



HU000229351B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 351**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 02628**(22) A bejelentés napja: **2002. 11. 07.**(51) Int. Cl.: **C07D 311/60** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2005. 04. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 11. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 02/33622

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 03044006

(30) Elsőbbségi adatok:

60/332,766	2001. 11. 19.	US
60/363,622	2002. 03. 11.	US

(73) Jogosult(ak):

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(72) Feltaláló(k):

Dodge, Jeffrey Alan, Indianapolis, Indiana (US)
Krishnan, Venkatesh Gary, Fishers, Indiana (US)
Lugar, Charles Willis III., McCordsville, Indiana (US)
Neubauer, Blake Lee, Carmel, Indiana (US)
Norman, Bryan Hurst, Indianapolis, Indiana (US)
Pfeifer, Lance Allen, Indianapolis, Indiana (US)
Richardson, Timothy Ivo, Indianapolis, Indiana (US)

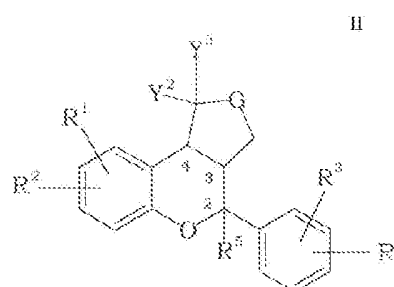
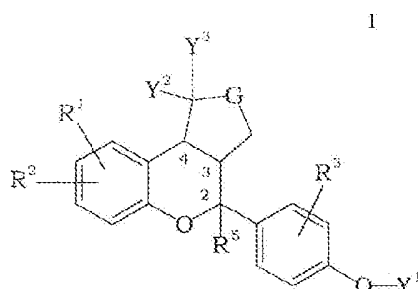
(74) Képviselő:

ifj. Szentpéteri Ádám, S.B.G. & K. Szabadalmi
Ügyvivői Iroda, Budapest

(54) **Helyettesített benzopiránok, mint szelektív ösztrogénreceptor-béta agonisták**

(57) Kivonat

A találmány helyettesített benzopirán származékokkal, ezek sztereoizomerjeivel és gyógyászati szempontból alkalmazható sóival, valamint az említett vegyületek előállításával foglalkozik. A találmány szerinti vegyületek az ösztrogénreceptor- β agonistáiként alkalmazhatók, így felhasználhatók az ösztrogénreceptor- β közvetítette betegségek, mint amilyen a prosztatarák, kezelésére.



78.493/SZE

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvédi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

NYOMDAPÉLDÁNY

Helyettesített benzopiránok, mint szelektív ösztrogénreceptor- β agonisák

A jelen találmány új cikloalkil-benzopiránokkal és származékaikkal, az ezeket tartalmazó készítményekkel, ezek szelektív ösztrogénreceptor- β agonistaként való alkalmazásukkal és az ösztrogénreceptor- β közvetítette betegségek, mint amilyen a prosztatatarák, a jóindulatú prosztata hiperplázia, a hererák, a petefészekrák, a tüdőrák, a szív- és érrendszeri betegségek, a neurodegeneratív betegségek, a vizeletinkontinencia, a központi idegrendszeri (CNS) betegségek, a gyomor- és bélrendszeri (GI) betegségek és csontritkulás kezelésénél való alkalmazásukkal foglalkozik.

Az ösztrogének a hím- és nőneműeknél egyaránt fontos szerepet játszanak a szaporítószervek, a központi idegrendszer, a csontváz és a szív- és érrendszer kialakulásában és homeosztázisában. A magreceptorok szteroidreceptor alcsoportjának az ösztrogénreceptor (ER) az egyetlen olyan tagja, melynek jelenleg több altípusát ismerjük. Újabban egy új ER izoformot, az ER β (ER β 1 néven is ismert) altípust klónozták a patkány prosztatájának cDNS könyvtárából, és megtalálható az egérféléken kívül az emberi prosztatában is. A korábban ismert ER típust most ER- α -ként jelöljük. Az ER α és ER β nagyfokú aminosavhomológiát mutat, hasonló a 17 β -ösztradiol (E2) iránti kötő affinitásuk és hetero- vagy homodimerizálódni képesek, egy szignálkomplexet képezve [Kuiper, G. G. és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 5925-30 (1996); Kuiper, G. G. és

munkatársai, *Endocrinol*, 138:836-870 (1997)]. Noha az E2 egyaránt aktiválja az ER α -t és ER β -t, az ER α a transzkripciót és a sejtosztódást serkenti, míg az ER β elnyomja az ER α aktivációt. Érdekes módon a 3 β ,17 β -androsztándiol és az 5 α -androsztán úgy tűnik az ER β -nak endogén ligandja [Weihua, Z. és munkatársai, *PNAS*, 98:6330-5 (2001)]. A 3 β ,17 β -androsztándiol a dihidrotesztoszteronnak (DHT) a járulékos him ivarszervekben található 5 α -redukált aktív intracelluláris androgénnek fő metabolitja. Az ER β aktiváció serkenti a glutathion S-transzferáz és a kinnonreduktáz expresszióját is. Ez a két enzim kemoprotektív detoxifikáló tulajdonságokat mutat [Chang, W. Y. és munkatársai, *Prostate*, 40:115-124 (1999); Montano, M. M. és munkatársai, *J. Biol. Chem.*, 273:25443-9 (1998)].

Az ER β azonosításával és annak felismerésével, hogy az ER α -nak és ER β -nak eltérő biológiai szerepe van, az ER szelektív modulátorok hasonlóképpen jelentős klinikai hasznosságot nyertek. Minthogy az ER β több szövetben kifejeződik, nevezetesen a prosztatában, húgyhólyagban, petefészekben, herében, tüdőben, vékonybélben, az ér endotéliumában és az agy különböző részeiben, az ER β -t szelektíven befolyásoló vegyületek klinikai jelentőséget nyernek az olyan betegségek kezelését illetően, mint a prosztatatarák, hererák, petefészekrák, tüdőrák, szív- és érrendszeri betegségek, neurodegeneratív betegségek, vizeletcsurgás, CNS betegségek, a GI traktus betegségei és a csonttrikulás (osteoporosis). Ezek a vegyületek csekély hatással vannak azokra a szövetekre, melyek ER α -t tartalmaznak, így eltérő mellékhatás profilt mutatnak. Az ER β agonisták az ER α antagonistáktól vagy agonistáktól eltérő terápiás profilt mutatnak és előnyösen jótékony hatással kell legyenek azokra a szövetekre, melyek az ER β jelekre reagálnak.

A prosztata mirigy olyan vegyületeket termel, mely a spermában és a vérben található. Ezek némelyike szabályzó peptid. A prosztata mirigy sztrómát és epitéliumsejteket tartalmaz, az utóbbiak oszlopos kiválasztó sejteket és bazális nem-kiválasztó sejteket jelentenek. Ezeknek a bazális sejteknek, valamint a sztrómasejteknek a szaporodása eredményezi a prosztata jóindulatú hiperpláziáját (BPH), mely egyike az általánosan előforduló prosztatabetegségeknek. A BPH olyan progresszív állapot, melyre a prosztataszövet göbös meggyobbodása jellemző, ami a húgyvezeték elzáródását eredményezi. Ennek következtében jelentkezik a gyakori vizelési inger, az éjszakai vizelés, a gyenge vizeletáramlás és a vizelés megindulásának akadozása vagy késlekedése. A BPH következményeként kialakulhat a húgyhólyag simaizmainak hipertrófiája, a húgyhólyag működési elégtelensége és a húgyvezetékek befertőzésének növekvő gyakorisága. A BPH kialakulása az idős férfiak körében egy elkerülhetetlen jelenségnek tűnik. A 70 évesnél idősebb férfiak 70 %-ánál figyelhető meg BPH. A BPH gyógyszeres kezelése ma a tünetek α -adrenerg antagonistákkal történő enyhítését vagy szteroid- 5α -reduktáz-gátlók alkalmazását jelenti, mely gátlók csökkentik a túlfejlődött szövettömeget. Ezeknek a megközelítéseknek korlátozott terápiás hatásaik vannak.

A férfiaknál, akiknél a tumor lokalizált, a prosztatarák mortalitása általában alacsony (9-15 %), ha körültekintő stratégiát alkalmazunk. Ez a mérték azonban azokra a betegekre vonatkozik, akiknél a betegség lokalizált, és nem vonatkozik szükségszerűen a nagyobb veszélynek kitett fiatalabb férfiakra. A T1a tumorállapotban lévő fiatal férfiaknál a veszélyességi periódus hosszabb, mint az ugyanolyan betegségi állapotban lévő idősebb férfiaknál, ezért inkább igénylik a hatékony gyógykezelést.

A "watchful waiting" (Óvatos várakozás) vizsgálatokban betegség előrehaladt magas foka (34-80 %) azt jelzi, hogy néhány klinikailag evidens prosztatatarák rejtett marad.

A találmány tárgyát az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóik képezik, ahol az általános képletekben

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, amido- vagy $-CF_3$ képletű csoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Y^1 , Y^2 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport;

G jelentése $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ vagy $-CH_2-CH_2-CH_2-$ képletű csoport.

Az alábbiakban felsorolunk néhány találmány szerinti vegyületet anélkül, hogy ezzel a találmány szerinti vegyületek körét bármilyen módon korlátoznánk.

- a) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- b) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-trifluor-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- c) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- d) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-fluor-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- e) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-5-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- f) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-7-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- g) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-8-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- h) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-cikloheptil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,

- i) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-8-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- j) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-11,11-dimetil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- k) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-11,11-dietyl-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- l) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- m) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- n) $(\pm)$ -2-(2-metil-4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- o) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- p) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-7-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- q) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklohexil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- r) $(\pm)$ -2-(4-metoxi-fenil)-6-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- s) $(\pm)$ -2-(4-amino-karbonil-fenil)-6-amino-karbonil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- t) $(\pm)$ -2-(4-amino-karbonil-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- u) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-fenil)-6-amino-karbonil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- v) $(\pm)$ -2-(4-metoxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- w) $(\pm)$ -2-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,

- x) $(\pm)$ -2-etil-2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- y) $(\pm)$ -2-(1-metil-etil)-2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán

és gyógyászati szempontból alkalmazható sóik vagy enantiomerjeik.

A találmány további tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületeknek vagy terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány további tárgyát képezik azok a gyógyászati eljárások, melyek ösztrogénreceptor- β („ER β ”) agonistaként (I) általános képletű vegyületeket alkalmaznak, és felhasználhatók az ER β közvetítette betegségek, mint amilyen a prosztatatarák, a prosztata jóindulatú hipertrófiája, a hererák, a szív- és érrendszeri betegségek, a neurodegeneratív betegségek, a vizeletinkontinencia, a központi idegrendszeri (CNS) betegségek, a gyomor- és bélrendszeri (GI) betegségek és a csontritkulás kezelésére.

Az alábbiakban értelmezzük a találmányban használt kifejezéseket, jelöléseket, rövidítéseket.

Az „amidocsoport” kifejezésen a $-C(O)NH_2$ képletű karbonil-amino-csoportot értjük.

A „halogénatom” kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

Az „1-6 szénatomos alkilcsoport” kifejezésen egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot értünk, mint amilyen a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, hexilcsoport, stb.

Az „1-6 szénatomos alkoxicssoport” kifejezésen egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportot értünk, mint amilyen a metoxi-,

etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, hexoxicsoport, stb.

A hullámos vonal (---) sztereokémiaailag nem meghatározott kötést jelöl.

A vastagodó vonal (≡) a lap síkjától előre kiálló kötést jelöl.

A vastagodó szaggatott vonal (≡---) a lap síkjából hátrafelé kiálló kötést jelöl.

A használt rövidítések: „ng” nanogramm; „μg” mikrogramm; „mg”: milli-gramm; „g”: gramm; „kg”: kilogramm; „nmól”: nanomól; mmól: millimól; mól: mól mennyiség; „μl”: mikroliter; „ml”: milliliter; „l”: liter; „R_f”: retenció faktor; “°C): Celsius fok; „o.p.”: olvadáspont; „f.p.”: forráspont; „Hgmm”: nyomás higany milliméterben; $[\alpha]_D^{20}$: a nátrium D vonalának fajlagos forgatása 20°C hőmérsékleten, 1 deciméteres cellában mérve; „c”: koncentráció g/ml értékben megadva; „nM” nanomól/l koncentráció; „μM”: mikromól/l koncentráció; „mM”: millimól/l koncentráció, „M”: mól/l koncentráció; „K_i”: gátlási állandó; „K_d”: disszociációs állandó; „psi” nyomás font/négyzet hüvely értékben megadva (60 psi = 4,1 bar); „rpm”: fordulat/perc; „HPLC”: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; „HRMS”: nagyfelbontású tömegspektrum; „THF”: tetrahidrofurán; „sóoldat”: nátrium-klorid telített vizes oldata; „L.O.D.”: veszteség szárításnál; „μCi”: mikrocurie; „i.p.”: intraperitoneálisan; „i.v.”: intravénásan, „DPM”: bomlás/perc, „TS”: tömegspektrum.

Az általános képletek jelölésének értelmezése:

Az (a) általános képletnél a metilcsoport az 1-es helyen csatlakozik az R szubsztituens a 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os hely bármelyikén kapcsolódhat.

A (b) általános képlet értelmezése: bármelyik szubsztituens az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os helyek valamelyikén kapcsolódhat a fenilcsoporthoz vagy helyettesített fenilcsoporthoz. Nyilvánvaló, hogy ha a szubsztituensek egyike

az 1-es helyen kapcsolódik, akkor a másik a 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os helyek bármelyikén; ha az egyik a 2-es helyen kapcsolódik, akkor a másik az 1-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os helyek bármelyikén; ha az egyik a 3-as helyen kapcsolódik, akkor a másik az 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös vagy 6-os helyek bármelyikén; ha az egyik a 4-es helyen kapcsolódik, a másik az 1-es, 2-es, 3-as, 5-ös vagy 6-os helyek bármelyikén; ha az egyik az 5-ös helyen kapcsolódik, a másik az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 6-os helyek bármelyiként; ha az egyik a 6-os helyen kapcsolódik, a másik az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 5-ös helyek bármelyikén.

Az (I) vagy (II) általános képletek háromgyűrűs rendszerének számozását, amikor G jelentése $-\text{CH}_2$ -képletű csoport, a (c) képletű ciklopentil[c]3,4-dihidroxi-2H-1-benzopiránon; amikor G jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport, a (d) képletű ciklohexil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopiránon; amikor G jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport, a (c) képletű ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopiránon mutatjuk be.

Az „enantiomer tisztaság” vagy „ee” (enantiomeric excess) százalékban azt fejezi ki, hogy az egyik enantiomer (E1) milyen százalékos többletben fordul elő a két enantiomer alkotta keverékben (E1 + E2), vagyis:

$$ee = [(E1 - E2)/(E1 + E2)] \times 100.$$

A jelen találmányban szereplő vegyületek egy vagy több aszimmetria központtal rendelkeznek. A királis központokból következőleg ezek a vegyületek racemátokként vagy egyedi enantiomerekként, valamint diasztereomerekként és diasztereomerek keverékeként fordulnak elő. Valamennyi aszimmetrikus alak, egyedi izomer és ezek kombinációi, beletartoznak a jelen találmány oltalmi körébe.

Az (I) általános képletben jelöltük a három fő aszimmetriacentrumot a 2-es, 3-as és 4-es számozással. Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek,

melyeknél a 2-es, 3-as és 4-es királis központok mindegyikének relatív térszerkezete cisz konfigurációt mutat, amint azt az (IB) és (IC) általános képleteken szemléltetjük.

Az „IB racém” vagy „IC racém” jelölés vagy szerkezet az (IB) és (IC) általános képletű vegyületek racém szerkezetére utal. Az „ID racém” vagy „IC racém” jelölés vagy szerkezetük ugyancsak az (ID) és (IE) vegyületek racém szerkezetére utal.

Annak érdekében, hogy főként az egyik enantiomerhez jussunk, arra számos út át rendelkezésre. Előállíthatjuk például az enantiomerek keverékét, majd a két enantiomert elválasztjuk egymástól. A racém keverék elválasztására általánosan alkalmazott módszer a királis nagynyomású folyadékkromatográfia. Az enantiomerek rezolválására részletes módszereket találunk J. Jacques és munkatársai, „Enantiomers, Racemates, and Resolutions” (1991) című könyvében.

A „gyógyászatilag alkalmazható só” kifejezés jelenthet savaddíciós vagy bázisaddíciós sót.

A „gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós só” kifejezésen az (I) általános képletű bázikus vegyületek bármelyik nem-toxikus, szerves vagy szervetlen savval képzett addíciós sóját értjük. Ilyen szervetlen sav lehet például a sósav, bróm-hidrogénsav, kénsav és foszforsav, a savas fémsók, például a nátrium-monohidrogén-ortofoszfát vagy a kálium-hidrogén-szulfát. Alkalmas sók képző szerves savak például a mono-, di- vagy trikarbonsavak, mint amilyen például az ecetsav, glikolsav, tejsav, piroszőlősav, malonsav, borostyánkősav, glutársav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, hidroxí-maleinsav, benzoésav, hidroxí-benzoésav, fenil-ecetsav, cinnamínsav, szalicilsav, 2-fenoxí-benzoésav, p-toluolszulfonsav és a szulfonsavak, mint amilyen a benzolszulfonsav, metánszulfonsav és a 2-hidroxí-etánszulfonsav. Ezek a sók

lehetnek hidrált vagy lényegében anhidrid alakjukban. A vegyületeknek a savaddíciós sói általában vízben és különböző hidrophil szerves oldószerekben oldhatók, és a szabad bázis alakjukhoz viszonyítva általában magasabb olvadásponttal rendelkeznek.

A „gyógyászatilag alkalmazható bázisaddíciós só” kifejezésen az (I) általános képletű savas vegyületek bármelyik nem toxikus, szerves vagy szervetlen bázissal képzett addíciós sóját értjük. Alkalmas sókat képezhetnek például az alkálifém- és alkáliföldfém-hidroxidok, mint amilyen a nátrium-, kálium-, kalcium-, magnézium- vagy bárium-hidroxid, az ammónia, az alifás, aliciklusos vagy aromás szerves aminok, mint amilyen a metil-amin, dimetil-amin, trimetil-amin és a pikolin. Ezekkel a vegyületekkel mono- vagy dibázikus sók képezhetők.

Előnyösek az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

- (1) a vegyületek, melyeknél a 2-es, 3-as és 4-es helyen lévő királis központok mindegyike cisz helyzetű;
- (2) a vegyületek, ahol G jelentése $-\text{CH}_2-$ képletű csoport;
- (3) a vegyületek, ahol Y^2 és Y^3 jelentése egyaránt hidrogénatom;
- (4) a vegyületek, ahol R^1 és R^2 jelentése egyaránt hidroxilcsoport;
- (5) a vegyületek, ahol R^3 jelentése hidrogénatom;
- (6) a vegyületek, ahol Y^1 jelentése hidrogénatom;
- (7) a vegyületek, ahol R^1 és R^2 egyikének jelentése hidroxilcsoport, a másik jelentése hidrogénatom.

Nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyület előnyös megvalósítási módjának számít, ahol több fenti tulajdonság is megvalósul. Így például az (1) behatárolás kombinálható a (2) behatárolással; a (3) behatárolás kombinálható a (4) behatárolással; az (1), (2), (3), (5), (6) és (7) behatárolások kombinálhatók, stb.

A jelen találmány további tárgyát képezik a (III) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható sóik, ahol az általános képletben

- R^{1a} jelentése hidrogén-, fluoratom vagy hidroxilcsoport;
 R^{2a} jelentése hidrogénatom, $-CH_3$ vagy $-OCH_3$ képletű csoport;
 R^{3a} jelentése hidrogénatom vagy $-CH_3$ képletű csoport;
 G jelentése $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ vagy $-CH_2-CH_2-CH_2-$ képletű csoport.

A jelen találmány további tárgyát képezik a (IV) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóik, ahol az általános képletben

- R^{1b} jelentése amido- vagy hidroxilcsoport;
 R^{2b} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
 R^{3b} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
 R^{4b} jelentése amido- vagy hidroxilcsoport; és
 G jelentése $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ vagy $-CH_2-CH_2-CH_2-$ képletű csoport.

A jelen találmány szerinti vegyületekre példaként említjük az (E1) - (E30) képletű vegyületeket, legyenek azok akár racém keverék, akár egyedi enantiomer alakjában.

Az (I) általános képletű vegyületeket és előállításuk köztesanyagait az 1-4. ábrán bemutatott reakciófolyamatokon keresztül állíthatjuk elő. A szubsztituensek jelentése, hacsak másként nem jelezzük, az előzőekben meghatározott. A reagensek és kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

Az 1. ábra általános képleteiben R^1 , R^2 , R^3 és Y^1 jelentése megfelel az R^1 , R^2 , R^3 és Y^1 jelentésének, kivéve, amikor R^1 , R^2 és R^3 jelentése hidroxilcsoport és Y^1 jelentése hidrogénatom (vagyis amikor $-O-Y^1$ jelentése hidroxilcsoport lenne). Ezekben az esetekben a hidroxilcsoport helyett alkoxi-metil-éter-csoporttal védett hidroxilcsoport áll, például metoxi-metil-csoport („MOM”) vagy metoxi-etoxi-csoport („MEM”).

Az 1a lépésnél a (2) általános képletű fenol hidroxilcsoportját megfelelő védőcsoporttal látjuk el, megkapva a (4) képletű védett fenolt. Ehhez jól ismert technikákat és eljárásokat alkalmazunk. Például a (2) általános képletű fenolt egy megfelelő erős bázis, például fém-hidrid, legelőnyösebben nátrium-hidrid alkalmas vízmentes oldószerben, például vízmentes dimetil-formamidban (DMF) készült szuszpenziójával hozzuk össze. Ehhez a szuszpenzióhoz a (2) fenol védendő hidroxilcsoportjainak száma által meghatározott ekvimoláris mennyiségű alkoxi-metil-éter-kloridot, előnyösen MOM-Cl-ot adunk. A reagáltatást 30 perc és 2 nap közötti időn át hajtjuk végre. A reakciókeverékhez ezután vizet és egy megfelelő étert, például dietil-étert vagy etil-acetátot (EtOAc) adunk, a szerves fázist megfelelő bázissal, például nátrium-hidroxid-oldattal vagy nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk. A (4) általános képletű védett fenolt kinyerjük, ismert módon tisztítjuk, például extrahálva, bepárolva, eldörzsölve, kromatografálva és átkristályosítva.

Az 1b reakciólépésnél a (3) általános képletű 2-oxo-cikloalkán-karboxilátot triflúttal aktiváljuk, az (5) általános képletű aktívált cikloalkán-karboxilátot nyerve, melyhez ismert eljárásokat és technikákat alkalmazunk [Crisp, G.T. és munkatársai, J. Org. Chem., 57:6972-6975 (1992)]. Például a (3) képletű metil-2-oxo-cikloalkán-karboxilátot vízmentes körülmények között megfelelő oldószerben, például tetrahidrofuranban, diklór-metánban, acetonban, etil-acetátban, toluolban vagy dietil-éterben oldjuk, és alkalmas aktiváló ágenssel, például trifluor-metán-szulfonsav-anhidriddel reagáltatjuk. A reakciót bázis, például N-metil-morfolin, nátrium-karbonát, trietil-amin, N,N-diizopropil-etil-amin, kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, piridin vagy 2,6-di-terc-butil-4-metil-piridin jelenlétében hajtjuk végre. A reakció általában -72°C és szobahőmérséklet között zajlik, a reakcióidő 1-24 óra. A reakciókeveréket kioltva, az (5) általános képletű terméket kinyerjük

és ismert módon tisztítjuk, például extrahálva, bepárolva, eldörzsölve, kromatografálva és átkristályosítva.

A (4) általános képletű védett fenolt a (5) általános képletű aktivált cikloalkán-karboxiláttal összekapcsoljuk, a (6) általános képletű terméket nyerve. A kapcsolási reakciót például butil-lítium, cink-klorid és palládium vegyület jelenlétében hajtjuk végre alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban vízmentes körülmények között kiindulva. Előnyösen, a (4) védett fenolt alkalmas oldószerben, például THF-ben oldjuk, csökkentett hőmérsékleten butil-lítiummal reagáltatjuk, cink-klorid-oldatot adunk hozzá és a reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. A palládium reagenst, például a tetrakisz(trifenil-foszfín)Pd (0)-t az (5) aktivált cikloalkán-karboxiláttal együtt adjuk a reakciókeverékhez, amit visszafolyatós hűtő alatt az oldószer forráspontján forralunk 6-24 órán át. A (6) általános képletű vegyületet ismert módon kinyerjük és tisztítjuk, például extrahálással, bepárlással, eldörzsöléssel, kromatografálással és átkristályosítással.

A 3. reakciólépésben a (6) általános képletű terméket alkalmas redukálószerrel és jól ismert módszerekkel és eljárásokkal (7) általános képletű vegyületté redukáljuk. Redukálószerként például palládiumot, előnyösen 5 %-os vagy 10 %-os palládium/szén katalizátort használva alkalmas oldószerben vagy oldószerkeverékben, például metanolban. A reakciót előnyösen alkalmas bázis, például trialkil-amin, előnyösen trietil-amin jelenlétében végezzük. A reakciókeveréket ezután 30°C és a forráspontja közötti hőmérsékleten melegítjük 2-24 órán át. A (7) általános képletű vegyületet jól ismert módon kinyerjük és tisztítjuk, például extrahálással, bepárlással, eldörzsöléssel, kromatografálással és átkristályosítással.

Az 1. ábra 4. reakciólépésénél a (7) terméket (8) általános képletű Weinreb-amiddá alakítjuk. Ehhez Williams, J. M. és munkatársai [Tetrahedron Letters, 36:5461-5464 (1995)] módszerét használjuk. Például a (7) általános képletű redukált terméket alkalmas aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuranban, előnyösen vízmentes körülmények között N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidrokloriddal hozzuk össze 0°C és -30°C közötti, előnyösen -10°C hőmérsékletre hűtjük, a reakciókeverékhez 1,5 molarányban Grignard-reagenst, előnyösen izopropil-magnézium-kloridot adunk és 15 perc - 2 óra időtartamon át kevertetjük. A reakciókeveréket egy protonforrással, például telített ammónium-klorid-oldattal kioltjuk. A (8) általános képletű Weinreb-amidot jól ismert módon kinyerjük és tisztítjuk, például extrahálással, bepárlással, eldörzsöléssel, kromatografálással és átkristályosítással.

Az 1. ábra 5. lépésénél a (8) általános képletű Weinreb-amidot (9) általános képletű aril-lítiummal reagáltatjuk, a (10) általános képletű ketont nyerve. Például (9) általános képletű aril-lítiumot adunk a (8) Weinreb-amid megfelelő aprotikus oldószerben, például vízmentes THF-ben készült oldatához, a reakciókeveréket -20°C és 5°C közötti, előnyösen 0°C hőmérsékletre hűtjük és 15 perc és 3 óra közötti időn át kevertetjük. A reakciókeveréket protonforrással, például telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kioltjuk, és a (10) általános képletű ketont jól ismert módon kinyerjük és tisztítjuk, például extrahálással, bepárlással, eldörzsöléssel, kromatografálással és átkristályosítással.

Az 1. ábra 6a vagy 6b reakciólépésénél a (10) általános képletű ketont savval katalizált gyűrűzárásnak vetjük alá, majd a kapott hemiketált redukálva, hozzájutunk a kívánt termékhez (IA vagy IA' általános képletű), mely az (I) általános képletű vegyület racém keveréke. Például a 6a reakciólépésnél durván ekvimoláris mennyiségben p-toluolszulfonsavat adunk az alkalmas oldószerben,

például vízmentes metanolban lévő (10) általános képletű ketonhoz. A reakciókeveréket 40-60°C, előnyösen 50°C hőmérsékleten melegítjük 12-24, előnyösen 18 órán át, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és Srikrishna, A. és munkatársai módszere szerint [Tetrahedron, 51 (11): 3339-3344 (1995)] alkalmas indikátorral, például bróm-krezollal együtt megfelelő redukálószerrel, például nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá. Hidrogén-kloriddal telített metanolt adunk addig a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad, ezután a reakciókeveréket 1-2 órán át kevertetjük. A reakciókeveréket alkalmas protonforrással, például nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk. A reakciósorozat cisz konfigurációjú királis központokat eredményez [(IB) vagy (IC) általános képletű vegyületeket]. A 6b reakciólépés R_3SiH/TFA reakciókörülményei transz királis központokat eredményez [(ID) vagy (IE) általános képletű vegyületeket]. Az (IA) vagy (IA') általános képletű terméket jól ismert módon kinyerjük és tisztítjuk, például extrahálással, bepárlással, eldörzsöléssel, kromatografálással és átkristályosítással.

Ettől eltérő módon a (6) általános képletű vegyület a 2. ábra reakciófolyamatán keresztül is előállítható. Az ábrán valamennyi szubsztituens, hacsak másként nem jelezzük, az előzőekben meghatározott jelentésű. A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

A 2. ábra 1. reakciólépésénél az (1) bróm-fenol hidroxilcsoportjait alkalmas csoporttal védjük az 1. ábra 1. lépésénél használt technikák és eljárások felhasználásával, megkapva a (12) általános képletű védett bróm-fenolt.

A 2. ábra 2. reakciólépésénél az 1. ábra 2. reakciólépésénél alkalmazott eljárásokkal a (12) általános képletű védett bróm-fenolt összekapcsoljuk az (5) általános képletű aktivált cikloalkán-karboxiláttal, megkapva a (6) általános képletű vegyületet.

A 3. ábrán egy brómmal helyettesített adott köztesanyag előállítását mutatjuk be.

Egy adott (V) általános képletű vegyület - ahol Y^1 jelentése metilcsoport - előállítását a 4. ábrán szemléltetjük.

A (16) és (17) általános képletű (II) általános képletű amido vegyületek előállítását az 5. ábra reakciófolyamatával végezhetjük. Valamennyi szubsztituens, hacsak másként nem jelezzük, az előzőekben meghatározott jelentésű.

A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők. Az 5. ábra 1. reakciólépésénél a (13) általános képletű dihidroxí vegyületet a (14) általános képletű monotriflát és a (15) általános képletű ditriflát keverékévé alakíthatjuk. A keveréket szokásos kromatográfiás eljárással szétválaszthatjuk. Az 5. ábra 2. reakciólépésénél a (14) monotriflátot és a (15) ditriflátot palládium katalizálta reakcióban és 1,1,1,3,3,3-hexametil-diszilazán alkalmazásával karbonilezzük a megfelelő (16), illetve (17) általános képletű karboxamidokhoz jutva.

Továbbá, a (19) általános képletű amido vegyülethez a 6. ábrán bemutatott reakciófolyamaton át juthatunk. Valamennyi szubsztituens jelentése, hacsak másként nem jelezzük, azonos az előzőekben tett meghatározásokkal.

A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők. A 6. ábra 1. reakciólépésnél a (13) általános képletű dihidroxí vegyületet szelektíven átalakítjuk a (18) általános képletű benzil-éterré. A 2. lépésben a megmaradt hidroxilcsoportot trifláljuk, majd az 5. ábra 2. reakciólépésnél használt módon közvetlenül alakítjuk karboxamiddá, majd a benzilcsoport eltávolításával és HPLC eljárással végzett tisztítás után hozzájutunk a (19) általános képletű karboxamid termékhez.

Azokat a vegyületeket, ahol R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, a 7. ábrán bemutatott módon is előállíthatjuk.

