂; 40% Et₂O/hexán); így 3,4 g színtelen, olajos termék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk, ami állás közben fehér színű, szilárd terméké kristályosodik át. Olvadáspont: 56–58 °C (EtOH).

δ_{H} (CDCl₃): 1,24 (3H, t, J 7 Hz, CO₂CH₂Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,27 (2H, d, J 7,5 Hz, CHCH₂CO), 3,33 (2H, s, CH₂CO₂Et), 3,79 (3H, s, OMe), 4,14 (2H, q, J 7 Hz, CO₂CH₂Me), 4,52 (1H, t, J 7,5 Hz, CHCH₂CO), 4,69 (1H, m, OCH), 6,7–6,8 (3H, m, C₆H₃) és 7,1–7,35 (5H, m, C₆H₅).

23. közbenső termék

(±)-4-[2-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin

430 mg 3a) példa szerinti vegyületnek 20 ml dioxán és 10 ml víz (10 ml koncentrált kénsavat tartalmazó) elegyével feloldjuk, majd a kapott oldatot 1 óra hosszat 90 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezt követően lehűtjük, vizes NaHCO₃-val semlegesítjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot 25 ml EtOAc és 15 ml H₂O elegyével kirázzuk, majd a szerves fázist elkülönítjük. Az extraktumot 25 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot etanollal átkristályosítva 240 mg cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű, kristályos termék formájában. Olvadáspont: 195–197 °C.

Elemanalízis a C₂₀H₁₉NO₂ összegképletre:

számított: C = 78,64%; H = 6,18%; N = 4,42%;

talált: C = 78,66%; H = 6,27%; N = 4,59%.

δ_{H} (CDCl₃): 3,30 (2H, d, J 8 Hz, CHCH₂), 3,86 (3H, s, OMe), 4,13 (1H, t, J 8 Hz, CHCH₂), 5,7 (1H, széles s, OH), 6,63 (1H, dd, J 8,3 Hz, ArH para OH-hoz képest), 6,71 (1H, d, J 8,3 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,80 (1H, J 2,2 Hz, ArH orto, OH-hoz képest), 6,93 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, piridin H₃, H₅), 7,1–7,3 (5H, m, C₆H₅), és 8,37 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, piridin H₂, H₆).

24. közbenső termék

(2S*,3S*) és (2R*,3R*) 3-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-3-[4-(1,3-dioxolanil)-fenil]-2-(4-piridil)-propánsav-etil-észter

3,25 g (14,2 ml) 2-(4-bróm-fenil)-1,3-dioxolánnak 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát 358 mg magnézium-reszeléknek (14,8 mmol) 5 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához csepegtetjük keverés közben 40–45 °C hőmérsékleten. Az így kapott zöld oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd az oldathoz 28 mg (0,28 mmol) réz(I)-kloridot adunk. A reakcióelegyet –30 °C hőmérsékletre lehűtjük, ehhez 4,34 g (11,8 mmol) 13. közbenső terméknek 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk –25 és –30 °C közötti hőmérsékleten, majd az elegyet 1 óra hosszat –20 °C hőmérsékleten keverjük, ezt követően 2 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az elegyhez 20 ml telített vizes NH₄Cl-oldatot adunk, a tetrahidrofuránt vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot 50 ml Et₂O és 50 ml víz elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, 20 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatografáljuk (SiO₂; Et₂O-Et₂O és EtOAc 1:1 arányú elegye); így

i) 1,45 g (2S*,3R*) – cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, gumiszerű termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,02 (3H, t, J 7,1 Hz, CO₂CH₂Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,70 (3H, s, OMe), 3,8–4,2 (6H, komplex m, O(CH₂)O + CO₂CH₂Me), 4,35 (1H, d, J 8,0 Hz, CHCHCO₂Et), 4,55 (1H, széles m, OCH), 4,60 (1H, d, J 8,0 Hz,

CHCHCO₂Et), 5,78 (1H, s, OCHO), 6,5–6,65 (3H, m, C₆H₃), 7,22 (2H, d, J 6,0 Hz, piridin H₃, H₅), 7,35–7,5 (4H, m, C₆H₄) és 8,45 (2H, d, J 6,0 Hz, piridin H₂, H₆) és

ii) 1,45 g (2S*,3S*) – cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_{H} (CDCl₃): 1,03 (3H, t, J 7,1 Hz, CO₂CH₂Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,80 (3H, s, OMe), 3,9–4,1 (6H, komplex m, O(CH₂)O + CO₂CH₂Me), 4,36 (1H, d, J 8,0 Hz, CHCHCO₂Et), 4,60 (1H, d, J 8,0 Hz, CHCHCO₂Et), 4,78 (1H, széles m, OCH), 5,66 (1H, s, OCHO), 6,78 (1H, d, J 8,2 Hz, a C₆H₃ csoportban ArH), 6,85–6,95 (2H, m, a C₆H₃ csoportban 2 × ArH), 7,08 (2H, d, J 6,0 Hz, a C₆ × H₄ csoportban 2 × ArH), 7,15–7,3 (4H, m, a C₆H₄ csoportban 2 × ArH + piridin H₃, H₅) és 8,42 (2H, mintegy d, J 6,0 Hz, piridin H₂, H₆).

25. közbenső termék

(S*,R*) és (S*,S*) 3-(3-Ciklopentil-oxi)-4-metoxifenil)-3-(4-trifluor-metil-fenil)-2-(4-piridil-propán-sav-etil-észter

3,43 ml (24,5 mmol) 4-bróm-(trifluor-metil)-benzolt csepegtetünk 614 mg (25,3 mmol) magnézium-reszeléknek 15 ml éterrel készült szuszpenziójához. Az elegyhez jódt kristályt adva és enyhén melegítve a reakciót megindítjuk. Az így kapott sötétbarna színű oldatot fecskendő segítségével 2,48 g (12,24 mmol) réz-bromid-dimetil-szulfid-komplexnek 30 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához csepegtetjük –40 °C hőmérsékleten. A vörösbarna színű szuszpenziót ezt követően –20 °C hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni mintegy 0,5 óra alatt, majd –40 °C hőmérsékletre ismét lehűtjük; a reakcióelegyet ezután 3,00 g (8,16 mmol) 13. közbenső terméknek 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatával kezeljük mintegy 5 percig. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk mintegy 2 óra alatt szobahőmérsékletre felmelegedni, egy éjszakán át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 3 óra hosszat 40 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyhez 20 ml NH₄Cl-oldatot öntünk, ezután vákuumban betöményítjük, a maradékot 50 ml EtOAc és 25 ml víz elegyével kirázzuk. Az elegyet Celiten átszűrjük, a szerves fázist elkülönítjük, 25 ml 10%-os vizes NH₄OH-oldattal, majd 25 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; a kapott vörösbarna színű, olajos maradékot kromatografáljuk (SiO₂; Et₂O-hexán); így 2,05 g cím szerinti vegyületet kapunk (mintegy 1:1) halványsárga színű, gumiszerű termék formájában;

δ_{H} (CDCl₃): 1,10–1,15 (3H, m, CO₂CH₂Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,73, 3,84 (3H, s, OMe), 3,9–4,15 (2H, m, CO₂CH₂Me), 4,40 (1H, d, J 8,0 Hz, CHCHCO₂Et), 4,58 4,80 (1H, széles m, OCH), 4,6–4,75 (1H, m, CHCHCO₂Et), 6,5–6,7, 6,8–7,05 (3H, m, C₆H₃), 7,1–7,7 (6H, m, C₆H₄ + piridin H₃, H₅) és 8,48 (2H, széles s, piridin H₂, H₆).

26. közbenső termék

4-[2-(4-Amino-fenil)-2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxifenil)-etenil]-piridin (E) és (Z) izomerje

6,1 g 13. közbenső termék 15 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten 15 ml vizet és 10 ml trifluor-ecetsavat adunk, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 6 óra eltelte után a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, majd a maradékot 50 ml 10%-os sósavoldat és 50 ml EtOAc elegyével kirázzuk. A vizes fázist elkülönítjük, 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal 14-es pH-ra lúgosítjuk, majd háromszor 50 ml CH₂Cl₂-vel extrahálunk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így 4,2 g nyers, cím szerinti vegyületet kapunk. Ebből 0,40 g-ot kromatografálunk (SiO₂; EtOAc); így 0,29 g cím szerinti vegyületet kapunk.

15 δ_{H} (CDCl₃): 1,45–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,80 (2H, széles s, NH₂), 3,87, 3,90 (3H, s, OMe), 4,58, 4,70 (1H, széles m, OCH), 6,6–7,2 (10H, C₆H₄ + C₆H₃ + piridin H₃, H₅ + C = CH) és 8,3–8,4 (2H, m, piridin, H₂, H₆);

20 m/z (ESI) 388 (M⁺ + 1, 100%).

27. közbenső termék

(4-Bróm-fenil)-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxifenil)-keton

25 8,00 g (29,5 mmol) 4. közbenső terméknek 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát –70 °C hőmérsékleten 19,4 ml (31,0 mmol, 1,5 mol hexános oldat) n-BuLi-vel kezeljük. A halványsárga színű oldatot –70 °C hőmérsékleten 0,5 óra hosszat keverjük, majd 30 csövön keresztül 5,46 g (29,5 mmol) 4-bróm-benzaldehidnek 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk 2 óra alatt szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 25 ml hozzáöntése után kétszer 50 ml Et₂O-val extrahálunk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; halványsárga, olajos maradékot kapunk, amit 150 ml CH₂Cl₂-ben feloldunk, ezt az oldatot 19,24 g (0,22 mol) mangándioxidtal kezeljük. A reakcióelegyet 20 óra hosszat szobahőmérsékleten erélyesen keverjük, majd celiten átszűrjük, a maradékot ötször 50–50 ml CH₂Cl₂-vel mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve csaknem fehér színű, szilárd terméket kapunk, amit hexánnal eldörzsölünk; így 7,50 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában.

45 δ_{H} (CDCl₃): 1,55–2,05 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,92 (3H, s, OMe), 4,83 (1H, széles m, OCH), 6,89 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 7,33 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Hz, ArH para, OMe-hez képest), 7,42 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest) és 7,55–7,7 (4H, m, C₆H₄);

50 ν_{max} (CDCl₃) 2248, 1652, 1590 és 1270 cm⁻¹;
m/z (ESI) 399 (M⁺ + 2 + Na, 100%), 397 (M⁺ + Na, 90), 296 (16) és 236 (10).

28. közbenső termék

4-[2-(4-Bróm-fenil)-2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxifenil)-etenil]-piridin (E) és (Z) izomerje

60 7,52 g (16,0 mmol) 1d példa szerinti vegyületet 4,05 g (5,60 ml, 40,0 mmol) trietil-amin és 100 ml

CH₂Cl₂ elegyében feloldunk, az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 3,70 g (2,50 ml, 17,6 mmol) trifluor-ecetsav-anhidridet csepegtetünk hozzá. A narancs-vörös színű oldatot hagyjuk mintegy 20 óra alatt szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 25 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet CH₂Cl₂-vel extraháljuk, az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, a maradékot kromatografáljuk; 4,73 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, amorf termék formájában.

Elemanalízis C₂₅H₂₄BrNO₂ összegképletre:

számított: C = 66,67%; H = 5,37%; N = 3,11%;

talált: C = 66,66%; H = 5,27%; N = 2,99%.

δ_H (CDCl₃): 1,45–1,95 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,86, 3,88 (3H, s, OMe), 4,55, 4,70 (1H, széles m, OCH), 6,6–6,95 (6H, m, C₆H₄), 7,4–7,5 (2H, m, C₆H₄ csoportban lévő ArH) és 8,36 (2H, mindtegy d, J 6,0 Hz, piridin H₂, H₆), (¹H-NMR szerint E/Z elegye 1:1);

max (CDCl₃) 1597, 1514 és 1251 cm⁻¹;

m/z (ESI) 452 (M⁺ + 2 + Na, 100%), 450 (M⁺ + Na, 88), 384 (30) és 382 (28).

1. példa

a) (±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-piridin

2,7 ml (3,7 mmol, 1,4 mólos hexános oldat) n-BuLi-t csepegtetünk -70 °C hőmérsékleten 0,35 g (3,72 mmol) 4-metil-piridinnek 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához. Fél óra eltelté után 1,00 g (3,38 mmol) 2. közbenső terméknek 4 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk mintegy 5 perc alatt -70 °C hőmérsékleten a fenti elegyhez, majd a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, ezt követően mintegy 2 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet 50 ml éter és 50 ml víz elegyével kirázzuk, a szerves fázist elkülönítjük. A vizes fázist kétszer 40 ml éterrel extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO₂; EtOAc-hexán); így 300 mg 2. közbenső terméket, majd 738 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában. Olvadáspont: 148–149 °C (toluol-hexán).

Elemanalízis a C₂₅H₂₇O₃ összegképletre:

számított: C = 77,09%; H = 6,99%; N = 3,60%;

talált: C = 77,32%; H = 7,04%; N = 3,50%.

δ_H (CDCl₃): 1,4–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,3 (1H, széles s, OH felcserélve D₂O-val), 3,51 (2H, s, CH₂, piridin), 3,78 (3H, s, OMe), 4,60 (1H, széles m, OCHCH₂), 6,65–6,9 (5H, m) és 7,15–7,4 (5H, m), (ArH orto, OMe-hez képest + 3 × ArH meta, OMe-hez képest + C₅H₅ + piridin H₃, H₅) és 8,22 (2H, dm, J 4,5 Hz, piridin H₂, H₆);

m/z: 389 (M⁺ 3%), 298 (15), 297 (69), 229 (27), 228 (37), 151 (43), 105 (100), 93 (52), 77 (24) és 41 (14).

