

P0300573

AMID-TÍPUSÚ TRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
Kivonat

A találmány új, kiváló antifungális aktivitású, amid-típusú triazol-származékokra, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjaira, valamint mindezen vegyületek sóira; továbbá hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó (elsősorban antifungális hatású) gyógyászati készítményekre; valamint a találmány szerinti vegyületek gombás fertőzések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására történő alkalmazására vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

- Ar¹ jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport;
Ar² jelentése adott esetben helyettesített fenilén- vagy naftilén-csoport;
X jelentése kénatom vagy metilén-csoport;
R¹ és R² jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
R³ jelentése adott esetben az alábbiakban definiált A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített aril-, heteroaril- vagy aralkilcsoport;

az A-szubsztituens-csoportba tartozó szubsztituensek a következők: alkilcsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített alkilcsoport, alkoxics csoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített alkoxics csoport, alkanoilcsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített alkanoilcsoport, alkanoiloxics csoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített alkanoiloxics csoport.

port, halogénatom, hidroxilcsoport, aminocsoport, merkaptocsoport, karbamoilcsoport, nitrocsopót, cianocsoport, karboxilcsoport, $-S(O)_nR^4$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^4 jelentése alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített alkilcsoport, és n értéke 0, 1 vagy 2), alkenilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport és cikloalkilalkilcsoport.

PK

Jelölő ábra (1) ábr. képlet



P 03 00 573

Az

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**AMID-TÍPUSÚ TRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK**

A találmány új, kiváló antifungális aktivitású, amid-típusú triazol-származékokra, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjaira, valamint mindezen vegyületek sóira; továbbá hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó (elsősorban antifungális hatású) gyógyászati készítményekre; valamint a találmány szerinti vegyületek gombás fertőzések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására történő alkalmazására vonatkozik.

Embereknél vagy állatoknál gombás fertőzések kezelésére sokféle triazol-típusú vegyület ismert. A triazol-típusú vegyületek közül az egyik leginkább elterjedt vegyület a fluconazole. Ismeretesek azonban olyan gombás fertőzések, amelyek klinikailag nem kezelhetők fluconazole-lal, így az orvostudomány részéről fennáll az igény olyan további vegyületekre, amelyek még hatékonyabb antifungális aktivitással bírnak.

A találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű vegyületek ismertetésre kerültek a Hei-8-333350, Hei-10-279567 és Hei-11-80135 számú japán szabadalmi publikációkban.

Intenzív kutatómunkát végeztünk olyan vegyületek szintetizálására, amelyek kiváló antifungális aktivitásúak, és e kutatómunka eredményeképpen felismertük, hogy a későbbiekben ismertetésre kerülő (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói kiváló antifungális aktivitásúak.

A fentiek alapján a találmány tehát a következőkre vonatkozik:

1) (I) általános képletű, amid-típusú triazol-származékok vagy gyógyászatilag elfogadható prodrugjaik vagy sóik - az (I) általános képletben

Ar¹ jelentése fenilcsoport vagy 1-3 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok és trifluormetilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport;

Ar² jelentése fenilén-csoport, 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig fluoratom és klóratom közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenilén-csoport, naftilén-csoport vagy 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig fluoratom és klóratom közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített naftilén-csoport;

X jelentése kénatom vagy metilén-csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R³ jelentése 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport, a későbbiekben ismertetésre kerülő A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport, heteroarilcsoport, a következőkben definiált A szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített heteroarilcsoport, 7-14 szénatomot tartalmazó aralkilcsoport vagy a következőkben definiált A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített 7-14 szénatomot tartalmazó aralkilcsoport;

az A-szubsztituens-csoportba tartozó szubsztituensek a következők: 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportok közül megválasztott szubsztituens-

sel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport, 1-5 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport, 1-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxics csoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, aminocsoport, merkaptocsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, $-S(O)_nR^4$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^4 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és n értéke 0, 1 vagy 2), 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport, 3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport és a cikloalkilrészben 3-6 szénatomot, az alkilrészben pedig 1-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilalkilcsoport; és

2) gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként a fenti 1) pontban ismertetett, amid-típusú triazol-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható prodrugját vagy sóját tartalmazza.

A fenti helyettesítő-jelentéseknél a következő fogalmak alatt az alábbiakat értjük:

Ar¹ szubsztituens és az A szubsztituens-csoport jelentésében a "halogénatom" kifejezés alatt például a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot, előnyösen a fluor- vagy klóratomot, még előnyösebben a fluoratomot értjük.

R¹ és R² helyettesítők jelentésében az "1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, például a metil-, etil-, propil- vagy izopropil-csoportot; előnyösen a metil- vagy etilcsoportot; még előnyösebben a metilcsoportot értjük.

R³ jelentésében a "6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport" kifejezés alatt 6-10 szénatomot tartalmazó aromás szénhidrogén-csoportokat, így például a fenil-, indenil- vagy naftilcsoportot, előnyösen a fenilcsoportot értjük.

R³ jelentésében a "heteroarilcsoport" kifejezés alatt monociklusos aromás heterociklusos csoportokat vagy kondenzált aromás heterociklusos csoportokat értünk. A "monociklusos aromás heterociklusos csoport" kifejezés alatt 5- vagy 6-tagú, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó aromás heterociklusos csoportokat, például a furil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, triazolil-, tetrazolil-, piridil-, pirimidil-, piridazinil- vagy pirazilcsoportot; előnyösen piridil- vagy tiazolilcsoportot értjük. A "kondenzált aromás heterociklusos csoport" kifejezés alatt 5- vagy 6-tagú, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó olyan aromás heterociklusos csoportokat értünk, amelyek kondenzálva vannak 1 vagy 2 benzolgyűrűhöz vagy 5- vagy 6-tagú, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó aromás heterociklusos csoportokhoz. Az ilyen kondenzált heterociklusos csoportokra példaképpen megemlíthetjük az izobenzofuranil-, kromenil-, xantenil-, fenoxatinil-, indolizinil-, izoindolil-, indolil-, indazolil-, purinil-, kinolizinil-, izokinolil-, kinolil-, ftálazinil-, naftiridinil-, kinoxalinil-, kinazolinil-, karbazolil-,

karbolinil-, akridinil-, izoindolinil- és benzotiazolilcsoportot; előnyösen a benzotiazolilcsoportot.

Előnyös heteroarilcsoport egy 5- vagy 6-tagú, 1 vagy 2 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot aromás heterociklusos csoport vagy egy olyan biciklusos heterociklusos csoport, amelynél egy 5- vagy 6-tagú, 1 vagy 2 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó aromás heterociklusos csoport benzolgyűrűvel kondenzált. Egy ilyen előnyös heteroarilcsoport például a furil-, tienil-, piridil-, izoxazolil-, tiazolil- vagy benzotiazolilcsoport; még előnyösebb a piridil-, tiazolil- vagy benzotiazolilcsoport.

R^3 jelentésében a "7-14 szénatomot tartalmazó aralkilcsoport" kifejezés alatt 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat értünk. A "6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport" kifejezés jelentése a korábban megadott. Az "1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, így például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butilcsoportot; előnyösen a metil- vagy etilcsoportot és a leginkább előnyösen a metilcsoportot értjük. A "7-14 szénatomot tartalmazó aralkilcsoport" jelenthet például benzil-, fenetil-, fenilpropil-, fenilbutil-, naftilmetil-, naftiletil- vagy naftilbutilcsoportot; előnyösen benzil- vagy fenetilcsoport, még előnyösebben benzilcsoportot.

R^3 jelentésében a "6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport" és "7-14 szénatomot tartalmazó aralkilcsoport" kifejezések arilgyűrűje - miként említettük - az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel adott esetben helyettesített lehet, továbbá R^3 jelentésében a "heteroarilcsoport" adott esetben ugyancsak helyettesítve lehet az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel.

Az A szubsztituens-csoport definíciójában az "1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" (azzal a megkötéssel, hogy az R^4 jelentésében lévő

1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport nem tartozik ide) olyan egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely 1-6 szénatomot tartalmaz. Példaképpen megemlíthetjük a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil- vagy hexilcsoportot. Előnyösek az 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok, még előnyösebb a metilcsoport.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében az "1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" kifejezés alatt olyan egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat értünk, amelyek 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesítettek. Az ilyen csoportokra példaképpen a következőket említhetjük: klórmetil-, diklórmetil-, triklórmetil-, klóretil-, diklóretil-, triklóretil-, tetraklóretil-, klórpropil-, klórbutil-, klórpentil-, klórhexil-, fluormetil-, difluormetil-, trifluormetil-, fluoretal-, difluoretal-, trifluoretal-, tetrafluoretal-, pentafluoretal-, fluorpropil-, difluorpropil-, trifluorpropil-, tetrafluorpropil-, pentafluorpropil-, pentafluorbutil-, pentafluorpentil-, pentafluorhexil-, brómmetil-, brómetil-, dibrómetil-, brómpropil-, hidroximetil-, hidroxietil-, dihidroxietil-, hidroxipropil-, dihidroxipropil-, hidroxibutil-, hidroxipentil-, hidroxihexil-, hidroxidifluormetil-, hidroxidifluoretal-, hidroxitetrafluorpropil-, hidroxitetrafluorbutil-, hidroxitetrafluorpentil-, hidroxitetrafluorhexil-, hidroxiklóretal-, hidroxiklórpropil-, cianometil-, cianoetil-, cianopropil-, cianobutil-, cianopentil-, cianohexil-, cianodifluormetil-, cianodifluoretal-, cianotetrafluorpropil-, cianotetrafluorbutil-, cianotetrafluorpentil-, cianotetrafluorhexil-, cianohidroxietal-, cianohidroxipropil-, cianohidroxibutil-, cianohidroxipentil-, cianohidroxihexil-, metoximetil- vagy metoxietilcsoport.

Az előző bekezdésben ismertetett, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok közül előnyösek az olyan 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok, amelyek az előbb említett szubsztituensek közül 1-4 szubsztituenssel helyettesítettek. 1-4 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra a következőket említhetjük példaképpen: fluormetil-, difluormetil-, trifluormetil-, 2-fluoretil-, 2,2,2-trifluoretil-, 1,1,2,2-tetrafluoretil-, pentafluoretil-, 3-fluorpropil-, triklórmetil-, 2-klóretil-, 3-klórpropil-, 2-hidroxietil-, 3-hidroxipropil-, 2,3-dihidroxipropil-, 1-hidroximetiletil-, 1-metil-3-hidroxipropil-, 1-metil-2-hidroxipropil-, 1-metil-1-hidroxipropil- vagy cianometilcsoport. A leginkább előnyös a trifluormetil- vagy cianometilcsoport.

Az A szubsztituens, illetve az A szubsztituens-csoport jelentésében az "1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportokat, például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentiloxi- vagy hexiloxicssoportot értjük. Előnyösek ezek közül a csoportok közül az 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportok, még előnyösebb a metoxi- vagy etoxicssoport.

1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportok alatt olyan egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoportokat értünk, amelyek szubsztituálva vannak 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssekkel. Az ilyen csoportokra

példaképpen a következőket említhetjük: klórmethoxi-, diklórmethoxi-, triklórmethoxi-, klóretoxi-, diklóretoxi-, triklóretoxi-, klórpentiloxi-, klórhexiloxi-, fluormethoxi-, difluormethoxi-, trifluormethoxi-, fluoretoxi-, difluoretoxi-, trifluoretoxi-, tetrafluoretoxi-, pentafluoretoxi-, fluorpropoxi-, tetrafluorpropoxi-, fluorpentiloxi-, fluorhexiloxi-, trifluorpropoxi-, tetrafluorpropoxi-, brómmethoxi-, brómetoxi-, brómpropoxi-, brómbutoxi-, brómpentiloxi-, brómhexiloxi-, hidroxietiloxi-, hidroxipropiloxi-, dihidroxipropiloxi-, hidroxibutiloxi-, hidroxipentiloxi-, hidroxihexiloxi-, hidroxifluoretoxi-, hidroxidifluoretoxi-, hidroxifluorpropoxi-, hidroxitetrafluorpropoxi-, hidroxitetrafluorbutoxi-, hidroxitetrafluorpentiloxi-, hidroxiklóretoxi-, hidroxidiklóretoxi-, cianofluoretoxi-, cianodifluoretoxi-, cianofluorpropoxi-, cianotetrafluorpropoxi-, cianotetrafluorbutoxi-, cianotetrafluorpentiloxi-, (hidroximetil)hidroxietoxi-, metoximetoxi- vagy terc-butoximetoxicsoport.

Az előző bekezdésben említett, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül előnyösek az olyan 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok, amelyek 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesítettek.

1-5 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok és hidroxilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportokra példaképpen a következőket említhetjük: klórmethoxi-, diklórmethoxi-, triklórmethoxi-, 2-klóretoxi-, 2,2-diklóretoxi-, 2,2,2-triklóretoxi-, 3-klórpropoxi-, fluormethoxi-, difluormethoxi-, trifluormethoxi-, 2-fluoretoxi-, 2,2-difluoretoxi-, 2,2,2-trifluoretoxi-, 1,1,2,2-tetrafluoretoxi-, pentafluoretoxi-, 3-fluorpropoxi-, 2,2,3,3-tetrafluorpropoxi-, 2-hidroxietiloxi-, 3-hidroxipropiloxi-, 4-hidroxibutiloxi-, (1-etil-3-hidroxipropil)oxi-, (1-etil-2-hidroxipropil)oxi-, 2-hidrox-1,1-difluoretoxi-, 4-hidrox-

-2,2,3,3-tetrafluorbutoxi- vagy 1-(hidroximetil)-2-hidroxi-etoxicsoport. A leginkább előnyös a trifluormetoxi- vagy tetrafluorpropoxicsoport.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében az "1-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportokat, így például a formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil- vagy hexanoilcsoportot értjük. Előnyös 1-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportok az 1-3 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportok, még előnyösebb az acetyl-csoport.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében az "1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport" kifejezés alatt olyan egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportokat értünk, amelyek 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesítettek. Példaképpen a következő csoportokat említhetjük: hidroxiacetyl-, fluoracetyl-, difluoracetyl-, trifluoracetyl-, cianoacetyl-, hidroxipropionil-, fluorpropionil-, difluorpropionil-, trifluorpropionil-, klórpropionil-, brómpropionil-, klórbutiril-, fluorbutiril-, difluorbutiril-, trifluorbutiril-, fluorhidroxibutiril-, difluorhidroxibutiril-, cianobutiril-, (hidroximetil)metilpropionil-, hidroxivaleiril-, cianovaleril-, fluorvaleril-, hidroxihexanoil- vagy metoxiacetyl-csoport.

Az előző bekezdésben említett, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportok közül előnyösek az olyan 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportok, amelyek 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok

tok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesítettek. Még előnyösebbek az 1-3 szubsztituenssel, éspedig fluoratomok és hidroxilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-4 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportok, például a következő csoportok: hidroxiacetyl-, fluoracetyl-, difluoracetyl-, trifluoracetyl-, 2-hidroxipropionil-, 3-hidroxipropionil-, 2-hidroxibutiril-, 3-hidroxibutiril-, 4-hidroxibutiril- vagy 2-metil-2-hidroxipropionilcsoport. A leginkább előnyös a trifluoracetyl-csoport.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében az "1-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxics csoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxics csoportokat, így például a formiloxi-, acetoxi-, propioniloxi-, butiriloxi-, izobutiriloxi-, valeriloxi-, izovaleriloxi-, pivaloiloxi- vagy hexanoiloxics csoportot értjük.

Előnyös 1-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxics csoport az 1-3 szénatomot tartalmazó alkanoiloxics csoport, a leginkább előnyös az acetoxics csoport.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében az "1-5 szubsztituenssel, éspedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxics csoport" kifejezés alatt olyan egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxics csoportokat értünk, amelyek 1-5 szubsztituenssel, éspedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportok közül megválasztott szubsztituenssekkel helyettesítettek. Az ilyen csoportokra példaképpen megemlíthetjük a következő csoportokat: hidroxiacetoxi-, fluoracetoxi-, difluoracetoxi-, trifluoracetoxi-, cianoacetoxi-, hidroxipropioniloxi-, fluorpropioniloxi-, difluorpropioniloxi-, trifluorpropioniloxi-, klórpropioniloxi-, brómpropioniloxi-, hidroxibutiriloxi-, klórbutiriloxi-, fluorbutiriloxi-, difluorbutiriloxi-, trifluorbutiriloxi-, fluorhidroxibutiriloxi-, difluorhidroxibutiriloxi-, cianobutiriloxi-, (hidroximetil)metilpropionil-

oxi-, hidroxivaleriloxi-, cianovaleriloxi-, fluorvaleriloxi-, hidroxihexanoiloxi- vagy metoxiacetiloxicsoport.

Az előző bekezdésben említett, 1-5 szubsztituenssel, éspedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicsoportok közül előnyösek az 1-4 szubsztituenssel, éspedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicsoportok. Az 1-4 szubsztituenssel, éspedig hidroxilcsoportokkal szubsztituált 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicsoportokra példaképpen megemlíthetjük a hidroxiacetoxi-, hidroxipropioniloxi-, hidroxibutiriloxi-, hidroxivaleriloxi- vagy hidroxihexanoiloxicsoportot. A leginkább előnyös a hidroxiacetoxi- vagy hidroxipropioniloxicsoport.

R⁴ jelentésében az "1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, illetve R⁴ jelentésében az "1-5 szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" kifejezés alatt olyan egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat értünk, amelyek 1-5 szubsztituenssel, éspedig azonos vagy eltérő halogénatomokkal szubsztituáltak. R⁴ jelentheti tehát például a következő csoportok valamelyikét: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, klórmetyl-, diklórmetyl-, triklórmetyl-, klóretil-, diklóretil-, triklóretil-, tetraklóretil-, klórpropil-, klórbutil-, klórpentil-, klórhexil-, fluormetyl-, difluormetyl-, trifluormetyl-, fluoretal-, difluoretal-, trifluoretal-, tetrafluoretal-, pentafluoretal-, fluorpropil-, difluorpropil-, trifluorpropil-, tetrafluorpropil-, brómmetyl-, brórmetyl-, dibrórmetyl- vagy brómpropilcsoport. Előnyösen R⁴ jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, éspedig fluoratómmal szubsztituált 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, fluormetyl-,

difluormetil-, trifluormetil-, 2-fluoretil-, 2,2,2-trifluoretil- vagy pentafluoretilcsoport. A leginkább előnyös a metil- vagy trifluormetilcsoport.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében a "2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot és egy kettős kötést tartalmazó alkenilcsoportokat, például az etenil-, propenil-, metilpropenil-, etilpropenil-, butenil-, metilbutenil-, etilbutenil-, pentenil-, metilpentenil- vagy hexenilcsoportot értjük.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében a "2-6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot és egy hármaskötést tartalmazó alkinilcsoportokat, például az etinil-, propinil-, metilpropinil-, etilpropinil-, butinil-, metilbutinil-, etilbutinil-, pentinil-, metilpentinil- vagy hexinilcsoportot értjük.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében a "3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport" kifejezés alatt telített alifás, 3-6 szénatomos gyűrűs szénhidrogén-csoportokat, így például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot értjük.

Az A szubsztituens-csoport jelentésében a "(3-6 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport" kifejezés alatt egyetlen 3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, így például a ciklopropilmetil-, ciklobutilmetil-, ciklopentilmetil-, ciklopentiletil-, ciklopentilbutil-, ciklohexilmetil-, ciklohexiletil-, ciklohexilpropil-, ciklohexilbutil- vagy ciklohexilhexilcsoportot értjük.

Előnyösen az A szubsztituens-csoport A1 szubsztituens-csoportként jelentkezik, az utóbbiba a következő helyettesítők tartoznak: 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cia-

nocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomos alkanoilcsoport, 1-6 szénatomos alkanoiloxicsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomos alkanoiloxicsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport és $-S(O)_nR^4$ általános képletű csoport - az utóbbi általános képletben R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2.

Még előnyösebben az A szubsztituens-csoport az A2 szubsztituens-csoportként jelentkezik, az utóbbi a következő helyettesítőkből áll: 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok és hidroxilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-4 szénatomos alkoxicsoport, 1-3 szénatomos alkanoilcsoport, 1-3 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok és hidroxilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-4 szénatomos alkanoilcsoport, 1-3 szénatomos alkanoiloxicsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig hidroxilcsoportokkal szubsztituált 2-6 szénatomos alkanoiloxicsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport és $-S(O)_nR^4$ - az utóbbi általános képletben R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig fluoratomokkal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2.

A leginkább előnyösen az A szubsztituens-csoport A3 szubsztitu-

ens-csoportként jelenik meg, az utóbbiban a szubsztituensek a következők: metilcsoport, trifluormetilcsoport, cianometilcsoport, trifluormetoxycsoport, tetrafluorpropoxycsoport, acetylcsoprt, acetoxycsoport, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, hidroxilcsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, trifluormetiltiocsoport, metánszulfonilcsoport és trifluormetánszulfonilcsoport.

Ha az A, A1, A2 vagy A3 szubsztituens-csoportok valamelyikébe tartozó helyettesítő szubsztituenseket hordoz, ezek száma előnyösen 1 vagy 2.

Ar¹ jelentheti például a következő csoportokat: fenil-, fluorfenil-, klórfenil-, brómfenil-, jódfenil-, (trifluormetil)fenil-, klórfluorfenil-, brómfluorfenil-, fluorjódfenil-, fluor(trifluormetil)fenil-, brómklórfenil-, klórjódfenil-, klór(trifluormetil)fenil-, brómjódfenil-, bróm(trifluormetil)fenil-, jód(trifluormetil)fenil-, diklórfenil-, difluorfenil-, dibrómfenil-, trifluorfenil-, vagy triklórfenilcsoport.

Előnyösen Ar¹ jelentése 1-3 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok és trifluormetilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, így például következő csoportok valamelyike: 2-fluorfenil-, 2-klórfenil-, 3-fluorfenil-, 3-klórfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil-, 4-(trifluormetil)fenil-, 2,3-difluorfenil-, 2-fluor-3-klórfenil-, 2,3-diklórfenil-, 2,4-difluorfenil-, 2-fluor-4-klórfenil-, 2,4-diklórfenil-, 2-fluor-4-(trifluormetil)fenil-, 2,5-difluorfenil-, 2-fluor-5-klórfenil-, 2,5-diklórfenil-, 2,6-difluorfenil-, 2,3,4-trifluorfenil- vagy 2,3,5-trifluorfenilcsoport.

Még előnyösebben Ar¹ jelentése 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok és trifluormetilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, például 2-fluorfenil-, 4-fluorfenil-, 2-klórfenil-, 4-klórfenil-, 4-(trifluormetil)fenil-, 2,4-diklórfenil-, 2,4-difluorfenil- vagy 2-fluor-4-(trifluormetil)fenilcsoport.

Még inkább előnyösen Ar¹ jelentése 2-fluorfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil-, 2,4-diklórfenil- vagy 2,4-difluorfenilcsoport.

A leginkább előnyösen Ar¹ jelentése 2,4-difluorfenilcsoport.

Ar² jelentheti például a következő csoportokat: 1,2-fenilén-, 1,3-fenilén-, 1,4-fenilén-, 1,2-naftilén-, 1,3-naftilén-, 1,4-naftilén-, 1,5-naftilén-, 1,6-naftilén-, 1,7-naftilén-, 1,8-naftilén-, 2,3-naftilén-, 2,4-naftilén-, 2,5-naftilén-, 2,6-naftilén-, 2-fluor-1,4-fenilén-, 3-klór-1,4-fenilén-, 2-klór-1,4-fenilén-, 3-klór-1,4-fenilén-, 2,6-difluor-1,4-fenilén- vagy 2,6-diklór-1,4-fenilén-csoport.

Ar² előnyösen 1,4-fenilén-csoportot, 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített 1,4-fenilén-csoportot, 2,6-naftilén-csoportot vagy 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített 2,6-naftilén-csoportot jelent, mimellett a szubsztituens fluor- vagy klóratom. Még inkább előnyösen 1,4-fenilén-csoportot vagy 1 vagy 2 szubsztituenssel, éspedig fluor- vagy klóratommal szubsztituált 1,4-fenilén-csoportot, a leginkább előnyösen 1,4-fenilén-csoportot hasznosítunk.

X jelentése előnyösen kénatom vagy metilén-csoport, még előnyösebben kénatom.

R¹ jelenthet például hidrogénatomot, metilcsoport vagy etilcsoportot, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoportot, a leginkább előnyösen metilcsoportot.

R² jelenthet például hidrogénatomot, metilcsoportot vagy etilcsoportot, előnyösen hidrogénatomot vagy metilcsoportot, a leginkább előnyösen hidrogénatomot.

R³ jelentése például a következő lehet: benzil-, klórbenzil-, fluorbenzil-, cianobenzil-, nitrobenzil-, (trifluormetil)benzil-, naftilmetil-, brómnaftilmetil-, fenil-, tolil-, (trifluormetil)fenil-, hidroximetilfenil-, hidroxietilfenil-, cianometilfenil-, fluorfenil-, klórfenil-, difluorfenil-, diklórfenil-, pentafluorfenil-, brómfenil-, jódfenil-, hidroxifenil-, cianofenil-, karboxifenil-, dici-

anofenil-, klórcianofenil-, cianofluorfenil-, nitrofenil-, (trifluormetoxi)fenil-, (tetrafluorpropoxi)fenil-, acetilfenil-, (trifluoracetil)fenil-, karbamoilfenil-, metiltiofenil-, metilszulfínifénil-, metilszulfonilfenil-, (trifluormetil)tiofenil-, (trifluormetilszulfínifénil-, (trifluormetilszulfonil)fenil-, karboxifénil-, naftil-, fluornaftil-, klórnaftil-, brómnaftil-, cianonaftil-, (tetrafluorpropoxi)naftil-, imidazolil-, pirazolil-, triazolil-, piridil-, metoxipiridil-, oxazolil-, izoxazolil- vagy tiazolilcsoport.