A 7. ábra reakciófolyamatában a (10) általános képletű ketont fémorganikus alkil reagenssel, például metil-lítiummal vagy etil-magnézium-bromiddal a (20) általános képletű terciér alkohollá alakítjuk, amit az 1. ábra 6a reakciólépésénél alkalmazott savas körülmények között (21) általános képletű benzopiránná alakítunk.

Az alábbiakban ismertetjük a találmány szerinti vegyületek vizsgálati eljárásait.

ER kötődési vizsgálat:

Az összehasonlító ER kötődési vizsgálatot az alábbi összetételű pufferolt közegben végezzük: 50 mmól/l N-[2-hidroxi-etil]-piperazin-N'-[2-etánszulfonsav] (Hepes), pH = 7,5, 1,5 mmól/l EDTA, 150 mmól/l nátrium-klorid, 10 % glicerol, 1 mg/ml ovalbumin, 5 mmól/l ditiotritol (DTT); a vizsgálati keverék vájatónként 0,025 μCi ^3H -ösztradiolt (NEN #NET517, 118 Ci/mmól, 1 mCi/ml) és 10 ng ER- α vagy ER- β receptort (Pan Vera) tartalmaz. A vizsgálati vegyületeket 10 különböző koncentrációban adagoljuk. A nem-specifikus kötődést 1 $\mu\text{mol/l}$ E2 (17 β -ösztadiol, Sigma, St. Louis, MO, USA) jelenlétében határozzuk meg. A kötődési reakciókeveréket (140 μl) 4 órán át inkubáljuk szobahőmérsékleten, majd mindegyik keverékhez hozzáadunk 70 μl hideg, dextránnal bevont aktívszenes (DCC) puffert [a DCC puffer előállítása: 50 ml vizsgálati pufferhez hozzáadunk 0,75 g aktívszenet (Sigma) és 0,25 g dextránt (Pharmacia)]. Az inkubációs lemezeket körkörös rázógépen erőteljesen kevertetjük 4°C hőmérsékleten 8 percen át, majd 3000 percenkénti fordulattal centrifugáljuk 4°C hőmérsékleten 10 percen át. 120 μl kivétet átviszünk egy másik 96 vájatú, fehér, síma fenekű lemezre (Costar) és

mindegyik vájatba bemérünk 175 μ l Wallac Optiphase Hisafe 3 szcintillációs folyadékot. A lemezeket lezárjuk és körkörös rázógépen erőteljesen keveretjük. 2,5 óra múlva Wallac Microbeta számlálóval mérjük a radioaktivitást. Kiszámoljuk az IC_{50} értéket és a 10 μ l/l koncentrációnál megjelenő gátlási százalékot. A ^3H -öszt-radiolra vonatkozó K_d értéket az $ER\alpha$ és $ER\beta$ receptorok telített kötődésével határozzuk meg. A vegyületek IC_{50} értékeit a Cheng-Prusoff egyenlettel K_i értékekké alakítjuk át, és a K_d értékeket telítési kötődési vizsgálatokkal határozzuk meg. A 92-122. példák vegyületei (E1-E30 képletű vegyületek) a leírt vizsgálatokban aktívak. Az 1. táblázat vegyületei kevesebb, mint 100 nmól/l K_i értékkel kötődnek az $ER\beta$ receptorhoz. Előnyösek azok a vegyületek, melyek kisebb, mint 20 nmól/l K_i értékkel kötődnek az $ER\beta$ receptorhoz. Az $ER\alpha$ receptorhoz viszonyítva az $ER\beta$ receptorhoz szelektíven kötődő vegyületek alacsonyabb K_i értékkel kötődnek az $ER\beta$ receptorhoz, mint az $ER\alpha$ receptorhoz. Az előnyös $ER\beta$ szelektív vegyületeknél a $K_i(ER\alpha)/K_i(ER\beta)$ hányados 4-nél nagyobb (1. táblázat).

1. T á b l á z a t

A $K_i ER\alpha$ (nmól/l)/ $K_i ER\beta$ (nmól/l) hányadosok

a vegyület képletszáma	$K_i ER\alpha/K_i ER\beta$
E1	8,0
E2	1,4
E3	1,2
E4	4,7
E5	0,5
E6	2,3
E7	5,1
E8	5,3
E9	13
E10	2,5

E11	1,6
E12	2,3
E13	4,4
E14	2,6
E15	11
E16	1,4
E17	1,9
E18	3,8
E19	2,0
E20	0,6
E21	4,6
E28	4,6
E29	1,3
E30	1,4

LNCaP humán PCa xenográft vizsgálat:

Az ER β agonisták értékelését aszerint végezzük, milyen hatással vannak az intakt ivarérett (5-6 hetes) Hsd: Athymic Nude-nu (Athymic Nude) hím egerekben növekvő androgén-szenzitív LNCaP humán prosztatarák (PCa) xenograftok növekedésére. A tesztikulárisan intakt hím egerek pre-tracheális régiójába szubkután $2,0 \times 10^6$ LNCaP sejtet injektálunk bilaterálisan. A pozitív csoport állatait a herezacskón keresztül kasztráljuk. A vizsgálati vegyületet napi egyszeri alkalommal visszük be szubkután, vagy 0,2 ml térfogatban napi többszöri alkalommal adagoljuk különböző dózisszinteken etető szondán át a tumorsejtek injektálását követő nappal kezdődően. A csoport átlagos testtömegének alapján hetente állítjuk be a vizsgálati vegyületek formátumát. A vívőanyag 0,25 % Tween 80-at tartalmazó 1 %-os karboxil-metil-cellulóz (CMC). A testtömeget és a tumor méreteit hetente feljegyezzük, és az elektronikus kaliperről az adatokat közvetlenül visszük egy JMPTM (SAS; Cary, NC) spreadsheet táblázatkezelő programra. A tumor mm³-ben kifejezett térfogatát a JMP-ben számoljuk ki a hosszúság x szélesség x

magasság $\times 0,5236$ képlettel. Hetente feljegyezzük minden egyes egérnél a tumor és testtömeg adatait. Amikor az LNCaP tumor térfogatlágatok belépnek a log-fázisba, a léziókat minden 3-4. napon mérjük. A növekedés mértékét a log tumorértékek lineáris modellezésével, a kezelés eredménytelenségéig (tumortérfogat = $1300\text{-}1500\text{ mm}^3$) tartó időt lineáris extrapolálási modellel (SAS, Cary, NC, USA) határozzuk meg. Annak érdekében, hogy az állatokat feleslegesen ne kínozzuk, amikor a tumorok elérik a $1200\text{-}1400\text{ mm}^3$ -es térfogatot, előljük őket. Boncoláskor feljegyezzük a végső tumorméretet és testtömeget, szívpunkcióval teljes vért veszünk és jégen hagyjuk megfagyni. A szérumot 0,5 ml-es megjelölt Eppendorf csövekbe visszük, és a mintákat a biomarker analíziséig -80°C hőmérsékleten tároljuk.

Általános preparálási eljárás:

A 75 napos (hacsak másként nem jelezzük) nőstény Sprague Dawley patkányokat ($200\text{-}225\text{ g}$ testtömegű) a Charles River Laboratoriestől (Portage, MI, USA) szerezhethetjük be. Az állatok petefészke kétoldalúan eltávolított (OVX) vagy Sham műtéti beavatkozásnak kitétek a Charles River Laboratoriesben, és egy hét múlva kerülnek hozzánk. Megérkezésük után függő fém ketrecekbe kerülnek, 3 vagy 4 állat egy ketrecbe. Egy hélig ad libitum fogyaszthatnak tápot (a kalciumtartalom kb. $0,5\%$ -os) és vizet. A hőmérséklet $22,2^\circ \pm 1,7^\circ\text{C}$, a relatív páratartalom minimum 40% -os. 12 órás világos és 12 órás sötét periódusok váltogatják egymást.

Egy hetes aklimatizációs periódus után (vagyis az OVX után 2 héttel) kezdjük az (I) általános képletű vegyület („F-I”) napi dózírálását. A 17α -etinil-ösztadiolt vagy az F-I vegyületet szájon át adjuk be, hacsak másként nem jelezzük. A vizsgálati vegyületeket 1% -os karboxi-metil-cellulózban szuszpendálva

vagy 20 %-os ciklodextrinben oldva juttatjuk az állatokba naponta 4 napon át. A dozirozás befejeztével megmérjük az állatok testtömegét, majd ketamin/xilazin 2:1 térfogatarányú keverékével altatjuk őket és szívpunkcióval vérmintát veszünk. Az állatokat széndioxidban fullasztva előljük, a méhet egy középvonalas metszésein át eltávolítjuk és nedves tömegét megmérjük. A 17α -etinil-ösztadiol a Sigma Chemical Co. cégtől (St. Louis, MO, USA) szerezhető be.

A szív- és érrendszeri betegség/hiperlipidémia vizsgálata:

A fent említett vérmintát szobahőmérsékleten 2 órán át hagyjuk megalvadni, és az így kapott szérumot 10 percen át centrifugáljuk 3000 percenkénti fordulatszámon. A szérum koleszterintartalmát a Boehringer Mannheim Diagnostics vizsgálati készletével határozzuk meg. Röviden: a koleszterint koleszt-4-en-3-onná és hidrogén-peroxiddá oxidáljuk, a hidrogén-peroxidot peroxidáz jelenlétében fenollal és 4-amino-fenazonnal reagáltatjuk, p-kinon-imin festéket nyerve, aminek intenzitását spektrofotométerrel mérjük 500 nm-en. A koleszterin koncentrációját standard koncentrációgörbe felhasználásával határozzuk meg. A teljes vizsgálat automatizált egy Biomek Automated Workstation eljárás alkalmazásával.

A méh eozinofil peroxidáz (EPO) vizsgálata:

A méhet az enzimátikus vizsgálatokig 4°C hőmérsékleten tartjuk. A vizsgálatokhoz 50 lérfogatnyi 50 mmól/l koncentrációjú Tris-pufferben (pH = 8,0) homogenizáljuk, ami 0,005 % Triton X-100-at tartalmaz. Tris-pufferben 0,01 % hidrogén-peroxidot és 10 mmól/l O-fenilén-diamint (végkoncentrációk) adva a homogenizátumhoz, 450 nm hullámhosszon mérjük 1 percen át a abszorbancia növekedését. A reakciógörbe kezdeti, lineáris szakaszán egy 15 másodperces

perióduson meghatározzuk a maximális sebességet. Az eozinofilok méhben való jelenléte jelzi a vegyület ösztrogénaktivitását.

A csontritkulás (osteoporosis) gátlásának vizsgálata:

A fentebb leírt általános preparatív eljárást követve a patkányokat 35 napon át (6 állat csoportonként) naponta kezeljük, majd a 36. napon szén-dioxidos fullasztással előljük őket. A 35 napos időtartam elég ahhoz, hogy az itt leírt módon mérhessük a csontsűrűség maximális csökkenését. Az előlt állatokból eltávolítjuk a méhet, az oda nem tartozó szövetet lemetsszük, és a nedves tömegének mérése előtt kiszorítjuk belőle a nedvtartalmat. A petefészek teljes eltávolítása általában a méh tömegének 75 %-os csökkenését okozza. A méhet ezután 10 %-os semlegesre pufferolt formalinba helyezzük a további szövettani elemzéshez.

Kivágjuk a jobboldali combcsontot, digitalizált röntgenvizsgálatot végzünk, és képfalkotó analízis programmal (NIH image) a disztális metafizist analizáljuk. Az ezekből az állatokból eltávolított sípcsont proximális részét ugyancsak elemezzük kvantitatív komputerizált tomográfiával. A fenti eljárásnak megfelelően az F-I-et vagy az etinil-ösztradiolt (EE_2) 20 %-os hidroxipropil- β -ciklodextrinben orálisan adjuk be a vizsgálati állatoknak.

Terápiás módszerek és dózírozás:

Az itt leírt kezelendő különféle betegségek és állapotok a szakemberek előtt jól ismertek és értelmezettek. A szakember számára az is egyértelmű, hogy az (I) általános képletű vegyületek terápiásan hatásos mennyiségével kezelhetjük a betegségben vagy állapotban szenvedő pácienszt vagy megelőzhetjük a betegség vagy állapot kialakulását.

A „paciens” kifejezésen melegvérű élőlényeket értünk, mint amilyenek az emlősök, melyek főként ösztrogénreceptor- β közvetítette betegségben szenved-

nek. A fogalomba tehát az olyan élőlényeket értjük, mint a tengerimalac, a kutya, a macska, a patkány, az egér, a ló, a szarvasmarha, a juh és az ember.

A „terápiásan hatásos mennyiség” kifejezés az (I) általános képletű vegyületnek azt a mennyiségét jelenti, mely az ösztrogénreceptor- β közvetítette betegségek, mint amilyen a prosztaták, a jóindulatú prosztata hiperplázia, a hererák, a petefészekrák, a tüdőrák, a szív- és érrendszeri betegségek, a neurodegeneratív betegségek, a vizeletinkontinencia, a központi idegrendszeri (CNS) betegségek, a gyomor- és bélrendszeri (GI) betegségek és csonttritkulás befolyásolására képes. A „befolyásolás” kifejezésen mindazt a folyamatot értjük, mely lassítja, megszakítja, feltartóztatja vagy megállítja az itt leírt betegségek és állapotok előrehaladtát, noha nem szükségszerűen jelenti a betegség és állapot tüneteinek teljes megszüntetését, ugyanakkor magába foglalja az ösztrogénreceptor- β közvetítette betegségek és állapotok, mint amilyen a prosztata, a jóindulatú prosztata hiperplázia, a hererák, a petefészekrák, a tüdőrák, a szív- és érrendszeri betegségek, a neurodegeneratív betegségek, a vizeletinkontinencia, a központi idegrendszeri (CNS) betegségek, a gyomor- és bélrendszeri (GI) betegségek és csonttritkulás megelőző kezelését is.

A szakember a terápiásan szükséges mennyiséget a diagnosztika segítségével a szokásos módszerekkel és az analóg körülmények között kapott eredmények felhasználásával könnyen meg tudja állapítani. A terápiásan hatásos mennyiség, azaz a dózis meghatározásánál számos tényezőt kell figyelembe venni, nevezetesen az emlős fajtát, méreteit, életkorát, az általános egészségi állapotát, az adott betegséget, a betegség mértékét és súlyosságát, az adott beteg kezelésre adott reakcióját, az adott hatóanyagot, bevitelének módját, a készítmény biológiai hozzáférhetőségét, a választott dozírozási rendet, a hatóanyaggal együtt alkalmazott más gyógyszerkezelést és további releváns körülményeket.

Az (I) általános képletű vegyület napi dózisa várhatóan 0,001-100 mg/testtömegkilogramm tartományba esik. Az előnyös mennyiséget a szakember állapítja meg.

A fent említett betegségekben vagy állapotokban szenvedő beteg szervezetébe az (I) általános képletű vegyületet bármilyen olyan alakban vagy módon bevihetjük, ami a terápiásan hatásos mennyiség biológiai hozzáférhetőségét biztosítja, ideértve a szájon keresztül, inhalációs és parenterális utakat. Az (I) általános képletű vegyület bevihető például orálisan, az aeroszol vagy a száraz por belégzésével, szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, transzdermálisan, intranazálisan, rektálisan, helyileg és hasonló módon. A légúti betegségeknel, például az asztmánál általában előnyös a szájon keresztül vagy inhalációs bevitel. A szakember könnyen ki tudja választani a bevételhez alkalmas formát és módot, figyelembe véve a kiválasztott vegyület sajátos jellemzőit, a kezelendő betegséget vagy állapotot, az állapot vagy betegség stádiumát és más magától értetődő körülményt [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., (1990)].

A jelen találmány szerinti vegyületet bevihetjük önmagában vagy gyógyszeriatilag alkalmazható vivőanyagok vagy segédanyagok kíséretében gyógyszerkészítmény alakjában. A készítményben alkalmazott arányokat és a készítmény természetét az alkalmazott vegyület oldékonysága és kémiai tulajdonságai, a bevétel módja és a szokásos gyógyszerészeti gyakorlat határozzák meg. A jelen találmány szerinti vegyületek mindaddig amíg hatékonyak, formálhatók és bevihetők gyógyszeriatilag alkalmazható sóik alakjában is, mint amilyenek a savaddíciós vagy bázisaddíciós sók. Ezeknek a sóknak az az előnyük, hogy stabilak, könnyen kristályosíthatók, nagyobb az oldhatóságok, stb.

Egy másik megvalósítási módban tehát a jelen találmány gyógyszerkészítményekkel szolgál, melyek az (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák keverékben vagy más módon egy vagy több gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyag vagy segédanyag kíséretében.

A gyógyszerkészítmények a szakterületen jól ismert módszerekkel állíthatók elő. A vivőanyag vagy közeganyag lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony. Az alkalmas vivő- vagy közeganyagok a szakterületen jól ismertek. A gyógyszerkészítmény készülhet orális, inhalációs, parenterális bevitelre vagy helyi alkalmazásra, beadható a páciensnek tablettá, kapszula, aeroszol, inhalátum, kúp, oldat, szuszpenzió vagy hasonló alakjában.

A jelen találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók orálisan, például közbős higítókkal vagy elfogyasztható vivőanyagokkal. Lehetnek zselatinkapszulába zárva vagy tablettává sajtolva. Az orális bevitel céljából a vegyületeket közeganyaggal megformálhatjuk tablettává, pasztillává, kapszulává, elixírré, szuszpenzióvá, sziruppá, ostyává, rágógumivá, stb. Ezeknek a készítményeknek legalább 4 %-ban kell tartalmazniuk a jelen találmány szerinti vegyületet, azaz a hatóanyagot, de ez a mennyiség az adott formától függően változhat egységenként 4-70 tömeg% között. A készítményben a vegyület olyan mennyiségben van jelen, ami a megfelelő dozírozást lehetővé teszi. A jelen találmány szerinti készítményeket és preparátumokat a szakember határozhatja meg.

A tablettá, pirula, kapszula, pasztilla és hasonló egy vagy több további segédanyagot is tartalmazhatnak, nevezetesen kötőanyagot, mint amilyen a mikrokristályos cellulóz, tragakant mézga vagy zselatin; közeganyagot, mint amilyen a keményítő vagy tejcukor; szétesést elősegítő anyagot, mint amilyen az algininsav, a Promogel, kukoricakeményítő és hasonló; síkosítóanyagot, mint amilyen a magnézium-sztearát vagy Sterotex; csúszást elősegítő anyagot, mint

amilyen a kolloidális szilícium-dioxid; édesítőt, mint amilyen a szacharóz vagy a szacharin, aromaanyagok, mint amilyen a borsmenta, metil-szalicilát vagy narancsaroma. Amikor a dózisegység kapszulát formál, a készítmény a fenti alkotórészekon kívül tartalmazhat folyékony vivőanyagot, például polietilén-glikolt vagy zsíros olajat. Más dózisegységek más különféle anyagokat tartalmazhatnak, melyek módosítják a dózisegység fizikai alakját; ilyen lehet például a bevonatként szolgáló anyag. A tablettákat vagy pirulákat bevonhatjuk cukorral, sellakkal és más, a bélben oldódó bevonattal. A jelen találmány szerinti vegyületet tartalmazó sziruphoz adhatunk édesítőanyagként szacharózt, tartósítóanyagokat, festék- és aromaanyagokat. A különféle készítmények előállításánál felhasznált anyagoknak az alkalmazott mennyiségben gyógyszerészetileg tisztának és nem-toxikusnak kell lennie.

A parenterális bevitelre szánt készítményeknél a jelen találmány szerinti vegyületek oldott vagy szuszpendált állapotban vannak. Ezek a készítmények legalább 0,1 %-ban kell tartalmazzák a találmány szerinti vegyületet, de ennek mennyisége 0,1-50 tömeg% között változhat. Az (I) általános képletű vegyületnek olyan mennyiségben kell a készítményben lennie, hogy az alkalmasan dozírozható legyen. Az előnyös készítményeket és preparátumokat a szakember meg tudja határozni.

A jelen találmány szerinti vegyületek belégzéssel is bejuttathatók a szervezetbe, például aeroszol vagy száraz por alakjában. A szállítóanyag lehet folyékony vagy sűrített gáz, a bevitel történhet megfelelő pumparendszerrel, mely a hatóanyagot vagy a készítményt diszpergálja. Az (I) általános képletű vegyület inhalálható alakja készülhet egy-, két- vagy háromfázisú rendszerben. Az (I) általános képletű vegyület aeroszójának bevitelére különféle rendszerek állnak rendelkezésünkre. A száraz por elkészítéséhez az (I) általános képletű vegyületet

pelyhesítjük vagy megfelelő méretűvé őröljük, vagy a pelyhesített vagy megőrölt (I) általános képletű vegyületet alkalmas vivőanyaggal, például tejcukorral vagy hasonlóval keverjük össze. Az inhalációs készült tartályból, aktivátorból, szelepekből, segéd tartályokból, stb. áll. A szakember meg tudja határozni az előnyös aeroszolt vagy az inhalációhoz alkalmas száraz porkészítményt.

A jelen találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk helyileg is, például oldat, kenőcs vagy gél alakjában. A készítmény alapanyaga állhat például egy vagy több alábbi anyagból: vazelin, lanolin, polietilén glikol, méhviasz, ásványi olaj, hígító, mint amilyen a víz vagy az alkohol, emulgeálószer és stabilizáló ágens. A helyileg alkalmazandó készítmény az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati lag alkalmazható sóját 0,1-10 tömeg/térfogat%-ban tartalmazhatja.

Az oldatok vagy szuszpenziók egy vagy több alábbi segédanyagot is tartalmazhatnak: steril hígítók, mint amilyen az injektálható víz, sóoldat, fixált olajok, polietilén glikolok, glicerin, propilén glikol vagy más szintetikus oldószerek; antibakteriális hatóanyagok, mint amilyen a benzilalkohol vagy a metil-parabén; antioxidánsok, mint amilyen az aszkorbinsav vagy a nátrium-hidrogén-szulfid; kelátképzők, mint amilyen az etilén-diamin-tetraecetsav; pufferek, mint amilyenek az acetátok, citrátok vagy foszfátok; tonicitást beállító anyagok, mint amilyen a nátrium-klorid vagy a dextróz. A parenterális készítmények lehetnek ampullába, eldobható fecskendőbe zárva vagy a több dózist tartalmazó készítmény lehet üveg- vagy műanyag edényben.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg, melyek szemléltető célzatúak, és a találmány oltalmi körét nem korlátozzák. A találmány szerinti benzopiránok „E” (93-122. példa), a szintézisük köztesanyagai „P” jelöléssel (1-92. példa) szerepelnek.

1. példa

3,81 g (95,45 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 50 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 5,00 g (45,45 mmól) hidrokinon 50 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 7,2 ml (95,45 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletűre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 5,64 g (63 %) P1 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,97 (s, 4H), 5,11 (s, 4H), 3,47 (s, 6H).

2. példa

0,67 g (16,7 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 25 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 2,50 g (15,15 mmól) α,α,α -trifluor-metil-p-krezol 25 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 1,3 ml (16,67 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletűre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 2,50 g (80 %) P2 képletű vegyületet kapunk tiszta

olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,25 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,83 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 4,93 (s, 2H), 3,19 (s, 3H).

3. példa

0,89 g (22,17 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 25 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 2,50 g (20,16 mmól) gualakol 25 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 1,7 ml (22,17 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletűre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 2,22 g (66 %) P3 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,97-6,89 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

4. példa

0,41 g (10,30 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 25 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 2,50 g (14,71 mmól) 2-bróm-4-metil-fenol 25 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 0,78 ml (10,30 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletűre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepár-

lási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 2,45 g (72 %) P4 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

5. példa

0,58 g (14,40 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 25 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 2,50 g (13,09 mmól) 2-bróm-4-fluor-fenol 25 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 1,1 ml (14,40 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mosuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 2,71 g (88 %) P5 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,40-7,35 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

6. példa

1,90 g (47,68 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 25 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 2,50 g (22,70 mmól) rezorcinol 25 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 3,6 ml (47,68 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reak-

ciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 2,49 g (55 %) P6 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,20 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,74-6,68 (m, 3H), 5,16 (s, 4H), 3,48 (s, 6H). TS számított: 198,2; TS (M+1): 199,0.

7. példa

1,11 g (27,78 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 25 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 2,50 g (13,22 mmól) 4-bróm-rezorcínol 25 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 2,1 ml (27,78 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletűre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 2,46 g (67 %) P7 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,40 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,63 (dd, 1H, $J = 2,7, 7,8$ Hz), 5,22 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,46 (s, 3H).

TS számított: 277,12; TS (M+1): 277,2, 279,2.

8. példa

1,58 g (39,21 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 50 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppen-

ként 5,00 g (18,67 mmól) 2,6-dibróm-hidrokinon 50 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 3,0 ml (39,21 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 3,43 g (53 %) P8 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,23 (s, 2H), 5,10 (s, 4H), 3,46 (s, 6H).

9. példa

3,00 g (74,92 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 50 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 5,00 g (35,67 mmól) metoxi-hidrokinon 50 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 5,2 ml (74,92 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 5,84 g (72 %) P9 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,05 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,55 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 5,14 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

10. példa

3,54 g (88,61 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 100 ml DMF-ben kevertetünk 0°C hőmérsékleten, és cseppenként 10,00 g (80,55 mmól) 4-metoxi-fenol 50 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát, majd cseppenként 6,7 ml (88,61 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk a szuszpenzióhoz további gázfejlődést tapasztalva. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletűre emelkedni és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 11,55 g (85 %) P10 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

11. példa

1,64 g (68,2 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os ásványi olajos szuszpenzió) nitrogéngáz alatt 70 ml vízmentes THF-ben kevertetünk szobahőmérsékleten, és cseppenként 10,6 g (56,8 mmól) 4-bróm-2-krezol és 5,6 ml (68,2 mmól) metoxi-metil-bromid 30 ml vízmentes THF-ben készült oldatát adjuk a szuszpenzióhoz. 18 órás kevertetés után a reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát híg vizes oldata és dietil-éter között megoszlatjuk. A szerves fázist vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, 12,74 g (97 %) P11 képletű vegyületet nyerve tiszta olaj alakjában.

12. példa

1,00 g (2,81 mmól) P8 termék -78°C hőmérsékletű oldatához cseppenként hozzáadunk 2,10 ml 1,3 mól/l koncentrációjú szek-butil-lítium ciklohexános oldatot (2,81 mmól). Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0,18 ml (2,81 mmól) metil-jodidot adunk hozzá és egy éjszakán át kevertetjük, hagyva, hogy a hőmér-

séklete szobahőmérsékletre melegedjen. A reakciókeveréket telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával kioltjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatografálással tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,66 g (81 %) P12 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,12 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 5,10 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). TS számított: 291,1; TS (M+1): 291,2, 293,2.

13. példa

Az eljárás a J. Org. Chem., 57:6972-6975 (1992) cikkben leírtakat követi. 10,0 g (70,42 mmól) metil-(2-oxo-ciklopentán-karboxilát) 300 ml vízmentes diklór-metánban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 61,5 ml diizopropil-etil-amint és 14,2 ml (84,51 mmól) trifluor-metánszulfonsav-anhidridet. A reakciókeveréket 16 órán át kevertetjük, hagyva, hogy a hőmérséklete szobahőmérsékletre emelkedjen. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk, a szerves fázist 10 %-os citromsavoldattal, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 12,0 g (63 %) P13 képletű vegyületet kapunk sötét olaj alakjában, amit további tisztítás nélkül használunk fel. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,79 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 2H).

14. példa

A 13. példa szerint állítjuk elő azzal a különbséggel, hogy 5,00 g (29,37 mmól) metil-(2-oxo-1-cikloheptán-karboxilát)-ot használunk. 4,34 g (49 %) P14 képletű vegyületet kapunk sötét olaj alakjában.

15. példa

0,85 g (5,00 mmól) metil-(2-oxo-5,5-dimetil-ciklopentán-karboxilát) [J. Chem. Soc., 1539-1540 (1996)] 15 ml vízmentes diklór-metánban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 4,4 ml (25,00 mmól) diizopropil-etil-amint és 1,0 g (6,00 mmól) trifluor-metánszulfonsav-anhidridet. A reakciókeveréket 16 órán át kevertetjük, hagyva, hogy a hőmérséklete szobahőmérsékletre emelkedjen. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk, a szerves fázist 10 %-os citromsav-oldattal, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,16 g (77 %) P15 képletű terméket kapunk sötét olaj alakjában, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,78 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,83 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,18 (s, 6H).

16. példa

2,94 g (14,85 mmól) metil-(2-oxo-5,5-diethyl-ciklopentán-karboxilát) [J. Chem. Soc., 1539-1540 (1996)] 100 ml vízmentes diklór-metánban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 13,0 ml (74,55 mmól) diizopropil-etil-amint és 3,0 ml (17,82 mmól) trifluor-metánszulfonsav-anhidridet. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk, a szerves fázist 10 %-os citromsavoldattal, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 3,96 g (82 %) P16 képletű terméket kapunk sötét olaj alakjában, amit tisztítás nélkül használunk fel. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,78 (s, 3H), 2,60 (t, 2H, $J = 7,4, 7,8$ Hz), 1,83 (t, 2H, $J = 7,8, 7,1$ Hz), 1,46 (q, 4H, $J = 7,4, 7,4, 7,4$ Hz), 0,91 (t, 6H, $J = 7,4, 7,4$ Hz).

17. példa

0,95 g (4,81 mmól) P1 termék 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 2,8 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (4,81 mmól) terc-butil-lítium pentános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 4,8 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (4,81 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az oldathoz, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 0,88 g (3,21 mmól) P13 termék és 0,37 g (0,32 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)Pd(0) 25 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,56 g (55 %) P17 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,04 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J = 3,1, 9,0$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 5,10 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,80 (t, 4H, $J = 8,6, 8,2$ Hz), 2,05-1,95 (m, 2H). TS számított: 322,2; TS ($M+1$): 323,1.

18. példa

2,50 g (12,14 mmól) P2 termék 40 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 7,9 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (13,35 mmól) terc-butil-lítium pentános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 12,1 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (12,14 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 3,32 g (12,14

mmól) P13 termék és 0,70 g (0,61 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 40 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 2,87 g (72 %) P18 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,49 (dd, 1H, $J = 1,9, 8,2$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,16 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,80 (t, 4H, $J = 7,4, 7,8$ Hz), 2,06-1,98 (m, 2H).

TS számított: 330,1; TS (M+1): 331,1.

19. példa

2,49 g (12,57 mmól) P6 termék 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 7,4 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (12,57 mmól) terc-butil-lítium pentános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 12,6 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (12,57 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 2,30 g (8,38 mmól) P13 termék és 0,48 g (0,41 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 25 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,70 g (41 %)

P19 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,15 (t, 1H, $J = 8,2, 8,6$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 5,09 (széles s, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,42 (s, 6H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,04-1,99 (m, 2H). TS számított: 322,1; TS ($M+1$): 323,1.

20. példa

2,00 g (10,13 mmól) P1 termék 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 5,9 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (10,13 mmól) terc-butil-lítium pentános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 10,1 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (10,13 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 2,04 g (6,75 mmól) P14 termék és 0,40 g (0,34 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 25 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 2,13 g (90 %) P20 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,98 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,85 (dd, 1H, $J = 3,1, 9,0$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 5,10 (s, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,56-2,50 (m, 4H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 4H). TS számított: 350,1; TS ($M+1$): 351,1.

21. példa

2,18 g (9,56 mmól) P9 termék 40 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 6,2 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (10,52 mmól) terc-butil-lítium pentános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd

0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 9,6 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (9,56 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 2,62 g (9,56 mmól) P13 termék és 0,55 g (0,48 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 40 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,62 g (18 %) P21 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,57 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,40 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,11 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H). TS számított: 352,1; TS (M+1): 353,1.