Az 1a) példában leírtak szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket.

b) (±)-2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-pirazin

Kiindulási anyagként 1,0 ml (110 mmol) 2-metilpirazint és 3,24 g (11,0 mmol) 2. közbenső terméket alkalmazunk. A maradékot éterrel eldörzsölve 0,885 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,45–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,73 (2H, s, CH₂ pirazin), 3,80 (3H, s, OMe), 4,68 (1H, széles m, OCH), 6,22 (1H, széles s, OH), 6,73 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,89 (1H, dd, J 8,4 2,0 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,0 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,1–7,5 (5H, m, C₆H₅) és 8,37 (3H, s, pirazin H₃, H₅, H₆).

c) (±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-fenil-etil]-3,5-diklór-piridin

2,0 g (12,3 mmol) 15. közbenső termék és 3,65 g (12,3 mmol) 2. közbenső terméket alkalmazunk kiindulási anyagként. Oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; 0–2% MeOH/CH₂Cl₂); így 1,74 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában. Olvadáspont: 129–130 °C.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,65 (1H, széles s, OH), 3,85 (3H, s, OMe), 3,92 (1H, d, J 14 Hz, CH_AH_B piridin), 3,98 (1H, d, J 14 Hz, CH_AH_B piridin), 4,57 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,9 (3H, m, ArH orto, + 2 × ArH meta, OMe-hez képest), 7,2–7,4 (5H, m, C₆H₅) és 8,36 (2H, s, piridin, H₂, H₆).

d) 4-[2-(4-Bróm-fenil)-2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-piridin

1,90 g (2,0 ml, 20,4 mmol) 4-pikolint és 7,30 g (19,5 mmol) 26. közbenső terméket alkalmazunk kiindulási anyagként. Oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; 50–75% EtOAc/hexán-nal gradiens eluálást végzünk); így 7,77 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, habszerű, szilárd termék formájában.

Elemanalízis a C₂₅H₂₆BrNO₃ összegképletre:

számított: C = 64,11%; H = 5,60%; N = 2,99%;

talált: C = 63,82%; H = 5,58%; N = 2,96%.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,7 (1H, széles s, OH), 3,46 (1H, d, J 13,1 Hz, CH_AH_B piridin), 3,54 (1H, d, J 13,1 Hz, CH_AH_B piridin), 3,82 (3H, s, OMe), 4,64 (1H, széles m, OCH), 6,75–6,9 (5H, m, C₆H₃ + piridin H₃, H₅), 7,21 (2H, mintegy d, J 8,7 Hz, C₆H₄ csoportban lévő ArH) és 8,29 (2H, mintegy d, J 6,0 Hz, piridin H₂, H₆);

max (CDCl₃): 3604, 1605, 1513 és 1256 cm⁻¹;

m/z (ESI) 470 (M⁺ + 2, 20%), 468 (M⁺, 18), 377 (52), 375 (55), 95 (13) és 94 (100).

2. példa

(±)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-2-(4-piridil)-etil]-piridin

5,1 ml (7,41 mmol, 1,45 mólos hexánnal készült) n-BuLi-oldatot csepegtetünk -70 °C hőmérsékleten 0,69 g (7,41 mmol) 4-metil-piridinnek 20 ml tetrahid-

rofuránnal készült oldatához. Fél óra eltelte után 2,0 g (6,73 mmol) 5. közbenső terméknek 10 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát csepegtetjük mintegy 5 perc alatt a fenti elegyhez. A reakcióelegyet ezután fél óra hosszat $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten keverjük, majd fél óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 50 ml vizet adunk a reakcióelegyhez, majd háromszor 60 ml EtOAc-vel extrahálunk. Az extraktumot 80 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO_2 ; EtOAc – EtOAc/ CH_3OH , 9:1); így 2,33 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, amorf, szilárd termék formájában; olvadáspont: $99\text{--}103\text{ }^{\circ}\text{C}$.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$ + OH], 3,49 (2H, d, J 2,3 Hz, CH_2COH), 4,65 (1H, széles m, OCHCH_2), 6,7–6,9 (5H, m, ArH orto, OMe-hez képest + $2 \times$ ArH meta, OMe-hez képest + piridin H_3 , H_5), 7,20 (2H, dd, J 4,6, 1,6 Hz, piridin, H_3 , H_5), 8,22 (2H, dd, J 4,6, 1,6 Hz, piridin, H_2 , H_6) és 8,40 (2H, dd, J 4,6, 1,6 Hz, piridin H_2 , H_6);
m/z 390 (M^+ 3%), 298 (21), 297 (14), 230 (21), 229 (91), 151 (100), 106 (22), 93 (27), 78 (12) és 41 (23).

3. példa

a) (\pm) -4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin

3,0 g (8,09 mmol) 7a) közbenső terméknek 50 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát 10%-os Pd/C-vel (mintegy 500 mg) kezelünk, a hidrogénezést szobahőmérsékleten mintegy 38 óra hosszat végezzük. A reakcióelegyet celiten átszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO_2 ; EtOAc/hexán, 1:1); így 1,87 g cím szerinti vegyületet kapunk tiszta, olajos termék formájában, ami állás közben lassan kikristályosodik.

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ összegképletre:

számított: C = 80,40%; H = 7,29%; N = 3,75%;

talált: C = 79,87%; H = 7,26%; N = 3,69%.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,1 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,27 (2H, d, J 8,0 Hz, CH_2 piridin), 3,75 (3H, s, OMe), 4,12 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH_2), 4,61 (1H, széles m, OCHCH_2), 6,5–6,7 (3H, m, ArH orto OMe-hez képest + $2 \times$ ArH meta, OMe-hez képest), 6,87 (2H, dm, J 4,5 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,05–7,2 (5H, m, C_6H_5) és 8,32 (2H, dm, J 4,5 Hz, piridin H_2 , H_6);
m/z 373 (M^+ 7%), 281 (38), 214 (16), 213 (100), 181 (10) és 152 (11).

1,08 g (2,90 mmol) szabad bázisnak 10 ml éterrel készült oldatát sósav-tartalmú éterrel kezeljük, a keletkezett csapadékot dekantálással elkülönítjük, így 1,182 g cím szerinti vegyület sósavas sóját kapjuk fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–1,7 (2H, széles s, ciklopentil H), 1,75–1,95 (6H, széles s, ciklopentil H), 3,58 (2H, d, J 7,8 Hz, CH_2 piridin), 3,80 (3H s, OMe), 4,18 (1H, t, J 7,8 Hz, CHCH_2 piridin), 4,67 (1H, széles m, OCH), 6,67 (2H, széles m, ArH), 6,76 (1H, m, ArH), 7,1–7,35 (5H, m, C_6H_5), 7,45 (2H, d, J 6,5

Hz, piridin H_3 , H_5), és 8,50 (2H, d, J 6,5, Hz, piridin H_2 , H_6).

A 3a) példában leírtak szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket.

5

b) (\pm) -4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-fenol

Kiindulási anyagként 0,46 g (1,19 mmol) 10a) közbenső terméknek 40 ml CH_3OH -val készült oldatát használjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,4–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,20–3,23 (2H, m, PhCHCH_2), 3,70 (3H, s, OMe), 4,07 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH_2), 4,64 (1H, széles m, OCH), 5,88 (1H, széles s, oH), 6,59 (2H, mintegy d, J 8,6 Hz ArH orto OH-hoz képest), 6,65–6,75 (3H, m, C_6H_3), 6,81 (2H, mintegy d, J 8,6 Hz, ArH meta, OH-hoz képest) és 7,1–7,25 (5H, m, C_6H_5);

20

m/z (ESI) 411 (M^+ + Na, 100%), 215 (15) és 197 (50).

c) (\pm) -4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-anizol

Kiindulási anyagként 0,47 g (1,18 mmol) 10c) közbenső terméknek CH_3OH /dioxán (1:1, 50 ml) eleggyel készült oldatát alkalmazzuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,24 (2H, mintegy d, J mintegy 8,0 Hz, PhCHCH_2), 3,68 (3H, s, OMe), 3,74 (3H, s, OMe), 4,09 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH_2), 4,63 (1H, széles m, OCH), 6,65–6,75 (5H, m, C_6H_3 + $2 \times$ ArH orto OMe-hez képest), 6,89 (2H, mintegy d, J 8,5 Hz, $2 \times$ ArH meta, OMe-hez képest) és 7,1–7,25 (5H, m, C_6H_5);

35

m/z (ESI) 426 (M^+ + 1 + Na, 25%), 425 (M^+ + Na, 100), 279 (24), 236 (48), 211 (30) 183 (25), 151 (36), 119 (48), 87 (78) és 65 (25).

40

d) (\pm) -4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-acetoxi-benzol

Kiindulási anyagként 0,14 g (0,33 mmol) 11. közbenső terméknek 40 ml CH_3OH /dioxán (1:1, 40 ml) arányú elegyét alkalmazzuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 0,13 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 2,24 (3H, s, COMe), 3,30 (2H, d, J 7,7 Hz, PhCHCH_2), 3,78 (3H, s, OMe), 4,11 (1H, t, J 7,7 Hz, PhCHCH_2), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,65–6,8 (3H, m, C_6H_3), 6,88 (2H, d, J 8,5 Hz, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4$ csoportban lévő ArH), 6,98 (2H, d, J 8,5 Hz, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4$ csoportban lévő ArH) és 7,1–7,3 (5H, m, C_6H_5);

50

m/z (ESI) 453 (M^+ + Na, 100%).

55

e) (\pm) -2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-pirazin

Kiindulási anyagként 520 mg 7b) közbenső terméknek 12 ml THF/EtOH 1:5 arányú elegyét alkalmazzuk. Oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk

60

(SiO₂; Et₂O); így 114 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában. Olvadáspont: 71,5–72 °C.

δ_H (CDCl₃): 1,4–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,50 (2H, d, J 7,0 Hz, CH₂CH), 3,78 (3H, s, OMe), 4,51 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH₂), 4,66 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,75 (3H, m, ArH orto, OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest), 7,15–7,3 (5H, m, C₆H₅), 8,17 (1H, d, J 1,5 Hz, pirazin H₂), 8,31 (1H, d, J 2,5 Hz, pirazin H₅) és 8,47 (1H, m, pirazin H₆).

f) (±)-3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-2-metoxi-pirazin

Kiindulási anyagként 2,67 g (6,6 mmol) 7c) közbelső terméknek 21 ml THF/EtOH-val (1:20 arányú elegy) készült oldatát alkalmazzuk. Oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; CH₂Cl₂); így 2,55 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,42–3,60 (2H, m, CHCH₂), 3,77 (3H, s, OMe), 4,67 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH₂), 4,67 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,8 (3H, m, ArH orto OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest) 7,1–7,3 (5H, m, C₆H₅), 7,85 (1H, d, J 2,8 Hz, pirazin H) és 7,96 (1H, d, J 2,8 Hz, pirazin H).

g) (±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-benzoesav-metil-észter

Kiindulási anyagként 3,00 g (7,0 mmol) 10d) közbelső terméknek CH₃OH/THF-vel (1:1, 100 ml) készült oldatát alkalmazzuk: így 2,87 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, nyúlós termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,34–3,37 (2H, m, PhCHCH₂), 3,78 (3H, s, OMe), 3,87 (3H, s, OMe), 4,15 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 4,63 (1H, széles m, OCH), 6,65 (1H, dd, J 7,8 2,0 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,69 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,73 (1H, d, J 7,8 Hz, ArH orto OMe-hez képest), 7,05 (2H, mintegy D, J 8,5 Hz, 2 × ArH meta, CO₂Me-hez képest), 7,15–7,3 (5H, m, C₆H₅) és 7,83 (2H, mintegy d, J 8,5 Hz 2 × ArH orto, CO₂Me-hez képest);

m/z (ESI) 454 (M⁺ + 1 + Na, 40%), 453 (M⁺, Na, 100), 301 (12), 239 (10) és 213 (17).

h) (±)-3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-benzoesav-metil-észter

Kiindulási anyagként 140 mg (0,33 mmol) 12. közbelső terméknek 20 ml CH₃OH/THF-vel (1:1 arányú elegy) készült oldatát alkalmazzuk; így 137 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,34–3,37 (2H, m, PhCHCH₂), 3,78 (3H, s, OMe), 3,88 (3H, s, OMe), 4,17 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 4,64 (1H, széles m, OCH), 6,65–6,75 (3H, m, C₆H₅), 7,1–7,3 (7H, m, C₆H₅ + 2 × ArH meta és para, CO₂Me-hez képest) és 7,75–7,85 (2H, m, 2 × ArH orto, CO₂Me-hez képest);

m/z (ESI) 453 (M⁺ + Na, 100%).

i) (±)-3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridazin

Kiindulási anyagként 1,87 g 7e) közbelső terméket használunk. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; Et₂O-EtOAc); így 0,91 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, olajos termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,6–3,7 (2H, m, CHCH₂), 3,80 (3H, s, OMe), 4,55 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH₂), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,8 (3H, m, C₆H₃), 6,93 (1H, dd, J 8,5, 0,8 Hz, piradizin H₄), 7,1–7,3 (6H, m, C₆H₅ + piridazin H₅) és 8,97 (1H, dd, J 5,5, 0,8 Hz, piridazin H₆);

m/z (ESI) 397 (M⁺ + 23, 70%), 375 (M⁺ + 1, 72) és 281 (100).

j) (±)-3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-benzoesav

Kiindulási anyagként 1,75 g (4,23 mmol) 10b) közbelső terméknek 75 ml CH₃OH-THF-nek 2:1 arányú elegyével készült oldatát alkalmazzuk; így 1,56 g cím szerinti vegyületet kapunk halvány narancssárga színű, nyúlós termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,2–3,6 (1H, v. széles s), 3,38 (2H, d, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 3,79 (3H, s, OMe), 4,18 (1H, t, J 8,0 Hz), PhCHCH₂), 4,65 (1H, széles m, OCH) és 6,6–8,2 (12 H, m, C₆H₅ + C₆H₄ + C₆H₃).

k) (±)-2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-4-metil-piridin

Kiindulási anyagként 1,03 g 7f) közbelső terméket alkalmazzunk. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; Et₂O); így 354 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,19 (3H, s, piridin Me), 3,43 (2H, dd, J 8,2, 1,6 Hz, PhCHCH₂), 3,78 (3H, s, OMe), 4,55 (1H, t, J 8,2 Hz, PhCHCH₂), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,75 (4H, m, C₆H₃ + piridin H₃), 6,85–6,9 (1H, m, piridin H₅), 7,1–7,3 (5H, m, C₆H₅) és 8,38 (1H, mintegy d, J 5,1 Hz, piridin H₆).

