

Ösztrogén receptor modulátorok

K I V O N A T

NYOMDAPELDÁNY MÁSOLATA

A találmány olyan vegyületekre és származékaikra valamint előállításukra és alkalmazásukra vonatkozik, amelyeket ösztrogén receptor modulátorként lehet használni.

A találmány szerinti vegyületek ösztrogén receptor ligandumok, és hasznosak különböző, ösztrogén működéssel kapcsolatos betegségek megelőzésénél és kezelésénél. Ilyenek a csontveszteség, csonttörés, csonttritkulás, porckopás, méhbelhártya gyulladás, méh fibroid betegség, hóhullámok, megnövelt LDL koleszterinszint, szív-érrendszeri betegség, tanulási funkciók megromlása, agyi degeneratív rendellenességek, resztenózis, ginekomasztia, ér-simaizomsejt-burjánzás, elhízás, inkontinencia, rák, különösen emlő-, méh- és prosztatarak.

Ösztrogén receptor modulátorok**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya ösztrogén receptor modulátorok. A természetes előfordulású és szintetikus ösztrogéneket széles körben alkalmazzák a gyógyászatban, ideértve a menopauzális tünetek enyhítését, pörsenés (akne) kezelését, menstruációs zavar és diszfunkcionális méhvérvzés kezelését, a csontritkulás kezelését, a rendellenes szőrösség kezelését, prosztatatarák, hóhullámok kezelését, és szív-érrendszeri megbetegedés megelőzését. Minthogy az ösztrogén igen értékes terápiásan, állandóan nagy érdeklődés irányul új vegyületek felfedezésére, amelyek ösztrogén-szerűen viselkednek ösztrogénre érzékeny szövetekben.

Így például az ösztrogén-szerű vegyületek hasznosak lehetnek a csontveszteség kezelésére és megelőzésére. A csontveszteség széles körben fordul elő, ideértve a posztmenopauzális nőket vagy a méheltávolításon átesett nőket, olyan pácienseket, akiket kortikoszteroidokkal kezelnek vagy kezeltek, és az ivarmirigy fejlődési rendellenességben szenvedő pácienseket. A nyilvánosságot érintő, leginkább fontos csontbetegség a csontritkulás, a rosszindulatú hiperkalcémia, a csontáttét következtében bekövetkező oszteopénia (csontfelpuhulás), a fog körüli betegség, a pajzsmirigy túltengés és a reumatoid artritiszben fellépő ízület körüli eróziók, a Paget betegség, rögzítéssel kiváltott oszteopénia és a glükokortikoid által kiváltott csontritkulás. Valamennyi ilyen állapotot a csontveszteség jellemez, amely a csontfelszívódás, azaz lebomlás és a csontképződés közötti egyensúlyhiányból ered, és amely átlagban évente kb. 14 %-os sebességgel folytatódik az egész



életen keresztül. A csontváltozás sebessége azonban helyről helyre változik, így például a csigolya tabekuláris pontján fokozottabb, és az állkapocs-csontban nagyobb, mint a hosszú csontok állományában. A csontvesztés potenciálja közvetlenül kapcsolódik az átalakuláshoz, és évente 5 % felett lehet a csigolyában közvetlenül a menopauzát követően, amely állapot fokozott törésveszélyhez vezet.

Az Egyesült Államokban jelenleg kb. 20 millió ember szenved kimutatható gerinctörésben csontritkulás következtében. Ezenkívül kb. 250.000 csípőtörés van évente, szintén csontritkulás miatt. Ez a klinikai helyzet 12 %-os mortalitási aránnyal függ össze az első két éven belül, míg a páciensek 30 %-a otthoni ápolásra szorul a törés után.

A csontritkulás csak az Egyesült Államokban kb. 20-25 millió poszt-menopauzális nőt érint. Feltételezik, hogy ezen nők gyors csontvesztése annak a következménye, hogy a petefészekben az ösztrogén termelése megszűnik. Minthogy a vizsgálatok kimutatták, hogy az ösztrogén lassítja a csonttömeg csökkenését, amely a csontritkulás következménye, az ösztrogénpótlási terápia elismert kezelési módszer a poszt-menopauzális csontritkulásra.

A csonttömegén kívül az ösztrogén valószínűleg hatással van a koleszterin bioszintézisére és a szív-érrendszer egészségi állapotára. Statisztikailag a szív-érrendszeri megbetegedések előfordulási aránya egyforma a poszt-menopauzális nőknél és férfiaknál; azonban a szív-érrendszeri megbetegedés sokkal kisebb százalékban fordul elő a menopauza előtti nőknél, mint a férfiaknál. Minthogy a poszt-menopauzális nőknél ösztrogén-

hiány lép fel, feltételezik, hogy az ösztrogén jótékony szerepet játszik a szív-érrendszeri megbetegedés megelőzésében. Ennek a mechanizmusát nem értik még jól, de bizonyíték utal arra, hogy az ösztrogén gyorsíthatja az alacsony sűrűségű lipid (LDL) koleszterin receptorokat a májban, a koleszterin feleslegének eltávolítására.

Ha poszt-menopauzális nőknek ösztrogénpótlási terápiát alkalmaznak, akkor a lipidszint a tapasztalat szerint a pre-menopauzális állapottal összefüggő szinttel összevethető koncentrációra tér vissza. Így az ösztrogénpótlási terápia hatékony kezelés lehet az ilyen betegségekre. A hosszú idejű ösztrogén használattal kapcsolatos mellékhatások azonban korlátozzák ennek az alternatívának az alkalmazását.

Más betegségek, amelyek poszt-menopauzális nőknél fordulnak elő, az ösztrogén-függő mellrák és a méhrák. Anti-ösztrogén vegyületek, pl. tamoxifen, használatos általában kemoterápiaként az emlőrákos páciensek kezelésére. A tamoxifen egy kettős antagonist és agonista ösztrogén receptor, hasznos az ösztrogén-függő emlőrák kezelésében. A tamoxifennel történő kezelés azonban kevésbé ideális, mert a tamoxifen agonista viselkedés fokozza a nem kívánatos ösztrogén mellékhatásokat. Például a tamoxifen és más, ösztrogén agonizáló vegyületek hajlamosak a rákos sejtermelés fokozására a méhben. Az ilyen rákoknak jobb gyógymódja lenne egy anti-ösztrogén vegyület, amely elhanyagolható vagy semmilyen agonista tulajdonsággal nem rendelkezik.

Bár az ösztrogén hasznos lehet olyan patológiák kezelésére, mint a csontvesztés, a fokozott lipidszint és rák, a hosszú

távú ösztrogénterápia különböző rendellenességeket okoz, ideértve a méhrák és méhbelhártya rák fokozott rizikóját. Az ösztrogénpótlási terápia ilyen és más mellékhatásai sok nő számára nem elfogadhatóak, ezért használatuk korlátozott.

A rák rizikójának csökkentésére alternatív megoldásokat, pl. progesztogén és ösztrogén dózis kombinációját javasolták. Az ilyen módszer azonban a páciensnek vérzés visszatérést okoz, ami sok idősebb nő számára elfogadhatatlan. Ezenkívül, ha kombinálják az ösztrogént progesztogénnel, akkor csökken az ösztrogénterápia hasznos koleszterincsökkentő hatása. Ezenkívül nem ismertek a progesztogén kezelés hosszú távú hatásai.

A poszt-menopauzális nőkön kívül prosztatatarákban szenvedő férfiak is hasznot húzhatnak az anti-ösztrogén vegyületekből. A prosztatatarák gyakran endokrin-érzékeny; az androgén stimulálás elősegíti a tumornövekedést, míg az androgén visszaszorítása késlelteti a tumornövekedést. Az ösztrogén adagolása előnyös lehet a prosztatatarák kezelésénél és szabályzásánál, mert az ösztrogén adagolása csökkenti a gonadotropin szintet, és ennek következtében az androgén szinteket is.

Az ösztrogén receptornak két fajtáját találták: az $ER\alpha$ -t és $ER\beta$ -t. Különbözően kötődnek a ligandumok ehhez a két formához, és mindegyiknek különböző a szövetfajlagossága a kötődő ligandumokra. Így lehetséges olyan vegyületek biztosítása, amelyek szelektívek $ER\alpha$ -ra vagy $ER\beta$ -ra, és ezért bizonyos fokú szövetspecifikusságot biztosítanak egy meghatározott ligandumra.

ösztrogénpótlási gyógymód, annak negatív mellékhatásai nélkül. Olyan ösztrogén-szerű vegyületekre is szükség van, amelyek a test különböző szövetein szelektív hatást fejtenek ki.

A jelen találmány szerinti vegyületek ösztrogén receptorok ligandumai, és mint ilyenek, hasznosak lehetnek különböző, ösztrogénműködéssel kapcsolatos állapotok kezelésére vagy megelőzésére: csontvesztés, csonttörés, csonttritkulás, porcokopás, méhbelhátgyulladás, méh fibróma, hóhullámok, fokozott LDL koleszterin szint, szív-érrendszeri betegség, tanulási funkció megromlása, agyi degeneratív rendellenességek, resztenózis, gynacomastia, ér-simaizomsejt-burjánzás, elhízás, inkontinencia és rák, különösen emlőrák, méhrák és prosztatarák.

A találmány tárgya a következő vegyületek és ezek gyógyszerileg elfogadható sói.

(I) általános képletű vegyületek –ahol

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport, CF_3 , OR^6 , halogénatom, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, cianocsoport, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONZ_2$, $-SO_2NZ_2$ és $-SO_2(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-OR^6$ csoporttal, halo-

szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONZ_2$, $-SO_2NZ_2$ vagy $-SO_2(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal;

R^5 jelentése 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport, ahol ezek a csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONZ_2$, $-SO_2NZ_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal;

X és Y jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, szulfoxid- vagy szulfoncsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoxi-metil-, triorganoszilil-, 1-5 szénatomos alkil-karbonil-, alkoxi-karbonil- vagy $CONZ_2$ csoport;

mindegyik Z egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, ahol az alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal;

vagy mindkét Z és a nitrogén, amelyhez kapcsolódnak, együtt 3-8-tagú gyűrűt képezhetnek, amely gyűrű adott esetben tartalmazhat szén-, oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot, és ahol a gyűrű telített vagy telítetlen, és a gyűrű szénatomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek egy-három 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal;

mindegyik V egymástól függetlenül lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoport;

mindegyik n egymástól függetlenül 1-5 közötti egész szám.

A jelen találmány kiterjed gyógyszerkészítményekre is, amelyek a találmány szerinti vegyületeket és gyógyászati lag elfogadható hordozót tartalmaznak.

Kiterjed a találmány továbbá a találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállítására is.

A találmány tárgya továbbá a kapcsolatos eljárások és intermedierek a találmány szerinti vegyületek és gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány kiterjed továbbá a vegyületek alkalmazására gyógyszer előállítására, amellyel ösztrogén receptor moduláló hatás váltható ki emlősökben.

A találmány kiterjed továbbá a vegyületek alkalmazására gyógyszer előállítására, amellyel ösztrogén receptor antagonistáz hatás váltható ki emlősökben. Az ösztrogén receptor antagonistáz hatás $ER\alpha$ antagonistáz hatás vagy $ER\beta$ antagonistáz hatás, vagy vegyesen $ER\alpha$ és $ER\beta$ antagonistáz hatás lehet.

A találmány szerinti vegyületek kiválthatnak továbbá ösztrogén receptor agonizáló hatást emlősökben. Az ösztrogén receptor agonizáló hatás vagy $ER\alpha$ agonizáló vagy $ER\beta$ agonizáló vagy vegyesen $ER\alpha$ és $ER\beta$ agonizáló hatás lehet.

A találmány szerinti gyógyszerkészítménnyel kezelhetők vagy megelőzhetők a következő, ösztrogén működéssel kapcsolatos rendellenességek: csontvesztés, csonttörés, csontritkulás, porckopás, endometriózis, méhfibróma betegség, emlőrák, méhrák vagy prosztaták, hóhullámok, szív-érrendszeri betegség, a tanulási funkciók romlása, agyi degeneratív rendellenességek, resztenózis, gynacomastia, ér-simaizomsejtburjánzás, elhízás és inkontinencia.

A találmány szerinti készítményekkel csökkenthető a csontvesztés, az LDL koleszterinszint, kiváltható értágító hatás oly módon, hogy a találmány szerinti vegyületeket, illetve gyógyszerkészítményeket az emlősöknek beadjuk.

A jelen találmány olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek hasznosak, mint ösztrogén receptor modulátorok. A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők – ahol

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5

szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport, CF_3 , OR^6 , halogénatom, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, cianocsoport, karboxil-, $-\text{COO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CONZ}_2$, $-\text{SO}_2\text{NZ}_2$ és $-\text{SO}_2(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-\text{OR}^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CONZ}_2$, $-\text{SO}_2\text{NZ}_2$ vagy $-\text{SO}_2(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal;

R^5 jelentése 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport, ahol ezek a csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-\text{OR}^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CONZ}_2$, $-\text{SO}_2\text{NZ}_2$ vagy $-\text{SO}_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal;

X és Y jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, szulfoxid- vagy szulfoncsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoxi-metil-, triorganoszilil-, 1-5 szénatomos alkil-karbonil-, alkoxi-karbonil- vagy $CONZ_2$ csoport;

mindegyik Z egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, ahol az alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal;

vagy mindkét Z és a nitrogén, amelyhez kapcsolódnak, együtt 3-8-tagú gyűrűt képezhetnek, amely gyűrű adott esetben tartalmazhat szén-, oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot, és ahol a gyűrű telített vagy telítetlen, és a gyűrű szénatomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek egy-három 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal;

mindegyik V egymástól függetlenül lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoport;

mindegyik n egymástól függetlenül 1-5 közötti egész szám – és gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány szerinti vegyületek egy csoportjában X jelentése oxigénatom és Y jelentése kénatom.

A találmány szerinti vegyületek egy csoportjában R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 1-5 szénatomos alkenil-, 1-5 szénatomos alkinil-, $-OR^6$ csoport vagy halogénatom.

A találmány szerinti vegyületek egy csoportjánál R^5 jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-, fenil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, ahol ezek a csoportok adott esetben $-OR^6$ csoporttal vagy halogénatommal lehetnek szubsztituálva.

A találmány szerinti vegyületek egy csoportjában R^6 előnyösen hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoximetil- vagy triizopropil-szilil-csoport.

A találmány kiterjed az (I') általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sói és a cisz-sztereoizomer előállítására – ahol

R^1 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy OR^6 ;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy OR^6 ;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 jelentése 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, karbo-alkoxi-, karbonil-,

karboxamido-, ($-\text{CONH}_2$), szulfonamido- ($-\text{SO}_2\text{NZ}_2$) vagy szulfonil- ($-\text{SO}_2$ -1-5 szénatomos alkil)-csoporttal;

R^6 jelentése hidrogénatom, benzil-, metil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha OR^6 máshol is előfordul, akkor az kémiaailag megkülönböztethető;

X és Y egymástól függetlenül lehet oxigén-, kénatom, szulfoxid- vagy szulfoncsoport;

minden Z egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, ahol az alkilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoporttal, $-\text{OR}^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CONV}_2$, $-\text{SO}_2\text{NV}_2$ vagy $-\text{SO}_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal;

vagy mindkét Z és a nitrogén, melyhez kapcsolódnak, együtt 3-8-tagú gyűrűt képeznek, ahol a gyűrű adott esetben tartalmazhat még szén-, oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot, és ahol a gyűrű telített vagy telítetlen, és a gyűrű szénatomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-\text{OR}^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, CONV_2 , $-\text{SO}_2\text{NV}_2$ vagy $-\text{SO}_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal;

mindegyik V egymástól függetlenül lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-\text{OR}^6$ csoport, halogénatom, amino-, 1-5

szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}-$
 $-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy
 $-\text{SO}_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport;

és n értéke 1-5 közötti egész szám –

oly módon, hogy

a) egy (II) és (III) általános képletű vegyületet bázikus körülmények között reagáltatva (IV) általános képletű vegyületet képezünk;

b) az a) pont szerint kapott (IV) általános képletű vegyületet savas körülmények között redukáló szer jelenlétében (V) általános képletű cisz-vegyületté ciklizáljuk;

c) az R^6 védőcsoportot eltávolítva (VI) általános képletű szubsztituált fenolt kapunk;

d) a (VI) általános képletű, c) lépés szerint előállított szubsztituált fenolt $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{Z})_2$ képletű reagenssel alkilezve (I') általános képletű vegyületet kapunk;

e) az (I') általános képletű vegyületből bármelyik védőcsoport eltávolításával (VIII) vagy (IX) általános képletű vegyületet kapunk;

f) a megmaradó védőcsoportot a (VIII) vagy (IX) általános képletű vegyületből eltávolítva kapjuk az (I') általános képletű vegyületet.

A jelen találmány vonatkozik az (ID) általános képletű vegyület, ahol

R^1 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

R^3 jelentése hidrogénatom;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

és a sztereoizomer az cisz;

és az optikailag aktív izomer jobbraforgató (+), és abszolút konfigurációja (2S,3R),

vagy gyógyászatilag elfogadható sója előállítására oly módon, hogy

a) egy (IID) képletű vegyületet bázikus körülmények között (IIID) képletű vegyülettel reagáltatunk (IVD) képletű vegyület előállítására;

b) az a) pont szerinti (IVD) képletű vegyületet savas körülmények között redukálószer jelenlétében ciklizálva (VD) képletű racém cisz-vegyületet kapunk;

c) a b) lépés szerinti (VD) képletű vegyületet királis kromatográfiának vetjük alá az enantiomer formák rezolválására, (VID) képletű, jobbra forgató (+) izomer előállítására;

d) a c) lépés szerinti (VID) képletű, jobbra forgató (+) izomert 1-piperidin-etanollal alkilezve (VIID) képletű vegyületet kapunk;

e) a (VIID) képletű vegyület valamelyik védőcsoportját eltávolítva (VIIID) vagy (IXD) képletű vegyületet kapunk

f) a (VIIID) vagy (IXD) képletű vegyület megmaradó védőcsoportját eltávolítva (I') képletű vegyületet kapunk.

A jelen találmány kiterjed továbbá az (IE) képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, ahol

R¹ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom;

R⁷ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

a sztereoizomer az cisz, és az optikailag aktív izomer jobbra forgató (+), és az abszolút konfigurációja (2S,3R);

oly módon, hogy



a) egy (IIE) képletű vegyületet (IIIE) képletű vegyülettel reagáltatunk bázikus körülmények között (IVE) képletű vegyület előállítására;

b) az a) pont szerinti (IVE) képletű vegyületet savas körülmények között redukálószer jelenlétében ciklizálva (VE) képletű racém cisz-vegyületet kapunk;

c) a b) lépés szerinti (VE) képletű vegyület védőcsoportját szelektíven eltávolítjuk, és így (VIE) képletű szubsztituált fenolt kapunk;

d) a c) lépés szerinti (VIE) képletű szubsztituált fenolt 1-piperidin-etanollal alkilezzük, és így (VIIE) képletű vegyületet kapunk;

e) a (VIIE) képletű vegyület valamelyik védőcsoportját eltávolítva (VIIIE) vagy (IXE) képletű vegyületet kapunk;

f) az e) lépés szerinti (VIIIE) vagy (IXE) képletű vegyület megmaradó védőcsoportját eltávolítva racém (I') képletű vegyületet kapunk;

g) az (I') képletű vegyület enantiomer formáinak rezolválásával a (I') képletű vegyület jobbra forgató (+) izomerjét kapjuk, amelynek abszolút konfigurációja (2S,3R).

A jelen találmány tárgya továbbá új intermedierek, amelyek az (I'), (IA), (IB), (IC), (ID) és (IE) képletű vegyületek előállításához, illetve az itt leírt készítmények előállításához használhatók.

A találmány szerinti egyik intermedier a (X) általános képletű vegyület – ahol

R¹ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

R² jelentése hidrogénatom vagy OR⁶;



R^3 jelentése hidrogénatom vagy OR^6 ;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 jelentése 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, ahol az előző csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoporttal, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, karboalkoxi-, azaz $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, karbonil-, azaz $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, karboxamido-, azaz $-CONZ_2$, szulfonamido-, azaz $-SO_2NZ_2$ és szulfonil-, azaz $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal;

R^6 jelentése hidrogénatom, benzil-, metil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha OR^6 máshol fordul elő, akkor kémiaiilag megkülönböztethető;

mindegyik Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, ahol az alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal;

vagy mindegyik Z és a nitrogénatom, melyhez kapcsolódnak, együtt 3-8-tagú gyűrűt képeznek, amely gyűrű adott esetben szén-, oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz-

hat, ahol a gyűrű telített vagy telítetlen, és a gyűrű szén-atomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal;

mindegyik V egymástól függetlenül lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoport.

A találmány további tárgya (XI) általános képletű intermedier – amelyben

- R^1 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy OR^6 ;
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy OR^6 ;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R^5 jelentése 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, ahol ezek a csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos-, $-OR^6$ képletű csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, azaz $-CO_2H$, karboalkoxi-, azaz $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, karbonil-, azaz $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, karboxamido-, azaz $-CONZ_2$, szulfonamido-, azaz $-SO_2NZ_2$

vagy szulfonil-, azaz $-\text{SO}_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal;

R^6 jelentése hidrogénatom, benzil-, metil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy OR^6 máshol is előfordul, akkor az kémiaailag megkülönböztethető;

mindegyik Z egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, ahol az alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-\text{OR}^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{CONV}_2$, $-\text{SO}_2\text{NV}_2$ vagy $-\text{SO}_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal;

vagy mindkét Z együtt 3-8-tagú gyűrűt képez, ahol a gyűrű adott esetben tartalmazhat még szén-, oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot, ahol a gyűrű telített vagy telítetlen, és a szénatomok a gyűrűben adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-\text{OR}^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{CONV}_2$, $-\text{SO}_2\text{NV}_2$ vagy $-\text{SO}_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal;

mindegyik V jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy $-\text{OR}^6$ képletű csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{CO}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ - vagy $-\text{SO}_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport.

A találmány további tárgya (XII) általános képletű intermedier – ahol

R^1 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

R^6 jelentése hidrogénatom, benzil-, metil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy az összes R^6 csoport kémiaailag különböző.

A találmány további tárgya (XIII) általános képletű intermedier – ahol

R^1 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

R^6 jelentése benzil-, metil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy az összes R^6 csoport kémiaailag különböző.

A találmány további tárgya a (XIV) általános képletű intermedier, ahol

R^1 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy OR^6 ;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy OR^6 ;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 jelentése 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, ahol a csoportok mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tiol-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, azaz $-CO_2H$, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, azaz karboalkoxi-, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, azaz karbonil-, $-CONZ_2$, azaz

karboxamido-, $-\text{SO}_2\text{NZ}_2$, azaz szulfonamido- vagy $-\text{SO}_2$ -(1-5 szénatomos alkil)-, azaz szulfonilcsoporttal;

R^6 jelentése hidrogénatom, benzil-, metil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy OR^6 máshol fordul elő, akkor az kémiaailag eltérő;

mindegyik Z egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, ahol az alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-\text{OR}^6$ képletű csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}$ -(1-5 szénatomos alkil)-, $-\text{CO}$ -(1-5 szénatomos alkil)-, $-\text{CONV}_2$, $-\text{SO}_2\text{NV}_2$ vagy $-\text{SO}_2$ -(1-5 szénatomos alkil)-csoporttal;

vagy mindkét Z jelentése a nitrogénatommal együtt 3-8-tagú gyűrű, amely gyűrű adott esetben tartalmazhat szén-, oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot, ahol a gyűrű telített vagy telítetlen, és a gyűrű szénatomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-\text{OR}^6$ képletű csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}$ -(1-5 szénatomos alkil)-, $-\text{CO}$ -(1-5 szénatomos alkil)-, $-\text{CONV}_2$, $-\text{SO}_2\text{NV}_2$ vagy $-\text{SO}_2$ -(1-5 szénatomos alkil)-csoporttal;

mindegyik V jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-\text{OR}^6$ csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-\text{COO}$ -(1-5 szénatomos alkil)-, $-\text{CO}$ -(1-5 szénatomos alkil)- vagy $-\text{SO}_2$ -(1-5 szénatomos alkil)-csoport.

A találmány további tárgya (XV) általános képletű intermedier, ahol

R^1 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

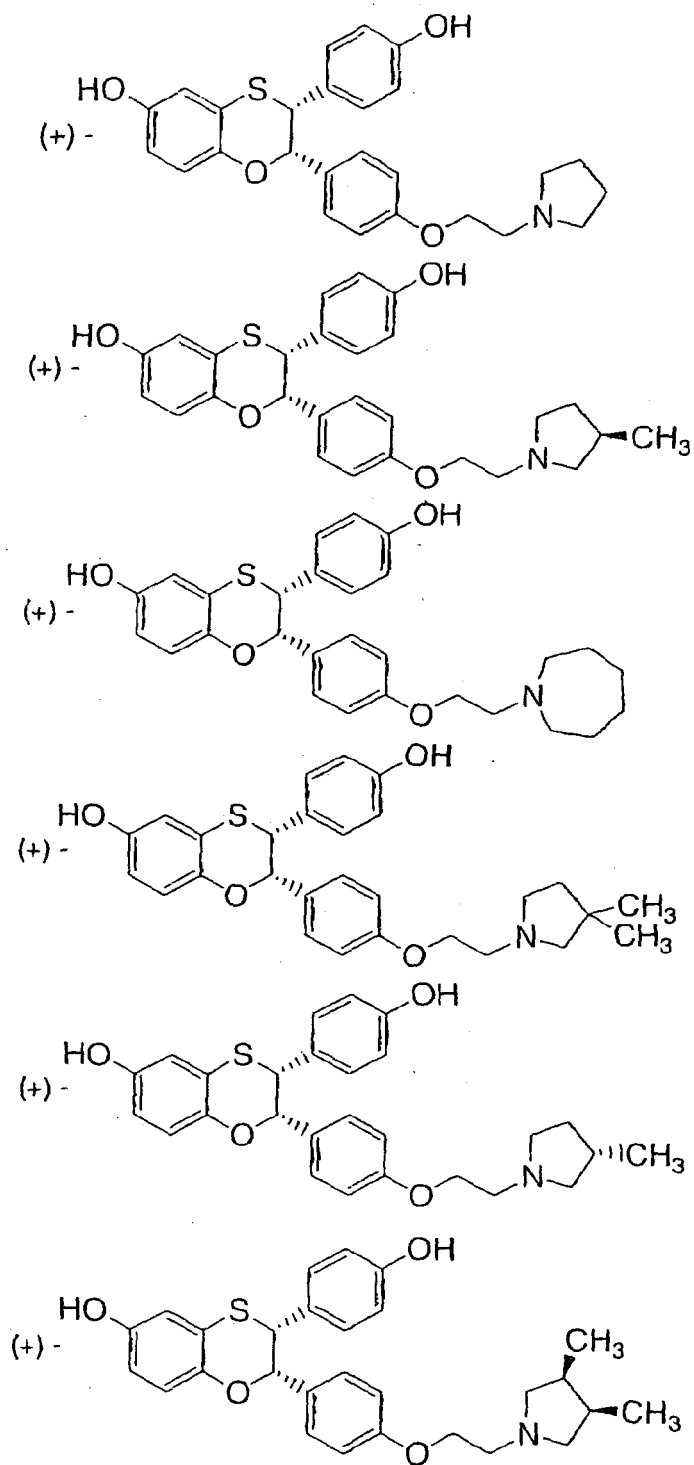
R^6 jelentése hidrogénatom, benzil-, metil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy az összes létező R^6 csoport kémiaailag eltérő.