22. példa

1,13 g (5,71 mmól) P1 termék 40 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 3,4 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (5,71 mmól) terc-butil-lítium pentános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 5,7 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (5,71 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 1,15 g (3,80 mmól) P15 termék és 0,55 g (0,48 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 40 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített

oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,42 g (32 %) P22 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,05 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 3,1, 9,0$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 5,11 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,70 (t, 2H, $J = 7,0, 7,4$ Hz), 1,86 (t, 2H, $J = 7,4, 7,0$ Hz), 1,59 (széles s, 6H). TS számított: 350,1; TS ($M+1$): 351,1.

23. példa

3,64 g (18,38 mmól) P1 termék 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 3,4 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (5,71 mmól) terc-butil-lítium pentános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 10,8 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (18,38 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 3,96 g (12,25 mmól) P16 termék és 0,71 g (0,61 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 50 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 3,30 g (84 %) P23 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,05 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 3,1, 9,0$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,11 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,65 (széles t, 2H, $J = 7,8, 7,0$ Hz),

1,87 (l, 2H, J = 7,8, 7,4 Hz), 1,45-1,38 (m, 4H), 0,90-0,82 (m, 6H). TS számított: 378,1; TS (M+1): 379,1.

24. példa

2,43 g (10,51 mmól) P4 termék 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 8,9 ml 1,3 mól/l koncentrációjú (11,56 mmól) szek-butil-lítium ciklohexános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 10,51 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (10,51 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 2,88 g (10,51 mmól) P13 termék és 0,60 g (0,52 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 25 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,07 g (26 %) P24 képletű terméket kapunk halványsárga olaj alakjában. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,05 (széles s, 2H), 6,95 (széles s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,85 (t, 4H, J = 7,0, 7,0 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H). TS számított: 276,1; TS (M+1): 277,1.

25. példa

2,60 g (11,06 mmól) P5 termék 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 9,3 ml 1,3 mól/l koncentrációjú (12,16 mmól) szek-butil-lítium ciklohexános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 11,0 ml 1,0 mól/l

koncentrációjú (11,06 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 3,03 g (11,06 mmól) P13 termék és 0,63 g (0,50 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 25 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,49 g (48 %) P25 képletű terméket kapunk halványsárga olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,07-7,04 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H, $J = 3,1, 9,0$ Hz), 5,05 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,82-2,78 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H). TS számított: 280,1; TS (M+1): 281,1.

26. példa

2,46 g (8,88 mmól) P7 termék 25 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 6,8 ml 1,3 mól/l koncentrációjú (8,88 mmól) terc-butil-lítium ciklohexános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 8,9 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (8,88 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 1,60 g (5,86 mmól) P13 termék és 0,51 g (0,44 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 25 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett

nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,20 g (42 %) P26 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,05 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,69 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,6$ Hz), 5,15 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,79 (t, 4H, $J = 7,0, 7,4$ Hz), 2,04-1,95 (m, 2H). TS számított: 322,2; TS ($M+1$): 323,1.

27. példa

1,24 g (4,26 mmól) P12 termék 20 ml vízmentes tetrahidrofuranban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 3,3 ml 1,3 mól/l koncentrációjú (4,26 mmól) szek-butil-lítium ciklohexános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevergetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 4,3 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (4,26 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 1,17 g (4,26 mmól) P13 termék és 0,24 g (0,21 mmól) tetrakisz(trifenil-foszfín)-Pd(0) 20 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,54 g (38 %) P27 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,80 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,09 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,83-2,76 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H). TS számított: 336,2; TS ($M+1$): 337,2.

28. példa

2,00 g (11,90 mmól) P10 termék 20 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 7,7 ml 1,3 mól/l koncentrációjú (13,09 mmól) szek-butil-lítium ciklohexános oldatot. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd 0°C hőmérsékletre melegítjük. Cseppenként 11,9 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (11,90 mmól) dietil-éteres cink-klorid-oldatot adunk az elegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt az oldatot fecskendővel 3,26 g (11,90 mmól) P13 termék és 0,69 g (0,58 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-Pd(0) 20 ml vízmentes THF-ben készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel kioltjuk. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,28 g (38 %) P28 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. TS számított: 292,1; TS (M+1): 293,1.

29. példa

0,27 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 15 ml metanolban készült szuszpenziójához hozzáadjuk 0,27 g (0,84 mmól) P17 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogén-gáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogén-gázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,20 g (75 %) P29 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,98 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 6,81 (dd, 1H, $J = 3,1, 9,0$ Hz), 5,1 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,50 (s,

3H), 3,45 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,12-1,98 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H). TS számított: 324,2; TS (M+1): 325,2.

30. példa

0,19 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 50 ml metanol és 1,0 ml trietil-amin elegyében készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,51 g (4,58 mmól) P18 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,95 g (63 %) P30 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,42 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,26 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 1H). TS számított: 332,1; TS (M+1): 333,1.

31. példa

0,13 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 50 ml metanol és 1,0 ml trietil-amin elegyében készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,07 g (3,88 mmól) P24 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,72 g (67 %) P31 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,96-6,93 (m, 3H), 5,17 (s, 2), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15-1,99 (m, 4H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H).

TS számított: 294,1; TS (M+1): 295,1.

32. példa

0,24 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 50 ml metanol és 1,0 ml trietil-amin elegyében készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,31 g (4,68 mmól) P25 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,01 g (77 %) P32 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. TS számított: 282,1; TS (M+1): 283,1.

33. példa

0,34 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 50 ml metanolban készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,70 g (5,28 mmól) P19 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,99 g (58 %) P33 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,05 (t, 1H, $J = 8,6, 8,2$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 5,11 (dd, 4H, $J = 6,6, 18,4$ Hz), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,49 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 1H).

TS számított: 324,2; TS (M+1): 325,2.

34. példa

0,60 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 25 ml metanolban készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,20 g (3,73 mmól) P26 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,82 g (68 %) P34 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,06 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,60 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,6$ Hz), 5,20 (s, 2H), 5,14 (dd, 2H, $J = 6,6, 9,7$ Hz), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,50 (s, 6H), 3,45 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,16-1,94 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H). TS számított: 324,2; TS (M+1): 325,2.

35. példa

0,25 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 25 ml metanolban készült szuszpenziójához hozzáadjuk 0,54 g (1,61 mmól) P27 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,49 g (89 %) P35 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,69 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 5,04 (m, 2H), 4,93 (dd, 2H, $J = 5,9, 16,0$ Hz), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 1H). TS számított: 338,2; TS (M+1): 339,2.

36. példa

0,38 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 35 ml metanolban készült szuszpenziójához hozzáadjuk 0,75 g (2,14 mmól) P20 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,63 g (84 %) P36 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,95 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J = 3,1, 9,0$ Hz), 5,15 (s, 2H), 5,13-5,05 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 6H), 1,55-1,40 (m, 3H). TS számított: 352,2; TS (M+1): 353,2.

37. példa

0,08 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 50 ml metanol és 1,0 ml trietilamin elegyében készült szuszpenziójához hozzáadjuk 0,62 g (1,76 mmól) P21 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,50 g (81 %) P37 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,50 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,44 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,14-5,05 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 4H), 1,72-1,64 (m, 1H). TS számított: 354,1; TS (M+1): 355,1.

38. példa

0,05 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 50 ml metanol és 1,0 ml trietil-amin elegyében készült szuszpenziójához hozzáadjuk 0,42 g (1,19 mmól) P22 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,16 g (38 %) P38 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,00 (d, 0,5H, $J = 8,2$ Hz), 6,94 (d, 0,5H, $J = 7,8$ Hz), 6,84-6,75 (m, 1,5H), 6,67 (d, 0,5H, $J = 3,1$ Hz), 5,12-5,01 (m, 4H), 3,77 (d, 0,5H, $J = 9,0$ Hz), 3,64 (d, 0,5H, $J = 11,3$ Hz), 3,52 (s, 1,5H), 3,49 (s, 1,5H), 3,48-3,43 (s, 4,5H), 3,35 (s, 1,5H), 2,55-2,42 (m, 0,5H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 0,5H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 0,5H), 1,55-1,50 (m, 0,5H), 1,15 (s, 1,5H), 1,01 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H). TS számított: 352,2; TS (M+1): 353,2.

39. példa

0,58 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 50 ml metanol és 1,0 ml trietil-amin elegyében készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,25 g (3,89 mmól) P23 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,89 g (72 %) P39 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. TS számított: 380,2; TS (M+1): 381,2.

40. példa

0,15 g 5 %-os palládium/szén katalizátor 50 ml metanol és 1,0 ml trietil-amin elegyében készült szuszpenziójához hozzáadjuk 0,58 g (1,80 mmól) P28 termék 10 ml metanolban készült oldatát. A keveréket Parr készülékben 4,1 bar (60 psi) nyomású hidrogéngáz alatt rázatjuk 40°C hőmérsékleten 12 órán át. A reakciókeveréket nitrogéngázzal átöblítjük és celiten átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,25 g (43 %) P40 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. TS számított: 294,1; TS (M+1): 295,1.

41. példa

Az eljárás a Tet. Letters, 36(31):5461-5464 (1995) cikkben leírtakat követi.

0,50 g (1,54 mmól) P29 termék és 0,23 g (2,31 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 25 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 2,3 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (4,62 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,49 g (90 %) P41 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

42. példa

0,95 g (2,86 mmól) P30 termék és 0,42 g (4,29 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 40 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 4,3 ml 2,0 mmól/l koncentráció-

jú (8,58 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,86 g (83 %) P42 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

43. példa

0,71 g (2,55 mmól) P31 termék és 0,37 g (3,83 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 40 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 2,5 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (5,10 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,36 g (43 %) P43 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

44. példa

0,98 g (3,48 mmól) P32 termék és 0,51 g (5,22 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 40 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 5,2 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (10,42 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-

szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,61 g (56 %) P44 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

45. példa

0,97 g (2,99 mmól) P33 termék és 0,44 g (4,49 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 40 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 4,5 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (9,00 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,71 g (67 %) P45 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

46. példa

0,82 g (2,53 mmól) P34 termék és 0,37 g (3,80 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 30 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 3,8 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (7,60 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt hasz-

nálva. 0,80 g (90 %) P46 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

47. példa

0,48 g (1,42 mmól) P35 termék és 0,21 g (2,13 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 20 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 2,1 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (4,20 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,46 g (88 %) P47 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

48. példa

0,63 g (2,53 mmól) P36 termék és 0,26 g (2,68 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 30 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 2,7 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (5,40 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,54 g (76 %) P48 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

49. példa

0,50 g (1,41 mmól) P37 termék és 0,24 g (2,12 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 30 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 2,1 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (4,20 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,31 g (57 %) P49 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

50. példa

0,16 g (0,45 mmól) P38 termék és 0,07 g (0,68 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 10 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 0,7 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (1,40 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,15 g (87 %) P50 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

51. példa

0,25 g (0,77 mmól) P39 termék és 0,11 g (1,16 mmól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidroklorid 20 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 1,2 ml 2,0 mól/l koncentrációjú

(240 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,20 g (74 %) P51 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

52. példa

0,91 g (3,07 mmól) P40 termék és 0,45 g (4,64 mmól) N,O-dimetil-hidroxi-amin-hidroklorid 20 ml vízmentes THF-ben készült, jeges acetonban -10°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához hozzáadunk 3,1 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (6,20 mmól) izopropil-magnézium-kloridot, és a reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,36 g (36 %) P52 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában, amit további minősítés nélkül használunk fel.

53. példa

2,54 g (63,58 mmól) nátrium-hidrid (60 %-os, ásványi olajban) 50 ml vízmentes DMF-ben készült szuszpenzióját nitrogéngáz alatt 0°C hőmérsékletre hűtünk, és cseppenként hozzáadjuk 10,00 g (57,80 mmól) 4-bróm-fenol 50 ml DMF-ben készült oldatát. A szuszpenzióhoz cseppenként 4,8 ml (63,58 mmól) metoximetil-kloridot adunk, a reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítjük és egy órán át kevertetjük. A reakciókeveréket víz hozzáadásával kioltjuk és dietil-éterrel

extraháljuk. A szerves extraktumot 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 10,42 g (83 %) P53 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. ^1H -NMR (CDCl_3): 7,38 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,14 (s, 2H), 3,43 (s, 3H).

54. példa

3,03 g (14,00 mmól) P53 terméket 40 ml vízmentes THF-ben készült -78°C hőmérsékletű oldatához nitrogéngáz alatt cseppenként hozzáadunk 10,7 ml 1,3 mól/l koncentrációjú (14,00 mmól) szek-butil-lítium ciklohexános oldatot. A reakciókeveréket -78°C hőmérsékleten kevertetve 30 percen át egy 0,40 mól/l koncentrációjú oldatot kapunk, amit közvetlenül használunk fel, -78°C hőmérsékleten tartva.

55. példa

42,5 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (17,00 mmól) 54. példában nyert terméket hozzáadjuk 6,00 g (17,00 mmól) P41 termék 50 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kioltjuk és etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 7,11 g (97 %) P55 képletű terméket kapunk színtelen hab alakjában. ^1H -NMR (CDCl_3): 7,61 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,83 (d, 2H, 8,6 Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,60 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,6$ Hz), 5,18 (s, 2H), 5,08-4,95 (m, 4H), 4,27-4,23 (m,

1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,25-1,93 (m, 5H), 1,79-1,70 (m, 1H).

56. példa

8,9 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (3,57 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,86 g (2,38 mmól) P42 termék 50 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,03 g (99 %) P56 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában.

57. példa

6,1 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (3,34 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,36 g (1,17 mmól) P43 termék 20 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,41 g (92 %) P57 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,61 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 6,92-6,81 (m, 3H), 6,76-6,65 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,23-1,92 (m, 8H), 1,80-1,69 (m, 1H).

58. példa

9,8 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (3,92 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,61 g (1,96 mmól) P44 termék 20 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,59 g (92 %) P58 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,61 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 6,92-6,80 (m, 3H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 5,17 (dd, 2H, $J = 6,6, 9,4$ Hz), 4,90 (dd, 2H, $J = 4,5, 6,6$ Hz), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,20-1,90 (m, 5H), 1,80-1,70 (m, 1H).

59. példa

7,5 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (3,03 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,71 g (2,01 mmól) P45 termék 20 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,80 g (93 %) P59 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,55 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 6,80-6,75 (m, 3H), 6,48 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,96 (s, 4H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,46 (s, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H). TS számított: 430,2; TS ($M+1$): 431,2.

60. példa

8,5 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (3,40 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,80 g (2,26 mmól) P46 termék 20 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,87 g (90 %) P60 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,61 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,50-6,46 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,40-4,97 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,24-1,90 (m, 5H), 1,79-1,71 (m, 1H). TS számított: 430,2; TS (M+1): 431,2.

61. példa

4,7 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (1,88 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,46 g (1,25 mmól) P47 termék 20 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,43 g (77 %) P61 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,61 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,41 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,13 (s, 2H), 4,97-4,85 (m, 4H), 4,26-4,21 (m, 1H),

3,85-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,15-1,89 (m, 7H), 1,80-1,69 (m, 1H). TS számított: 444,2; TS (M+1): 445,2.

62. példa

6,8 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (2,74 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,54 g (1,37 mmól) P48 termék 20 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,25 g (40 %) P62 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,55 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,76-6,72 (m, 3H), 6,57 (dd, 1H, J = 3,2, 9,0 Hz), 5,14 (s, 2H), 5,00-4,92 (m, 4H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 8H), 1,55-1,45 (m, 1H).

63. példa

4,0 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (1,62 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,31 g (0,81 mmól) P49 termék 10 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,12 g (32 %) P63 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,65 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,29

(d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,23 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,13 (s, 2H), 5,02-4,89 (m, 4H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 1H).

64. példa

1,5 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (0,59 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,15 g (0,39 mmól) P50 termék 10 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 50 mg (28 %) P64 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában.

65. példa

2,1 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (0,85 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,20 g (0,57 mmól) P51 termék 10 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,21 g (86 %) P65 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában.

66. példa

5,5 ml 0,40 mól/l koncentrációjú (2,22 mmól) az 54. példában leírtak szerint nyert P54 terméket hozzáadunk 0,36 g (1,11 mmól) P50 termék 20 ml vízmentes THF-ben készült, 0°C hőmérsékletű oldatához, és a kapott oldatot 0°C hőmérsék-

leten kevertetjük 30 percen át. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,41 g (92 %) P66 képletű terméket kapunk tiszta olaj alakjában.

67. példa

0,92 g (2,8 mmól) P11 termék 10 ml THF-ben készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 3,4 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (5,6 mmól) terc-butillítiumot. A reakciókeveréket fecskendőn át hozzáadjuk 0,7 g (2,0 mmól) P41 termék 10 ml vízmentes THF-ben készült, -78°C hőmérsékletű, mágneses keverővel kevertetett oldatához és hagyjuk a hőmérsékletét szobahőmérsékletre emelkedni. 5 óra elteltével a reakciókeveréket dietil-éter és nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldata között megoszlatjuk. A szerves fázist vízzel, telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,51 g (57 %) P67 képletű terméket kapunk. A termék $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) spektrumában s, 2,13 ppm csúcsként jelenik meg az aril-metil-csoport jele. Az így kapott terméket használjuk fel a továbbiakban.

68. példa

0,70 g (3,0 mmól) 4-bróm-O-metoxi-metil-m-krezol 10 ml THF-ben készült -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 3,6 ml 1,7 mól/l koncentrációjú (6,1 mmól) terc-butillítiumot. A reakciókeveréket fecskendőn át hozzáadjuk 0,98 g (2,77 mmól) P41 termék 10 ml vízmentes THF-ben készült, -78°C hőmérsékletű, mágneses keverővel kevertetett oldatához és hagyjuk a hőmérsékletét szobahő-

mérsékletre emelkedni. 5 óra elteltével a reakciókeveréket dietil-éter és nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldata között megoszlatjuk. A szerves fázist vízzel, telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetát/hexán/0,1 % trietil-amin elegyet használva. 0,31 g (25 %) P68 képletű terméket kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,39 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,83 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H, $J = 9,5, 2,5$ Hz), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 5,15-4,98 (m, 4H), 4,76 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 4,65 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,24 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,28-1,88 (m, 4H), 1,74 (m, 1H).

69. példa

A Tetrahedron, 53(39):13329-13338 (1997) cikk alapján.

7,5 g (60,67 mmól) 4-metoxi-fenol 12 ml (121,3 mmól/kénsav) 9,0 ml (121,3 mmól) TFA elegyében készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 17,25 g (121,3 mmól) melil-(2-oxo-ciklopentánkarboxilát)-ot, és a reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán át, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatát öntjük hozzá, amíg a kémhatás bázikus nem lesz. Etil-acetáttal extrahálunk, az extraktumot 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként diklór-metánt használva. Diklór-metán/hexán elegyében kicsapódva, 1,84 g (17 %) P69 képletű vegyületet kapunk nyers termékként halványsárga szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,25 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J = 2,9, 8,8$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,03 (t, 2H, $J = 5,7, 5,8$ Hz), 2,90 (t, 2H, $J = 7,3, 8,1$ Hz), 2,23-2,15 (m, 2H). TS számított: 216,1; TS ($M+1$): 217,1.

70. példa

5,00 g (53,19 mmól) fenol 60 ml 80 %-os kénsavban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 18,88 g (133,97 mmól) metil-(2-oxo-ciklopentánkarboxilát)-ot és a reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán át, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatát öntjük hozzá, amíg a kémhatás bázikus nem lesz. Etil-acetáttal extrahálunk, az extraktumot 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként diklór-metánt használva. Diklór-metán/hexán elegyében kicsapódva, 1,32 g (13 %) P70 képletű vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,46-7,40 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 3,09-3,4 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H). TS számított: 186,1; TS (M+1): 187,1.

71. példa

4,09 g (33,00 mmól) metil-hidrokinon 40 ml 80 %-os kénsavban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 11,70 g (82,55 mmól) metil-(2-oxo-ciklopentánkarboxilát)-ot és a reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán át, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatát öntjük hozzá, amíg a kémhatás bázikus nem lesz. Etil-acetáttal extrahálunk, az extraktumot 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot 1 normál nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk, az oldatot dietil-éterrel mossuk, majd a vizes fázishoz 1 normál só-savat adva a terméket kicsapjuk és szűrjük. 3,10 g (43 %) 71 képletű vegyületet kapunk cserbarna szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9,61 (s, 1H),

7,11 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,67 (t, 4H, $J = 6,4, 7,3$ Hz), 2,15 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H). TS számított: 216,1; TS (M+1): 217,1.

72. példa

3,10 g (28,17 mmól) hidrokinon 40 ml 20 %-os kénsavban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 10,00 g (70,42 mmól) metil-(2-oxo-ciklopentánkarboxilát)-ot. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 9 napon át, majd jeges vízhez öntjük és szűrjük. A kiszűrt anyagot metanolban oldjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk, forrón leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluensként 4 % metanoli tartalmazó kloroformot használva. 1,10 g (19 %) P72 képletű terméket kapunk halványsárga szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,67 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J = 2,9, 8,8$ Hz), 6,84 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,8, 8,3$ Hz), 2,71 (t, 2H, $J = 7,3, 7,3$ Hz), 2,10-2,02 (m, 2H). TS számított: 202,2; TS (M+1): 203,2.

73. példa

25,00 g (144,5 mmól) 4-bróm-fenol, 23,96 g (158,95 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-klorid és 10,82 g (158,95 mmól) imidazol 200 ml vízmentes DMF-ben készült oldatát 18 órán át kevertetjük. A reakciókeverékhez dietil-étert adunk, vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 40,98 g (99 %) P73 képletű vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,24 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,73 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 0,99 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

74. példa

2,20 g (10,09 mmól) P71 termék, 2,30 g (15,28 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-klorid és 1,04 g (15,28 mmól) imidazol 200 ml vízmentes DMF-ben készült oldatát 18 órán át kevertetjük. A reakciókeverékhez dietil-étert adunk, vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 3,33 g (99 %) P74 képletű vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,16 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

75. példa

2,04 g (7,11 mmól) P73 termék 25 ml vízmentes THF-ben készült, -78°C hőmérsékletű oldatához cseppenként hozzáadunk 5,5 ml 1,3 mól/l koncentrációjú (7,11 mmól) szek-butil-lítiumot. Az oldatot -78°C hőmérsékleten kevertetjük 15 percen át, majd további tisztítás nélkül használjuk fel.

76. példa

0,90 g (4,45 mmól) P72 termék és 0,45 g (6,68 mmól) imidazol 15 ml vízmentes DMF-ben készült oldatához kevertetés mellett hozzáadunk 1,00 g (6,68 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot. Az oldatot 48 órán át kevertetjük, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával a reakciókeveréket kioltjuk, dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers terméket kromatografáljuk, eluensként 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 1,01 g (72, %) P76 képletű vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,24 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 6,96 (dd, 1H, $J = 2,9, 9,3$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,03 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,20 (m, 2H). TS számított: 314; TS (M+1): 315.

77. példa

0,50 g (1,58 mmól) P76 termék 30 ml vízmentes diklór-metánban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 1,8 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (1,81 mmól) diizobutil-alumínium-hidridet, és a reakciókeveréket 3 órán át kevertetjük. A reakciókeverékhez 5,0 ml metanolt adunk, szobahőmérsékletre melegítjük, etil-acetátot hozzáadva, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott habos maradékot 10 ml vízmentes THF-ben oldjuk és -78°C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz hozzáadunk 22,5 ml 0,21 mól/l koncentrációjú (4,74 mmól) a 75. példában leírtak szerint nyert P75 terméket és 10 percen át kevertetjük. 50 ml 1 normál sósavat adunk a reakciókeverékhez, szobahőmérsékletre melegítjük és 30 percen át kevertetjük. Etil-acetátot adva a reakciókeverékhez, sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. 0,81 g (100 %) P77 képletű vegyületet kapunk vörös olaj alakjában. Ezt a terméket a továbbiakban tisztítás nélkül használjuk fel.

78. példa

0,76 g (3,52 mmól) P96 termék 60 ml vízmentes diklór-metánban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 3,9 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (3,87 mmól) diizobutil-alumínium-hidrid toluolos oldatot és 2 órán át kevertetjük. A reakciókeveréket metanollal kioltjuk, szobahőmérsékletre melegítjük, etil-acetátot adunk hozzá, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott

habos maradékot 10 ml vízmentes THF-ben oldjuk. A 0°C hőmérsékletre hűtött oldathoz hozzáadunk 3,6 ml 0,51 mól/l koncentrációjú (1,84 mmól) aril Grignard reagenst, és a reakciókeveréket 10 percen át kevertetjük. 50 ml 1 normál sósavat adunk a keverékhez, szobahőmérsékletre melegítjük és 30 percen át kevertetjük. Etil-acetátot adva hozzá, sóoldattal mossuk. A szerves fázist bepároljuk és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 50 % diklór-metán/hexán elegyet használva. 0,33 g (30 %) P78 képletű terméket kapunk vörös olaj alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,33 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,68-6,63 (m, 2H), 5,04 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 3H).

79. példa

0,44 g (2,37 mmól) P70 termék 40 ml vízmentes diklór-metánban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 2,8 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (2,84 mmól) diizobutil-alumínium-hidrid toluolos oldatot és 2 órán át kevertetjük. A reakciókeveréket metanollal kiöltjük, szobahőmérsékletre melegítjük, etil-acetátot adunk hozzá, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott habos maradékot 10 ml vízmentes THF-ben oldjuk és -78°C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz hozzáadunk 35,5 ml 0,21 mól/l koncentrációjú (7,11 mmól) a 75. példában leírtak szerint nyert terméket és 10 percen át kevertetjük. 50 ml 1 normál sósavat adunk a reakciókeverékhez, szobahőmérsékletre melegítjük és 30 percen át kevertetjük. Etil-acetát hozzáadása után sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, 0,40 g (43 %) P79 képletű vegyületet nyerve, amit további tisztítás nélkül használunk fel a kö-

vetkező reakciólépésnél. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): 7,25-7,18 (m, 2H), 7,1-7,8 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H). TS számított: 396,2; TS (M-1): 395,4.

80. példa

1,00 (3,03 mmól) P74 termék 60 ml vízmentes diklór-metánban készült, -78°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 3,6 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (3,63 mmól) diizobutil-alumínium-hidrid toluolos oldatot és 2 órán át kevertetjük. A reakciókeveréket metanollal kioltjuk, szobahőmérsékletre melegítjük, etil-acetátot adunk hozzá, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott habos maradékot 10 ml vízmentes THF-ben oldjuk és -78°C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz hozzáadunk 45,4 ml 0,21 mól/l koncentrációjú (9,09 mmól) a 75. példában leírtak szerint nyert terméket és 10 percen át kevertetjük. 50 ml 1 normál só-savat adunk a reakciókeverékhez, szobahőmérsékletre melegítjük és 30 percen át kevertetjük. Etil-acetát hozzáadása után sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, 0,51 g (99 %) P80 képletű vegyületet nyerve, amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésnél. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,30 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,87 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,93-2,69 (m, 4H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 0,32 (s, 6H), 0,22 (s, 6H). TS számított: 540,3; TS (M+1): 539,1.

81. és 82. példa

0,33 g (1,07 mmól) P78 termék 50 ml metanolban készült oldatához hozzáadunk 33 mg 10 %-os palládium/szén katalizátort és a keveréket 4,1 bar (60

psi) nyomású hidrogéngáz alatt egy éjszakán át rázatjuk Parr készülékben. A kapott terméket „flash”-kromatográfiával választjuk szét, eluensként 60 % diklór-metán/hexán elegyet használva. 90 mg (27 %) P81 képletű és 50 mg (15 %) P82 képletű vegyületet nyerünk halvány rózsaszínű szilárd anyag alakjában.

P81 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,35 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,68-6,63 (m, 2H), 5,04 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 3H). TS számított: 310,2; TS (M+1): 311,2.

P82 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,31 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,67 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,24 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 1H). TS számított: 310,2; TS (M+1): 311,2.

83. példa

6,0 g (54,49 mmól) hidrokinon 20 ml 80 %-os kénsavban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 19,48 g (114,43 mmól) etil-(2-oxo-ciklohexánkarboxilát)-ot. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 24 órán át, majd jeges vízhez öntjük, és a csapadékot szívatásos szűréssel összegyűjtjük. A kiszűrt anyagot vízzel bőven mossuk. A szilárd terméket 4 % metanolt tartalmazó kloroformban oldjuk, szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz 2-5 % metanol/diklór-metán elegyet használva. 3,40 g (29 %) P83 képletű vegyületet kapunk szennyesfehér amorf anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 9,59 (s, 1H), 7,13 (látszólagos d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 6,89-6,92 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 2H), 2,33-2,36 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 4H). TS (IS) m/e: 217 (M+1).

84. példa

2,82 g (13,06 mmól) P83 termék, 2,95 g (19,58 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-klorid, 1,78 g (26,11 mmól) imidazol és 0,32 g (2,61 mmól) (dimetil-amino)-piridin 75 ml vízmentes DMF-ben készült oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük 18 órán át. Nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatát adjuk a reakciókeverékhez, és etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, halványsárga szilárd anyagot kapva, amit szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítunk, a gradiens elúcióhoz 10-20 % dietil-éter/hexán elegyet használva. 3,80 g (88 %) P84 képletű vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,35 (d, 1H, $J = 2,93$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 8,80$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J = 9,29, 2,94$ Hz), 2,44 (t, 2H, $J = 6,36$ Hz), 2,36 (t, 2H, $J = 6,36$ Hz), 1,62-1,66 (m, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 0,78 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). TS (IS) m/e: 331 ($M+1$).

85. példa

1,00 (3,03 mmól) P84 termék 35 ml vízmentes THF-ben készült, -78°C hőmérsékletű oldatához cseppenként hozzáadunk 3,48 ml 1,0 mól/l koncentrációjú diizobutil-alumínium-hidrid toluolos oldatot, az adagolást olyan sebességgel végezve, hogy a reakciókeverék hőmérséklete ne emelkedjen 65°C fölé. A reakciókeveréket -78°C hőmérsékleten kevertetjük 3,5 órán át, majd ammónium-klorid telített vizes oldatával és kálium-nátrium-tartarát telített vizes oldatával kioltjuk, majd a hőmérsékletét szobahőmérsékletre emeljük. Etil-acetáttal extrahálunk, az egyesített szerves extraktumot kálium-nátrium-tartarát telített vizes oldatával és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott fehér kristályos anyagot 30 ml vízmentes THF-ben oldjuk és

-78°C hőmérsékleten 30 perc alatt cseppenként hozzáadjuk a 75. példában leírtak szerinti nyert P75 termék (8,91 mmól) 18 ml vízmentes THF-ben készített oldatát. A reakciókeveréket -78°C hőmérsékleten kevertetjük 1,5 órán át, majd 50 ml vizet és 50 ml nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatot adunk hozzá, szobahőmérsékletre melegítjük és 30 percen át kevertetjük. Dietil-éterrel, majd etil-acetáttal extrahálunk, az egyesített szerves extraktumot kálium-nátrium-tartarát telített vizes oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott terméket szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz 25-60 % etil-acetát/hexán elegyet használva. 1,10 g (67 %) P85 képletű vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában. TS (IS) m/e: 539 (M-1).

86. példa

0,89 g (1,65 mmól) P85 termék és 3,46 ml 1,0 mól/l koncentrációjú tetrabutyl-ammonium-fluorid tetrahydrofurános oldat (3,46 mmól) 25 ml THF-ben készült oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük 10 percen át, majd 0,65 ml (8,2 mmól) trifluor-ecetsavat adunk hozzá és 4 órán át kevertetjük. A reakciókeveréket nátrium-hidrogén-karbonát hideg, telített vizes oldatához öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumot sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz 25-50 % etil-acetát/hexán elegyet használva. 410 mg (85 %) P86 képletű terméket kapunk. TS (IS) m/e: 295 (M+1).