45

l) (±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-pirimidin

Kiindulási anyagként 1,10 g 7g) közbelső terméket alkalmazzunk. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; Et₂O); így 299 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában, ami állás közben lassan kikristályosodik.

Elemanalízis a C₂₄H₂₆N₂O₂ összegképletre: számított: C = 76,98%; H = 7,00%; N = 7,48%; talált: C = 76,82%; H = 6,85%; N = 7,35%.

δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,45 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH₂), 3,78 (3H, s, OMe), 4,52 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH₂), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,8 (3H, m, C₆H₃), 6,89 (1H, dd, J 5,1, 1,2 Hz, pirimidin H₅), 7,15–7,4 (5H, m, C₆H₅), 8,44 (1H, d,

J 5, 1 Hz, pirimidin H_6) és 9,11 (1H, d, J 1,2 Hz, pirimidin H_2).

4. példa

(±)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-piridin

Kiindulási anyagként 0,20 g (0,54 mmol) 8. közbenső terméknek 10 ml etanollal készült oldatát alkalmazzuk, az etanol 0,5 ml Et_3N -t tartalmaz; a hidrogénezéshez 10%-os Pd/C-t (54 mg) alkalmazunk, a műveletet 18 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet celiten átszűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO_2 ; $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH}$, 19:1); így 170 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,27 (2H, d, J 8,0 Hz, CH_2 , piridin), 3,77 (3H, s, OMe), 4,10 (1H, t, J 8,0 Hz, CH_2CH piridin), 4,62 (1H, széles m, OCH CH_2), 6,5–6,8 (3H, m, ArH orto, OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest), 6,88 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,06 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, piridin H_3 , H_5), 8,35 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, piridin H_2 , H_6) és 8,43 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, piridin H_2 , H_6);

m/z 374 (M^+ 17%), 306 (32), 282 (12), 215 (16), 214 (100), 154 (11), 129 (14), 93 (12), 57 (15) és 41 (18).

A cím szerinti vegyületet éteres sósavoldattal kezelve a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sóját kapjuk. Olvadáspont: 230–233 °C (bomlás).

5. példa

a) (±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-fluor-fenil-etil)-piridin-hidrogén-klorid

2,19 g (4,72 mmol) 14. közbenső terméknek 50 ml etanollal készült oldatához 1,0 g (25 mmol) nátrium-hidroxidnak 20 ml vízzel készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, amíg a hidrolízis teljesen be nem következik (mintegy 1 óra hosszat), majd a pH-t mintegy 2 ml tömény sósavval 6-os értékre állítjuk. A reakcióelegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával mindaddig forraljuk, amíg a teljes dekarboxileződés végbe nem megy (mintegy 7 óra hosszat). Lehűtés után a sárga színű oldatot fele térfogatra betöményítjük, majd 100 ml 0,5 n nátrium-hidroxid és 100 ml dietil-éter alkalmazásával kirázzuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékként kapott sárga színű, olajos terméket (1,81 g) 50 ml dietil-éterrel felvesszük, majd 2,5 mólos etanolos sósavoldattal 2 pH-ra savanyítjuk (mintegy 2 ml). Az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó sárga színű, habszerű terméket 20 ml etanolban újra feloldjuk. Dietil-étert adunk az oldathoz mindaddig, amíg az zavarosság nem válik, majd az elegyet 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, így csaknem fehér színű, szilárd terméket kapunk. Az anyalúgot dekantáljuk, az elkülönített szilárd anyagot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, így 1,85 g cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér szí-

nű, szilárd termék formájában. Olvadáspont: 147–150 °C.

δ_{H} (CD_3OD): 1,50–1,90 [8H, m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,70 (2H, d, CH_2Ar), 3,75 (3H, s, OCH $_3$), 4,45 (1H, t, CHAR), 4,75 (1H, m, OCH CH_2), 6,80 (3H, m, Ar), 7,05 (2H, m, Ar), 7,35 (2H, m, Ar), 7,90 (2H, d, Ar), 8,65 (2H, d, Ar);

m/z (ESI) 393 (M^+ + 2, 12%), 392 (M^+ + 1, 38), 300 (29) és 299 (100).

10 Az 5a) példában leírtak szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket.

b) (±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-trifluor-metil-fenil)-etil]-piridin-hidrogén-klorid

15 2,05 g (3,99 mmol) 25. közbenső terméket és 0,80 g (20 mmol) nátrium-hidroxidot alkalmazunk kiindulási anyagként, így 1,70 g szabad bázist kapunk halvány-sárga színű, nyúlós termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,36 (2H, d, J 7,6, 0,8 Hz, CH CH_2 piridin), 3,80 (3H, s, OMe), 4,23 (1H, t, J 7,6 Hz, CH CH_2 piridin), 4,67 (1H, széles m, OCH), 6,65 (1H, d, J 2,0, Hz ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,70 (1H, dd, J 7,8, 2,0 Hz, ArH para OMe-hez képest), 6,79 (1H, d, J 7,8 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,94 (2H, d, J 5,2 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,30 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × ArH meta, CF $_3$ -hoz képest), 7,55 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × ArH orto, CF $_3$ -hoz képest) és 8,42 (2H, d, J 5,2 Hz, piridin H_2 , H_6);

30 m/z (ESI) 443 (M^+ + 2, 24%), 442 (M^+ + 1, 87), 350 (22), 349 (100), 281 (40) és 250 (30).

35 1,65 g fentiek szerint kapott szabad bázist 50 ml Et_2O -ban feloldunk, az oldatot etanolos sósavval (2,5 mólos) kezeljük, az elegyet vákuumban betöményítjük, a kapott anyagot átkristályosítjuk ($\text{EtOH-Et}_2\text{O}$); így 1,66 g cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 149–152 °C.

δ_{H} (d_4 -MeOH): 1,55–1,95 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,77 (3H, s, OMe), 3,78 (2H, d, J 7,8 Hz CH CH_2 piridin), 4,60 (1H, t, J 7,8 Hz, CH CH_2 piridin), 4,75 (1H, széles m, OCH), 6,8–6,9 (3H, m, C_6H_3), 7,5–7,65 (4H, m, C_6H_4), 7,91 (2H, d, J 5,2 Hz piridin, H_3 , H_5) és 8,68 (2H, d, J 5,2 Hz, piridin, H_2 , H_6), (N. B. HCl nem mutatható ki).

6. példa

(±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi)-2-fenil-etil]-piridin-N-oxid

50 264 mg 16. (i) példa szerinti vegyületet 0,5 ml peracet-savval és 50 ml CH_2Cl_2 -vel készült oldatban 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverünk. Az elegyhez további adag (0,5 ml) peracet-savat adunk, majd az elegyet egy éjszakán át keverjük, ezt követően telített vizes nátrium-szulfittal kezeljük 5 perc időtartamig. A szerves fázist elkülönítjük, majd kétszer 30 ml CH_2Cl_2 -vel extrahálunk. Az egyesített extraktumokat 30 ml 10%-os vizes sósavoldattal, kétszer 30 ml vizes NaHCO_3 oldattal, majd 30 ml sóoldattal mossuk, ezután vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Oszlopkromatográfiás

tisztítást végzünk (SiO₂; 1–5% CH₃OH/CH₂Cl₂); a keletkezett színtelen olajos anyagot Et₂O-hexán elegyével eldörzsöljük, így 260 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában. Olvadáspont: 114–116 °C.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,29 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH₂), 3,80 (3H, s, OMe), 4,06 (1H, t, J 8 Hz, CHCH₂), 4,67 (1H, széles m, OCH), 6,65–6,8 (3H, m, ArH orto, OMe-hez képest + 2 × ArH meta, OMe-hez képest), 6,84 (2H, d, J 7 Hz, piridin H₃, H₅), 7,1–7,35 (5H, m, C₆H₅) és 8,00 (2H, d, J 7 Hz, piridin H₂, H₆);

7. példa

a) (±)-3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-2-metoxi-pirazin

6 ml (12 mmol), 1,6 mólos hexánnal készült oldat) n-BuLi-oldatot csepegtetünk 4 °C hőmérsékleten 1,85 ml (13 mmol) N,N-diizopropil-aminnak 40 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához. Ezt követően fél óra eltelte után 1,28 ml (11 mmol) 2-metoxi-3-metilpirazint csepegtetünk –70 °C hőmérsékleten a fenti elegyhez, majd 2 óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük. 3,26 g (11 mmol) 2. közbenső terméknek 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk mintegy 10 perc alatt –70 °C hőmérsékleten a fenti elegyhez, majd az elegyet 1 óra hosszat keverjük, ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet 75 ml CH₂Cl₂ és 100 ml NaHCO₃ elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, újabb kétszer 75 ml CH₂Cl₂-vel készült extraktummal egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuummal betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk (SiO₂; CH₂Cl₂); így 2,94 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, habszerű termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,63 (1H, d, J 14 Hz, CHH pirazin), 3,77 (1H, d, J 14 Hz, CHH pirazin), 3,79 (3H, s, OMe orto ciklopentil-oxi-hoz képest), 3,97 (3H, s, pirazin OMe), 4,67 (1H, széles m, OCH), 6,72 (1H, dd, J 8,4 Hz, ArH orto OMe-hez képest), 6,77 (1H, s, OH), 6,91 (1H, dd, J 8,4 Hz, 2,0 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,00 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,1–7,5 (5H, m, C₆H₅) és 7,85–7,95 (2H, m, pirazin H₅, H₆).

A 7a) példa szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket.

b) (±)-3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-piridazin

Kiindulási vegyületként 3,98 g 2. közbenső terméket és 1,0 ml 3-metil-piridazint alkalmazunk. Oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; EtOH-CH₂Cl₂); így 4,02 g cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű, szilárd termék formájában.

c) (±)-2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-4-metil-piridin

Kiindulási anyagként 1,7 ml (14,5 mmol) 2,4-dimetil-piridint és 4,30 g (14,5 mmol) 2. közbenső terméket alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; CH₂Cl₂); így 1,23 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

Elemanalízis C₂₆H₂₉NO₃ összegképletre:

számított: C = 77,39%; H = 7,24%; N = 3,47%;
talált: C = 77,07%; H = 7,10%; N = 3,25%.

δ_H (CDCl₃): 1,4–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,25 (3H, s, piridin Me), 3,60 (2H, s, CH₂, piridin), 3,77 (3H, s, OMe), 4,68 (1H, széles m, OCH), 6,72 (1H, d, J 8,5 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,8–6,95 (3H, m, ArH para ciklopentil-oxi-hoz képest + piridin H₃, H₅), 7,02 (1H, d, J 2,2 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,1–7,3 (3H, m, meta és para ArH a C₆H₅ csoporthoz képest), 7,46 (2H, mintegy d, J 8,5 Hz, orto ArH a C₆H₅ csoporthoz képest) 8,23 (1H, mintegy d, J 6 Hz, piridin H₆);
m/z (ESI) 404 (M⁺ + 1, 72%), 387 (13) és 386 (100).

d) (±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-pirimidin

Kiindulási anyagként 3,98 g 2. közbenső terméket és 1,0 ml 4-metil-pirimidint alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; CH₂Cl₂); így 2,56 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,66 (2H, s, CH₂ pirimidin), 3,77 (3H, s, OMe), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,58 (1H, s, OH), 6,72 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto OMe-hez képest), 6,85 (1H, dd, J 8,4, 2,2 Hz, ARH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,98 (1H, d, J 2,2 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 7,07 (1H, d, J 5,2 Hz, pirimidin H₅), 7,15–7,45 (5H, m, C₆H₅), 8,53 (1H, d, J 5,2 Hz, pirimidin H₆) és 8,99 (1H, s, pirimidin H₂).