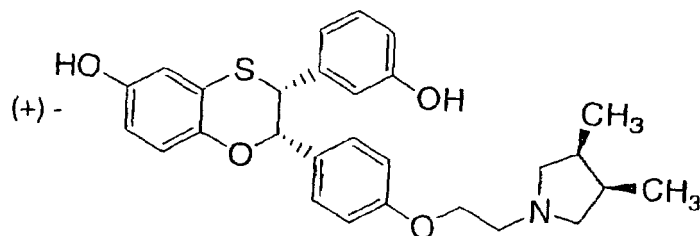
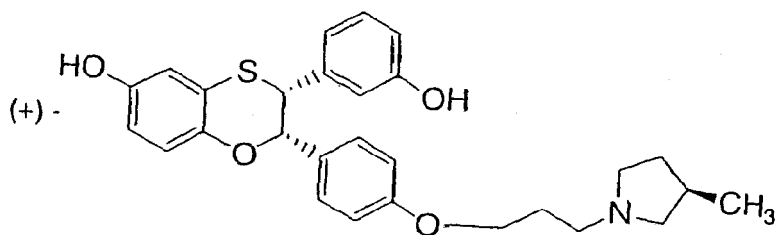
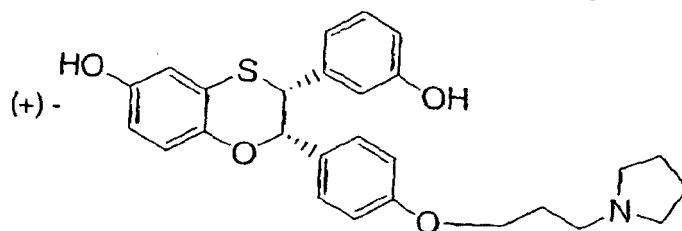
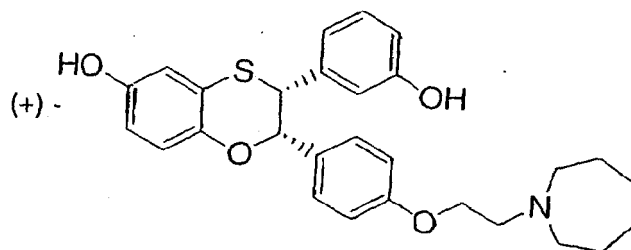
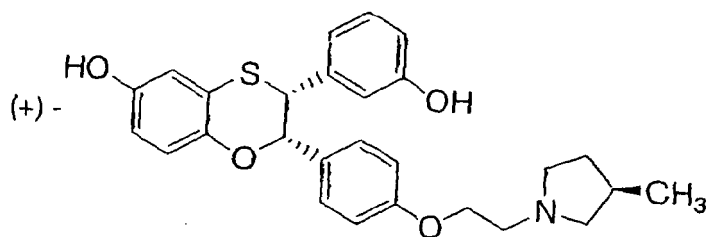
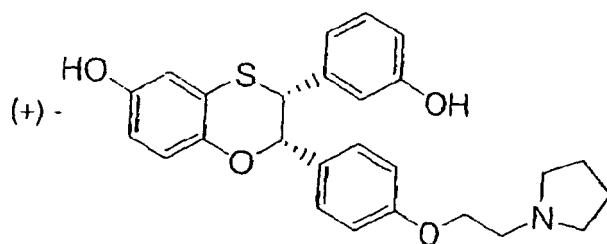
A találmány további tárgya (XVI) általános képletű intermedier, ahol

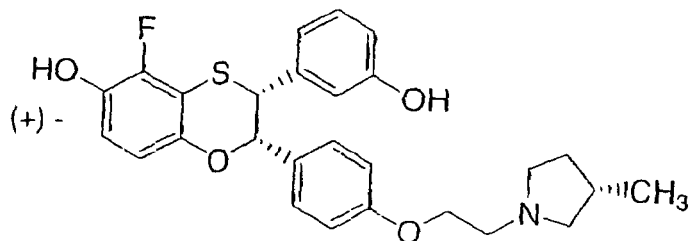
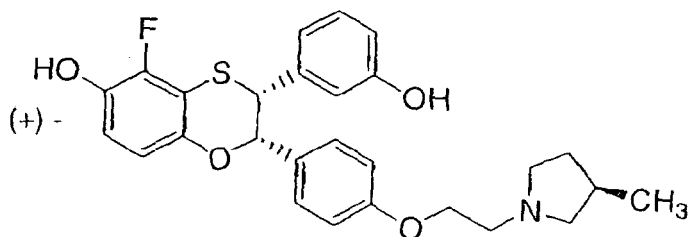
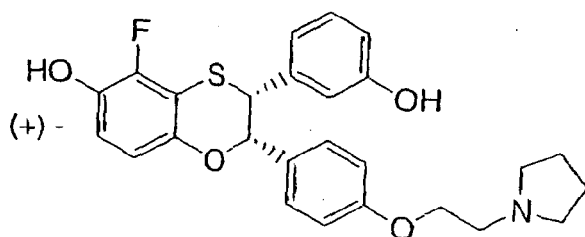
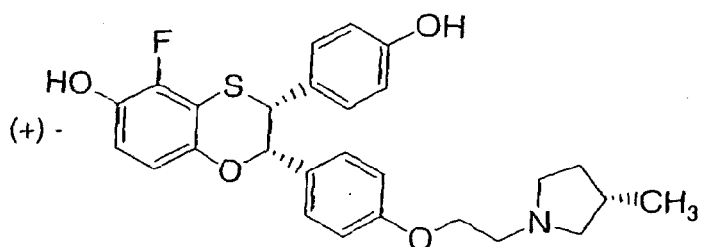
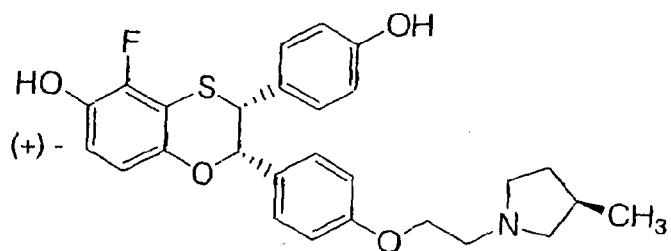
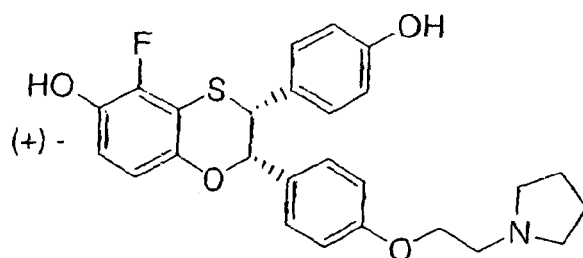
R^1 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;

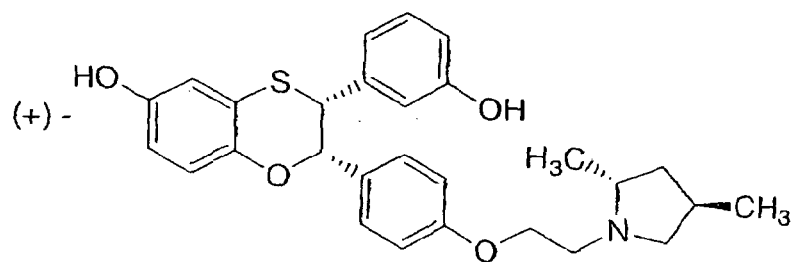
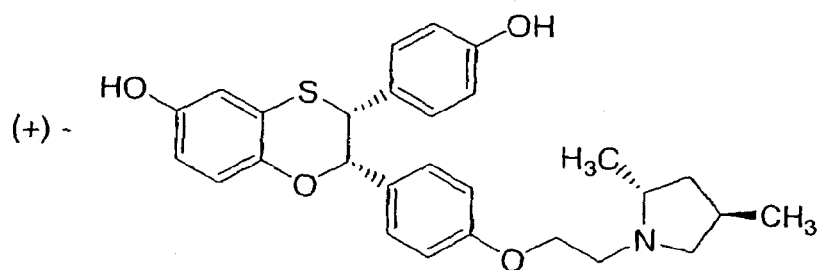
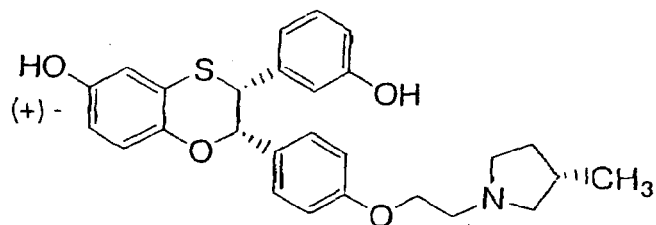
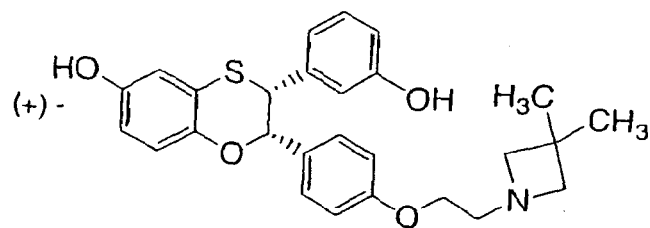
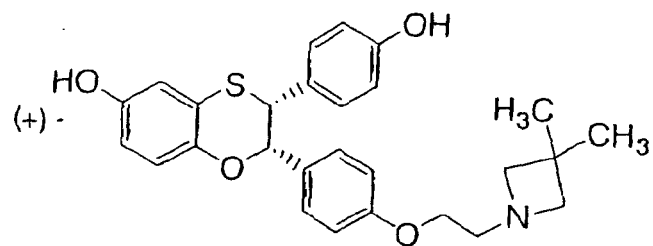
R^6 jelentése hidrogénatom, benzil-, metil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy valamennyi R^6 csoport kémiaailag eltérő.

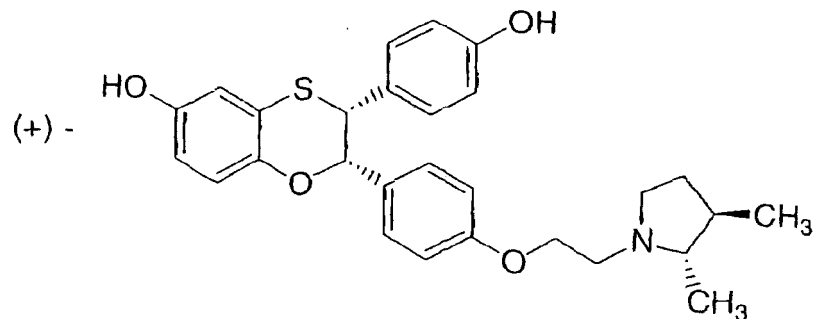
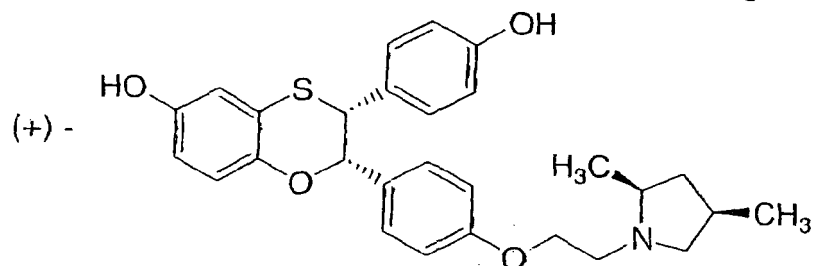
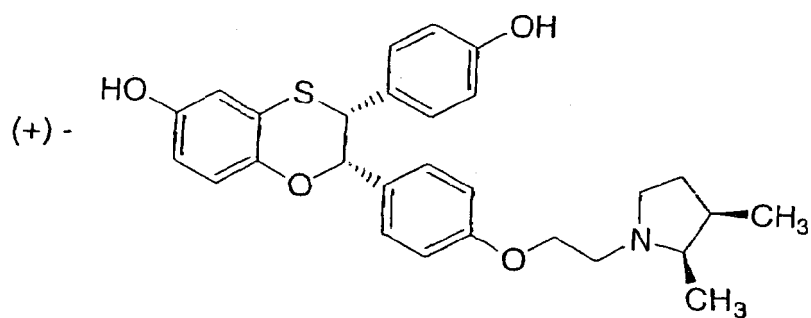
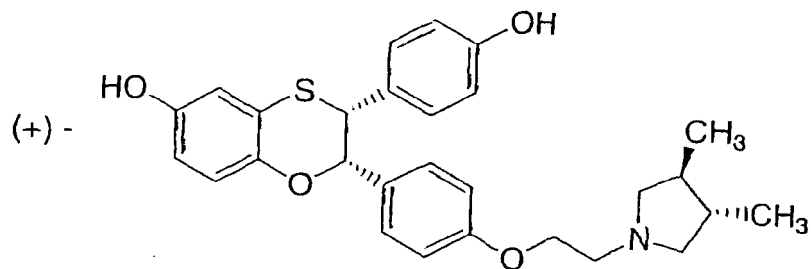
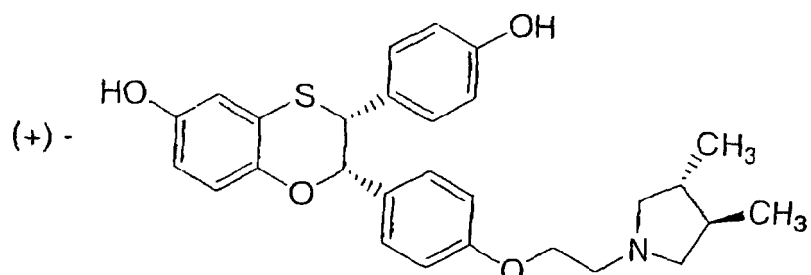
A találmány további, nem korlátozó jellegű vegyületei például a következők:

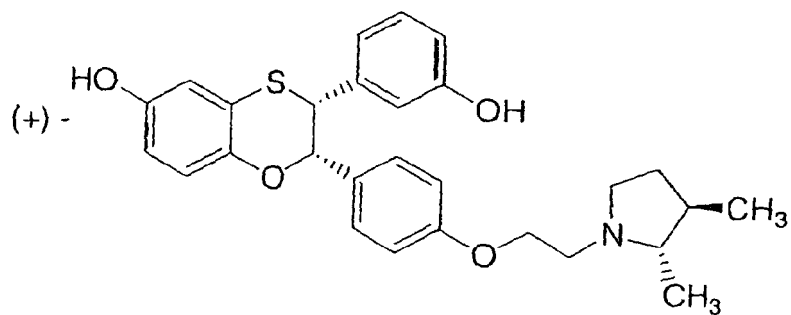
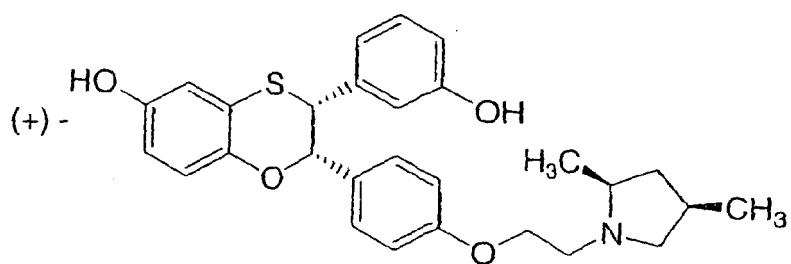
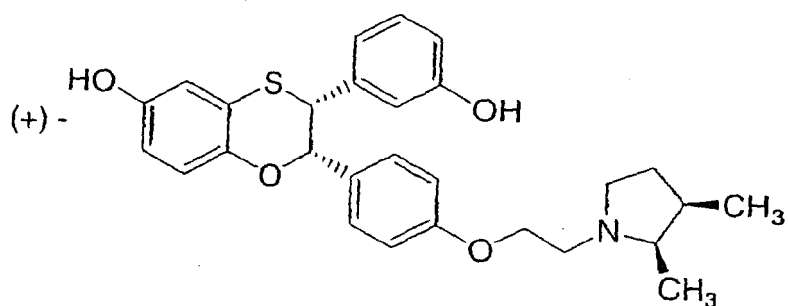
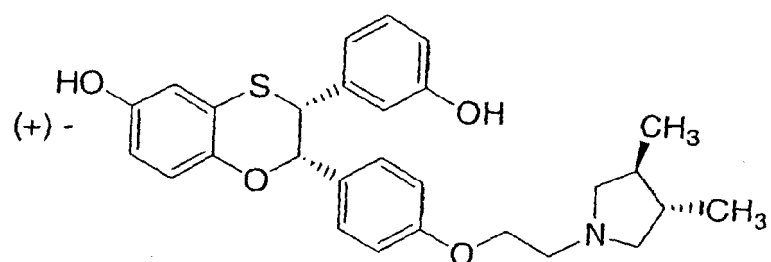
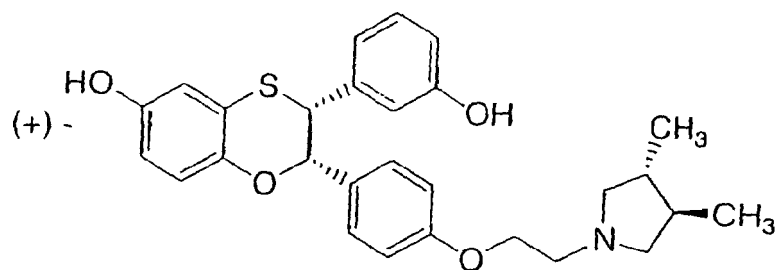


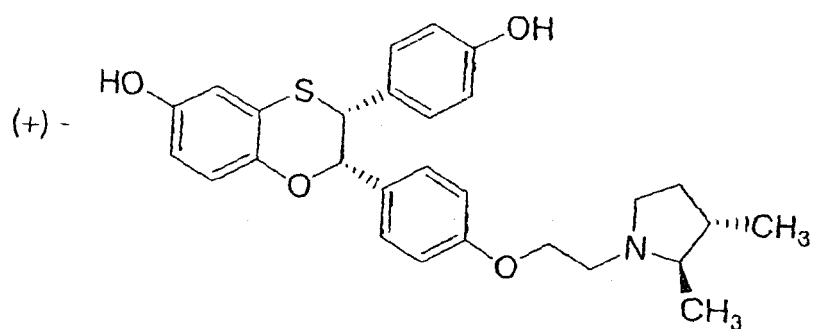
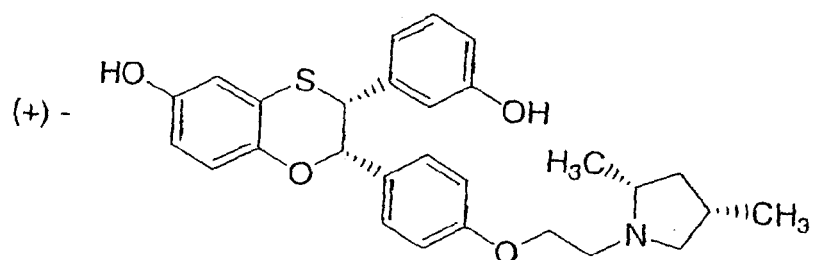
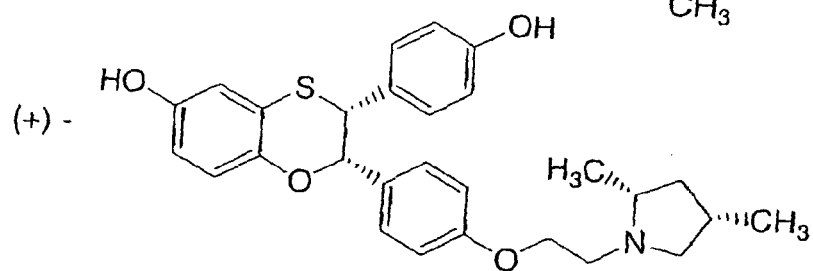
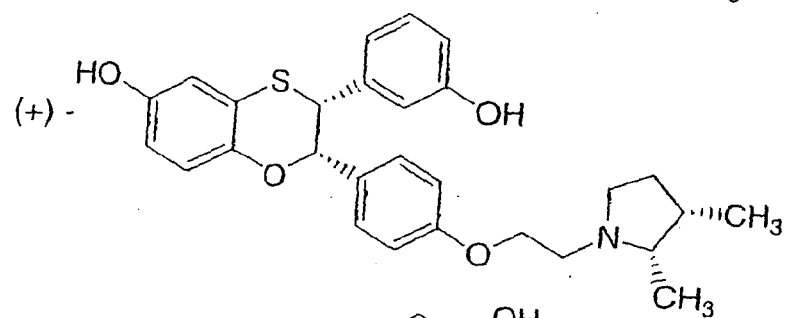
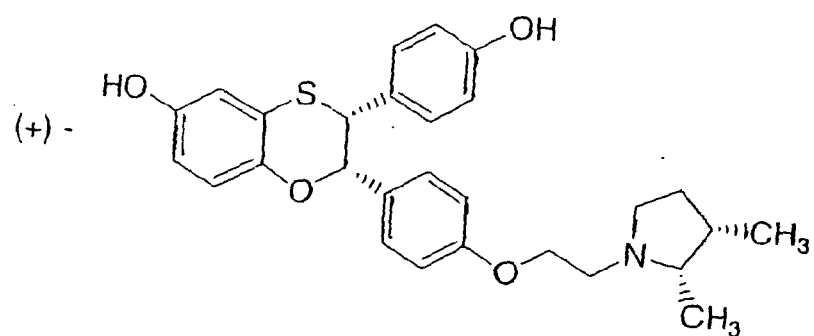


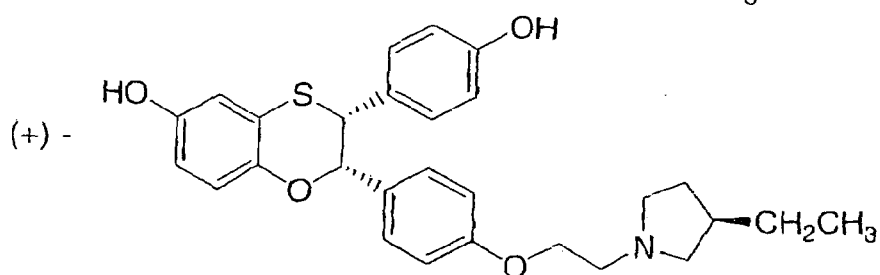
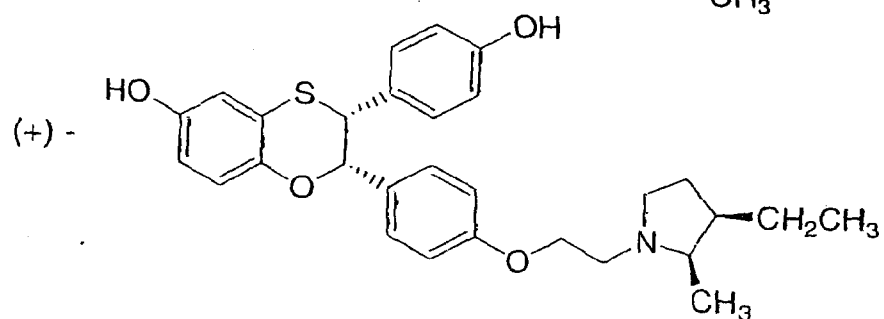
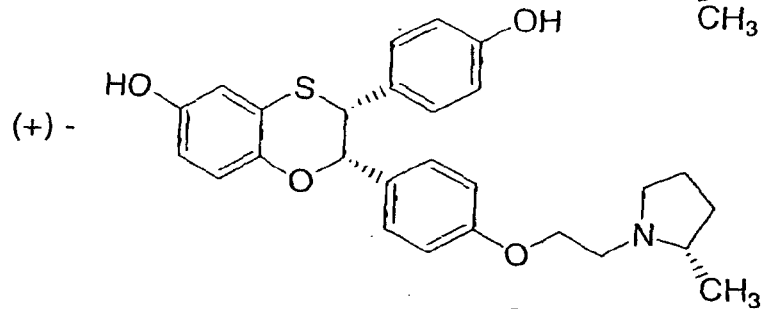
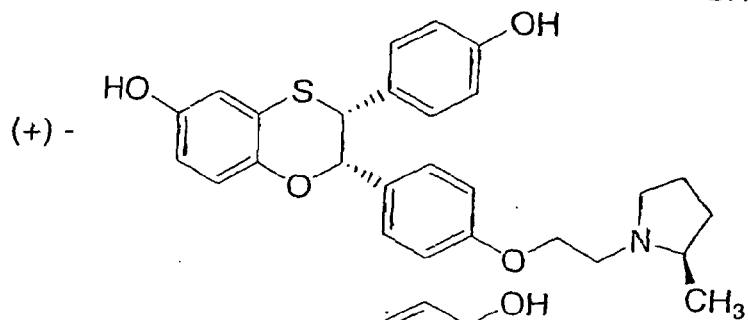
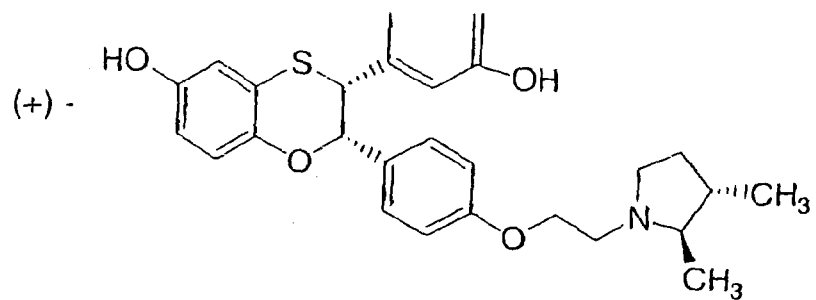


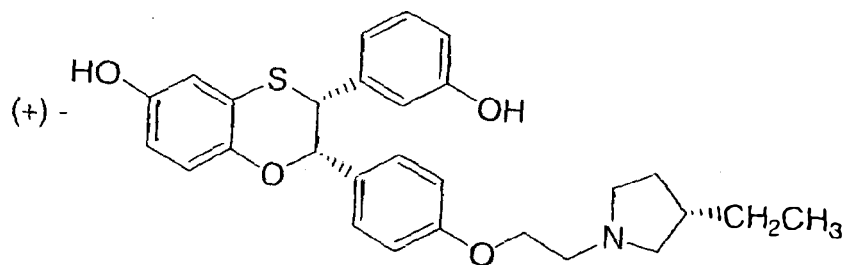
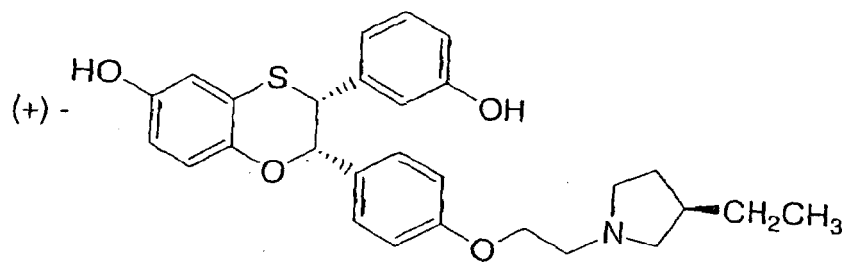
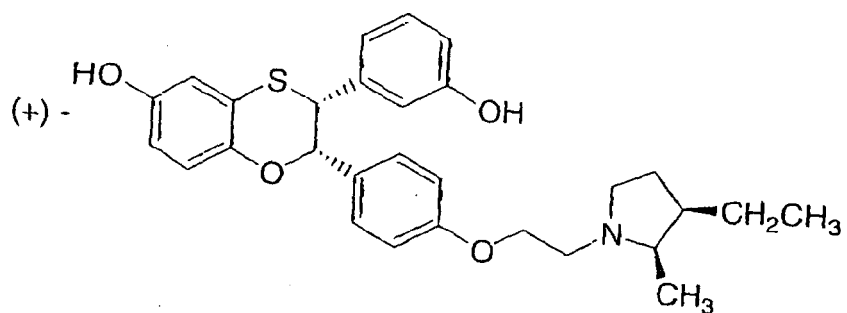
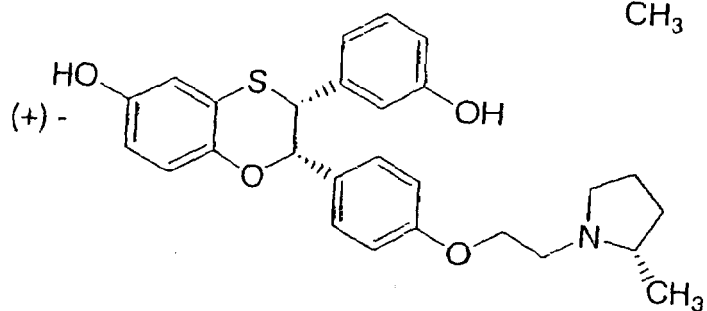
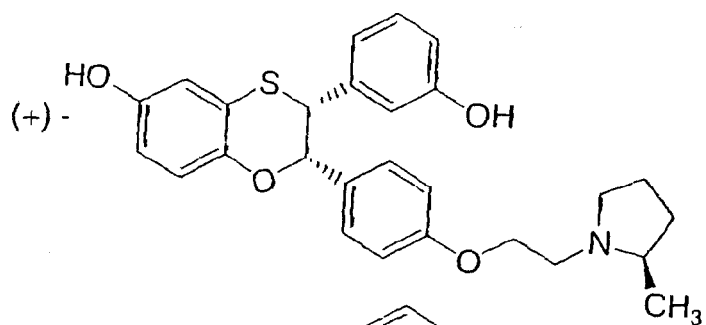