87. és 88. példa

Az alábbiakban leírásra kerülő 93. példa szerint előállított 0,100 g (0,354 mmól) E1 képletű vegyület és 0,287 g (0,88 mmól) cézium-karbonát 5 ml DMF-

ben készült oldatát 5 percen át kevertetjük, majd egy adagban hozzáadunk 0,136 g (0,38 mmól) N-fenil-triflamidot, és az oldatot 16 órán át kevertetjük. Nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatának hozzáadása után etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, kétszer vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, sárga szilárd anyagot kapva. Ezt a terméket szilikagélen „flash”-kromatográfiával választjuk szét, a grádiens elúcióhoz 0-10-25 etil-acetát/hexán elegyet használva. 0,38 g (20 %) P88 képletű terméket, majd 0,052 g (36 %) P97 képletű terméket kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

P88 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,54 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,32 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 2,8, 9,0$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,22 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 3,57 (dt, 1H, $J = 2,8, 7,8$ Hz), 2,65 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,38 (m, 1H).

P87 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,54 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,29 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,61 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,0$ Hz), 5,12 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 4,55 (széles s, 1H), 3,49 (dt, 1H, $J = 2,8, 7,8$ Hz), 2,62 (dq, 1H, $J = 2,4, 8,4$ Hz), 2,16 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,31 (m, 1H).

89. példa

Az alábbiakban leírásra kerülő 93. példa szerint előállított 0,100 g (0,354 mmól) E1 képletű vegyület és 0,287 g (0,88 mmól) cézium-karbonát 4 ml DMF-ben készült oldatát 5 percen át kevertetjük, majd 0,045 ml (0,39 mmól) benzil-kloridot adunk hozzá és 4 órán át kevertetjük. Nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatának hozzáadása után etil-acetáttal extrahálunk, az egyesített extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, vízzel (2x) és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, sár-

ga szilárd terméket nyerve, amit szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítunk, a grádiens elúcióhoz 0-15-30 % etil-acetát/hexán elegyeket használva. 0,062 g (47 %) terméket kapunk, ami a monobenzil-éter két szétválaszthatatlan izomerjének 2:1 arányú keveréke. A P89 képletű főtermék $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) spektruma: 7,46 (m, 2H), 7,38 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,01 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,56 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 5,11 (s, 2H), 5,02 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 3,47 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 2,63 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,37 (m, 1H).

90. példa

150 mg (0,35 mmól) P55 termék és 4 ml THF keverékét 0°C hőmérsékletre hűtjük és cseppenként 0,31 ml 1,6 mól/l koncentrációjú metil-lítium dietil-éteres oldatot adunk hozzá. A reakciókeveréket ammónium-klorid telített oldatával kioltjuk, etil-acetáttal kétszer extraháljuk, az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott P90 képletű termék tiszta és a következő reakciólépéshez további tisztítás nélkül felhasználható. HRMS számított: 469,2202, mért (elektrospray): 469,2205 ($\text{M}+\text{Na}$).

91. példa

115 mg (0,27 mmól) P55 termék és 4 ml THF keverékét 0°C hőmérsékletre hűtjük, és cseppenként 0,27 ml 2,0 mól/l koncentrációjú etil-magnézium-klorid tetrahidrofurános oldatot adunk hozzá. A reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük, majd ammónium-klorid telített oldatával kioltjuk és etil-acetáttal kétszer extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket 10 g szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk 25 perces $0 \rightarrow 30$ % etil-acetát/hexán grádiens elúciót, 40 ml/perc; majd 7 percen át 30 % etil-acetát/hexán eluenssel történő elúciót használva. 95 mg (77 %) P91 képletű

vegyületet kapunk halványsárga olaj alakjában. HRMS számított: 483,2359; mért: 483,2325 (elektrospray, M+Na).

92. példa

115 mg (0,27 mmól) P55 termék és 4 ml THF keverékét 0°C hőmérsékletre hűtjük, és cseppenként 0,27 ml 2,0 mól/l koncentrációjú tetrahidrofurános oldatként izopropil-magnézium-kloridot adunk hozzá. A reakciókeveréket 30 percen át kevertetjük, majd ammónium-klorid telített oldatával kioltjuk és etil-acetáttal kétszer extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket 10 g szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk 25 percen át 0 → 30 % etil-acetát/hexán gradiens elúciót, 40 ml/perc; majd 7 percen át 30 % etil-acetát/hexán eluenssel történő elúciót használva. 70 mg (55 %) P92 képletű vegyületet kapunk halványsárga olaj alakjában. HRMS számított: 497,2515; mért: 497,2500 (elektrospray, M+Na).

93. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-1H-1-benzopirán (E1 vegyület)

7,10 g (16,51 mmól) P55 vegyület 200 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 1,04 g (16,51 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg bróm-krezolzöldet és 5,18 g (82,55 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk,

csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % dietil-étert tartalmazó diklór-metánt használva. A maradékot kb. 2 ml dietil-éterben oldjuk, diklór-metánnal lecsapjuk és szűrjük, 2,10 g (45 %) E1 képletű racém vegyületet nyerve, halványvörös szilárd anyag alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,20 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,73 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,45 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,5$ Hz), 4,92 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,45-1,22 (m, 4H). TS számított: 282,1; TS (M-1): 281,1.

93A példa

(2R,3R,4R)-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E1a vegyület) és

(2S,3S,4S)-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-1H-1-benzopirán (E1b vegyület)

3,51 g E1 racém vegyületet szokásos HPLC berendezésben Chiralpak AD 8x32 cm oszlopon kromatografálunk; eluens: 80 % heptán/izopropil-alkohol; 350 ml/perc; detektálás 252 nm-en. A tiszta frakciókat bepárolva, 1,67 g E1a képletű vegyületet (S,S,S; 99,9 % ee; 6,9 perc) és 1,71 g E1b képletű (R,R,R; 98,9 % ee; 9,3 perc) vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

94. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-trifluor-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E2 képletű vegyület)

1,03 g (2,35 mmól) P56 vegyület 40 ml vízmentes metanolban készült oldathoz hozzáadunk 0,11 g (1,76 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakció-

termékhez hozzáadunk 10 mg bróm-krezolzöldet és 0,74 g (11,75 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldattal kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,38 g (48 %) E2 képletű racém vegyületet kapunk halvány rózsaszín hab alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,37 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 1,9, 8,6$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,74 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 5,17 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 3,53 (t, 1H, $J = 7,4, 6,6$ Hz), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,46-1,29 (m, 4H). TS számított: 334,1; TS (M-1): 333,1.

95. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E3 képletű vegyület)

0,40 g (1,04 mmól) P57 vegyület 50 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 0,05 g (0,78 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg bróm-krezolzöldet és 0,33 g (5,20 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldattal kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomá-

son bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,21 g (72 %) E3 képletű racém vegyületet kapunk halványvörös hab alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,33 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,2$ Hz), 6,87-6,81 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 5,09 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,61 -2,54 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,57-1,36 (m, 3H). TS számított: 280,1; TS (M-1): 279,1.

96. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-fluor-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E4 képletű vegyület)

0,59 g (1,52 mmól) P58 vegyület 30 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 0,07 g (1,14 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg bróm-krezolzöldet és 0,48 g (7,60 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,34 g (79 %) E4 képletű racém vegyületet kapunk halványvörös szilárd anyag alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,33 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,88-6,76 (m, 5H), 5,13 (s, 1H), 5,08 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,83-

1,75 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,56-1,39 (m, 3H). TS számított: 284,1; TS (M-1): 283,1.

97. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-5-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E5 képletű vegyület)

0,80 g (1,86 mmól) P59 vegyület 30 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 0,09 g (1,40 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg bróm-krezolzöldet és 0,58 g (9,30 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át keverteljük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldattal kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 5 % dietil-étert tartalmazó diklór-metánt használva. 0,41 g (78 %) E5 képletű racém vegyületet kapunk halvány rózsaszín szilárd anyag alakjában.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,20 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,83 (t, 1H, J = 7,4, 10,0 Hz), 6,75 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,28 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,87 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,51-1,29 (m, 4H). TS számított: 282,1; TS (M-1): 281,1.

98. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-7-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E6 képletű vegyület)

0,86 g (2,00 mmól) P60 vegyület 50 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 94 mg (1,50 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg bróm-krezolzöldet és 0,63 g (10,00 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldattal kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 5 % dietil-étert tartalmazó diklór-metánt használva. 0,32 g (57 %) E6 racém vegyületet kapunk halványsárga szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,21 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,73 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,29 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,87 (s, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,50-1,22 (m, 4H). TS számított: 282,1; TS (M-1): 281,1.

99. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-8-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E7 képletű vegyület)

0,15 g (2,00 mmól) P61 vegyület 30 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 45 mg (0,73 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg brómrezolzöldet és 0,29 g (4,65 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán

át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 5 % dietil-étert tartalmazó diklór-metánt használva. 0,15 g (54 %) E7 racém vegyületet kapunk halványsárga szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9,29 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,65 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,36 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,42-1,21 (m, 5H). TS számított: 296,1; TS (M-1): 295,1.

100. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E8 képletű vegyület)

0,25 g (0,54 mmól) P62 vegyület 20 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 25 mg (0,41 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg brómrezolzöldet és 0,17 g (2,70 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 5 % dietil-étert tartalmazó diklór-metánt használva. Ezt követően HPLC-vel tisztítjuk tovább a kívánt vegyületet (YMC ODS-A 0,46 x 5 cm oszlop, 5-95 %, gradiens: 0,1 % TFA/víz és 0,1 % TFA/acetonitril; 3 ml/perc; 214 nm). 35 mg (21 %) E8

racém vegyületet kapunk halvány rózsaszín szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,21 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,75 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,49-6,46 (m, 2H), 6,47 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,7$ Hz), 4,93 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,78-1,40 (m, 5H), 1,35-1,26 (m, 1H), 1,20-1,07 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 2H). TS számított: 310,2; TS (M-1): 309,2.

101. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-8-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E9 képletű vegyület)

0,12 g (0,26 mmól) P63 vegyület 15 ml vízmentes metanolban készült oldathoz hozzáadunk 12 mg (0,20 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg brómrezolzöldet és 0,08 g (1,30 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldattal kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 40 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 37 mg (45 %) E9 racém vegyületet kapunk halványsárga szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6): 8,25 (széles s, 1H), 7,90 (széles s, 1H), 7,32 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 2,7$ Hz), 6,30 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,24 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,94 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 3,74 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 1H). TS számított: 312,2; TS (M-1): 311,2.

102. példa(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-11,11-dimetil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E10 képletű vegyület)

40 mg (0,09 mmól) P64 vegyület 10 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 45 mg (0,73 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg brómrezolizöldet és 27 mg (0,43 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot kromatotronon (1 mm-es lemez) kromatografáljuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 16 mg (59 %) E10 racém vegyületet kapunk halvány rózsaszín szilárd anyag alakjában. ¹H-NMR (aceton-d₆): 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 6,60 (dd, 1H, J = 3,1, 8,6 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 3,04-2,98 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,53 (s, 3H).

TS számított: 310,2; TS (M-1): 309,2.

103. példa(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6hidroxi-11,11-dietil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E11 képletű vegyület)

0,21 g (0,57 mmól) P65 vegyület 10 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 31 mg (0,48 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot

50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg brómrezolizöldet és 150 mg (2,40 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot kromatotronon (2 mm-es lemez) kromatografáljuk, eluensként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 50 mg (26 %) E11 racém vegyületet kapunk halvány rózsaszín szilárd anyag alakjában. ¹H-NMR (MeOD): 7,20 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,75 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 2,7, 8,2 Hz), 4,70 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 3,20 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 2,92-2,83 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,49-1,20 (m, 5H), 1,05-0,95 (m, 4H), 0,50 (t, 3H, J = 8,8 Hz). TS számított: 338,2; TS (M-1): 337,2.

104. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán

(E12 képletű vegyület)

0,40 g (1,00 mmól) P66 vegyület 20 ml vízmentes metanolban készült oldatához hozzáadunk 47 mg (0,75 mmól) p-toluolszulfonsavat, és a kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűtött reakciótermékhez hozzáadunk 10 mg bróm-krezolizöldet és 0,31 g (5,00 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk cseppenként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. A színváltozás után egy órán át kevertetjük a reakciókeveréket, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával

val kioltjuk, etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 40 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 0,15 g (51 %) E12 racém vegyületet kapunk halványvörös szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,33 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,85-6,82 (m, 3H), 6,72-6,66 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,05 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 3,79 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H). TS számított: 296,1; TS ($M+1$): 295,1.

105.példa

(+)-2-(4-Hidroxi-3-metil-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E13 képletű vegyület)

0,51 g (1,10 mmól) P67 vegyület 15 ml vízmentes metanolban készült oldatán nitrogéngázt átbuborékolatva az oxigént kiüzzük, és az oldathoz hozzáadunk 0,17 g (0,86 mmól) p-toluolszulfonsavat. Az oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át nitrogéngáz alatt. Az oldathoz hozzáadunk kb. 1 mg bróm-krezolzöldet és 0,35 g (5,50 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk adagonként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín megmarad. Miután kék színre való spontán átváltozást már nem tapasztalunk, a reakciókeveréket megoszlatjuk dietil-éter és kálium-nátrium-tartarát telített vizes oldata között. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felet szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 3 % dietil-étert tartalmazó metilén-kloridot használva. 0,11 g (34 %) terméket kapunk, ami a cisz/transz sztereoiszomerek 3:2 arányú keveréke. C18 fordított fázisú oszlopon kromatografáljuk a terméket, a grádiens elúcióhoz 0,1 %

trifluor-ecetsavat (TFA) tartalmazó acetonitril/víz elegyet használva. 10 mg (3 %) cisz-helyzetben fuzionált E13 vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9,30 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,47 (dd, 1H, $J = 2,7$ Hz), 4,95 (s, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,65-1,24 (m, 5H). TS számított: 296,3; TS (M-1): 295,1.

106. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-3-metil-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E14 képletű vegyület)

A transz helyzetben fuzionált terméket tartalmazó sávot újra kromatografáljuk C18 fordított fázisú oszlopon, eluensként acetonitril/víz, 40:60 elegyet használva. 8,2 mg (2 %) transz helyzetben fuzionált E14 képletű vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9,05 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,74 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,62-6,55 (m, 2H), 6,47 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,2$ Hz), 4,13 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 2,95 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,70-1,40 (m, 4H), 1,17 (m, 1H).

107. példa

(+)-2-(2-metil-4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E15 képletű vegyület)

0,31 g (0,70 mmól) P68 vegyület 15 ml vízmentes metanolban készült oldatán nitrogéngázt átbuborékolatva az oxigént kiűzzük, és az oldathoz hozzáadunk 0,10 g (0,52 mmól) p-toluolszulfonsavat. Az oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át nitrogéngáz alatt. Az oldathoz hozzáadunk kb. 1 mg bróm-kreozöldet és 0,22 g (3,5 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet. Hidrogén-klorid gázzal telített metanolt adunk adagonként a reakciókeverékhez, amíg a sárga szín

megmarad. Miután kék színre való spontán átváltozást már nem tapasztalunk, a reakciókeveréket megoszlatjuk dietil-éter és kálium-nátrium-tartarát telített vizes oldata között. A szerves fázist vízmentes nárium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 3 % dietil-étert tartalmazó metilén-kloridot használva. 0,07 g nyers terméket kapunk, amit C18 fordított fázisú oszlopon kromatografálunk 0,1 %

TFA-t tartalmazó acetonitril/víz grádiens elúciót alkalmazva. Fagyasztva szárítás után 17 mg (8 %) E15 képletű racém vegyületet kapunk vörös gumyszerű anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 9,21 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,60 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 6,56 (s, 2H), 6,47 (dd, 2H, $J = 7,6, 2,8$ Hz), 5,04 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,164-1,18 (m, 5H).

108. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán

(E16 képletű vegyület)

0,81 g (1,58 mmól) P77 vegyület és 6,3 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (6,32 mmól) tetrabutil-ammonium-fluorid tetrahidrofurános oldat 20 ml THF-ben készült oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percen át, majd 7 ml 1 normál sósavat adunk hozzá és a kevertetést 5 percen át folytatjuk. Etil-acetátot adva a reakciókeverékhez, hidrogén-karbonát telített oldattal és sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használva. A kapott anyagot 10 ml metanolban oldjuk, hozzáadunk 60 mg 5 %-os palládium/szén katalizátort és 0,13 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (0,25 mmól) ammónia metanolos oldatot és hidrogéngáz alatt (ballonból) szobahőmérsékleten keveretjük a reakciókeveréket. A keveréket celiten átszűrjük,

csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % dietil-étert tartalmazó diklór-metánt használunk. 40 mg (10 %) E16 képletű racém vegyületet kapunk halvány rózsaszín szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): 7,19 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,75 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,62 (m, 2H), 6,47 (dd, 1H, $J = 2,9, 8,8$ Hz), 4,14 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 3,00 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,28 (m, 1H). TS számított: 282; TS (M+1): 283.

109. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E17 képletű vegyület)

110. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E18 képletű vegyület)

0,40 g (1,01 mmól) P79 vegyület és 1,1 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (1,10 mmól) tetrabutil-ammonium-fluorid tetrahidrofurános oldat 5 ml THF-ben készült oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percen át, majd 5 ml 1 normál sósavat adunk hozzá és a kevertetés 5 percen át folytatjuk. Etil-acetát hozzáadása után hidrogén-karbonát telített oldatával és sóoldattal mossuk a keveréket, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 10 ml metanolban oldjuk, az oldathoz hozzáadunk 0,26 ml 2,0 mól/l (0,52 mmól) ammónia metanolos oldatot és 30 mg 5 %-os palládium/szén katalizátort és a keveréket hidrogéngáz alatt (ballonból) szobahőmérsékleten kevertetjük egy éjszakán át. A keveréket celitrétegen átszűrjük, csökkentett nyomáson bepároljuk és „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 2 % dietil-étert tartalmazó diklór-

-metánt használva. A 109. és a 110. példa vegyületeit (E17 és E18) halvány rózsaszín hab alakjában kapjuk meg.

E17 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,41 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,73 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 5,02 (s, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 3H). TS számított: 266,2; TS (M-1): 265,2.

E18 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,42 (s, 1H), 7,22 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 7,04 (t, 1H, $J = 7,4, 7,9$ Hz), 6,86 (t, 1H, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 6,76-6,73 (m, 3H), 4,25 (d, 1H, $J = 11,00$ Hz), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,68-1,22 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H). TS számított: 266,2; TS (M-1): 265,2.

111. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-7-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E19 képletű vegyület)

112. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-7-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E20 képletű vegyület)

0,42 g (0,78 mmól) P80 vegyület és 1,6 ml 1,0 mól/l koncentrációjú (1,63 mmól) tetrabutil-ammonium-fluorid tetrahydrofurános oldat 20 ml THF-ben készült oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percen át, majd 7 ml 1 normál sósavat adunk hozzá és a kevertetést 5 percen át folytatjuk. Etil-acetátot adva a reakciókeverékhez, hidrogén-karbonát telített oldattal és sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használva. A kapott anyagot 10 ml metanolban oldjuk, hozzáadunk

60 mg 5 %-os palládium/szén katalizátort és a keveréket hidrogéngáz alatt (ballonból) szobahőmérsékleten kevertetjük egy éjszakán át. A keveréket celitrétegen átszűrjük, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot „flash”-

-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használva. a 111. és 112. példa vegyületeit (E19, illetve E20) halvány rózsaszín szilárd anyag alakjában kapjuk meg.

E19 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): 7,24 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,77 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 6,56 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,92 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,59-1,28 (m, 3H). TS számított: 296,1; TS (M-1): 295,1.

E20 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): 7,22 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,17 (10,9 Hz), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,56-1,45 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 1H). TS számított: 296,1; TS (M-1): 295,1.

113. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklohexil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán

(E21 képletű vegyület)

380 mg (1,30 mmól) P86 vegyület 17 ml metanolban készült oldatához hozzáadunk 0,323 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (0,65 mmól) metanos ammónia-oldatot és 225 mg 5 %-os palládium/szén katalizátort. A reakciókeveréket hidrogéngáz alatt (ballonból) szobahőmérsékleten rázatjuk egy éjszakán át. A keveréket celiten átszűrve, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a gradiens elúcióhoz 25-45 % etil-acetát/hexán elegyet használva. 190 mg (50 %) E21 racém vegyületet kapunk halvány rózsaszín szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,30 (s, 1H),

8,77 (s, 1H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,73 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,67 (látszólagos d, 1H, $J = 2,35$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 8,60$ Hz), 6,49 (látszólagos dd, 1H, $J = 9,00, 2,74$ Hz), 4,99 (s, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 2,24-2,28 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,33-1,39 (m, 1H), 0,90-1,10 (m, 4H). MS (IS) m/e: 295 (M-1).

114. példa

(+)-2-(4-Metoxi-fenil)-6-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán

(E22 képletű vegyület)

Lásd a 81. példát.

115. példa

(+)-2-(4-Metoxi-fenil)-6-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán

(E23 képletű vegyület)

Lásd a 82. példát.

116. példa

(+)-2-(4-Amino-karbonil-fenil)-6-amino-karbonil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E24 képletű vegyület)

0,038 g (0,07 mmól) P88 vegyület, és 0,003 g (0,0035 mmól) palládium(II)-bisz(trifenil-foszfín)-diklorid 1 ml DMSO és 0,25 ml hexametil-diszilazán elegyében készült kevertetett oldatát légköri nyomású szén-monoxiddal takarjuk és 80°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A szobahőmérsékletre hűlt reakciókeverékhez nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatát adjuk, és etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, vízzel (2x) és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, sárga szilárd anyagot nyerve. A kapott terméket szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz 0-50-80 % etil-

-acetát/hexán elegyeket használva. 0,11 g (47 %) E24 képletű racém vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,85 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,54 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,0$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,10 (széles s, 2H), 5,80 (széles s, 2H), 5,24 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 3,57 (széles t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 2,68 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,34 (m, 1H).

117. példa

(+)-2-(4-Amino-karbonil-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E25 képletű vegyület)

0,052 g (0,126 mmól) P87 vegyület és 0,005 g (0,006 mmól) palládium(II)-bisz(trifenil-foszfín)-diklorid 1 ml DMSO és 0,25 ml hexametil-diszilazán elegyében készült, kevertetett oldatát légköri nyomású szén-monoxiddal takarjuk és 80°C hőmérsékleten melegítjük 16 órán át. A szobahőmérsékletre hűlt reakciókeverékhez nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatát adjuk, és etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, vízzel (2x) és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, sárga szilárd anyagot nyerve. A kapott terméket szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz 0-50-80 % etil-acetát/hexán elegyeket használva. 0,22 g (47 %) E25 képletű racém vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,83 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,54 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,60 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,4$ Hz), 5,9-6,2 (széles d, 2H), 5,16 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 3,49 (dt, 1H, $J = 2,0, 7,8$ Hz), 2,62 (dq, 1H, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,42-1,65 (m, 3H), 1,29 (m, 1H).

118. példa

(+)-2-(4-Hidroxi-fenil)-6-amino-karbonil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E26 képletű vegyület)

0,062 g (0,166 mmól) P89 képletű benzil-éter köztesanyag és 0,108 g (0,33 mmól) cézium-karbonát 4 ml DMF-ben készült oldatát 5 percen át kevertetjük, majd 0,089 g (0,249 mmól) N-fenil-triflamidot adunk hozzá, és az oldatot 4 órán át kevertetjük. Nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatának hozzáadása után etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, vízzel (2x) és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, sárga szilárd anyagot nyerve. A kapott terméket szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz 0-10-20 % etil-acetát/hexán elegyeket használva. 0,070 g (84 %) köztesanyagot kapunk, ami két elválaszthatatlan triflát 2:1 arányú keveréke. A kapott triflát és 0,003 g (0,0035 mmól) palládium(II)-bisz(trifenil-foszfin)-diklorid 0,42 ml DMF és 0,12 ml hexametil-diszilazán elegyében készült oldatát légköri nyomású szén-monoxid takaró alatt kevertetjük és 80°C hőmérsékleten tartjuk 16 órán át. A szobahőmérsékletre hűlt reakciókeverékhez nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatát adjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, vízzel (2x) és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, sárga szilárd anyagot nyerve. A kapott terméket szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz 0-50-80 % etil-acetát/hexán elegyeket használva. 0,021 g (37 %) fehér szilárd terméket kapunk, ami a karboxamidok 2:1 arányú elválaszthatatlan keveréke. 0,021 g (0,051 mmól) karboxamid és 0,005 g 10 %-os palládium/szén katalizátor 4 ml THF és 10 ml metanol elegyében készült keverékét 2,7 bar (40 psi) nyomású hidrogéngáz

alatt kevertetjük 4 órán át. A keveréket nitrogéngázzal átszellőztetjük, majd szűrjük. A kívánt E26 és E25 képletű vegyületeket HPLC-vel választjuk szét.

119. példa

(+)-2-(4-Metoxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán

(E27 képletű vegyület)

0,060 g (0,21 mmól) E1 vegyület és 0,044 ml (0,25 mmól) diizopropil-etil-amin 0,1 ml metanol és 1 ml acetonitril elegyében készült oldatát 5 percen át kevertetjük, majd 0,105 ml 2,0 mól/l koncentrációjú (0,21 mmól) trimetil-szilil-diazometán hexános oldatát adjuk hozzá. A reakciókeveréket 16 órán át kevertetjük, majd bepároljuk, halványsárga szilárd terméket nyerve, amit szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítunk, a grádiens elúcióhoz 0-10-20 % etil-acetát/hexán elegyeket használva. 0,009 g (14 %) E22 és 0,021 g (33 %) E27 képletű vegyületet fehér szilárd anyag alakjában, 0,008 g (9 %) E7 képletű vegyületet és 0,018 g (30 %) kiindulási anyagot kapunk.

E27 vegyület $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,38 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,92 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 6,59 (dd, 1H, $J = 3,2, 8,4$ Hz), 5,06 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,83 (s, 3H), 3,46 (dt, 1H, $J = 2,4, 8,0$ Hz), 2,58 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,36-1,70 (m, 4H). TS számított: 296,2; TS (M-1): 295,1.

120. példa

(+)-2-Metil-2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-

benzopirán (E28 képletű vegyület)

60 mg (0,13 mmól) P90 vegyület 6 ml vízmentes metanolban készült oldathoz hozzáadunk 25 mg (0,13 mmól) p-toluolszulfonsavat, és az oldatot nitrogéngáz alatt 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre

hűlt reakciókeveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és 10 g szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a 25 perces elúcióhoz 20-50 % etil-acetát/hexán elegyet használva (40 ml/perc). 30 mg (70 %) E28 képletű vegyületet kapunk sárga szilárd anyag alakjában. HRMS számított: 296,1412; mért: 296,1436 (EI⁺).

121. példa

(+)-2-Etil-2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E29 képletű vegyület)

70 mg (0,15 mmól) P91 vegyület 6 ml vízmentes metanolban készült oldathoz hozzáadunk 29 mg (0,15 mmól) p-toluolszulfonsavat, és az oldatot nitrogéngáz alatt 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűlt reakciókeveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és 10 g szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a 25 perces elúcióhoz 10-40 % etil-acetát/hexán elegyet használva (40 ml/perc). 40 mg (0,13 mmól, 87 %) E29 képletű vegyületet kapunk rózsaszín szilárd anyag alakjában. HRMS számított: 310,1569; mért: 310,1578 (EI⁺).

122. példa

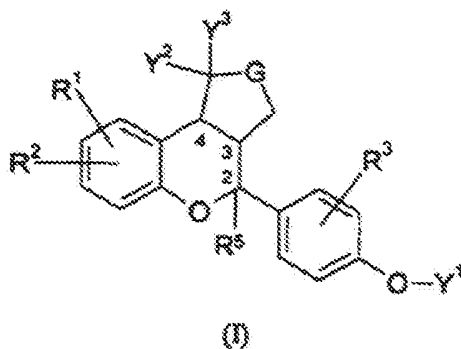
(+)-2-(1-Metil-etil)-2-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán (E30 képletű vegyület)

60 mg (0,13 mmól) P92 vegyület 6 ml vízmentes metanolban készült oldathoz hozzáadunk 25 mg (0,13 mmól) p-toluolszulfonsavat, és az oldatot nitrogéngáz alatt 50°C hőmérsékleten melegítjük 18 órán át. A szobahőmérsékletre hűlt reakciókeveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és 10 g szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk, a 25 perces elúcióhoz 10-40 % etil-acetát/hexán elegyet használva (40 ml/perc). 32 mg (0,1 mmól, 78%) E30 vegyü-

letet kapunk, rózsaszín szilárd anyag alakjában. TS számított: 323,16; TS (M-1):
323,1 (elektronspray, M-1).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek



ahol

R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül -H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, -OH, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom vagy -CF₃-csoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Y^1 , Y^2 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül -H vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

G jelentése -CH₂-, -CH₂-CH₂- vagy -CH₂-CH₂-CH₂- csoport;

vagy ezen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol G jelentése -CH₂- csoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol Y^2 és Y^3 jelentése egyaránt -H.

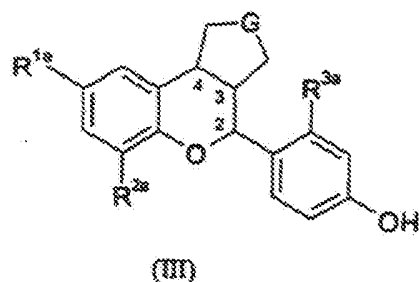
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R^1 és R^2 közül legalább az egyik jelentése -OH csoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése -H.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol Y^1 jelentése -H.

7. A 4. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 és R^2 közül az egyik jelentése -OH csoport, és a másik jelentése -H.

8. A (III) általános képletű vegyületek,



ahol

R^{1a} jelentése -H, -OH vagy -F;

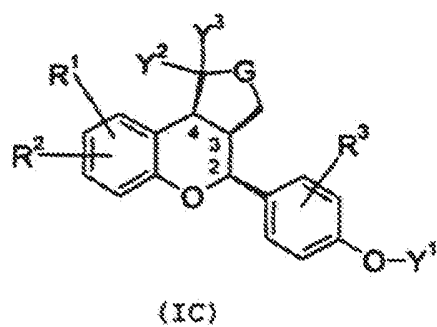
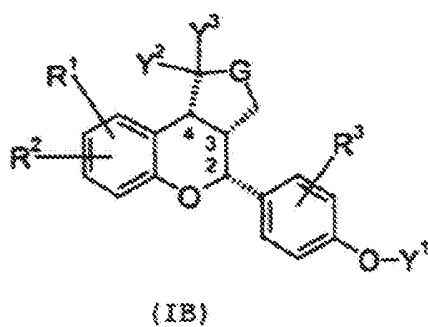
R^{2a} jelentése -H, -CH₃ vagy -OCH₃;

R^{3a} jelentése -H vagy -CH₃;

G jelentése -CH₂-, -CH₂-CH₂- vagy -CH₂-CH₂-CH₂- csoport;

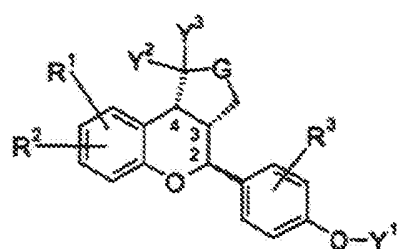
vagy ezen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.