8. példa

(±)-2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-1-metil-pirrol

CH₃NH₂ gázt (ezt koncentrált vizes CH₃NH₂-HCl oldathoz KOH-t adva állítjuk elő) áramoltatunk át 400 mg 21. közbenső terméknek 20 ml toluollal készült oldatához keverés közben, ahol a toluolos oldat katalitikus mennyiségű CH₃NH₂-HCl-t tartalmaz; a gáz átáramoltatását szobahőmérsékleten fél óra hosszat végezzük. Ezután 2 csepp Et₃N-t csepegtetünk a reakcióelegyhez, majd ezt vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO₂; 20% Et₂O/hexán); így 290 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,23 (2H, d, J 7,5 Hz, CHCH₂CO), 3,28 (3H, s, NMe), 3,79 (3H, s, OMe), 4,19 (1H, t, J 7,5 Hz, CHCH₂CO), 4,66 (1H, m, OCH), 5,74 (1H, m, pirrol H), 5,97 (1H, app. t, J 3,2 Hz, pirrol H), 6,44 (1H, pp. t, J 2,2 Hz, pirrol H), 6,67 (1H, d, J 1,8 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,70 (1H, dd, J 8,1 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,76 (1H, d,

J 8 Hz, ArH orto, OMe-hez képest) és 7,13–7,30 (5H, m, C₆H₅).

9. példa

(±)-3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-5-hidroxi-[1H]-pirazol

503 mg (1,2 mmol) 22. közbenső terméknek és 73 mg (1,5 mmol) hidrazin-monohidrátnak 10 ml etanollal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 óra hosszat forraljuk, majd jeges fürdőn lehűtjük. A keletkezett kristályos terméket szűrővel elkülönítjük, hideg etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk; így 3,5 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 189–190 °C.

δ_H (CDCl₃) (enol:keto alak 2:1 arányú elegye keletkezik): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,85 (2/3H, s, CH₂CO; keto), 3,13 (4/3H, d, J 8 Hz, PhCHCH₂; keto), 3,25 (2/3H, d, J 8 Hz, PhCHCH₂; enol), 3,80 (3H, s, OMe), 4,12 (2/3H, t, J 8 Hz, Ph CHCH₂; enol), 4,19 (1/3H, t, J 8 Hz, PhCHCH₂; keto), 4,68 (1H, m, OCH), 5,35 (2/3H, s, HC=COH; enol), 6,65–6,8 (3H, m, C₅H₃) és 7,15–7,35 (5H, m, C₆H₅), (NB, 2/3H HC=COH; enol alak, NH keto és enol alakok nem észlelhetők).

10. példa

(±)-2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-tiofén

4,75 mg 19. közbenső terméket és 760 mg Lawesson-féle reagenst (2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfid) 10 ml toluollal elegyítünk, majd az elegyet 85 °C hőmérsékleten 1,5 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, és szűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO₂; 10% Et₂O/hexán); így 380 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

Elemanalízis a C₂₄H₂₆O₂S összegképletre:

számított: C = 76,15%; H = 6,92%;

talált: C = 76,12%; H = 6,88%.

δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,56 (2H, d, J 7,6 Hz, PhCHCH₂), 3,81 (3H, s, OMe), 4,21 (1H, t, J 7,6 Hz, PhCHCH₂), 4,71 (1H, széles m, OCH), 6,63 (1H, dd, J 3,4, 0,9 Hz, tiofén H₃), 6,75–6,80 (3H, m, C₆H₃), 6,82 (1H, dd, J 5,1, 3,4 Hz, tiofén H₄), 7,05 (1H, dd, J 5,1, 1,2 Hz, tiofén H₅) és 7,15–7,35 (5H, m, C₆H₅).

11. példa

(±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-benzoesav-monohidrát

50 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk 2,7 g (6,28 mmol) 3g) példa szerinti vegyületnek 50 ml CH₃OH-val készült oldatához, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. Ezután a CH₃OH-t vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó vizes fázis pH-ját koncentrált sósavval 7-es értékre állítjuk, az elegyet kétszer 100 ml CH₂Cl₂-vel extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betö-

ményítjük; így 2,41 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 187–188,5 °C.

Elemanalízis C₂₇H₂₈O₄ összegképletre:

5 számított: C = 74,62%; H = 6,96%;

talált: C = 74,44%; H = 6,40%.

δ_H (CDCl₃): 1,2–2,0 [10H, széles m, (CH₂)₄ + H₂O], 3,3–3,45 (2H, m, PhCHCH₂), 3,78 (3H, s, OMe), 4,16 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 4,63 (1H, széles m, OCH), 6,62 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,69 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,74 (1H, d, J 8,0 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 7,09 (2H, d, J, 8,2 Hz, 2 × ArH meta, CO₂H-hoz képest), 7,15–7,3 (5H, m, C₆H₅) és 7,90 (2H, d, J 8,2 Hz, 2 × ArH orto CO₂H-hoz képest);

m/z (ESI) 439 (M⁺ + NA, 100%), 415 (20), 331 (25), 302 (28), 301 (35) és 213 (70).

12. példa

(±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-benzamid

210 mg (0,52 mmol) 11. példa szerinti vegyületnek 10 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához 58 mg (0,58 mmol) Et₃N-t. majd klór-hangyasav-izobutil-észtert (79 mg, 0,58 mmol) adunk szobahőmérsékleten, majd az elegyet fél óra hosszat keverjük. 10 percig ammóniát áramoltatunk át az elegyen, majd a keverést fél óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet ezt követően 20 ml vizes NaHCO₃-oldatba öntjük, majd kétszer 20 ml CH₂Cl₂-vel extrahálunk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, majd a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO₂; Et₂O): így 150 mg cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 73–75 °C.

δ_H (CDCl₃): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,35–3,79 (2H, m, PhCHCH₂), 3,79 (3H, s, OMe), 4,14 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 4,65 (1H, széles m, OCH), 5,5–6,0 (2H, v. széles s, CONH₂), 6,65 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,68 (1H, dd, J 8,1 Hz, ArH para, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,74 (1H, d, J 8,1 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 7,07 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × ArH meta, CONH₂-höz képest), 7,15–7,3 (5H, m, C₆H₅) és 7,62 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × ArH orto, CONH₂-höz képest);

m/z (ESI) 439 ((M⁺ + 1 + Na, 25%), 438 (M⁺ + Na, 100).

13. példa

a) (±)-terc(Butil-N-[4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-fenil]-karbamát

1,5 mg (3,6 mmol) 11. példa szerinti előállított vegyületnek 50 ml 2-metil-propán-2-ollal készült oldatához 360 mg (3,6 mmol) Et₃N-t, majd 990 mg (3,6 mmol) difenil-foszforil-azidot adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. A lehűtött reakcióelegyet 100 ml vizes NaHCO₃-oldathoz öntjük, majd kétszer 100 ml CH₂Cl₂-vel extrahálunk. Az extraktumot vízmentes

magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, majd a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO₂; hexán/Et₂O 2:1); így 510 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 123–125 °C.

δ_H (CDCl₃): 1,49, 1,50 (9H, s, CMe₃), 1,5–1,956 [8H, széles m, (CH₂)₄ + H₂O], 3,25 (2H, d, J 7,5 Hz, PhCHCH₂), 3,782, 3,790 (3H, s, OMe), 4,10 (1H, t, J 7,5 Hz, PhCHCH₂), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,33 (1H, széles s, NH), 6,65–6,75 (3H, m, C₆H₃), 6,91 (2H, d, J 8,4 Hz, 2 × ARH orto NHCOCMe₃-hoz képest) és 7,1–7,45 (7H, m, C₆H₅ + 2 × ArH meta NHCO₂CMe₃-hoz képest) (CONH conformerek).

A 13a) példa szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket.

b) (±)-*terc*(Butil-*N*-[3-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-fenil]-karbamát

1,44 g (3,46 mmol) 3j) példa szerint előállított vegyületnek 50 ml 2-metil-propán-2-ollal készült oldatát. 0,35 g (3,46 mmol) Et₃N-t és 0,95 g (3,46 mmol) difenil-foszforil-azidot alkalmazunk kiindulási vegyületként. Kromatográfiás tisztítást végzünk (SiO₂; hexán-EtOAc, 4:1); így 0,64 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, nyúlós termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,4–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 1,50 (9H, s, CMe₃), 3,28 (2H, mintegy d, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 3,77 (3H, s, OMe), 4,16 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,39 (1H, széles s, NH) és 6,6–7,4 (12H, m, C₆H₅ + C₆H₄ + C₆H₃).

14. példa

(±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-fenil-*N*-etil-karbamát

71 mg (1,0 mmol) etil-izocianátot és katalitikus mennyiségű (10 μl) Et₃N-t adunk 300 mg (0,8 mmol) 3b) példa szerint előállított vegyületnek 20 ml toluollal készült oldatához, majd az elegyet 60 °C hőmérsékleten tartjuk 4 óra hosszat. Ezután a reakcióelegyet 50 ml vizes NaHCO₃-oldathoz öntjük, majd kétszer 50 ml CH₂Cl₂-vel extrahálunk. Az extraktumot vizes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, majd a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO₂; Et₂O/hexán, 1:1); ily módon 140 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, nyúlós termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,18 (3H, t, J 7,2 Hz, NHCH₂Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,2–3,35 (2H, m, NHCH₂Me), 3,29 (2H, d, J 8,8 Hz, PhCHCH₂), 3,78 (3H, s, OMe), 4,11 (1H, t, J 7,8 Hz, PhCHCH₂), 4,65 (1H, széles m, OCH), 4,98 (1H, széles s, NH) és 6,6–7,3 (12H, m, C₆H₅ + C₆H₃);

m/z (ESI) 483 (M⁺ + 1 + Na, 38%), 482 (100) és 186 (23).

15. példa

i) (+)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-piridin

ii) (-)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-piridin

A 4. példa szerinti vegyületből 60 mg/ml koncentrációjú oldatot készítünk etanollal, az oldatot ezután 45 μ méretű szűrőn átszűrjük. Az oldatból egy mintát viszünk fel egy preparatív célra készült chiracel OJH oszlopra (mobil fázis: 90:10, hexán:EtOH; átfolyási sebesség 6 ml/perc) 0,5 ml térfogatú alikvot részek formájában (30 mg-al töltött oszlopra). Két enantiomert reprezentáló csúcsot kapunk, az elsőt 50–63 perc között, a második csúcsot 70–105 perc között.

16. példa

i) (+)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin

ii) (-)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin

500 mg 3a) példa szerinti vegyületből etanollal 100 mg/ml koncentrációjú oldatot készítünk, ezt 45 μ méretű szűrőn átszűrjük. 0,9 ml alikvot részt injektálunk preparatív célra készült chiracel OJ oszlopra (mobil fázis: 80:20; hexán:EtOH; folyási sebesség: 6 ml/perc). Két enantiomer csúcsot kapunk, az elsőt 22–32 perc eltelte után fogjuk fel, itt az (i) enantiomer nyerhető ki (optikai forgatóképesség 1%-os l n sósav oldatban: [α]_D²⁵ = +54°); a második entantiomert 42–80 perc eltelte után fogjuk fel, itt az (ii) enantiomert kapjuk; (optikai forgatóképesség 0,151 g/100 ml koncentrációban, etanolban: [α]_D²² = +36°).

17. példa

(±)-4-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin

235 mg (6,09 mmol) NaH-t (olajjal készült 60%-os diszperzió) kétszer 20 ml hexánnal átmosunk. Ehhez 10 ml DMF-et, majd 500 mg (1,46 mmol) 23. közbenső terméket adunk, majd az elegyet fél óra hosszat keverjük, ezt követően 210 mg (3,81 mmol) metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban betöményítjük, a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO₂); így a cím szerinti vegyületet kapjuk halványzárgea színű, nyúlós termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 3,35 (2H, d, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 3,80 (3H, s, OMe), 3,86 (3H, s, OMe), 4,20 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH₂), 6,67 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto, OMe-hez képest és CH), 6,7–6,8 (2H, m, ArH para, OMe-hez képest + ArH orto, OMe-hez képest és meta, CH-hoz képest), 6,97 (2H, mintegy d, J mintegy 5,0 Hz, piridin H₃, H₅), 7,15–7,35 (5H, m, C₆H₃), és 8,42 (2H, mintegy d J, mintegy 5,0 Hz, piridin H₂, H₆);

m/z (ESI) 342 (M⁺ + Na, 21%), 320 (30), 228 (40), 227 (100), 213 (12) és 196 (12).

18. példa

(±)-2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-benzo[d]tiazol

1,26 g (3,5 mmol) 19. közbenső terméknek 6 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatát keverés közben 0,44 g (3,51 mmol) 2-amino-tiofenolnak 8 ml CH₂Cl₂-vel és

2 ml piridinnel készült oldatához adjuk $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezen hőmérsékleten 20 óra hosszat keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, vákuumban betöményítjük, majd a maradékként kapott barna színű, olajos anyagot kromatográfiával tisztítjuk (SiO_2 ; EtOAc-hexán, 1:1); így 826 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványzöld színű, olajos termék formájában.

Elemanalízis $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$ összegképletre:

számított: C = 75,49%; H = 6,34%; N = 3,26%;

talált: C = 75,15%; H = 6,31%; N = 3,30%.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,78 (3H, s, OMe), 3,83 (2H, mintegy d, J mintegy 8 Hz, PhCHCH_2), 4,60 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH_2), 4,63 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,85 (3H, m, C_6H_3), 7,1–7,45 (7H, m, C_6H_5 + benzotiazol H_5 , H_6), 7,74 (1H, mintegy d, J 8 Hz, benzotiazol H_4 vagy H_7) és 7,95 (1H, mintegy d, J mintegy 8 Hz, benzotiazol H_4 vagy H_7).