Előnyösen R^3 jelentése 6-10-tagú arilcsoport, 1-5 szubsztituenssel, éspedig az A szubsztituens-csoportból megválasztott szubsztituenssel helyettesített 6-10-tagú arilcsoport, 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoport vagy 1 vagy 2 szubsztituenssel, éspedig az A szubsztituens-csoportból megválasztott szubsztituenssel helyettesített 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoport. Még előnyösebben R^3 jelentése 6-10-tagú arilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített 6-10-tagú arilcsoport. Méginkább előnyösen R^3 jelentése helyettesítetlen fenilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport. Méginkább és különösen előnyösen R^3 jelentése helyettesítetlen fenilcsoport vagy az A1 szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport. Még ennél is előnyösebben R^3 jelentése helyettesítetlen fenilcsoport vagy az A2 szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport. Méginkább előnyösen R^3 jelentése az A3 szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport. A leginkább előnyösen R^3 jelentése a következő csoportok valamelyike: (tetrafluorpropoxi)fenil-, cianofenil-, cianometilfenil-, fluorfenil-, klórfenil-, brómfenil-, jódfenil-, (trifluormetil)fenil-, (trifluormetoxi)fenil-, (trifluormetiltio)fenil-, metilfenil-, klórcianofenil-, nitrofenil-, tetrafluorcianofenil-, dicianofenil-, acetilfenil-, acetoxifenil-, fluorcianofenil-, karbamoilfenil-, karboxifenil-, hidroxifenil-, (metánszulfonil)fenil- vagy (trifluormetán-

szulfonil)fenilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai alatt olyan (I) általános képletű származékokat értünk, amelyeknek például védett hidroxilcsoportja vagy ehhez hasonló csoportja van, amely képes kémiai vagy biológiai úton, például hidrolízis útján lehasadni akkor, amikor e származékot egy élő állat szervezetébe bejuttatjuk, és e hasadás eredményeképpen az (I) általános képletű parens vegyületet vagy ennek sóját kapjuk. Az, hogy egy adott (I) általános képletű vegyület származéka prodrugként viselkedik-e, egyszerűen meghatározható. Az (I) általános képletű vegyület például védett hidroxilcsoportot tartalmazó származékát orálisan vagy intravénásan beadjuk egy kísérleti állatnak, például egérnek vagy patkánynak, majd ezt követően a kísérleti állat testfolyadékait vizsgálatnak vetjük alá. Ha az (I) általános képletű parens vegyület vagy sója a kísérleti állat testfolyadékaiban kimutatható, akkor a vizsgált származékot az adott (I) általános képletű vegyület prodrugjának tekinthetjük. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek hidroxilcsoportjuk és triazolcsoportjuk, továbbá - ha az (I) általános képletben R^2 jelentése hidrogénatom - iminocsoportjuk van. Így lehetséges ezeket a funkciós csoportokat hasznosítva gyógyászatilag elfogadható prodrugokat előállítani. Az ilyen prodrugokra példaképpen megemlíthetjük az olyan vegyületeket, amelyeknél a hidroxilcsoport vagy iminocsoport egy acilcsoporttal módosított.

Ebben a kontextusban az "acilcsoport" kifejezés alatt például alifás acilcsoportokat, aromás acilcsoportokat, alkoxikarbonilcsoportokat, aralkiloxikarbonilcsoportokat, aminoacilcsoportokat vagy foszfonilcsoportokat értünk.

Az "alifás acilcsoport" kifejezés alatt 1-20 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportokat, például a következő csoportok valamelyikét értjük: formil-, acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, pentanoil-, pivaloil-, valeril-, izo-

valeril-, oktanoil-, nonanoil-, dekanoil-, 3-metilnonanoil-, 8-metilnonanoil-, 3-etiloktanoil-, 3,7-dimetiloktanoil-, undekanoil-, dodekanoil-, tridekanoil-, tetradekanoil-, pentadekanoil-, hexadekanoil-, 1-metilpentadekanoil-, 14-metilpentadekanoil-, 13,13-dimetiltetradekanoil-, heptadekanoil-, 15-metilhexadekanoil-, oktadekanoil-, 1-metilheptadekanoil-, nonadekanoil- és ikozanoilcsoport.

Ezek az alifás acilcsoportok adott esetben 1-3 többszörös kötést tartalmazhatnak, illetve olyan szubsztituenseket hordozhatnak, mint a hidroxilcsoport, foszforsavcsoport vagy karboxilcsoport.

Az "aromás acilcsoport" kifejezés alatt 7-11 szénatomot tartalmazó arilkarbonilcsoportokat, például a benzoil-, α -naftoil- vagy β -naftoilcsoportot értjük. Ezeknek az aromás acilcsoportoknak az arilgyűrűje adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, éspedig például 1-4 szénatomos alkilcsoportok, halogénatomok, alkoxicssoportok, hidroxilcsoportok, karboxilcsoportok, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoportok, 1-4 szénatomos hidroxialkilcsoportok, 1-4 szénatomos alkilfoszfonilcsoportok vagy 1-5 szénatomos karboxialkilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesítettek lehetnek.

Az "alkoxikarbonilcsoport vagy aralkiloxikarbonilcsoport" kifejezés alá tartozóknak tekintünk 2-20 szénatomot tartalmazó alkoxikarbonilcsoportokat, például metoxikarbonil-, etoxikarbonil-, terc-butoxikarbonil- vagy izobutoxikarbonilcsoportot; illetve 8-20 szénatomot tartalmazó aralkiloxikarbonilcsoportokat, így például a benziloxikarbonilcsoportot. Ezek az alkoxikarbonilcsoportok, illetve ezeknek aralkiloxikarbonilcsoportoknak az arilgyűrűje adott esetben egy vagy több szubsztituenst, például 1-4 szénatomos alkilcsoportok, halogénatomok, 1-4 szénatomos alkoxicssoportok, hidroxilcsoportok, foszforsavcsoportok, karboxilcsoportok, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoportok, 1-4 szénatomos hidroxialkilcsoportok, 1-4

szénatomos alkilfoszfonilcsoportok és 2-5 szénatomos karboxialkilcsoportok közül megválasztott szubsztituenseket hordozhatnak.

Az "aminoacilcsoport" kifejezés alatt aminosavakból leszármaztatható csoportokat, például a glicil-, alanil-, leucil-, fenilalanil-, glutamil- vagy aszparaginilcsoportot; továbbá 1-10 szénatomos aminoalkanoilcsoportokat, így például a β -alanil-, aminobutiril- vagy aminooktanoilcsoportot értjük.

A "foszfonilcsoport" kifejezés alatt értjük magát a foszfonilcsoportot, továbbá az alkilrészben 1-20 szénatomot tartalmazó monoalkilfoszfonilcsoportokat, így például a metilfoszfonil-, etilfoszfonil-, propilfoszfonil-, butilfoszfonil-, decilfoszfonil- vagy oktadecilfoszfonilcsoportot; valamint az alkilrészekben külön-külön 1-20 szénatomot tartalmazó dialkilfoszfonilcsoportokat, így például a dimetilfoszfonil-, dietilfoszfonil-, dipropilfoszfonil-, dibutilfoszfonil-, didecilfoszfonil- vagy dioktadecilfoszfonilcsoportot.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, illetve gyógyászatilag elfogadható prodrugjaik bázikus triazolcsoportot tartalmaznak, így savaddíciós sókat képezhetnek. Ha R^3 jelentése karboxilcsoport, akkor valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható prodrugja bázisokkal addíciós sót képezhet. A "gyógyászatilag elfogadható só" kifejezés alatt tehát ezeket a sókat értjük, amennyiben gyógyászatilag elfogadhatók.

A savaddíciós sókra példaképpen megemlíthetünk szervesetlen savakkal képzett sókat, így például hidrokloridokat, hidrobromidokat, szulfátokat, nitrátokat és foszfátokat; karbonsavakkal képzett sókat, így például acetátokat, fumarátokat, maleátokat, oxalátokat, malonátokat, szukcinátokat, citrátokat és malátokat; szulfonátsókat, például metánszulfonátokat, etánszulfonátokat, benzolszulfonátokat és toluolszulfonátokat; aminosavakkal képzett sókat, például glutamátokat és aszpartátokat. Előnyös sók a szervesetlen savakkal képzett sók vagy a karbonsavakkal képzett sók.

Még előnyösebbek a hidrokloridok, nitrátok, fumarátok, malátok vagy oxalátok.

A bázisokkal képzett addíciós sók közé tartoznak alkálifémsók, így például lítiumsók, nátriumsók és káliumsók; földalkálifémsók, így például kalciumsók és magnéziumsók; ammóniumsók; szerves bázisokkal, így például trietilaminnal, diizopropilaminnal vagy ciklohexilaminnal képzett sók. Előnyösek az alkálifémsók, még előnyösebbek a nátriumsók.

Ha valamely (I) általános képletű vegyületet, gyógyászatilag elfogadható prodrugját vagy ezek sóit állni hagyjuk, akkor vizet abszorbeálva hidrátokat képezhetnek. Valamely (I) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyászatilag elfogadható prodrugja vagy ezek sói oldószert is abszorbeálhatnak, egy szolvátot adva. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük ezeket a hidrátokat és szolvátokat.

Az (I) általános képletben az Ar^1 helyettesítőhöz kapcsolódó szénatom egy aszimmetrikus szénatom, ezért ezt az aszimmetrikus szénatomot S- és R-konfigurációban tartalmazó optikai izomerek léteznek. Ha R^1 jelentése egy alkilcsoport, az R^1 helyettesítőhöz kapcsolódó szénatom is egy aszimmetrikus szénatom. Ezekre az aszimmetrikus szénatomokra tekintettel az (I) általános képletű vegyületek diasztereomerek formájában lehetnek. Ráadásul az (I) általános képletű vegyületek 1,3-dioxángyűrűjének kétféle szubsztituense konfigurációi alapján cisz- és transz-izomerek is létezhetnek.

Szakember számára érthető, hogy a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az összes említett izomert, illetve ezek keverékeit, az (I) általános képlet ezeket magába foglalja.

A fentiekben említett optikai izomerek elkülöníthetők hagyományos optikai rezolválási módszerekkel vagy előállíthatók aszimmetrikus szintézisben. Egy diasztereomer, illetve egy cisz- vagy transz-izomer elkülöníthető hagyományos elkülönítési módszerekkel, így például frakcionált át-

kristályosítással vagy kromatografálással. Az említett izomerek közül előnyösek az (I') általános képletű vegyületek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek a következő vegyületek:

(1) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében Ar^1 jelentése 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok és trifluormetilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport;

(2) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében Ar^1 jelentése 2-fluorfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórphenil-, 2,4-diklórphenil- vagy 2,4-difluorfenilcsoport;

(3) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében Ar^1 jelentése 2,4-difluorfenilcsoport;

(4) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében Ar^2 jelentése 1,4-fenilén-csoport, 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok és klóratomok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1,4-fenilén-csoport, 2,6-naftilén-csoport vagy 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok és klóratomok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2,6-naftilén-csoport;

(5) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében Ar^2 jelentése 1,4-fenilén-csoport vagy 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített 1,4-fenilén-csoport;

(6) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében Ar^2 jelentése 1,4-fenilén-csoport;

(7) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében X jelentése kénatom;

(8) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében X jelentése X jelentése metilén-csoport.

(9) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^1 jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

(10) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^1 jelentése metilcsoport;

(11) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^2 jelentése hidrogénatom;

(12) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^3 jelentése 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport, az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport, 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoport, az A szubsztituens-csoportból megválasztott egy vagy kettő szubsztituenssel helyettesített heteroarilcsoport;

(13) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^3 jelentése 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport;

(14) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^3 jelentése fenilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport

(15) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^3 jelentése heteroarilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített heteroarilcsoport;

(16) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^3 jelentése benzilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített benzilcsoport;

(17) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében R^3 jelentése 4-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)fenil-, 4-cianofenil-, 4-cianometilfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil-, 4-brómfenil-, 4-jódfenil-, 4-(trifluormetil)fenil-, 4-(trifluormetoxi)fenil-, 4-(trifluormetiltio)fenil-, 4-metilfenil-, 3-klór-4-ciano-

fenil-, 4-nitrofenil-, 2,3,5,6-tetrafluor-4-cianofenil-, 3,4-dicianofenil-, 4-acetilfenil-, 4-acetoxifenil-, 2-fluor-4-cianofenil-, 4-karbamoilfenil-, 4-karboxifenil-, 4-hidroxifenil-, 4-(metánszulfonil)fenil- vagy 4-(trifluormetánszulfonil)-fenilcsoport.

(18) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében A szubsztituens-csoport jelentése A1 szubsztituens-csoport, amely a következő szubsztituensekből áll: 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomos alkanoilcsoport, 1-6 szénatomos alkanoiloxicssoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomos alkanoiloxicssoport, halogénatom, hidroxilcsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport és $-S(O)_nR^4$ általános képletű csoport - az utóbbi általános képletben R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2;

(19) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében A szubsztituens-csoport jelentése A2 szubsztituens-csoport, amely a következő szubsztituensekből áll: 1-3 szénatomos alkilcsoport-, 1-4 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicssoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig flu-

oratomok, klóratomok és hidroxilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-4 szénatomos alkoxicsoport, 1-3 szénatomos alkanoilcsoport, 1-3 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok és hidroxilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-4 szénatomos alkanoilcsoport, 1-3 szénatomos alkanoiloxicsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig hidroxilcsoportokkal szubsztituált 2-6 szénatomos alkanoiloxicsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport és $-S(O)_nR^4$ - az utóbbi általános képletben R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig fluoratomokkal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2;

(20) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében A szubsztituens-csoport jelentése A3 szubsztituens-csoport, amely a következő szubsztituensekből áll: metilcsoport, trifluormetilcsoport, cianometilcsoport, trifluormetoxicsoport, tetrafluorpropoxicsoport, acetyl csoport, acetoxycsoport, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, hidroxilcsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, trifluormetiltiocsoport, metánszulfonilcsoport és trifluormetánszulfonilcsoport.

Az (1) - (20) csoportokba tartozó vegyületek közül előnyös bármely olyan vegyület, amelynek minden egyes szubsztituense adott esetben az (1) - (20) csoportokból van tetszőlegesen megválasztva. Az ilyen előnyös vegyületekre például a (21) és (22) csoportba tartozó vegyületeket említhetjük:

(21) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében Ar^1 jelentése 2,4-difluorfenilcsoport; Ar^2 jelentése 1,4-fenilencsoport; X jelentése kénatom; R^1 jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése az A3 szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport;

(22) egy olyan vegyület, amelynek (I) általános képletében Ar^1 jelentése 2,4-difluorfenilcsoport; Ar^2 jelentése 1,4-feniléncsoport; X jelentése kénatom; R^1 jelentése metilcsoport; R^2 jelentése hidrogénatom; R^3 jelentése 4-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)fenil-, 4-cianofenil-, 4-cianometilfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil-, 4-brómfenil-, 4-jódfenil-, 4-(trifluormetil)fenil-, 4-(trifluormetoxi)fenil-, 4-(trifluormetiltio)fenil-, 4-metilfenil-, 3-klór-4-cianofenil-, 4-nitrofenil-, 2,3,5,6-tetrafluor-4-cianofenil-, 3,4-dicianofenil-, 4-acetilfenil-, 4-acetoxifenil-, 2-fluor-4-cianofenil-, 4-karbamoilfenil-, 4-karboxifenil-, 4-hidroxifenil-, 4-(metánszulfonil)fenil- vagy 4-(trifluormetánszulfonil)fenilcsoport.

Ha valamely (I) általános képletű vegyület kettő vagy több szubsztituenszt tartalmaz a korábbiakban említett A, A1, A2 és A3 szubsztituenszcsoportokból megválasztva, akkor ezek a szubsztituensek azonosak vagy eltérőek lehetnek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekre példákat sorolunk fel az 1. táblázatban anélkül azonban, hogy a találmány oltalmi körét ezekre a vegyületekre korlátoznánk.

1. táblázat

A vegyület száma: Sz.

Sz.	Ar^1	R^1	X	Ar^2	R^2	R^3
1-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph

1-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph

2-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph

2-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,3-Ph	H	4-CN-Ph
2-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,3-Ph	H	4-CN-Ph
2-27.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CN-Ph
2-28.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CN-Ph

3-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph

3-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CNCH ₂ -Ph
3-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CNCH ₂ -Ph

4-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,3-Ph	H	4-Cl-Ph
4-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,3-Ph	H	4-Cl-Ph

4-27.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-Cl-Ph
4-28.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-Cl-Ph

5-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-F-Ph
5-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-F-Ph

6-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph

6-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ -Ph
6-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ -Ph

7-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph

7-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ O-Ph
7-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ O-Ph

8-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph

8-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ S-Ph
8-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ S-Ph

9-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph

9-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ -Ph
9-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ -Ph

10-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-Br-Ph
10-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-Br-Ph

11-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	3-Cl-4-CN-Ph
11-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	3-Cl-4-CN-Ph

12-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr

12-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-Pyr
12-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-Pyr
12-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-Pyr
12-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-Pyr

13-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph

13-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-NO ₂ -Ph
13-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-NO ₂ -Ph

14-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph

14-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph

15-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph

15-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	3,4-diCN-Ph
15-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	3,4-diCN-Ph

16-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ CO-Ph
16-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ CO-Ph

17-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph

17-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ COO-Ph
17-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ COO-Ph

18-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph

18-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	2-F-4-CN-Ph
18-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	2-F-4-CN-Ph

19-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-3.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-4.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-5.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-6.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -

20-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz
20-3.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-4.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz
20-5.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-6.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz

21-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-3.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-4.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-5.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-6.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -

22-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-izoxazolil
22-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-izoxazolil
22-3.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-izoxazolil
22-4.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-izoxazolil
22-5.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-izoxazolil
22-6.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-izoxazolil

23-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-oxazolil
23-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-oxazolil
23-3.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-oxazolil
23-4.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-oxazolil
23-5.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-oxazolil
23-6.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-oxazolil

24-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-3.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-4.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-5.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-6.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph

25-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-I-Ph
25-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-I-Ph

26-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-COOH-Ph
26-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-COOH-Ph

27-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-OH-Ph
27-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-OH-Ph

28-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph

28-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ SO ₂ -Ph

29-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph

29-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ SO ₂ -Ph

30-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-CH ₃ O-5-Pyr
30-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-CH ₃ O-5-Pyr

31-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-5-Pyr
31-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-5-Pyr

32-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-(Me ₂ (HO)C)-Ph
32-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-(Me ₂ (HO)C)-Ph

33-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ -Ph
33-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ -Ph

34-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-SH-Ph
34-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-SH-Ph

35-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ O-Ph
35-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ O-Ph

36-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ O-Ph
36-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ O-Ph

37-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₂ OHCF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
37-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₂ OHCF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph

38-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-2.	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-3.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-4.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-5.	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-6.	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-7.	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-8.	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-9.	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-10.	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-11.	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-12.	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-13.	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-14.	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-15.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-16.	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-17.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-18.	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-19.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-20.	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-21.	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-h	H	4-CN-1-Np
38-22.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-h	H	4-CN-1-Np
38-23.	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-24.	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-25.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CN-1-Np
38-26.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CN-1-Np

39-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	benztiazol-2-il
39-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	benztiazol-2-il

40-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,4-diCl-Ph
40-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,4-diCl-Ph

41-1.	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Cl-4-CF ₃ -Ph
41-2.	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Cl-4-CF ₃ -Ph

Az 1. táblázatban a következő rövidítéseket használjuk:

Me: metilcsoport, CN: cianocsoport (szénatomon át kapcsolódik),
Et: etilcsoport, Ph: fenilcsoport, 1,4-Ph: 1,4-feniléncsoport, Np: naftilcsoport, 2,6-Np: 2,6-naftiléncsoport, Pir: piridilcsoport, Thz: tiazolilcsoport, Tet: tetra.

Így például a táblázat szerinti 1-1. vegyület az (Ia) képlettel, a 14-4. vegyület a (Ib) képlettel és az 1-21. vegyület a (Ic) képlettel azonosítható.

A példaszerűen felsorolt vegyületek közül előnyösek a következőkben említett sorszámú vegyületek: 1-1., 1-2., 1-3., 1-4., 1-9., 1-11., 1-21., 1-22., 2-1., 2-2., 2-3., 2-4., 2-9., 2-11., 2-21., 2-22., 2-25., 3-1., 3-2., 3-3., 3-4., 3-9., 3-11., 3-21., 3-22., 4-1., 4-2., 4-3., 4-4., 4-9., 4-11., 4-21., 4-22., 4-25., 5-1., 5-2., 5-3., 5-4., 5-9., 5-11., 5-21., 5-22., 6-1., 6-2., 6-3., 6-4., 6-9., 6-11., 6-21., 6-22., 7-1., 7-2., 7-3., 7-4., 7-9., 7-11., 7-21., 7-22., 8-1., 8-2., 8-3., 8-4., 8-9., 8-11., 8-21., 8-22., 9-1., 9-2., 9-3., 9-4., 9-9., 9-11., 9-21., 9-22., 10-1., 10-2., 10-3., 10-4., 10-9., 10-11., 10-21., 10-22., 11-1., 11-2., 11-3., 11-4., 11-9., 11-11., 11-21., 11-22., 13-1., 13-2., 13-3., 13-4., 13-9., 13-11., 13-21., 13-22., 14-1., 14-3., 15-1., 15-3., 16-1., 16-2., 16-3., 16-4., 16-9., 16-11., 16-21., 16-22., 17-1., 17-2., 17-3., 17-4., 17-9., 17-11., 17-21., 17-22., 18-1., 18-2., 18-3., 18-4., 18-9., 18-11., 18-21., 18-22., 19-1., 19-2., 24-1., 24-2., 25-1., 26-1., 27-1., 27-2., 27-3., 27-4., 27-9., 27-11., 27-21., 27-22., 28-1., 28-2., 28-3., 28-4., 28-9., 28-11.,

28-21., 28-22., 29-1., 29-2., 29-3., 29-4., 29-9., 29-11., 29-21., 29-22., 40-1., 40-2., 41-1. és 41-2.

Ezek közül az (I) általános képletű vegyületek közül méginkább előnyös vegyületek a következők:

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)benzanilid (1-1. sorszámu vegyület),

6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)-2-naftoanilid (1-2. sorszámu vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)benzanilid (1-3. sorszámu vegyület),

4'-ciano-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (2-1. sorszámu vegyület),

4'-ciano-6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (2-2. sorszámu vegyület),

4'-ciano-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (2-3. sorszámu vegyület),

4'-ciano-6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (2-4. sorszámu vegyület),

4'-ciano-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-3-fluorbenzanilid (2-21. sorszámu vegyület),

4'-ciano-3-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (2-25. sorszámu vegyület),

4'-(cianometil)-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (3-1. sorszámu vegyület),

- 4'-klór-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (4-1. sorszámú vegyület),
- 4'-klór-6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (4-2. sorszámú vegyület),
- 4'-klór-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (4-3. sorszámú vegyület),
- 4'-klór-6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (4-4. sorszámú vegyület),
- 4'-klór-3-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (4-25. sorszámú vegyület),
- 4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-fluorbenzanilid (5-1. sorszámú vegyület),
- 6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-fluor-2-naftoanilid (5-2. sorszámú vegyület),
- 4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-fluorbenzanilid (5-3. sorszámú vegyület),
- 6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-fluor-2-naftoanilid (5-4. sorszámú vegyület),
- 4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid (6-1. sorszámú vegyület),
- 6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)-2-naftoanilid (6-2. sorszámú vegyület),
- 4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid (6-3. sorszámú vegyület),
- 6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)-2-naftoanilid (6-4. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetoxi)benzanilid (7-1. sorszámú vegyület),

6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetoxi)-2-naftoanilid (7-2. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetoxi)benzanilid (7-3. sorszámú vegyület),

6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetoxi)-2-naftoanilid (7-4. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetiltio)benzanilid (8-1. sorszámú vegyület),

6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetiltio)-2-naftoanilid (8-2. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetiltio)benzanilid (8-3. sorszámú vegyület),

6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetiltio)-2-naftoanilid (8-4. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-metilbenzanilid (9-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-metilbenzanilid (9-3. sorszámú vegyület),

4'-bróm-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (10-1. sorszámú vegyület),

4'-bróm-6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (10-2. sorszámú vegyület),

4'-bróm-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (10-3. sorszámú vegyület),

4'-bróm-6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (10-4. sorszámú vegyület),

3'-klór-4'-ciano-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (11-1. sorszámú vegyület),

3'-klór-4'-ciano-6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (11-2. sorszámú vegyület),

3'-klór-4'-ciano-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (11-3. sorszámú vegyület),

3'-klór-4'-ciano-6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (11-4. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-nitrobenzanilid (13-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-nitrobenzanilid (13-3. sorszámú vegyület),

4'-ciano-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il-2',3',5',6'-tetrafluor]benzanilid (14-1. sorszámú vegyület),

4'-ciano-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-2',3',5',6'-tetrafluorbenzanilid (14-3. sorszámú vegyület),

- 3',4'-diciano-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (15-1. sorszámú vegyület),
- 3',4'-diciano-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (15-3. sorszámú vegyület),
- 4'-acetil-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (16-1. sorszámú vegyület),
- 4'-acetil-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (16-3. sorszámú vegyület),
- 4'-acetoxi-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (17-1. sorszámú vegyület),
- 4'-acetoxi-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (17-3. sorszámú vegyület),
- 4'-ciano-2'-fluor-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (18-1. sorszámú vegyület),
- 4'-ciano-2'-fluor-6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (18-2. sorszámú vegyület),
- 4'-ciano-2'-fluor-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (18-3. sorszámú vegyület),
- 4'-ciano-2'-fluor-6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (18-4. sorszámú vegyület),
- 4'-karbamoi-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (24-1. sorszámú vegyület),
- 4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-jódbenzanilid (25-1. sorszámú vegyület),

4-[N-[4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)]propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoil]amino]benzoeshav (26-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-hidroxibenzanilid (27-1. sorszámú vegyület),

6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-hidroxi-2-naftoanilid (27-2. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-hidroxibenzanilid (27-3. sorszámú vegyület),

6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-hidroxi-2-naftoanilid (27-4. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(metánszulfonil)benzanilid (28-1. sorszámú vegyület),

6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(metánszulfonil)-2-naftoanilid (28-2. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(metánszulfonil)benzanilid (28-3. sorszámú vegyület),

6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(metánszulfonil)-2-naftoanilid (28-4. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetánszulfonil)benzanilid (29-1. sorszámú vegyület),

6-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetánszulfonil)-2-naftoanilid (29-2. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetánszulfonil)benzanilid (29-3. sorszámú vegyület),

6-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetánszulfonil)-2-naftoanilid (29-4. sorszámú vegyület),

2',4'-diklór-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (40-1. sorszámú vegyület),

2',4'-diklór-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (40-2. sorszámú vegyület),

2'-klór-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid (41-1) és

2'-klór-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid (41-2).

A felsorolt (I) általános képletű vegyületek közül méginkább előnyösek a következő vegyületek:

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)benzanilid (1-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)benzanilid (1-3. sorszámú vegyület),

4'-ciano-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (2-1. sorszámú vegyület),

4'-ciano-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (2-3. sorszámú vegyület),

4'-klór-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (4-1. sorszámú vegyület),

4'-klór-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (4-3. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-fluorbenzanilid (5-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-fluorbenzanilid (5-3. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid (6-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid (6-3. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetoxi)benzanilid (7-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetoxi)benzanilid (7-3. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetiltio)benzanilid (8-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetiltio)benzanilid (8-3. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-metilbenzanilid (9-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-metilbenzanilid (9-3. sorszámú vegyület),

3'-klór-4'-ciano-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (11-1. sorszámú vegyület),

3'-klór-4'-ciano-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (11-3. sorszámú vegyület),

4'-ciano-2'-fluor-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (18-1. sorszámú vegyület),

4'-ciano-2'-fluor-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (18-3. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-hidroxibenzanilid (27-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-hidroxibenzanilid (27-3. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(metánszulfonil)benzanilid (28-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(metánszulfonil)benzanilid (28-3. sorszámú vegyület),

4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetánszulfonil)benzanilid (29-1. sorszámú vegyület),

4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetánszulfonil)benzanilid (29-3. sorszámú vegyület),

2',4'-diklór-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (40-1. sorszámú vegyület),

2',4'-diklór-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (40-2. sorszámú vegyület),

2'-klór-4-[5-[[2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid (41-1) és

2'-klór-4-[5-[3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid (41-2).