9. Az 1-8 igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol a vegyület az (IB) vagy (IC) általános képlettel rendelkezik

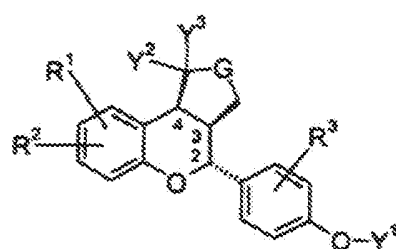


vagy ezen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.

10. Az 1-8 igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol a vegyület az (ID) vagy (IE) általános képlettel rendelkezik



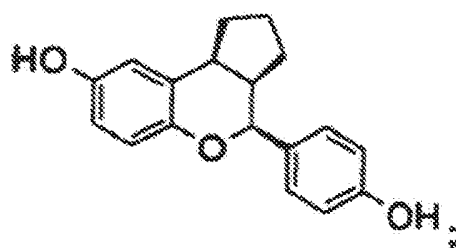
(ID)



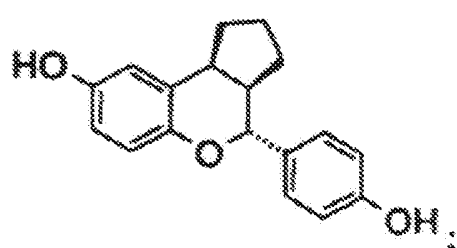
(IE)

vagy ezen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.

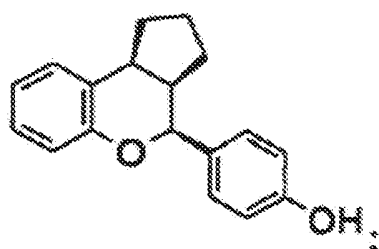
11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az alábbi képlettel rendelkeznek:



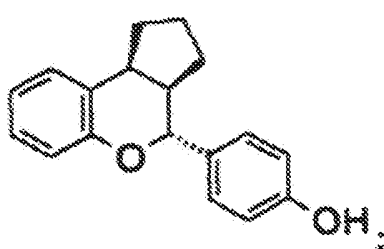
racém



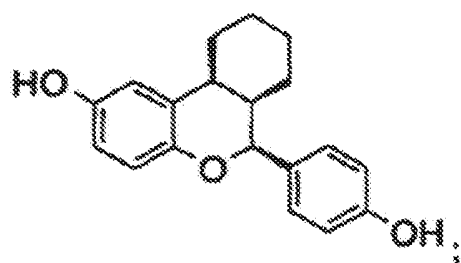
racém



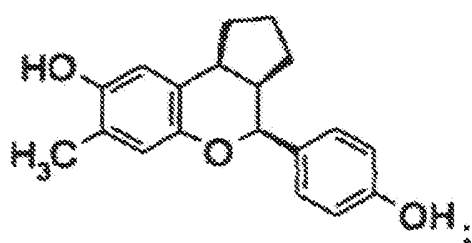
racém



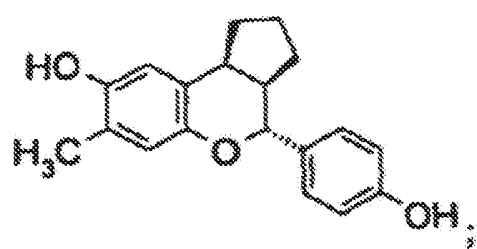
racém



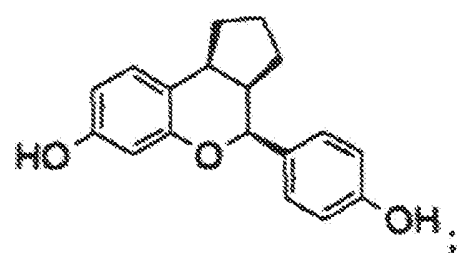
racém



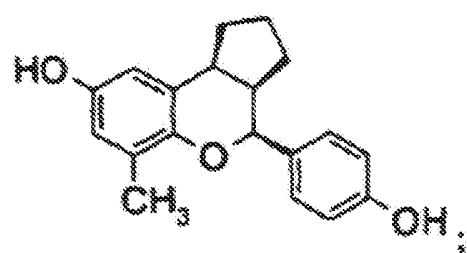
racém



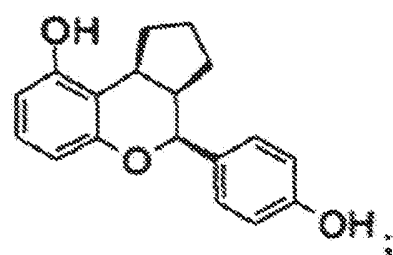
racém



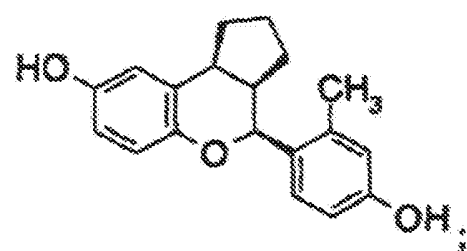
racém



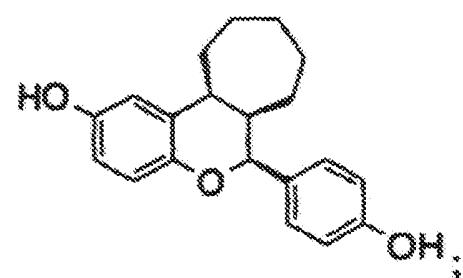
racém



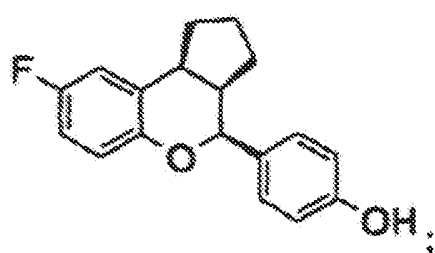
racém



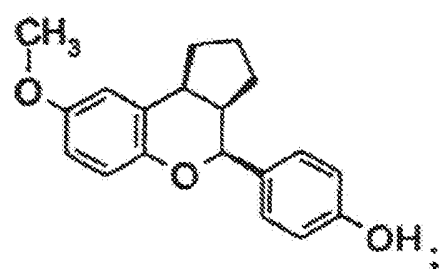
racém



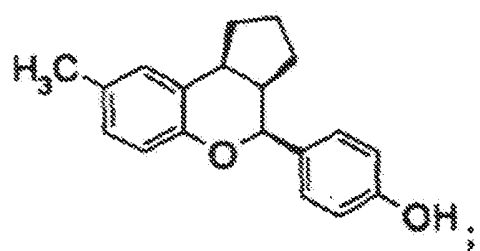
racém



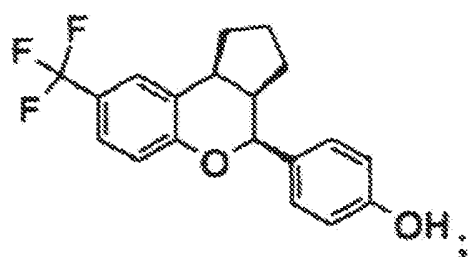
racém



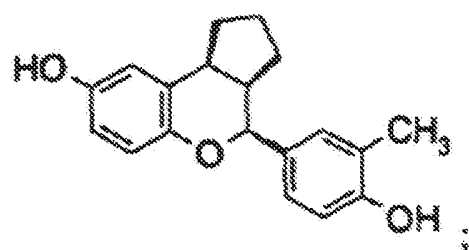
racém



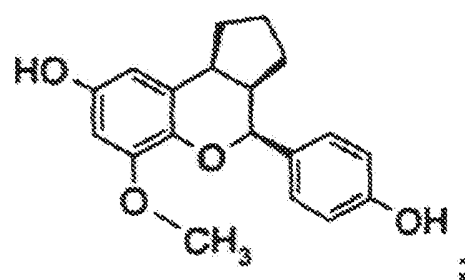
racém



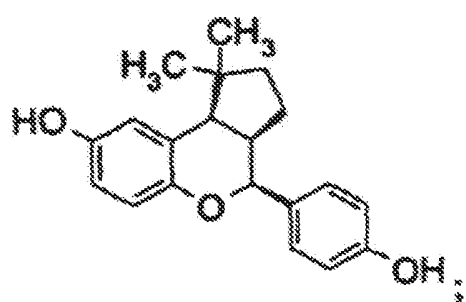
racém



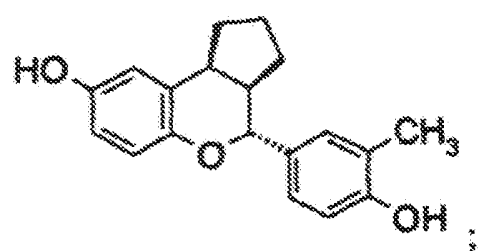
racém



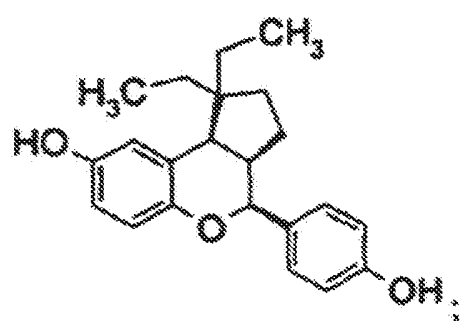
racém



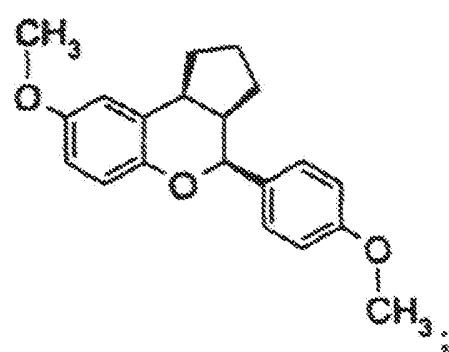
racém



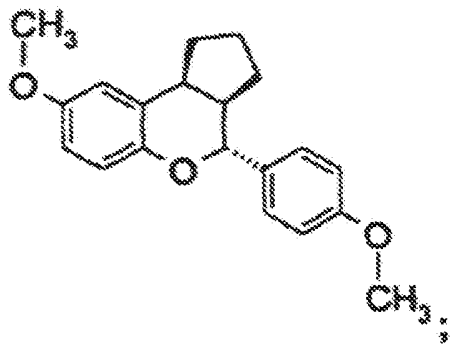
racém



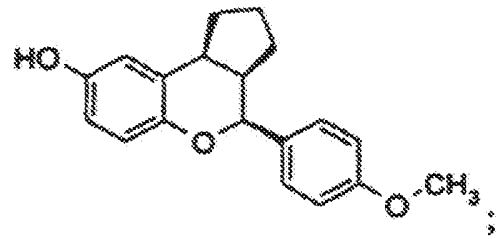
racém



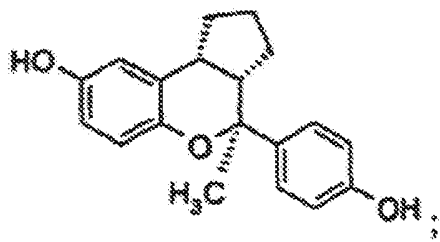
racém



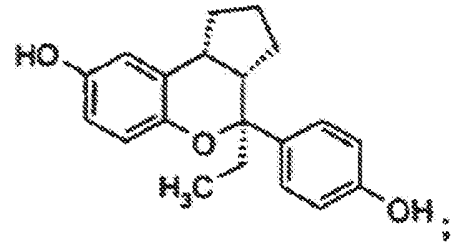
racém



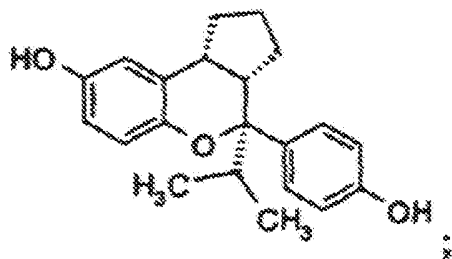
racém



racém



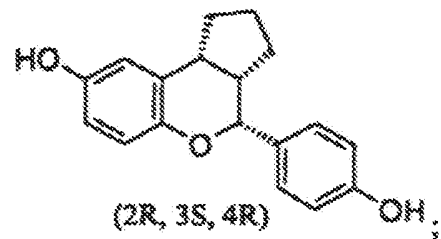
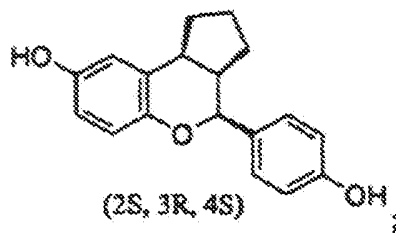
racém



racém

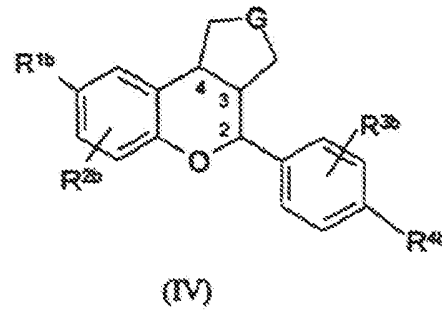
vagy ezen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói vagy enantiomerjei.

12. Az alábbi képlettel rendelkező (I) általános képletű vegyületek



vagy ezen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.

13. A (IV) általános képletű vegyületek



ahol

R^{1b} jelentése amido- vagy hidroxicsoport;

R^{2b} jelentése -H vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

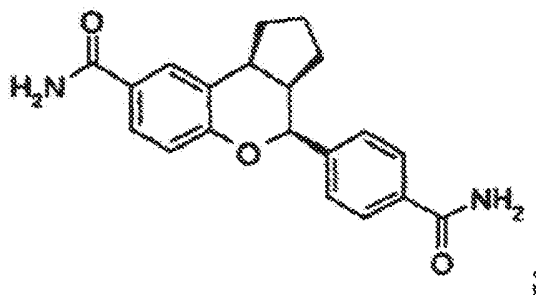
R^{3b} jelentése -H vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{4b} jelentése amido- vagy hidroxicsoport; és

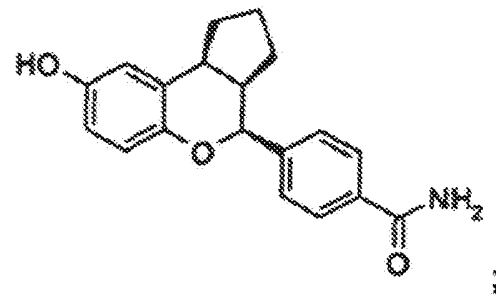
G jelentése $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ vagy $-CH_2-CH_2-CH_2-$ csoport;

vagy ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

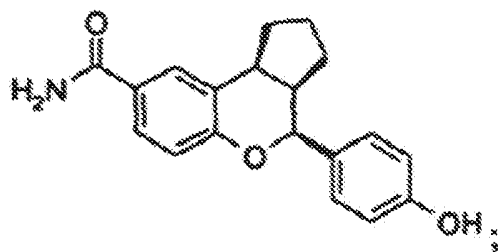
14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az alábbi képlettel rendelkeznek:



racém



racém



racém

vagy ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói vagy enantiomerjei.

15. Valamely, az alábbi csoportból választott vegyület:

- a) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- b) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-trifluometil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- c) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- d) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-fluor-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- e) (6)-2-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- f) (6)-2-(4-hidroxifenil)-7-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- g) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-8-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- h) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-cikloheptil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- i) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-8-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán
- j) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-11,11-dimetil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- k) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-11,11-dietil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- l) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- m) (+)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- n) (6)-2-(2-metil-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- o) (6)-2-(4-hidroxifenil)-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- p) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-7-metil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- q) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciklohexil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- r) (6)-2-(4-metoxifenil)-6-metoxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- s) (6)-2-(4-aminokarbonilfenil)-6-aminokarbonil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- t) (6)-2-(4-aminokarbonilfenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- u) (6)-2-(4-hidroxifenil)-6-aminokarbonil-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- v) (6)-2-(4-metoxifenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- w) (6)-2-metil-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- x) (6)-2-etil-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,
- y) (6)-2-(1-metiletil)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxiciklopentil[c]3,4-dihidro-2H-1-benzopirán,

valamint ezen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.

16. Gyógyászati készítmény, amely egy az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

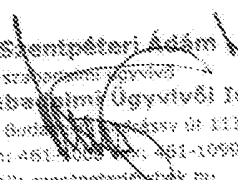
17. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek állati vagy emberi test terápiás kezelésénél történő alkalmazásra.

18. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása ösztrogén receptor béta által közvetített betegségi állapot kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

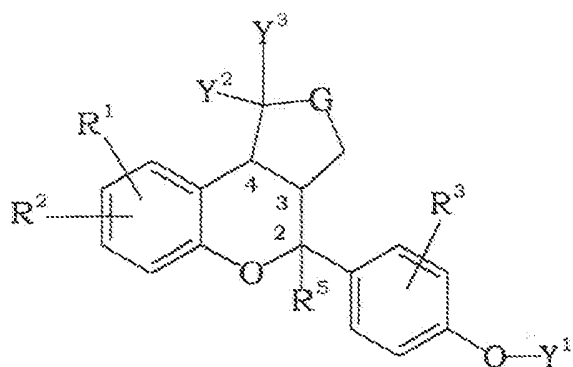
19. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása prosztatatarák kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

20. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása jóindulatú prosztata hiperplázia kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

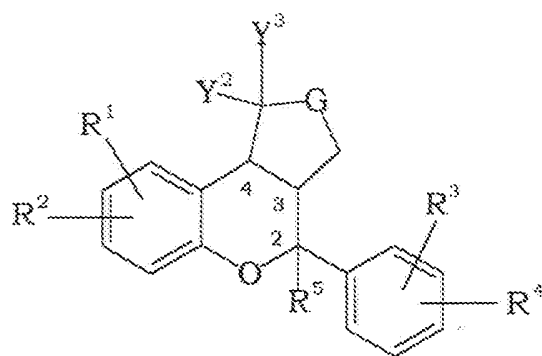
A meghatalmazott.


Dr. Szentpéteri Ádám
Szakgyógyász
SSGK Szabó Almi Ügyvitői Iroda
H-1052 Budapest, Váci utca 113.
Telefon: 461-1000; fax: 461-1000
Email: szentpeteri@sgk.hu

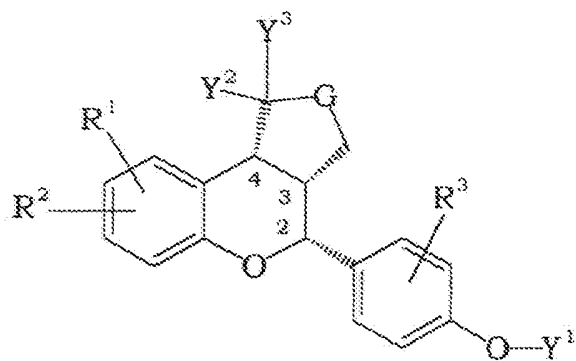
B/



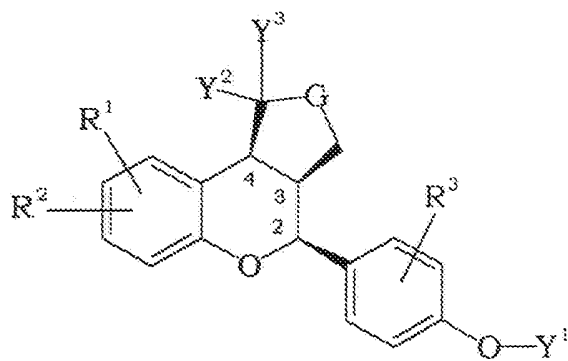
(I)



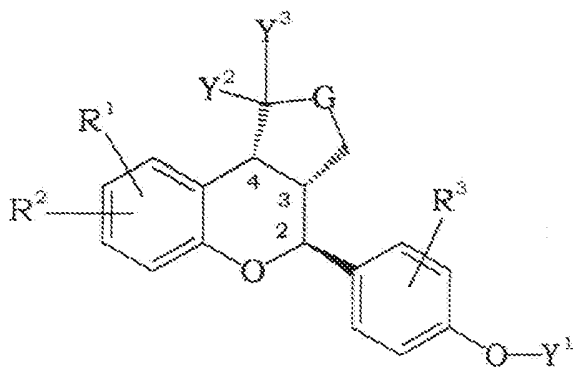
(II)



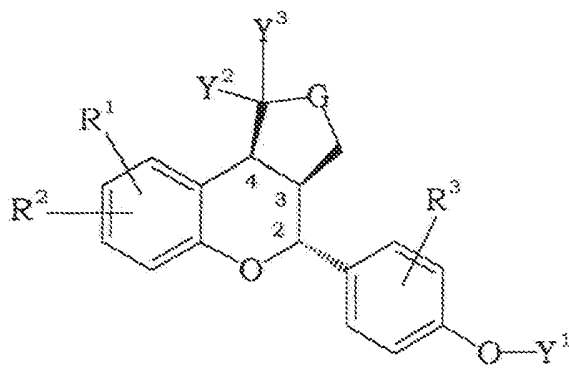
(IB)



(IC)

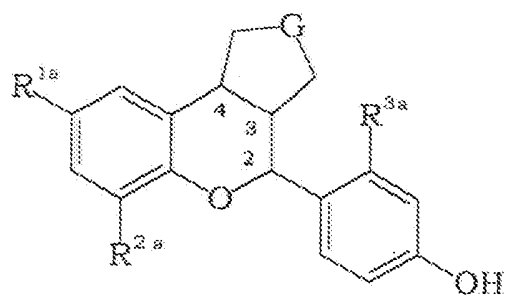


(ID)

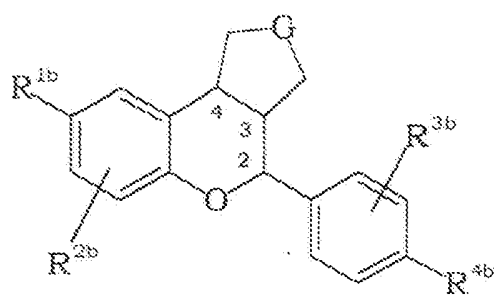


(IE)

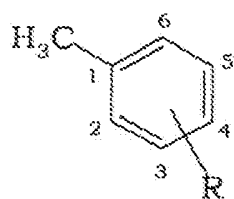
NYOMDAPÉLDÁNY



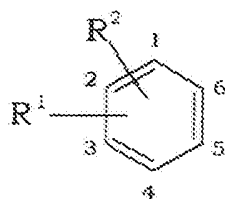
(III)



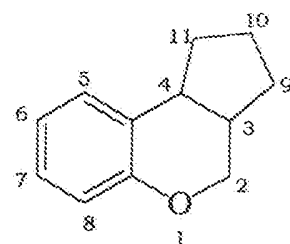
(IV)



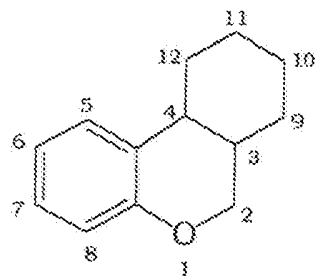
(a)



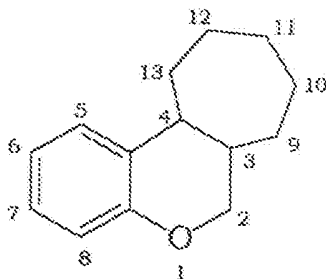
(b)



(c)

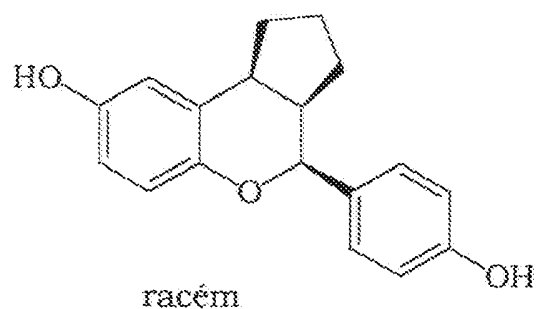


(d)

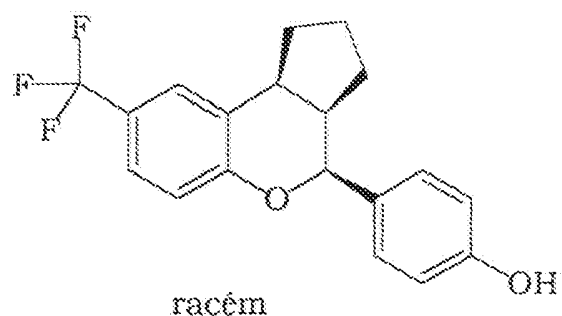


(e)

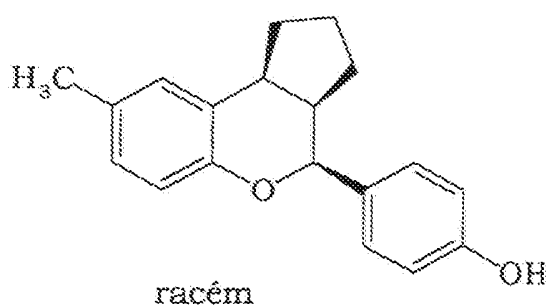
NYOMDAPÉLDÁNY



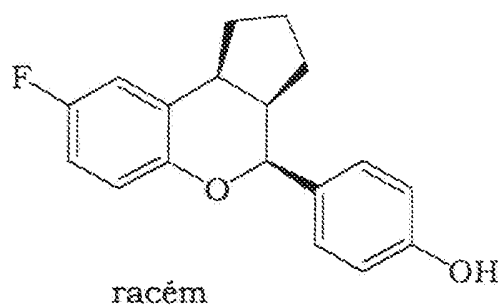
(E1)



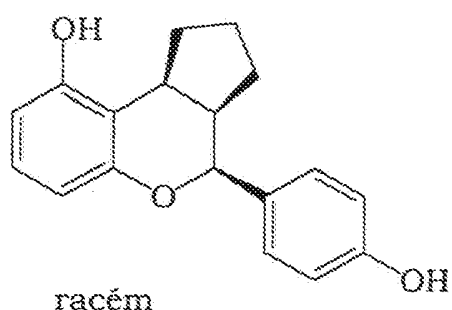
(E2)



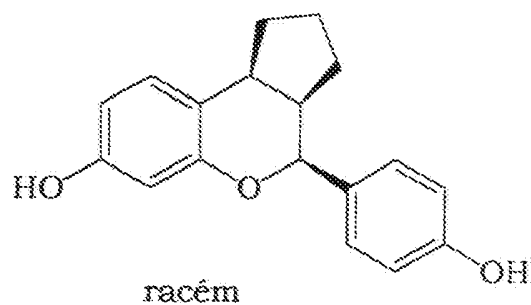
(E3)



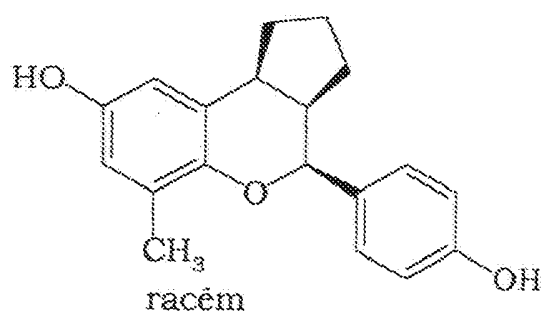
(E4)



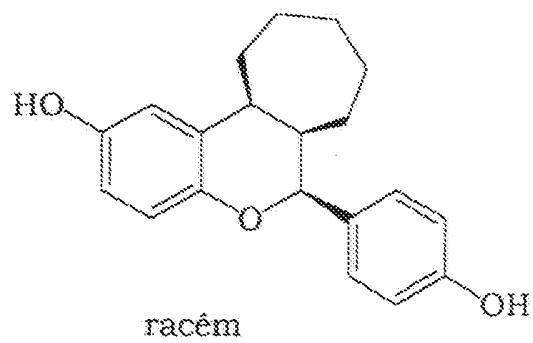
(E5)



(E6)

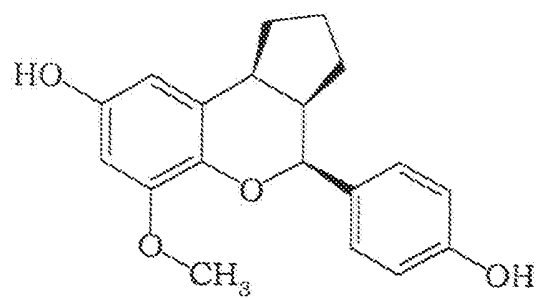


(E7)



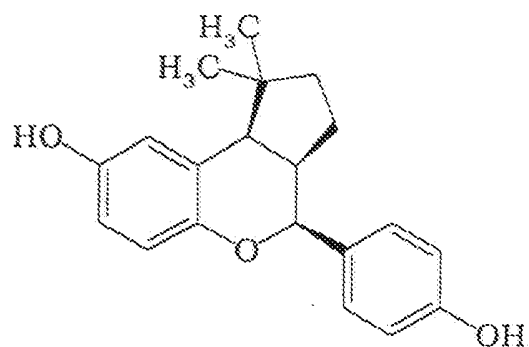
(E8)

NYOMDAPÉLDÁNY



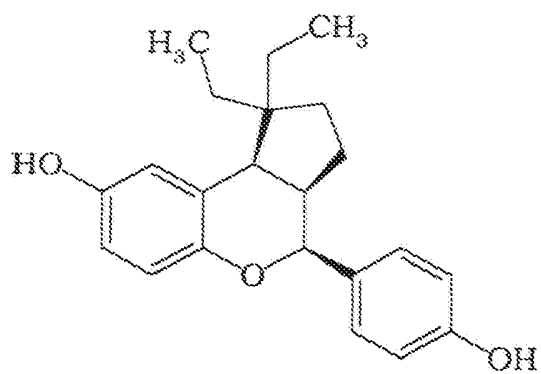
racém

(E9)



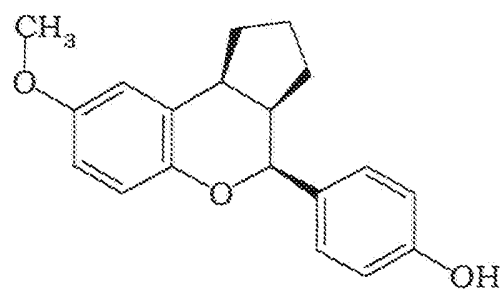
racém

(E10)



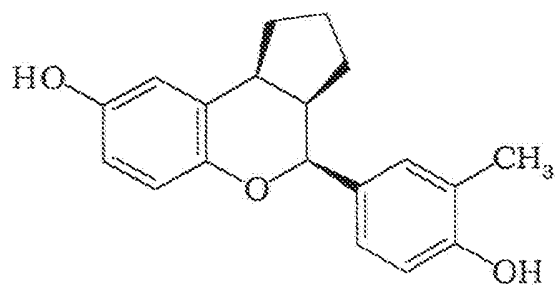
racém

(E11)