19. példa

(\pm)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-benzaldehyd

800 mg NaOH-nak (20 mmol) 20 ml vízzel készült oldatát 2,46 g (4,87 mmol) 24. közbenső terméknek 50 ml etanollal készült oldatához adjuk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegy pH-ját koncentrált sósavval 4,5 értékre állítjuk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 óra hosszat tovább forraljuk, amíg a teljes dekarboxileződés be nem következik. Ezt követően a reakcióelegyet fele térfogatra betöményítjük, majd 100 ml 0,5 mólos nátrium-hidroxid-oldat és 100 ml éter elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, 25 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így 1,80 g cím szerinti vegyületet kapunk halvány, narancssárga színű, nyúlós termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,35 (2H, mintegy d, J 7,8 Hz, CHCH_2 piridin), 3,80 (3H, s, OMe), 4,25 (1H, t, J 7,8 Hz, CHCH_2 piridin), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,63 (1H, d, J 1,8 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,70 (1H, dd, J 7,8, 1,8 Hz, ArH para, OMe-hez képest), 6,78 (1H, d, J 7,8 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,92 (2H, m, mintegy d, J 6,7 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,35 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 \times ArH meta, CHO-hoz képest), 7,79 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 \times ArH orto, CHO-hoz képest), 8,40 (2H, mintegy d, J 6,7 Hz, piridin H_2 , H_6) és 9,97 (1H, s, CHO);

m/z (ESI) 402 ($M^+ + 1$, 38%), 310 (22) és 309 (100).

400 mg cím szerinti vegyületnek 40 ml dietil-éterrel készült oldatához 2,5 mólos etanolos sósavat adunk, majd az elegyet vákuumban betöményítjük; így 420 mg a cím szerinti vegyület sósavas sóját kapjuk sárga színű, szilárd termék formájában.

20. példa

(\pm)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-hidroxi-metil-fenil)-etil]-piridin

235 mg (6,21 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk részletekben 1,11 g (2,85 mmol) 19. példa szerint előállított vegyületnek 35 ml etanollal készült oldatához $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten. Az így keletkezett szuszpenziót hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, 18 óra hosszat keverjük, majd az elegyhez jégecetet csepegtetünk. Ezután a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, a maradékot 50 ml éter és 50 ml 1 mólos nátrium-hidroxid-oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, így 1,03 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, nyúlós termék formájában. Olvadáspont: $179\text{--}182\text{ }^{\circ}\text{C}$.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 2,4 (1H, v. széles s, CH_2OH), 3,31 (2H, d, J 7,9 Hz, CHCH_2 piridin), 3,80 (3H, s OMe), 4,15 (1H, t, J 7,9 Hz, CHCH_2 piridin), 4,65 (3H, sl. széles s, OCH + CH_2OH), 6,6–6,8 (3H, m, C_6H_3), 6,92 (2H, mintegy d, J 6,5 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,19 (2H, d, J 8,1 Hz, 2 \times C_6H_4 csoportban lévő ArH), 7,26 (2H, d, J 8,1 Hz, 2 \times C_6H_4 csoportban lévő ArH) és 8,35 (2H, mintegy d, J 6,5 Hz, piridin H_2 , H_6);

m/z (ESI) 404 ($M^+ + 1$, 35%), 312 (30) és 311 (100).

600 mg cím szerinti vegyületnek 50 ml dietil-éterrel készült oldatát 2,5 mólos etanolos sósavval kezeljük, az oldatot vákuumban betöményítjük, majd EtOH-Et₂O-val átkristályosítjuk; így 602 mg cím szerinti vegyület sósavas sóját kapjuk fehér szilárd termék formájában.

δ_{H} (d_4 -MeOH): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,72 (2H, d, J 8,1 Hz, CHCH_2 piridin), 3,76 (3H, s, OMe), 4,44 (1H, t, J 8,1 Hz, CHCH_2 piridin), 4,55 (2H, s, CH_2OH), 4,74 (1H, m, OCH), 6,8–6,85 (3H, m, C_6H_3), 7,25–7,35 (4H, m, C_6H_4), 7,87 (2H, mintegy d, J 6,8 Hz, piridin H_3 , H_5) és 8,62 (2H, mintegy d, J 6,8 Hz, piridin H_2 , H_6). (N. B. CH_2OH és HCl nem mutatható ki).

21. példa

(\pm)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-metoxi-metil-fenil)-etil]-piridin

400 mg (1,02 mmol) 20. példa szerinti vegyületnek 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát 124 mg (3,09 mmol) NaH-nek (olajjal készült 60%-os diszperzió) 10 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához adjuk $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, majd hagyjuk ezt szobahőmérsékletre felmelegedni mintegy fél óra alatt. Ezután az elegyet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük, 98,4 μl (1,58 mmol) metil-jodidnak 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Ezt követően újabb adag metil-jodidot (300 μl , 4,8 mmol) adunk a reakcióelegyhez, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, ezt követően vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfias tisztításnak vetjük alá (SiO_2 ; EtOAc-hexán); így 125 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, nyúlós termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,29 (2H, d, J 8,3 Hz, CHCH₂ piridin), 3,38 (3H, s, CH₂OMe), 3,80 (3H, s, OMe), 4,14 (1H, t, J 8,3 Hz, CHCH₂ piridin), 4,40 (2H, s, CH₂OMe), 4,63 (1H, széles m, OCH), 6,6–6,8 (3H, m, C₆H₃), 6,92 (2H, mintegy d, J 6,5 Hz, piridin H₃, H₅), 7,18 (2H, d, J 5,2 Hz, 2 × C₆H₄ csoportban lévő ArH), 7,25 (2H, d, J 8,2 Hz, 2 × C₆H₄ csoportban lévő ArH) és 8,39 (2H, mintegy d, J 6,5 Hz, piridin H₂, H₆);

m/z (ESI) 419 (M⁺ + 2, 15%), 418 (M⁺ + 1, 45), 326 (33) és 325 (100).

100 mg cím szerinti vegyületnek 25 ml dietil-éterrel készült oldatához 2,5 mólos etanolos sósavat adunk, majd az elegyet vákuumban betöményítjük, a kapott anyagot EtOH-ET₂O segítségével átkristályosítjuk; így 102 mg cím szerinti vegyület sósavas sóját kapjuk csaknem fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 182–185 °C.

δ_H (d₄-MeOH): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,34 (3H, s, CH₂OMe), 3,71 (2H, d, J 8,3 Hz, CHCH₂ piridin), 3,75 (3H, s, OMe), 4,39 (2H, s, CH₂OMe), 4,43 (1H, t, J 8,3 Hz, CHCH₂ piridin), 4,73 (1H, széles m, OCH), 6,75–6,85 (3H, m, C₆H₃), 7,25 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × C₆H₄ csoportban lévő ArH), 7,32 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × C₆H₄ csoportban lévő ArH), 7,84 (2H, mintegy d, J 6,7 Hz, piridin H₃, H₅) és 8,61 (2H, mintegy d, J 6,7 Hz, piridin, H₂, H₆).

22. példa

(±)-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-dimetil-amino-metil-fenil)-etil]-piridin

3,6 ml dimetil-aminhoz (14 tömeg/térfogat%-os metanollal készült oldat, 11,1 mmol, 7,6 ekv.) 2,5 mólos etanolos sósavat csepegtetünk, majd az elegyhez 570 mg (1,46 mmol) 19. példa szerinti vegyületnek 5 ml metanollal készült oldatát és 92 mg (1,46 mmol) nátrium-ciano-borohidridet adunk egy adagban. A reakcióelegyet 24 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban betöményítjük, ezután 25 ml etil-acetáttal és 2 mólos nátrium-hidroxid-oldattal kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, kálium-karbonáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így halványbarna színű, nyúlós terméket kapunk, amit kromatográfiás tisztításnak vetünk alá (SiO₂; CH₃OH-CH₂Cl₂, 1:19); így 310 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, nyúlós termék formájában.

δ_H (CDCl₃; 250 MHz): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,21 (6H, s, NMe), 3,29 (2H, d, J 7,9 Hz, CHCH₂ piridin), 3,37 (2H, s, CH₂NMe₂), 3,79 (3H, s, OMe), 4,13 (1H, t, J 7,9 Hz, CHCH₂ piridin), 4,64 (1H, széles m, OCH), 6,63 (1H, d, J 1,9 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,68 (1H, dd, J 8,2, 1,9 Hz, ArH para, OMe-hez képest), 6,74 (1H, d, J 8,2 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,92 (2H, mintegy d, J 6,0 Hz, piridin H₃, H₅), 7,13 (2H, d, J 8,2 Hz, 2 × C₆H₄ csoportban lévő ArH), 7,24 (2H, d, J 8,2 Hz, 2 × C₆H₄ csoportban lévő ArH) és 8,37 (2H, mintegy d, J 6,0 Hz, piridin, H₂, H₆);

m/z (ESI) 432 (M⁺ + 2, 30%), 431 (M⁺ + 1, 100), 338 (31), 294 (16), 226 (16) és 136 (9).

310 mg cím szerinti vegyületnek 25 ml Et₂O-val készült oldatát 2,5 mólos etanolos sósavval kezeljük, majd az oldatot vákuumban betöményítjük; így 360 mg cím szerinti vegyületnek dihidroklorid sóját kapjuk halványsárga színű, szilárd termék formájában.

δ_H (d₄-MeOH): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,82 (6H, s, CH₂NMe₂), 3,75 (5H, sl. széles s, OMe + CHCH₂ piridin), 4,27 (2H, s, CH₂NMe₂), 4,52 (1H, t, J mintegy 8,0 Hz, CHCH₂ piridin), 4,78 (1H, széles m, OCH), 6,8–6,9 (3H, m, C₆H₃), 7,4–7,6 (4H, m, C₆H₄), 7,88 (2H, mintegy d, J 6,7 Hz, piridin H₃, H₅), 8,63 (2H, mintegy d, J 6,7 Hz, piridin H₂, H₆) (N. B. HCl nem mutatható ki.)

23. példa

(±)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-benzoesav

1,50 g (3,85 mmol) 19. példa szerinti vegyületnek 25 ml terc-butanollal készült oldatához szobahőmérsékleten 15 ml 5%-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldatot, majd 2,0 g (12,7 mmol) KMnO₄-nek 20 ml vízzel készült oldatát adjuk. 0,25 óra eltelté után a reakcióelegyhez 20 ml vizes nátrium-szulfid-oldatot adunk, majd az elegyet celiten átszűrjük, a szűrővel elkülönített anyagot 0,5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal alaposan átmoszuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot 50 ml Et₂O és 50 ml víz elegyével kirázzuk, a vizes fázist elkülönítjük, majd koncentrált sósavval a pH-t 4-es értékre állítjuk. Az elegyet egy éjszakán át 4 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel, majd dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk; így 950 mg cím szerinti vegyületet kapunk (61%) fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 161–163 °C.

δ_H (d₄-MeOH): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,42 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH₂ piridin), 3,75 (3H, s, OMe), 4,35 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH₂ piridin), 4,70 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,85 (3H, m, C₆H₃), 7,18 (2H, d, J 6,7 Hz, piridin, H₃, H₅), 7,38 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × ArH meta, CO₂H-hoz képest), 7,93 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × ArH orto, CO₂H-hoz képest) és 8,30 (2H, d, J 6,7 Hz, piridin H₂, H₆) (N. B. CO₂H nem mutatható ki);

m/z (ESI) 419 (M⁺ + 2, 12%), 418 (M⁺ + 1, 40), 326 (23) és 325 (100).

235 mg cím szerinti vegyületnek 25 ml Et₂O-val készült oldatát 2,5 mólos etanolos sósavval kezeljük, vákuumban betöményítjük, majd EtOH-ET₂O-val átkristályosítjuk. Így 224 mg, a cím szerinti vegyület sósavas sóját kapjuk fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_H (d₄-MeOH): 1,5–1,9 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,75 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH₂ piridin), 3,75 (3H, s, OMe), 4,52 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH₂ piridin), 4,74 (1H, széles m, OCH), 6,8–6,9 (3H, m, C₆H₃), 7,43 (2H, d, J 8,3 2 × ArH meta, CO₂H-hoz képest), 7,80 (2H, d, J 8,3 Hz, 2 × ArH orto, CO₂H-hoz képest), 7,88 (2H, d, J 6,7 Hz, piridin H₃, H₅) és 8,62 (2H, d, J 6,7 Hz, piridin H₂, H₆)

(N. B. CO_2H és HCl nem mutatható ki).

24. példa

(\pm)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-benzamid

163 μl (1,48 mmol, 1,5 ekv.) N-metil-morfolint, majd 142 μl (1,09 mmol, 1,1 ekv.) klór-hangyasavas-izobutil-észtert adunk 400 mg (1,00 mmol) 23. példa szerinti vegyületnek 20 ml THF-DMF 3:1 arányú elegyéhez -20°C hőmérsékleten. Az elegyhez 1 ml tömény vizes ammónia-oldatot adunk, majd hagyjuk, hogy egy éjszakán át szobahőmérsékletre felmelegedjen, ezt követően vákuumban betöményítjük. A maradékot 25 ml EtOAc és 20 ml 1 mól-os nátrium-hidroxid-oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, 7 pH-jú foszfát pufferral mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk (SiO_2 ; $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:19); így 245 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű nyúlós termék formájában; olvadáspont: $180-182^\circ\text{C}$.