Az említett (I) általános képletű vegyületek közül a leginkább előnyösek a következők:

4'-ciano-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (2-1. sorszámú vegyület),

4'-ciano-4-[trans-5-[(2S,3R)-3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (2-3. sorszámú vegyület),

4'-klór-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (4-1) és

4'-klór-4-[trans-5-[(2S,3R)-3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (4-3. sorszámú vegyület),

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egyszerűen előállíthatók a következőkben ismertetésre kerülő A. vagy B. módszer szerint.

A. módszer

Az A. módszert az A. reakcióvázlatban mutatjuk be, ez a módszer az (I) általános képletű vegyületek előállítását teszi lehetővé. Az A. reakcióvázlatban Ar¹, Ar², X, R¹, R² és R³ jelentése a korábban megadott.

Az A-1. lépés értelmében valamely (II) általános képletű vegyületet vagy ennek valamelyik reakcióképes származékát valamely (III) általános képletű aminvegyülettel reagáltatjuk, majd az A-2. lépésben egy így kapott (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Mindkét lépést a következőkben ismertetjük.

Az A-1. lépésben tehát (IV) általános képletű amid-származékokat állítunk elő úgy, hogy valamely megfelelő (II) általános képletű karbonsav-származékot vagy ennek reakcióképes származékát valamely (III) általános képletű aminvegyülettel reagáltatjuk közömbös oldószerben.

A (II) általános képletű karbonsav-származékok kereskedelmi forgalomban kapható vegyületek vagy a szakirodalomból jól ismert módszerekkel előállíthatók. Így például egy (II) általános képletű karbonsav-származék előállítható úgy, hogy valamely $Ar^2(CO_2H)_2$ általános képletű dikarbonsavat metilészterezésnek vetjük alá, az így kapott észterezett vegyület, azaz $Ar^2(CO_2CH_3)$ általános képletű vegyület egyik észtercsoportját redukáljuk például egy Red-Al redukálószerrel, az így kapott terméket aktivált mangándioxiddal oxidáljuk és végül a formil-észter-származékot, azaz az $Ar^2(CO_2CH_3)(CHO)$ általános képletű vegyületet hidrolízisnek vetjük alá.

A (III) általános képletű aminvegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel előállíthatók.

Az A-1. lépésben hasznosított oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és képes legalább egy bizonyos mértékben oldani a kiindulási anyagokat. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk aprotikus oldószereket, például halogénezett szénhidrogéneket, így például diklórmétánt, kloroformot vagy 1,2-diklóretánt; aromás szénhidrogéneket, például benzolt, toluolt vagy xilolt; étereket, például dietilétert vagy tetrahidrofuránt; nitrile-

ket, például acetonitrilt; egy vagy több nitrogénatomot tartalmazó heteroaril-típusú bázikus vegyületeket, így például piridint; vagy ezek elegyeit. Az említett oldószerek közül előnyös a halogénezett szénhidrogének, éterek és heteroaril-típusú, egy vagy több nitrogénatomot tartalmazó bázisok használata. Különösen előnyös a diklórmétán, tetrahidrofurán vagy piridin használata.

Ha az A-1. lépésben valamely (II) általános képletű karbonsav-származékot hasznosítunk, akkor egy kondenzálószer is felhasználunk. Az ilyen kondenzálószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy szokásosan alkalmazhatók a szerves szintetikus kémiában mint kondenzálószer. Az ilyen kondenzálószerre példaképpen megemlíthetünk karbodiimideket, így például diciklohexilkarbodiimidet.

Ha az A-1. lépésben valamely (II) általános képletű vegyület reakcióképes származékát hasznosítjuk, akkor az adott (II) általános képletű vegyületet átalakítjuk valamely $\text{OHC-Ar}^2\text{-COZ}$ általános képletű reakcióképes származékká (ebben az általános képletben Z jelentése kilépő csoport, így például halogénatom, azidocsoport, cianocsoport, az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfoniloxicsoport, például metánszulfoniloxicsoport, az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó halogénalkilszulfoniloxicsoport, így például trifluormetánszulfoniloxicsoport, az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicsoport, így például pivaloiloxicsoport, vagy egy heteroarilcsoport, így például imidazolilcsoport vagy triazolilcsoport) vagy valamely $(\text{OHC-Ar}^2\text{-CO})_2\text{O}$ általános képletű karbonsavaldehiddé. Az A-1. reakciólépést ilyenkor úgy hajtjuk végre, hogy az említett reakcióképes származékok valamelyikét valamely megfelelő (III) általános képletű aminvegyülettel reagáltatjuk egy bázis, így például trietilamin, diizopropiletilamin, piridin vagy 4-(N,N-dimetilamino)piridin jelenlétében.

szerves fázist vízzel mossuk és végül bepároljuk, a kívánt vegyületet kapva.

Az A-2. lépés végrehajtása során valamely (IV) általános képletű aldehid-származékot valamely (V) általános képletű alkohol-származékkal reagáltatunk egy acetalizációs reagens jelenlétében egy közömbös oldószerben, az A-2. lépés szerinti reakció során képződő vizet a reakcióelegyből a reakció során eltávolítva.

Az A-2. lépésben valamely (V) általános képletű alkohol-származék helyett hasznosíthatjuk ennek valamelyik sóját vagy valamely (VI) általános képletű vegyületet (az utóbbi képletben Ar^1 , R^1 és X jelentése a korábban megadott és R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 6-14 szénatomos arilcsoport).

R^7 jelentésében az "1-6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat értünk. Az ilyen csoportokra példaképpen megemlíthetjük a következőket: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, 2-metilbutil-, neopentil-, 1-etilpropil-, hexil-, izohexil, 4-metilpentil-, 3-metilpentil-, 2-metilpentil-, 1-metilpentil-, 3,3-dimetilbutil-, 2,2-dimetilbutil-, 1,1-dimetilbutil-, 1,2-dimetilbutil-, 1,3-dimetilbutil-, 2,3-dimetilbutil- vagy 2-etilbutilcsoport. Előnyösek az 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportok.

R^7 jelentésében a "6-14 szénatomos arilcsoport" kifejezés alatt 6-14 szénatomot tartalmazó aromás szénhidrogén-csoportokat, így például a fenil-, indenil-, naftil- vagy antracenilcsoportot, előnyösen a fenilcsoportot értjük. Az említett arilcsoport adott esetben kondenzálva lehet egy, 3-10 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoporttal, így például 2-indanilcsoport lehet.

Az említett csoportok közül R^7 jelentése előnyösen fenilcsoport.

Az (V) általános képletű alkohol-származékok előállíthatók a Hei-8-

333350 és Hei-11-80135 számú japán szabadalmi publikációkban ismertett módszerekkel vagy az ott ismertett módszerekhez hasonló módszerekkel.

A (VI) általános képletű vegyületek előállíthatók mint köztitermékek a fentiekben említett szabadalmi publikációkban ismertett (V) általános képletű alkohol-származékok előállítása során. Az (V) általános képletű alkohol-származékok sói előállíthatók úgy, hogy eltávolítjuk egy megfelelő (VI) általános képletű vegyület védőcsoportját.

Az (V) általános képletű alkohol-származékok két primer hidroxilcsoportja adott esetben meg lehet védve egy tri(1-6 szénatomos)alkilszililcsoporttal, mely csoport esetében egy szilikonatom három 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, ilyen csoport lehet például a trimetilszilil-, trietilszilil-, triizopropilszilil-, dimetilizopropilszilil-, dietilizopropilszilil- vagy terc-butildimetilszililcsoport, előnyösen a trimetilszililcsoport.

A (IV) általános képletű aldehid-származék mennyiségére vonatkoztatva az (V) általános képletű alkohol-származék mennyisége 0,5 molekvivalens és 2 molekvivalens, előnyösen 0,9 molekvivalens és 1,2 molekvivalens közötti lehet.

Az A-2. lépésben hasznosított oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagokat. Az ilyen oldószerekre megemlíthetünk példaképpen aprotikus oldószereket, például halogénezett szénhidrogéneket, így például diklórmetánt, kloroformot vagy 1,2-diklóretánt; aromás szénhidrogéneket, így például benzolt, toluolt vagy xilolt; étereket, így például dietilétert vagy tetrahidrofurán. Előnyös oldószerek a halogénezett szénhidrogének vagy éterek, különösen előnyös a diklórmetán vagy tetrahidrofurán.

Az A-2. lépésben hasznosított acetalizációs reagensekre példaképpen megemlíthetünk szervetlen savakat, így például hidrogénkloridot,

kénsavat vagy salétromsavat; Lewis-savakat, így például bórt trifluoridot, cinkkloridot, magnéziumbromidot, titáنتetrakloridot vagy alumíniumkloridot; szulfonsavakat, így például metánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat, kámforszulfonsavat vagy trifluormetánszulfonsavat; karbonsavakat, így például hangyasavat, ecetsavat, trifluorecetsavat, oxálsavat vagy citromsavat; és szililezőszerként például klórrimetilszilánt vagy trimetilszililtrifluormetánszulfonátot; előnyösen szulfonsavakat; és a leginkább előnyösen a p-toluolszulfonsavat.

Az (V) általános képletű alkohol-származék mennyiségére vonatkoztatva az acetalizációs reagens mennyisége 1 molekvivalens és 3 molekvivalens közötti lehet. Ha az aldehid-származék egy bázikus csoportot tartalmaz, szükséges egy sav alkalmazása, amelynek mennyisége az említett bázikus csoport mennyiségével lényegében ekvivalens.

A reakció során képződött vizet eltávolíthatjuk a reagáltatáshoz használt oldószer azeotróp desztillálásával, csökkentett nyomáson végzett elpárolgatással vagy egy dehidratáló reagenst, így például molekulaszitákat alkalmazva.

Az A-2. lépésben a reakcióhőmérséklet különböző tényezőktől, így például az acetalizációs reagenstől, a kiindulási anyagtól és az oldószer-től függ. Rendszerint azonban ez a hőmérséklet 0 °C és a reagáltatáshoz használt oldószer forráspontja közötti, előnyösen 5 °C és 40 °C közötti.

Az A-2. lépésben a reakcióidő számos tényezőtől, így például az acetalizációs reagenstől, a kiindulási anyagtól, az oldószertől és a reakcióhőmérséklettől függ, rendszerint azonban 0,5 óra és 24 óra, előnyösen 1 óra és 5 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

Az A-2. lépés szerinti reakció befejeződése után a reakcióelegyet például vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal semlegesítjük, majd az előállítani kívánt (I) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből szokásos módszerek valamelyikével elkülönítjük. Így például a reakcióelegyet

vagy a reakcióelegy betöményítése útján kapott maradékot megosztjuk víz és egy, vízzel nem elegyedő szerves oldószer között, majd a kapott szerves fázist vízzel mossuk és betöményítjük, a kívánt terméket kapva.

Az így kapott (I) általános képletű terméket kívánt esetben hagyományos módon további tisztításnak vethetjük alá, így például átkristályosításnak, átcsapatásnak vagy kromatografálásnak.

Járulékosan, ha az A-2. lépés szerinti termék védőcsoportot tartalmaz, akkor ezt a terméket az előállítani kívánt (I) általános képletű vegyületté alakítjuk a védőcsoport eltávolítása útján.

A védőcsoport eltávolítására szolgáló reakció körülményei a védőcsoport jellegétől függnék. A védőcsoport eltávolítására szolgáló reakció végrehajtható az e célra jól ismert hagyományos módszerekkel, így például a Greene, P. W. és Wuts, P. G. M. szerkesztésében megjelent "Protective Groups in Organic Synthesis" című könyv 2. kiadásában (a könyv megjelent 1991-ben a John Wiley & Sons, Inc. kiadó gondozásában) ismertetett hagyományos módszerrel.

B. módszer

A B. módszer egy további eljárást reprezentál az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Ezt a módszert a B. reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban Ar^1 , Ar^2 , X, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a korábban megadott, míg R^8 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy 6-14 szénatomot tartalmazó arilcsoport.

R^8 jelentésében az "1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat értünk. Az ilyen csoportokra példaképpen megemlíthetjük a következő csoportokat: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, 2-metilbutil-, neopentil-, 1-etilpropil-, hexil-, izohexil-, 4-metilpentil-, 3-metilpentil-, 2-metilpentil-, 1-metilpentil-, 3,3-dimetilbutil-, 2,2-dimetilbutil-, 1,1-dimetilbutil-, 1,2-dimetilbutil-,

1,3-dimetilbutil-, 2,3-dimetilbutil- vagy 2-etilbutilcsoport. Előnyösek az egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok.

A "6-14 szénatomot tartalmazó arilcsoport" kifejezés alatt aromás szénhidrogén-csoportokat, így például a fenil-, indenil-, naftil- vagy antra-cenilcsoportot, előnyösen a fenilcsoportot értjük.

A felsorolt csoportok közül R^8 jelentése előnyösen metilcsoport.

A B. módszer értelmében tehát valamely (V) általános képletű alkohol-származékot valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk egy acetalizálószer jelenlétében közömbös oldószerben, a korábbiakban említett A-2. lépésnél ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, továbbá a reakció során képződő vizet a reakcióelegyből eltávolítjuk, egy megfelelő (VIII) általános képletű vegyületet kapva (ez a lépés tehát a B-1. lépés). Ezt követően egy (VIII) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű aminnal reagáltatunk egy aktiválószer jelenlétében közömbös oldószerben, egy megfelelő (I) általános képletű célvegyületet kapva (ez a lépés a B-2. lépés).

A B-1. lépésben tehát valamely (VIII) általános képletű dioxán-származékot állítunk elő úgy, hogy valamely (V) általános képletű alkohol-származékot valamely (VII) általános képletű aldehidvegyülettel reagáltatunk egy acetalizálószer jelenlétében közömbös oldószerben, és a reakció során a reakcióelegyben képződő vizet eltávolítjuk.

A (VII) általános képletű aldehidvegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel előállíthatók. Így például egy (VII) általános képletű aldehid-vegyület előállítható úgy, hogy valamely $Ar^1(CO_2H)_2$ általános képletű dikarbonsav-származékot metilészterezésnek vetünk alá, a kapott $Ar^2(CO_2CH_3)_2$ általános képletű észter-származék egyik észtercsoportját redukáljuk például Red-Al jelzésű vegyülettel, ezt követően pedig az így kapott közti-terméket aktivált mangándioxidval oxidáljuk.

Ez a műveletsor végrehajtható az A-2. lépésnél ismertetett módszerhez hasonló módon.

A B-2. lépés végrehajtása során valamely (VIII) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk egy aktiválószer jelenlétében közömbös oldószerben.

A B-2. lépésben alkalmazott oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagokat. Az ilyen oldószerekre példaképpen megemlíthetünk aprotikus oldószereket, így például halogénezett szénhidrogéneket, például diklórmétánt, kloroformot vagy 1,2-diklóretánt; aromás szénhidrogéneket, így például benzolt, toluolt vagy xilolt; étereket, így például dietilétert vagy tetrahidrofuránt; vagy ezek elegyeit. Ezek közül az oldószerek közül előnyös oldószerek a halogénezett szénhidrogének, különösen előnyös a toluol.

A B-2. lépésben alkalmazott aktiválószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy szokásosan használható mint reagens egy észter amiddá alakítására a szerves szintetikus kémiában. Az ilyen aktiválószerekre példaképpen megemlíthetünk (rövid szénláncú)alkilalumínium-vegyületeket, így például trimetilalumíniumot vagy trietilalumíniumot; alkálifémcianidokat, így például nátriumcianidot; egy vagy több nitrogénatomot és hidroxilcsoportot tartalmazó aromás heterociklusos vegyületeket, így például a 2-hidroxipiridint; bázisokat, így például a nátriummetilátot vagy butillítiumot; vagy halogénezett bórvegyületeket, így például bórtribromidot. Az említett aktiválószerek közül előnyösek a (rövid szénláncú)alkilalumínium-vegyületek, különösen előnyös a trimetilalumínium.

A B-2. lépésben alkalmazott aktiválószer mennyisége a (VIII) általános képletű észter-származék mennyiségére vonatkoztatva 1 molekvi-

valens és 5 molekvivalens, előnyösen 1,5 molekvivalens és 3,0 molekvivalens közötti.

A (III) általános képletű aminvegyület mennyisége a (VIII) általános képletű észter-származék mennyiségére vonatkoztatva 0,5 molekvivalens és 5 molekvivalens, előnyösen 0,9 molekvivalens és 2,5 molekvivalens közötti.

A B-2. lépésben a reakcióhőmérséklet számos tényezőtől, így például az aktiválószer-től, a kiindulási anyagtól és az oldószer-től függ. Általában szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja, előnyösen 50 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

A B-2. lépésben a reakcióidő számos tényezőtől, így például az aktiválószer-től, a kiindulási anyagtól, az oldószer-től és a reakcióhőmérséklettől függ, rendszerint azonban 0,5 óra és 24 óra, előnyösen 1 óra és 5 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

A B-2. lépés szerinti reakció befejeződése után a reakcióelegyhez például vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk az aktiválószer főlegének elbontása céljából, majd a kívánt (I) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből szokásos módon elkülönítjük. Így például úgy járunk el, hogy a reakcióelegyet vagy a reakcióelegy betöményítése után kapott maradékot megosztjuk víz és egy, vízzel nem elegyedő szerves oldószer között, majd a szerves fázist vízzel mossuk és ezután bepároljuk, a kívánt terméket kapva.

Egy így kapott (I) általános képletű termék ezután kívánt esetben tovább tisztítható hagyományos módszerekkel, így például átkristályosítással, átcsapatással vagy kromatografálással.

Megjegyezzük továbbá, hogy ha a B-2. lépésben kapott termék védőcsoportot tartalmaz, akkor ez a termék úgy alakítható át az (I) általános képletű célvegyületté, hogy a védőcsoportot eltávolítjuk az A. módszernél ismertetett módszerekhez hasonló módon.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai előállíthatók a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel. Ezek közül a gyógyászatilag elfogadható prodrugok közül különböző acil-származékok előállíthatók egy megfelelő (I) általános képletű vegyület hidroxilcsoportjának szokásos módon végzett acilezése útján.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható prodrugjaik átalakíthatók gyógyászatilag elfogadható sókká egy savval vagy bázissal oldószerben végzett kezelés útján.

Az e célra alkalmazott oldószerek jellegét illetően nincs különösebb megkötés, így például használhatunk aromás szénhidrogéneket, például benzolt; halogénezett szénhidrogéneket, például diklórmétánt vagy kloroformot; étereket, például dietilétert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; észtereket, például etilacetátot; alkoholokat, például metanolt vagy etanolt; ketonokat, például acetont; nitrileket, például acetonitrilt; szénhidrogéneket, például hexánt vagy ciklohexánt; vagy ezek elegyeit.

A sók előállításához használatos savak jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy gyógyászatilag elfogadhatóak. Az ilyen savakra példaképpen megemlíthetünk szerves savakat, így például sósavat, hidrogénbromidot, kénsavat vagy salétromsavat; karbonsavakat, például ecetsavat, fumársavat, maleinsavat, oxálsavat, malonsavat, borostyánkősavat, citromsavat vagy almasavat; szulfonsavakat, például metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat vagy toluolszulfonsavat; vagy aminosavakat, például glutaminsavat vagy aszparágin-savat.

A sók előállításához alkalmazott bázisokat illetően sincs különösebb megkötés, feltéve, hogy ezek gyógyászatilag elfogadható bázisok. Az ilyen bázisokra példaképpen megemlíthetjük alkálifémek (így például lítium, nátrium vagy kálium) hidroxidjait vagy karbonátjait; alkáliföldfémek

(így például kalcium vagy magnézium) hidroxidjait vagy karbonátjait; ammóniát; valamint szerves aminokat, így például trietilamint, diizopropilamint vagy ciklohexilamint.

Az előállítani kívánt só rendszerint elkülöníthető a megfelelő (I) általános képletű vegyület és a sav vagy bázis oldatából kristályként vagy porként úgy, hogy ahhoz az oldathoz, amelyben a só oldva van, olyan oldószert adagolunk, amelyben az adott só nem képes oldódni. Így csapadékot kapunk. További lehetőség az, hogy az előállítani kívánt sót tartalmazó oldatból az oldószert elpárologtatjuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik kiváló antifungális aktivitást mutatnak számos eumycetes gombával szemben. Az ilyen eumycetésekre példaképpen a következő specieket említhetjük: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Malassezia*, *Psuedallescheria*, *Sporothrix*, *Rhinosporidium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Phialofora*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Chaetomium*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Mycocentrospora*, *Phoma*, *Hendersonula*, *Scytalidium*, *Corynespora*, *Leptosphaeria*, *Madurella*, *Neotestudina*, *Scedosporium*, *Pyrenochaeta*, *Geotrichum*, *Trichosporon*, *Chrysosporium*, *Coprinus*, *Schizophyllum*, *Pneumocystis*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Saccharomyces*, *Cephalosporium*, *Loboa*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* vagy *Absidia*.

Valamely (I) általános képletű vegyület gyógyászatiilag elfogadható prodrugja a kiváló antifungális aktivitással bíró (I) általános képletű vegyületet vagy sóját adja kémiai vagy biológiai hasítási reakcióban (például hidrolízisben) a kezelt ember vagy állat szervezetében. Így tehát a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, az ezeknek megfelelő prodrugok és mindezek gyógyászatiilag elfogadható sói felhasználhatók

gyógyszer-hatóanyagként mint antifungális ágensek. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, prodrugjaik vagy sóik beadhatók önmagukban vagy a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinációban például olyan dózisformákban, mint a tabletták, kapszulák, granulák, porok vagy szirupok orális beadás esetén, illetve például injekció formájában parenterális beadás esetén. A találmány szerinti gyógyászati készítmények a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel állíthatók elő, adalékanyagként például gyógyszergyártási segédanyagokat, kötőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, csúsztatókat, stabilizátorokat, ízesítőszereket, szuszpendálószerkeket, hígítószerkeket és oldószerkeket használva.

A hasznosítható segédanyagokra példaképpen megemlíthetünk cukor-származékokat, így például a laktózt, szacharózt, glükózt, mannitot vagy szorbitot; keményítő-származékokat, így például a kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, α -keményítőt, dextrint vagy karboximetilkeményítőt; cellulóz-származékokat, így például a kristályos cellulózt, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulózt, hidroxipropilmetilcellulózt, karboximetilcellulózt és belsőleg térhálósított nátriumkarboximetilcellulózt; gumiarábikumot; dextránt; pullulánt; szilikát-származékokat, így például a könnyű kovasavanhidridet, szintetikus alumíniumszilikátot vagy magnéziumaluminát-metaszilikátot; foszfát-származékokat, így például kalciumfoszfátot; karbonát-származékokat, így például kalciumkarbonátot; és szulfátokat, így például kalciumszulfátot.

A kötőanyagokra példaképpen megemlíthetjük a fentiekben említett segédanyagokat, továbbá a zselatint, polivinilpirrolidont vagy macrogol-t.

A szétesést elősegítő anyagokra példaképpen megemlíthetjük a fentiekben említett segédanyagokat, továbbá kémiaiilag módosított keményítő- vagy cellulóz-származékokat, így például a nátrium-kroszkarmellózt, nátriumkarboximetilkeményítőt vagy térhálósított polivinilpirrolidont.

A csúsztatókra példaképpen megemlíthetjük a talkumot; sztearinsavat; fémsztearátokat, például a kalciumsztearátot vagy magnéziumsztearátot; kolloid szilíciumdioxidot; veegum-t; gyantákat, így például a méhviaszt vagy a cetvelőt; bórsavat; glikolt; karbonsavakat, így például fumársavat vagy adipinsavat; nátriumkarboxilátokat, így például nátriumbenzoátot; szulfátokat, így például nátriumszulfátot; leucint; laurilszulfátokat, így például nátriumlaurilszulfátot vagy magnéziumlaurilszulfátot; kovásav-származékokat, így például kovásavanhidridet vagy kovásav-hidrátot; valamint keményítő-származékokat, így például a segédanyagok kapcsán említett keményítő-származékok valamelyikét.

A stabilizátorokra példaképpen megemlíthetjük a para-hidroxibenzoesav-észter-származékokat, így például a metilparabént vagy propilparabént; alkohol-származékokat, így például a klórbutanolt, benzilalkoholt vagy fenetilalkoholt; benzalkóniumkloridot; fenol-származékokat, így például a fenolt vagy krezolt; timerozált; ecetsavanhidridet és szorbinsavat.

Az ízesítőszerekre példaképpen megemlíthetünk édesítőket, savanyítószereket vagy egyéb ízanyagokat, amelyek mindegyikét e célra szokásosan alkalmazzák.

A szuszpendálószerrekre példaképpen megemlíthetjük a polysorbate 80 márkanévű anyagot vagy a nátriumkarboximetilcellulóz nevű anyagot.

A gyógyászati készítményekhez hasznosított oldószerekre példaképpen megemlíthetjük a vizet, etanolt és glicerint.

Valamely találmány szerinti (I) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyászatilag elfogadható prodrugja vagy ezek valamelyikének gyógyászatilag elfogadható sója esetében a konkrét esetben alkalmazott dózis számos tényezőtől, így például a beteg korától és szimptomáitól függ. Orális beadás esetén a célszerű dózisszint legalább 1 mg, előnyö-

sen 5 mg és legfeljebb 2000 mg, előnyösen 1000 mg között változik felnőtt esetében naponta egyszeri beadással. Intravénás beadás esetén a célszerű dózisszint legalább 0,1 mg, előnyösen 0,5 mg és legfeljebb 600 mg, előnyösen 500 mg között változik felnőtt esetén naponta egyszeri beadással. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható prodrugjaik vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói beadhatók egyetlen dózisegység formájában vagy kívánt esetben a dózis felosztható célszerűen hasznosítható kisebb egységekre, amelyek naponta 1-6 alkalommal kerülnek beadásra, a beteg szimptomáitól függően.

A találmányt közelebbről a következő példákkal, kísérleti példákkal és gyógyszerkészítmény-előállítási példákkal kívánjuk megvilágítani, anélkül azonban, hogy a találmány oltalmi körét ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

(1) képletű 4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)benzanilid és (1/a) képletű cisz-izomerje (1-1. sorszámú vegyület)

(1) 5,0 g (33,3 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-formilbenzoesavat feloldunk 100 ml vízmentes tetrahidrofurán és 1 ml vízmentes N,N-dimetilformamid elegyében, majd az így kapott oldatot keverés közben 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. Ezután az oldathoz hozzáadunk cseppenként 3,8 ml (43,3 mmol) oxalilkloridot, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át, majd ezt követően 40 °C hőmérsékleten 20 percen át keverjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson, majd vákuumban bepároljuk, amikor 4-formilbenzoilkloridot kapunk. 8 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk 646 mg (2,9 mmol), a Chem. Pharm. Bull., 44(2), 314 (1996) szakirodalmi helyen ismertetett módon előállított 4-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)anilint és 1,21 ml (7,0 mmol)

N,N-diizopropiletilamint, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre keverés közben lehűtjük. A reakcióelegyhez ezután hozzáadjuk 561 mg (3,33 mmol), az előzőekben ismertetett módon előállított 4-formilbenzoilklorid 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át és ezután 40 °C hőmérsékleten 20 percen át keverjük. Ezen idő elteltével a reakcióelegyhez jeges fürdőben telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk, majd az így kapott vizes elegyet megosztjuk etilacetát és víz között. A szerves fázist egymás után 0,5 N vizes sósavoldattal, telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kristályos maradékot etilacetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 634 mg (62 %) mennyiségben 152 °C olvadáspontú, halványsárga színű kristályok alakjában 4-formil-4'-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)benzanilidet kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,37 (2H, t, J=12 Hz), 6,07 (1H, tt, J=53, 5 Hz), 6,97 (2H, d, J=9 Hz), 7,61 (2H, d, J=9 Hz), 7,77 (1H, s), 8,03 (4H, s), 10,12 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3329, 1699, 1649, 1256, 1108.