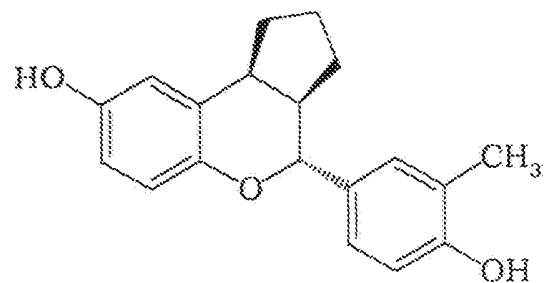
racém

(E12)



racém

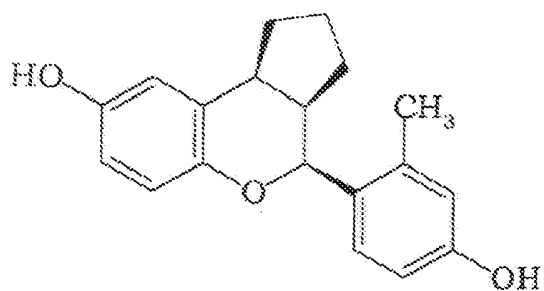
(E13)



racém

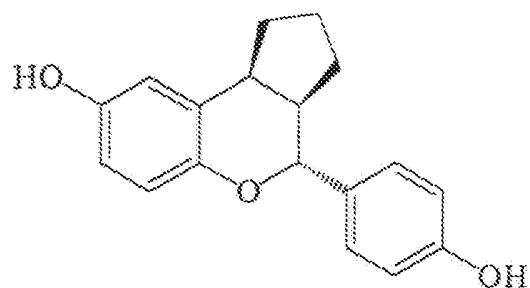
(E14)

NYOMDAPÉLDÁNY



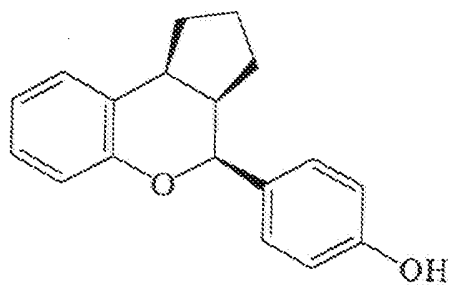
racém

(E15)



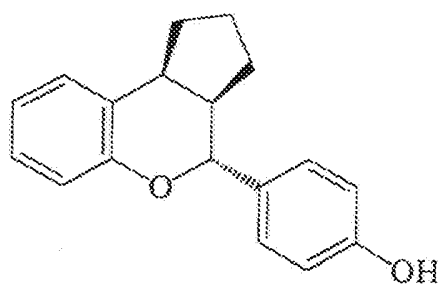
racém

(E16)



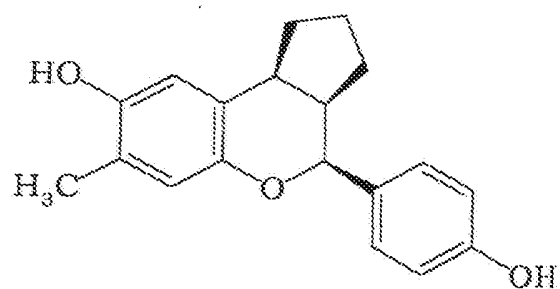
racém

(E17)



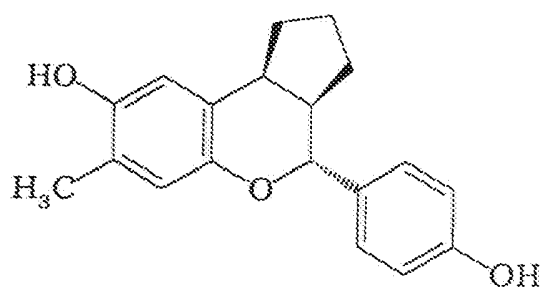
racém

(E18)



racém

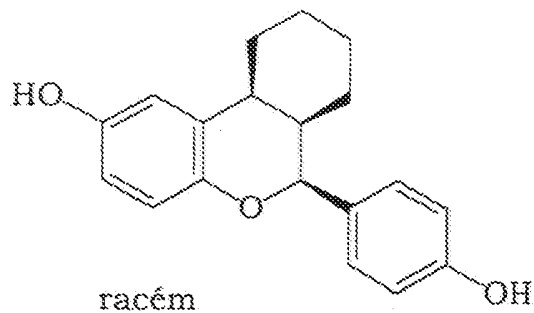
(E19)



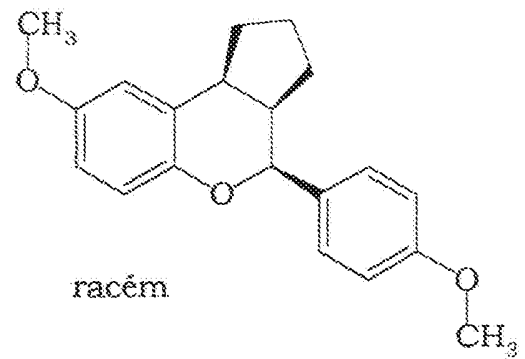
racém

(E20)

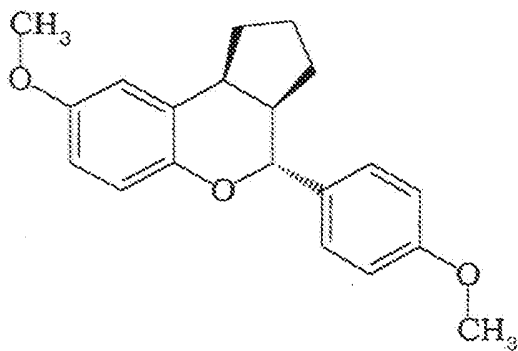
NYOMDAPÉLDÁNY



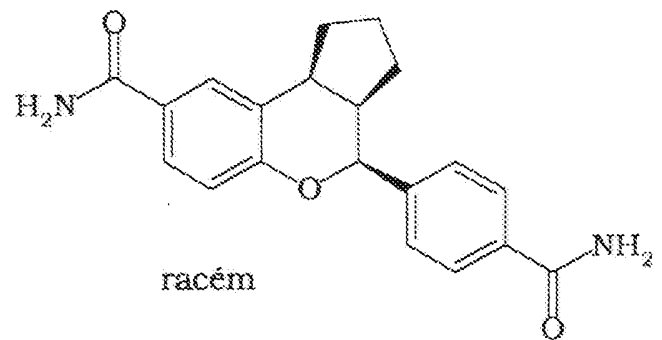
(E21)



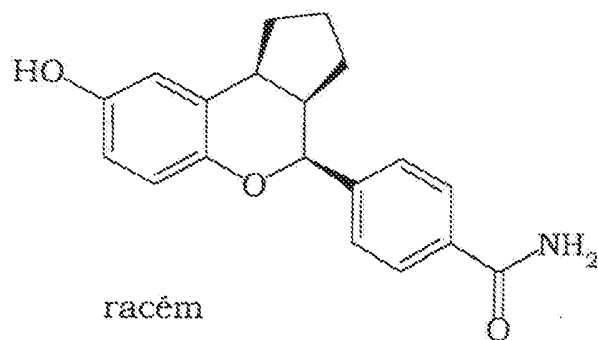
(E22)



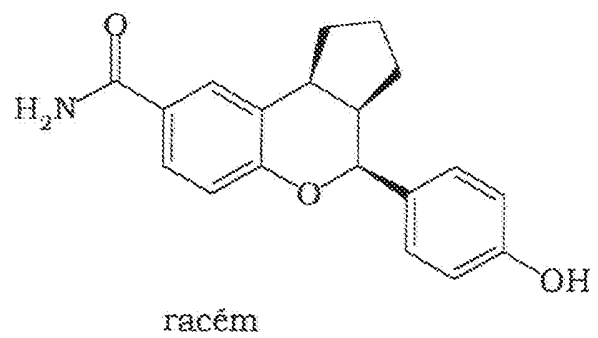
(E23)



(E24)

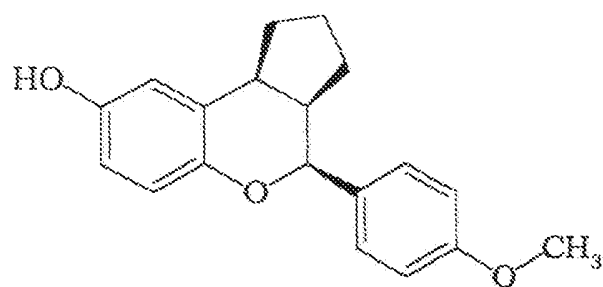


(E25)



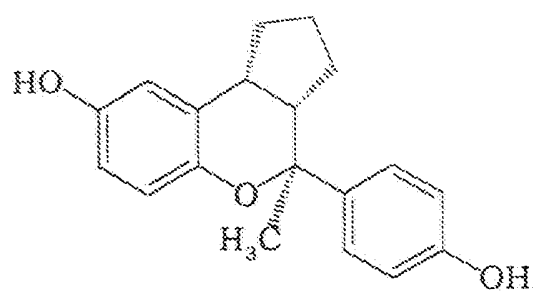
(E26)

NYOMDAPÉLDÁNY



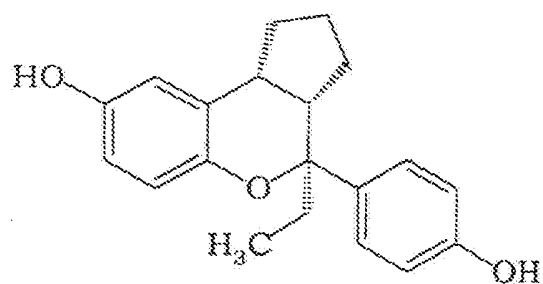
racém

(E27)



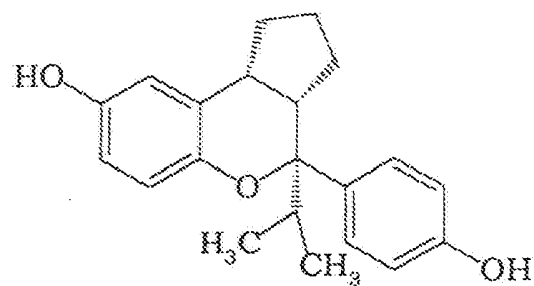
racém

(E28)



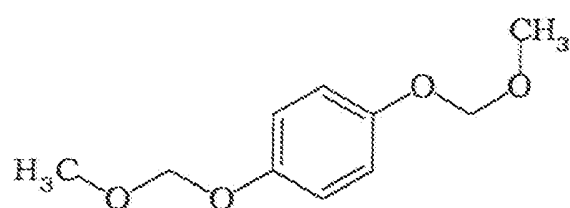
racém

(E29)

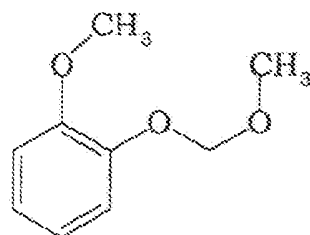


racém

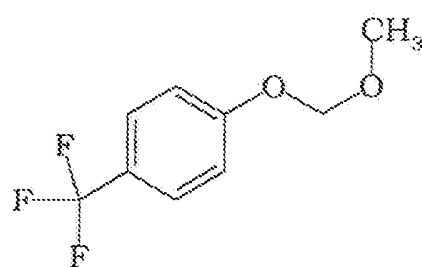
(E30)