δ_{H} (CDCl_3 ; 250 MHz): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,32 (2H, d, J 7,9 Hz, CHCH_2 , piridin), 3,80 (3H, s, NMe), 4,20 (1H, t, J 7,9 Hz, CHCH_2 piridin), 4,64 (1H, széles m, OCH), 5,6 (1H, v. széles s, CONH), 6,0 (1H, v. széles s, CONH), 6,63 (1H, d, J 2 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,68 (1H, dd, J 8,2, 2,0 Hz, ArH para, OMe-hez képest), 6,76 (1H, d, J 8,2 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,92 (2H, mintegy d, J 6,0 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,26 (2H, mintegy d, J 8,3 Hz, $2\times$ ArH meta, CONH_2 -höz képest), 7,71 (2H, mintegy d, J 8,3 Hz, $2\times$ ArH orto, CONH_2 -höz képest) és 8,40 (2H, mintegy d, J 6,0 Hz, piridin, H_2 , H_6);

m/z (ESI) 418 ($M^+ + 2$, 15%), 417 ($M^+ + 1$, 48), 325 (22) és 324 (100).

240 mg cím szerinti vegyületnek 25 ml dietil-éterrel készült oldatát 2,5 mólos etanolos sósavval kezeljük, vákuumban betöményítjük, majd EtOH-Et₂O eleggyel átkristályosítjuk; a cím szerinti vegyület sósavas sóját kapjuk (245 mg) fehér színű, szilárd termék formájában).

δ_{H} (d_4 -MeOH): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,75 (2H, d, J 8,2 Hz, CHCH_2 , piridin), 3,75 (3H, s, OMe), 4,54 (1H, t, J 8,2 Hz, CHCH_2 piridin), 4,76 (1H, széles m, OCH), 6,8–6,9 (3H, m, C_6H_3), 7,44 (2H, d, J 8,4 Hz, $2\times$ ArH meta, CONH_2 -höz képest), 7,88 (2H, d, J 6,7 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,94 (2H, d, J 8,4 Hz, $2\times$ ArH orto, CONH_2 -höz képest) és 8,63 (2H, d, J 6,7 Hz, piridin, H_2 , H_6) (N. B. CONH_2 és HCl nem mutatható ki).

25. példa

(\pm)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-benzoesav-etil-észter

500 μl acetyl-kloridot oldunk 10 ml EtOH-ban, majd az oldathoz 385 mg (0,95 mmol) 23. példa szerinti vegyületet adunk; a kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 óra hosszal forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően vákuumban betöményítjük, a maradékot 10 ml

2 mólos vizes nátrium-karbonát-oldat és 25 ml Et₂O elegyével felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO_2 ; EtOAc-hexán, 1:1 – 3:2); így 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, nyúlós termék formájában; olvadáspont: $170-173^\circ\text{C}$.

δ_{H} (CDCl_3): 1,39 (3H, t, J 7,5 Hz, COCH_2Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,32 (2H, d, J 8,07 Hz, CHCH_2 piridin), 3,80 (3H, s, OMe), 4,20 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH_2 piridin), 4,30 (2H, q, J 7,5 Hz, COCH_2Me), 4,62 (1H, széles m, OCH), 6,65 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,68 (1H, dd, J 7,8, 2,0 Hz, ArH para, OMe-hez képest), 6,78 (1H, d, J 7,8 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,92 (2H, dd, J 5,2, 0,8 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,25 (2H, d, J 8,5 Hz, $2\times$ ArH meta, CO_2Et -hez képest), 7,94 (2H, d, J 8,5 Hz, $2\times$ ArH orto, CO_2Et -hez képest) és 8,4 (2H, dd, J 5,2, 0,8 Hz, piridin, H_2 , H_6);

m/z (ESI) 447 ($M^+ + 2$, 20%), 446 ($M^+ + 1$, 63), 354 (27), 353 (100) és 285 (35).

295 mg cím szerinti vegyületnek 25 ml Et₂O-val készült oldatát 2,5 mólos etanolos sósavval kezelünk, az oldatot vákuumban betöményítjük, a maradékot EtOH-Et₂O-val átkristályosítjuk; így a cím szerinti vegyület sósavas sóját kapjuk (300 mg) csaknem fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_{H} (d_4 -MeOH): 1,36 (3H, t, J 7,2 Hz, COCH_2Me), 1,5–1,9 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,73 (2H, d, J 8,2 Hz, CHCH_2 piridin), 3,76 (3H, s, OMe), 4,33 (2H, q, J 7,2 Hz, COCH_2Me), 4,53 (1H, t, J 8,2 Hz, CHCH_2 , piridin), 4,75 (1H, széles m, OCH), 6,8–6,9 (3H, m, C_6H_3), 7,45 (2H, d, J 8,4 Hz, $2\times$ ArH meta, CO_2Me -hez képest), 7,84 (2H, J 6,5 Hz, piridin H_3 , H_5), 7,94 (2H, d, J 8,4 Hz, piridin, H_2 , H_6), és 8,61 (2H, d, J 6,5 Hz, piridin H_2 , H_6).

26. példa

(\pm)-2-Klór-4-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin

2,39 g (6,16 mmol) 6. példa szerinti vegyületet és 25 ml foszfor-oxi-kloridot elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékletre lehűtjük, majd óvatosan 250 ml telített kálium-karbonát-oldathoz adjuk. 2 mólos kálium-hidroxid-oldattal az elegy pH-ját 7,5 értékre állítjuk, majd a narancssárga színű elegyet háromszor 50 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az extraktumot 30 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; a visszamaradó vörösesbarna színű, nyúlós terméket kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO_2 ; Et₂O-hexán, 1:1); így 1,16 g (46%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű, nyúlós termék formájában.

δ_{H} (CDCl_3): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(\text{CH}_2)_4$], 3,30 (2H, d, J 8,0 Hz, PhCHCH_2), 3,80 (3H, s, OMe), 4,14 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH_2), 4,66 (1H, széles m, OCH), 6,68 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto, ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,69 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, ArH

para, OMe-hez képest), 6,76 (1H, d, J 8,0 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 6,84 (1H, d, J 6,5 Hz, piridin, H_3), 7,00 (1H, s, piridin, H_3), 7,05–7,3 (5H, m, C_6H_5) és 8,17 (1H, d, J 6,5 Hz, piridin H_6).

27. példa

(±)-3-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-anilin

210 mg (1,4 mmol) nátrium-jodidot és 152 mg (1,4 mmol) trimetil-szilil-kloridot adunk 620 mg (1,27 mmol) 13b) példa szerinti vegyületnek 20 ml acetonitrilrel készült oldatához, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 50 ml 10%-os nátrium-tioszulfát-oldathoz öntjük, majd kétszer 50 ml CH_2Cl_2 -vel extrahálunk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, majd a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO_2 ; Et_2O); így 210 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos termék formájában.

δ_H ($CDCl_3$): 1,5–1,9 [8H, széles m, $(CH_2)_4$], 3,21 (2H, d, J 7,6 Hz, $PhCHCH_2$), 3,44 (2H, széles s, NH_2), 3,75 (3H, s, OMe), 4,14 (1H, t, J 7,6 Hz, $PhCHCH_2$), 4,65 (1H, széles m, OCH), 6,3–6,45 (3H, m, C_6H_3) és 6,6–7,4 (9H, m, $C_6H_5 + C_6H_4$);
m/z (ESI) 410 ($M^+ + Na$, 30%), 388 ($M^+ + 1$, 60), 320 (58), 213 (23) és 196 (100).

28. példa

(±)-Nátrium-3-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-1,2,4-tiazolil-5-tiolát

0,43 g (4,7 mmol) tiosemikarbamid és 1,70 g (4,7 mmol) 19. közbenső terméknek 30 ml toluolos oldatát elegyítjük, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően lehűtjük, 30 ml Et_2O -val meghígítjük, majd a csapadékot szűrővel elkülönítjük. A csapadékot Et_2O -val, majd vízzel mossuk, így fehér színű szilárd terméket kapunk, ebből 0,41 g-ot 30 ml 2 mólos vizes Na_2CO_3 oldatban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően lehűtjük, 20 ml vízzel meghígítjük, az elegy pH-ját 10%-os sósavval 5 értékre állítjuk, majd kétszer 40 ml CH_2Cl_2 -vel extrahálunk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, a maradékot CH_3OH -ból átkristályosítjuk; így 0,31 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában.

Elemanalízis $C_{22}H_{24}N_3NaO_2S$ összegképletre:

számított: C = 63,29%; H = 5,79%; N = 10,07%;
talált: C = 62,97%; H = 5,98%; N = 10,02%.

δ_H (250 MHz; $DMSO-d_6$): 1,5–2,0 [8H, széles m, $(CH_2)_4$], 3,26 (2H, d, J 8,2 Hz, $PhCHCH_2$), 3,67 (3H, s, OMe), 4,45 (1H, t, J 8,2 Hz, $PhCHCH_2$), 4,72 (1H, széles m, OCH), 6,7–6,85 (3H, m, C_6H_3), 7,1–7,35 (5H, m, C_6H_5) és 13,09 (1H, széles s, NH);

m/z (ESI) 419 ($M^+ + 1 + Na$, 35%), 418 ($M^+ + Na$, 67), 397 ($M^+ + 1$, 95), 396 (M^+ , 100), 328 (15), 204 (25) és 60 (81).

29. példa

(-)-2-[2-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-benzimidazol

2,47 g (6,9 mmol) 19. közbenső terméknek 10 ml

5 tetrahydrofuránnal készült oldatát 3,72 g (34,4 mmol) 1,2-diamino-benzolnak 40 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához csepegtetjük 0 °C hőmérsékleten, majd az elegyet 2 óra hosszat keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, a maradékot ötször 50 ml Et_2O -val mossuk. Az extraktumot 50 ml 10%-os sósav-oldattal, 50 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 50 ml sóoldattal mossuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk (SiO_2 ; Et_2O -hexán, 1:1); így 1,02 g halványbarna színű, üvegszerű szilárd anyagot kapunk, ebből 0,44 g-ot oldószer nélkül 150 °C hőmérsékletre melegítünk

15 60 óra hosszat, majd az anyagot kromatográfiával tisztítjuk (SiO_2 ; EtOAc-hexán, 1:1); így 273 mg cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű, szilárd termék formájában; olvadáspont: 97,5–98 °C.
 δ_H ($CDCl_3$): 1,4–1,9 [8H, széles m, $(CH_2)_4$], 3,6–3,7 (2H, m, $PhCHCH_2$), 3,78 (3H, s, OMe), 4,55 (1H, széles m, OCH), 4,57 (1H, t, J 8 Hz, $PhCHCH_2$), 6,7–6,8 (3H, m, C_6H_3) és 7,15–7,5 (9H, m, $C_6H_5 +$ benzimidazol H_4, H_5, H_6, H_7);
25 m/z (ESI) 413 ($M^+ + 1$, 100%), 186 (48).

30. példa

(±)-4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-anilin-dihidroklorid-hemihidrát

3,80 g 26. közbenső terméket, 1,63 g ammóniumformátot és mintegy 100 mg 10%-os Pd/C-t 50 ml etanolban elegyítünk; az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat forraljuk, majd 2 napig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután celiten átszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot 50 ml 1 mólos vizes, nátrium-hidroxid-oldat és 50 ml CH_2Cl_2 elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot 50 ml Et_2O -ban feloldjuk, majd 2,5 mólos etanolos sósavval kezeljük, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot EtOH- Et_2O -val átkristályosítjuk, így 3,4 g cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű, szilárd termék formájában.

Elemanalízis $C_{25}H_{28}N_2O_2 \cdot 2 HCl \cdot 5 H_2O$ összegképletre:

számított: C = 63,83%; H = 6,64%; N = 5,96%;
talált: C = 63,97%; H = 6,52%; N = 5,77%.

50 δ_H (d_4 -MeOH): 1,5–1,9 [8H, széles m, $(CH_2)_4$], 3,7–3,85 (2H, m, $CHCH_2$, piridin), 3,74 (3H, s, OMe), 4,56 (1H, t, J 8,8 Hz, $CHCH_2$, piridin), 4,75 (1H, széles m, OCH), 6,8–6,85 (3H, m, C_6H_3), 7,35 (2H, mintegy d, J 8,5 Hz, C_6H_4 csoportban lévő ArH), 7,55 (2H, d, J 8,5 Hz, C_6H_4 csoportban lévő ArH), 7,91 (2H, d, J 6,6 Hz, piridin H_3, H_5), és 8,65 (2H, d, J 6,6 Hz, piridin, H_2, H_6) (N. B. NH_2 és 2HCl nem mutatható ki);

60 m/z (ESI) 389 ($M^+ + 1$, 11%), 297 (26), 296 (100) és 228 (11).

31. példa

(±)-Etil-N-[4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-fenil]-karbamát

81 mg (0,74 mmol, 1,3 ekv.) klór-hangyasavas-etil-észtert csepegtetünk 221 mg (0,57 mmol) 30. példa szerinti vegyület és 75 mg (0,74 mmol, 1,3 ekv.) trietil-aminnak 20 ml CH₂Cl₂-vel készült elegyéhez. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban betöményítjük; a maradékot kromatográfias úton tisztítjuk (SiO₂; hexán/EtOAc, 1:1); így 170 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,29 (3H, t, J 7,1 Hz, OCH₂Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,27 (2H, d, J 7,9 Hz, CHCH₂, piridin), 3,79 (3H, s, OMe), 4,10 (1H, t, J 7,9 Hz, CHCH₂, piridin), 4,20 (2H, q, J 7,1 Hz, OCH₂Me), 4,64 (1H, széles m, OCH), 6,51 (1H, széles s, NH), 6,6–6,8 (3H, m, C₆H₃), 6,92 (2H, d, J 5,9 Hz, piridin, H₃, H₅), 7,11 (2H, d, J 8,4 Hz, C₆H₄ csoportban lévő ArH), 7,27 (2H, d, J 8,4 Hz, C₆H₄ csoportban lévő ArH) és 8,38 (2H, d, J 5,9 Hz, piridin H₂, H₆);

m/z (ESI) 461 (M⁺ + 1, 90%), 369 (25) és 368 (100).