Tömegspektrum m/z (EI): 355 (M⁺), 133 (100 %), 105.

(2) 300 mg (0,84 mmol), az 1. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított 4-formil-4'-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)benzanilid, 253 mg (0,70 mmol), a Hei-8-333350 számú japán közrebocsátási iratban ismertetett módon előállítható (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol és 160 mg (0,84 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrát 10 ml vízmentes tetrahidrofurán és 5 ml vízmentes diklórmetán elegyével készült keverékéhez hozzáadunk 3 g 4Å méretű molekulaszitát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten két napon át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 0 °C hőmér-

sékleten vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk, majd a reakcióelegyet szűrjük a molekulaszita eltávolítása céljából. A szűrletet megosztjuk etilacetát és víz között, majd a szerves fázist telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajos maradékot szilikagél-oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 2:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 87 mg (18 %) mennyiségben a cím szerinti vegyület transz-izomerjét kapjuk fehér színű, szilárd anyagként, majd etilacetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyét mint eluálószerként hasznosítva 55 mg (11 %) mennyiségben a megfelelő cisz-izomert kapjuk szintelen olajként. A transz-izomert átkristályosítjuk etilacetát és izopropiléter elegyéből, amikor 156 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,78 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,36 (2H, t, $J=12$ Hz), 4,42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=1$ Hz), 5,06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,54 (1H, s), 6,07 (1H, tt, $J=53, 5$ Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 6,95 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,59 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,62 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,88 (2H, d, $J=9$ Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3322, 1656, 1512, 1251, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 697 (M^{++1}).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59^\circ$ ($c=0,57$ %, CHCl_3).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,22 (1H, t, $J=2$ Hz), 3,44 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,2-4,5 (4H, m), 4,35 (2H, t, $J=12$ Hz), 4,87 (1H, d, $J=14$ Hz), 4,97 (1H, s), 5,15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,66 (1H, s), 6,07 (1H, tt, $J=53, 5$ Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 6,95 (2H, d, $J=8$ Hz),

7,3-7,5 (1H, m), 7,59 (2H, d, J=8 Hz), 7,64 (2H, d, J=8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8 Hz).

Tömegspektrum m/z (FAB): 697 (M⁺+1).

2. példa

(2) képletű 4'-ciano-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid és (2a) képletű cisz-izomerje (2-1. sorszámú vegyület)

(1) Az 1. példa (1) lépésében ismertetett módszerrel azonos módon reagáltatást végzünk 343 mg (2,9 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-aminobenzonitril, 1,21 ml (7,0 mmol) N,N-diizopropiletilamin, 561 mg (3,33 mmol) 4-formilbenzoilklorid és katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)piridin felhasználásával, a reakcióelegyet az 1. példa (1) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva, amikor olajos maradékot kapunk. Ezt azután szilikagél-oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 2:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 81 mg (11 %) mennyiségben 4'-ciano-4-formilbenzanilidet kapunk halványsárga színű, szilárd anyagként, amelyet azután etilacetátból átkristályosítunk. Így 236 °C olvadáspontú, halványsárga színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,85 (2H, d, J=8 Hz), 8,00 (2H, d, J=8 Hz), 8,08 (2H, d, J=8 Hz), 8,15 (2H, d, J=8 Hz), 10,13 (1H, s), 10,85 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3368, 2223, 1685, 1518.

Tömegspektrum m/z (EI): 250 (M⁺), 133 (100 %), 105.

(2) Az 1. példa (2) lépésében ismertetett módszerrel azonos módon reagáltatást végzünk, 75 mg (0,30 mmol), a 2. példa (1) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon előállított 4'-ciano-4-formilbenzanilidet, 98 mg (0,27 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butanolt és 62 mg (0,32 mmol) p-toluol-

szulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet az 1. példa (2) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Ekkor a cím szerinti vegyület transz-izomerjéből 30 mg-ot (19 %) kapunk fehér színű, szilárd anyagként, illetve a cisz-izomerből 20 mg-ot (12 %) ugyancsak fehér színű, szilárd anyagként. A transz-izomert etilacetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 176 °C olvadáspontú, fehér színű, por-szerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=1 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,65 (2H, d, J=8 Hz), 7,68 (2H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,80 (2H, d, J=8 Hz), 7,89 (2H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3371, 2225, 1679, 1512, 1319, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 592 (M⁺⁺¹).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25}$ -52° (c=0,60 %, AcOEt).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7 Hz), 3,22 (1H, t, J=2 Hz), 3,44 (1H, q, J=7 Hz), 4,2-4,5 (4H, m), 4,86 (1H, d, J=14 Hz), 4,97 (1H, s), 5,15 (1H, d, J=14 Hz), 5,67 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,78 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,80 (2H, d, J=8 Hz), 7,88 (2H, d, J=8 Hz), 8,02 (1H, széles s).

Tömegspektrum m/z (FAB): 592 (M⁺⁺¹).

3. példa

(3) képletű 4'-ciano-6-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftoanilid (2-2. sorszámú vegyület)

(1) 500 mg (2,1 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető dimetil-2,6-naftalindikarboxilát 120 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült, -50 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához cseppenként hozzáadunk 0,61 ml 65 %-os toluolos Red-Al oldatot (2,1 mmol, az Aldrich cég terméke), majd az így kapott reakcióelegyet -50 °C hőmérsékleten egy órán át és ezután szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez egymás után etilacetátot, vizet és végül 0,5 N vizes nátrium-kálium-(+)-tartarát-oldatot adunk, majd etilacetát és víz között megosztást végzünk. A kapott szerves fázist telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot szilikagél-oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 2:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 288 mg (65 %) mennyiségben metil-6-hidroximetil-2-naftalinkarboxilátot kapunk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet ezután átkristályosítunk etilacetát és hexán elegyből. Ekkor 122 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,80 (1H, t, J=6 Hz), 3,99 (3H, s), 4,90 (2H, d, J=6 Hz), 7,55 (1H, d, J=9 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=9 Hz), 8,07 (1H, d, J=9 Hz), 8,61 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3252, 1716.

Tömegspektrum m/z (EI): 216 (M⁺, 100 %).

Elemzési eredmények a C₁₃H₁₂O₃ képlet alapján:

számított: C% = 72,21, H% = 5,59, N% = 0,00;

talált: C% = 72,11, H% = 5,39, N% = 0,00.

(2) 266 mg (1,23 mmol), a 3. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-6-hidroximetil-2-naftalinkarboxilát 30 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadunk 2,1 g aktivált mangándioxidot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet szilikagél-oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyét használva. Így 237 mg (90 %) mennyiségben metil-6-formil-2-naftalinkarboxilátot kapunk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet azután etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 127 °C olvadáspontú, fehér színű, bolyhos kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,97 (3H, s), 7,98 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 8,0-8,1 (2H, m), 8,13 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 8,34 (1H, s), 8,62 (1H, s), 10,16 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 1718, 1696, 1682.

Tömegspektrum m/z (EI): 214 (M^+), 183 (100 %).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C% = 72,89, H% = 4,71, N% = 0,00.

talált: C% = 72,60, H% = 4,53, N% = 0,00.

(3) 227 mg (1,06 mmol), a 3. példa (2) lépésében ismertetett módon előállított metil-6-formil-2-naftalinkarboxilát, 381 mg (1,06 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol és 363 mg (1,91 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrát 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát szobahőmérsékleten bepároljuk csökkentett nyomáson működtetett forgó bepárlót, majd vákuumszivattyút használva. A maradék 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát ismét bepároljuk az előzőekben ismertetett módon. Ugyanezt a műveletsort még kétszer megismételjük. Az így kapott maradék 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát 0 °C hőmérsékleten keverés közben hozzáöntjük telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldat-

hoz, majd az ekkor kapott vizes elegyet etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajos maradékot szilikagél-oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyét használva. Így 331 mg (56 %) mennyiségben fehér színű, szilárd anyagként metil-6-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftalinkarboxilátot kapunk, illetve eluálószerként etilacetát és hexán 3:1 térfogatarányú elegyét mint eluálószer használva 77 mg (14 %) mennyiségben színtelen olajként metil-6-[cisz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftalinkarboxilátot kapunk. A transz-izomert etilacetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 153 °C olvadáspontú, fehér színű, bolyhos kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,37 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,81 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,83 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,99 (3H, s), 4,46 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,58 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,86 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,05 (1H, s), 5,06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,66 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J=9$ Hz), 7,80 (2H, s), 7,91 (1H, d, $J=9$ Hz), 7,98 (1H, d, $J=9$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,07 (1H, dd, $J=9, 1$ Hz), 8,61 (1H, s).

IR-spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3445, 1718, 1708, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 556 (M^++1).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ képlet alapján:

számított: C% = 60,53, H% = 4,90, N% = 7,56, F% = 6,84.

talált: C% = 60,52, H% = 4,86, N% = 7,56, F% = 6,87.

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,24 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,23

(1H, t, J=2 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,2-4,5 (4H, m), 4,88 (1H, d, J=14 Hz), 4,97 (1H, d, J=1 Hz), 5,17 (1H, d, J=14 Hz), 5,78 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=8 Hz), 7,98 (1H, d, J=8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 8,61 (1H, s).

Tömegspektrum m/z (FAB): 556 ($M^{+}+1$).

(4) Nitrogéngáz-atmoszféra alatt keverés közben szobahőmérsékleten 85 mg (0,72 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-aminobenzonitril 4 ml vízmentes toluollal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 0,67 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (0,72 mmol), majd az így kapott reakcióelegyet 10 percen át szobahőmérsékleten keverjük és ezután cseppenként hozzáadjuk 100 mg (0,18 mmol) metil-6-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2-naftalinkarboxilát 3 ml vízmentes toluollal készült oldatát. A kapott reakcióelegyet 80 °C hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd ezt követően hozzáadunk egymás után szobahőmérsékleten vizet és 0,5 N vizes kálium-nátrium-(+)-tartarát-oldatot. A kapott elegyet ezután megosztjuk etilacetát és víz között, majd a vizes fázist telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot szilikagél-oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 99 mg (85 %) mennyiségben szintelen olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet azután etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítunk. Ekkor 114 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7 Hz), 3,38 (1H, q, J=7 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,82 (1H, t, J=11 Hz), 3,84 (1H, t, J=11 Hz), 4,46 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,59 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,86 (1H, d, J=14 Hz), 5,06 (1H, d, J=1 Hz), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,68 (1H,

s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,69 (2H, d, J=9 Hz), 7,70 (1H, d, J=9 Hz), 7,80 (2H, s), 7,85 (2H, d, J=9 Hz), 7,92 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 8,00 (2H, d, J=9 Hz), 8,06 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,39 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3395, 2225, 1681, 1513, 1138.

Tömegspektrum m/z (FAB): 642 (M^{++1}).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -61^\circ$ (c=0,60 %, CHCl_3).

4. példa

(4) képletű 4'-ciano-4-[transz-5-[(2S,3R)-3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid és (4/a) képletű cisz-izomerje (2-3. sorszámú vegyület)

Az 1. példa (2) lépésében ismertetett módon járunk el, 78 mg (0,31 mmol), a 2. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított 4'-ciano-4-formilbenzanilidet 100 mg (0,29 mmol), a Hei-11-80135 számú japán közrebocsátási iratban ismertetett (4S,5R)-5-(2,4-difluorfenil)-2-(hidroximetil)-4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,5-hexándiollal és 99 mg (0,52 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidráttal reagáltatva, illetve a reakcióelegyet az 1. példa (2) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 100 mg (59 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk fehér színű, szilárd anyagként, másrészt 23 mg (14 %) mennyiségben a cisz-izomert szintelen olajként. A transz-izomert etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 159 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,86 (3H, d, J=7 Hz), 1,15 (1H, ddd, J=14, 10, 2 Hz), 1,49 (1H, ddd, J=14, 10, 2 Hz), 2,0-2,1 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 3,60 (1H, t, J=11 Hz), 3,62 (1H, t, J=11 Hz), 4,23 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,35 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,50 (1H, d, J=14 Hz), 4,90 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=14 Hz), 5,51 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,64 (2H, d, J=8 Hz), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=8

Hz), 7,87 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8 Hz), 7,94 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3426, 2225, 1681, 1513, 1138.

Tömegspektrum m/z (FAB): 574 ($M^{+}+1$).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -60^{\circ}$ (c=0,56 %, CHCl_3).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,78 (3H, d, J=7 Hz), 1,5-1,8 (2H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 4,0-4,3 (4H, m), 4,65 (1H, d, J=14 Hz), 4,76 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=14 Hz), 5,60 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,61 (2H, d, J=8 Hz), 7,64 (2H, d, J=8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,81 (2H, d, J=8 Hz), 7,88 (2H, d, J=8 Hz), 8,18 (1H, széles s).

Tömegspektrum m/z (FAB): 574 ($M^{+}+1$).

5. példa

(5) képletű 4'-ciano-4-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-3-fluorbenzanilid (2-21. sorszámú vegyület)

(1) 4,5 ml vízmentes dimetilszulfoxid és 3 ml vízmentes diklórmetán elegyében feloldunk 80 mg (0,32 mmol), a J. Med. Chem., 35(5) 877 (1992) szakirodalmi helyen ismertetett módon előállított metil-3-fluor-4-brómmetilbenzoátot, majd az így kapott oldathoz 0 °C hőmérsékleten keverés közben cseppenként hozzáadunk 180 mg (1,62 mmol) trietil-amin-N-oxid-dihidrátot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten két órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá. A vizes elegyet megosztjuk egyrészt etilacetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegye, másrészt víz között. A kapott szerves fázist telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 1:10 térfogatarányú elegyét használva. Így 29 mg (48 %) mennyiségben metil-3-fluor-4-formilbenzoátot kapunk fehér színű, szilárd anyagként.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,97 (3H, s), 7,85 (1H, d, $J=11$ Hz), 7,9-8,0 (2H, m), 10,43 (1H, s).

Tömegspektrum m/z (EI): 182 (M^+ , 100%).

(2) A 3. példa (3) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk 105 mg (0,58 mmol), az 5. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-3-fluor-4-formilbenzoátot, 207 mg (0,58 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietyl]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 199 mg (1,04 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrárt használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 106 mg (35 %) mennyiségben metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-3-fluorbenzoátot, másrészt 29 mg (10 %) mennyiségben szintelen olajként metil-4-[cisz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-3-fluorbenzoátot kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,35 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,79 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,93 (3H, s), 4,39 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,52 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,84 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,06 (1H, d, $J=1$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,79 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,6-7,8 (2H, m), 7,80 (2H, s), 7,86 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz).

Tömegspektrum m/z (FAB): 524 (M^++1).

Nagy felbontóképességű tömegspektrum a $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$ képlet alapján (m/z):

számított: 524,1467,

talált: 524,1457.

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,1-

3,2 (1H, m), 3,40 (1H, q, J=7 Hz), 3,87 (3H, s), 4,2-4,5 (4H, m), 4,83 (1H, d, J=14 Hz), 4,95 (1H, d, J=1 Hz), 5,12 (1H, d, J=14 Hz), 5,84 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,2-7,4 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J=11, 1 Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,81 (1H, dd, J=8, 1 Hz).

Tömegspektrum m/z (FAB): 524 (M⁺+1).

(3) A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk 98 mg (0,83 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-aminobenzonitrilt, 0,78 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (0,83 mmol) és 109 mg (0,21 mmol), az 5. példa (2) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-3-fluorbenzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 95 mg (75 %) mennyiségben szintelen olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely olajat ezután etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 110 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 3,80 (1H, t, J=11 Hz), 4,41 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,07 (1H, s), 5,80 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,68 (2H, d, J=9 Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 7,80 (2H, s), 7,96 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3343, 2226, 1685, 1512, 1141.

Tömegspektrum m/z (FAB): 610 (M⁺+1).

Nagy felbontóképességű tömegspektrum (FAB) a C₃₀H₂₇O₄N₅F₃S képlet alapján (m/z):

számított: 610,1736;

talált: 610,1750.

Fajlagos forgatóképesség: [α]_D^{25-65°} (c=0,53, CHCl₃).

6. példa

(6) képletű 4'-ciano-3-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (2-25. sorszámú vegyület)

(1) A 3. példa (3) lépésében ismertetett módon végzünk reagáltatást, 188 mg (1,2 mmol), a Chem. Ber., 45, 1585 (1912) szakirodalmi helyen ismertetett metil-3-formilbenzoátot, 412 mg (1,2 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 394 mg (2,1 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 228 mg (39 %) mennyiségben színtelen olajként metil-3-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-3-benzoátot kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, d, J=7 Hz), 3,34 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,75 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 3,93 (3H, s), 4,41 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4,53 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,07 (1H, s), 5,52 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,2-7,4 (1H, m), 7,47 (1H, t, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,79 (2H, s), 8,04 (1H, d, J=8 Hz), 8,18 (1H, s).

Tömegspektrum m/z (FAB): 506 (M⁺+1).

(2) A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 138 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-aminobenzonitrilt, 1,08 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 147 mg (0,29 mmol), a 6. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-3-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 162 mg (94 %) mennyiség-

ben a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga színű olajként, amelyet etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítunk. Így 105 °C olvadáspontú, halványsárga színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,77 (1H, t, J=11 Hz), 3,80 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4,56 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,08 (1H, s), 5,56 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,56 (1H, t, J=8 Hz), 7,68 (2H, d, J=8 Hz), 7,71 (1H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,81 (2H, d, J=8 Hz), 7,92 (1H, d, J=8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,00 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3331, 2225, 1681, 1514, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 592 (M⁺+1).

Fajlagos forgatóképesség: [α]_D²⁵ = -64° (c=0,56 %, CHCl₃).

7. példa

(7) képletű 4'-(cianometil)-4-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid és (7/a) képletű *cis*-izomerje (3-1. sorszámú vegyület)

(1) A 2. példa (1) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 329 mg (2,5 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-aminobenzilcianidot, 0,91 ml (5,2 mmol) N,N-diizopropiletilamint, 350 mg (2,1 mmol) 4-formilbenzoilkloridot és katalitikus mennyiségű 4-(dimetil-amino)piridint használva, illetve a reakcióelegyet a 2. példa (1) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 370 mg (67 %) mennyiségben 4'-(cianometil)-4-formilbenzanilidet kapunk halványsárga színű, szilárd anyagként, amelyet azután átkristályosítunk etilacetát és tetrahidrofurán elegyéből, 194 °C olvadáspontú, halványsárga színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,77 (2H, s), 7,37 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,69 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,84 (1H, széles s), 8,02 (2H, d, $J=8$ Hz), 8,04 (2H, d, $J=8$ Hz), 10,13 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3343, 2253, 1699, 1666, 1597, 1526.

Tömegspektrum m/z (FAB): 265 (M^++1).

(2) Az 1. példa (2) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 160 mg (0,61 mmol), a 7. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított 4'-(cianometil)-4-formilbenzanilidet, 189 mg (0,53 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 181 mg (0,96 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet az 1. példa (2) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 61 mg (19 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk halványsárga színű, szilárd anyagként, másrészt 35 mg (11 %) mennyiségben a megfelelő cisz-izomert fehér színű, szilárd anyagként. A transz-izomert átkristályosítjuk etilacetát és tetrahidrofuran elegyéből, fehér színű, porszerű kristályokat kapva, míg a cisz-izomert etilacetát és hexán elegyéből kristályosítjuk át, halványsárga színű, porszerű kristályokat kapva.

Transz-izomer:

Olvadáspont: 188 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 3,76 (2H, s), 4,42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,05 (1H, s), 5,05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,54 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,63 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,80 (3H, széles s), 7,68 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,89 (2H, d, $J=8$ Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3372, 2250, 1663, 1517, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 606 (M^++1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$ ($c=0,51$, CHCl_3).

Cisz-izomer:

Olvadáspont: 145°C .

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,22 (1H, t, $J=2$ Hz), 3,44 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,75 (2H, s), 4,2-4,5 (4H, m), 4,87 (1H, d, $J=14$ Hz), 4,96 (1H, s), 5,15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,67 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,68 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,82 (1H, széles s), 7,88 (2H, d, $J=8$ Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3408, 2250, 1669, 1516, 1135.

Tömegspektrum m/z (EI): 605 (M^+), 133 (100%).

8. példa

(8) képletű 4'-klór-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid és (8/a) képletű cisz-izomerje (4-1. sorszámú vegyület)

(1) A 2. példa (1) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 354 mg (2,8 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-klóranilint, 0,7 ml (5,0 mmol) trietilamint, 700 mg 84,2 mmol) 4-formilbenzoilkloridot és katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)piridint használva, illetve a reakcióelegyet a 2. példa (1) lépésében ismertetett módszerrel feldolgozva. Így 489 mg (68 %) mennyiségben 4'-klór-4-formilbenzanilidet kapunk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet ezután átkristályosítunk etilacetát és hexán elegyéből. Így 173°C olvadáspontú, fehér színű, por-szerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,61 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,82 (1H, széles s), 8,02 (4H, s), 10,12 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3294, 1703, 1645, 1531, 1091.

Tömegspektrum m/z (EI): 259 (M^+), 133 (100 %).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ képlet alapján:

számított: C% = 64,75, H% = 3,88, N% = 5,39;

talált: C% = 64,48, H% = 3,87, N% = 5,36.

(2) A 3. példa (3) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 300 mg (1,2 mmol) 4'-klór-4-formilbenzanilidet, 359 mg (1,0 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietyl]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 342 mg (1,8 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 290 mg (48 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk színtelen, szilárd anyagként, illetve 82 mg (14 %) mennyiségben a cisz-izomert színtelen olajként. A transz-izomert etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 210 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,04 (1H, d, J=1 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,54 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,2-7,5 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=8 Hz), 7,61 (2H, d, J=8 Hz), 7,62 (2H, d, J=8 Hz), 7,76 (1H, széles s), 7,80 (2H, s), 7,88 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3396, 1659, 1531, 1140, 1080.

Tömegspektrum m/z (FAB): 601 (M⁺+1).

Elemzési eredmények a C₂₉H₂₇ClF₂N₄O₄S képlet alapján:

számított: C% = 57,95, H% = 4,53, N% = 9,32, F% = 6,32;

talált: C% = 58,02, H% = 4,74, N% = 9,20, F% = 6,20.

Fajlagos forgatóképesség: [α]_D²⁵ = -63° (c=0,63 %, CHCl₃).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7 Hz), 3,21 (1H, t, J=2 Hz), 3,44 (1H, q, J=7 Hz), 4,2-4,5 (4H, m), 4,86 (1H, d,

$J=14$ Hz), 4,96 (1H, s), 5,15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,66 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,2-7,5 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,61 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,82 (1H, széles s), 7,87 (2H, d, $J=8$ Hz).

Tömegspektrum m/z (FAB): 601 (M^{++1}).

9. példa

(9) képletű 4'-klór-3-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (4-25. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk 81 mg (0,63 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-klóranilin, 0,59 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldat (0,63 mmol) és 80 mg (0,16 mmol), a 6. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-3-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoát használatával, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 80 mg (84 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga színű olajként, amelyet ezután etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 90 °C olvadáspontú, halványsárga színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,4-3,7 (1H, m), 3,77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,80 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,5-4,6 (1H, m), 4,85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,07 (1H, s), 5,56 (1H, s), 6,7-6,9 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,53 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,61 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,80 (2H, s), 7,82 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,97 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3307, 1659, 1528, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 601 (M^{++1}).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$ ($c=0,49$ %, CHCl_3).

10. példa

(10) képletű 4-[transz-5-[[*(1R,2R)*-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-fluorbenzanilid és (10/a) képletű *cisz*-izomerje (5-1. sorszámú vegyület)

(1) Az 1. példa (1) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 308 mg (2,8 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-fluoranilint, 0,7 ml (5,0 mmol) trietilamint, 700 mg (4,2 mmol) 4-formilbenzoilkloridot és katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)piridint használva, illetve a reakcióelegyet az 1. példa (1) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 527 mg (78 %) mennyiségben 4'-klór-4-formilbenzanilidet kapunk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 158 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,10 (2H, t, $J=9$ Hz), 7,61 (2H, dd, $J=9, 5$ Hz), 7,80 (1H, széles s), 8,02 (4H, s), 10,12 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3321, 1704, 1650, 1515, 1219.

Tömegspektrum m/z (EI): 243 (M^+), 133 (100%).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ képlet alapján:

számított: C% = 69,13, H% = 4,14, N% = 5,76;

talált: C% = 69,00, H% = 3,87, N% = 5,82.

(2) A 3. példa (3) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 300 mg (1,2 mmol) 4'-fluor-4-formilbenzanilidet, 385 mg (1,1 mmol) (2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 366 mg (1,9 mmol) *p*-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 306 mg (48 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk színtelen olajként, másrészt 78 mg (12 %) mennyiségben a *cisz*-izomert ugyancsak

színtelen olajként. A transz-izomert etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 104 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, s), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,54 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,08 (2H, t, J=8 Hz), 7,3-7,5 (1H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,63 (2H, d, J=8 Hz), 7,75 (1H, széles s), 7,80 (2H, s), 7,88 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3330, 1654, 1510, 1212, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 585 (M⁺+1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$ (c=0,64 %, CHCl₃).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7 Hz), 3,21 (1H, t, J=2 Hz), 3,44 (1H, q, J=7 Hz), 4,2-4,5 (4H, m), 4,86 (1H, d, J=14 Hz), 4,96 (1H, s), 5,15 (1H, d, J=14 Hz), 5,66 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,07 (2H, t, J=8 Hz), 7,2-7,5 (1H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,65 (2H, d, J=8 Hz), 7,78 (2H, széles s), 7,79 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8 Hz).

Tömegspektrum m/z (FAB): 585 (M⁺).

11. példa

(11) képletű 4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetil)benzanilid és (11/a) képletű cisz-izomerje (6-1. sorszámú vegyület)

(1) A 2. példa (1) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 446 mg (2,8 mmol), kereskedelmi forgalomban kapható 4-(trifluormetil)anilint, 0,6 ml (4,4 mmol) trietilamint, 700 mg (4,2 mmol) 4-formilbenzoilkloridot és katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)piridint használva, illetve a reakcióelegyet a 2. példa (1) lépésében ismertetett módszer-

hez hasonló módon feldolgozva. Így 577 mg (71 %) mennyiségben 4-formil-4'-(trifluormetil)benzanilidet kapunk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítunk. Ekkor 173 °C olvadáspontú, fehér színű, bolyhos kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,67 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,80 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,93 (1H, széles s), 8,05 (4H, s), 10,13 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3312, 1702, 1650, 1533, 1322.

Tömegspektrum m/z (EI): 293 (M^+), 133 (100%).