P1

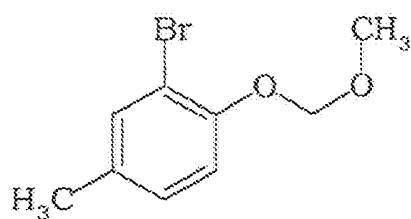


P3

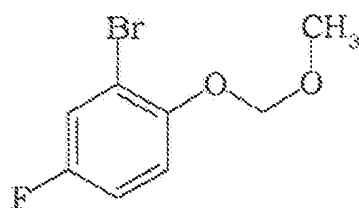


P2

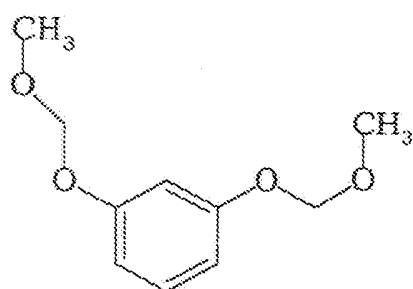
NYOMDAPÉLDÁNY



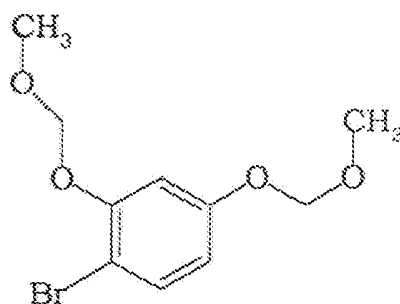
P4



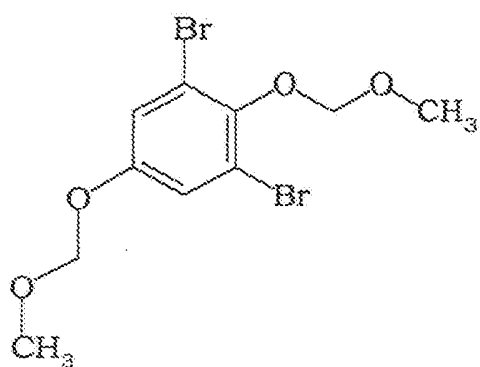
P5



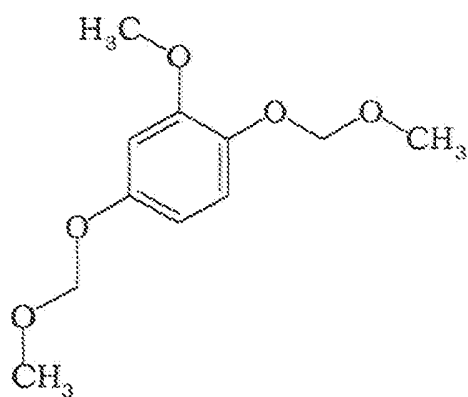
P6



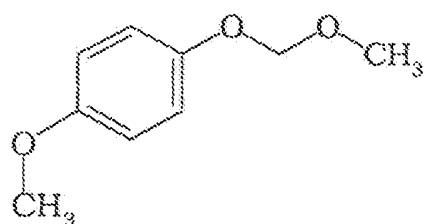
P7



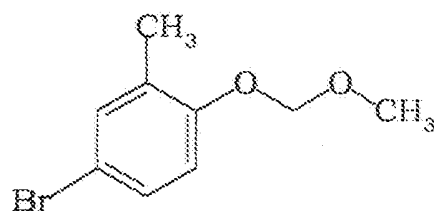
P8



P9

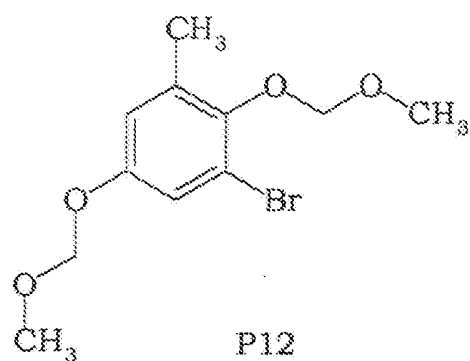


P10

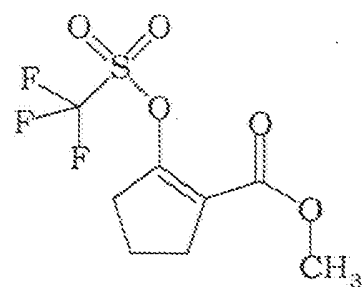


P11

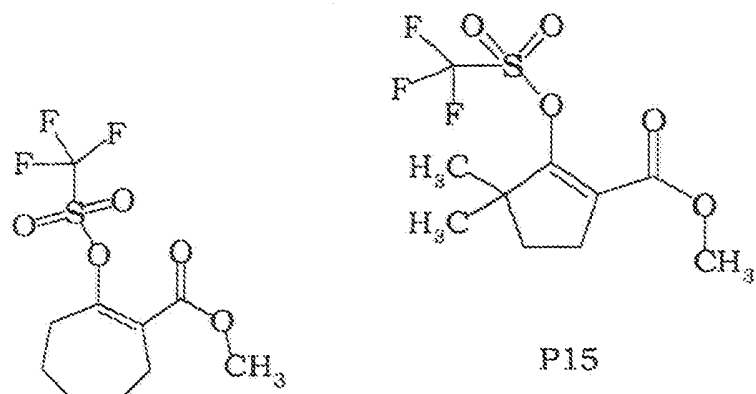
NEZMÓDAPÉLDÁNY



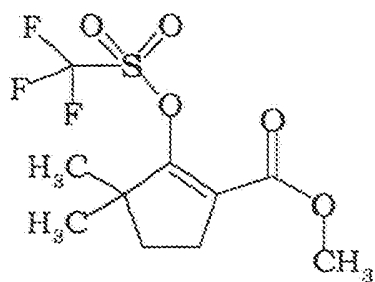
P12



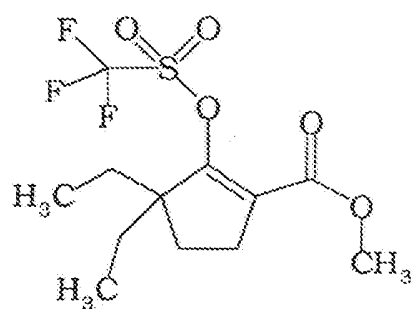
P13



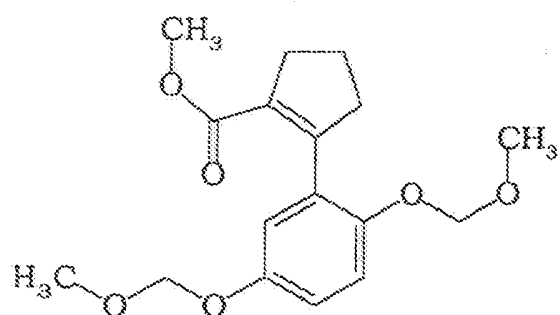
P14



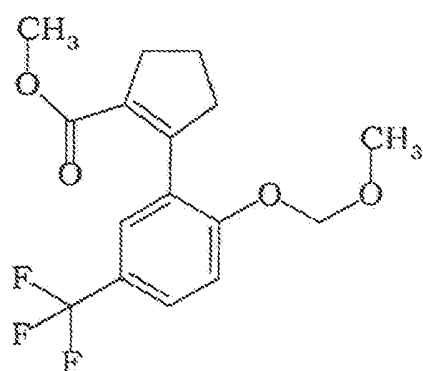
P15



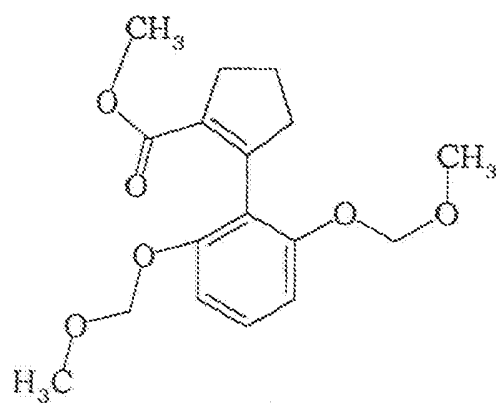
P16



P17

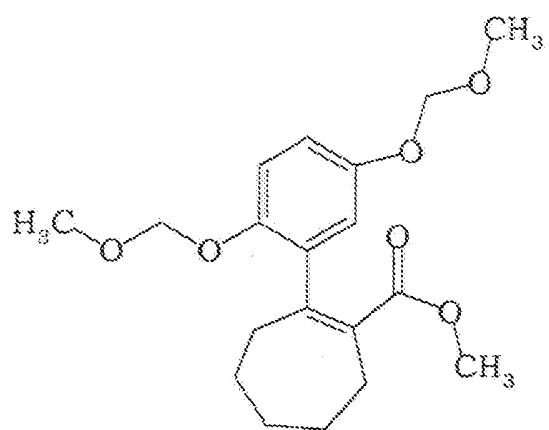


P18

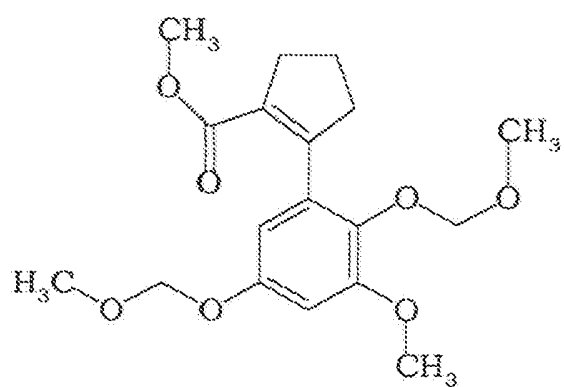


P19

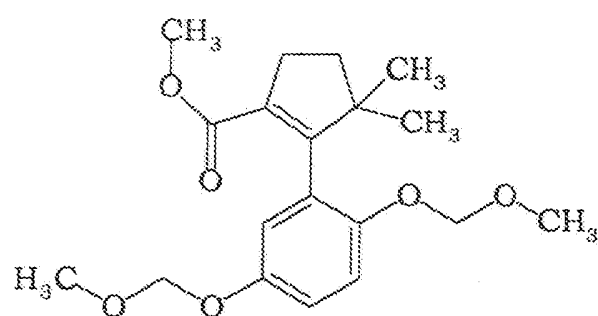
NYOMDAPÉLDÁNY



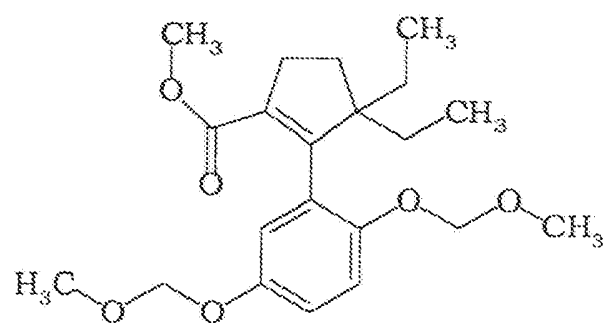
P20



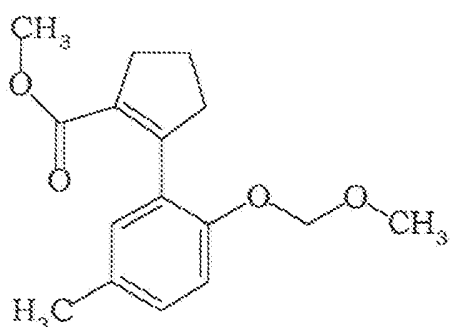
P21



P22

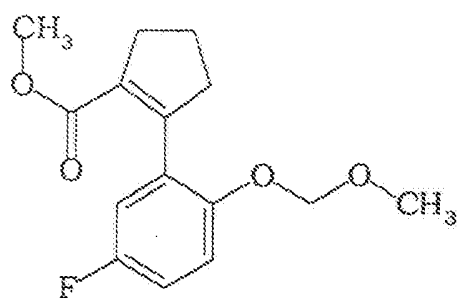


P23

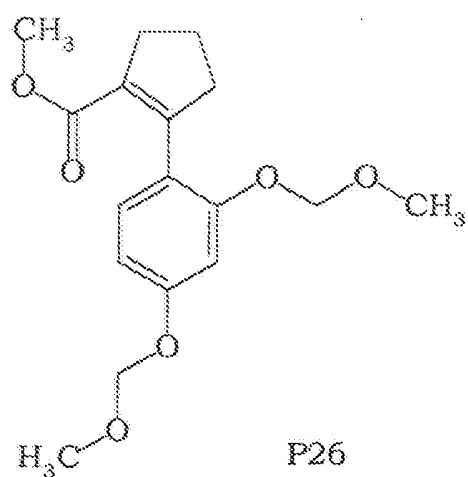


P24

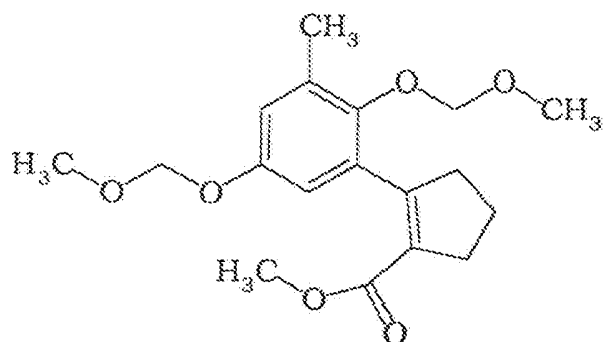
NYOMDAPÉLDÁNY



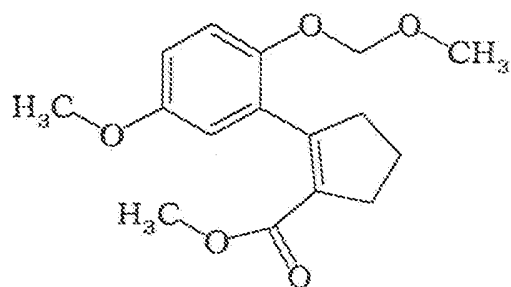
P25



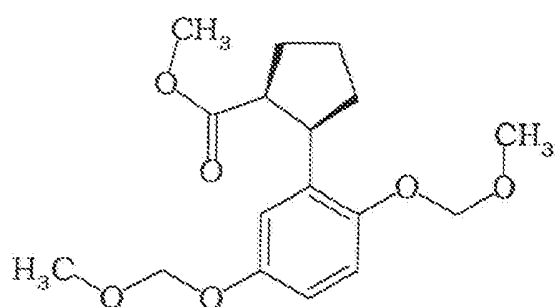
P26



P27

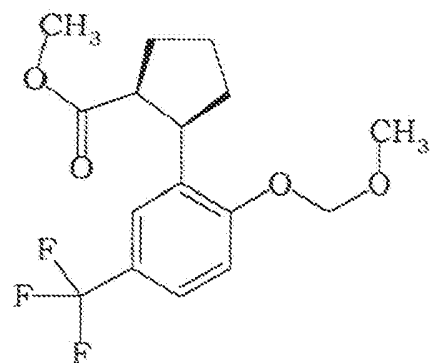


P28



racém

P29

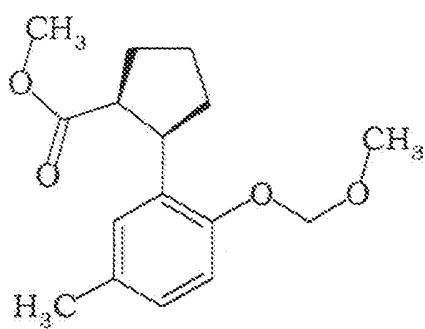


racém

P30

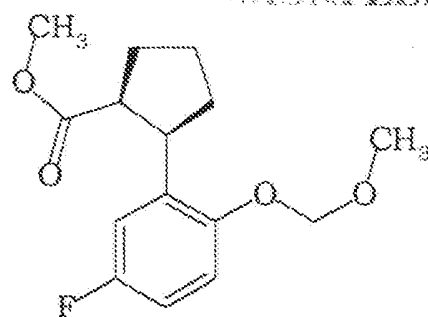
P04 02628

NYOMDAPÉLDÁNY



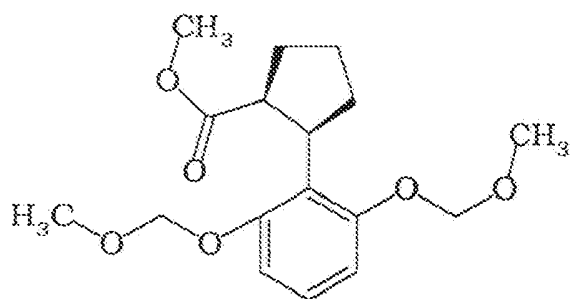
racém

P31



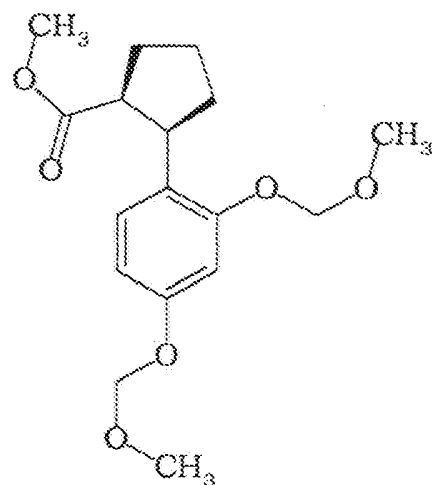
racém

P32



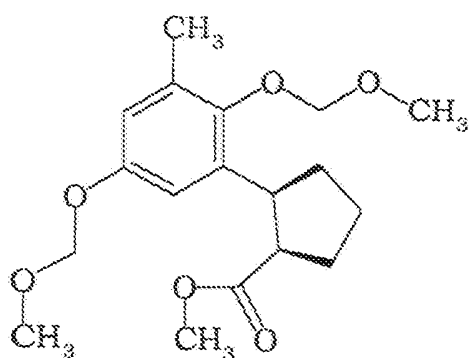
racém

P33



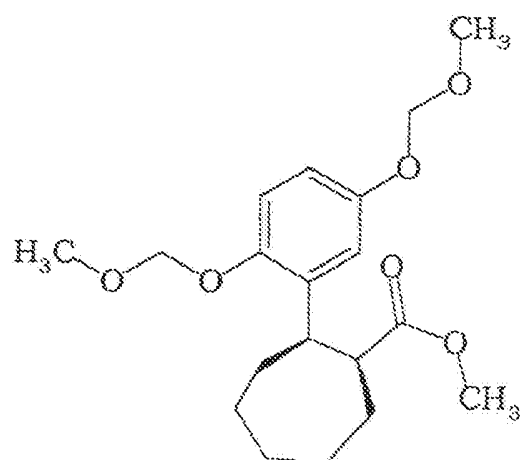
racém

P34



racém

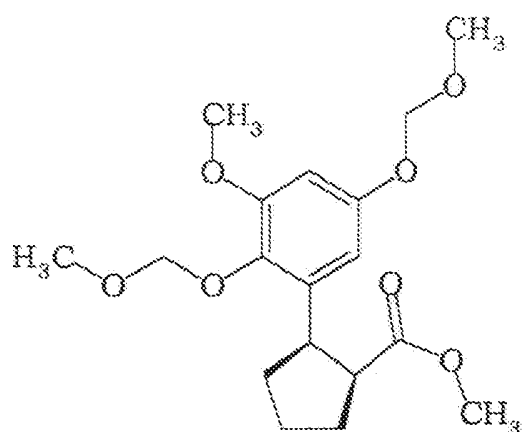
P35



racém

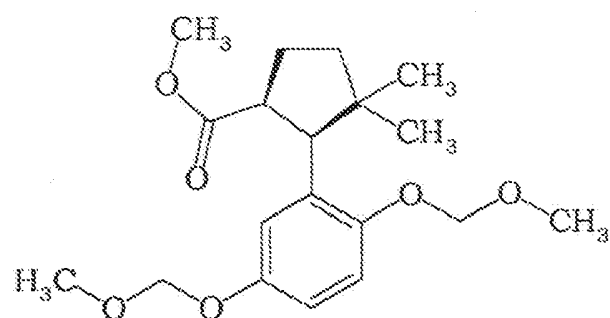
P36

NYOMDAPÉLDÁNY



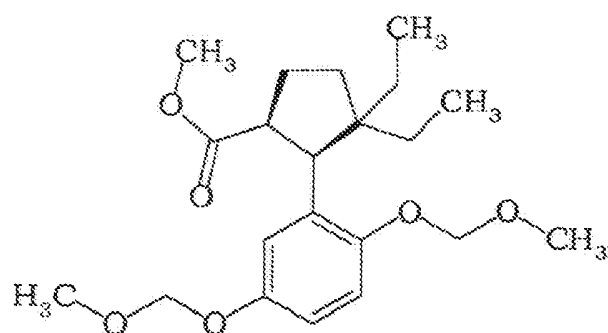
racém

P37



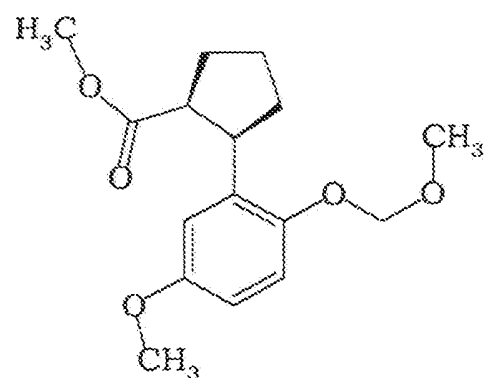
racém

P38



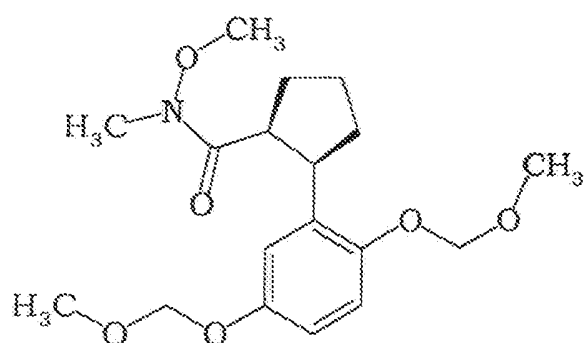
racém

P39



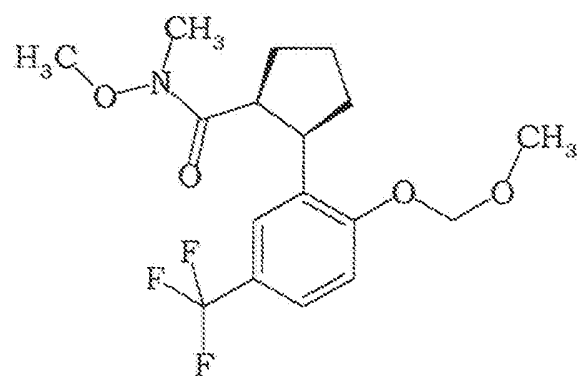
racém

P40



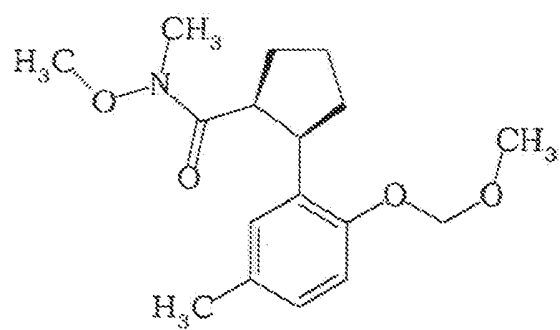
racém

P41



racém

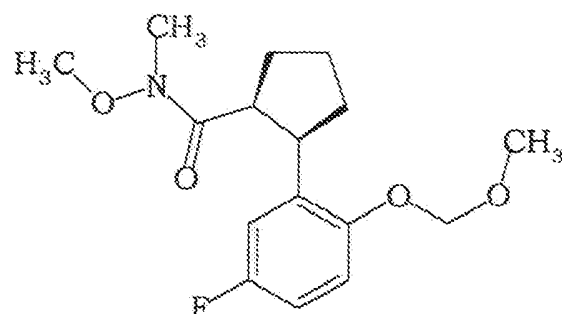
P42



racém

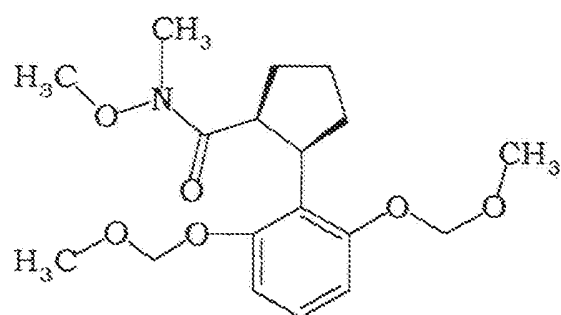
P43

NYOMDAPÉLDÁNY



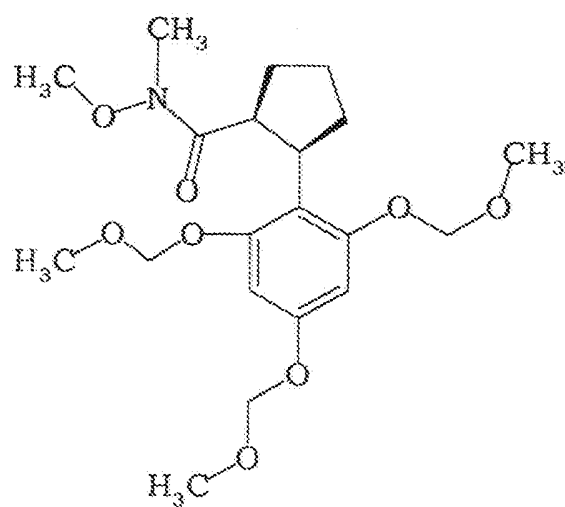
racém

P44



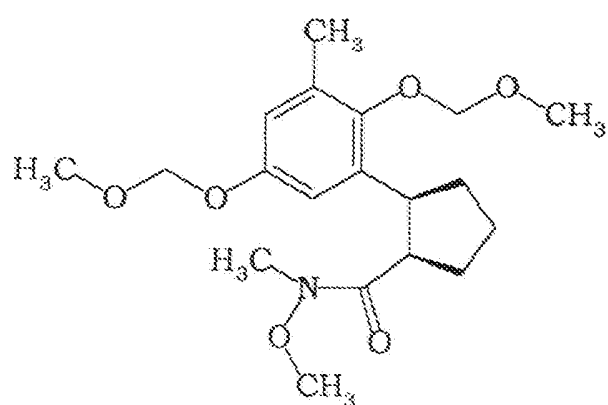
racém

P45



racém

P46

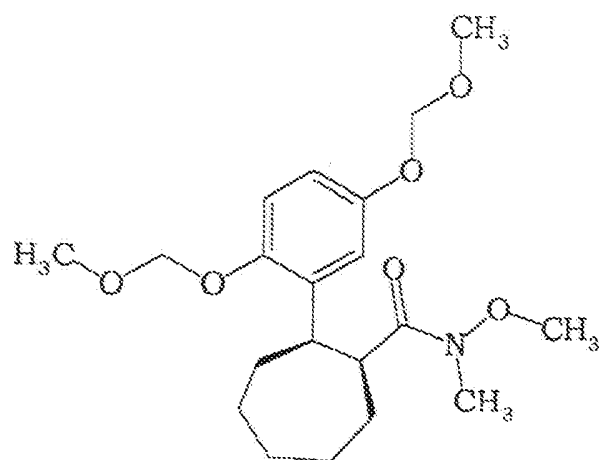


racém

P47

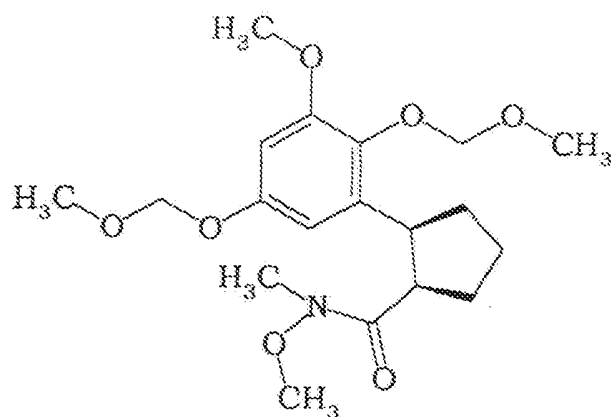
P04 02628

NYOMDAPÉLDÁNY



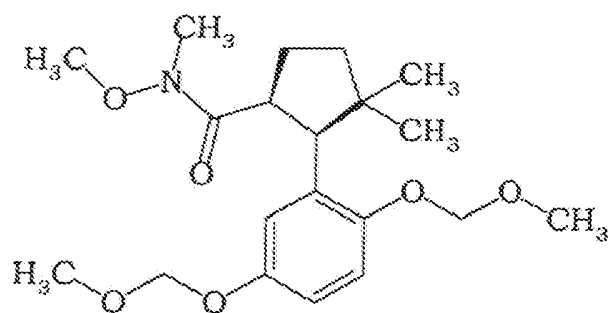
racém

P48



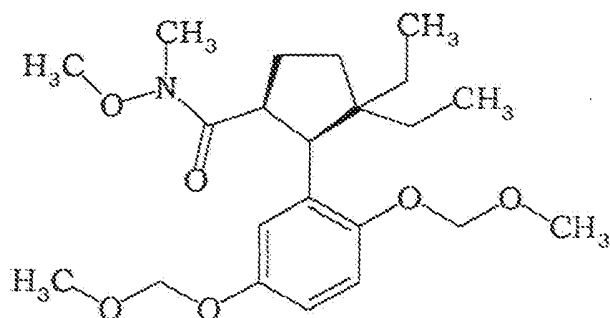
racém

P49



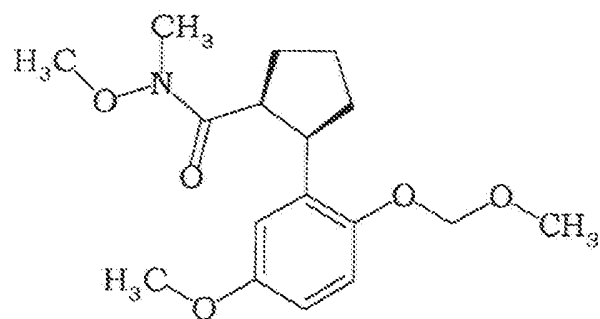
racém

P50