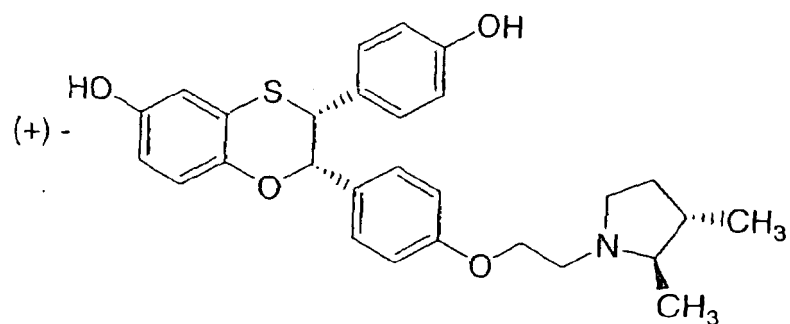
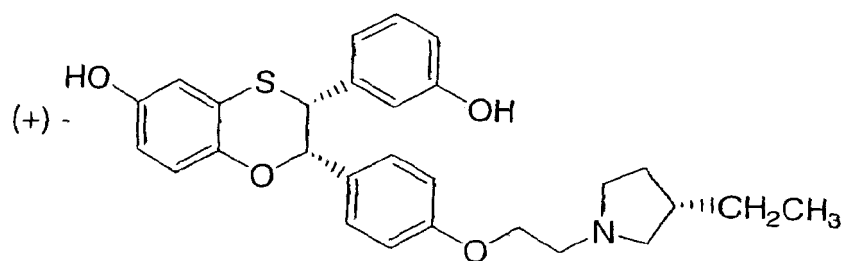
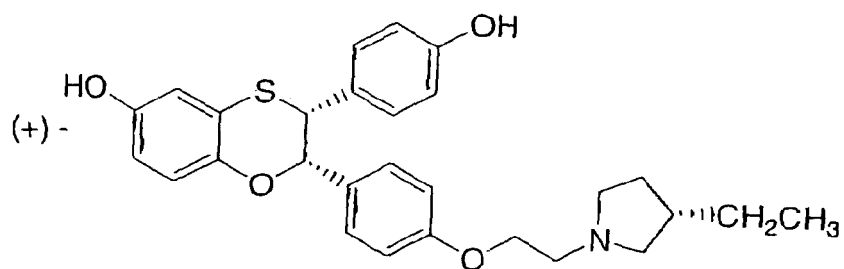
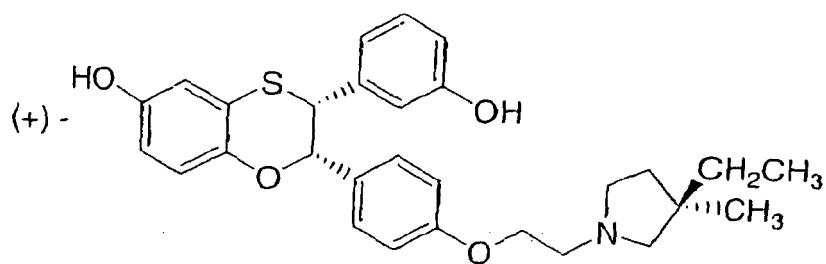
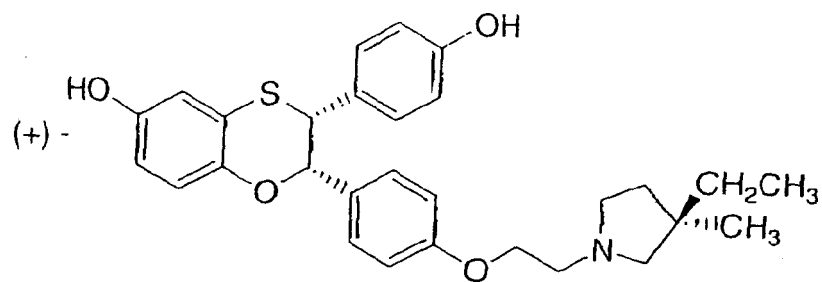


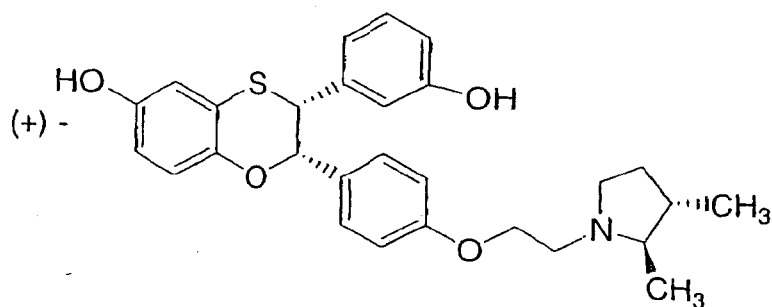
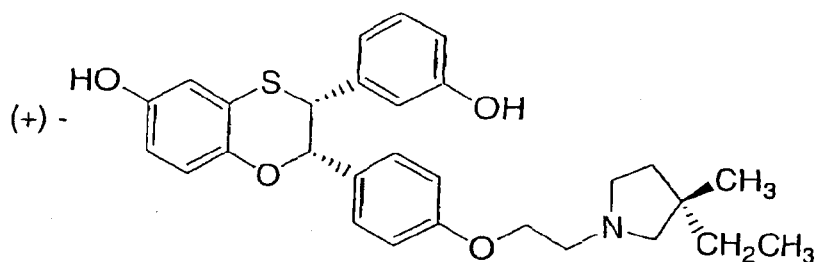
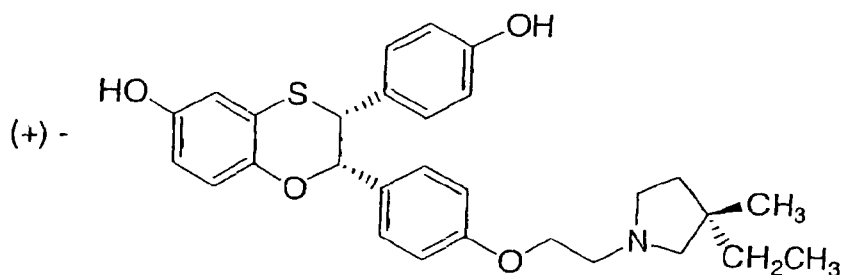
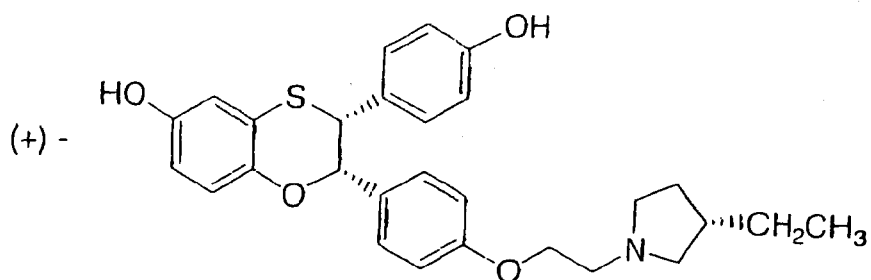












A találmány szerinti vegyületekkel ösztrogén receptor moduláló hatást váltunk ki emlősökben, ha az emlősnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben a fenti vegyületek bármelyikét vagy a fenti gyógyszerkészítmények bármelyikét adagoljuk.

Az egyik változat szerint az ösztrogén receptor moduláló hatás antagonizáló hatás.

Ennek egy alete, ahol az ösztrogén receptor $ER\alpha$ receptor.

A másik alete, ahol az ösztrogén receptor $ER\beta$ receptor.

Egy harmadik változat szerint az ösztrogén receptor moduláló hatás egy vegyes $ER\alpha$ és $ER\beta$ receptor antagonizáló hatás.

Egy második csoportja a vegyületek hatásának, ahol az ösztrogén receptor moduláló hatás agonizáló hatás.

Ennek egy alete, ha az ösztrogén receptor $ER\alpha$ receptor.

Egy másik aletet, ha az ösztrogén receptor $ER\beta$ receptor.

Egy harmadik aletet, az ösztrogén receptor moduláló hatás vegyes $ER\alpha$ és $ER\beta$ receptor agonizáló hatás.

A találmány szerint az arra rászoruló emlős posztmenopauzális csontritkulását kezeljük vagy előzzük meg, ha az emlősnek gyógyászatilag hatékony mennyiségű, fent említett bármelyik gyógyszerkészítményt vagy vegyületet adagolunk.

A találmány szerinti vegyülettel továbbá méh fibróma kezelhető vagy megelőzhető emlősöknél oly módon, hogy az emlősnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben a fenti vegyületek vagy gyógyszerkészítmények bármelyikét adagolunk.

A találmány szerinti vegyületekkel továbbá emlősök resztenózia kezelhető vagy előzhető meg gyógyászatilag hatékony mennyiségű fenti vegyület vagy gyógyszerkészítmény adagolásával.

A találmány szerinti vegyületekkel továbbá emlősök endometriózia megelőzhető vagy kezelhető gyógyászatilag hatékony mennyiségű fenti vegyület vagy gyógyszerkészítmény adagolásával.

A találmány szerinti vegyülettel továbbá megelőzhető vagy kezelhető a hiperlipidémia emlősöknél gyógyászatilag hatékony mennyiségű vegyületek vagy gyógyszerkészítmények adagolásával.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény a fenti vegyületek egyikét és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény úgy is előállítható, ha bármelyik fenti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót összekeverünk. A találmány kiterjed eljárásra is gyógyszerkészítmény előállítására oly módon, hogy a fent említett bármelyik vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót összekeverünk.

A találmány kiterjed továbbá a fenti vegyületek bármelyikének alkalmazására gyógyszer előállítására csonttritkulás kezelésére és/vagy megelőzésére emlősnél. Továbbá kiterjed a találmány a fenti vegyületek alkalmazására gyógyszer előállítására csontvesztés, csontfelszívódás, csonttörés, porckopás, méhbelhártya gyulladás, méh fibróma betegség, emlőrák, méhrák, prosztaták, hóhullám, szív-érrendszeri betegség, tanulási képesség romlása, agyi degeneratív rendellenesség, resztenózis, ér-simaizom-sejtburjánzás, inkontinencia és/vagy ösztrogén működéssel kapcsolatos rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére.

Kiterjed a találmány továbbá bármelyik fenti gyógyszerkészítmény és egy vagy több, csonttritkulás kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer kombinációjára is. Így pl. a találmány szerinti vegyületeket hatékonyan adagolhatjuk hatékony mennyiségű egyéb szerekkel kombinálva, pl. szerves bifoszfonáttal vagy katepszin K inhibitorral. Az említett szerves biszfoszfonátok nem korlátozó jellegű példái a következők: alendronát, klodronát, etidronát, ibandronát, inkadronát, minodronát, neridronát, rizedronát, piridronát, pamidronát,

tiludronát, zoledronát, és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy észterei vagy ezek elegyei. Előnyös szerves biszfoszfonátok az alendronát és a gyógyászatilag elfogadható sói, illetve ezek elegyei. A legelőnyösebb az alendronát-mononátrium-trihidrát.

A biszfoszfonát pontos dózisa változik az adagolási terv szerint, továbbá a választott biszfoszfonát orális hatásától, az emlős vagy az ember korától, méretétől, nemétől és állapotától és a kezelendő rendellenesség természetétől és súlyosságától, valamint egyéb releváns orvosi és fizikai tényezőktől függően. Így nem lehet meghatározni egy pontos, gyógyászatilag hatékony mennyiséget előre, de a klinikus vagy a gondozó könnyen meg tudja határozni. A megfelelő mennyiségeket állati modellekből vagy humán klinikai vizsgálatokból rutin kísérlettel meg lehet határozni. Általában olyan mennyiségű biszfoszfonátot választunk, hogy csontfelszívódást gátló hatást idézzünk elő, azaz biszfoszfonát csontfelszívódást gátló mennyiségét adagoljuk. Embernél a biszfoszfonát hatásos orális dózisa rendszerint kb. 1,5 – 6000 µg/testsúly kg, előnyösen kb. 10 – 2000 µg/testsúly kg.

Humán orális készítményekhez az alendronátot, gyógyászatilag elfogadható sóit vagy gyógyászatilag elfogadható származékait úgy adagoljuk, hogy egy egységdózis rendszerint kb. 8,75 mg – 140 mg alendronát vegyületet tartalmaz az alendronsav aktív tömegbázisra vonatkoztatva, azaz a megfelelő savra vonatkoztatva.

Gyógyászati alkalmazásra a találmány szerinti vegyületek sói nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható sókat jelentenek.

Használhatunk a találmány szerinti vegyületek vagy gyógyászati lag elfogadható sói előállítására más sôt is. Ha a találmány szerinti vegyületek bázikus csoportot tartalmaznak, akkor a gyógyászati lag elfogadható sók kifejezésen olyan nem toxikus sókat értünk, amelyeket általában a szabad bázis és egy megfelelő szerves vagy szervesetlen sav reagáltatásával kapunk. Reprezentatív ilyen sók pl. a következők: acetát, benzolszulfonát, benzoát, bikarbonát, biszulfát, bitartarát, borát, bromid, kalcium, kamsziát, karbonát, klorid, klavulanát, citrát, dihidroklorid, edetát, edizilát, esztolát, ezilát, fumarát, gluceptát, glükonát, glutamát, glikollil-arzanilát, hexil-reszorcinát, hidrabamin, hidrobromid, hidroklorid, hidroxinaftoát, jodid, izotionát, laktát, laktobionát, laurát, malát, maleát, mandelát, mezilát, metil-bromid, metil-nitrát, metil-szulfát, mukát, napszilát, nitrát, N-metil-glükamin-ammóniumsó, oleát, oxalát, pamoát (embonát), palmitát, pantotenát, foszfát/difoszfát, poligalakturonát, szalicilát, sztearát, szulfát, szubacetát, szukcinát, tannát, tartarát, teoklát, tozilát, trietjodid és valerát. Továbbá azok a vegyületek, amelyek savas csoportot hordoznak, a következő megfelelő, gyógyászati lag elfogadható sókat képezhetnek: alkálifémsók, pl. nátrium- vagy káliumsó; alkáliföldfémsók, pl. kalcium- vagy magnéziumsó; és megfelelő szerves ligandumokkal képezett sók, pl. kvaterner ammóniumsók.

A találmány szerinti vegyületek aszimmetrikus centrumokkal rendelkeznek, és racemátként, racém elegyként, diasztereomer elegyként és egyes diasztereomerekkén vagy enantiomerekként fordulhatnak elő, és az izomer forma a találmányhoz tartozik.

Ezért ha a vegyület aszimmetrikus, akkor a különálló enantiomerek lényegében a másiktól mentesen tartoznak a találmány tárgyához, továbbá idetartoznak a két enantiomer összes elegyei is. A találmány tárgyához tartoznak továbbá a találmány szerinti vegyületek polimorf formái, hidratjai és szolvátjai is.

A jelen találmány a találmány szerinti vegyületek prodrugjait is magába foglalja. Általában az ilyen prodrugok a találmány szerinti vegyületek származékai, amelyek könnyen in vivo a kívánt vegyületté alakulnak. Az adagolás kifejezés a leírásban magában foglalja a különböző leírt állapotok kezelését a megadott vegyületekkel vagy a közelebbről meg nem adott vegyületekkel, amelyek in vivo az adagolás után a speciális vegyületté alakulnak. A megfelelő prodrug-származékok kiválasztását és előállítását megtalálhatjuk pl. a következő irodalomban: „Design of Prodrugs”, H. Bundgaard, Elsevier, 1985. A vegyületek metabolitjai azok az aktív vegyületek, amelyek a biológiai környezetben keletkeznek a találmány szerinti vegyületekből.

A gyógyászatilag hatékony mennyiség azt a gyógyszer-mennyiséget jelenti, amely kiváltja a kutató vagy a klinikus által keresett biológiai vagy gyógyászati reakciót egy szövetből, rendszerből, állatból vagy emberből.

A csontfelszívódás azt a folyamatot jelenti, amellyel az oszteoklasztok lebontják a csontot.

A bázikus feltételek arra utalnak, hogy a reakcióközegbe bázist iktatunk vagy felhasználunk. A Lowry-Bronsted definíció szerint egy bázis olyan anyag, amely protont vesz fel; vagy a

Lewis definíció szerint egy bázis olyan anyag, amely elektronpárt biztosít kovalens kötés képzésére. Bázisként említhetjük a tercier aminbázisokat, pl. trietil-amint, diizopropil-etil-amint stb.

A savas körülmények arra utalnak, hogy a reakcióközegben savat használunk, vagy abba azt iktatunk. A Lowry-Bronsted definíció szerint egy sav olyan anyag, amely protont ad le; vagy a Lewis definíció szerint a sav elektronpárt vesz fel kovalens kötés képzésére. Sav lehet pl. erős karbonsav, pl. trifluor-ecetsav stb., erős szulfonsav, pl. trifluor-metánszulfonsav, lehet Lewis-sav, pl. bór-trifluor-éterát, vagy ónklorid stb.

A redukáló szer redukció végrehajtására alkalmas reagens. A redukció egy funkciós csoport átalakulása vagy egyik kategóriájú intermedier átalakulása egy alacsonyabb kategóriájúba. Redukáló szer lehet pl. triorganoszilán vagy sztannán, pl. trietil-szilán, trifenil-szilán és tri-n-butyl-ónhidrid stb.

A „kémiaailag eltérő” kifejezés kettő vagy több olyan nem azonos R^6 szubsztituensre vonatkozik, amelyeknek az egyedi szerkezet olyan, hogy a szakember meg tudja választani a reakciókörülményeket, amelyek a nem azonos R^6 szubsztituensek egyikét hidrogénné alakítják anélkül, hogy a másik R^6 szubsztituenst befolyásolnák.

Az alkil kifejezés olyan egyértékű szubsztituensre vonatkozik, amelyet egyenes vagy elágazó láncú, aciklusos, telített szénhidrogénből hidrogén eltávolításával kapunk, azaz pl. $-CH_3$, $-CH_2CH_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ stb.

Az alkenil kifejezés egy olyan egyértékű csoport, amely egyenes vagy elágazó láncú aciklusos, telítetlen szénhidrogén-

ből keletkezik hidrogénatom eltávolításával, amely legalább egy kettős kötést tartalmaz, azaz $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ stb.

Az alkinil kifejezés olyan egyértékű szubsztituens, amely egyenes vagy elágazó láncú, legalább egy hármas kötést tartalmazó, aciklusos, telítetlen szénhidrogénből keletkezik hidrogénatom eltávolításával, azaz $-\text{CH}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ stb.

A cikloalkil kifejezés olyan egyértékű csoport, amely telített, monociklusos szénhidrogénből hidrogénatom eltávolításával keletkezik, azaz ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport.

A cikloalkenil kifejezés olyan egyértékű szubsztituens, amely telítetlen, monociklusos, kettős kötést tartalmazó szénhidrogénből keletkezik hidrogén eltávolításával, azaz ciklopentenil- vagy ciklohexenilcsoport.

A heterociklusos kifejezés olyan egyértékű csoport, amely egy heterocikloalkánból hidrogénatom eltávolításával keletkezik, ahol a heterocikloalkán megfelelő telített, monociklusos szénhidrogénből keletkezik úgy, hogy egy vagy két szénatomot nitrogén-, oxigén- vagy kénatommal helyettesítünk. Heterociklusos csoport lehet pl. a következő: oxiranil-, azetidinil-, pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil- vagy morfolinilcsoport.

A heterociklusos szubsztituensek szénatomon kapcsolódhatnak. Ha a szubsztituens nitrogéntartalmú heterociklusos szubsztituens, akkor az a nitrogénatomon kapcsolódik.

A heteroaril kifejezés olyan egyértékű csoport, amely monociklusos vagy biciklusos, aromás gyűrűrendszerből kelet-

kezik hidrogénatom eltávolításával, amely rendszer 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaz. Ilyen heteroarilcsoport lehet pl. a következő: pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-, pirazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, benzimidazolil-, indolil- vagy purinilcsoport. A heteroaril szubsztituensek a szénatomon vagy egy heteroatomon keresztül kapcsolódhatnak.

A triorganoszilil kifejezés olyan rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy arilcsoporttal triszubsztituált szililcsoport vagy ezek kombinációja, ahol az egyik szubsztituens rövid szénláncú alkoxics csoport lehet. Triorganoszilil-csoportok a következők lehetnek pl.: trimetil-szilil-, trietil-szilil-, t-butil-dimetil-szilil-, triizopropil-szilil-, trifenil-szilil-, dimetil-fenil-szilil-, t-butil-difenil-szilil-, fenil-t-butil-metoxi-szilil-csoport stb.

A találmány szerinti vegyületekben az alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, heterociklusos vagy heteroarilcsoportok tovább lehetnek szubsztituálva úgy, hogy egy vagy több hidrogénatomot nem hidrogéncsoporttal helyettesítsünk. Ilyenek lehetnek pl. a halogén, hidroxil-, merkaptó-, amino-, karboxil-, ciáno- vagy karbamoilcsoport.

Ha az alkil- vagy arilcsoport vagy ezeket tartalmazó csoportok megjelennek egy szubsztituens nevében, pl. aril-(0-8 szénatomos alkil)-csoport, akkor ugyanaz érvényes rájuk, mint amit már az alkil- és arilcsoportnál megadtunk. A szénatomok számának megjelölése (pl. 1-10 szénatom) egymástól függetlenül az alkil- vagy cikloalkilcsoportban levő szénatomok számára utal, vagy egy nagyobb szubsztituensben levő alkilrész szénatom-számaira, ahol az alkilcsoport előtagként jelenik meg.

Az aril-alkil és alkil-aril kifejezésben egy alkilrész is szerepel, ahol az alkilcsoport definíciója a fenti, és magába foglal egy fent definiált arilrészt is. Ilyen aril-alkil-csoport lehet pl. a következő: benzil-, fluor-benzil-, klór-benzil-, fenil-etil-, fenil-propil-, fluor-fenil-etil-, klór-fenil-etil-, tienil-metil-, tienil-etil- vagy tienil-propil-csoport. Az alkil-aril-csoport lehet toluil-, etil-fenil- vagy propil-fenil-csoport.

A hetaroaril-alkil kifejezés olyan rendszerre utal, amely magában foglal egy heteroaril-részt, ahol a heteroaril jelentése a fenti és egy alkilrészt is tartalmaz. A heteroaril-alkil lehet pl. piridil-metil-, piridil-etil- vagy imidazoil-metil-csoport.

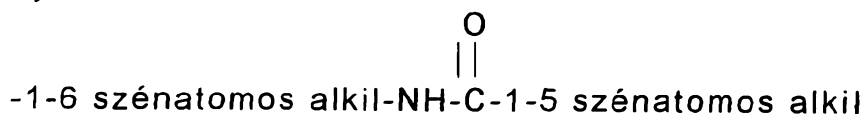
A halo kifejezés magában foglalja a jód-, bróm-, klór- és fluoratomot.

Az oxi kifejezés lehet oxigénatom. A tio jelentése kénatom. Az oxo =O-t jelent. Az oximino jelentése =N-O csoport.

A „szubsztituált” kifejezés magában foglalja a megadott szubsztituenssel történő többszörös szubsztitúciós fokot is. Ahol többszörös szubsztituens csoportok szerepelnek, a szubsztituált vegyület egymástól függetlenül egy vagy több megadott vagy igényelt szubsztituenssel lehet egyszeresen vagy többszörösen szubsztituálva. Az „egymástól függetlenül szubsztituált” azt jelenti, hogy kettő vagy több szubsztituens azonos vagy különböző lehet.

Standard nomenklatura értelmében, amelyet a leírásban használunk, először a megadott oldallánc végső részét írjuk le, majd a kapcsolódási pont irányába következnek a szomszédos csoportok. Így például az (1-5 szénatomos alkil-karbonil-

amino)-(1-6 szénatomos alkil)-szubsztituens a következő képlettel jellemezhető:



Ha a találmány szerinti vegyületek közül akarunk választani, akkor a szakember számára világossá válik, hogy a különböző szubsztituenseket, azaz R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , V, X, Y, Z, n, m és p szubsztituenseket a kémiai szerkezet jól ismert elveivel összhangban választjuk meg.

A találmány szerinti reprezentatív vegyületek rendszerint szub-mikromoláris affinitást mutatnak alfa és/vagy béta ösztrogén receptorokra. Az ilyen találmány szerinti vegyületek alkalmasak olyan emlősök kezelésére, amelyek ösztrogén működéssel kapcsolatos rendellenességektől szenvednek. A találmány szerinti, farmakológiai hatású mennyiségek, ideértve a gyógyászatilag elfogadható sókat is, emlősnek adagolhatók az ösztrogén működéssel kapcsolatos rendellenességek, pl. csontvesztés, hőhullámok és szív-érrendszeri betegség kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek racém formában vagy egyes enantiomerek formájában férhetők hozzá. Az egyszerűség kedvéért néhány szerkezetet egyetlen enantiomerként ábrázolunk, és ha egyébként mást nem jelzünk, akkor ez magába foglalja mind a racém, mind az enantiomer formát. Ahol cisz- és transz-sztereoekémiát jelölünk egy találmány szerinti vegyületnél, akkor megjegyezzük, hogy a sztereoekémia viszonylagosan értendő, ellenkező megjegyzés hiányában.

Általában előnyös az (I) általános képletű vegyületek adagolása enantiomertiszta készítmény formájában, minthogy a legtöbb vagy valamennyi kívánt bioaktivitás egyetlen enantiomerben rejlik. A racém elegyeket egyes enantiomerekké választhatjuk szét az ismert módszerek valamelyikével. Ilyen módszerek a királis kromatográfia, a királis segédanyaggal képezett származékok, amelyeket kromatográfiás vagy kristályosítás szétválasztás követ, és a diasztereomer sók frakcionált kristályosítása.