(2) A 3. példa (3) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 300 mg (1,0 mmol) 4-formil-4'-(trifluormetil)benzanilidet, 334 mg (0,93 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietyl]-tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 318 mg (1,7 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 275 mg (47 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk fehér színű, szilárd anyagként, másrészt 58 mg (10 %) mennyiségben a cisz-izomert szintelen olajként. A transz-izomert átkristályosítjuk etilacetát és hexán elegyéből, amikor 210 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,41 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=1$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,64 (4H, d, $J=8$ Hz), 7,78 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,80 (2H, s), 7,90 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,91 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3399, 1665, 1531, 1325, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 635 (M^++1).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C% = 56,78, H% = 4,29, N% = 8,83, F% = 14,97;

talált: C% = 56,70, H% = 4,46, N% = 8,90, F% = 14,67.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$ (c=0,54 %, CHCl₃).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7 Hz), 3,22 (1H, t, J=2 Hz), 3,44 (1H, q, J=7 Hz), 4,2-4,5 (4H, m), 4,86 (1H, d, J=14 Hz), 4,96 (1H, s), 5,15 (1H, d, J=14 Hz), 5,67 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,2-7,5 (1H, m), 7,64 (2H, d, J=8 Hz), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,78 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=8 Hz), 7,89 (2H, d, J=8 Hz), 7,93 (1H, széles s).

Tömegspektrum m/z (FAB): 635 (M⁺+1).

12. példa

(12) képletű 4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetoxi)benzanilid (7-1. sorszámú vegyület)

(1) A 3. példa (3) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 525 mg (3,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető metil-4-formilbenzoátot, 1,0 g (2,8 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 952 mg (5,0 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 936 mg (67 %) mennyiségben metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-3-benzoátot kapunk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 114 °C olvadáspontú, fehér színű, hasábszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,75 (1H, t, J=11 Hz), 3,77 (1H, t, J=11 Hz), 3,92 (3H, s), 4,41 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,53 (1H, ddd,

J=11, 5, 2 Hz), 4,84 (1H, d, J=14 Hz), 5,03 (1H, s), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,52 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,57 (2H, d, J=8 Hz), 7,79 (2H, s), 8,06 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3421, 1722, 1279, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 506 (M^{++1}).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ képlet alapján:

számított: C% = 57,02, H% = 4,99, N% = 8,31, F% = 7,52;

talált: C% = 57,03, H% = 5,10, N% = 8,32, F% = 7,62.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -81^\circ$ ($c=0,56\%$, CHCl_3).

(2) A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 123 mg (0,69 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-(trifluormetoxi)anilint, 0,64 1,07 M hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (0,69 mmol) és 100 mg (0,20 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 122 mg (95 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 180 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5,2 Hz), 4,54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,04 (1H, s), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,53 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,22 (2H, d, J=8 Hz), 7,3-7,5 (1H, m), 7,61 (2H, d, J=8 Hz), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,79 (2H, s), 7,87 (2H, d, J=8 Hz), 7,97 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3390, 1656, 1511, 1265, 1140.

Tömegspektrum m/z (FAB): 651 (M^{++1}).

Elemzési eredmények a $C_{30}H_{27}F_5N_4O_5S$ képlet alapján:

számított: C% = 55,38, H% = 4,18, N% = 8,61, F% = 14,60;

talált: C% = 55,35, H% = 4,13, N% = 8,52, F% = 14,32.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ$ (c=0,55 %, $CHCl_3$).

13. példa

(13) képletű 4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-(trifluormetiltio)benz-anilid (8-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 230 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-(trifluormetiltio)anilint, 1,1 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 184 mg (93 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen olajként, amelyet etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 95 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=1 Hz), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,64 (2H, d, J=8 Hz), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,74 (2H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,87 (1H, széles s), 7,89 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3320, 1667, 1527, 1139, 1122.

Tömegspektrum m/z (FAB): 667 (M^{++1}).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$ (c=0,54, $CHCl_3$).

14. példa

(14) képletű 4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-metilbenzanilid (9-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 128 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető p-toluidint, 1,1 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 166 mg (96 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga színű olajként. Az utóbbit etilacetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 101 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, d, J=7 Hz), 2,35 (3H, s), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, s), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,54 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,18 (2H, d, J=8 Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,52 (2H, d, J=8 Hz), 7,61 (2H, d, J=8 Hz), 7,73 (1H, széles s), 7,80 (2H, s), 7,88 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3322, 1666, 1515, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 581 (M⁺+1).

Fajlagos forgatóképesség: [α]_D²⁵ = -70° (c=0,50 %, CHCl₃).

15. példa

(15) képletű 4'-bróm-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (10-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 205 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-brómanilint, 1,1 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 182 mg (95 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű, porszerű anyagként. Az utóbbit etilacetátból átkristályosítjuk, amikor 221 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 4,41 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=1 Hz), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,54 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,49 (2H, d, J=9 Hz), 7,56 (2H, d, J=9 Hz), 7,62 (2H, d, J=9 Hz), 7,76 (1H, széles s), 7,80 (2H, s), 7,88 (2H, d, J=9 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3399, 1660, 1529, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 645 (M⁺⁺¹).

Elemzési eredmények a C₂₉H₂₇BrF₂N₄O₄S képlet alapján:

számított: C% = 53,96, H% = 4,22, N% = 8,68, F% = 5,89;

talált: C% = 53,86, H% = 4,32, N% = 8,55, F% = 5,98.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ$ (c=0,64 %, CHCl₃).

16. példa

(16) képletű 3'-klór-4'-ciano-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (11-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk,

182 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-amino-2-klórbenzonitrilt, 1,1 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 167 mg (90 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen olajként, amelyet etilacetát és izopropiléter elegyéből átkristályosítunk. Így 115 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=1 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,54 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,2-7,4 (1H, m), 7,6-7,7 (4H, m), 7,80 (2H, s), 7,88 (2H, d, J=8 Hz), 7,98 (1H, széles s), 8,02 (1H, d, J=2 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3426, 2229, 1685, 1503, 1139, 1077.

Tömegspektrum m/z (FAB): 626 (M⁺+1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ$ (c=0,55 %, CHCl₃).

17. példa

(17) képletű 4-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-N-(4-piridil)benzamid és (17/a) képletű cisz-izomerje (12-1. sorszámú vegyület)

(1) A 1. példa (1) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 159 mg (1,7 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-aminoporidint, 0,38 ml (2,7 mmol) trietilamint és 400 mg (2,4 mmol) 4-formilbenzoilkloridot használva, illetve a reakcióelegyet az 1. példa (1) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Az ekkor

kapott kristályos maradékot tetrahidrofurán és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 214 mg (56 %) mennyiségben 4-formil-N-(4-piridil)benzamidot kapunk 161 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályok alakjában.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,79 (2H, d, $J=6$ Hz), 8,08 (2H, d, $J=8$ Hz), 8,15 (2H, d, $J=8$ Hz), 8,51 (2H, d, $J=6$ Hz), 10,13 (1H, s), 10,81 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3234, 1700, 1596, 1512, 1330.

Tömegspektrum m/z (EI): 226 (M^+), 133 (100%).

(2) A 3. példa (3) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 200 mg (0,88 mmol) 4-formil-N-(4-piridil)benzamidot, 318 mg (0,88 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 469 mg (2,5 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 187 mg (37 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk fehér színű, szilárd anyagként, továbbá 86 mg (17 %) mennyiségben a cím szerinti cisz-izomert szintelen olajként. A transz-izomert etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 133 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,20 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,62 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,82 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,82 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,4-4,5 (2H, m), 4,92 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,63 (1H, s), 6,7-7,0 (2H, m), 7,2-7,4 (1H, m), 7,64 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J=7$ Hz), 7,95 (2H, d, $J=8$ Hz), 8,23 (1H, s), 8,44 (2H, d, $J=7$ Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3414, 1684, 1593, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 568 (M^++1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ (c=0,45 %, CH₃OH).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,20 (3H, d, J=7 Hz), 3,12 (1H, s), 3,65 (1H, q, J=7 Hz), 4,3-4,6 (4H, m), 4,93 (1H, d, J=14 Hz), 5,17 (1H, d, J=14 Hz), 5,72 (1H, s), 6,7-7,0 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,68 (1H, s), 7,84 (2H, d, J=7 Hz), 7,96 (2H, d, J=8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,44 (2H, d, J=7 Hz).

Tömegspektrum m/z (FAB): 568 (M⁺+1).

18. példa

(18) képletű 4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4-nitrobenzanilid (13-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 165 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-nitroanilint, 1,1 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 169 mg (93 %) mennyiségben a címszerű vegyületet kapjuk halvány narancsszínű, szilárd anyagként, amelyet etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 189 °C olvadáspontú, halványsárga színű, bolyhos kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,37 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=1 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,65 (2H, d, J=9 Hz), 7,80 (2H,

s), 7,86 (2H, d, J=9 Hz), 7,90 (2H, d, J=9 Hz), 8,09 (1H, széles s), 8,27 (2H, d, J=9 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3397, 1681, 1501, 1140.

Tömegspektrum m/z (FAB): 612 (M^{++1}).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ képlet alapján:

számított: C% = 56,95, H% = 4,45, N% = 11,45, F% = 6,21;

talált: C% = 57,24, H% = 4,25, N% = 11,32, F% = 6,13.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -62^\circ$ ($c=0,51$, CHCl_3).

19. példa

(19) képletű *N*-(4-ciano-1-naftil)-4-[transz-5-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-benzamid (38-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 200 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-amino-1-naftalinkarbonitrilt, 1,1 ml 1,07 M, *n*-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 73 mg (38 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga színű olajként, amelyet etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítunk. Így 109 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,37 (1H, q, J=7 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 3,81 (1H, t, J=11 Hz), 4,44 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,57 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,06 (1H, s), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,58 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,2-7,5 (1H, m), 7,70 (2H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,6-

7,8 (2H, m), 7,9-8,1 (2H, m), 8,00 (2H, d, J=8 Hz), 8,33 (1H, d, J=8 Hz), 8,43 (1H, d, J=8 Hz), 8,46 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3409, 2221, 1662, 1528, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 642 (M^{++1}).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -62^\circ$ ($c=0,58\%$, CHCl_3).

20. példa

(20) képletű 4'-ciano-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-2',3',5',6'-tetrafluorbenzanilid (14-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 227 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-amino-2,3,5,6-tetrafluorbenzonitrilt, 1,1 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetil-alumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 84 mg (42 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olajként, amelyet etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 182 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, t, J=11 Hz), 4,43 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,56 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,06 (1H, s), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,94 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3290, 2245, 1684, 1505, 1140.

Tömegspektrum m/z (FAB): 664 (M^{++1}).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -61^\circ$ ($c=0,49\%$, CHCl_3).

21. példa

(21) képletű 3',4'-diciano-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (15-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 170 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 4-aminoflaronitrilt, 1,1 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 129 mg (71 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga színű olajként, amelyet etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 182 °C olvadáspontú, halványsárga színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,56 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=1 Hz), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,80 (1H, d, J=8 Hz), 7,89 (2H, d, J=8 Hz), 8,00 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8,14 (1H, s), 8,27 (1H, d, J=2 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3341, 2232, 1688, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 617 (M⁺+1).

Fajlagos forgatóképesség: [α]_D²⁵ = -63° (c=0,60 %, CHCl₃).

22. példa

(22) képletű 4'-acetil-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (16-1. sorszámú vegyület)

(1) Az 1. példa (1) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 309 mg (2,3 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető p-aminoacetofenont, 0,48 ml (3,4 mmol) trietilamint és 500 mg (3,0 mmol) 4-formilbenzoilkloridot használva, illetve a reakcióelegyet az 1. példa (1) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így kristályos maradékot kapunk, amelyet átkristályosítunk tetrahidrofurán és hexán elegyéből. Így 552 mg (90 %) mennyiségben 4'-acetil-4-formilbenzanilidet kapunk 174 °C olvadáspontú, halványsárga színű, porszerű kristályok alakjában.

NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,56 (3H, s), 7,95 (2H, d, J=8 Hz), 8,00 (2H, d, J=8 Hz), 8,07 (2H, d, J=8 Hz), 8,16 (2H, d, J=8 Hz), 10,13 (1H, s), 10,77 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3348, 1703, 1679, 1659, 1529.

Tömegspektrum m/z (EI): 267 (M⁺), 133 (100%).

(2) A 3. példa (3) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 200 mg (0,75 mmol) 4'-acetil-4-formilbenzanilidet, 256 mg (0,71 mmol) (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietyl]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 243 mg (1,3 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrárt használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 280 mg (65 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítunk. Így 171 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 2,61 (3H, s), 3,3-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 3,77 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, m), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, s), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H,

m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,64 (2H, d, J=8 Hz), 7,77 (2H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,90 (2H, d, J=8 Hz), 7,94 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3347, 1677, 1527, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 609 ($M^{+}+1$).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ képlet alapján:

számított: C% = 61,17, H% = 4,97, N% = 9,21, F% = 6,24;

talált: C% = 61,24, H% = 4,93, N% = 9,00, F% = 6,20.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59^{\circ}$ (c=0,54 %, CHCl_3).

23. példa

(23) képletű 4-[transz-5-[[$(1R,2R)$ -2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-hidroxibenzanilid (27-1. sorszámú vegyület)

(1) A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 266 mg (1,2 mmol), a J. Org. Chem., 54(1), 51 (1998) szakirodalmi helyen ismertetett módon előállított 4-(terc-butildimetilszililoxi)anilint, 1,1 ml 1,07 M, hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (19 lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[$(1R,2R)$ -2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 182 mg (88 %) mennyiségben 4'-(terc-butildimetilszililoxi)-4-[transz-5-[[$(1R,2R)$ -2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilidet kapunk színtelen olajként.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,20 (6H, s), 0,99 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=1 Hz), 5,53 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 6,85 (2H, d, J=8 Hz), 7,2-

7,4 (1H, m), 7,48 (2H, d, J=8 Hz), 7,60 (2H, d, J=8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,87 (2H, d, J=8 Hz).

Tömegspektrum m/z (FAB): 697 ($M^{+}+1$).

(2) 186 mg (0,27 mmol), a 23. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított 4'-(t-butildimetilszililoxi)-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-benzanilid 6 ml tetrahidrofuránnal készült, 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához keverés közben cseppenként hozzáadunk 0,40 ml 1 mol/l töménységű, tetrahidrofuránnal készült tetra-n-butilammóniumfluorid-oldatot (0,40 mmol; a Tokyokasei Kougyo Kabushiki Kaisha japán cég terméke), majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 20 percen át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 0 °C hőmérsékleten telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk, majd a kapott elegyet megosztjuk etilacetát és víz között. A szerves fázist telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott kristályos maradékot tetrahidrofurán és etilacetát elegyből átkristályosítjuk, amikor 136 mg (87 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 254 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályok alakjában.

NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,10 (3H, d, J=7 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,57 (1H, q, J=7 Hz), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 4,3-4,5 (2H, m), 4,81 (1H, d, J=14 Hz), 4,90 (1H, d, J=14 Hz), 5,66 (1H, s), 6,01 (1H, s), 6,74 (2H, d, J=9 Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,52 (2H, d, J=9 Hz), 7,54 (2H, d, J=9 Hz), 7,67 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=9 Hz), 8,27 (1H, s), 9,26 (1H, széles s), 10,05 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3286, 1652, 1513, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 583 ($M^{+}+1$).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -50^{\circ}$ (c=0,20%, THF).

24. példa

(24) képletű 4'-acetoxi-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (17-1. sorszámú vegyület)

40 mg (0,07 mmol), a 23. példa (2) lépésében ismertetett módon előállított 4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-4'-hidroxibenzanilid 3 ml vízmentes piridinnel készült, 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához keverés közben cseppenként hozzáadunk 1,5 ml ecetsavanhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatba öntjük 0 °C hőmérsékleten, majd a kapott elegyet megosztjuk etilacetát és víz között. A szerves fázist telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 43 mg (100 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen olajként. Ezt az olajat etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 127 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 2,31 (3H, s), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, s), 5,06 (1H, d, J=14 Hz), 5,54 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8 Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,62 (2H, d, J=8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8 Hz), 7,80 (3H, s), 7,88 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3372, 1670, 1509, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 625 (M⁺⁺¹).

Fajlagos forgatóképesség: [α]_D²⁵ = -63° (c=0,55 %, CHCl₃).

25. példa

(25) képletű 4'-ciano-2'-fluor-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-

-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid
(18-1. sorszámú vegyület)

(1) 2,0 g (14,4 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 3,4-difluorbenzonitril 10 ml vízmentes dietilénglikol-dimetiléterrel készült, 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához keverés közben cseppenként hozzáadunk 5,6 ml (43,1 mmol) 4-metoxibenzilamint, majd az így kapott reakcióelegyet 120 °C hőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatba öntjük szobahőmérsékleten, majd az így kapott elegyet megosztjuk etilacetát és víz között. A szerves fázist telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott kristályos maradékhoz hexánt adunk, amikor 2,26 g (61 %) mennyiségben 3-fluor-4-[(4-metoxibenzil)amino]benzonitrilt kapunk 113 °C olvadáspontú, fehér színű, bolyhos kristályok alakjában.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,81 (3H, s), 4,34 (2H, d, J=6 Hz), 4,77 (1H, széles s), 6,65 (1H, t, J=9 Hz), 6,90 (2H, d, J=9 Hz), 7,2-7,3 (4H, m).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3376, 2211, 1356, 1248.

Tömegspektrum m/z (EI): 256 (M⁺), 121 (100 %).

(2) 1,0 g (3,9 mmol), a 25. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított 3-fluor-4-[(4-metoxibenzil)amino]benzonitril 20 ml vízmentes diklórmétánnal készült, 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához keverés közben cseppenként hozzáadunk 1 ml trifluorecetsavat, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatba öntjük, majd megosztjuk etilacetát és víz között. A szerves fázist telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradt olajat szilikagél-oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük

alá, eluálószerként etilacetát és hexán 1:6 térfogatarányú elegyét használva. Így 252 mg (47 %) mennyiségben 4-amino-3-fluorbenzonitrilt kapunk halvány narancsszínű szilárd anyagként, amelyet átkristályosítunk etilacetát és hexán elegyéből. Így 84 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,23 (2H, széles s), 6,76 (1H, t, $J=9$ Hz), 7,2-7,3 (2H, m).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3449, 3353, 2224, 1641.

Tömegspektrum m/z (EI): 136 (M^+ , 100%).

(3) A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 129 mg (0,95 mmol), a 25. példa (2) lépésében ismertetett módon előállított 4-amino-3-fluorbenzonitrilt, 0,89 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (0,95 mmol) és 120 mg (0,24 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 134 mg (92 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű, szilárd anyagként. Ezt azután etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 136 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,05 (1H, s), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,45 (1H, d, $J=12$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,79 (2H, s), 7,91 (2H, d, $J=8$ Hz), 8,22 (1H, bd, $J=4$ Hz), 8,73 (1H, t, $J=8$ Hz).

IR-spektrum: ν max (KBr) cm^{-1} : 3435, 2232, 1686, 1520, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 610 ($M^+ + 1$).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -61^\circ$ ($c=0,57\%$, CHCl_3).

26. példa

(26) képletű *N*-(4-cianobenzil)-4-[*transz*-5-[[*(1R,2R)*-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzamid és (26/a) képletű *cisz*-izomerje (19-1. sorszámú vegyület)

(1) A 2. példa (1) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 329 mg (2,5 mmol), a J. Am., Chem. Soc., 81, 4328 (1959) szakirodalmi helyen ismertetett módon előállított 4-cianobenzilamint, 0,91 ml (5,2 mmol) *N,N*-diizopropiletilamint, 350 mg (2,1 mmol) 4-formilbenzoilkloridot és katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)piridint használva, illetve a reakcióelegyet a 2. példa (1) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 308 mg (56 %) mennyiségben *N*-(4-cianobenzil)-4-formilbenzamidot kapunk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet azután etilacetátból átkristályosítunk. Így 170 °C olvadáspontú, fehér színű, bolyhos kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,74 (2H, d, $J=6$ Hz), 6,59 (1H, széles s), 7,48 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,95 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,99 (2H, d, $J=8$ Hz), 10,10 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3319, 2223, 1706, 1642, 1542.

Tömegspektrum m/z (EI): 264 (M^+), 133 (100%).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: C% = 72,72, H% = 4,58, N% = 10,60;

talált: C% = 72,89, H% = 4,83, N% = 10,51.

(2) Az 1. példa (2) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 200 mg (0,76 mmol), a 26. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított *N*-(4-cianobenzil)-4-formilbenzamidot, 237 mg (0,66 mmol) (2*R,3R*)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 151 mg (0,79 mmol) *p*-toluolszulfonsav-

-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet az 1. példa (2) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 137 mg (34 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk fehér színű, szilárd anyagként, másrészt 82 mg (21 %) mennyiségben a cím szerinti cisz-izomert ugyancsak fehér színű, szilárd anyagként. A transz-izomert tetrahidrofuran és hexán elegyből átkristályosítjuk, 188 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapva. A cisz-izomert etilacetátból kristályosítjuk át, 171 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapva.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,75 (1H, t, J=11 Hz), 3,77 (1H, t, J=11 Hz), 4,40 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,53 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,72 (2H, d, J=6 Hz), 4,84 (1H, d, J=14 Hz), 5,04 (1H, s), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,52 (1H, s), 6,51 (1H, bt), 6,7-6,8 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,46 (2H, d, J=8 Hz), 7,59 (2H, d, J=8 Hz), 7,65 (2H, d, J=8 Hz), 7,79 (2H, s), 7,82 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3302, 2229, 1636, 1541, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 606 (M⁺+1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$ (c=0,50 %, CHCl₃).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,20 (1H, t, J=2 Hz), 3,43 (1H, q, J=7 Hz), 4,2-4,5 (4H, m), 4,71 (2H, d, J=6 Hz), 4,86 (1H, d, J=14 Hz), 4,95 (1H, s), 5,15 (1H, d, J=14 Hz), 5,64 (1H, s), 6,52 (1H, bt, J=6 Hz), 6,6-6,9 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,45 (2H, d, J=8 Hz), 7,62 (2H, d, J=8 Hz), 7,64 (2H, d, J=8 Hz), 7,78 (2H, d, J=8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,83 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3283, 2229, 1634, 1543, 1135.

Tömegspektrum m/z (FAB): 606 (M⁺+1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -75^\circ$ ($c=0,53$, CHCl_3).

27. példa

(27) képletű 4-[transz-5-[[$(1R,2R)$ -2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-N-(2-tiazolil)benzamid és (27/a) képletű *cisz*-izomerje (20-1. sorszámú vegyület)

(1) A 2. példa (1) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 333 mg (3,3 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 2-aminotiazolt, 1,21 ml (7,0 mmol) N,N-diizopropiletilamint, 468 mg (2,8 mmol) 4-formilbenzoilkloridot és katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)-piridint használva, illetve a reakcióelegyet a 2. példa (1) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 355 mg (55 %) mennyiségben 4-formil-N-(2-tiazolil)benzamidot kapunk halványsárga színű, szilárd anyagként, amelyet etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítunk. Így 189 °C olvadáspontú, halványsárga színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,02 (1H, d, $J=4$ Hz), 7,14 (1H, d, $J=4$ Hz), 8,05 (2H, d, $J=8$ Hz), 8,17 (2H, d, $J=8$ Hz), 10,15 (1H, s), 11,92 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3149, 1691, 1671, 1549.

Tömegspektrum m/z (EI): 232 (M^+), 133 (100%).

(2) Az 1. példa (2) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 200 mg (0,86), a 17. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított 4-formil-N-(2-tiazolil)benzamidot, 270 mg (0,75 mmol) $(2R,3R)$ -2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 357 mg (1,88 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet az 1. példa (2) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 64 mg (15 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk fehér színű olajként, másrészt 29 mg (7 %) mennyiségben a cím szerinti *cisz*-izomert szintelen

olajként. A transz-izomert tetrahidrofurán és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 108 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,77 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, t, J=11 Hz), 4,43 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,56 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, s), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,56 (1H, s), 6,7-6,8 (3H, m), 7,01 (1H, d, J=4 Hz), 7,2-7,4 (1H, m), 7,31 (1H, d, J=4 Hz), 7,66 (2H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 8,00 (2H, d, J=8 Hz).

IR-spektrum ν max (KBr) cm⁻¹: 3409, 1672, 1543, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 574 (M⁺+1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ$ (c=0,09 %, MeOH).

Cisz-izomer:

Olvadáspont: 171 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7 Hz), 3,22 (1H, t, J=2 Hz), 3,47 (1H, q, J=7 Hz), 4,2-4,5 (4H, m), 4,87 (1H, d, J=14 Hz), 4,99 (1H, s), 5,16 (1H, d, J=14 Hz), 5,68 (1H, s), 6,6-6,8 (3H, m), 7,00 (1H, d, J=4 Hz), 7,30 (1H, d, J=4 Hz), 7,3-7,5 (1H, m), 7,69 (2H, d, J=8 Hz), 7,78 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,01 (2H, d, J=8 Hz).

Tömegspektrum m/z (FAB): 574 (M⁺+1).

28. példa

(28) képletű N-(benzotiazol-2-il)-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzamid és (28/a) képletű cisz-izomerje (39-1. sorszámú vegyület)

Az 1. példa (1) lépésében ismertetett módon 416 mg (2,8 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 2-aminobenzotiazol és 0,62 ml (4,4 mmol) trietilamin tetrahidrofuránnal készült, 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához keverés közben cseppenként hozzáadjuk 561 mg (3,33

mmol) 4-formilbenzoilklorid 6 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten két órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez jeges fürdőben telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk, majd etilacetát és víz között megosztást végzünk. A szerves fázist ezután egymás után telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kristályos maradékot etilacetátból átkristályosítjuk, amikor 346 mg mennyiségben halványsárga színű, porszerű kristályokat kapunk. Ezután a 3. példa (3) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 300 mg mennyiségben az említett sárga színű, porszerű kristályokat, 258 mg (0,72 mmol) mennyiségben (2R,3R)-2-(2,4-difluorfenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxietyl]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt és 685 mg (3,6 mmol) mennyiségben p-toluolszulfonsav-monohidrátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így egyrészt 141 mg (31 %) mennyiségben a cím szerinti transz-izomert kapjuk színtelen olajként, másrészt 63 mg (14 %) mennyiségben a cím szerinti cisz-izomert színtelen olajként. A transz-izomert etilacetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 107 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

Transz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7 Hz), 3,36 (1H, q, J=7 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,76 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, t, J=11 Hz), 4,42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,85 (1H, d, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=14 Hz), 5,06 (1H, s), 5,55 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,2-7,5 (3H, m), 7,67 (2H, d, J=8 Hz), 7,73 (1H, d, J=8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,86 (1H, d, J=8 Hz), 8,01 (2H, d, J=8 Hz), 9,98 (1H, széles s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3409, 1678, 1539, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 624 ($M^{+}+1$).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -64^{\circ}$ ($c=0,59\%$, CHCl_3).

Cisz-izomer:

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,23 (1H, t, $J=2$ Hz), 3,44 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,2-4,5 (4H, m), 4,87 (1H, d, $J=14$ Hz), 4,98 (1H, s), 5,15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,67 (1H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,2-7,5 (3H, m), 7,70 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J=8$ Hz), 8,01 (2H, d, $J=8$ Hz), 9,97 (1H, széles s).