32. példa

(±)-N-[4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-fenil]-N'-etil-karbamid

264 mg (0,63 mmol) 30. példa szerinti vegyületet és 68 mg (0,95 mmol, 1,5 ekv.) etil-izocianátot 20 ml CH₂Cl₂-vel elegyítünk, majd az elegyet 2 napig szobahőmérsékleten keverjük. Újabb adag etil-izocianátot (68 mg, 0,95 mmol, 1,5 ekv.) adunk az elegyhez, majd 20 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezt követően vákuumban betöményítjük, a maradékot kromatográfias úton tisztítjuk (SiO₂; EtOAc); így 221 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,14 (3H, t, J 7,2 Hz, OCH₂Me), 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 3,2–3,35 (4H, m, CHCH₂ piridin + OCH₂Me), 3,79 (3H, s, OMe), 4,11 (1H, t, J 7,8 Hz, CHCH₂, piridin), 4,59 (1H, széles m, NHCONH), 4,66 (1H, széles m, OCH), 6,16 (1H, széles s, NHCONH), 6,65–6,7 (2H, m, ArH meta OMe OMe-hez képest), 6,75 (1H, d, J 8,2 Hz, ArH orto OMe-hez képest), 6,93 (2H, széles m, piridin H₃, H₅), 7,12 (2H, d, J 8,6 Hz, C₆H₄ csoportban lévő ArH) és 8,39 (2H, széles s, piridin, H₂, H₆);

m/z (ESI) 460 (M⁺ + 1, 100%) és 117 (16).

33. példa

(±)-N-[4-[1-(3-Ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-fenil]-acetamid

235 mg (0,60 mmol) 30. példa szerinti vegyületnek 20 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához 62 mg (0,79 mmol, 1,3 ekv.) acetyl-kloridot csepegtetünk 0 °C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, ezt követően vákuumban betöményítjük, a maradékot kromatográfias úton tisztítjuk. (SiO₂; CH₂Cl₂/HeOH, 9:1); így 140 mg cím

szerinti vegyületet kapunk fehér színű, szilárd termék formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,5–2,0 [8H, széles m, (CH₂)₄], 2,09 (3H, s, COMe), 3,37 (2H, d, J 8,2 Hz, CHCH₂, piridin), 3,75 (3H, s, OMe), 4,23 (1H, t, J 8,2 Hz, CHCH₂, piridin), 4,69 (1H, széles m, OCH), 6,73 (1H, d, J 1,9 Hz, ArH orto ciklopentil-oxi-hoz képest), 6,77 (1H, dd, J 8,2, 1,9 Hz), ArH para, OMe-hez képest), 6,82 (1H, d, J 8,2 Hz, ArH orto, OMe-hez képest), 7,15 (2H, d, J 5,7 Hz, piridin H₃, H₅), 7,21 (2H, d, J 8,6 Hz, C₆H₄ csoportban lévő ArH), 7,42 (2H, d, J 8,6 Hz, C₆H₄ csoportban lévő ArH) és 8,27 (2H, széles s, piridin, H₂, H₆) (N. B. NH nem mutatható ki);

m/z (ESI) 431 (M⁺ + 1, 100%) és 338 (22).

15 A találmány szerinti vegyületek hatását és szelektivitását az alábbi kísérletekkel igazoljuk. Az alábbiakban alkalmazott FMLP rövidítés a N-formil-met-leuphe peptidet jelöli.

20 1. Enzim-elkülönítés

A találmány szerinti vegyületek hatását és szelektivitását különféle eredetű PDE izoenzimek segítségével határozzuk meg a következők szerint:

i) PDE I, nyúl szív.

25 ii) PDE II, nyúl szív.

iii) PDE III, nyúl szív, Jurkat-féle sejtek,

iv) PDE IV, HL60 sejtek, nyúl agyvelő, nyúl vese és humán rekombináns PDE IV,

v) PDE V, nyúl tüdő, tengerimalac tüdő.

30 Humán PDE IV-et kódoló gént humán monociták-ból klónozzunk [Livi és munkatársai: Molecular and Cellular Biology, 10, 2678 (1990)]. Az ismertett megoldás szerint eljárva különféle forrásból kiindulva humán PDE IV géneket klónoltunk, a források között szerepeltek eozinofil, neutrofil, limfocita, monocita, agyvelő- és idegsejtek. A kinyert géneket élesztőbe vittük megfelelő vektor alkalmazásával, így módon olyan rekombináns proteineket expresszáltunk, amelyek a PDE IV biokémiai jellegzetességeit mutatták [Beavo and Reifsnider, TIPS, 11, 150 (1990)]. Ezen rekombináns enzimeket, különösen a humán eozinofil rekombináns PDE IV-t alkalmaztuk a hatásos, szelektív PDE IV inhibitorok kiválasztására.

45 Az enzimeket tisztítottuk, így módon homogén izoenzimet állítva elő, a tisztítást standard kromatográfias módszerekkel végeztük.

A foszfodieszteráz hatást az alábbiak szerint határoztuk meg. A reakciót 150 μ l standard elegyben végezzük (végkoncentrációk): amely 50 mmol 2-[[tris-(hidroxil-metil)-metil]-amino]-1-etán-szulfonsavat (TES)-NaOH puffert (pH 7,5), 10 mmol MgCl₂, 0,1 μ mol [³H]-cAMP-t, valamint a hígítóanyagot, illetőleg a megfelelő koncentrációban a vizsgálati vegyületeket tartalmazza. Enzim hozzáadásával a reakciót elindítjuk, és 30 °C hőmérsékleten 5–30 percig hagyjuk lefutni. A reakciót oly módon fejezzük be, hogy 50 μ l 2%-os trifluor-ecetsavat adunk az elegyhez, az ecetsavas oldat [¹⁴C]-5'AMP-t tartalmaz a termék meghatározására. A reakcióelegyből egy alikvot részt kiveszünk, ezt semleges alumínium-oxid

oszlopra felvisszük, a [³H]-cAMP-t 10 ml 0,1 TES-NaOH puffer-oldattal (pH 8) eluáljuk. A [³H]-5'-AMP terméket 2 ml 2 mólos NaOH-oldattal eluáljuk, az eluátumot olyan szcintillációs mérőedényben fogjuk fel, amely 10 ml szcintillációs koktélt tartalmaz. A kinyert [³H]-5'-AMP-t [¹⁴C]-5'-AMP segítségével határozzuk meg, a vizsgálatokat minden esetben a reakció lineáris szakaszán végezzük.

A találmány szerinti vegyületek koncentrációtól függő inhibítáló hatást mutatnak a rekombináns PDE IV-el szemben 0,1–1000 nmol koncentrációban; csekély hatást mutatnak, vagy hatástalanok PDE I, II, III és V-el szemben 100 μmol koncentráció érték alatt.

2. cAMP szint növelése leukocitákban

A találmány szerinti vegyületeknek az intracelluláris cAMP szintre való hatását humán neutrofil és tengerimalac eozinofil sejtek segítségével végezzük. Humán neutrofil sejteket különítünk el perifériás vérből, ezeket dihidro-citochalazin B és a vizsgált vegyület jelenlétében 10 percig inkubáljuk, majd ezt követően FMLP-vel stimuláljuk. Tengerimalac eozinofil sejteket gyűjtünk össze peritoneális öblítéssel olyan állatoktól, amelyeknek előzőleg intraperitoneálisan humán szérumot injektálunk be. A peritoneális öblítő oldatból az eozinofil sejteket elkülönítjük, majd izoprenalinnal és a vizsgált vegyülettel együtt inkubáljuk. Mindkét típusú sejt esetében az inkubálás végén a szuszpenziót centrifugáljuk, a kinyert sejteket pufferoldatban újra szuszpendáljuk, majd 10 percig felforraljuk, majd a cAMP szintet specifikus radioimmun vizsgálatokkal meghatározzuk (DuPont).

A találmány szerinti vegyületek közül a leghatásosabbak a koncentrációtól függően cAMP szint növekedést idéznek elő neutrofil és/vagy eozinofil sejteknél 0,1 nmol – 1 μmol koncentrációban.

3. A leukocita sejtek működésének elnyomása

A találmány szerinti vegyületeket vizsgáljuk a peroxid képződésre, kemotaxisra, valamint a neutrofil és eozinofil sejtekhez való tapadásra kifejtett hatás vonatkozásában. Az elkülönített leukocitákat dihidrocitochalazin B-vel inkubáljuk vizsgálati vegyületek nélkül, ekkor mérjük a peroxid képződést, majd a mérést megismételjük a vizsgálati vegyületekkel együtt, ezután FMLP-vel stimulálást végzünk. A vizsgálat során vizsgáljuk a peroxid képződést. A találmány szerinti vegyületek közül a leghatásosabbak a koncentrációtól függően inhibítják a peroxid képződést, a kemotaxis és az adhéziót (0,1 nmol és 1 μmol koncentráció értékek között).

A humán perifériális vérből nyert monociták (PBM) által előidézett tumor nekrozis faktor (TNF) szintézisét, (amelyet lipopoliszacharid (LPS) jelenléte indukál a találmány szerinti vegyületek 0,01 nmol és 10 μmol közötti koncentrációban inhibítják).

4. Légzőszervi sima izmok összehúzódsának relaxációja in vitro körülmények között

Vizsgáljuk a találmány szerinti vegyületeknek a

tengerimalac légcsővéből izolált sima izomra kifejtett hatását. Elkülönített légcsőgyűrűket függesztünk fel szervfürdőben, és ezeket oxigénnel átáramoltatott Krebs-féle oldatba helyezzük. Mielőtt növekvő koncentrációban a fürdőhöz adnánk a vizsgálandó vegyületet, a sima izmot a maximálisnál kisebb hisztamin koncentrációval vagy karbachollal összehúzódsra készítjük. A találmány szerinti vegyületek közül a leghatásosabbak a hisztamin és a karbachol által előidézett összehúzódsát inhibítják a koncentrációtól függő mértékben 1 nmol és 100 μmol koncentráció értékek között. A vizsgált vegyületek intenzívebb hatást mutattak a hisztamin által indukált összehúzóds megfordításánál, mint a karbachol által előidézett tónus megszüntetésénél.

5. A szívizomra kifejtett hatás vizsgálata in vitro körülmények között

A találmány szerinti vegyületeknek az elkülönített szívizomra kifejtett hatását az alábbiak szerint vizsgáljuk. Tengerimalacok szívéből kivágjuk a jobb artériás és papilláris izmokat, majd az izomdarabokat szerv fürdőben felfüggesztjük, mérjük a spontán artériaverést (kronotróp), majd az elektromosan stimulált papilláris izmok összehúzódsát (inotróp). A szelektív PDE IV inhibitorok, mint például rolipram, nem fejtenek ki közvetlen hatást, ezzel szemben a szelektív PDE III inhibitorok, mint a milrinon, határozott kronotróp és inotróp hatást mutatnak. A nem-specifikus PDE inhibitoroként ismert teofillin, amelyet asztmánál bronchus tágítóként alkalmaznak, szintén jelentős kardiovaszkuláris változást, mint például tachikardiát idéz elő. A szelektív PDE IV inhibitorok tehát előnyösebbek mint a teofillin, minthogy kisebb mértékű kardiovaszkuláris mellékhatásuk van. A találmány szerinti vegyületek közül a legkedvezőbbek nem fejtenek ki közvetlen hatást az artériás és a papilláris izmokra in vitro körülmények között ha e vegyületeket 10 μmol koncentráció alatt alkalmazzuk; azonban e vegyületeket PDE III inhibitorokkal együtt alkalmazva az inhibitorok fokozott kronotróp és inotróp hatást fejtenek ki, amely hatás jelentkezése a szelektív IV-es típusú inhibitorokra jellemző.

6. Gyulladásgátló hatás vizsgálata in vivo körülmények között

Azt tapasztaltuk, hogy az interleukin-5 (IL-5) által patkányoknál előidézett pleurális eosinofilia [Lisle és munkatársai: Br. J. Pharmacol. 108, 230. oldal (1993)], inhibítható a találmány szerinti vegyületek segítségével az esetben, ha a vegyületeket orálisan 0,0001 és 10,0 mg/kg közötti dózisban adjuk. A legkedvezőbb vegyületek dózistól függő hatást mutatnak; az eozinofil migrálás csökkenését észlelhetjük, ahol is ED₅₀ értéke 0,003–0,03 mg/kg p. o.

A találmány szerinti vegyületek ezenkívül csökkentik patkányoknál a PAF-vel előidézett gyulladási válaszokat.