A találmány szerinti vegyületeket más szerekkel kombinálva is használhatjuk ösztrogén által előidézett állapotok kezelésére. Az ilyen kombinációk egyes komponenseit adagolhatjuk különböző időpontokban külön-külön a terápia során, vagy egyidejűleg osztott vagy egyetlen kombinációs formában. A találmány tehát kiterjed valamennyi egyidejű vagy váltakozó kezelésre, és az adagolást ennek megfelelően kell értelmezni. Világos, hogy a találmány szerinti vegyületek más szerekkel történő kombinációja ösztrogén által közvetített állapotok kezelésére elvben bármilyen kombinációt magában foglal bármilyen gyógyszerkészítménnyel, amellyel az ösztrogénműködéssel kapcsolatos rendellenességek kezelhetők.

A készítmény kifejezés magában foglalja a speciális mennyiségű speciális komponensekből álló terméket és bármilyen olyan terméket, amely közvetve vagy közvetlenül a speciális mennyiségű speciális komponensek kombinációjából ered.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk orális dózisformákban, pl. tabletta, kapszula formájában, amelyek mindegyike lehet nyújtott hatású vagy időzített felszabadulású ké-

szítmény, továbbá pirula, por, granulátum, elixír, tinktúra, szuszpenzió, szirup vagy emulzió. Adagolhatók intravénásan (bólush vagy infúzió), intraperitoneálisan, helyileg, pl. szemcseppek formájában, szubkután, intramuszkuláris vagy transzdermális adagolással, pl. tapasz formájában, és valamennyi felhasználási forma jól ismert a gyógyászatban a szakember számára.

Az adagolás rendje a találmány szerinti vegyületek esetében különböző tényezők alapján választható meg, ide tartozik a páciens típusa, fajtája, kora, testsúlya, neme és egészségi állapota; a kezelendő állapot súlyossága, az adagolás módja, a páciens vese- és májműködése és az alkalmazott vegyület vagy sója. Egy szakképzett orvos, állatorvos vagy klinikus könnyen meg tudja határozni és fel tudja írni a kívánt gyógyszer hatékony mennyiségét az állapot megelőzésére, leállítására vagy kivédésére.

Ha a megadott hatásra használjuk a találmány szerinti orális dózisokat, akkor ezek kb. 0,01 mg/testsúly kg-tól 100 mg/kg/nap, előnyösen 0,01 – 10 mg/kg/nap és legelőnyösebben 0,1 – 5,0 mg/kg/nap között változnak. Orális adagolásra a készítményeket előnyösen olyan tabletták formájában használjuk, amelyek a hatóanyagot 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 és 500 mg mennyiségben tartalmazzák a kezelendő páciens dózisának szimptomatikus beállítására. Egy gyógyszer rendszerint kb. 0,01 mg – 500 mg hatóanyagot, előnyösen kb. 1 – kb. 100 mg hatóanyagot tartalmaz. Intravénásan a legelőnyösebb dózisok kb. 0,1 – 10 mg/kg/perc arányban használhatók állandó sebességű infúzió folyamán. Előnyösen a

találmány szerinti vegyületeket naponta egyszeri dózisban adagoljuk, vagy a napi összdózist osztott dózisokban, azaz kétszer, háromszor, négyszer adagolhatjuk naponta. Ezenkívül a találmány szerinti előnyös vegyületeket intranazális formában is alkalmazhatjuk megfelelő intranazális oldószer helyi alkalmazásával, vagy bőrön keresztül transzdermális bőrtapaszk formájában, amelyek a szakember számára jól ismertek. A transzdermális adagolási rendszerhez a dózis adagolása természetesen inkább folyamatos, mint megszakított az adagolási periódus alatt.

A találmány szerinti, itt részletezett vegyületek a hatóanyagok, és adagolásuk rendszerint megfelelő gyógyászati hígítókkal, segédanyagokkal vagy hordozókkal (közös néven hordozókkal) összekeverve történik, amelyeket az adagolás kívánt módja szerint választunk meg, ezek lehetnek orális tabletták, kapszulák, elixírek, szirupok stb., a szokásos gyógyászati gyakorlatnak megfelelően.

Így például orális adagolásra tablettá vagy kapszula formájában a hatóanyagot összekeverhetjük orális, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható inert hordozókkal, pl. laktózzal, keményítővel, szacharózzal, glükózzal, metil-cellulózzal, magnézium-sztearáttal, dikalcium-foszfáttal, kalcium-foszfáttal, mannittal, szorbittal stb.; a folyékony formában történő orális adagolásra az orális gyógyszer komponenseket bármilyen orális, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható inert hordozóval, pl. etanollal, glicerinnel, vízzel kombinálhatjuk. Ezenkívül szükség esetén vagy kívánt esetben megfelelő kötőanyagot, csúszást elősegítő szert, szétesést elősegítő szert és színezőa-

anyagot is használhatunk az elegyben. Megfelelő kötőanyag lehet pl. a keményítő, zselatin, természetes cukor, pl. glükóz vagy béta-laktóz, kukorica édesítőszer, természetes és szintetikus gumi, pl. gumiarábikum, tragantmézga vagy nátrium-alginát, karboxi-metil-cellulóz, polietilén-glikol, viasz stb. A csúszást elősegítő szerekként a dózisformákban használhatunk nátrium-oleátot, nátrium-sztearátot, magnézium-sztearátot, nátrium-benzoátot, nátrium-acetátot, nátrium-kloridot stb. Szétesést elősegítő szerként használhatunk pl. keményítőt, metil-cellulózt, agart, bentonitot, xantángumit stb.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk liposzóma szállítórendszerek formájában is, pl. kis egyrétegű hólyagok, nagy egyrétegű hólyagok és többrétegű hólyagok formájában. A liposzómákat különböző foszfolipidekből, pl. koleszterinből, sztearil-aminból vagy foszfatidil-kolinból képezhetjük.

A találmány szerinti vegyületek szállíthatók pl. monoklonális antitestek alkalmazásával is egyéni hordozóként, amelyekhez kapcsolódnak a vegyület molekulái. A találmány szerinti vegyületeket összekapcsolhatjuk oldódó polimerekkel, pl. célzott gyógyszerhordozókkal is. Ilyen polimerek pl. a polivinil-pirrolidon, pirán kopolimer, poli-hidroxi-propil-metakril-amid-fenol, poli-hidroxi-etil-aszpartamid-fenol vagy palmitoil-maradékokkal szubsztituált poli-etilén-oxid-polilizin. A találmány szerinti vegyületeket továbbá összekapcsolhatjuk biolebontható polimerek csoportjával is, amelyek hasznosak a gyógyszer szabályzott felszabadulásának elérésében. Ilyen pl. a politejsav, poliglikolsav, politejsav és poliglikolsav kopolimerjei, poliepszilon-kaprolakton, polihidroxi-vajsav,

poliortoészterek, poliacetálok, polidihidropiránok, polianoakrilátok és térhálós vagy amfipatikus hidrogél blokk kopolimerek.

A találmány szerinti új vegyületek a következőképpen állíthatók elő megfelelő anyagokból. A vegyületeket az alábbi példakkal illusztráljuk, amelyek azonban nem korlátozó jellegűek, és a találmány szerinti vegyületek előállításának további részleteit világítják meg. A szakember számára világos, hogy a körülmények és az alábbi preparatív eljárások kombinálhatók, és az összes hőmérsékletet °C-ban adjuk meg.

A találmány szerinti vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

1. reakcióvázlat – cisz-dihidrobenezoxatiinek és benzodioxánok általános szintézise

Az 1. reakcióvázlatnak megfelelően egy (II) képletű bisz-fenolt, ahol $X=O$, $Y=O$, amely könnyen hozzáférhető, vagy egy (II) képletű merkaptó-fenolt, ahol $X=O$ és $Y=S$, amelyet az irodalomból ismert eljárással állíthatunk elő, (III) általános képletű bróm-ke-ton-származékkal reagáltatunk, mely utóbbit könnyen előállíthatjuk a megfelelő ke-ton fenil-trimetil-ammonium-tribromiddal, azaz PTAB-vel történő brómozásával tercier aminbázis, pl. trietil-amin, diizpropil-etil-amin jelenlétében oldószerben, pl. dimetil-formamidban, formamidban, acetonitrilben, dimetil-szulfoxidban, tetrahidrofuránban, diklórmetánban stb., -20 °C-tól 80 °C-ig, ameddig be nem fejeződik a reakció, és nem kapjuk meg a helyettesített (IV) képletű terméket. Ha $X=Y=O$, csak R^3 lehet $-OR^6$. Másik változat szerint, ha $X=Y=O$ és R^2 jelentése $-OR^6$, akkor a megfelelő ciklizációs in-

termeliert úgy kapjuk, hogy a keton- és bromidcsoportokat egymás között felcseréljük. Ezeket a feltételeket kell teljesíteni ahhoz, hogy a találmány szerinti vegyületeket kapjuk, ahol bizonyos szubsztituensek jelenléte megváltoztathatja a fenolos oxigénatomok reakcióképességét.

A (IV) képletű intermediert redukálva ciklizáljuk szerves sav, pl. trifluor-ecetsav, trifluor-metánszulfonsav stb. vagy Lewis-sav, pl. bór-trifluorid-éterát, ón-klorid stb. és redukáló szer, pl. tri-szubsztituált szilán, trietil-szilán stb. és egy oldószer, pl. diklór-metán, kloroform, THF vagy toluol jelenlétében $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig mindaddig, ameddig a reakció befejeződése után nem kapunk ciklizált (V) képletű terméket, amelyben az aril szubsztituens sztereokémiája és az újonnan kapott gyűrűben levő R^5 kizárólag cisz. Az analóg transz sztereokémiájú intermedierek képződését a következő 2. reakcióvázlatban mutatjuk be.

Az (V) képletű termékben, ha R^6 védőcsoport, akkor ezt a természetével megegyező módon eltávolítjuk. Ilyen módszerek jól láthatók az irodalomban (pl. Greene, T.W. és Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3. kiadás, Wiley, New York (1999)). Ezenkívül nyilvánvaló, hogy bármilyen R^1 - R^4 lehet vagy tartalmazhat $-\text{OR}^6$ csoportot, vagy R^5 tartalmazhat $-\text{OR}^6$ csoportot, ahol R^6 védőcsoport, továbbá világos, hogy ezekben az esetekben a védőcsoportok kémiaiag eltérőek lehetnek, azaz szükség esetén szelektíven távolíthatók el. Így például az (V) képletű termékben R^6 jelentése metoxi-metil-csoport, R^2 jelentése $-\text{OR}^6$, ahol R^6 benzilcsoport (Bn), R^5 fenilgyűrű, amely R^7 -tel szubsztituált, ahol R^7 jelentése $-\text{OR}^6$, ahol R^6 triizopropil-

szilil-, azaz TIPS csoport, és az összes nem megadott szubsztituens hidrogénatom.

Ahogy jeleztük, a szintézissor részeként szükséges lehet az MOM csoport szelektív eltávolítása, ahol a kedvezett csoport vagy a TIPS vagy a Bz csoport. Green és Wuts módszerei alkalmazásával előállíthatjuk az előnyös (V) képletű intermediert, ahol R^6 hidrogénatom és R^2 jelentése OBn, R^5 jelentése para-OTIPS-fenil-csoport, és az összes nem megadott szubsztituens hidrogénatom. Azt is megjegyezzük, hogy az (V) képletű termékben, ha vagy R^2 vagy R^3 jelentése $-OR^6$, akkor R^6 szükség-szerűen védőcsoport, és ennek eltávolítása előtt az $-OR^6$ csoportot eltérő védőcsoporttal kell ellátni.

A (VI) képletű alkohol intermediert ezután $HO(CH_2)_nNZ_2$ képletű vegyülettel reagáltatjuk egy Mitsunobu reakcióban, amelyben tri-szubsztituált foszfinnal kombináljuk, pl. trifenil-foszfinnal, valamint diazodikarboxiláttal, pl. diizopropil-azodikarboxiláttal megfelelő oldószerben, pl. THF-ben 0 °C-tól 80 °C-ig, ameddig meg nem kapjuk az összekapcsolt (I') képletű vegyületet. A Mitsunobu reakcióban levő változatokat megtaláljuk a következő irodalomban: Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1; Castro, B.R. *Org. Reac.* **1983**, 29, 1; Hughes, D.L. *Org. React.* **1992**, 42, 335.

Végül, a Mitsunobu reakció után az (I') általános képletű vegyületből, ha R csoport vagy R^6 védőcsoportot tartalmazó $-OR^6$ csoport, akkor ezt a megfelelő, Green és Wuts féle módszerrel eltávolítjuk, és így végül R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű terméket kapunk.

A 2. reakcióvázlat szerint az (I'') általános képletű transz-izomereket állítjuk elő. Ehhez az 1. reakcióvázlat szerinti (IV) általános képletű keton intermediert redukáljuk nátrium-bórhidriddel, szuper hidriddel stb. metanol és diklór-metán elegyében vagy THF-ben, 0 °C-tól szobahőmérsékletig, néhány perctől néhány óráig, és így analóg (VII) általános képletű hidroxil intermediert kapunk.

A (VII) képletű intermediert ciklizáljuk savkatalizátor, pl. amberlyst 15 vagy trifluor-metánszulfonsav jelenlétében oldószerben, pl. toluolban vagy diklór-metánban, szobahőmérséklettől reflux hőmérsékletig, és így egy (VIII') képletű transz vegyületet kapunk fő izomerként.

A szintézissor további részében (I'') képletű transz-vegyületet állítunk elő az 1. reakcióvázlatnak megfelelő módon és a fent részletezett eljárással.

Az X helyén O és Y helyén SO vagy SO₂ csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületek előállítása az alábbiakban következő 3. reakcióvázlat szerint történik.

3. reakcióvázlat –dihidrobenzoxatiin-dioxidok szintézise

A 3. reakcióvázlat szerint a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket oxidáló szerrel, pl. m-klór-perbenzoesavval vagy per-trifluor-ecetsavval oldószerben, pl. diklór-metánban peroxidáljuk 0 °C-tól reflux hőmérsékletig, és így (X) képletű trioxid intermediert kapunk. Ezt követően a (X) képletű vegyületet szelektív dezoxigénezzük a nitrogénatomon redukálószerrel, pl. nátrium-hidrogén-szulfittal stb. történő kezeléssel egy kétfázisú rendszerben, pl. etil-acetát és víz elegyében, így kapjuk az (I) képletű vegyületet.

A találmány szerinti vegyületekben X előnyösen oxigén- és Y előnyösen kénatom.

A találmány szerinti vegyületekben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 előnyösen hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 1-5 szénatomos alkenil-, 1-5 szénatomos alkinil-, $-OR^6$ csoport vagy halogénatom.

A találmány szerinti vegyületekben R^5 előnyösen 3-8 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekben R^6 előnyösen hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport.

A találmány szerinti vegyületekben előnyös, ha R^1 és R^4 hidrogénatom, R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidroxilcsoport, és R^5 egymástól függetlenül fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekben további előnyös változat, ha R^1 egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom, R^4 hidrogénatom, R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidroxilcsoport, és R^5 egymástól függetlenül fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekben a legelőnyösebb változat, ha R^1 és R^4 hidrogénatom, és R^2 hidroxilcsoport, és R^5 egymástól függetlenül fenil- vagy para-hidroxifenil-csoport.

4. reakcióvázlat – dihidrobenzoxatiin-oxidok előállítása

A 4. reakcióvázlat szerint az 1. reakcióvázlat szerinti (V) képletű intermediert óvatosan 1 ekvivalens vagy enyhén feleslegben levő oxidáló szerrel, pl. m-klór-perbenzoesavval vagy dimetil-dioxiránnal stb. monooxidáljuk oldószerben, pl. diklórmetánban, éterben vagy acetonban $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól szobahőmérsék-

letig, néhány perctől néhány óráig, és így a –megfelelő (XI) képletű szulfoxid intermediert kapunk. A szintézis további részében az (I) általános képletű vegyület előállítása azonos az 1. reakcióvázlatban bemutatott módszerrel.

A találmány szerinti vegyületekben X előnyösen oxigénatom és Y előnyösen kénatom.

A találmány szerinti vegyületekben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 előnyösen hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 1-5 szénatomos alkenil-, 1-5 szénatomos alkinil-, $-OR^6$ csoport vagy halogénatom.

A találmány szerinti vegyületekben R^5 előnyösen 3-8 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekben R^6 előnyösen hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyös változat, ahol R^1 és R^4 hidrogénatom, R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidroxilcsoport, R^5 egymástól függetlenül fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

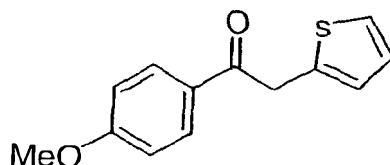
A találmány szerinti vegyületekben továbbá előnyös, ha R^1 egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom, R^4 hidrogénatom, R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidroxilcsoport, és R^5 egymástól függetlenül fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek közül legelőnyösebb az a változat, ahol R^1 és R^4 hidrogénatom, R^2 hidroxilcsoport, és R^5 egymástól függetlenül fenil-, meta-hidroxi-fenil- vagy para-hidroxi-fenil-csoport.

1. példa**Tiofenolok előállítása – 5. reakcióvázlat**

A tiofenolok származékait jól ismert módon, néhány változtatással állítottuk elő: Wermer, G.; Biebrich, W. 2,276,553 és 2,332,418 sz. USA szabadalmi leírás.

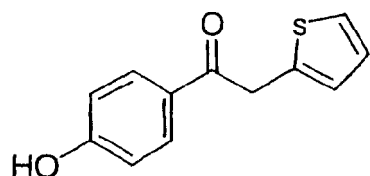
6. reakcióvázlat – a tiofenol előállítása a következő irodalom szerint történik: Maxwell, S. J. Am. Chem. Soc. **1947**, 69, 712; Hanzlik, R. P. és tsai, J. Org. Chem. **1990**, 55, 2736.

2. példa**2-Tiofén-4-metoxi-benzofenon előállítása**

1,49 g, 13,8 mmól anizol 5 ml vízmentes diklór-metános kevert oldatához 1,2320 g, 9,2 mmól alumínium-trikloridot adagolunk, majd hozzácsepegtetünk 0,57 ml, 4,6 mmól 2-tiofén-acetil-kloridot nitrogénáramban, 0 °C-os hőmérsékleten. Az elegyet 1,5 órát keverjük, majd jég, telített konyhasóoldat és etil-acetát tartalmú választótölcsérre öntjük. A szerves fázist tovább mosuk telített konyhasóoldattal, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt terméket sárga olaj formájában kapjuk.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm (δ): 3,89 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,98 (m, 4H), 7,24 (d, 1H) és 8,05 (d, 2H).

3. példa**2-Tiofén-4-hidroxi-benzofenon előállítása**

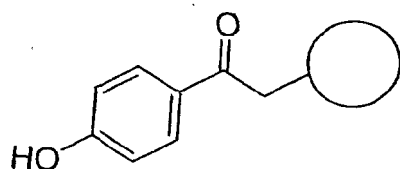


0,8294 g, 3,5 mmól 2-tiofén-4-metoxi-benzofenon, amelyet a 2. példa szerint kapunk, és 4,0627 g, 35,2 mmól piridin-hidroklorid elegyét 190 °C-on nitrogénáramban 6 órát melegítjük. Az elegyet vékonyréteg kromatográfiásan dolgozzuk fel úgy, hogy az alikvótokat vizsgáljuk, 30 % etil-acetát/hexán tartalmú futtatóelegyet használunk. A reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük, jég és víz elegyét adjuk hozzá. A kapott elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot 2N sósavval és telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott barna maradékot szilikagél kromatográfiásan tisztítjuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt terméket sárgás narancsszínű szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm (δ): 4,43 (s, 2H), 5,60 (bs, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,22 (d, 1H) és 8,00 (d, 2H).

4. példa

Cikloalkil-4-hidroxi-benzofenonok általános előállítása



2-Cikloalkil-1-(4-metoxi-fenil)-etanon (előállítása Barrio és tsai, J. Med. Chem. 1971, 14, 898 szerint történik) vízmentes metilén-kloridos kevert oldatához 0 °C-on 3,0 ekvivalens alumí-

nium-kloridot és 3,0 ekvivalens izopropil-merkaptánt adunk. A jeges vizes fürdőt eltávolítjuk, az elegyet egész éjjel inert nitrogénatmoszférában tovább keverjük. A reakcióelegyet 2N sósav és jég elegyére öntjük, etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítva a megfelelő 2-cikloalkil-1-(4-hidroxi-fenil)-etanont kapjuk.

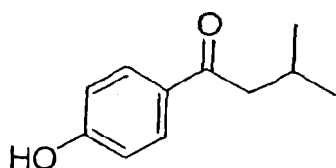
A fenti kísérleti eljárással a következő vegyületeket állítjuk elő:

2-ciklohexil-1-(4-hidroxi-fenil)-etanon; 70 %-os termelés metilén-klorid és etil-acetát 50:1 arányú elegyével eluálva; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm (δ): 1-2,0 (m, 11H), 2,96 (d, 1H), 5,6 (bs, 1H), 6,92 (d, 2H) és 7,95 (d, 2H);

2-ciklopentil-1-(4-hidroxi-fenil)-etanon; 74 % termelés metilén-klorid és etil-acetát 50:1 arányú elegyével eluálva; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm (δ): 1,2-1,92 (m, 10H), 2,4 (m, 1H), 2,96 (d, 1H), 5,6 (bs, 1H), 6,91 (d, 2H) és 7,95 (d, 2H).

5. példa

Izopropil-4-hidroxi-benzofenon előállítása



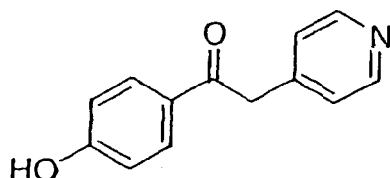
1,4 ml, 13,0 mmól izovaleriánsav és 1,0253 g, 10,9 mmól fenol elegyéhez 15 ml BF_3OEt_2 -t adunk nitrogénáramban. A kapott elegyet 80 °C-on kb. 3,5 órát melegítjük. Az elegyet jég és 2N sósav elegyébe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves

extraktumot telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepárolva sárga maradékot kapunk. A végterméket halványsárga olaj formájában izoláljuk szilikagél kromatográfia után, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluáljuk. Szobahőmérsékleten állva az olaj megszilárdul és fehér szilárd anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm (δ): 1,01 (d, 6H), 2,27 (m, 1H), 2,81 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,93 (d, 2H).

6. példa

4-Piridil-4-hidroxi-benzofenon előállítása



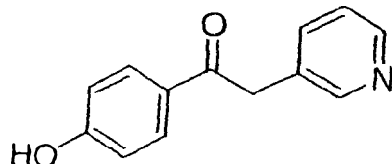
Keverőruddal felszerelt, szárított lombikba 2,5 moláros *n*-butil-lítium 18 ml, 45,0 mmól hexános oldatát adjuk 0 °C-on, nitrogénáramban. Hozzáadunk lassan 6,4 ml, 45,7 mmól diizopropil-amint 20 ml desztillált THF-ben oldva. 25 percig keverjük, majd a reakcióelegyhez 2,0 ml, 21,4 mmól 4-pikolin 8 ml desztillált THF-es oldatát adagoljuk. A kapott piros oldatot 25 percig keverjük, mielőtt a jeges fürdőt eltávolítjuk. 2,5670 g, 21,4 mmól ciano-fenol 20 ml desztillált THF-es oldatát csepegtetjük hozzá 30 perc alatt egy csepegtető tölcséren keresztül. A fenol hozzáadása után a reakcióelegy sűrű szuszpenzióvá válik, amely olaj formájában, piros/barna kátránként válik ki. További THF hozzáadásával nem lesz könnyebb a keverés. A reakcióelegy szobahőmérsékleten 16 óráig áll, majd jég és telített ammónium-klorid/etil-acetát elegybe öntjük. Az elegyből oldha-

tatlan, sárga szilárd anyag formájában csapódik ki a közbelső termék enamin, és vákuumszűréssel izoláljuk. A szilárd anyagot 2N sósavban újra oldjuk. A szűrletből izoláljuk az etil-acetátos fázist, és 2N sósav/jég eleggyel extraháljuk. A savas vizes extraktumot egyesítjük az enamin 2N sósavas oldatával, és szobahőmérsékleten 16 órát keverjük. A savas oldatot etil-acetáttal mossuk, 0 °C-ra hűtjük és telített nátrium-hidrogén-karbonáttal pH=7-re semlegesítjük. A kívánt termék az oldatból sárga szilárd anyag formájában válik ki, amelyet összegyűjtünk, hideg vízzel mosunk és vákuumban szárítunk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d-aceton) ppm(δ): 4,37 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,52 (bs, 2H).

7. példa

3-Piridil-4-hidroxi-benzofenon előállítása



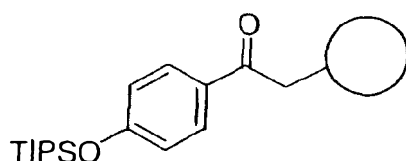
A 6. példában vázolt eljárást követjük, azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyhez 1 ekvivalens HMPA-t adunk THF-ben, majd hozzáadunk diizopropil-amint, és 3-pikolinból 3-piridil-4-hidroxi-benzofenont állítunk elő. A feldolgozás annyiban kissé eltér, hogy nem szükséges 2N sósavval hidrolizálni. Ehelyett a reakcióelegyet jég, telített ammónium-klorid és etil-acetát között egyszerűen kirázzuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánnal és etil-acetáttal

eldörzsölve a kívánt terméket narancsszínű szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d-aceton) ppm(δ): 4,39 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,52 (m, 1H).

8. példa

Cikloalkil-4-triizopropil-szilil-oxi-benzofenonok általános előállítása



A 4. példa szerint előállított 2-cikloalkil-1-(4-hidroxi-fenil)-etanon vízmentes DMF-es kevert oldatához 0 °C-on 1,3 ekvivalens diizopropil-etil-amint és 1,2 ekvivalens triizopropil-klór-szilánt, azaz TIPSCI-t adunk. A jeges vizes fürdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet tovább keverjük, ameddig a vékonyréteg kromatográfia szerint a reakció be nem fejeződik, azaz 1-3 óráig, inert nitrogénatmoszférában. A reakcióelegyet éterrel, 2N sósavval és jéggel kirázzuk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel kétszer, telített konyhasóoldattal egyszer mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. Szilikagélen kromatografálva a megfelelő 2-cikloalkil-1-(4-triizopropil-oxi-fenil)-etanont kapjuk. A fenti kísérleti eljárást alkalmazva a következő vegyületeket állítjuk elő:

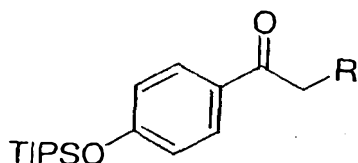
2-ciklohexil-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon; kromatográfiás eluáló szerként metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyét használjuk; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,13 (d,

18H), 1-1,99 (m, 14H), 2,78 (d, 1H), 6,91 (d, 2H) és 7,89 (d, 2H);

2-ciklopentil-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon; metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,12 (d, 18H), 1,2-1,91 (m, 13H), 2,4 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 6,92 (d, 2H) és 7,9 (d, 2H).