Tömegspektrum m/z (FAB): 624 ($M^{+}+1$).

29. példa

(29) képletű 4-[transz-5-[[$(1R,2R)$ -2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]-N-[(1-naftil)metil]benzamid
(21-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 187 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető 1-naftilmetilamint, 1,1 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (1,2 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[[$(1R,2R)$ -2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 170 mg (91 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű, szilárd anyagként. Ezt azután diklórmétán és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 97 °C olvadáspontú, fehér színű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,19 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,34 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,73 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,75 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,38 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,51 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz),

4,83 (1H, d, J=14 Hz), 5,02 (1H, s), 5,03 (1H, d, J=14 Hz), 5,10 (2H, d, J=5 Hz), 5,48 (1H, s), 6,32 (1H, bt, J=5 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,2-7,4 (1H, m), 7,4-7,6 (6H, m), 7,7-7,8 (4H, m), 7,8-8,0 (2H, m), 8,0-8,2 (1H, m).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3328, 1646, 1539, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 631 (M^++1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -61^\circ$ (c=0,59 %, CHCl_3).

30. példa

(30) képletű 4'-karbamoil-4-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid (24-1. sorszámú vegyület)

A 3. példa (4) lépésében ismertetett módon reagáltatást végzünk, 162 mg (1,2 mmol), kereskedelmi forgalomban beszerezhető p-amino-benzamidot, 2,2 ml 1,07 M, n-hexánnal készült trimetilalumínium-oldatot (2,4 mmol) és 150 mg (0,30 mmol), a 12. példa (1) lépésében ismertetett módon előállított metil-4-[transz-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzoátot használva, illetve a reakcióelegyet a 3. példa (4) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozva. Így 66 mg (37 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű, szilárd anyagként, amelyet etilacetát és hexán elegyből átkristályosítunk. Így 230 °C olvadáspontú, halvány narancsszínű, porszerű kristályokat kapunk.

NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,11 (3H, d, J=7 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,58 (1H, q, J=7 Hz), 3,77 (2H, t, J=11 Hz), 4,3-4,5 (2H, m), 4,81 (1H, d, J=14 Hz), 4,91 (1H, d, J=14 Hz), 5,67 (1H, s), 6,02 (1H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,58 (2H, d, J=8 Hz), 7,68 (1H, s), 7,8-7,9 (5H, m), 8,00 (2H, d, J=8 Hz), 8,27 (1H, s), 10,48 (1H, s).

IR-spektrum ν max (KBr) cm^{-1} : 3386, 1659, 1526, 1139.

Tömegspektrum m/z (FAB): 610 (M^++1).

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$ (c=0,18 %, MeOH).

1. kísérleti példa

***In vitro* antifungális aktivitás**

A kísérleti vegyületek antifungális aktivitását az úgynevezett minimális gátlási koncentrációk (angolszász rövidítéssel: MIC) alapján értékeljük ki. A minimális gátlási koncentrációkat a következő módszerekkel mérhetjük:

Folyékony táptalaj: RPMI1640 megnevezésű táptalaj, amely pH=7,0 értékre pufferolt (indikátor nélkül) 0,165 M 3-(morfolino)propánszulfonsavval. Ezt a táptalajt használjuk *Candida albicans* és *Aspergillus fumigatus* gombák esetén. *Cryptococcus neoformans* gomba esetén 0,165 M 3-(morfolino)propánszulfonsavval 7,0 pH-értékre pufferolt élesztő-nitrogén-bázis megnevezésű táptalajt használunk. A beojtott gombaoldat előállítására: *Candida albicans* és *Cryptococcus neoformans* gombák esetén az egyes gombákkal Sabouraud agar-agar táptalajt 35 °C hőmérsékleten 48 órán át inkubálunk, majd a kísérleti gombák 1-1 mm átmérőjű telepeiből mintegy ötöt szuszpendálunk fiziológiás konyhasóoldatban. Az így kapott szuszpenzió transzmittancia-értékét 0,5 Macfarland-fokra beállítjuk. A kapott szuszpenzióból 1000-szeres hígítást készítünk az előzőekben említett folyékony táptalajjal, majd az így kapott szuszpenziót hasznosítjuk *Candida albicans* vizsgálatára. Az előzőekben ismertetett módon kapott szuszpenzióból 100-szoros hígítást készítünk az előzőekben említett folyékony táptalajjal, és ezt a hígítást használjuk *Cryptococcus neoformans* vizsgálata esetén. *Aspergillus fumigatus* gombával burgonya-dextróz agar-agarat 35 °C hőmérsékleten 5 napon át inkubálunk, majd az agar-agar táptalajon képződött spórákat összegyűjtjük 0,05 tömeg% Tween 80 márkanevű felületaktív anyagot tartalmazó fiziológiás konyhasóoldattal, ezt követően pedig a spórák számát $2,5 \cdot 10^7/\text{ml}$ értékre állítjuk be vérszámológóval használva. Az így kapott szuszpenzióból ezután ezerszeres hígítást készítünk a spóra-szuszenziót az előző-

ekben említett folyékony táptalajjal hígítva, majd az így kapott hígítást hasznosítjuk *Aspergillus fumigatus* vizsgálata esetén.

A kísérleti vegyület oldatának elkészítése: mindegyik kísérleti vegyületet feloldjuk 100 %-os dimetilszulfoxidban, majd mindegyik oldatból kétszeres sorozathígítást készítünk 100 %-os dimetilszulfoxiddal. A dimetilszulfoxid végső koncentrációját legfeljebb 1 %-ra állítjuk be a korábbiakban említett folyékony táptalajok valamelyikével.

Meghatározási módszer: 96-lyukú mikrotiter-lemez egyes lyukaiba egymás után bemérünk 100-100 μ l hígított kísérleti vegyület oldatot, 80 μ l beojtott gomba-oldatot és 20 μ l Alamar-kék oldatot. Az így kapott keveréket ezután 35 °C hőmérsékleten (*Aspergillus fumigatus* esetén 30 °C hőmérsékleten) inkubáljuk. Amikor 570 nm-nél a fény abszorbancia meghaladja a 0,6 értéket mint a növekedés mértékét, meghatározzuk az MIC-értéket. Az MIC-értéket úgy definiáljuk, mint a kísérleti vegyületeknek azon legkisebb koncentrációját, amely legalább 80 %-os növekedésgátlást (IC₈₀) okoz ahhoz a kontrollhoz képest, amelyhez kísérleti vegyületet nem adagoltunk.

Minél kisebb egy adott kísérleti vegyület MIC-értéke, annál hatékonyabb, mint antifungális hatóanyag.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül néhány vegyülettel kapott eredményeket az alábbi 2. táblázatban adjuk meg a Hei-8-333350 számú japán közrebocsátott szabadalmi bejelentés 40. példájában ismertetett módon előállított vegyülettel, azaz az (A) képletű összehasonlító vegyülettel összevetve.

2. táblázat**In vitro antifungális aktivitás**

Vegyület ¹⁾	MIC-érték (µg/ml)		
	<i>Candida albicans</i> SANK 51486	<i>Cryptococcus</i> <i>neoformans</i> TIMM 1855	<i>Aspergillus</i> <i>fumigatus</i> SANK 10569
1. példa szerinti	0,016	0,063	0,125
3. példa szerinti	≤ 0,008	0,063	0,063
9. példa szerinti	≤ 0,008	0,025	2
23. példa szerinti	0,016	0,25	0,5
26. példa szerinti	0,016	0,25	0,25
(A) képletű összehason- lító vegyület	0,063	0,25	4

1) a dioxángyűrű két szubsztituense transz-konfigurációjú

1. készítmény-előállítási példa**Kemény kapszula**

A következőkben felsorolt komponenseket szabványos, kétkomponensű kemény zselatin-kapszulákba töltjük, ezután a kapszulákat megmossuk és szárítjuk.

1. példa szerinti vegyület	100 mg
laktóz	150 mg
cellulóz	50 mg
<u>magnéziumsztearát</u>	6 mg
	306 mg

2. készítmény-előállítási példa**Lágy kapszula**

Az 1. példa szerinti vegyületet összekeverjük egy emészthető olajjal, például szójababolajjal, gyapotmagolajjal vagy olívaolajjal, majd a kapott keveréket zselatinba injektáljuk alkalmas szivattyú segítségével, ami-

kor 100 mg hatóanyagot tartalmazó lágy kapszulát kapunk, amelyet mosunk és szárítunk.

3. készítmény-előállítási példa

Tabletta

Az alábbiakban felsorolt komponenseket összekeverjük, majd a kapott keveréket nedves-granulálásnak vetjük alá kukoricakeményítő-pasztát használva. A kapott granulákat szárítjuk, majd tablettázóberendezésben sajtoljuk, 490 mg tömegű tablettákat kapva.

1. példa szerinti vegyület	100 mg
kolloid szilíciumdioxid	0,2 mg
magnéziumsztearát	5 mg
mikrokristályos cellulóz	275 mg
keményítő	11 mg
<u>laktóz</u>	<u>98,8 mg</u>
	490 mg

Kívánt esetben a tablettát egy alkalmas bevonóréteggel vonható be.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, ezek prodrug-jai és gyógyászatilag elfogadható sóik tehát kiváló antifungális hatásúak, így felhasználhatók fungális fertőzések megelőzésére és kezelésére.

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói - az (I) általános képletben

Ar¹ jelentése fenilcsoport vagy 1-3 szubsztituenssel, és pedig halogén-atomok és trifluormetilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport;

Ar² jelentése fenilén-csoport, egy vagy kettő szubsztituenssel, és pedig fluoratom és klóratom közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenilén-csoport, naftilén-csoport vagy egy vagy kettő szubsztituenssel, és pedig fluoratomok és klóratomok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített naftilén-csoport;

X jelentése kénatom vagy metilén-csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R³ jelentése 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport, a későbbiekben ismertetésre kerülő A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport, heteroarilcsoport, a következőkben definiált A szubsztituens-csoportból megválasztott egy vagy kettő szubsztituenssel helyettesített heteroarilcsoport, 7-14 szénatomot tartalmazó aralkilcsoport vagy a következőkben definiált A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített 7-14 szénatomot tartalmazó aralkilcsoport;

az A-szubsztituens-csoportba tartozó szubsztituensek a következők: 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénato-

mot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport, 1-5 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport, 1-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicsoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok, cianocsoportok és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, aminocsoport, merkaptocsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, $-S(O)_nR^4$ általános képletű csoport (ebben a képletben R^4 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és n értéke 0, 1 vagy 2), 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport, 3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport és a cikloalkilrészben 3-6 szénatomot, az alkilrészben pedig 1-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilalkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben Ar^1 jelentése 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok és trifluormetilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben Ar^1 jelentése 2,4-difluorfenilcsoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben Ar^2 jelentése 1,4-feniléncsoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben X jelentése kénatom.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben X jelentése metiléncsoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben R^1 jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben R^1 jelentése metilcsoport.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben R^2 jelentése hidrogénatom.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1-5 szubsztituenssel helyettesített 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport.

11. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben

R^3 jelentése fenilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport.

12. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben R^3 jelentése heteroarilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített heteroarilcsoport.

13. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben R^3 jelentése benzilcsoport vagy az A szubsztituens-csoportból megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített benzilcsoport.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben A szubsztituens-csoport jelentése A1 szubsztituens-csoport, amely a következő szubsztituensekből áll: 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomos alkanoilcsoport, 1-6 szénatomos alkanoiloxicssoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig halogénatomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-6 szénatomos alkanoiloxicssoport, halogénatom, hidroxilcsoport, karbonilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport és $-S(O)_nR^4$ általános képletű csoport - az utóbbi általános képletben R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig halogénato-

mok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2.

15. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben A szubsztituens-csoport jelentése A2 szubsztituens-csoport, amely a következő szubsztituensekből áll: 1-3 szénatomos alkilcsoport-, 1-4 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok, hidroxilcsoportok és cianocsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicssoport, 1-5 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok, klóratomok és hidroxilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 1-4 szénatomos alkoxicssoport, 1-3 szénatomos alkanoilcsoport, 1-3 szubsztituenssel, és pedig fluoratomok és hidroxilcsoportok közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített 2-4 szénatomos alkanoilcsoport, 1-3 szénatomos alkanoiloxicssoport, 1-4 szubsztituenssel, és pedig hidroxilcsoportokkal szubsztituált 2-6 szénatomos alkanoiloxicssoport, halogénatom, hidroxilcsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport és $-S(O)_nR^4$ - az utóbbi általános képletben R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szubsztituenssel, és pedig fluoratomokkal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2.

16. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói, ahol az (I) általános képletben A szubsztituens-csoport jelentése A3 szubsztituens-csoport, amely a következő szubsztituensekből áll: metilcsoport, trifluormetilcsoport, ciano-metilcsoport, trifluormetoxicssoport, tetrafluorpropoxicssoport, acetilcsoport, acetoxicssoport, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, hidroxilcsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, trifluormetil-tiocsoport, metánszulfonilcsoport és trifluormetánszulfonilcsoport.

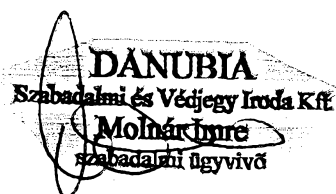
17. 4'-Ciano-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid,
4'-ciano-4-[transz-5-[(2S,3R)-3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid,
4'-klór-4-[transz-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorfenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid és
4'-klór-4-[transz-5-[(2S,3R)-3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil]-1,3-dioxán-2-il]benzanilid,
valamint gyógyászatilag elfogadható prodrugjaik és sóik.

18. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1-17. igénypontok szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói közül valamelyiket tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

19. Az 1-17. igénypontok szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói gyógyászati hatóanyagként való alkalmazásra.

20. Az 1-17. igénypontok szerinti vegyületek, ezek gyógyászatilag elfogadható prodrugjai és sói alkalmazása fungális fertőzések megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:



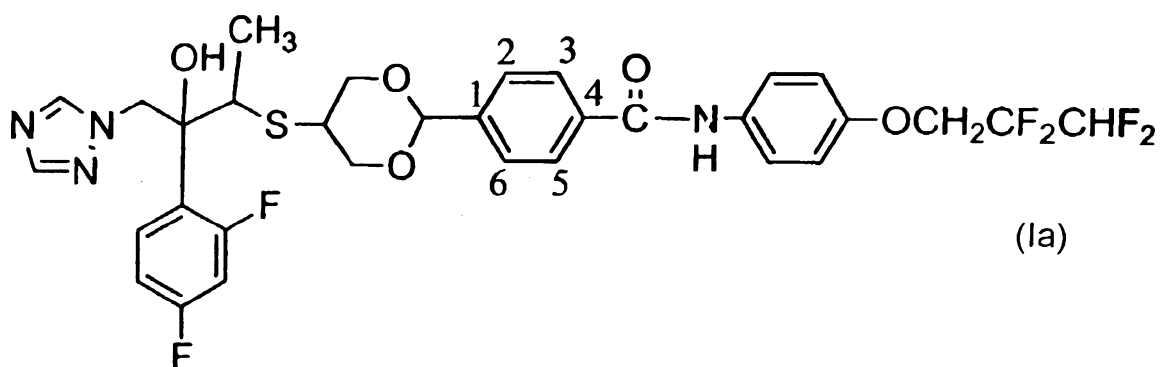
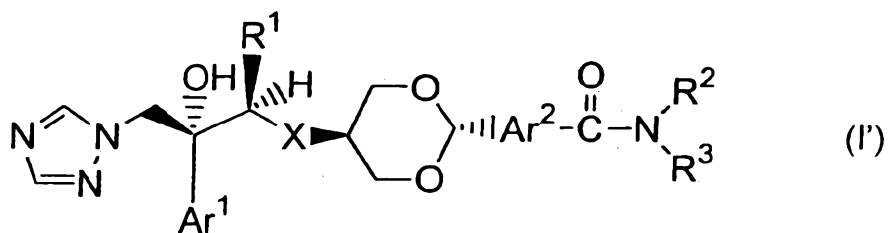
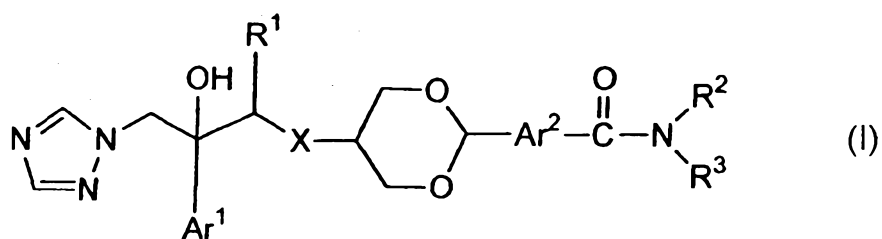
Aktaszámunk: 97675-3096a-JG

14 oldal rajzzal

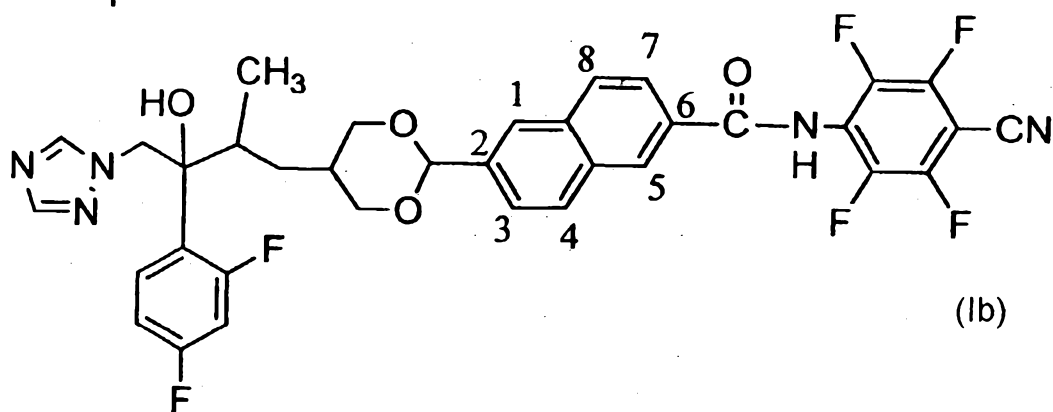
2003. 06. 05. RK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

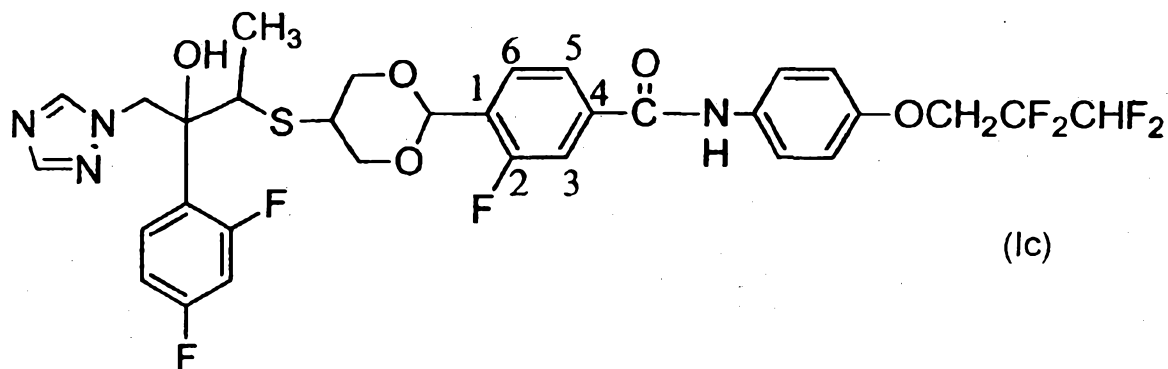
A2



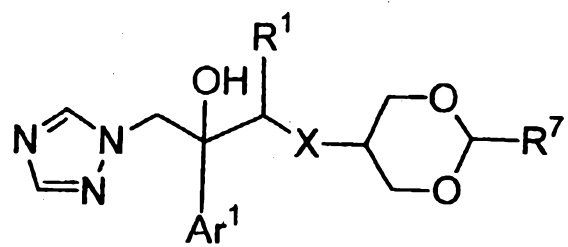
(Ia)



(Ib)

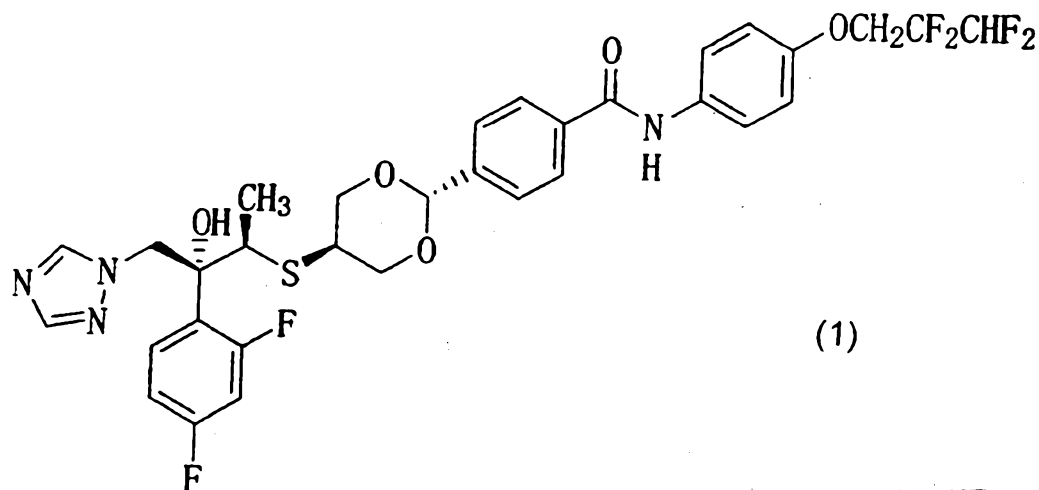


(Ic)

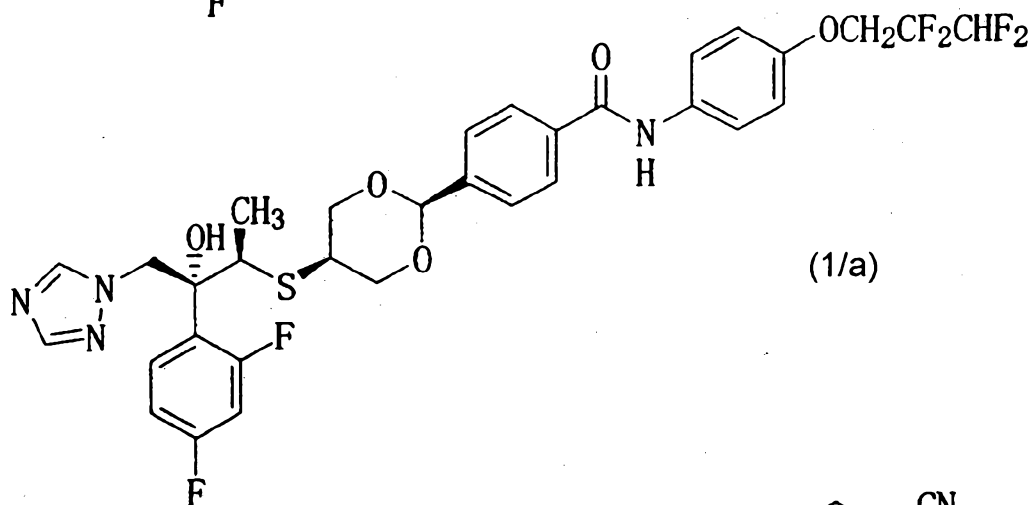


(VI)

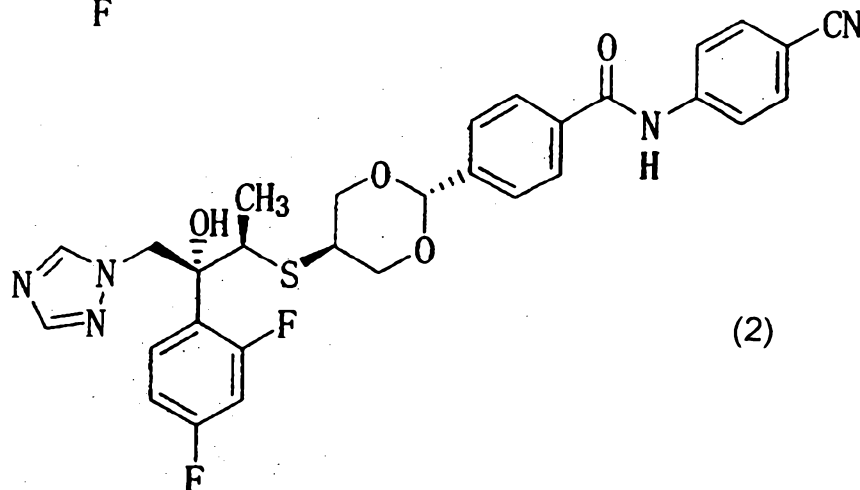
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