7. Antiallergiás hatás vizsgálata in vivo körülmények között

A találmány szerinti vegyületek azon hatását vizs-

gáljuk, amelyeket az érzékenyvé tett tengerimalacoknál az antigén belélegzésével előidézett allergiás tüdőgyulladásra fejtenek ki (IgE alkalmazása mellett). A tengerimalacokat ovalbuminnal szemben érzékenyvé tesszük, ciklofoszfamiddal immunosuppressziót idézve elő. Az állatoknak intraperitoneálisan antigént és alumínium-hidroxidot, valamint szemárhögés elleni vakcinát adunk. Kettő, majd négy hét eltelté után az állatok emlékeztető antigén injekciókat kapnak, hat hét eltelté után az állatoknak aeroszol formájában ovalbumint lélegeztetünk be, miközben az állatokat intraperitoneálisan beadott anti-hisztamin szer (mepiramin) hatása alá helyezzük. 48 óra eltelté után bronchiális alveolaris öblítést (BAL) végzünk, majd az öblítő oldatban megállapítjuk az eozinofil és egyéb leukocita sejtek számát. A tüdőt hisztológiai vizsgálathoz eltávolítjuk, és vizsgáljuk a gyulladás által előidézett károsodást. Az állatoknak 48 órával az antigén beadása után 1-3 alkalommal a vizsgálati vegyületeket adva (0,001-10 mg/kg i. p. vagy p. o. dózisban) lényegesen csökkenthető az eozinofil sejtek száma, valamint az egyéb gyulladással kapcsolatos leukociták megjelenése. A találmány szerinti vegyületekkel kezelt állatok tüdejében kisebb mértékben volt észlelhető a gyulladás által előidézett károsodás.

8. A tüdő dinamikájára kifejtett hatás vizsgálata

A találmány szerinti vegyületeket (0,001-10 mg/kg dózisban orálisan vagy egyéb úton beadva) csökkenthető az antigénnel szemben érzékenyvé tett tengerimalacoknál fellépő allergiás bronchus összehúzóds.

Vizsgáljuk a találmány szerinti vegyületeknek az ózon segítségével hiperaktívá tett tengerimalacok légújtaira kifejtett hatását. Tengerimalacokkal ózont inhaláltatunk, így ezek érzékenyebbé válnak az inhalált hisztaminnal szemben, ami bronchus összehúzóds okoz, mint a kezeletlen állatok [Yeadon és munkatársai: Pulmonary Pharm., 5, 39 (1992)]. Kifejezett balra tolódás (10-30-szoros) észlelhető a hisztamin dózis válasznál, egyidejűleg jelentős növekedés következik be a pulmonáris rezisztencia maximumának értékében. A találmány szerinti vegyületeket 1 órával az ózon inhalálás előtt intraperitoneálisan vagy orálisan az állatoknak beadva (0,001-10 mg/kg) dózistól függő inhibíció észlelhető az ózonnal indukált hiperreaktivitással szemben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (1) általános képletű vegyületek, továbbá ezek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai, ahol a képletben

Y jelentése halogénatom vagy OR¹-csoport, ahol

R¹ jelentése adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy -N(R⁸)-, ahol R⁸ jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport;

R² jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vagy -OR⁹-csoport, ahol

5 R⁹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkoxi-alkil- vagy alkanoilcsoport, vagy formil-, karboxamido- vagy tiokarboxamidocsoport;

10 R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő, -(CH₂)_nAr, ahol Ar jelentése monociklusos vagy biciklusos arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több heteroatomot tartalmaz, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, és n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

15 R⁷ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben X jelentése -O-.

20 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben Y jelentése -OR¹, amelyben R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R¹ jelentése metilcsoport.

25 5. Az 1-4. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R² jelentése adott esetben szubsztituált ciklopentilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R² jelentése ciklopentilcsoport.

30 7. Az 1-6. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R³ jelentése hidrogénatom.

8. Az 1-7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁶ és R⁷ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

35 9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁶ és R⁷ jelentése egymástól függetlenül egyaránt hidrogénatom.

10. Az 1-9. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül -Ar, vagy -CH₂Ar.

40 11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül -Ar.

45 12. A 11. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül -Ar, ahol Ar jelentése szubsztituátlan vagy szubsztituált monociklusos arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több heteroatomot tartalmaz, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom.

50 13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül -Ar, ahol Ar jelentése szubsztituátlan vagy szubsztituált monociklusos arilcsoport vagy monociklusos nitrogénatom tartalmú heteroarilcsoport.

55 14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁴ jelentése szubsztituátlan vagy szubsztituált monociklusos aril- vagy monociklusos nitrogénatomot tartalmazó heteroarilcsoport és R⁵ jelentése szubsztituátlan vagy szubsztituált monociklusos hidrogénatomot tartalmazó heteroarilcsoport.

60 15. A 12-14. igénypont bármelyike szerinti vegyü-

letek, amelyek képletében monociklusos arilcsoportként egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport szerepel.

16. A 15. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben monociklusos arilcsoportként fenilcsoport van jelen.

17. A 15. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében szubsztituált fenilcsoportként 4-szubsztituált fenilcsoport szerepel.

18. A 13–17. igénypont bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben nitrogéntartalmú heteroarilcsoportként egy hattagú, nitrogénatomot tartalmazó heteroarilcsoport van jelen.

19. A 18. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben nitrogéntartalmú heteroarilcsoportként egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan piridil-, piridazinil-, piriimidinil- vagy pirazinilcsoport van jelen.

20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben nitrogéntartalmú heteroarilcsoportként egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan piridilcsoport szerepel.

21. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^4 jelentése egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan fenil- vagy piridilcsoport, és R^5 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan piridilcsoport.

22. A 20. vagy 21. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben piridilcsoportként egy 3-piridil- vagy 4-piridilcsoport szerepel.

23. A 22. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben piridilcsoportként 4-piridilcsoport van jelen.

24. A 20–23. igénypont bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben szubsztituált piridilcsoportként 2- vagy 4-monoszubsztituált-3-piridil-, 2,4-diszubsztituált-3-piridil-, 3-monoszubsztituált-4-piridil- vagy 3,5-diszubsztituált-4-piridil-csoport szerepel.

25. A 21–24. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben szubsztituált fenilcsoportként 4-szubsztituált fenilcsoport van jelen.

26. A 12–25. igénypontok szerinti vegyületek, amelyekben szubsztituált monociklusos aril- vagy heteroarilcsoportként monociklusos aril- vagy heteroarilcsoport szerepel, amely egy, kettő, három vagy több R^{10} szubsztituenszt hordoz, ahol R^{10} jelentése R^{13} vagy $-Alk^1-(R^{13})_m$, ahol R^{13} jelentése halogénatom, vagy aminocsoport, szubsztituált aminocsoport, nitro-, ciano-, hidroxil-, szubsztituált hidroxil-, cikloalkoxi-, formil- $\{HC(O)-\}$ karboxil- $\{COOH\}$, észterezett karboxil-, tiol- $(-SH)$, szubsztituált tiol-, $-C(O)Alk^1$, $-SO_3H$, $-SO_2Alk^1$, $-SO_2Alk^1$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NAlk^1$, $-SO_2N[Alk^1]_2$, $-CONH_2$, $-CONHAlk^1$, $C-ON[Alk^1]_2$, $-NHSO_2H$, $-NHSO_2Alk^1$, $-N[SO_2Alk^1]_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2NAlk^1$, $-NHSO_2N[Alk^1]_2$, $NHC(O)Alk^1$ vagy $-NHC(O)OAlk^1$ csoport; Alk^1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilén-, 2–6 szénatomos alkenilén- vagy 2–6 szénatomos alkilénlencsoport, amely adott esetben egy, kettő vagy három oxigénatommal vagy kénatommal vagy $-S(O)_p$ csoporttal – ahol a képletben p értéke 1 vagy 2 – vagy $-N(R^8)-$ csoporttal van megszakítva; és ahol m értéke 0 vagy 1, 2 vagy 3.

27. Az 1. igénypont szerinti vegyületek:

(\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin;

5 (\pm)-4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-piridin;

(\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-etil]-piridin;

(\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-trifluor-metil-fenil)-etil]-piridin;

10 (\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-piridin;

(\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piridin;

15 (\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-metil-fenil)-etil]-piridin;

(\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(3-metil-fenil)-etil]-piridin;

20 (\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-etil]-piridin;

(\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-3,5-diklór-piridin;

(\pm)-2-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin;

25 (\pm)-4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-anilin;

(\pm)-4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-benzoesav;

(\pm)-etil-N-{4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-fenil}-karbamát;

30 (\pm)-N-{4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-fenil}-N'-etil-karbamid;

(\pm)-N-{4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)]-2-(4-piridil)-etil}-fenil-acetamid;

35 (\pm)-3-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)]-2-fenil-etil]-piridin;

(\pm)-4-[2-2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)]-2-fenil-etil]-pirimidin;

e vegyületek elkülönített enantiomerjei, továbbá e vegyületek sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

40 28. A (\pm)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin és e vegyület sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

29. (+)-4-[2-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridin és e vegyület sói, szolvátjai, hidrátjai és N-oxidjai.

45 30. (\pm)-4-[1-(3-ciklopentil-oxi-4-metoxi-fenil)-2-(4-piridil)-etil]-piridin.

31. Gyógyászati készítmények, *azzal jellemezve*, hogy ezek valamely (1) általános képletű vegyületet, e vegyület sóit, szolvátjait, hidrátjait és N-oxidjait, ahol a képletben

Y jelentése halogénatom vagy OR^1 -csoport, ahol R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

55 X jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N(R^8)-$, ahol R^8 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport;

R^2 jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport;

60 R^3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vagy $-OR^9$ -csoport, ahol

- R⁹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkoxi-alkil- vagy alkanoilcsoport, vagy formil-, karboxamido- vagy tiokarboxamidocsoport;
- R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő, $-(CH_2)_nAr$, ahol Ar jelentése monociklusos vagy biciklusos arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több heteroatomot tartalmaz, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, és n értéke 0, 1, 2 vagy 3;
- R⁶ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;
- R⁷ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport, továbbá egy vagy több gyógyászatiilag megfelelő segédanyagot, vivőanyagot vagy hígítószeret tartalmaznak.
32. Eljárás az (1) általános képletű vegyületek, e vegyületek sóinak, szolvátjainak, hidrátjainak és N-oxidjainak előállítására, ahol a képletben Y jelentése halogénatom vagy OR¹-csoport, ahol R¹ jelentése adott esetben szubsztituált alkilcsoport;
- X jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N(R^8)-$, ahol R⁸ jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport;
- R² jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport;
- R³ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vagy $-OR^9$ -csoport, ahol R⁹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkoxi-alkil- vagy alkanoilcsoport, vagy formil-, karboxamido- vagy tiokarboxamidocsoport;
- R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő, $-(CH_2)_nAr$, ahol Ar jelentése monociklusos vagy biciklusos arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több heteroatomot tartalmaz, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, és n értéke 0, 1, 2 vagy 3;
- R⁶ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;
- R⁷ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport, *azzal jellemezve, hogy*
- a) R³ és R⁷ helyében hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítására valamely (3) általános képletű vegyületet – a képletben Y, X, R², R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadottal azonos – hirogénezünk, vagy
- b) R³ helyében hidroxilcsoportot és R⁷ helyében hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítására valamely (6) általános képletű keton-származékot – a képletben Y, X, R² és R⁴ jelentése az (1) általános képletnél megadottal azonos – valamely R⁵R⁶CHZ általános képletű szerves fémszármazékkal – a képletben R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadottal azonos és Z jelentése fémion – reagáltatunk, vagy
- c) az R³, R⁶ és R⁷ helyében hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítására valamely (13) általános képletű savszármazékot – a képletben Y, X, R², R⁴ és R⁵ jelentése a fentiekben megadottal azonos – dekarboxilezünk, vagy
- d) az R³, R⁶ és R⁷ helyében hidrogénatomot és R⁵ helyében heteroarilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítására valamely (15) általános képletű származékot – a képletben Y, X, R² és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, és R jelentése $-CO_2H$ csoport, vagy ennek reakcióképes származéka, $-CN$ csoport vagy e vegyületek iminsója – valamely W¹R^{5a}W² általános képletű bifunkciós vegyülettel vagy R^{5b}W³ általános képletű vegyülettel [a képletekben W¹, W², és W³ jelentése azonos vagy eltérő reakcióképes funkciós csoport vagy egy védőcsoporttal ellátott származék, R^{5a} és R^{5b} jelentése az R⁵ heteroarilcsoport komponensei, amelyek W¹, W² és W³-al együtt R csoporttá alakíthatók, és ahol a $-RW^1R^{5a}W^2$ vagy $-RW^1R^{5a}W^2R^{5b}W^3$ csoportokból az R⁵ heteroarilcsoport alakul ki] reagáltatunk, vagy
- e) valamely (18) általános képletű vegyületet – a képletben Y, X, R³, R⁴, R⁵, R⁶ és R⁷ jelentése a tárgyi körben megadottal azonos – valamely R²L általános képletű vegyülettel – ahol a képletben R² jelentése a tárgyi körben megadott és L jelentése egy leszakadó csoport – reagáltatunk, vagy
- f) kívánt esetben a kapott (1) általános képletű vegyületet egy másik (1) általános képletű vegyületté alakítjuk, vagy
- g) kívánt esetben a kapott (1) általános képletű vegyületeket savval vagy bázissal kezelve sóvá alakítjuk, vagy
- h) kívánt esetben a kapott (1) általános képletű vegyületek enantiomer elegyeit rezolváljuk és az enantiomereket elkülönítjük.
33. Az 1. igénypont szerinti vegyületek a 27., 28., 29. és 30. igénypontban meghatározott vegyületektől eltérnek, lényegében a fentiekben ismertetettek szerint.
34. A 32. igénypont szerinti eljárás lényegében a fentiekben leírtak szerint hivatkozva az 1–33. példa bármelyikére.