9. példa

Alkil-4-triizopropil-szilil-oxi-benzofenonok általános előállítás



A 3., 6. és 7. példa szerint előállított 2-alkil-1-(4-hidroxi-fenil)-etanon desztillált THF-es oldatához nitrogénáramban $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on 1,3 ekvivalens 60 %-os nátrium-hidridet adunk ásványi olajban. A gázfejlődés befejeződése után hozzácsepegtetünk 1,1 ekvivalens, és a kapott oldatot 30 percig keverjük. A reakcióelegyet jég és víz elegyével és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatográfián tisztítva a megfelelő 2-alkil-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanont kapjuk.

A fenti kísérlettel a következő vegyületeket állítjuk elő:

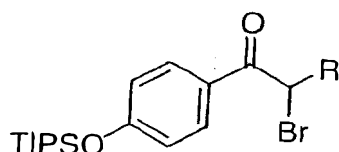
2-(2-tiofén-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon; narancssárga szilárd anyag formájában izoláljuk, 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,14 (d, 18H), 1,30 (m, 3H), 4,42 (s, 2H) és 6,93-7,98 (m, 7H);

2-(4-piridil)-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon; sárga szilárd anyag formájában izoláljuk, 40 %-os etil-acetátot tartalmazó hexános eluáló szerrel; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm (δ): 1,14 (d, 18H), 1,30 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,97 (d, 2H) és 8,56 (bs, 2H);

2-(3-piridil)-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon; sárga szilárd anyagként izoláljuk, 40 %-os etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,14 (d, 18H), 1,20 (m, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,82 (d, 2H) és 8,43 (d, 2H).

10. példa

Alkil- és cikloalkil-4-triizopropil-szilil-oxi-benzofenonok általános brómozása



A 8. és 9. példa szerint előállított 2-alkil- és 2-cikloalkil-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon vízmentes THF-es kevert oldatához 0 °C-on 1,0 ekvivalens trimetil-ammónium-fenil-perbromidot adunk. A jeges vizes fürdőt eltávolítjuk, és az elegyet további 1 órát inert nitrogénatmoszférában keverjük. Majd az elegyet etil-acetát, telített konyhasóoldat, jég és 5 %-os nátrium-tioszulfát/nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kirázzuk, a szerves fázist elválasztjuk, telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítva a megfelelő 2-cikloalkil-2-bróm-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanont kapjuk.

A fenti kísérlettel a következő vegyületeket állítjuk elő:

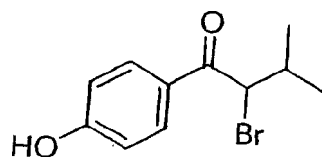
2-ciklohexil-2-bróm-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon;
metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,14 (d, 18H), 0,98-2,27 (m, 15H), 4,91 (d, 1H), 6,94 (d, 2H) és 7,94 (d, 2H);

2-ciklopentil-2-bróm-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon;
metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,13 (d, 18H), 1,1-2,2 (m, 11H), 2,8 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 6,94 (d, 2H) és 7,96 (d, 2H);

2-(2-tiofén-2-bróm-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon;
0 °C-on 40 percig keverjük, sötétbarna olajat izolálunk, a következő lépésben tisztítás nélkül használjuk fel; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,13 (d, 18H), 1,30 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,49 (d, 1H) és 8,00 (d, 2H);

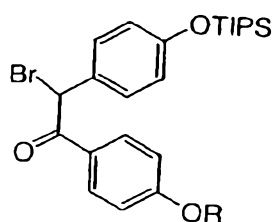
2-(4-piridil)-2-bróm-1-(4-triizopropil-szili-oxi-fenil)-etanon;
hozzáadunk 2 ekvivalens trimetil-ammónium-fenil-perbromidot és 0 °C-on 1 órát keverjük, narancssárga olajként izoláljuk, a következő lépésben tisztítás nélkül használjuk; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,03 (d, 18H), 1,21 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,90 (d, 2H) és 8,57 (d, 2H);

2-(3-piridil)-2-bróm-1-(4-triizopropil-szilil-oxi-fenil)-etanon;
2 ekvivalens trimetil-ammónium-fenil-perbromidot adunk hozzá, 0 °C-on 3 órát keverjük, narancssárga olaj formájában izoláljuk, a következő lépésben tisztítás nélkül használjuk; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,13 (d, 18H), 1,30 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 6,98 (d, 2H) és 7,39-8,75 (m, 6H).

11. példa**2-izopropil-2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-etanon előállítása**

A 10. példa szerint járunk el, és az 5. példa szerinti terméket használjuk. 2-izopropil-2-bróm-1-(4-hidroxi-fenil)-etanont izolálunk sárga olaj formájában, és a következő lépésben tisztítás nélkül használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,01 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 2,46 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 6,96 (d, 2H) és 7,96 (d, 2H).

12. példa**Bróm-keetonok általános előállítása**

R=H vagy MOM

A lépés

3,0 g, 13,2 mmól vízmentes dezoxi-benzoin (toluollal frissen azeotrop desztillálva) 25 ml DMF-es kevert oldatához 0 °C-on 5,7 ml, 5,7 mmól tiszta diizopropil-etil-amint adunk. Ehhez a kevert oldathoz lassan hozzáadunk 1,25 ml, 19,73 mmól klórmetil-metilétert (MOMCl). A jeges vizes fürdőt eltávolítjuk, és az elegyet nitrogénáramban még 18 órát keverjük. Az elegyet ezután telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk és vízmen-

tes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer lepárlása után a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk. Etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva szilárd, tiszta terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,8 (s, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,5 (s, 3H).

B lépés

423 mg, 1,55 mmól A lépés szerinti termék és 211 mg, 3,1 mmól imidazol 20 ml vízmentes DMF-es kevert oldatához 0 °C-on hozzáadunk 3,1 mmól triizopropil-szilil-kloridot, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd további 2-3 órát keverjük. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat hozzáadásával befagyasztjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal kromatografálva a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,5 (s, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

C lépés

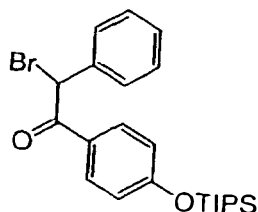
0,5 g, 1,16 mmól B lépés szerinti vegyület 100 ml vízmentes THF-es elegyéhez 0,39 g, 1,16 mmól trimetil-fenilammónium-perbromidot (PTAB) adunk 0 °C-on. A jeges vizes fürdőt eltávolítjuk, az elegyet még egy órát keverjük. Az oldatot leszűrjük, vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után bróm-ke-tonok elegyét kapjuk, az MOM csoportot részben eltávolítjuk,

és ezt további tisztítás nélkül használjuk fel a kromatográfiával szemben mutatott instabilitás miatt.

MOM csoportot tartalmazó bróm-keeton: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H);

bróm-keeton MOM csoport nélkül: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,94 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

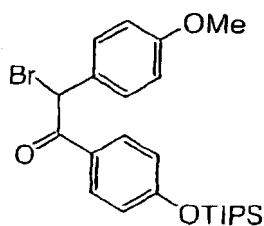
13. példa



A kívánt bróm-keetont a 12. példa C lépése szerint állítjuk elő.

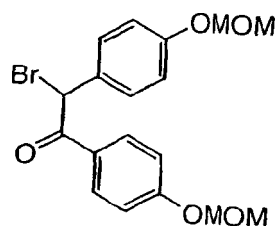
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,94 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,9 (d, 2H), 6,36 (s, 2H), 1,28 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

14. példa



A kívánt bróm-keetont a 12. példa C lépése szerint állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,9 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,9 (d & d, 4H), 6,4 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,28 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

15. példa**A lépés**

A 12. példa A lépése szerinti 0,1 g, 0,37 mmól monofenol vegyület és 0,13 ml, 2 ekvivalens diizopropil-etil-amin 5 ml DMF-es kevert oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,05 ml, 2 ekvivalens tiszta MOMCl-t adunk, és az elegyet nitrogénáramban 3 órát 85 °C-on melegítjük. Az elegyet ezután telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószer lepárlása után a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:1 arányú eleggyével eluálva szilárd, tiszta, bisz-védett MOM terméket kapunk.

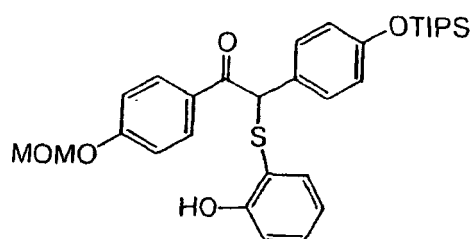
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,5 (két s, 6H).

B lépés

Az A lépés szerinti terméket brómmal kezelve bróm-ketont kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (két d, 4H), 6,4 (s, 1H), 5,23 (két s, 4H), 3,5 (két s, 6H).

16. példa

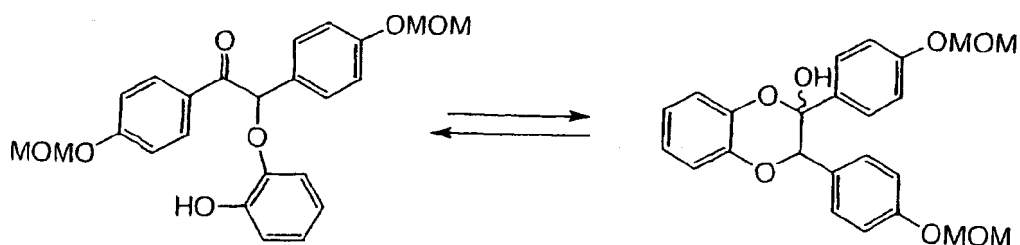


0,2 g, 1,6 mmól 2-tiofenol és 0,34 ml, 2 ekvivalens trietil-amin 15 ml DMF-fel 0 °C-on frissen készített, kevert oldatához lassan hozzáadjuk 0,627 g, 1,232 mmól, 12. példa C lépése szerint előállított bróm-ke-ton 13 ml DMF-es oldatát. A reakció-elegyet 3 órát szobahőmérsékleten keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és etil-acetáttal kirázzuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist újra extraháljuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, le-szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat gyorskroma-tográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegyével eluálva a kívánt terméket olaj formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,2-6,6 (m, 8H), 6,8 (d, 2H), 6,2 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,4 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H); MS m/z 575 ($M^+ + 23$).

17. példa

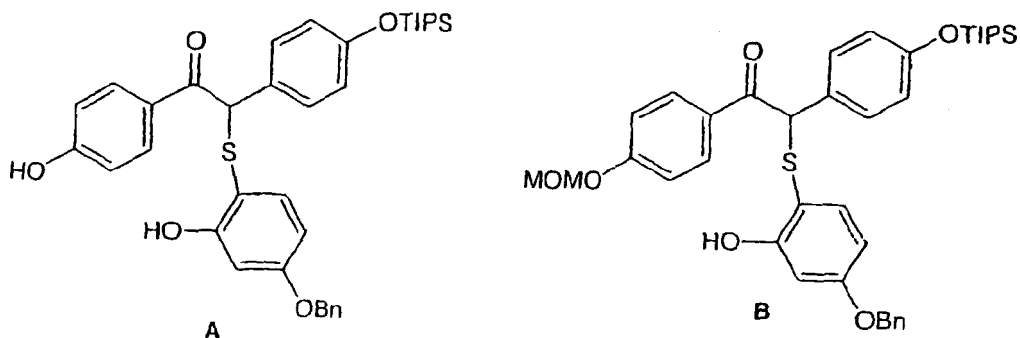
A kondenzált termék ciklizálása



A 16. példa szerinti eljárással 1,2-dihidroxibenzolt és 15. példa szerinti bromidot átalakítunk egy terméké, amelyet

szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk, etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegyével eluálunk. MS m/z 448 ($M^+ + 23$).

18. példa

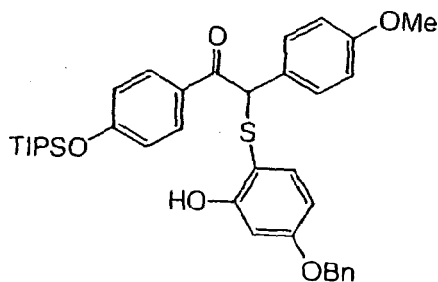


A 16. példa szerinti eljárással és 0,83 g, 3,6 mmól 4-benzil-oxi-tiofenol alkalmazásával, amelyet az 1. példa szerint állítunk elő, A és B terméket kapunk szilikagél kromatográfiásan, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

A termék: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,4 (m, 5H), 6,98 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,75 (d & d, 4H), 6,0 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,15 (d, 18H).

B termék: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,5 (m, 5H), 7,18 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,1 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 3,4 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

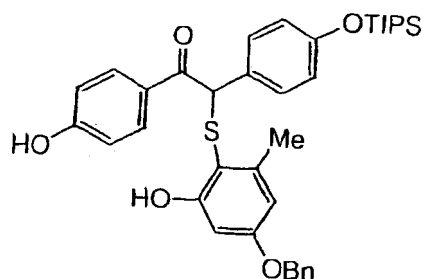
19. példa



A 16. példa szerint eljárással és a 14. példa szerinti 1,1 g, 2,3 mmól bróm-ke-ton alkalmazásával a kívánt terméket kapjuk szilikagél kromatográfiásan, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 8,46 (széles s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,48-7,3 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,1 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

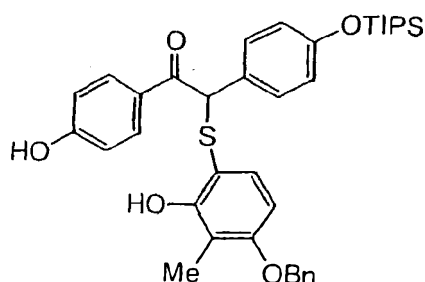
20. példa



A 16. példa szerint járunk el, 0,74 g, 1,5 mmól, 12. példa C lépése szerinti bróm-ke-ton alkalmazunk. A kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 7,92 (d, 2H), 7,46-7,1 (m, 5H), 7,18 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

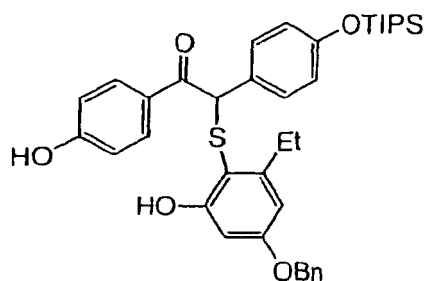
21. példa



A 16. példa szerint járunk el, 0,8 g, 1,57 mmól, 12. példa C lépése szerinti bróm-ketont és az 1. példa szerinti tiofenol-származékot reagáltatjuk, és kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 7,9 (d, 2H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 6,9 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,4 (d, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

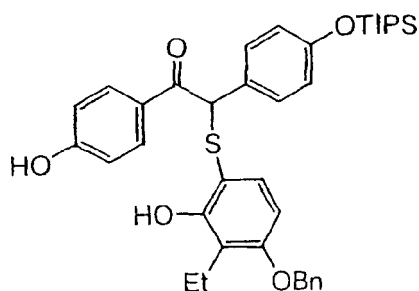
22. példa



A 16. példa szerint járunk el, 0,56 g, 1,1 mmól, 12. példa C lépése szerinti bróm-ketont 0,19 g, 0,73 mmól, 1. példa szerint előállított tiofenol-származékkal reagáltatunk, a kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 7,9 (d, 2H), 7,48-7,3 (m, 5H), 7,16 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 2,6 (q, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H), 1,1 (t, 3H).

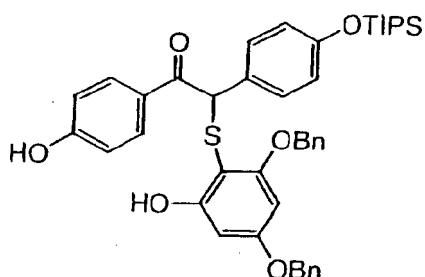
23. példa



A 16. példa szerint járunk el, 2,04 g, 4,33 mmól, 12. példa C lépése szerinti bróm-ketont reagáltatunk az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal, és a kívánt terméket szilikagél kromatográfián kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 7,9 (d, 2H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 2,7 (q, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d & t, 21H).

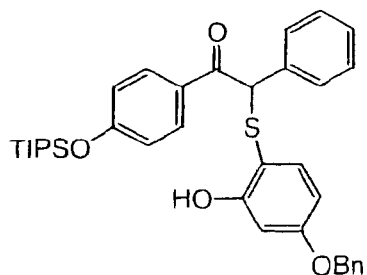
24. példa



A 16. példa szerint járunk el, és a 12. példa C lépése szerint előállított 2,0 g, 4,33 mmól bróm-ketont reagáltatjuk az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal, és a kívánt terméket szilikagél kromatográfián kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 7,8 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,48-7,3 (m, 8H), 7,12 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,76 (2H, d), 6,28 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H):

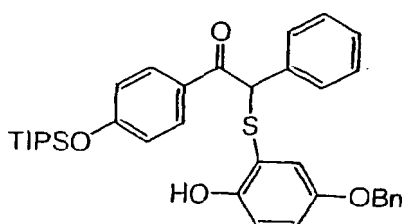
25. példa



A 16. példa szerint járunk el, 1,6 g, 3,51 mmól, 13. példa szerinti bróm-ketont reagáltatunk az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal, a kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,5-7,2 (m, 10H), 7,0 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

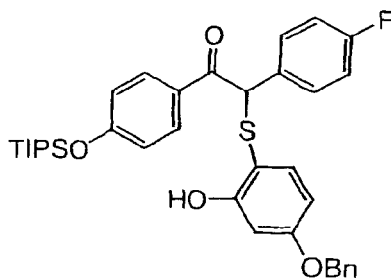
26. példa



A 16. példa szerint járunk el, 2,6 g, 5,82 mmól, 13. példa szerinti bróm-ketonból és az 1. példa szerinti tiofenol-származékból a kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,4-7,2 (m, 10H), 6,94 (d, 2H), 6,84-6,74 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

27. példa

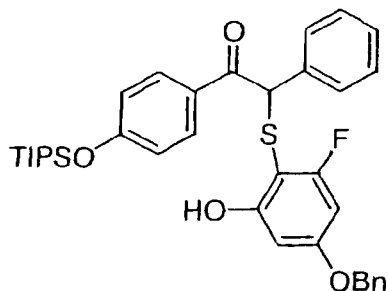


A 16. példa szerint járunk el, a 12. példa C lépése szerinti bróm-ketont az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal reagál-

tatva a kívánt terméket kapjuk szilikagél kromatográfiásan, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,4-7,2 (m, 7H), 7,0 (m, 5H), 6,54 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

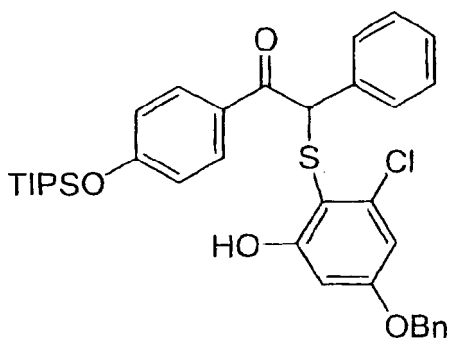
28. példa



A 16. példa szerint járunk el, a 13. példa szerinti brómetont reagáltatjuk az 1. példa szerinti megfelelő tiofenol-származékkal, és a kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,22 (m, 5H), 6,80 (d, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

29. példa

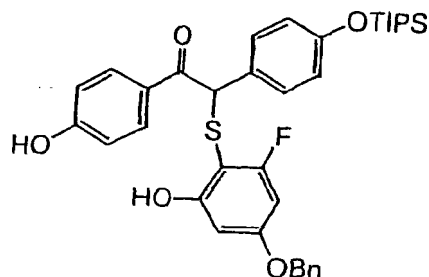


A 16. példa szerint járunk el, a 13. példa szerinti brómetont reagáltatjuk az 1. példa szerinti megfelelő tiofenol-származékkal, és a kívánt terméket szilícium-dioxidon kroma-

tográfiasan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,24 (m, 5H), 6,80 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H).

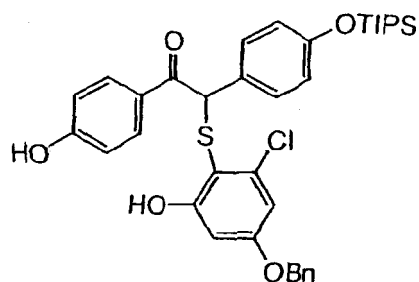
30. példa



A 16. szerint járunk el, a 12. példa szerinti bróm-ketont az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal reagáltatva a kívánt terméket kapjuk szilikagél kromatográfia után, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 6,75 (d, 4H), 6,36 (d, 1H), 6,20 (dd, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H).

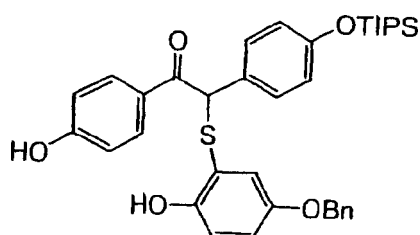
31. példa



A 16. példa szerint járunk el, a 12. példa szerinti bróm-ketont reagáltatjuk az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal, és a kívánt terméket szilikagél kromatográfia után kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H); MS m/z 650 ($\text{M}^+ + 1$).

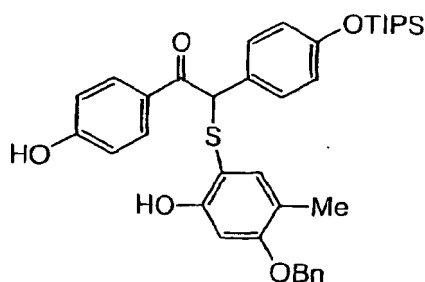
32. példa



A 16. példa szerint el, a 12. példa szerinti bróm-ketont az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal reagáltatjuk, és a kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,20 (d, 2H), 6,80 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H); MS m/z 616 ($\text{M}^+ + 1$).

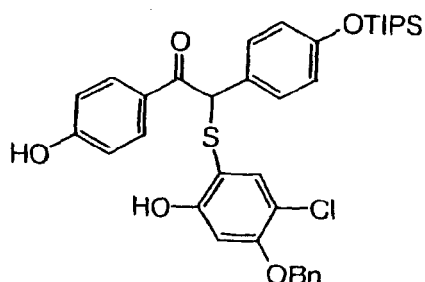
33. példa



A 16. példa szerinti eljárással a 12. példa szerinti bróm-ketont és az 1. példa szerinti tiofenol-származékot reagáltatjuk. A kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,82 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (d, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H); MS m/z 629 ($M^+ + 1$).

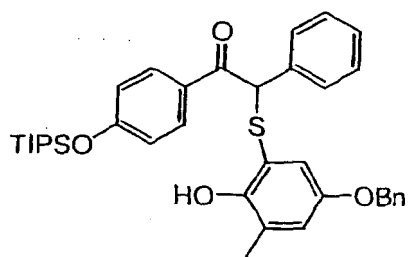
34. példa



A 16. példa szerint járunk el, a 12. példa szerinti brómketont az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal reagáltatjuk, és a kívánt terméket szilikagél kromatográfiásan kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H); MS m/z 650 ($M^+ + 1$).

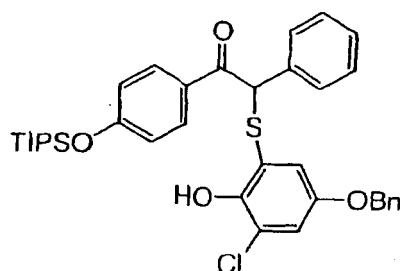
35. példa



A 16. példa szerint járunk el, a 12. példa szerinti brómketonból és az 1. példa szerinti tiofenol-származékból a kívánt terméket kapjuk szilikagél kromatográfiás tisztítás után, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,82 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,24 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H).

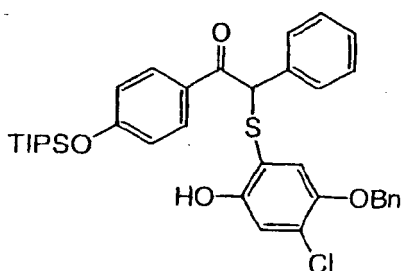
36. példa



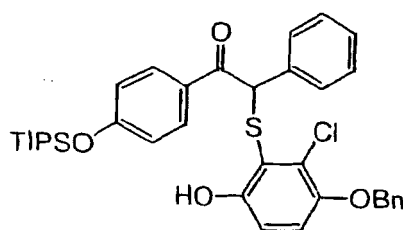
A 16. példa szerint járunk el, a 13. példa szerinti brómketont reagáltatjuk az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal, és a kívánt terméket szilikagél kromatográfiás tisztítás után kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,25 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H).

37. példa



I



II

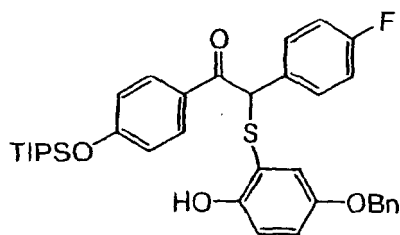
A 16. példa szerint járunk el, a 13. példa szerinti brómketonból az 1. példa szerint előállított két tiofenol-származék elegyével reagáltatva az (I) és (II) képletű kívánt terméket kap-

juk szilikagél kromatográfiás tisztítás után, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

(I): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,80 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,25 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H).

(II): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,80 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,25 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H).

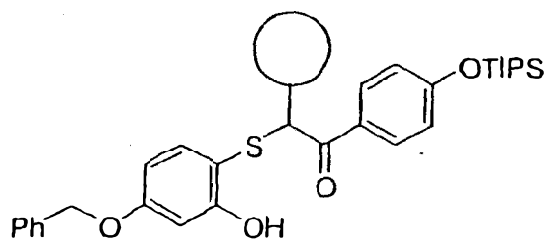
38. példa



A 16. példa szerint járunk el, a 12. példa szerinti brómetont reagáltatjuk az 1. példa szerinti tiofenol-származékkal, és a kívánt terméket szilikagél kromatográfiás tisztítás után kapjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,80 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,86 (d, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H).

39. példa

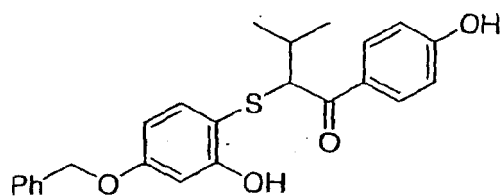


A 10. példa szerint előállított bromidokból és a megfelelő 1. példa szerinti merkaptánból a 16. példa szerinti eljárással a következő vegyületeket állítjuk elő:

ciklohexil-származék: kromatográfiásan metilén-klorid és hexán 3:1 arányú elegyével eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm (δ): 1,12 (d, 18H), 1,11-2,34 (m, 15H), 4,19 (d, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,86 (m, 3H), 7,25-7,72 (m, 7H);

ciklopentil-származék: kromatográfiásan metilén-klorid és hexán 2:1 arányú elegyével eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm (δ): 1,12 (d, 18H), 1,28-2,49 (m, 12H), 4,18 (d, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,45-7,77 (m, 12H).

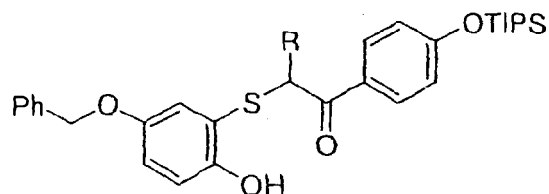
40. példa



A 11. példa szerinti bromidot használjuk és az 1. példa szerint merkaptánt, és a 9. példa szerinti eljárással a kívánt terméket sárga olaj formájában, 77 %-os termeléssel kapjuk szilikagéles kromatográfia után, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,00 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 2,30 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,41-7,72 (m, 12H), 8,02 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H); MS m/z 409 (M^+).