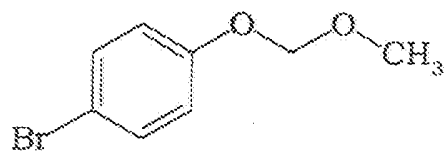
racém

P51



racém

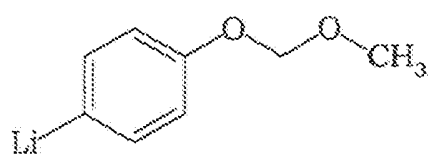
P52



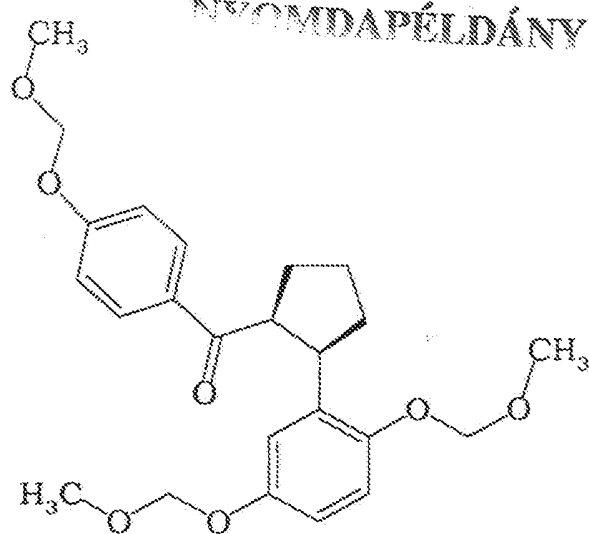
P53

P04 02628

NYOMDAPÉLDÁNY

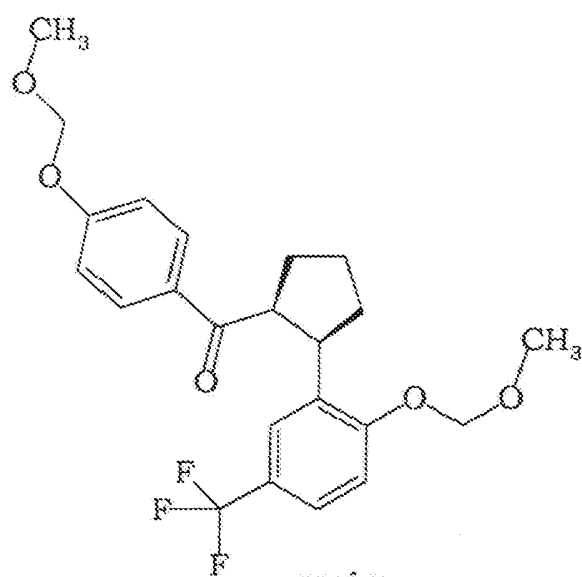


P54



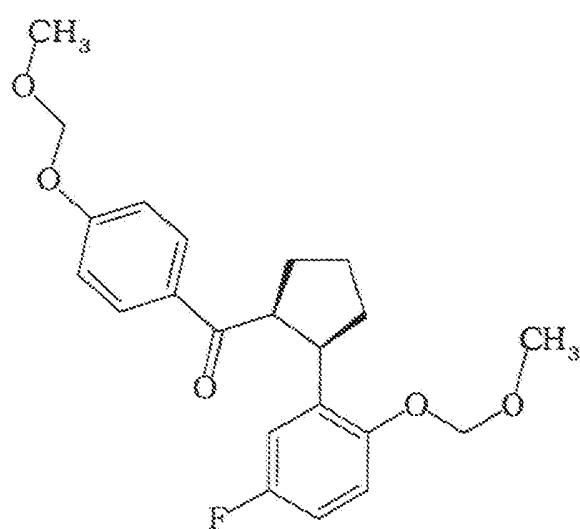
racém

P55



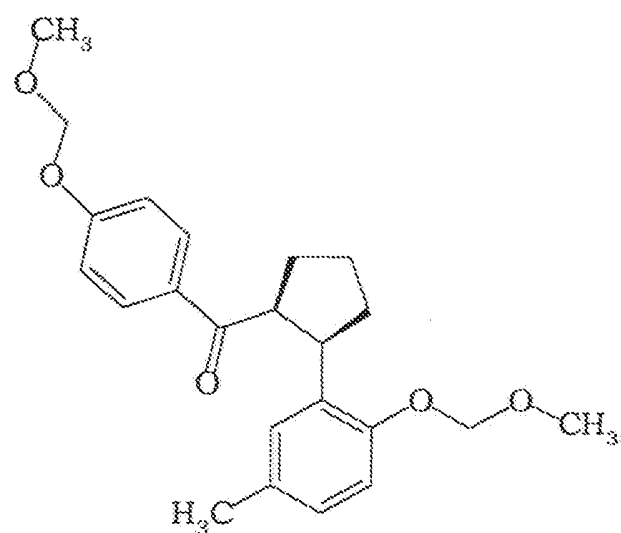
racém

P56



racém

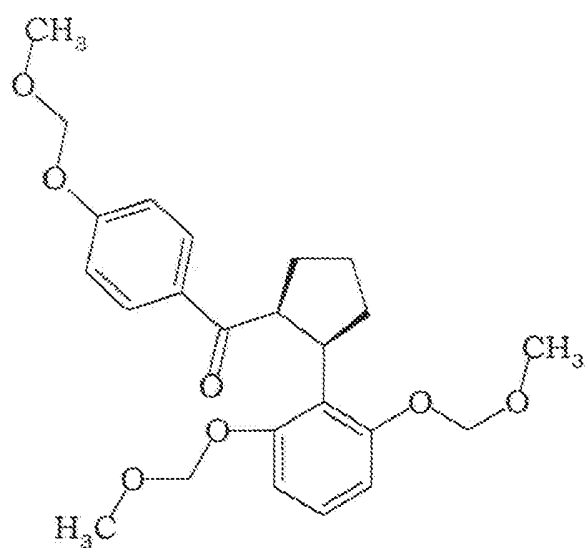
P58



racém

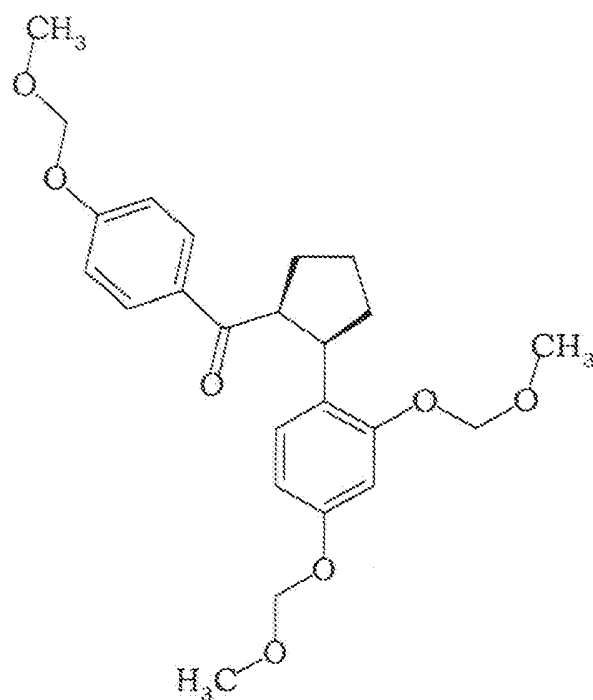
P57

NYOMDAPÉLDÁNY



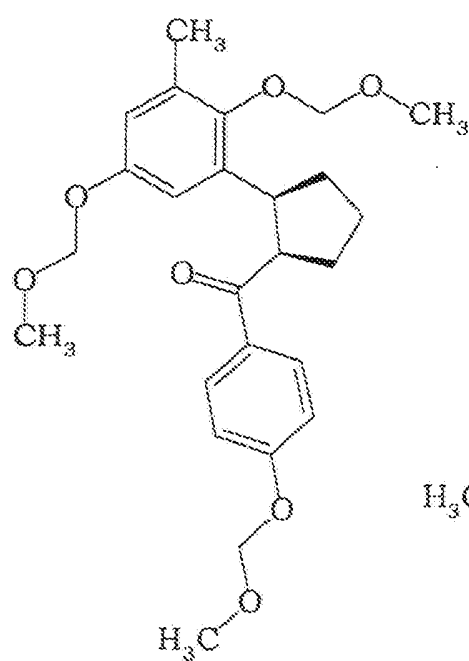
racém

P59



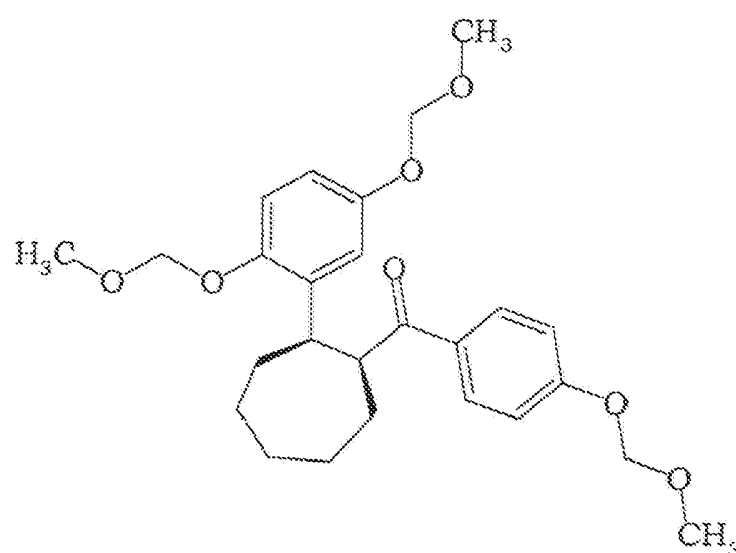
racém

P60



racém

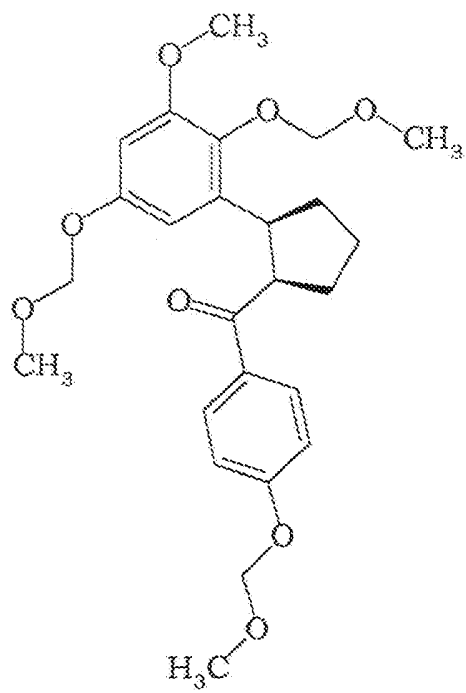
P61



racém

P62

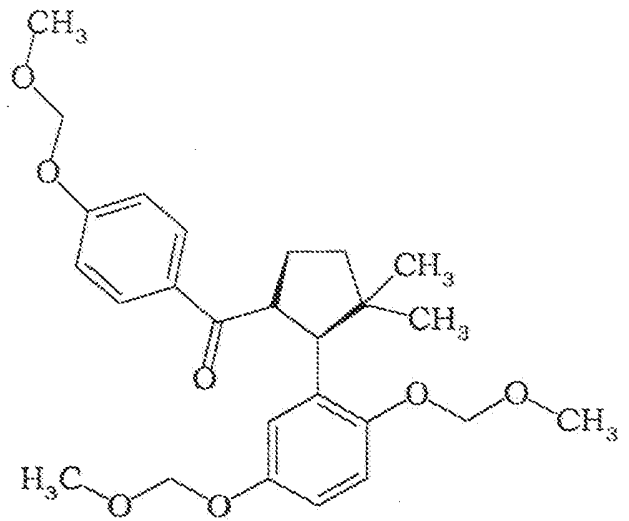
P04 02628



racém

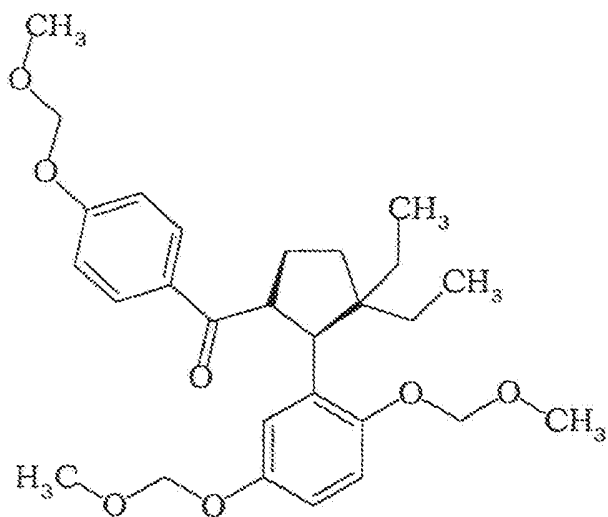
P63

NYOMDAPÉLDÁNY



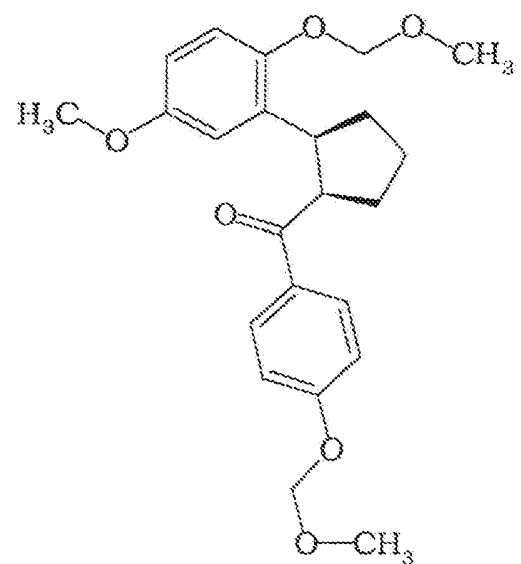
racém

P64



racém

P65

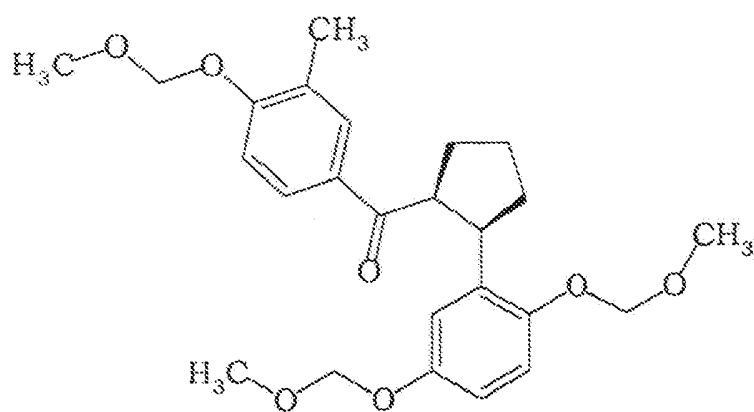


racém

P66

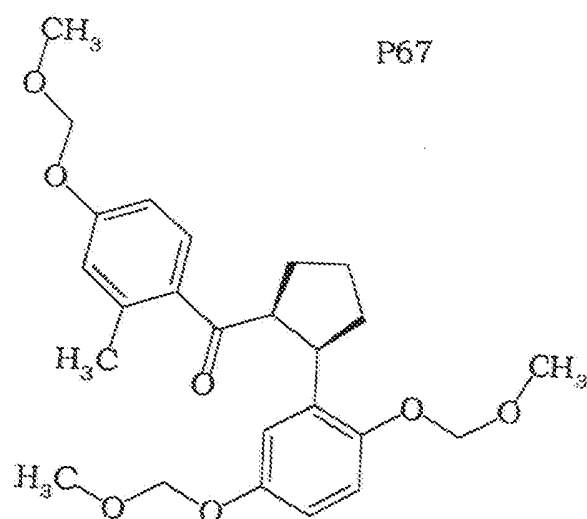
P04 02628

NYOMDAPÉLDÁNY



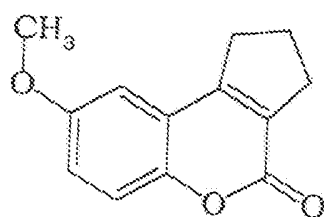
racém

P67

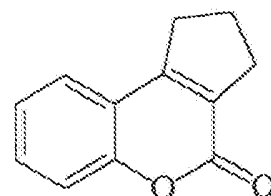


racém

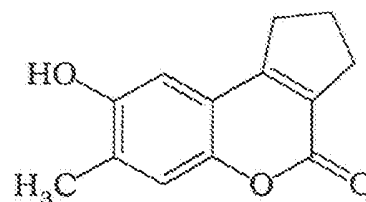
P68



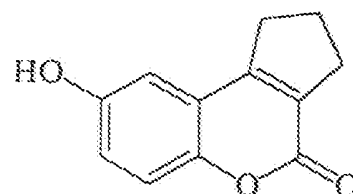
P69



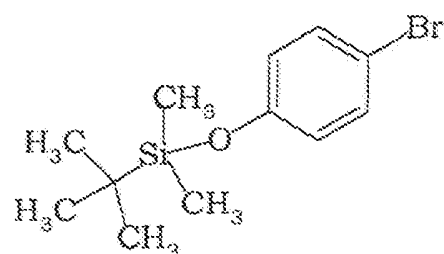
P70



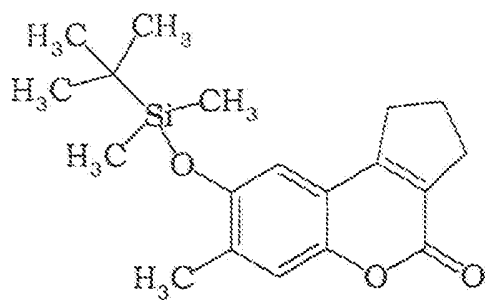
P71



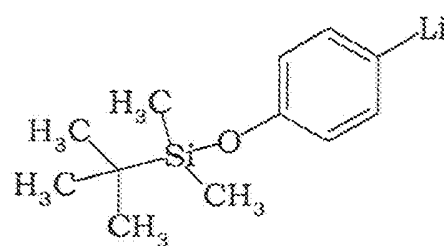
P72



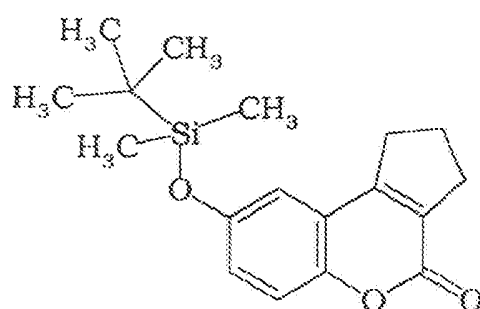
P73



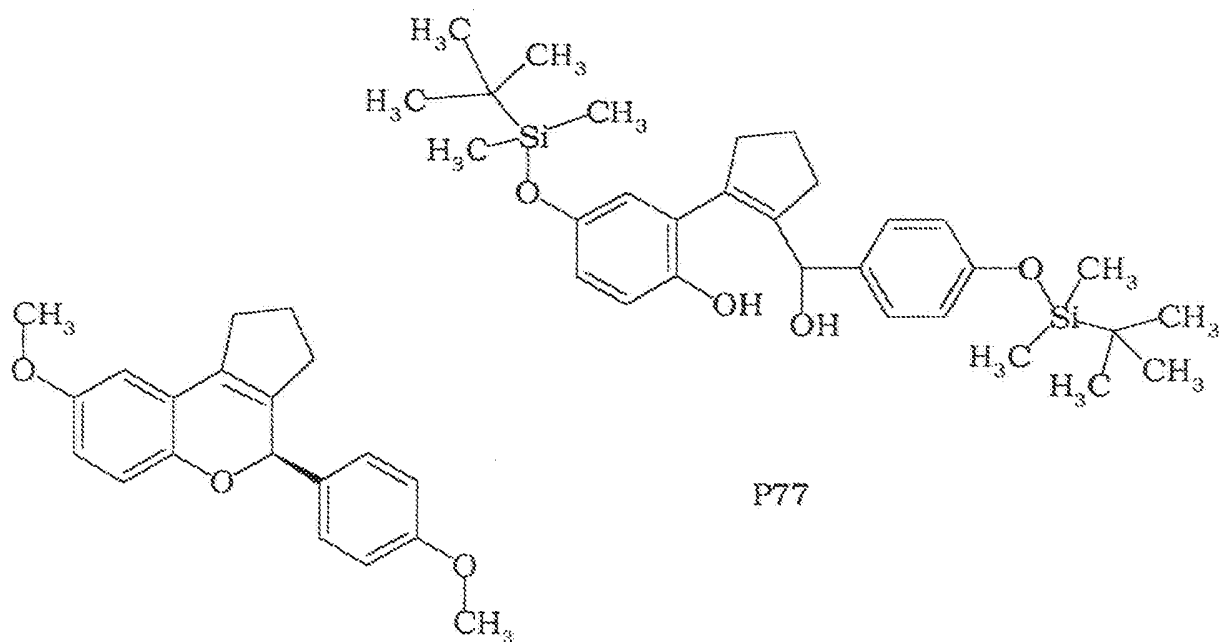
P74



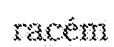
P75



P76



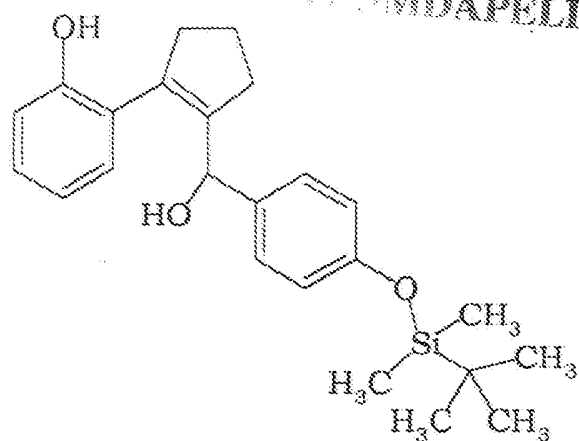
P77



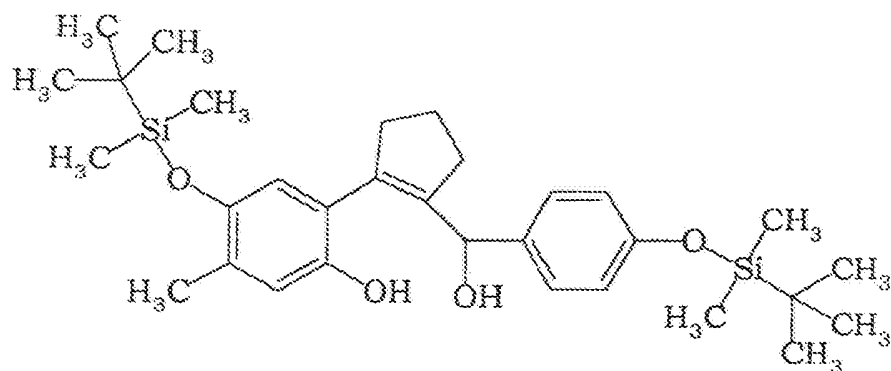
P78

P04 02628

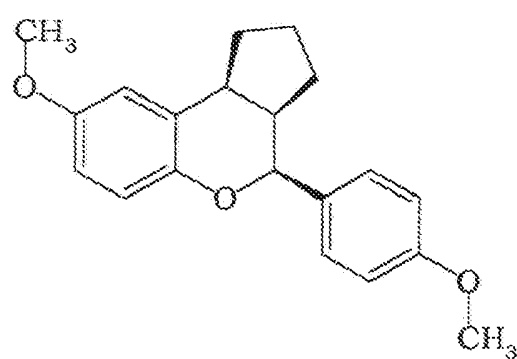
NYOMDAPÉLDÁNY



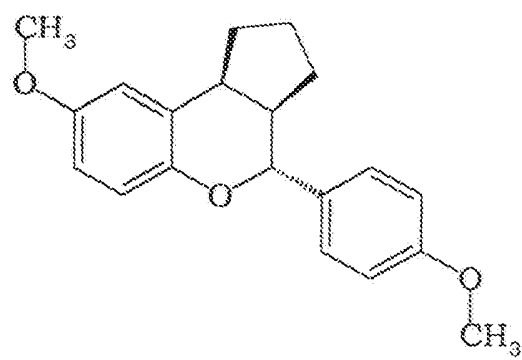
P79



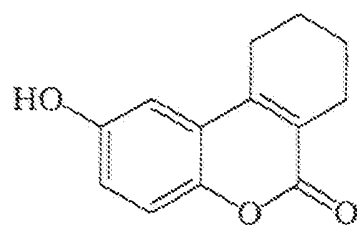
P80



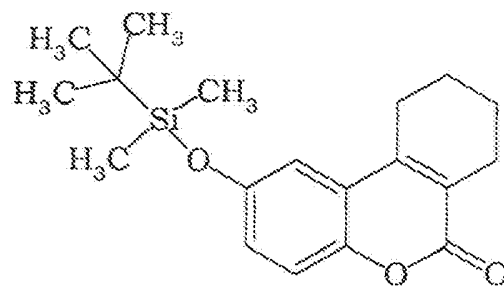
P81



P82



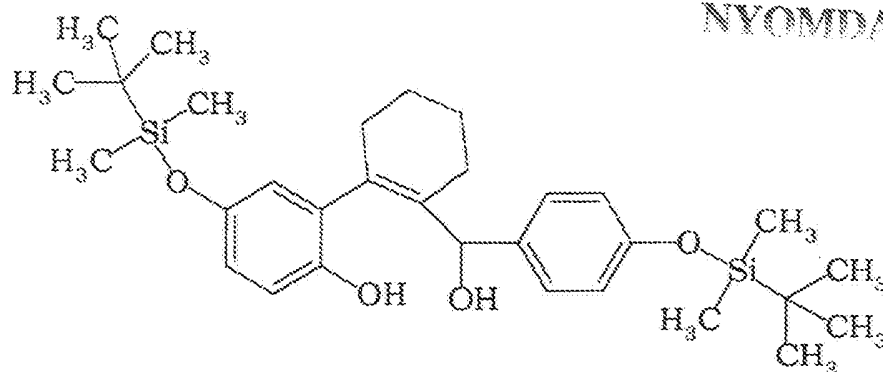
P83



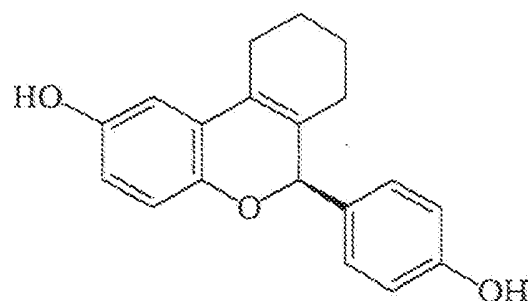
P84

P04 02628

NYOMDAPÉLDÁNY

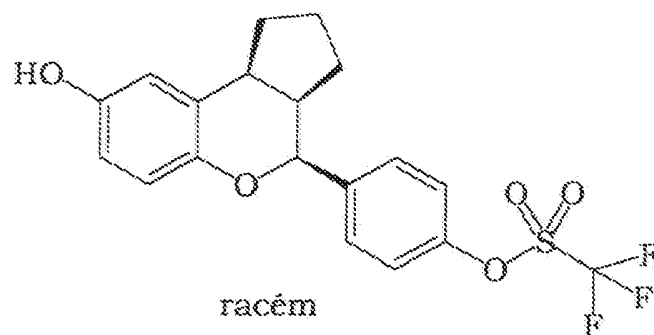


P85



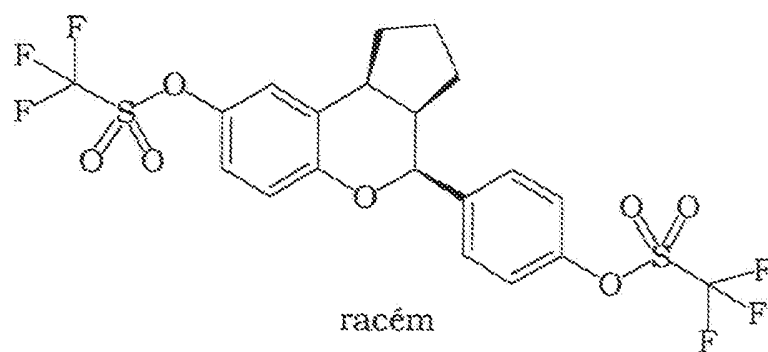
racém

P86



racém

P87

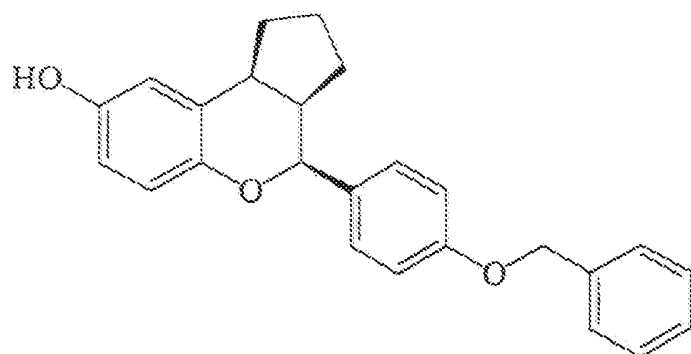


racém

P88

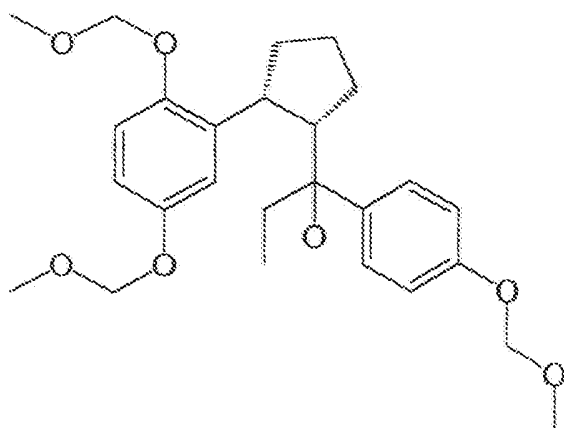
P04 02628

NYOMDAPÉLDÁNY

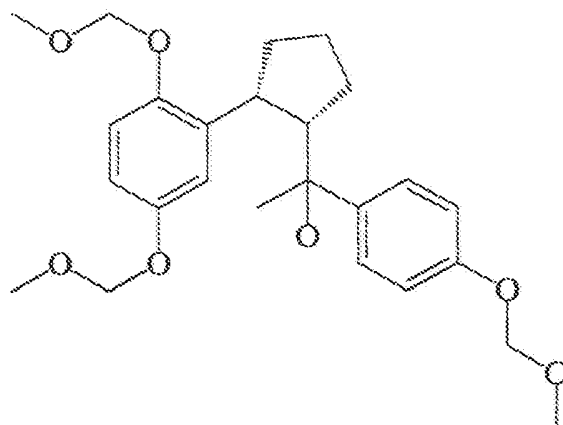


racém

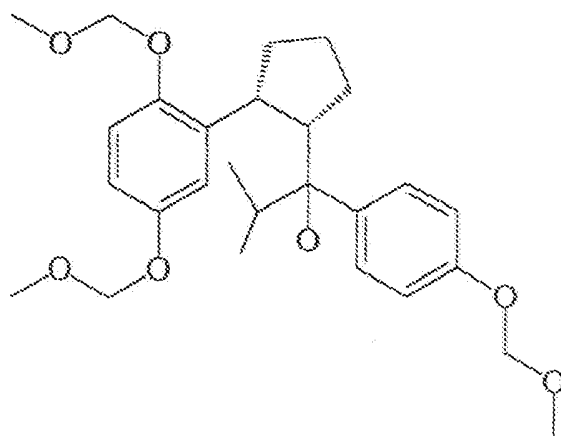
P89



P91

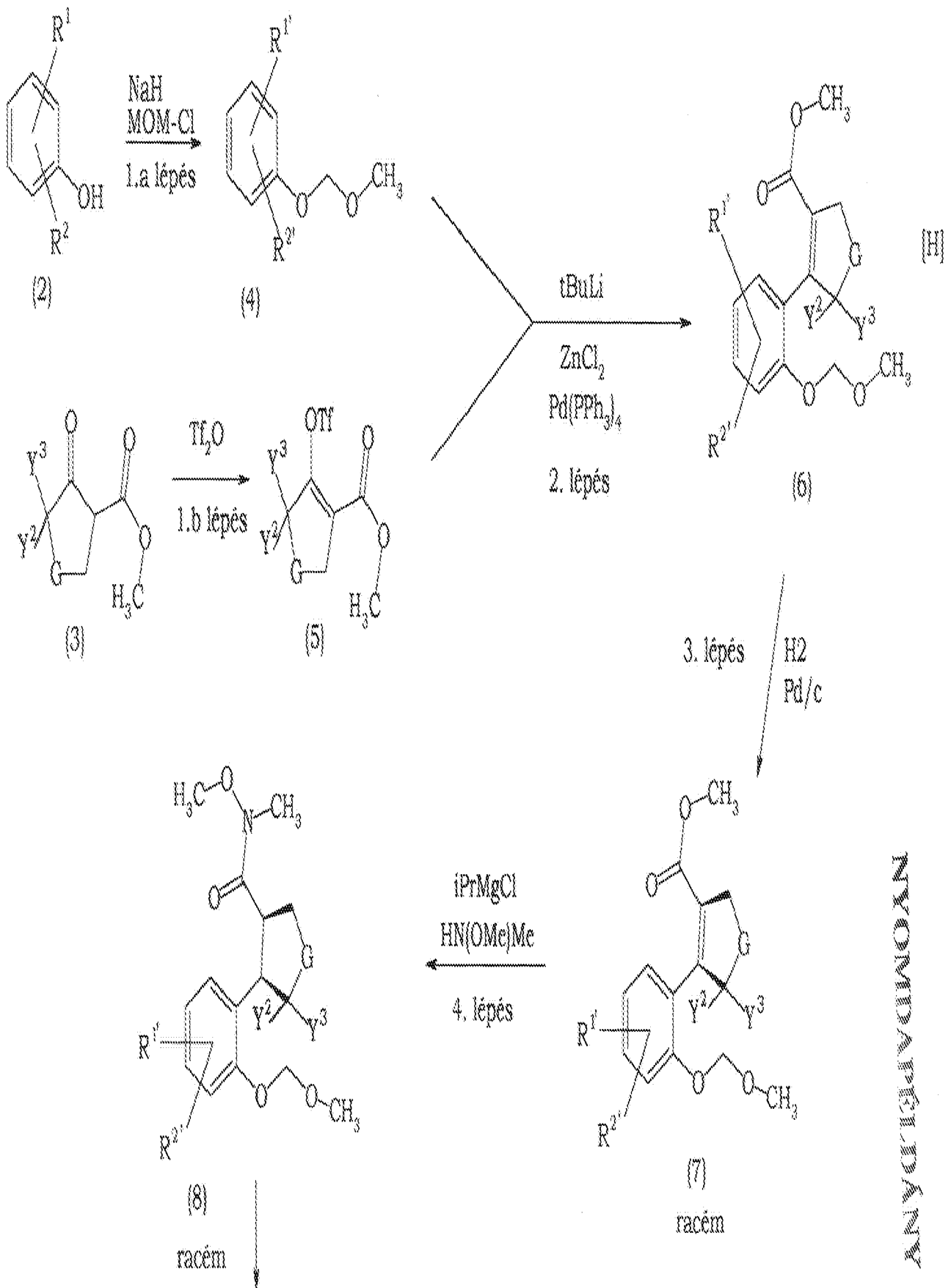


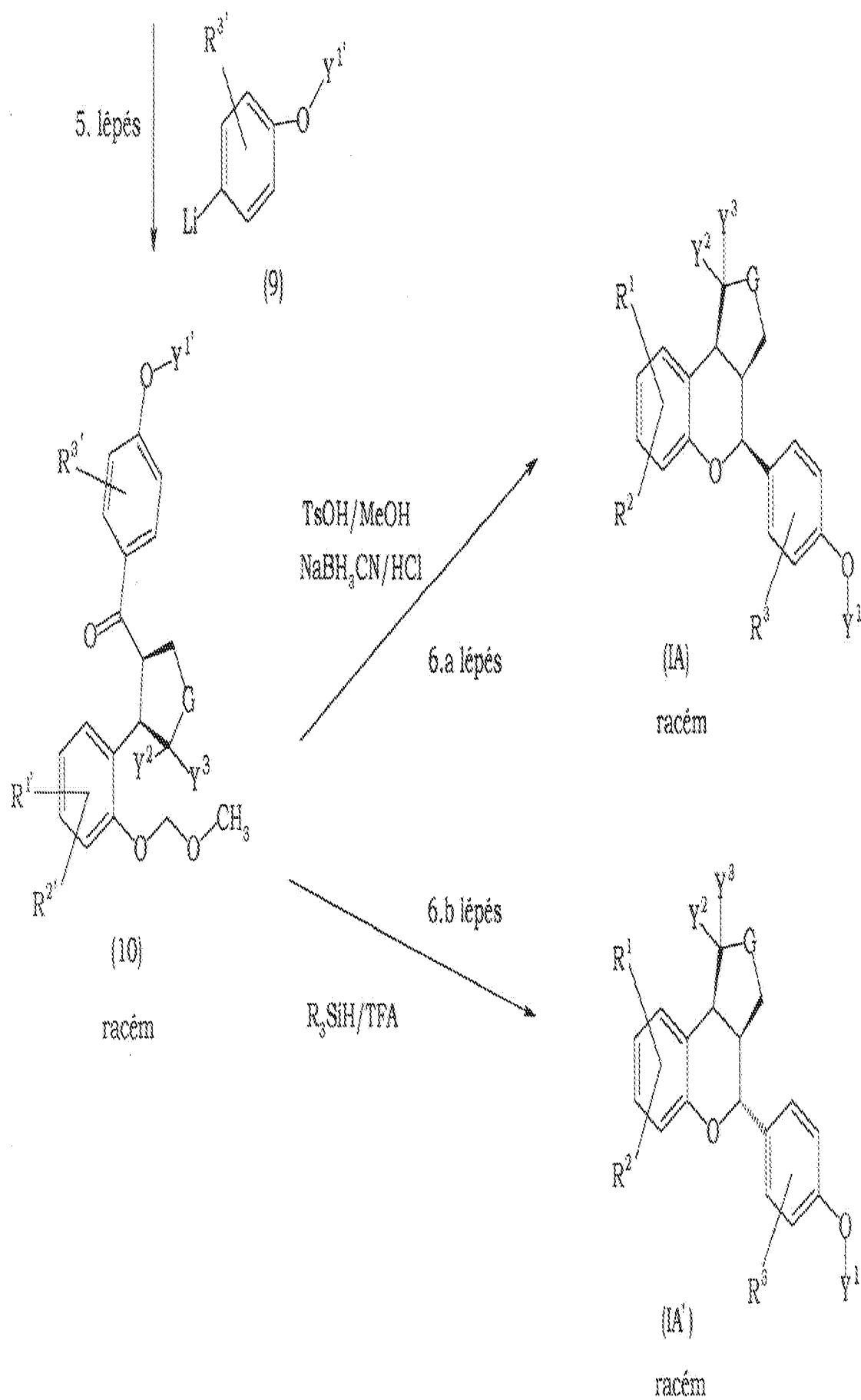
P90



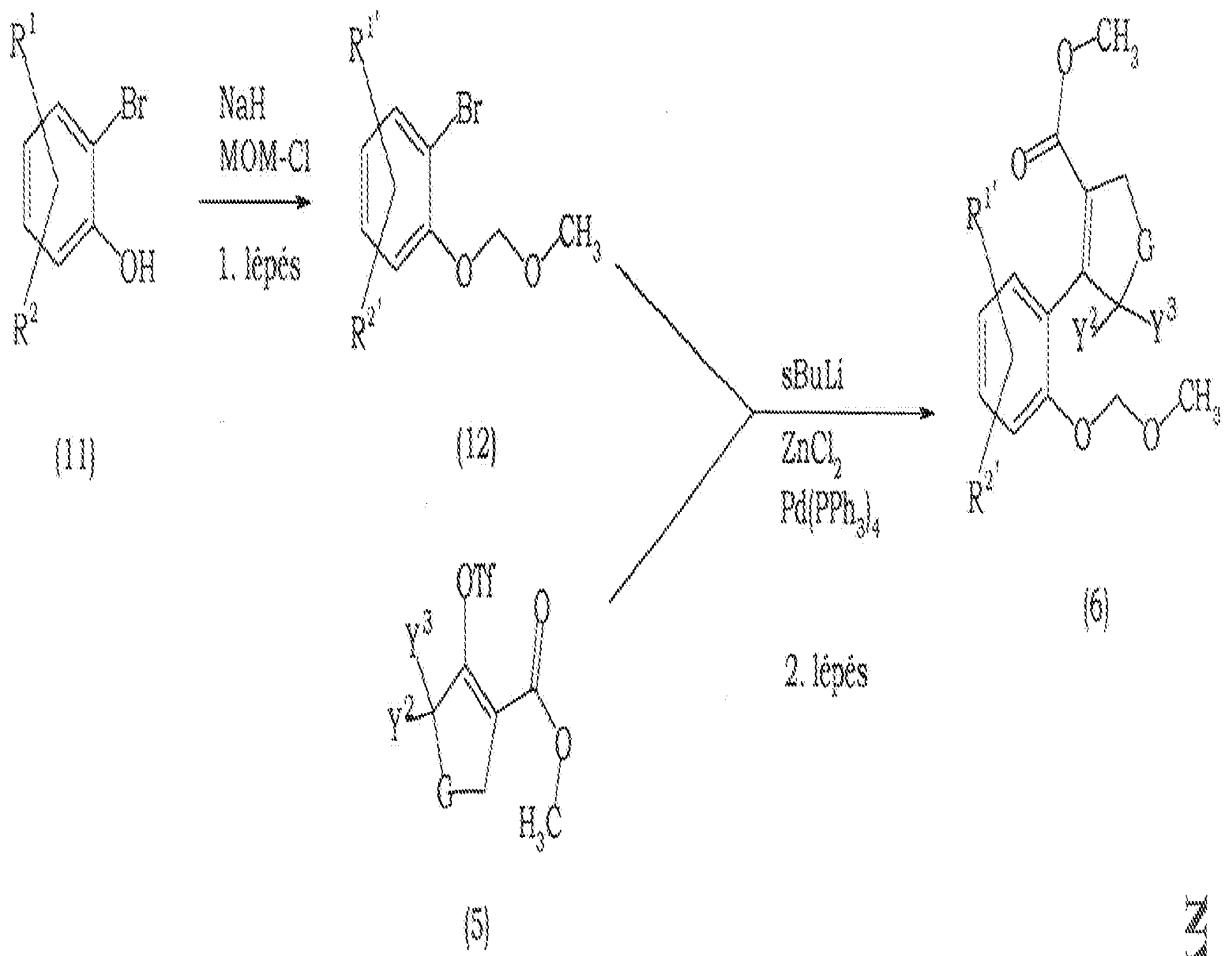
P92

1. ábra





2. ábra



P O 4 0 2 6 2 8
[H]

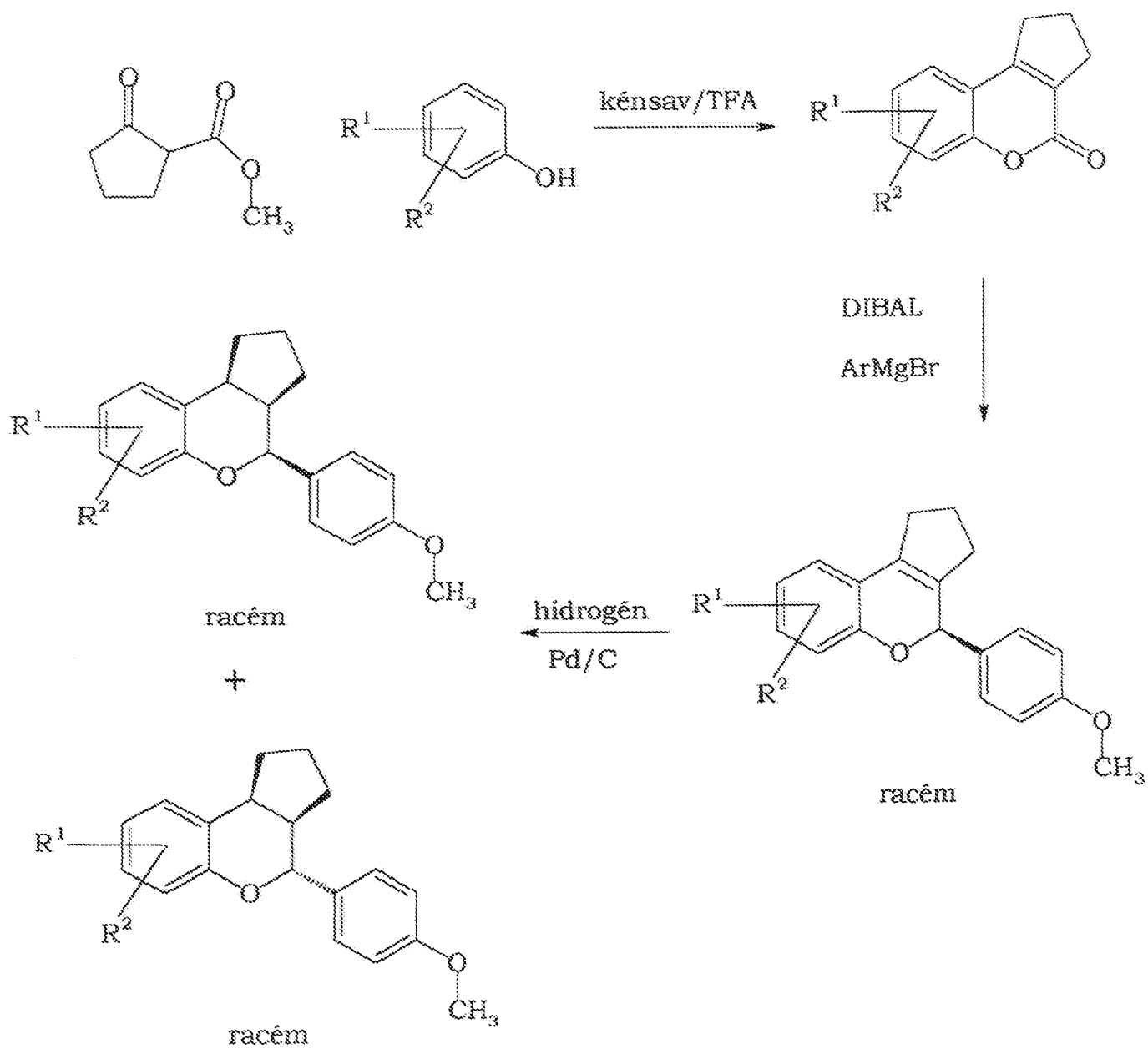
26/31

NYOMDAPÉLDÁNY

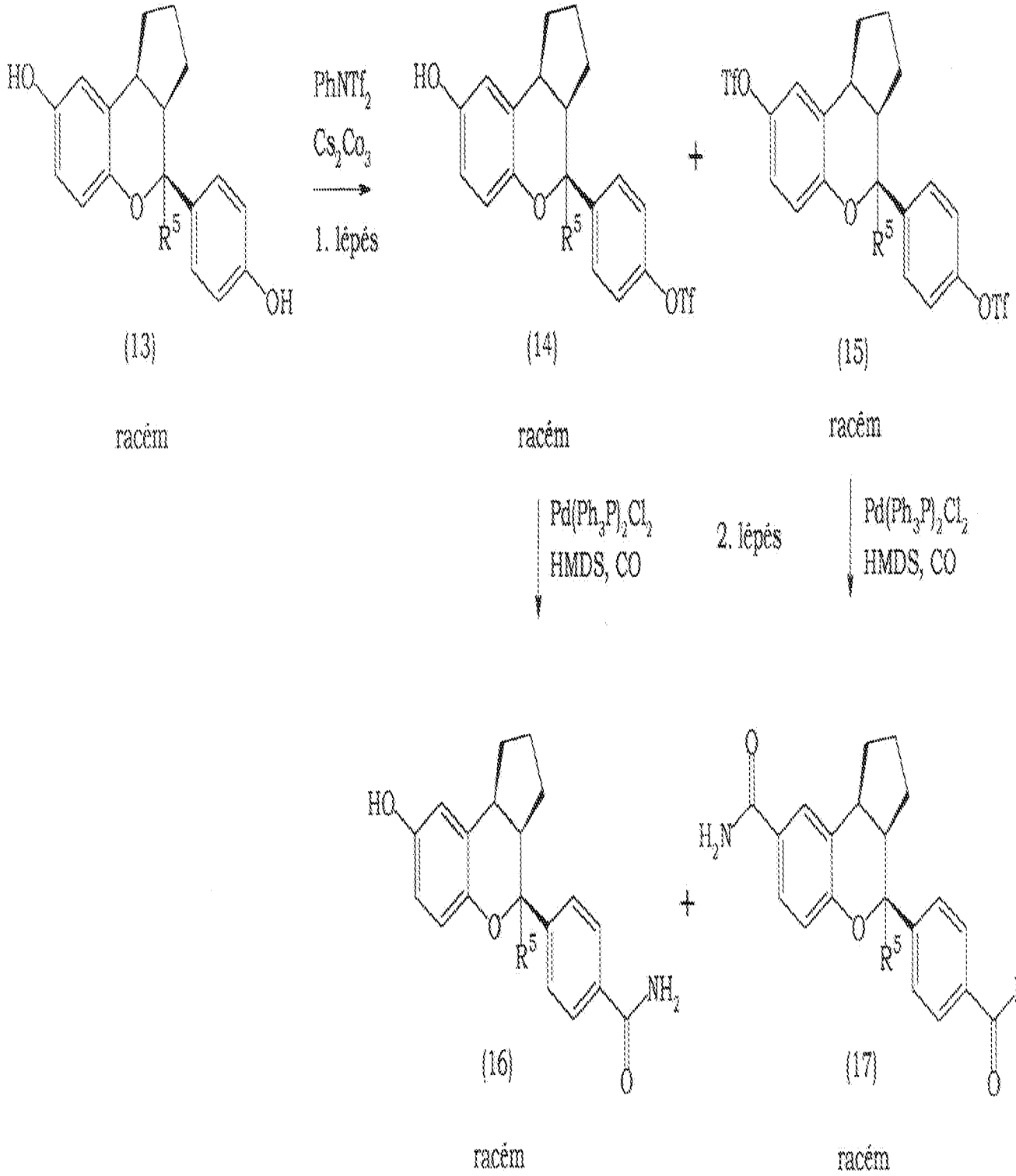
478/493/SZE

4. ábra

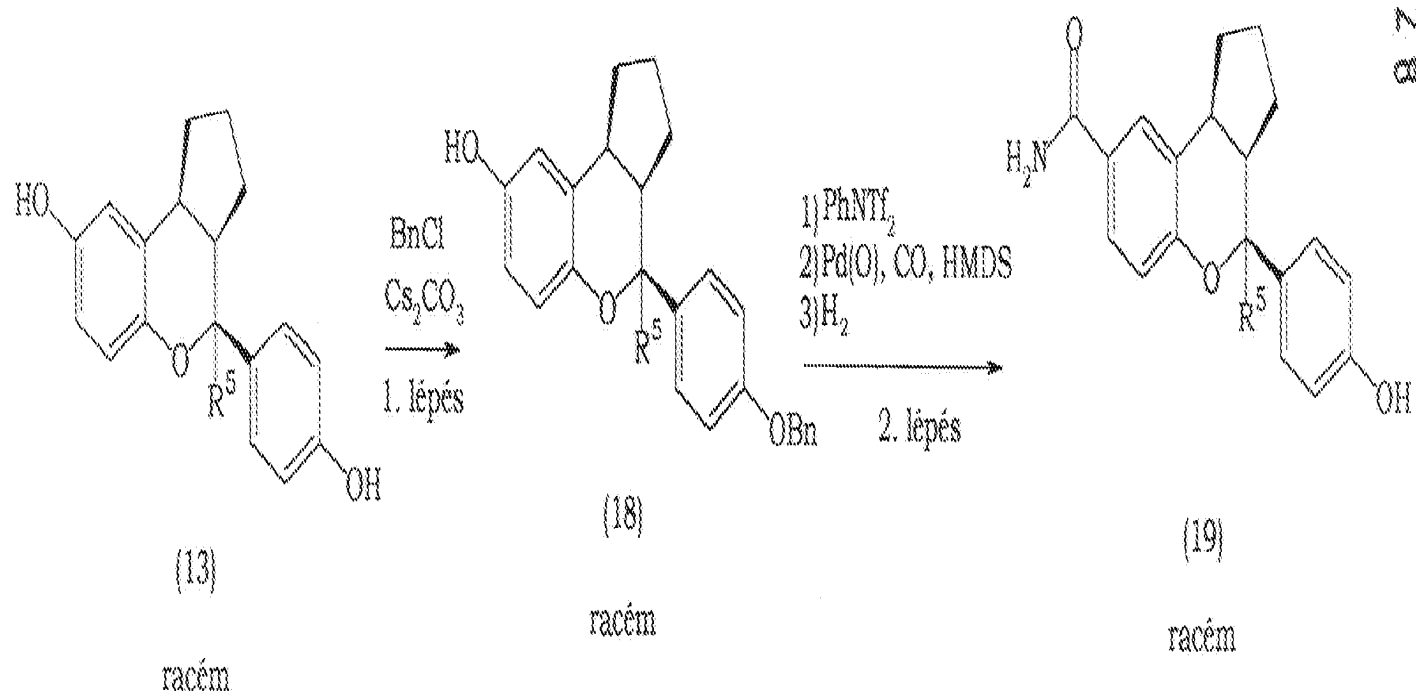
NYOMDAPÉLDÁNY



5. ábra



6. ábra



NYOMDAPÉLDÁNY

P 0 4 0 2 6 2 8

7. ábra