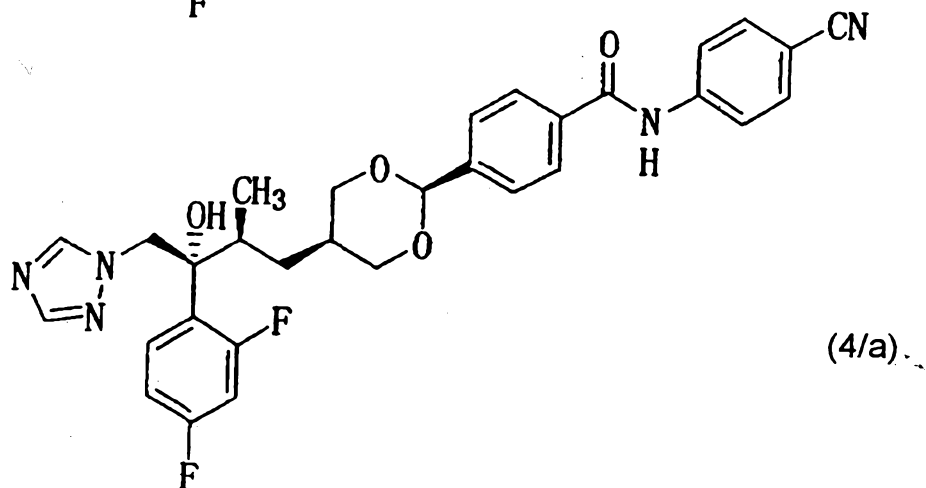
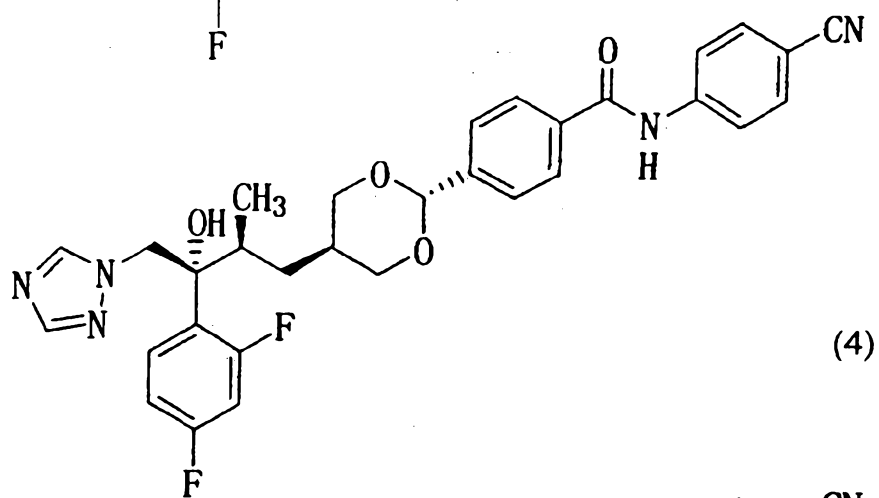
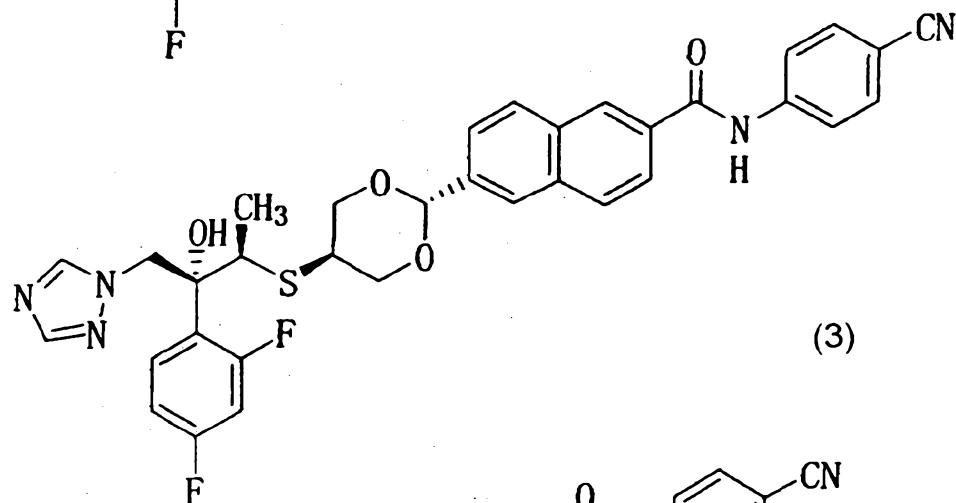
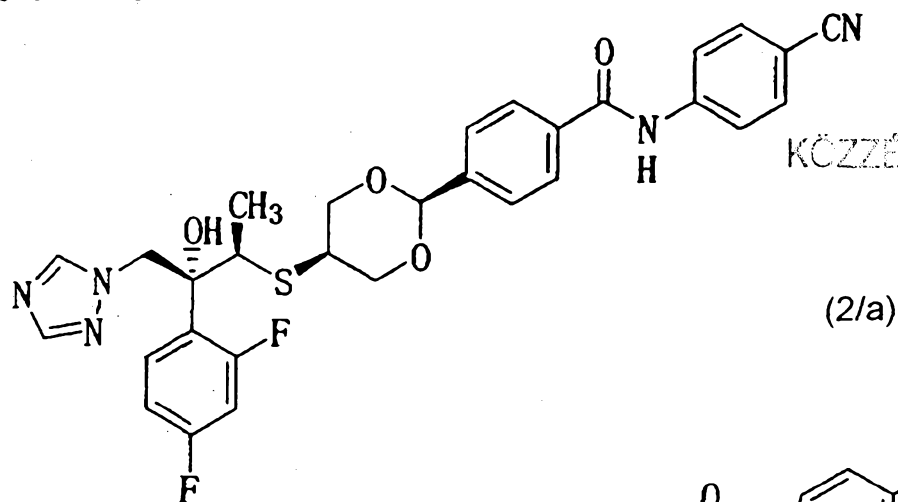
(1)

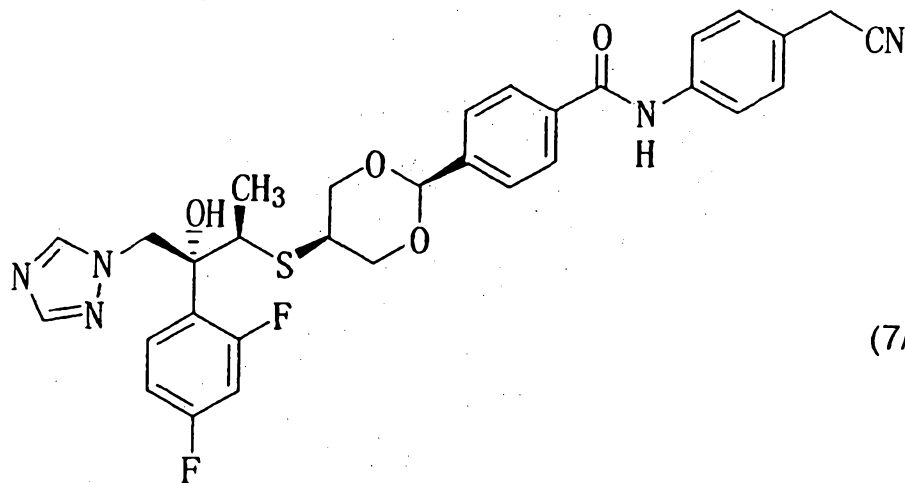
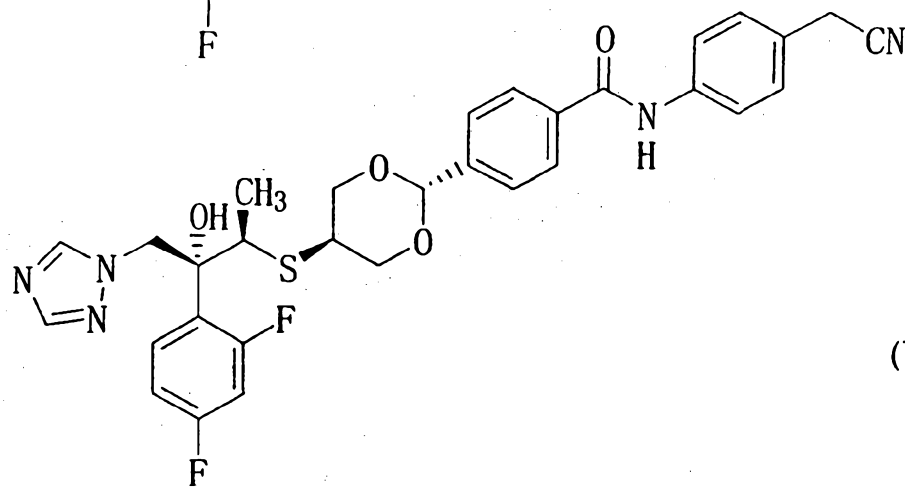
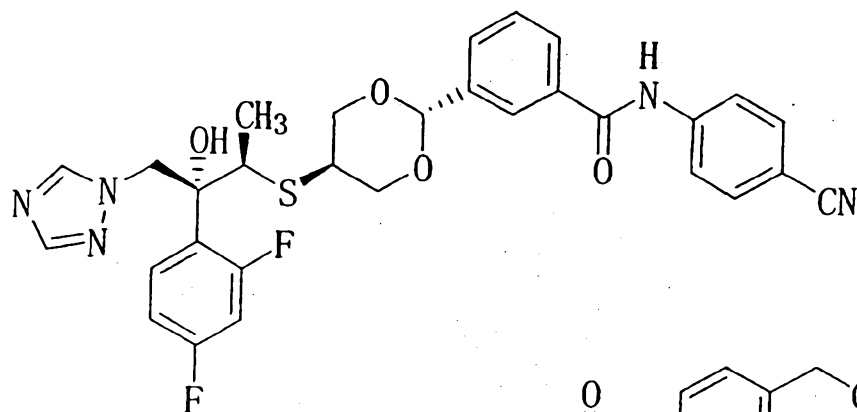
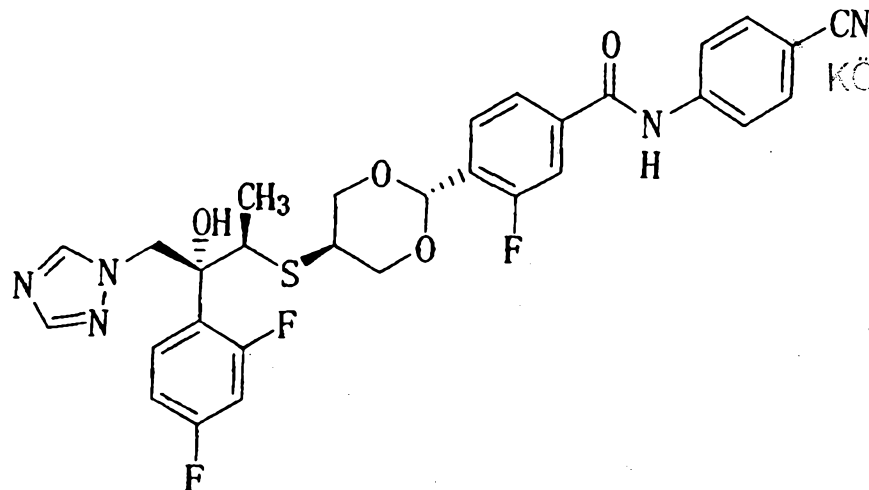


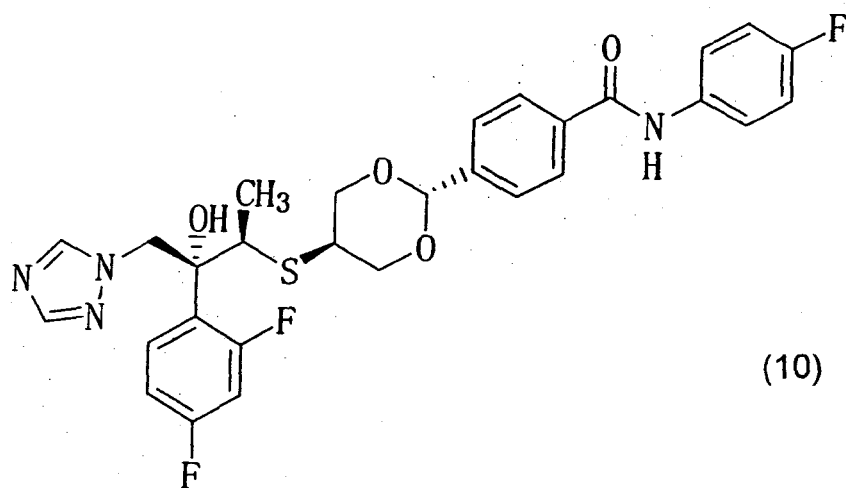
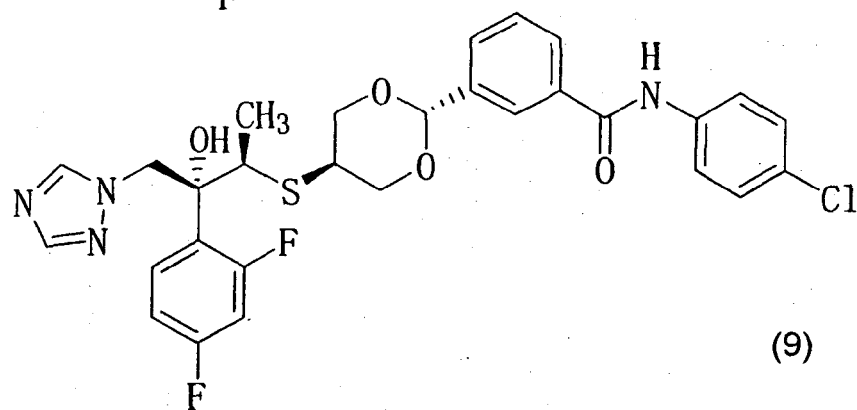
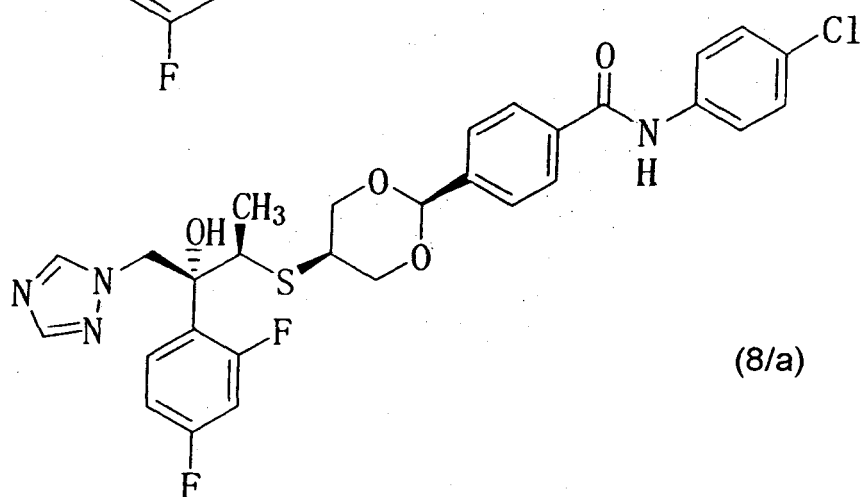
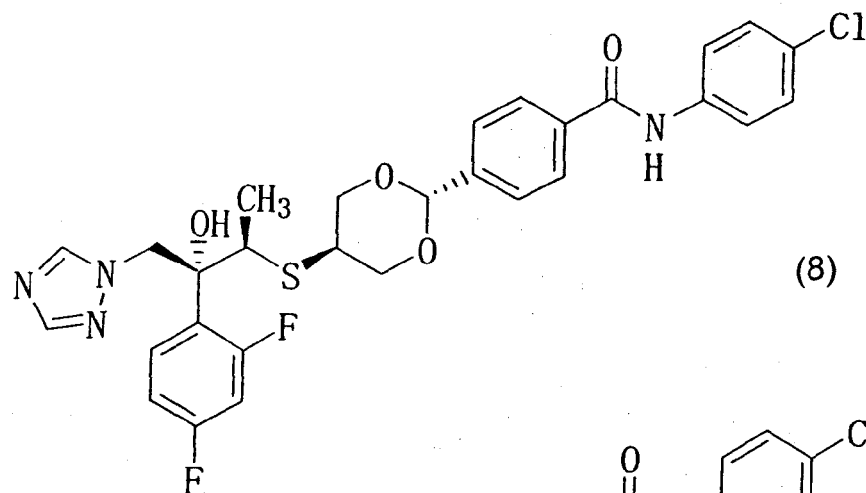
(1/a)

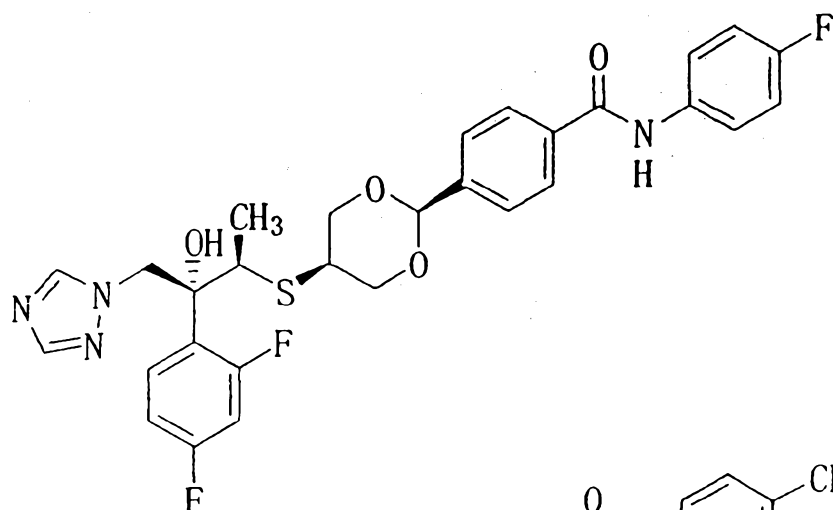


(2)

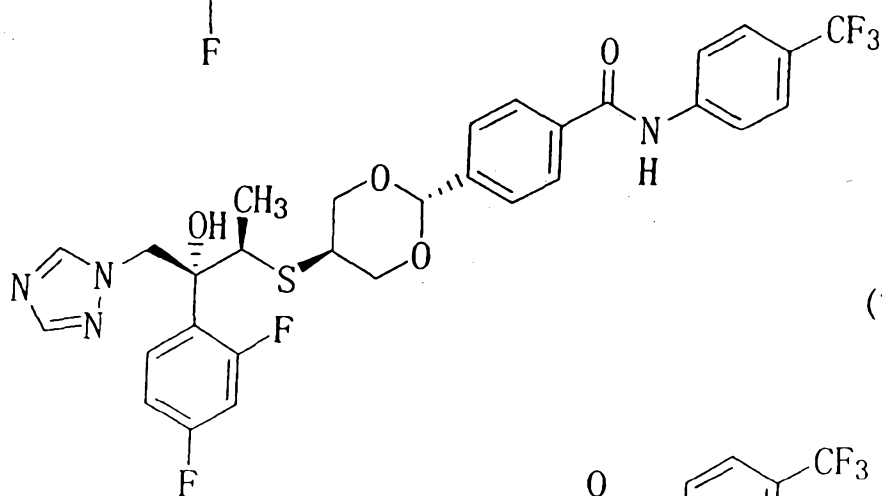




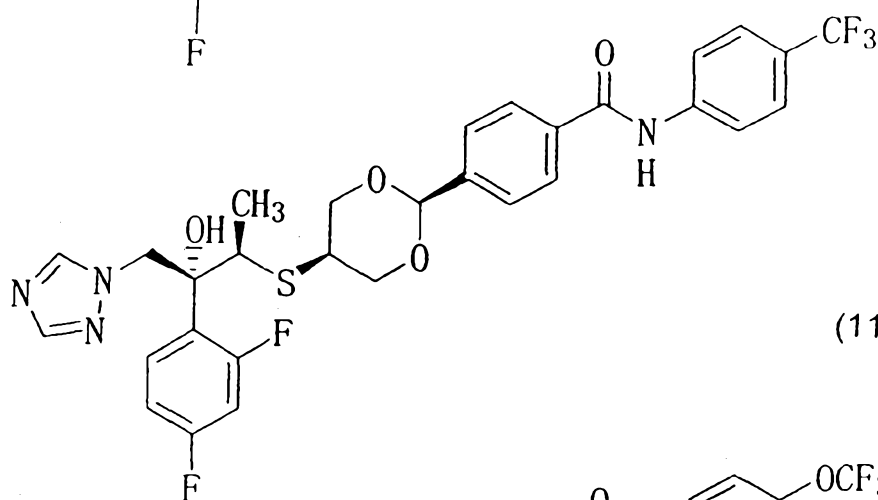




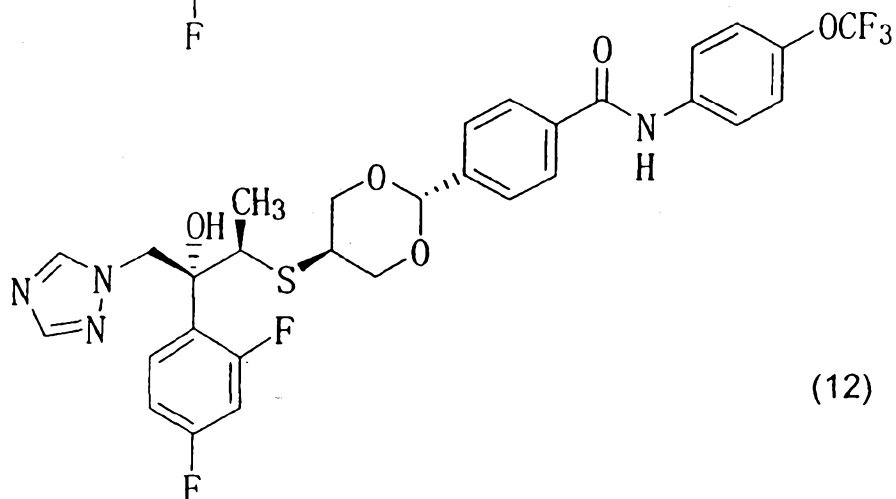
(10/a)



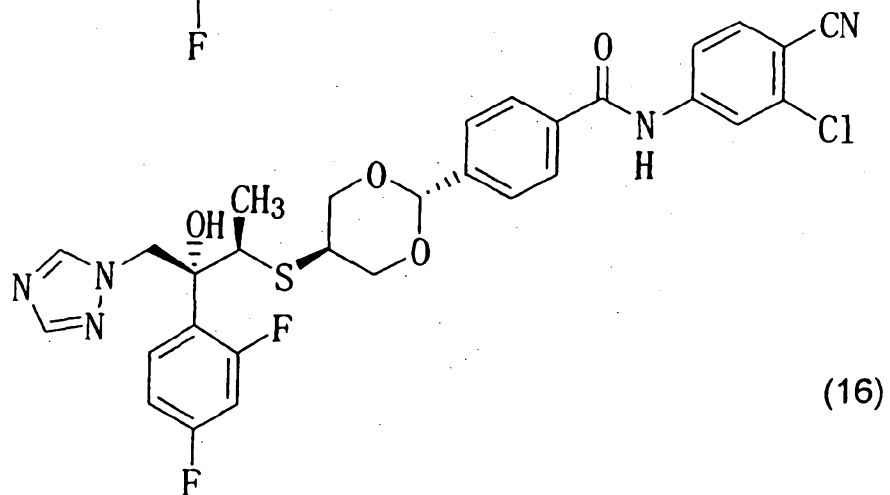
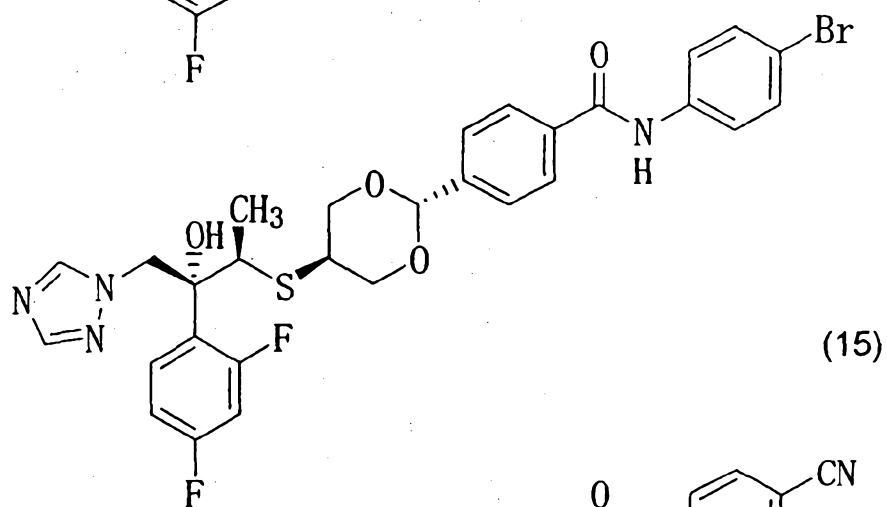
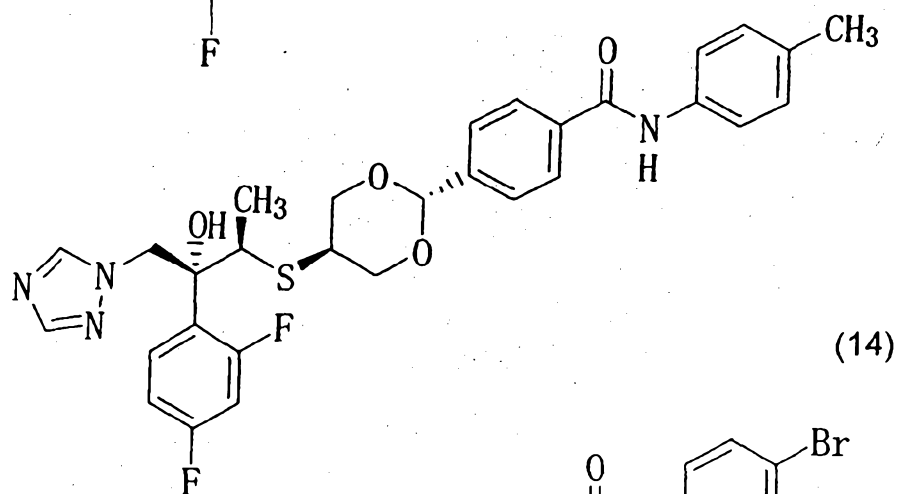
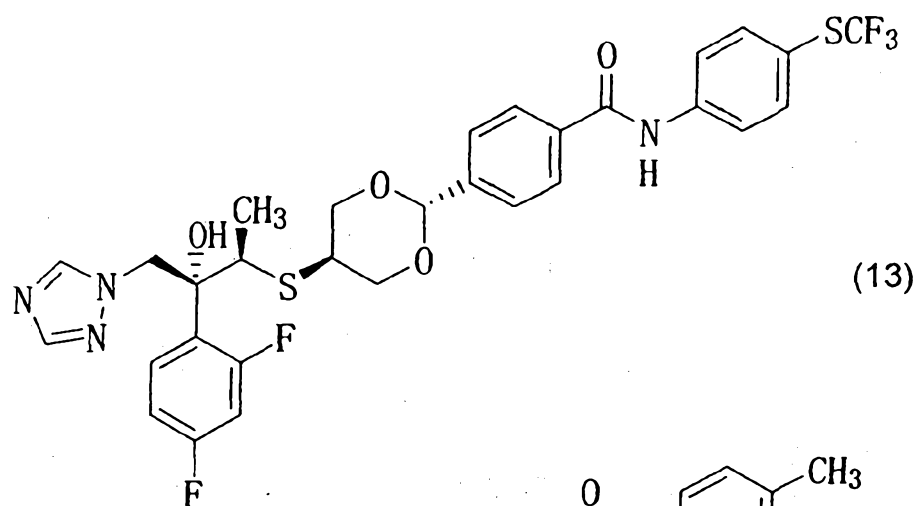
(11)