41. példa



A 10. példa szerinti bromidokat és a megfelelő 1. példa szerinti merkaptánt használjuk, a 16. példa szerinti eljárással a következő vegyületeket állítjuk elő:

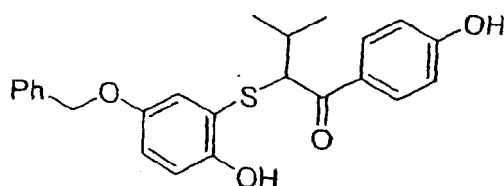
ciklohexil-származék: metilén-klorid és hexán 3:1 arányú elegyével eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,12 (d, 18H), 1,11-2,3 (m, 15H), 4,24 (d, 1H), 4,89 (m, 2H), 6,8-7,6 (m, 12H);

ciklopentil-származék: metilén-klorid és hexán 2:1 arányú elegyével eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,12 (d, 18H), 1,26-2,12 (m, 11H), 2,5 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,9 (m, 2H), 6,8-7,69 (m, 12H);

4-piridil-származék: sárga olajként izolálva, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,12 (d, 18H), 1,28 (m, 3H), 4,84 (q, 2H), 4,88 (s, 1H), 5,63 (s, 1H) és 6,69-8,50 (m, 16H);

3-piridil-származék: sárga olaj formájában izoláljuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm(δ): 1,12 (d, 18H), 1,28 (m, 3H), 4,84 (q, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,79 (s, 1H) és 6,70-8,50 (m, 16H).

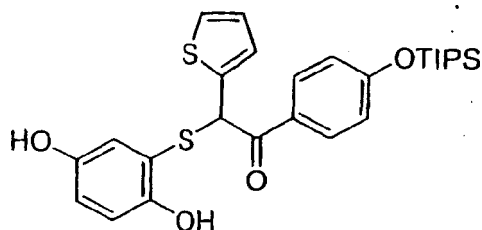
42. példa



A 11. példa szerinti bromidot és a megfelelő 1. példa szerinti merkaptánt használjuk, és a 16. példa szerinti eljárással a kívánt terméket sárga olaj formájában kapjuk szilikagél kromatográfia után, 30 % etil-acetát/hexán elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,02 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 2,34 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,90 (q, 2H), 6,25 (bs, 1H), 6,79-7,70 (m, 12H).

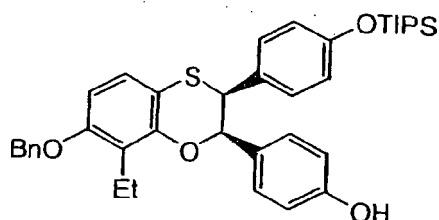
43. példa



A 10. példa szerinti bromidot és Burton és tsai, J. Chem. Soc., 1952, 2193 szerint előállított merkaptó-kinolt a 16. példa szerint reagáltatjuk, és a kívánt terméket narancsos-piros olaj formájában kapjuk szilikagél kromatográfiás tisztítás után, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm(δ): 1,10 (d, 18H), 1,27 (m, 3H), 6,00 (s, 1H) és 6,76-7,89 (m, 10H); MS m/z 515 (M^+).

44. példa

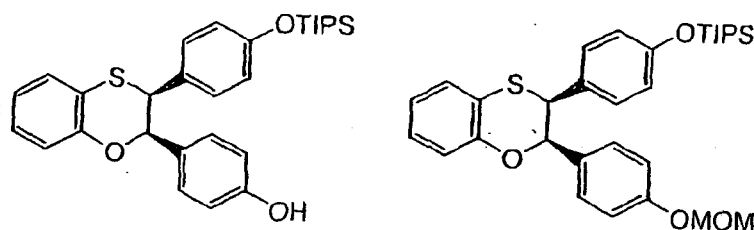


0,1 g, 0,16 mmól, 22. példa szerint előállított tio-ketont kb. 0,04 mól diklór-metánban egy lombikba töltünk, lassan hozzáadunk 2x0,062 ml, 10 ekvivalens trifluor-ecetsavat nitrogén-áramban szobahőmérsékleten. A kevert reakcióelegyhez lassan 2x0,05 ml, 4 ekvivalens trietil-szilánt adagolunk, ameddig a kiindulási anyag el nem fogy (kb. 5-6 óra TLC szerint). A reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát és jeges víz elegyébe

öntjük, 10 percig keverjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot 2x50 ml telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepárolva világossárga olajat kapunk, melyet gyorskromatográfiásan tisztítunk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével eluálva a kívánt vegyületet olaj formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,44 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 5,51 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,74 (széles, 1H), 4,32 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,77 (qd, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,08 (d, 18H), 1,1 (m, 3H); MS m/z 628,5 ($M^+ + 1$).

45. példa



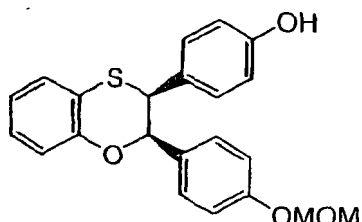
A 44. példa szerinti eljárással MOM védőcsoport nélküli kívánt dihidrobenzoxatiint izolálunk szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 10 % etil-acetát/hexán elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,2-6,98 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,66 (két d, 4H), 5,5 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,33 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H); MS m/z 515 ($M^+ + 23$).

Az MOM védőcsoportot tartalmazó másik dihidrobenzoxatiint szintén izoláljuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,2-6,6 (m, 8H), 6,78 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 5,5 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

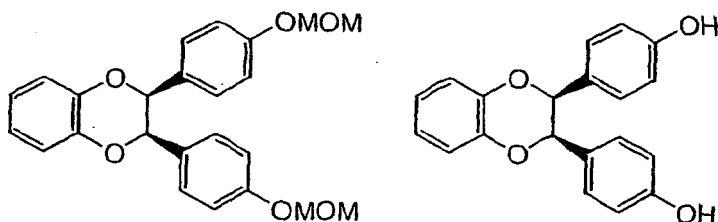
46. példa



A 71. példa C lépése szerinti eljárással a 45. példa szerinti dihidrobenzoxatiint deszililezve a kívánt terméket kapjuk.

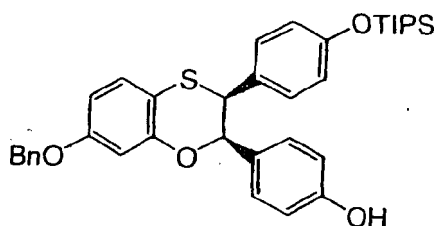
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,2-6,96 (m, 4H), 6,92 (két d, 4H), 6,82 (d, 2H), 6,6 (d, 2H), 5,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,68 (széles s, 1H), 4,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H).

47. példa



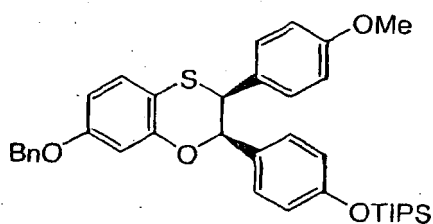
A 17. példa szerinti ketont átalakítjuk a kívánt terméké a 44. példa szerinti eljárással, azzal a különbséggel, hogy 5 ekvivalens TFA-t és 2 ekvivalens Et_3SiH -t használunk, hogy a reakció befejeződjön. Az MOM csoportot enyhén savas kezeléssel, 2N sósavval 75 °C-on eltávolítva a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,0 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 5,38 (s, 2H); MS m/z 343 ($\text{M}^+ + 23$).

48. példa

A 18. példa szerinti ketont átalakítjuk a dihidrobenzoxatiinné a 44. példa szerinti eljárással, azzal a különbséggel, hogy 20 ekvivalens TFA-t és 15 ekvivalens Et_3SiH -t használunk, hogy a reakció befejeződjön. A kívánt terméket szilikagélen kromatográfiás tisztítás után izoláljuk, 10 % etil-acetát/hexán eluáló szert alkalmazva.

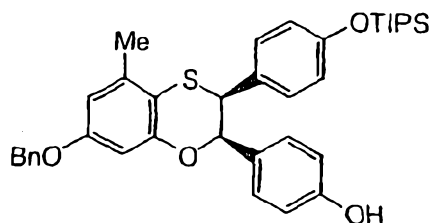
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,34 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,7 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,68 (két d, 4H), 5,5 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,04 (széles q, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,3 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H); MS m/z 515 ($\text{M}^+ + 23$).

49. példa

A 19. példa szerint előállított ketont átalakítjuk a 44. példa szerinti eljárással dihidrobenzoxatiinné, azzal a különbséggel, hogy a reakciót -10°C -on 48 órát 20 ekvivalens TFA és 2 ekvivalens Et_3SiH jelenlétében végezzük. 20 % visszanyert kiindulási anyagot tartalmazó kívánt terméket izolálunk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 10 % etil-acetát/hexán eluáló szert alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,1-6,6 (m, 11H), 5,54 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,06 (dd, 2H), 4,32 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

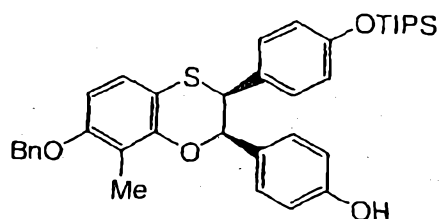
50. példa



A 44. példa szerinti eljárással a 20. példa szerinti ketonszármazékot használjuk, a kívánt terméket szilikagél kromatográfiás tisztítás után kapjuk, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexán eluáló szert alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,46-7,32 (m, 5H), 6,84 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,66 (két d, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,3 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,35 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

51. példa

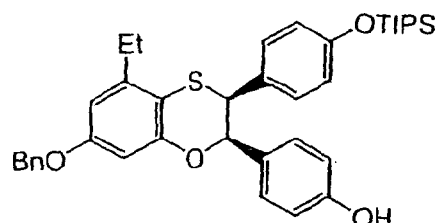


A 44. példa szerinti eljárással a 21. példa szerinti ketonszármazékból a kívánt terméket kapjuk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítással, 5 % etil-acetát/hexán eluáló szert alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,6 (m, 5H), 5,51 (d, $J = 2,2$

Hz, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,8 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

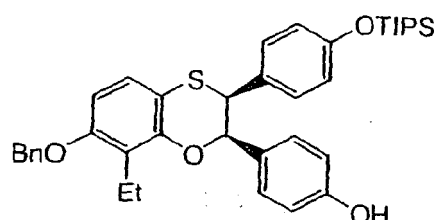
52. példa



A 44. példa szerinti eljárással a 22. példa szerinti ketonszármazékból a kívánt terméket kapjuk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetát/hexán eluáló szert alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,85 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,66 (m, 5H), 6,56 (d, 1H), 5,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,04 (széles q, 2H), 4,74 (széles s, 1H), 4,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,64 (q, 2H), 1,3 (t, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

53. példa

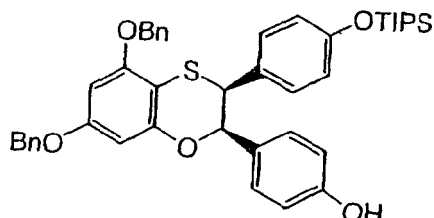


A 44. példa szerinti eljárással a 23. példa szerinti ketonszármazékból a kívánt terméket kapjuk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetát/hexán eluáló szert alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,7-6,6 (három d, 5H), 5,5 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,74 (széles s, 1H), 4,32 (d, $J = 2,4$

Hz, 1H), 2,79 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d & t, 21H); MS m/z 628,5 ($M^+ + 1$).

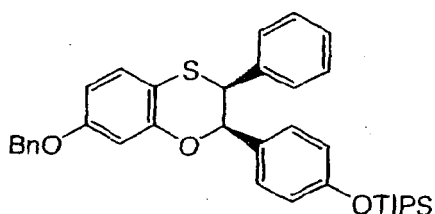
54. példa



A 44. példa szerinti eljárással a 24. példa szerinti ketonszármazékból a kívánt terméket kapjuk szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetát/hexán eluáló szer alkalmazásával.

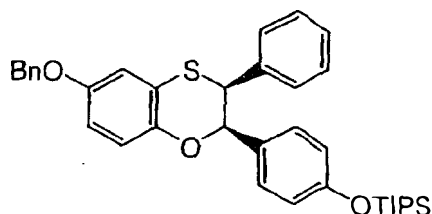
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 10H), 6,84 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,66 (két d, 4H), 6,38 (s, 2H), 5,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,0 (q, 2H), 4,76 (széles s, 1H), 4,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

55. példa



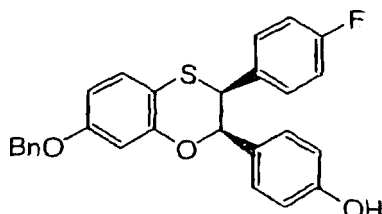
A 44. példa szerinti eljárással a 25. példa szerint kapott ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,32 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 4H), 6,9-6,82 (m, 4H), 6,76-6,7 (m, 4H), 5,56 (d, 1H), 5,06 (széles q, 2H), 4,36 (d, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

56. példa

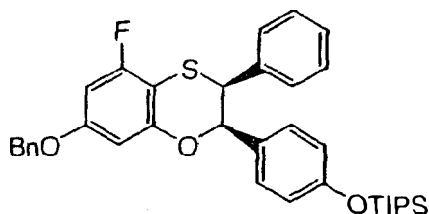
A 44. példa szerinti eljárással, azzal a különbséggel, hogy a reakciót 0 °C-on 3 órát végezzük és 1,7 g, 2,83 mmól, 26. példa szerinti ketonszármazékot használunk, a kívánt terméket állítjuk elő szilikagélen végezett kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,34 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,9-6,82 (m, 5H), 6,4 (m, 3H), 5,48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,36 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

57. példa

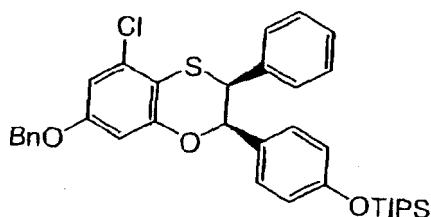
A 44. példa szerinti eljárással a 27. példa szerint kapott ketonszármazékból állítjuk elő a kívánt terméket, amelyet deszililezünk a 71. példa C lépése szerinti eljárással. A kívánt terméket olajként kapjuk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 15 % eti-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,32 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 6,9-6,8 (m, 6H), 6,73-6,7 (m, 4H), 5,52 (d, 1H), 5,04 (széles q, 2H), 4,34 (d, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

58. példa

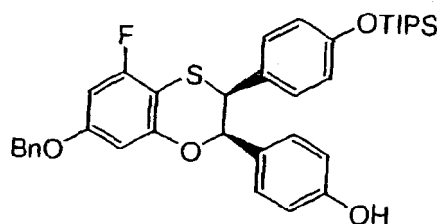
A 44. példa szerinti eljárással a 28. példa szerinti ketonszármazékot használjuk, és a kívánt terméket kapjuk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,22-7,10 (m, 3H), 6,90-6,80 (2d, 4H), 6,75 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 5,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

59. példa

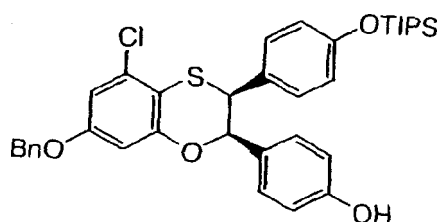
A 44. példa szerinti eljárással a 29. példa szerinti ketonszármazékból kapjuk szilikagéles kromatográfiás tisztítás után a kívánt terméket, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,22-7,10 (m, 3H), 6,90-6,80 (2d, 4H), 6,73 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 5,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

60. példa

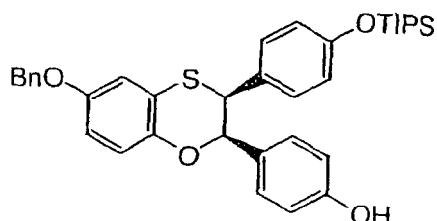
A 44. példa szerinti eljárással a 30. példa szerinti ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,82 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,46 (d, 2H), 5,44 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,02 (d, 2H), 4,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,10 (d, 18H); MS m/z 618 ($\text{M}^+ + 1$).

61. példa

A 44. példa szerinti eljárással és a 31. példa szerinti ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

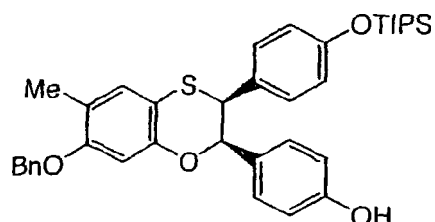
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 5,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H); MS m/z 634 ($\text{M}^+ + 1$).

62. példa

A 44. példa szerinti eljárással a 32. példa szerinti ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,94 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,74 (dd, 2H), 6,65 (m, 4H), 5,43 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

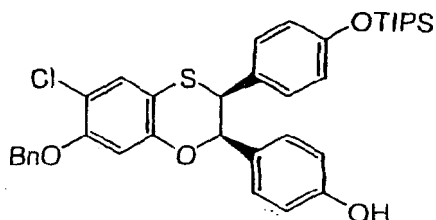
63. példa



A 44. példa szerinti eljárással a 33. példa szerinti ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,43 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

64. példa

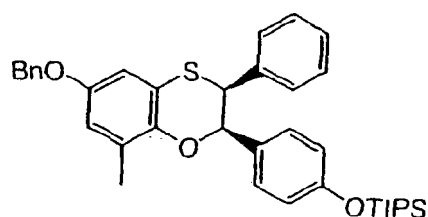


A 44. példa szerinti eljárással a 34. példa szerinti ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

matográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,64 (m, 4H), 5,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

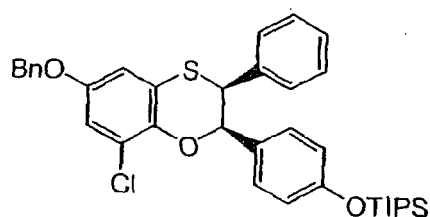
65. példa



A 44. példa szerinti eljárással a 35. példa szerinti ketonszármazékból a kívánt terméket kapjuk szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,05-7,20 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

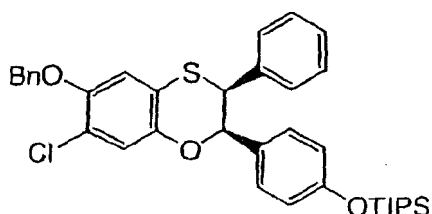
66. példa



A 44. példa szerinti eljárással a 36. példa szerinti ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

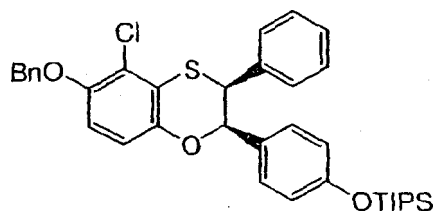
67. példa



A 44. példa szerinti eljárással a 37(I) példa szerinti ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,55 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,88 (d, 2H), 6,84 (d, 3H), 6,78 (d, 2H), 5,46 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,39 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

68. példa

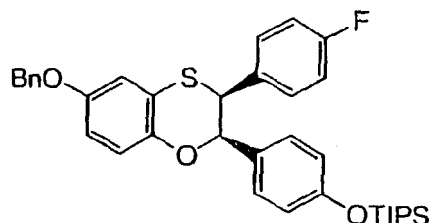


A 44. példa szerinti eljárással a 37(II) példa szerinti ketonszármazékból kapjuk szilikagéles kromatográfiás tisztítás után a kívánt terméket, 5 % etil-acetát/hexán eluáló szerrel eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,55 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,80-6,90 (m, 4H), 6,78 (d, 2H),

6,76 (d, 2H), 5,42 (d, J (2,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

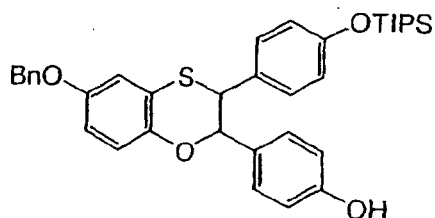
69. példa



A 44. példa szerinti eljárással a 38. példa szerinti ketonszármazékból kapjuk a kívánt terméket szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, 5 % etil-acetát/hexán eluáló szerrel eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,36-7,50 (m, 5H), 6,96 (d, 2H), 6,80-6,90 (m, 4H), 6,70-6,78 (m, 5H), 5,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

70. példa



képletű vegyület királis elválasztása

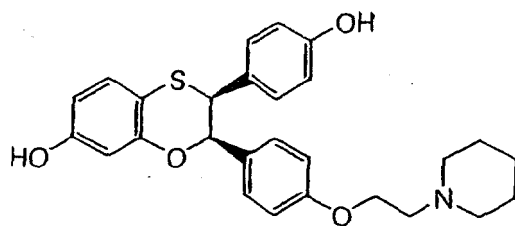
A 62. példa szerint kapott racém dihidrobenzoxatiin mindegyik enantiomerjét királis kromatográfiásan kapjuk Chiralpak AD oszlopon, 30 %-os izopropanol/hexánnal eluálva.

A gyorsan mozgó izomer: $[\alpha]_D = +18,44^\circ$ ($c=0,725$, MeOH).

A lassan mozgó izomer: $[\alpha]_D = -18,85^\circ$ ($c=0,74$, MeOH).

71. példa

Tiinek általános előállítása



A lépés

Felhasználás előtt azeotrop módszerrel szárított, 60 mg, 0,1 mmól 48. példa szerint kapott dihidrobenzoxatiin, 157 mg, 0,6 mmól trifenil-foszfín és 0,08 ml, 0,6 mmól 1-piperidin-etanol 4 ml vízmentes THF-es kevert oldatához 0 °C-on hozzácsepegtetünk 0,2 óra alatt 0,118 ml, 0,6 mmól diizopropilazodikarboxilátot (DIAD). A kapott halványsárga oldatot szobahőmérsékleten 2-3 órát keverjük. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot gyorskromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyével, majd 2-3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva kapjuk a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,34 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,78-6,64 (m, 8H), 5,5 (d, 1H), 5,01 (széles q, 2H), 4,3 (d, 1H), 4,2 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H); MS m/z 712,4 ($M^+ + 1$).

B lépés

71 mg, 0,098 mmól, A lépésben kapott addukt 2 ml etanol/etil-acetát/víz 7:2:1 arányú elegyével képezett kevert oldatához 13 mg, 1,2 ekvivalens palládium-feketét és 62 mg, 10 ekvivalens ammónium-formiátot adunk. A kapott elegyet 80 °C-on melegítjük és TLC-vel követjük nyomon. 3 óra múlva az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, celitbetétén keresztül leszűrjük a katalizátor eltávolítására, és a szűrletet vízzel és etil-acetáttal

kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepárolva a kívánt terméket kapjuk.

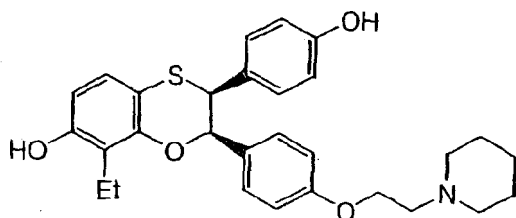
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,01 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,66 (két d, 4H), 6,54 (dd, 1H), 6,5 (d, 1H), 5,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

C lépés

A B lépésben kapott debenzilezett termék és 10 ekvivalens HOAc THF-fel képezett kevert oldatához 3 ekvivalens tetrabutilammónium-fluorid THF-es oldatát adagoljuk szobahőmérsékleten. A kapott oldatot 2 órát keverjük szobahőmérsékleten, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonátba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 5-7 % metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluálva a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,95 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,47 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,1 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,65 (széles s, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,5 (m, 2H).

72. példa



A lépés

A 71. példa A lépése szerint járunk el, az 53. példa szerint kapott dihidrobenzoxatiint 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,98 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,74 (két d, 4H), 6,65 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,5 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (m, 21H).

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti módon debenzilezzük, és a kívánt terméket kapjuk.

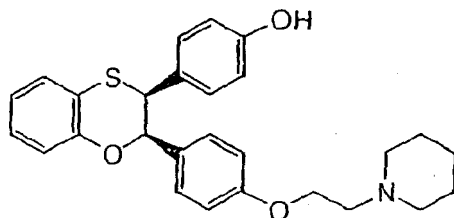
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,92 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,72 (d & d, 4H), 6,62 (d, 2H), 6,5 (d, 1H), 5,5 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,3 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,1 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,58 (széles s, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,2 (m, 3H), 1,09 (d & m, 21H).

C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,0 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,47 (d, 3H), 5,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,1 (t, 3H); MS m/z 493,2 ($\text{M}^+ + 1$).

73. példa



A lépés

A 45. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa A lépése szerinti módszerrel 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

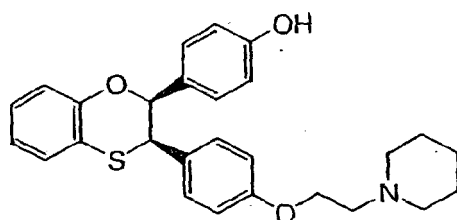
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,14-6,92 (m, 4H), 6,8 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 5,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,1 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa C lépése szerint deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,14-6,92 (m, 4H), 6,06 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 5,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,58 (széles s, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 450,2 ($M^+ + 1$).

74. példa



A lépés

A 46. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a terméket olaj formájában kapjuk.

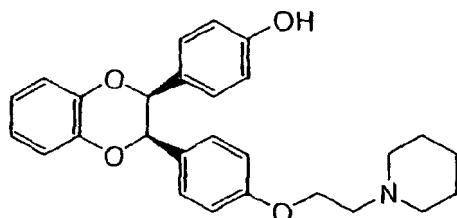
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,14-6,94 (m, 4H), 6,96 (d, 2H), 6,84 (két d, 4H), 6,66 (d, 2H), 5,5 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,5 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,48 (m, 2H); MS m/z 495,2 ($\text{M}^+ + 1$).

B lépés

Az A lépés szerinti 10 mg, 0,02 mmól adduktumot 10 ekvivalens trifluor-ecetsavval és 6 ekvivalens metanollal diklórmetánban szobahőmérsékleten kezelve a védőcsoportot eltávolítjuk, és így a kívánt terméket kapjuk.

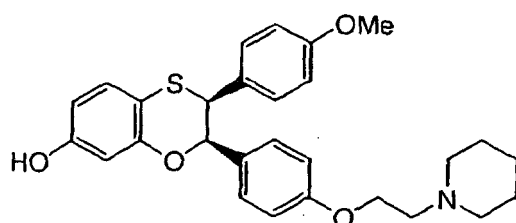
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,14-6,92 (m, 4H), 6,84 (két d, 4H), 6,66 (d, 2H), 6,6 (d, 2H), 5,45 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 450,2 ($\text{M}^+ + 1$).

75. példa



A 47. példa szerinti dioxánszármazékot a 71. példa A lépése szerint 1-piperidin-etanollal kondenzálva kapjuk a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,04 (d, 2H), 6,98-6,84 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 5,36 (d, 1H), 5,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,8 8m, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 432 (M^+).

76. példa**A lépés**

A 49. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,68 (m, 6H), 5,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

B lépés

Az A lépés szerinti deszililezett terméket a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,66 (m, 4H), 5,52 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H).

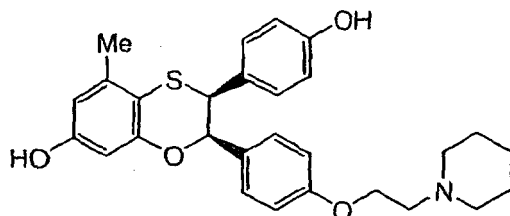
C lépés

A B lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerint debenzilezve a terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,96 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,63 (d, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,5 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,08

(t, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,59 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,48 (m, 2H); MS m/z 479,4 ($M^+ + 1$).

77. példa



A lépés

Az 50. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,83 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,5 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,42 (széles s, 1H), 4,3 (széles s, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerint debenzilezzük.

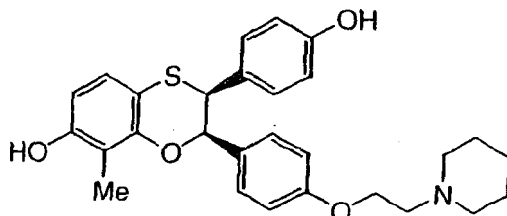
C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,94 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 6,4 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,4 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H),

2,6 (széles s, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,64 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 479,2 ($M^+ + 1$).

78. példa



A lépés

Az 51. példa szerint kapott dihidrobenzoxatiint a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket kapjuk.

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket olaj formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,9 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,73 (m, 4H), 6,62 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,1 (széles s, 2H), 2,8 (széles t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 2,2 (s, 3H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

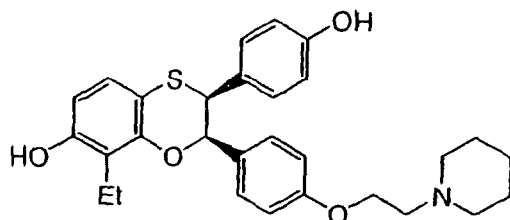
C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,02 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,47 (két d, 3H), 5,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,38

(d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,1 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 2,1 (s, 3H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 479,2 ($M^+ + 1$).

79. példa



A lépés

Az 53. példa szerinti dihidrobenzoxatiint 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk a 71. példa A lépése szerinti eljárással. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt kondenzált terméket kapjuk.

B lépés

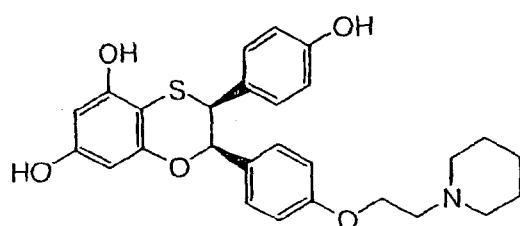
Az A lépés szerinti terméket a 71. példa B lépése szerint debenzilezzük.

C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk szilikagélen végzett kromatográfia után, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,94 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,7 (2H, d), 6,48 (d, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,3 (d, 1H), 5,44 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,4 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,62 (széles s, 4H), 2,6 (q, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,2 (t, 3H); MS m/z 493,2 ($M^+ + 1$).

80. példa



A lépés

Az 54. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 10H), 6,86 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,38 (s, 2H), 5,48 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,02 (q, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

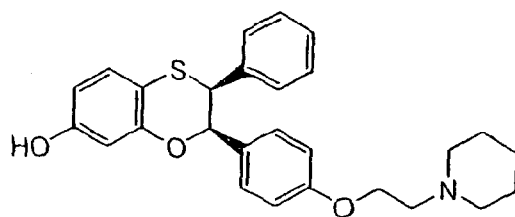
B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket olaj formájában kapjuk.

C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,94 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,5 (d, 2H), 6,06 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 482,2 ($\text{M}^+ + 1$).

81. példa

A lépés

Az 55. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,48-7,32 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 4H), 6,94-6,84 (két d, 4H), 6,7 (m, 4H), 5,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,04 (széles q, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

B lépés

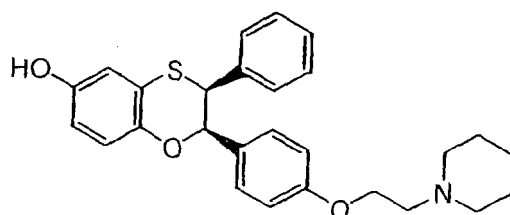
Az A lépés szerinti deszililezett terméket a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluáljuk. A kívánt adduktumot kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,32 (m, 5H), 7,2-7,04 (m, 4H), 6,94-6,86 (m, 4H), 6,76-6,66 (m, 4H), 5,54 (széles s, 1H), 5,04 (széles s, 2H), 4,38 (széles s, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,42 (m, 2H).

C lépés

A B példa szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezve a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,2-7,14 (m, 3H), 6,94 (m, 3H), 6,9 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,53 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 1,78 (t, 2H), 2,58 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 449,2 ($M^+ + 1$).

82. példa

A lépés

Az 56. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (d, 2H), 5,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); MS m/z 428,2 ($\text{M}^+ + 1$).

B lépés

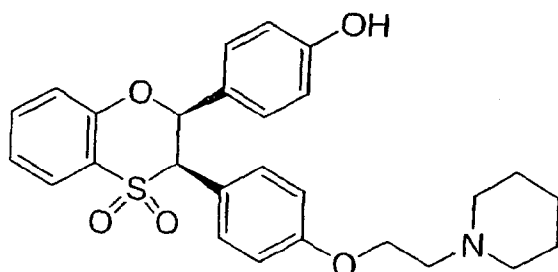
Az A lépés szerinti deszililezett terméket 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk a 71. példa A lépése szerinti eljárással. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

C lépés

A B lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerint debenzilezve a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,14-7,02 (m, 3H), 6,92 (m, 4H), 6,8 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,42 (széles s, 1H), 4,45 (széles s, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 449,2 ($\text{M}^+ + 1$).

83. példa



A lépés

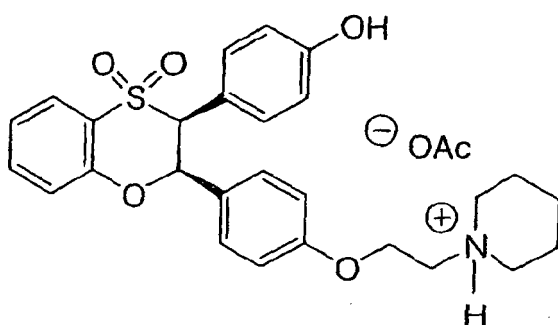
30 mg, 0,061 mmól, 74. példa A lépése szerint előállított dihidrobenzoxatiin jól kevert oldatához 5 ekvivalens meta-klór-perbenzoesav (m-CPBA) metilén-kloridos oldatát adjuk 0 °C-on. A jeges fürdőt eltávolítjuk, az elegyet szobahőmérsékleten 3 órát keverjük. A reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-szulfid oldattal befagyasztjuk, és még 30 percig keverjük. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves fázist telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. A kapott maradékot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,82 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,84 (d, 1H), 4,2 (széles t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 1,6 (m, 2H).

B lépés

A MOM védőcsoportot a 74. példa B lépése szerinti eljárással eltávolítjuk. A kívánt terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítva izoláljuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluáljuk.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,82 (dd, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,06 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H); MS m/z 481,1 (M⁺ +1).

84. példa**A lépés**

60 mg, 73. példa A lépése szerint előállított dihidrobenzoxatiin jól kevert oldatához 0 °C-on 5 ekvivalenst m-CPBA diklór-metános oldatát adjuk. A jeges fürdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órát keverjük. Telített nátrium-hidrogén-szulfid oldattal és telített nátrium-hidrogén-karbonáttal az elegyet befagyasztjuk, és még 30 percig keverjük. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert bepárlással eltávolítva olajos maradékot kapunk, melyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk. 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a tiszta terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,85 (dd, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,22 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H); MS m/z 637 ($\text{M}^+ + 23$).

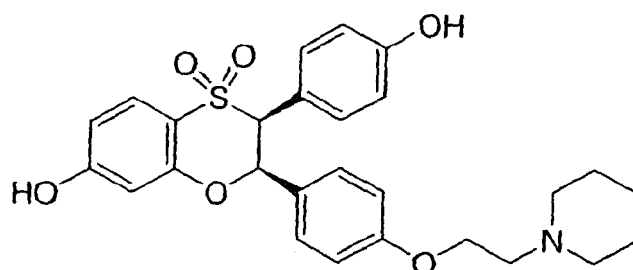
B lépés

A szilil-védőcsoportot a 71. példa C lépése szerinti eljárást követve eltávolítjuk. A kívánt terméket szilikagélen kromatográ-

fiásan tisztítva izoláljuk, 5 % metanolt tartalmazó diklórmetánnal eluáljuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,81 (dd, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,82 (két d, 4H), 6,6 (d, 2H), 6,28 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,85 (széles s, 4H), 1,7 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

85. példa



A lépés

A 83. példa A lépése szerint járunk el, 20 mg, 0,028 mmól 71. példa A lépés szerint kapott dihidrobenzoxatiint m-CPBA-val oxidáljuk szobahőmérsékleten. A nyersanyagot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,84 (d, 1H), 7,7-7,4 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,76 (két d, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,18 (q, 2H), 4,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

B lépés

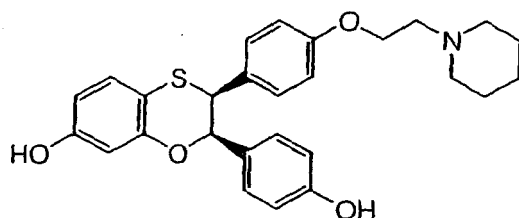
Az A lépés szerinti termék védőcsoportját a 71. példa B lépése szerinti standard eljárással eltávolítjuk, így a debenzilezett terméket kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

C lépés

A szilil-védőcsoportot a 71. példa C lépése szerinti eljárás-sal távolítjuk el. A végterméket szilikagélen végzett kromatog-ráfiásan tisztítva izoláljuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,62 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,84 (két d, 4H), 6,68 (dd, 1H), 6,6 (d, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,1 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 1,64 (M, 4H), 1,5 (M, 2H); MS m/z 496,1 ($\text{M}^+ + 1$).

86. példa



A lépés

100 mg, 0,167 mmól 48. példa szerinti dihidrobenzoxatiin diklór-metános oldatához 0,07 ml trietil-amint és katalitikus mennyiségű N,N-dimetil-amino-piridint (DMAP), valamint 0,034 ml, 2 ekvivalens ecetsavanhidridet adunk szobahőmérsékleten. A kapott elegyet 30 percig keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonátba öntjük. A vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk és vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldó-szert bepárolva olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva kapjuk a terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,48-7,34 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,72-6,67 (m,

4H), 5,56 (d, 1H), 5,06 (széles q, 2H), 4,34 (d, 1H), 2,3 (d, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

B lépés

A szilil-védőcsoportot a 71. példa C lépése szerinti eljárással távolítjuk el. A kívánt terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítva izoláljuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,48-7,34 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,7 (m, 2H), 6,59 (d, 2H), 5,56 (d, 1H), 5,06 (széles q, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 2,2 (s, 3H).

C lépés

80 mg, 0,165 mmól B lépés szerinti deszililezett terméket a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzálunk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,48-7,34 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,7 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 5,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,05 (széles q, 2H), 4,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H); MS m/z 597,3 ($\text{M}^+ + 1$).

D lépés

10 mg, 0,017 mmól előző lépés szerinti adduktum vízmentes THF-es oldatához 4 ekvivalens, 1 mólos szuper-hidrid oldatot adunk THF-ben. A kapott elegyet 2 órát 0 °C-on keverjük, majd hagyjuk 30 percig szobahőmérsékletre hűlni. A reakcióelegyet

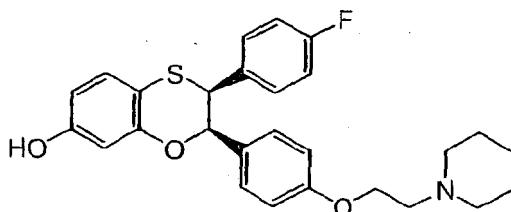
víz és nátrium-hidrogén-karbonát elegyével hidrolizáljuk. A vi-
zes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist elválaszt-
juk, szárítjuk, bepárolva olajat kapunk, melyet a következő lé-
pésben további tisztítás nélkül használunk fel.

E lépés

A D lépés szerinti nyers termék védőcsoportját a 71. példa
B lépése szerinti standard eljárással távolítjuk el, a végtermé-
ket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként 5 %
metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,92 (d, 1H), 6,83 (d,
2H), 6,82 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,42
(d, 1H), 5,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,38 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, 1H),
4,04 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5
(m, 2H); MS m/z 465 ($\text{M}^+ + 1$).

87. példa



A lépés

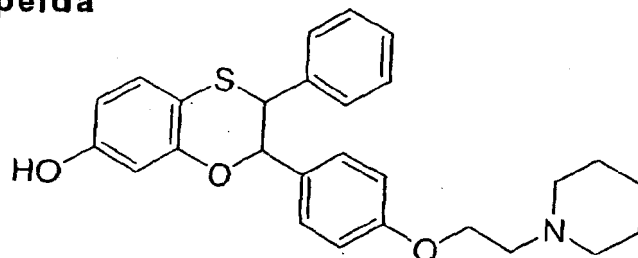
Az 57. példa szerinti deszililezett terméket a 71. példa A
lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk.
Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalma-
zó eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése sze-
rinti eljárással debenzilezzük, a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,98-6,76 (m, 9H), 6,5 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,62 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 466,2 (M^+).

88. példa

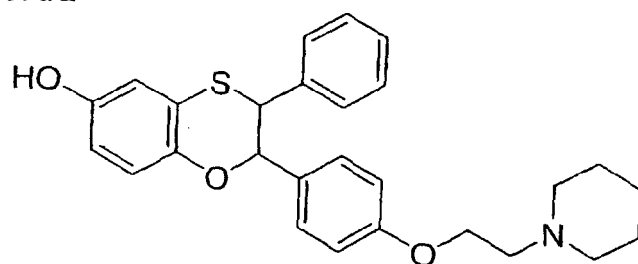


képletű vegyület királis szétválasztása

A 81. példa C lépése szerint kapott racém dihidrobenzoxatiint Chiralpak AD oszlopon királisan kromatografálva rezolváljuk, 20 % etanolt tartalmazó hexánt használunk eluáló szerként. A gyorsan mozgó izomer: $[\alpha]_D = +33,43^\circ$ ($c=1,205$, metanol).

A lassan mozgó izomer: $[\alpha]_D = -34,2^\circ$ ($c=1,09$, metanol).

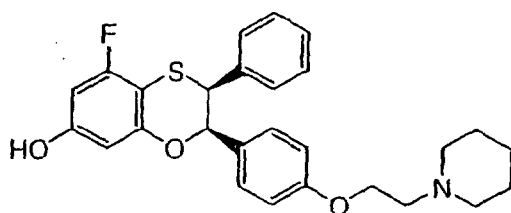
89. példa



képletű vegyület királis szétválasztása

A 82. példa C lépése szerint kapott racém dihidrobenzoxatiint királis kromatográfián Chiralpak AD oszlopon rezolváljuk. 20 % etanolt tartalmazó hexánnal eluáljuk. A gyorsan mozgó izomer: $[\alpha]_D = +32,4^\circ$ ($c=1,36$, metanol).

A lassan mozgó izomer: $[\alpha]_D = -31,3^\circ$ ($c=1,37$, metanol).

90. példa**A lépés**

Az 58. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,85 (2d, 4H), 6,68 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 5,55 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,40 (d, 1H).

B lépés

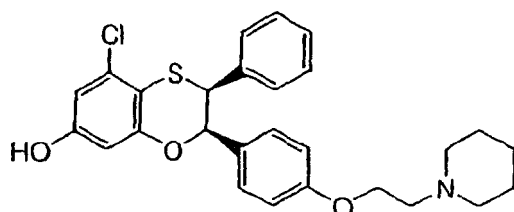
Az A lépés szerinti deszililezett terméket a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

C lépés

80 mg, 0,144 mmól B lépés szerint kapott adduktum, 20 mg palládium-fekete és 5 csepp ecetsav 4 ml etanollal képezett elegyét hidrogéngáz ballon alatt keverjük, és vékonyréteg kromatográfiásan követjük nyomon. 18 óra múlva a reakcióelegyet celitbetéten keresztül leszűrjük a katalizátor eltávolítására, és a szűrletet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat hozzáadásával semlegesítjük, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepárolva a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,20-7,02 (m, 3H), 6,92 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 6,30 (d, 2H), 5,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z ($\text{M}^+ + 1$).

91. példa



A lépés

Az 59. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,42 (d, 1H).

B lépés

Az A lépés szerint kapott deszililezett terméket a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

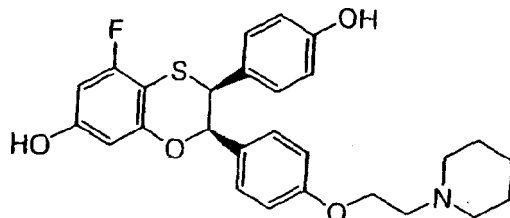
C lépés

A B lépés szerinti adduktumot debenzilezzük a 71. példa B lépése szerinti eljárással, és így a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,14-7,02 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,06 (t,

2H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H);
MS m/z 483 ($M^+ + 1$).

92. példa



A lépés

A 60. példa szerinti dihidrobenzoxatiint 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk a 71. példa A lépése szerinti eljárással. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,80 (d, 2H), 6,70 (2d, 4H), 6,60 (d, 2H), 6,40 (2d, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,90 (d, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

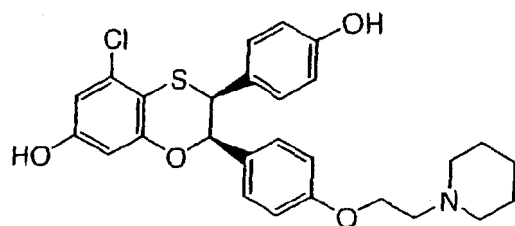
B lépés

Az A lépés szerinti terméket a 71. példa B lépése szerint debenzilezzük.

C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,93 (d, 3H), 6,78 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 6,28 (m, 1H), 5,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (széles s, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 482,2 ($M^+ + 1$).

93. példa**A lépés**

A 61. példa szerint kapott dihidrobenzoxatiin a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal összekapcsoljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,85 (m, 3H), 6,70 (d, 4H), 6,63 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,02 (d, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezve a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,82 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (2d, 4H), 6,62 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 655 ($\text{M}^+ + 1$).

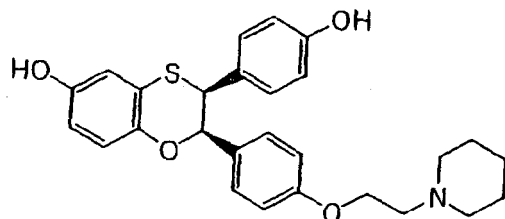
C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,92 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 5,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,07 (t, 2H), 2,78

(t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,48 (m, 2H); MS m/z 499 ($M^+ + 1$).

94. példa



A lépés

A 62. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket kapjuk.

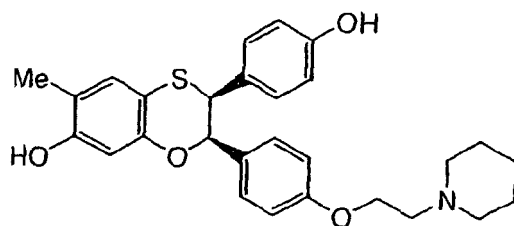
B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük.

C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk, miután szilikagélen kromatográfiásan tisztítottuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 7,04 (d, 2H), 6,90 (dd, 3H), 6,72 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,59 (d, 2H), 6,57 (dd, 1H), 5,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,62 (széles s, 4H), 2,6 (q, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,2 (t, 2H); MS m/z 465 ($M^+ + 1$).

95. példa**A lépés**

A 63. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

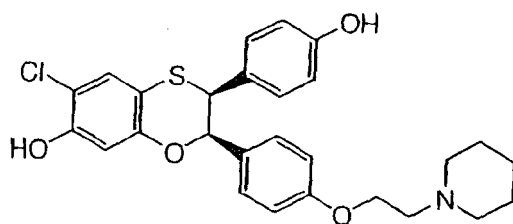
B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük.

C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk, miután szilikagélen kromatográfiásan tisztítottuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 7,00 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,62 (széles s, 4H), 2,6 (q, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,2 (t, 2H); MS m/z 479 ($\text{M}^+ + 1$).

96. példa

A lépés

A 64. példa szerinti dihidrobenzoatiint 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk a 71. példa A lépése szerinti eljárással. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,70 (2d, 4H), 6,63 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,02 (q, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezve a kívánt terméket kapjuk.

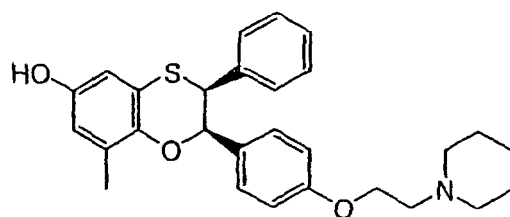
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 7,10 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H).

C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,80 (dd, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 5,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,07 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,48 (m, 2H); MS m/z 499 ($\text{M}^+ + 1$).

97. példa



A példa

A 65. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerint deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 5H), 6,95 (m, 3H), 6,64-6,70 (m, 2H), 5,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

B példa

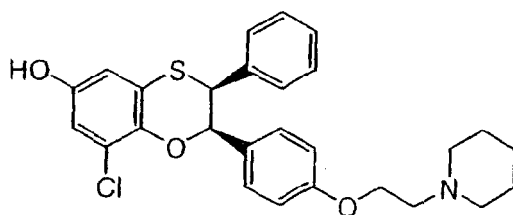
A lépés szerinti deszililezett terméket a 71. példa A lépése szerinti eljárással kondenzáljuk 1-piperidin-etanollal. Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

C lépés

A B lépés szerinti terméket a 71. példa B lépése szerinti eljárással a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,00-7,12 (m, 6H), 6,90 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 463 ($\text{M}^+ + 1$).

98. példa



A lépés

A 66. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

B lépés

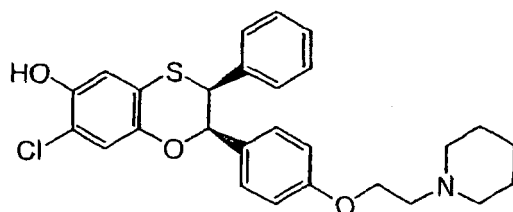
Az A lépés szerint kapott deszililezett terméket a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

C lépés

A B lépés szerint kapott adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük, és a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,05-7,15 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,60 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 483 ($M^+ + 1$).

99. példa



A lépés

A 67. példa szerinti dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,86 (m, 3H), 6,70 (d, 2H), 5,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

B lépés

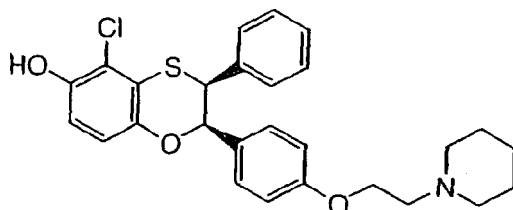
Az A lépés szerint kapott deszililezett terméket 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk a 71. példa A lépése szerinti eljárással. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

C lépés

A B lépés szerint kapott adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük, és a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,05-7,15 (m, 3H), 6,95 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,60 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 483 ($M^+ + 1$).

100. példa



A lépés

A 68. példa szerinti dihidrobenzoxatiin a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,92-6,80 (m, 5H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 5,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

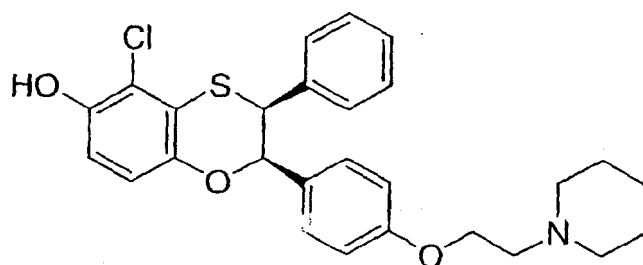
B lépés

Az A lépésben kapott deszililezett terméket a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen végzett kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

C lépés

A B lépés szerint kapott adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük, és a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,05-7,15 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,60 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 5H); MS m/z 483 ($\text{M}^+ + 1$).

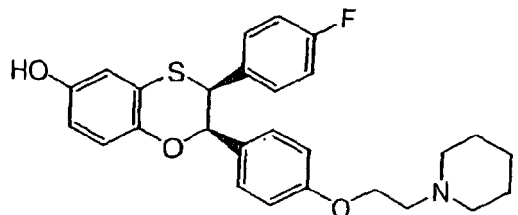
101. példa

képletű vegyület királis szétválasztása

A 100. példa C lépése szerint kapott racém dihidrobenzoxatiint Chiralpak AD oszlopon királis kromatográfián rezolváljuk, 20 % etanolt tartalmazó hexánnal eluálva. A gyorsan mozgó izomer: $[\alpha]_D = +26,09^\circ$ ($c=1,025$, metanol).

A lassan mozgó izomer: $[\alpha]_D = -25,44^\circ$ ($c=0,95$, metanol).

102. példa



A lépés

A 69. példa szerint kapott dihidrobenzoxatiint a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (m, 3H), 6,85 (m, 3H), 6,74 (dd, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,45 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

B lépés

Az A lépés szerint kapott deszililezett terméket 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk a 71. példa A lépése szerinti eljárással. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

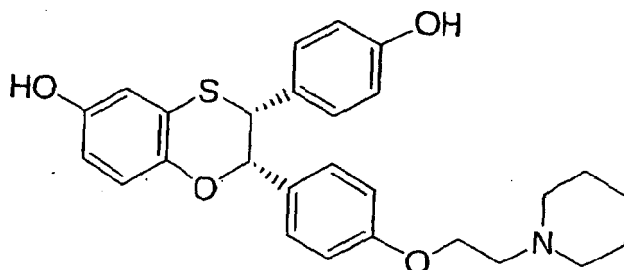
C lépés

A B lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezve a kívánt terméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,98 (d, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,80 (m, 5H), 6,60 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,40 (d, $J = 1,8$

Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,60 (széles s, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H); MS m/z 466 ($M^+ + 1$).

103. példa



képletű (+) izomer királis előállítása

A lépés

A 70. példa szerint kapott, gyorsan mozgó (+) dihidrobenzoxatiint a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidinetanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük.

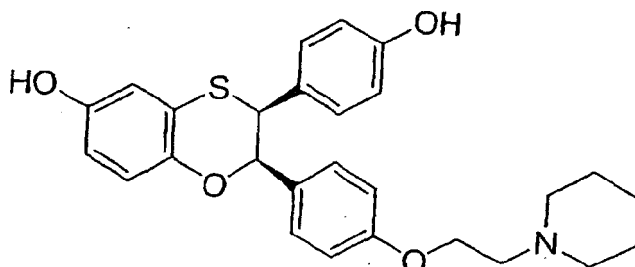
C lépés

A B lépés szerint kapott debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk, miután szilikagélen kromatográfiásan tisztítottuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 6,90 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,62 (széles s, 4H), 2,6 (q, 2H), 1,6

(m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,2 (t, 2H); MS m/z 465 (M+ +1); $[\alpha]_D = +27,68^\circ$ (c=0,49, metanol).

104. példa



képletű (-) izomer királis előállítás

A lépés

A 70. példa szerint kapott, lassan mozgó (-) dihidrobenzoxatiint kondenzáljuk 1-piperidin-etanollal a 71. példa A lépése szerinti eljárással. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumot kapjuk.

B lépés

Az A lépés szerint kapott adduktumot a 71. példa B lépése szerinti eljárással debenzilezzük.