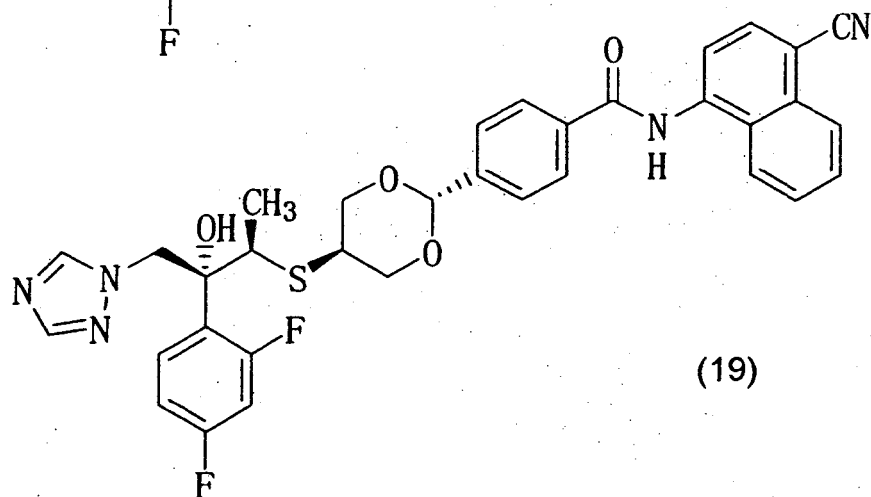
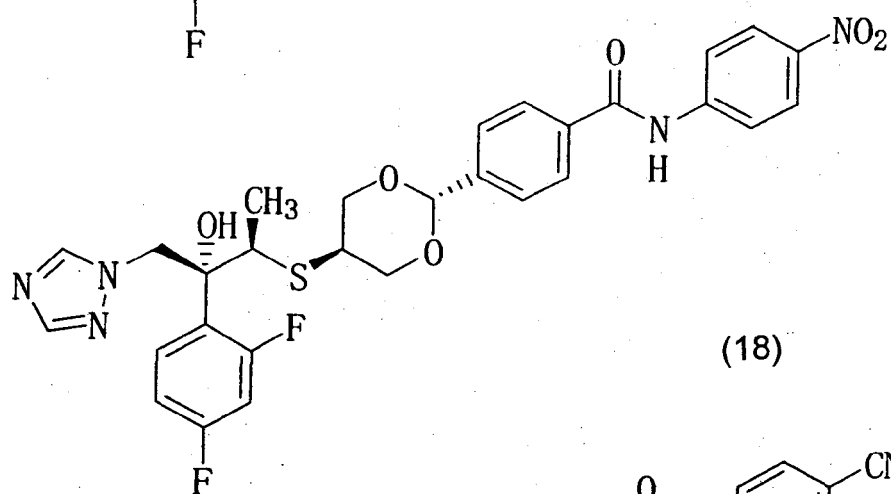
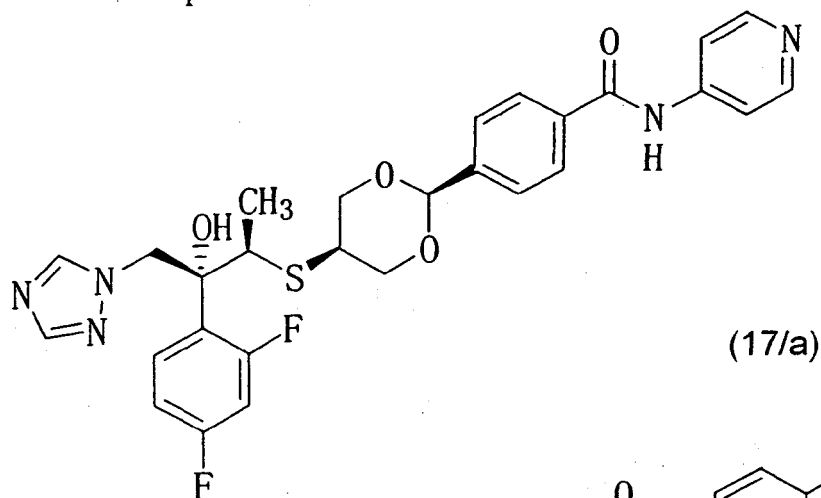
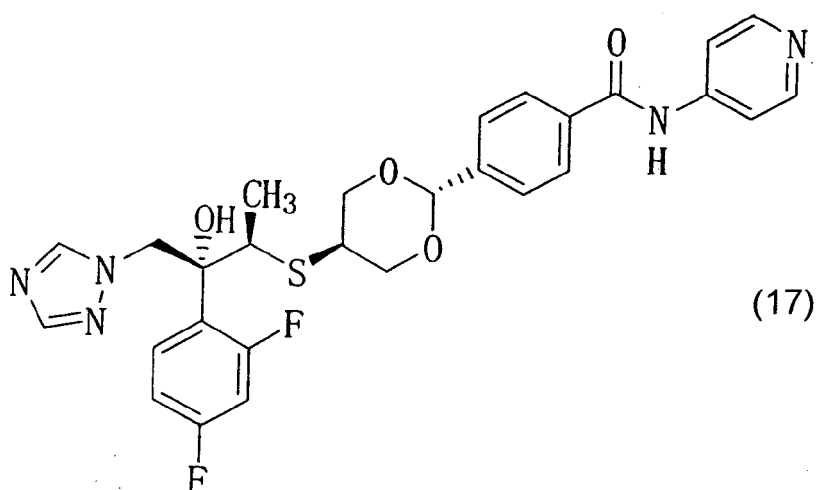


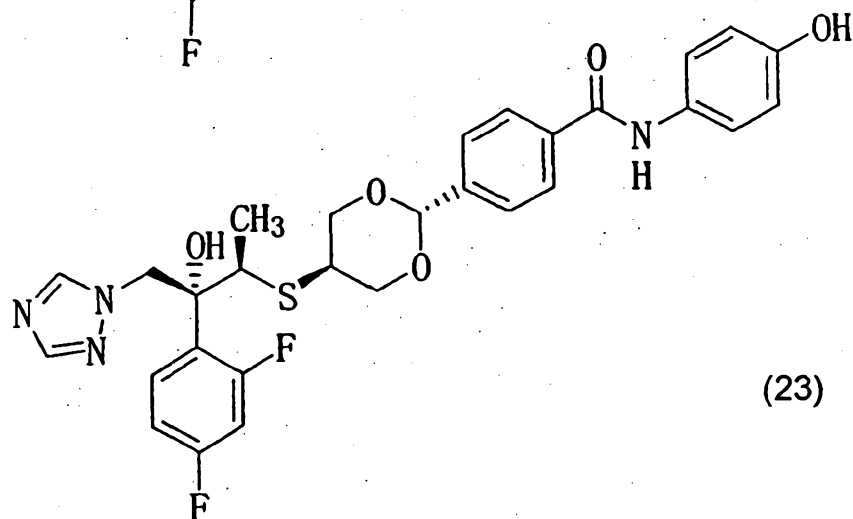
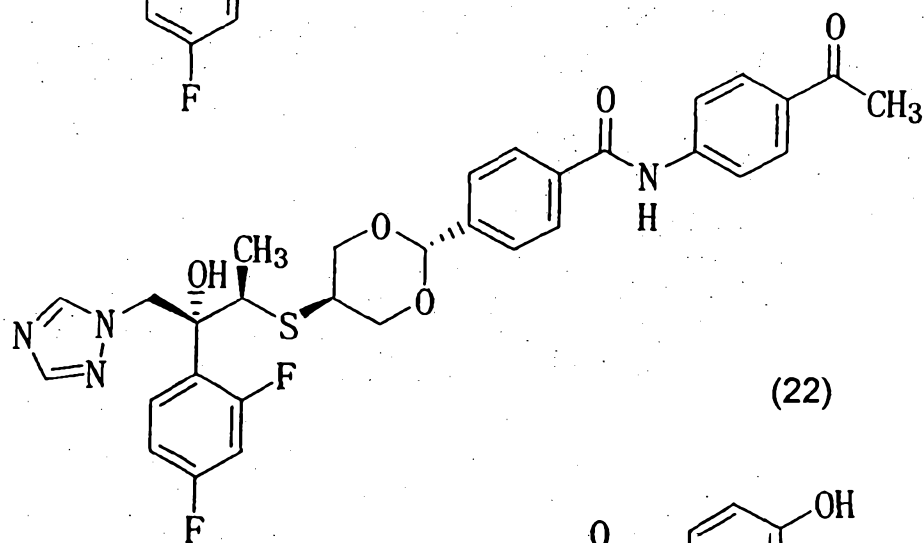
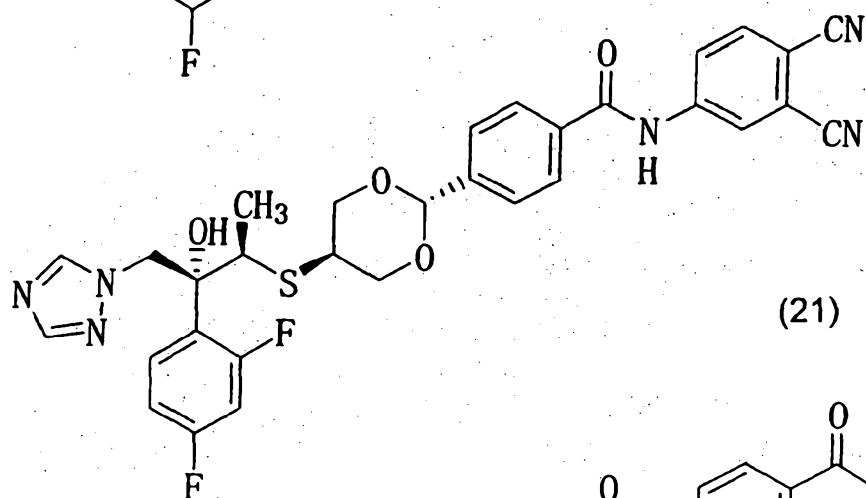
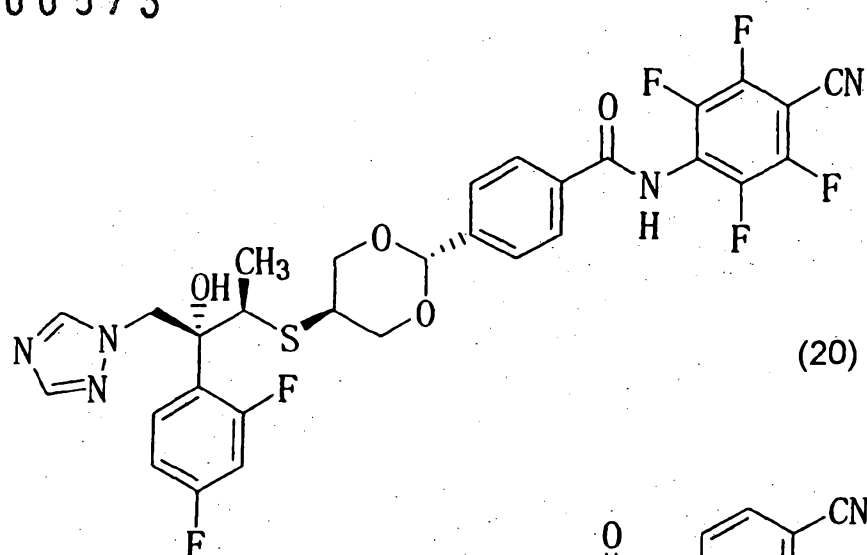
(11/a)

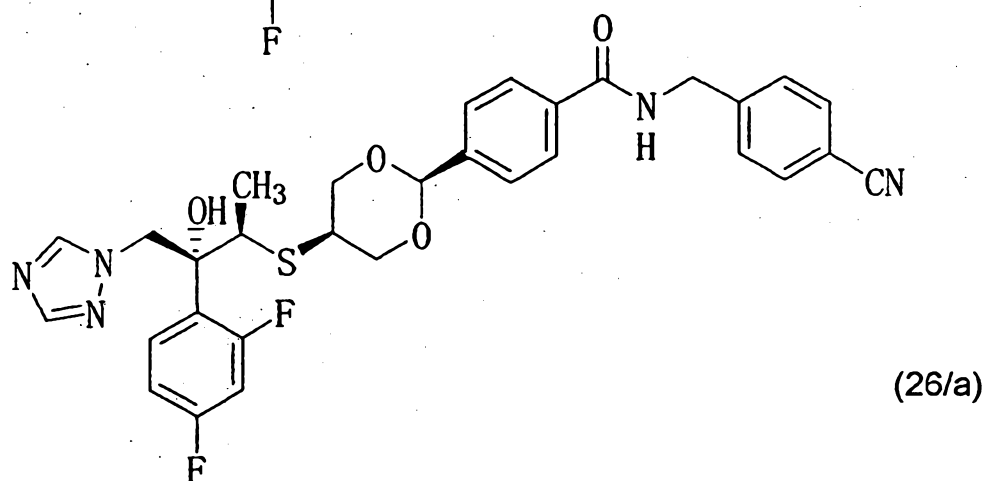
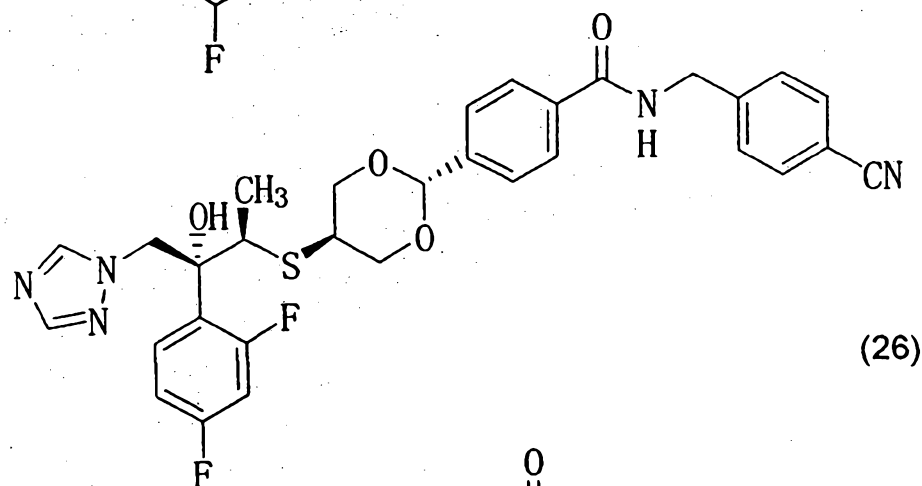
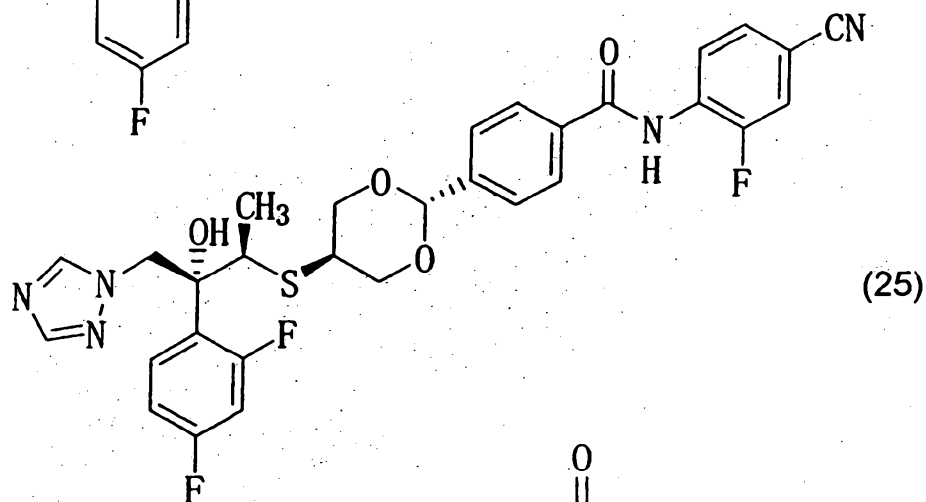
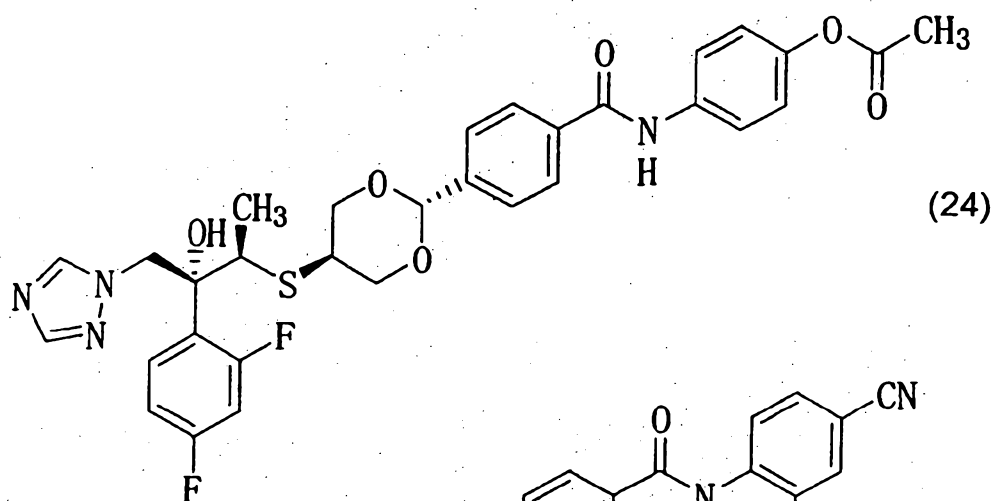


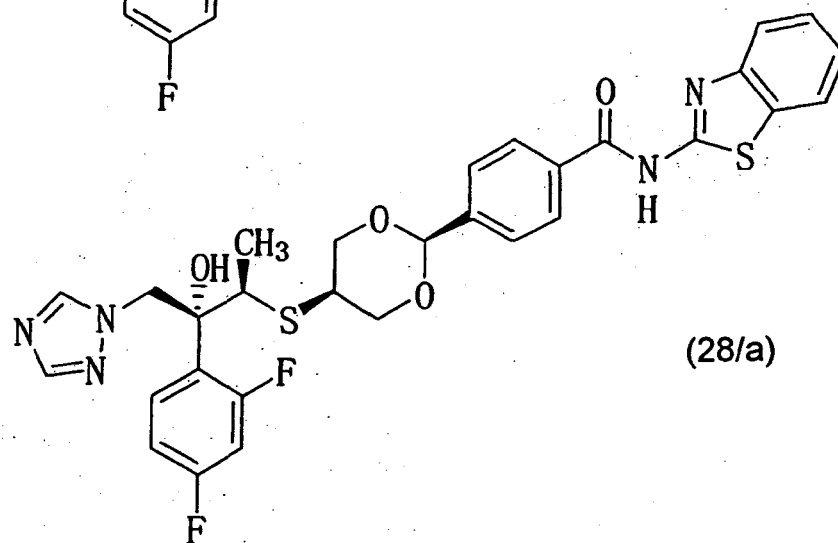
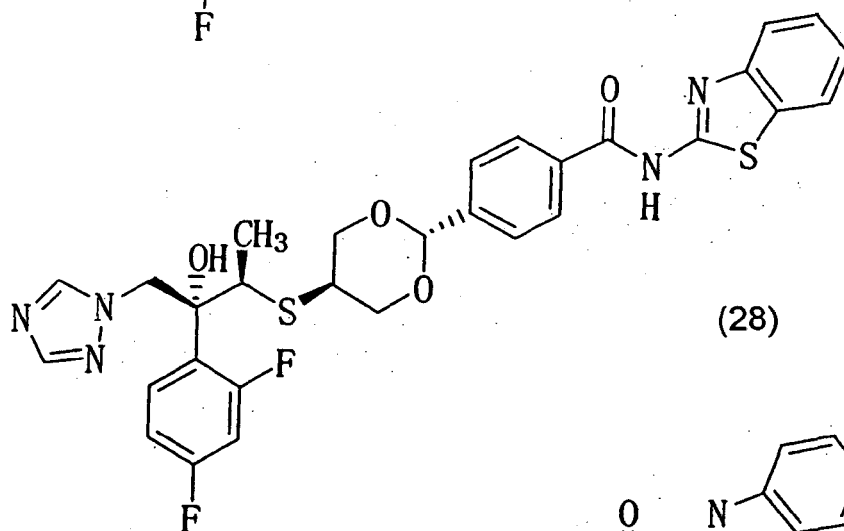
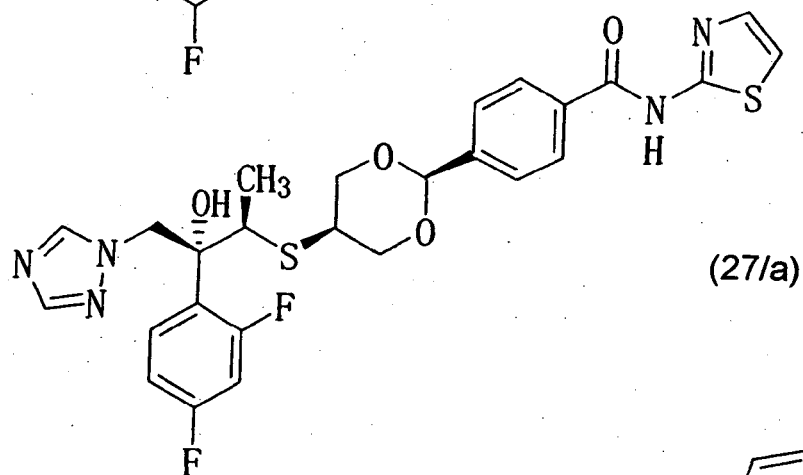
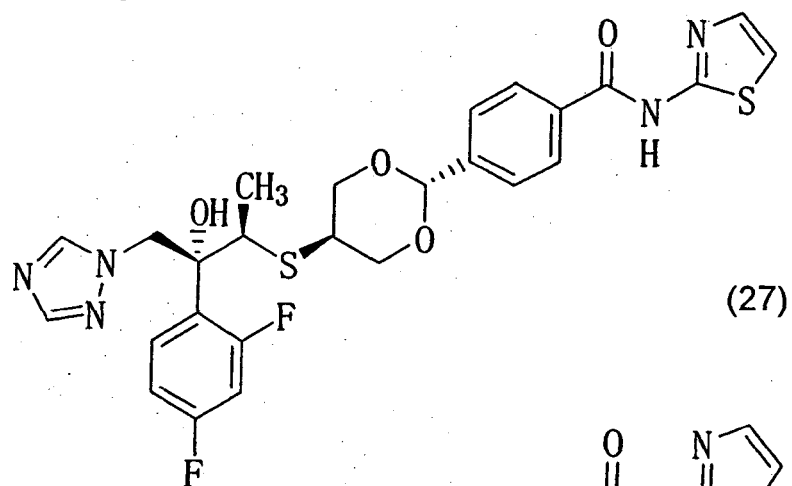
(12)

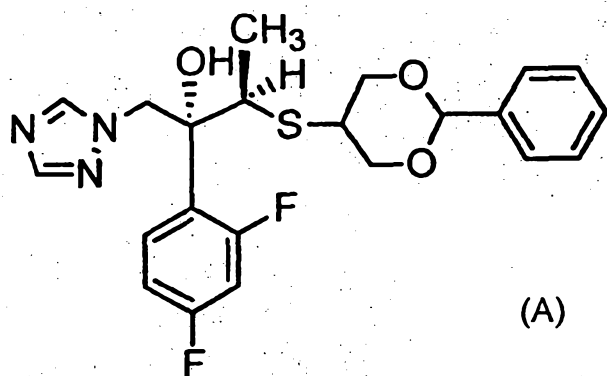
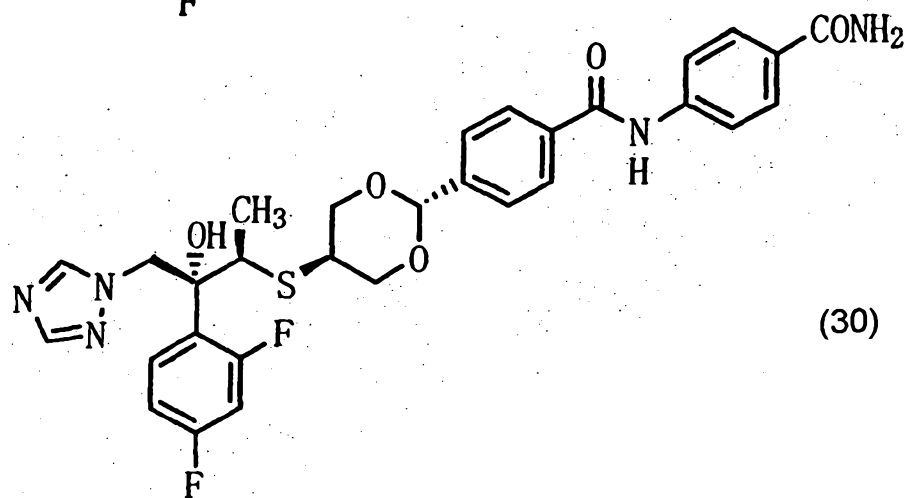
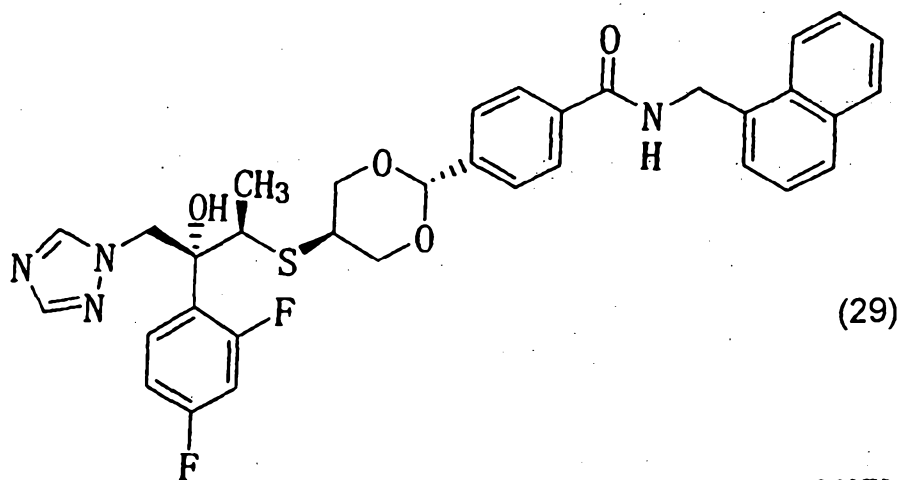




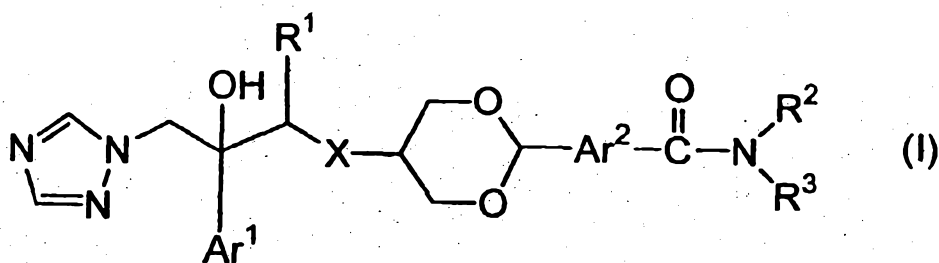
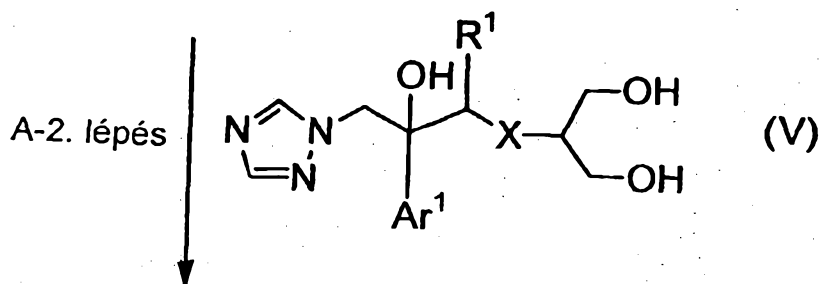
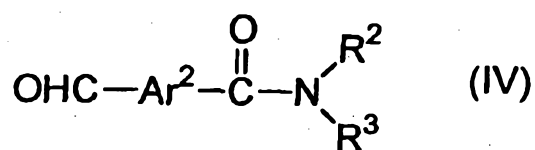
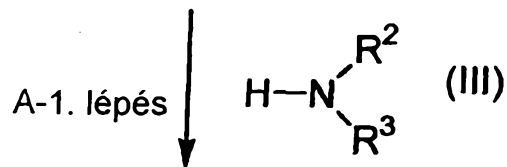
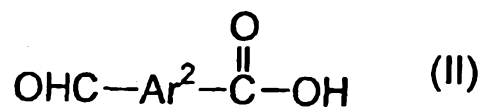








A) reakcióvázlat



B) reakcióvázlat