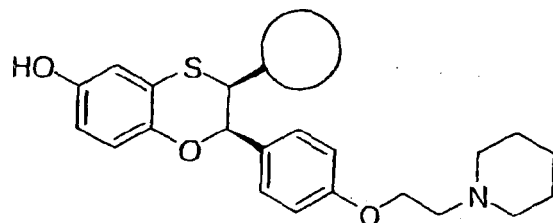
C lépés

A B lépés szerinti debenzilezett terméket a 71. példa C lépése szerinti eljárással deszililezzük. A kívánt terméket szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után fehér szilárd anyag formájában kapjuk, 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6) δ (ppm): 6,90 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,62 (széles s, 4H), 2,6 (q, 2H), 1,6 (m,

4H), 1,45 (m, 2H), 1,2 (t, 2H); MS m/z 465 ($M^+ + 1$); $[\alpha]_D = -26,33^\circ$ ($c=0,515$, metanol).

105. példa



képletű vegyület általános előállítása

A lépés: redukciós ciklizáció

102,2 mg, 0,17 mmól, 41. példa szerint előállított ciklopentil-tio-ke-ton 1 ml diklór-metánnal képezett kevert oldatához -23°C -on nitrogénatmoszférában 68 μl , 0,087 mmól tiszta trifluor-ecetsavat adunk. A kevert reakcióelegyhez -23°C -on lassan 41,4 μl , 0,259 mmól tiszta trimetil-szilánt adagolunk, és a kapott elegyet még 3 órát keverjük. A reakcióelegyet etil-acetát, telített nátrium-hidrogén-karbonát, jég és telített konyhasóoldattal elegyével kirázzuk, a szerves fázist szétválasztjuk, telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél kromatográfiásan tisztítjuk, metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva a cisz-ciklopentil-dihidrobenzoxatiin-származékot kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (d, 18H), 1,26-2,12 (m, 12H), 2,5 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,9 (m, 2H), 6,8-7,69 (m, 12H).

A 41. példa szerint előállított ciklohexilszármazékból kiindulva a fenti eljárással a megfelelő cisz-ciklohexil-benzoxatiint

kapjuk a szilikagéles kromatográfiás tisztítás után, metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (d, 18H), 1,11-1,9 (m, 14H), 3,2 (t, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,66-7,47 (m, 12H).

B lépés: deszililezés

89,6 mg, 0,156 mmól A lépés szerint előállított cisz-ciklopentil-származék 1 ml THF-es kevert oldatához 0 °C-on egymás után 13,3 μl , 0,234 mmól ecetsavat, majd 171 μl , 0,171 mmól 1 moláros tetrabutil-ammónium-fluorid THF-es oldatát adagoljuk. Az elegyet 0 °C-on 0,5 órát keverjük, majd etil-acetát, 2N sósav, jég és telített konyhasóoldat között kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, metilén-klorid és etil-acetát 50:1 arányú elegyével eluálva a fenolos származékot kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32-1,94 (m, 9H), 3,51 (dd, $J = 5,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,67-7,47 (m, 12H).

Az előző példában előállított ciklohexilszármazékból kiindulva a fenti eljárással a megfelelő cisz-ciklohexil-benzoxatiin-fenolt kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,11-1,93 (m, 11H), 3,23 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,66-7,47 (m, 12H).

C lépés: Mitsunobu reakció

56,3 mg, 0,135 mmól, fenti B lépés szerint előállított cisz-ciklopentil-származék, 53,6 μ l, 0,404 mmól 1-piperidin-etanol és 123,5 mg, 0,47 mmól trifenil-foszfin 1 ml vízmentes THF-es kevert oldatához 0 °C-on 87,4 μ l, 0,444 mmól tiszta diizopropil-azo-dikarboxilátot (DIAD) adunk. A jeges vizes fürdőt eltávolítjuk, az elegyet további 6 órát keverjük. Az elegyet etil-acetát, 2N sósav, jég és telített konyhasó oldatával kirázzuk, a szerves fázist elválasztjuk, telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegyével eluálva az adduktumot kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33-2,0 (m, 15H), 2,56 (m, 4H), 2,82 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,51 (dd, $J = 5,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,66-7,46 (m, 12H).

Az előző példában előállított ciklohexilszármazékból kiindulva a fenti eljárással a megfelelő cisz-ciklohexil-benzoxatiin terméket állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,11-1,93 (m, 17H), 2,6 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 3,2 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,2 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,65-7,46 (m, 12H).

D lépés: debenzilezés

36,6 mg, 0,0069 mmól, fenti C lépés szerint előállított cisz-ciklopentil-származék, 14,7 mg, 0,014 mmól palládium-fekete és 87,1 mg, 0,138 mmól ammónium-formiát 2 ml etanol-etil-acetát-víz 7:2:1 arányú kevert elegyét 80 °C-on 2 óra hosszat melegítjük. Az elegyet celiten keresztül leszűrjük, etil-acetáttal mossuk, és a szűrletet etil-acetát, telített nátrium-hidrogén-karbonát

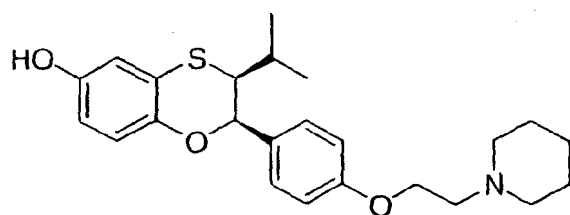
és telített konyhasóoldat elegyével kirázzuk, a szerves fázist elválasztjuk, telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegyével eluálva a végterméket kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33-2,0 (m, 15H), 2,6 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 3,48 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 5,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,63 (d, 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H) és 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

Az előző példában előállított ciklohexilszármazékból a fenti eljárás felhasználásával a megfelelő cisz-ciklohexil-benzoxatiin adduktumot állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,00-1,90 (m, 18H), 2,6 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,19 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 5,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H) és 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); MS m/z 454 (M^+).

106. példa



A lépés: redukciós ciklizáció

0,0208 g, 0,049 mmól, 42. példa szerint előállított izopropil adduktumból kiindulva a 105. példa A lépése szerinti eljárást követjük. A nyers terméket 6 óra 20 perc múlva -23 °C-on izoláljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 30 % etil-

acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt terméket sárga olaj formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,95 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,95 (m, 1H), 3,30 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,42 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,66-7,47 (m, 12H).

B lépés: Mitsunobu reakció

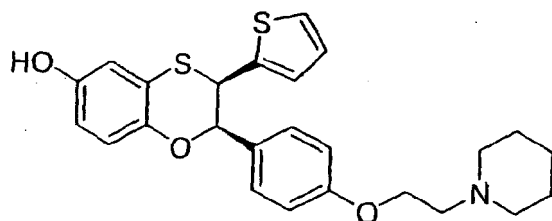
A fenti A lépés szerint előállított dihidrobenzoxatiint a 105. példa C lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk, azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyet lassan hagyjuk felmelegedni 0°C -ről szobahőmérsékletre, 3,5 órán keresztül. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva halványsárga olaj formájában kapjuk a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,95 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,50-1,68 (m, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,86 (t, 2H), 3,30 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 4,20 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,42 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,66-7,49 (m, 12H).

C lépés debenzilezés

A fenti B lépésben előállított vegyületből kiindulva a 105. példa D lépése szerinti eljárással a megfelelő cisz-izopropilbenzoxatiin adduktot állítjuk elő, szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,95 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,50-1,68 (m, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,86 (t, 2H), 3,26 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,20 (t, 2H), 5,37 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,65 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H) és 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); MS m/z 414 (M^+).

107. példa**A lépés: redukciós ciklizáció**

0,0208 g, 0,49 mmól, 43. példa szerinti 2-tiofén adduktumból indulunk ki, és enyhén módosítjuk a 105. példa A lépése szerinti eljárást. A nyers terméket 0 °C-tól szobahőmérsékletig terjedően 1 óra 40 percig történő keverés után izoláljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 30 % etanolt tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt terméket kapjuk piros olaj formájában.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,11 (d, 18H), 1,24 (m, 3H), 4,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,60-7,12 (m, 10H).

B lépés: MOM-mel való védelem

0,0629 g, 0,13 mmól, A lépésben előállított dihidrobenzoxatiin 1 ml desztillált THF-es oldatához 0,0090 g, 0,19 mmól 60 %-os nátrium-hidridet adagolunk ásványi olajban 0 °C-on, nitrogénáramban. A gázfejlődés megszűnte után hozzácsepegtetünk az elegyhez 0,013 ml, 0,16 mmól MOMCl-t. 30 perc múlva további 1,3 ekvivalens MOMCl-t adunk a reakcióelegyhez. 5 percen belül a reakció vékonyréteg kromatográfiásan kimutatva befejeződött. A kapott sötétpiros oldatot etil-acetát és jeges víz elegyével kirázzuk. A szerves fázist telített konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban be-

pároljuk. A kívánt terméket a következő reakcióban tisztítás nélkül használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,11 (d, 18H), 1,24 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,14 (m, 2H), 5,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,60-7,12 (m, 10H).

C lépés: deszililezés

A fenti B lépésben előállított dihidrobenzoxatiint a 105. példa B lépése szerinti eljárással deszililezzük, a kívánt terméket szintelen olaj formájában kapjuk, miután szilikagélen kromatografáltuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,52 (s, 3H), 4,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 5,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,60-7,15 (m, 10H).

D lépés: Mitsunobu reakció

A 105. példa C lépésében részletezett eljárás szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az elegyet hagyjuk 0°C -ről szobahőmérsékletre melegedni 4 órán keresztül, és az előző lépésben kapott anyagot a kívánt terméké alakítjuk szilikagélen végzett kromatografálás után. 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal először eluálva, majd 10 % metanolt tartalmazó diklórmetánnal másodszor eluálva kapjuk a terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-2,60 (m, 10H), 2,79 (t, 2H), 3,52 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 4,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 5,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,60-7,15 (m, 10H).

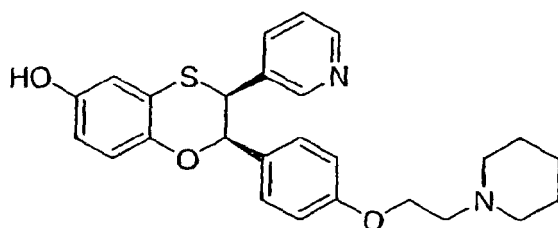
E lépés: MOM védőcsoport eltávolítása

0,0401 g, 0,080 mmól, D lépés szerint kapott anyag és 0,20 ml, 0,40 mmól 2N sósav 1,0 ml metanolos elegyét nitrogén-

áramban 2,5 óra hosszat 60 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és jég/telített nátrium-hidrogén-karbonát elegyével kirázzuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, a kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, aceton- d_6 + CD_3OD) δ (ppm): 1,50-3,19 (m, 10H), 3,23 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 5,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,57-7,25 (m, 10H); MS m/z 454 (M^+).

108. példa



A lépés: redukciós ciklizáció

A 44. példa szerinti eljárással 0,0792 g, 41. példa szerint előállított 3-piridil-származékot átalakítunk a megfelelő benzoxatiinné, miután szobahőmérsékleten 5 órát kevertük. A kívánt terméket a reakcióelegyből szilikagélen végzett kromatográfia után izoláljuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,11 (d, 18H), 1,24 (m, 3H), 4,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,77-8,43 (m, 16H).

B lépés: deszililezés

A 105. példa B lépése szerinti eljárást követve az A lépés szerinti dihidrobenzoxatiint deszililezzük, így a kívánt terméket kapjuk szilikagéles kromatográfiás tisztítás után. Az első

eluálást 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük, majd a másodikat 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,77-8,43 (m, 16H).

C lépés: Mitsunobu reakció

A 105. példa C lépésében részletezett eljárást követjük azal a különbséggel, hogy az elegyet hagyjuk 0 °C-ról szobahőmérsékletre melegedni 4 órán keresztül, és az előző lépésben kapott terméket a kívánt terméké alakítjuk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

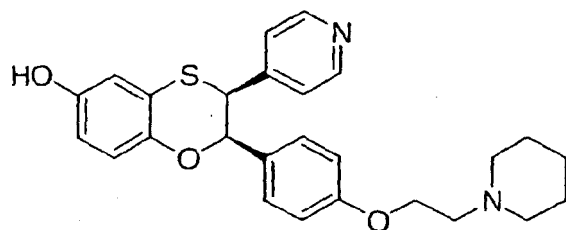
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-2,60 (m, 10H), 2,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,77-8,43 (m, 16H).

D lépés: debenzilezés

A fenti C lépésben kapott anyagból indulunk ki, és a 105. példa D lépése szerinti eljárást hajtjuk végre, a megfelelő cisz-3-piridil-dihidrobenzoxatiin adduktumot állítjuk elő szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-2,60 (m, 10H), 2,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,59-8,43 (m, 11H); MS m/z 449 (M^+).

109. példa



A lépés: redukciós ciklizáció

A 44. példa szerinti eljárással 0,1871 g, 41. példa szerint előállított 4-piridil-származékot átalakítunk a megfelelő dihidrobenzoxatiinné, miután szobahőmérsékleten 30 órát kevertük. A kívánt terméket a reakcióelegyből szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után izoláljuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,11 (d, 18H), 1,24 (m, 3H), 4,32 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,50 (d, 1H), 6,60-8,39 (m, 16H).

B lépés: deszililezés

A 105. példa B lépése szerinti eljárással az A lépés szerint kapott dihidrobenzoxatiint deszililezzük, és a kívánt terméket kapjuk szilikagélen végzett kromatografálás után. Az első eluálást 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal, majd a másodikat 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,33 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,46 (d, 1H), 6,63-8,37 (m, 16H).

C lépés: Mitsunobu reakció

A 105. példa C lépés szerint részletezett eljárást követjük azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyet hagyjuk 0 °C-ról szobahőmérsékletre melegedni 5 órán keresztül, és az előző lépésben előállított anyagot a kívánt terméké alakítjuk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után. Az első eluálás 10 % metanolos diklór-metánnal, majd a második 20 % etil-acetátot tartalmazó diklór-metánnal történik.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-2,60 (m, 10H), 2,80 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,32 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,79-8,38 (16H).

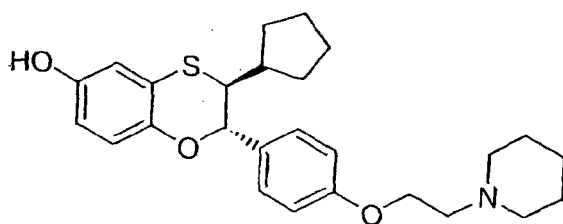
D lépés: debenzilezés

A fenti C lépésben előállított anyagból kiindulva a 105. példa D lépése szerinti eljárással kapjuk a kívánt terméket a cisz/transz 4:1 arányú elegye formájában, szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után (az első eluálás 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal, majd a második 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal történik).

Cisz izomer: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-2,70 (m, 10H), 2,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,59-8,40 (m, 11H).

Transz izomer: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-2,70 (m, 10H), 2,80 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,59-8,46 (m, 11H); MS m/z 449 (M^+).

110. példa



A lépés: redukció

265,1 mg, 0,449 mmól, 41. példa szerinti ciklopentil-tio-
keton 3 ml metanol:diklór-metán 1:1 arányú elegyével készített
kevert oldatához 0 °C-tól szobahőmérsékletig terjedően részle-
tekben elegendő nátrium-bórhidridet adunk ahhoz, hogy a reak-
ció végbemenjen. A reakcióelegyet etil-acetát, 2N sósav, jég,

telített konyhasóoldat elegyével kirázzuk, a szerves fázist elválasztjuk, telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk, a kapott nyers ciklopentil-tio-karbinolokat további tisztítás nélkül használjuk a következő lépésben.

B lépés: ciklizáció

266 mg, 0,449 mmól fenti A lépés szerinti nyers termék és 89 mg amberlyst 15 3 ml toluolos elegyét szobahőmérsékleten 2 órát keverjük. A gyantát szűrőssel eltávolítjuk és etil-acetáttal jól atmossuk. A szűrletet bepároljuk, a kapott maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, diklór-metán és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva kapjuk a transz-dihidrobenzoxatiin-származékot.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,13 (d, 18H), 1,26-1,94 (m, 12H), 3,64 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 5,5 \text{ Hz}$, 1H), 4,78 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,6-7,45 (m, 12H).

C lépés: deszililezés

A 105. példa B lépése szerinti eljárással 228,5 mg, 0,397 mmól előző lépés szerint előállított anyagot deszililezve a megfelelő fenolt kapjuk.

D lépés: Mitsunobu reakció

A 105. példa C lépése szerinti eljárást követjük, az előző lépésben előállított anyagot a megfelelő transz-ciklopentil-dihidrobenzoxatiin adduktummá alakítjuk.

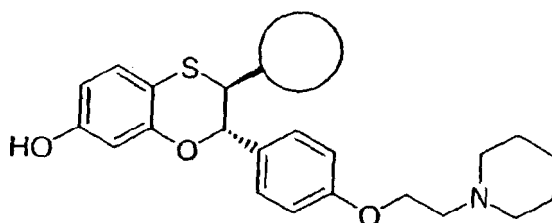
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,39-2,0 (m, 15H), 2,6 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 3,66 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 5,5 \text{ Hz}$, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,81 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,64-7,49 (m, 12H).

E lépés: debenzilezés

A 105. példa D lépése szerint részletezett eljárást követjük, és az előző lépésben előállított anyagot átalakítjuk a megfelelő transz-ciklopentil-dihidrobenzoxatiin terméké.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29-2,0 (m, 15H), 2,6 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 3,67 (dd, $J = 8 \text{ Hz}, 5 \text{ Hz}$, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,77 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 6,5 (dd, $J = 2,7 \text{ Hz}, 8,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,65 (d, $J = 2,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,88 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H) és 7,27 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H).

111. példa



képletű vegyület általános előállítása

A és B lépés: redukció és ciklizáció

A 39. példa szerint előállított tio-keetonokat és a 110. példa A és B lépése szerinti eljárást alkalmazzuk, és a következő vegyületeket állítjuk elő:

transz-ciklohexil-származék: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (d, 18H), 0,98-1,8 (m, 14H), 3,37 (dd, $J = 2,5 \text{ Hz}, 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 5,01 (s, 2H), 5,05 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,6-7,44 (m, 12H);

transz-ciklopentil-származék: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (d, 18H), 1,28-1,9 (m, 12H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,6-7,43 (m, 12H).

C lépés: deszililezés

Az előző lépésben előállított transz-dihidrobenezoxatiíneket és a 105. példa B lépése szerinti eljárást alkalmazva a következő vegyületeket állítjuk elő:

transz-ciklohexil-fenol: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,0-1,8 (m, 11H), 3,3 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,1 (d, 1H), 6,6-7,44 (m, 12H).

transz-ciklopentil-fenol: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29-2,0 (m, 9H), 3,55 (dd, $J = 5,7 \text{ Hz}, 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 4,95 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,6-7,45 (m, 12H).

D lépés: Mitsunobu reakció

Az előző lépésben előállított transz-dihidrobenezoxatiín-fenolokat alkalmazzuk, és a 105. példa C lépése szerinti eljárással a következő vegyületeket állítjuk elő:

transz-ciklohexil-addukt: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,0-1,8 (m, 17H), 2,58 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 4,17 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,08 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 6,6-7,43 (m, 12H);

transz-ciklopentil-addukt: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29-2,0 (m, 15H), 2,58 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,94 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,6-7,72 (m, 12H).

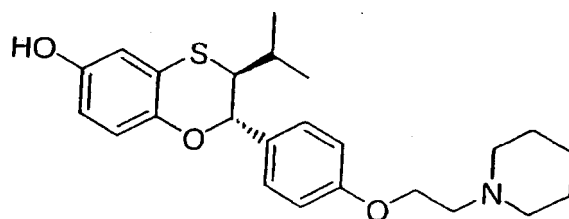
E lépés: debenzilezés

Az előző lépésben előállított transz-dihidrobenezoxatiín-adduktot és a 105. példa D lépése szerinti eljárást alkalmazzuk, és a következő vegyületeket kapjuk:

transz-ciklohexil-addukt: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,0-1,8 (m, 17H), 2,58 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 5,08 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 6,4-7,23 (m, 7H);

transz-ciklopentil-addukt: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29-2,0 (m, 15H), 2,68 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,95 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,45-7,31 (m, 7H).

112. példa



A lépés: szililezés

0,0395 g, 0,097 mmól, 42. példa szerinti izopropil-tio-ke-ton 1 ml desztillált THF-es kevert oldatához 0 °C-on 60 %-os nátrium-hidridet adunk ásványi olajban (0,0183 g, 0,20 mmól), majd hozzáadunk 0,048 ml, 0,22 mmól TIPSCI-t. 35 perc múlva egy további ekvivalens TIPSCI-t adunk hozzá, hogy a reakciót befejezéshez vigyük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és jeges vízzel kirázzuk, a szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepárolva a kívánt terméket kapjuk. A nyers anyagot a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk.

B lépés: redukció

0,097 mmól fenti A lépés szerinti nyers termék 1 ml desztillált THF-es oldatához 1 mól, 0,15 ml, 0,15 mmól szuper-hidrid THF-es oldatát adjuk 0 °C-on nitrogénáramban. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, majd etil-acetáttal és jeges vízzel kirázzuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal tovább mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepárolva a kívánt terméket kapjuk. A nyers anyagot a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90-1,40 (m, 49H), 1,69 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 4,60 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,70-7,50 (m, 12H).

C példa: deszililezés

0,097 mmól előző lépés szerint kapott anyag 1 ml desztillált THF-es oldatához 0,018 ml, 0,32 mmól ecetsavat adunk nitrogénáramban 0 °C-on, majd hozzáadunk 0,29 ml, 0,29 mmól 1 mólos TBAF-et THF-ben oldva. 15 perc múlva az elegyet etil-acetáttal és jeges telített nátrium-hidrogén-karbonáttal kirázzuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 40 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt terméket sárga hab formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,92 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,59 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 4,62 (d, 1H), 5,02 (q, 2H), 6,77-7,45 (m, 12H).

D lépés: ciklizáció

A 110. példa B lépése szerinti eljárást követjük, 0,0366 g, 0,089 mmól előző lépés szerinti anyagot a megfelelő transz-dihidrobenzoxatiinné alakítjuk 5 óra 15 percig történő keverés után szobahőmérsékleten. Az anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,78 (m, 1H), 3,57 (dd, $J = 3,7$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,63-7,46 (m, 12H).

E lépés: Mitsunobu reakció

A 105. példa C lépése szerinti eljárással 0,0266 g, 0,068 mmól előző lépés szerinti anyagot átalakítunk megfelelő transz-izopropil-dihidrobenzoxatiin addukttá 0 °C-ról szobahőmérsékletre melegítve 4 óra 20 percig. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, az első eluálást 10 % metanolt tartalmazó diklórmetánnal, a másodikat 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezve a kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

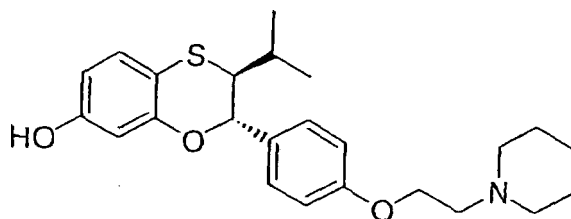
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,98 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,29-1,67 (m, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,57 (dd, J = 3,7 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,63-7,46 (m, 12H).

F lépés: debenzilezés

A 105. példa D lépése szerint részletezett eljárással 0,0395 g, 0,068 mmól előző lépés szerinti anyagot átalakítunk megfelelő transz-izopropil-dihidrobenzoxatiin terméké. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 10 % metanolt tartalmazó diklórmetánnal eluáljuk.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,98 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,29-1,67 (m, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,57 (dd, J = 3,7 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48-7,29 (m, 7H); MS m/z 414 (M⁺).

113. példa



A példa: szililezés

A 112. példa A lépése szerinti eljárással 0,6314 g, 1,5 mmól, 40. példa szerinti izopropil-tio-ketont szililezünk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt terméket sárga olaj formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,98-1,30 (m, 49H), 2,35 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,99 (q, 2H), 6,33-7,79 (m, 12H).

B lépés: redukció

A 112. példa B lépése szerinti eljárással 0,8009 g, 1,1 mmól A lépés szerint izolált anyagot redukálunk a megfelelő alkohollá, és a további lépésben tisztítás nélkül használjuk fel.

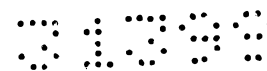
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,98-1,30 (m, 49H), 1,90 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 5,05 (q, 2H), 6,47-7,43 (m, 12H).

C lépés: deszililezés

A 112. példa C lépése szerinti eljárással 0,022 mmól B lépés szerint izolált anyagról a védőcsoportot eltávolítva a kívánt terméket kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk a következő lépésben.

D lépés: ciklizáció

A 110. példa B lépése szerinti eljárással az előző lépésben kapott anyagot átalakítjuk a megfelelő transz-dihidrobenzoxatiinné, miután 22 órát szobahőmérsékleten kevertük. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt terméket színtelen olaj formájában kapjuk.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,79 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 4,98 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,59-7,46 (m, 12H); MS m/z 393 (M^+).

E lépés: Mitsunobu reakció

A 105. példa C lépése szerinti eljárással 0,008 g, 0,020 mmól, előző lépés szerint kapott anyagot átalakítunk megfelelő transz-izopropil-dihidrobenzoxatiin addukttá, miután 0 °C-ról szobahőmérsékletre melegítettük 6 órán keresztül. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt terméket halványsárga olaj formájában kapjuk.

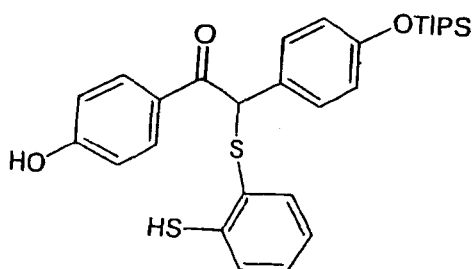
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,29-1,67 (m, 6H), 1,79 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,50 (dd, J 7 3,8 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,59-7,46 (m, 12H).

F lépés: debenzilezés

A 105. példa D lépése szerinti eljárással 0,0085 g, 0,017 mmól, előző lépés szerinti anyagot átalakítunk megfelelő transz-izopropil-dihidrobenzoxatiin terméké. A tisztítást szilikagélen kromatográfiásan végezzük, eluáló szerként 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk.

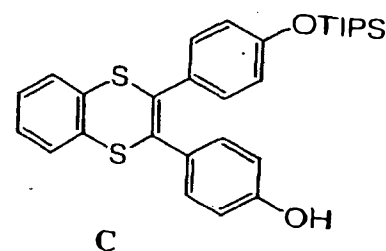
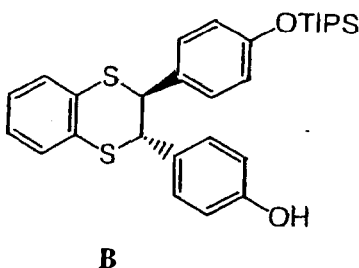
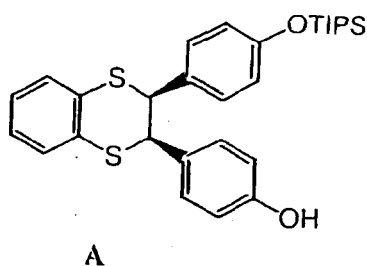
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,49-1,70 (m, 6H), 1,75 (m, 1H), 2,61 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,41 (dd, J = 3,8 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43-7,26 (m, 7H); MS m/z 414 (M^+).

114. példa



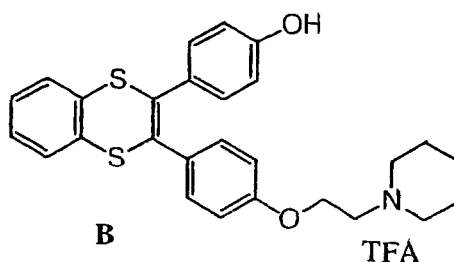
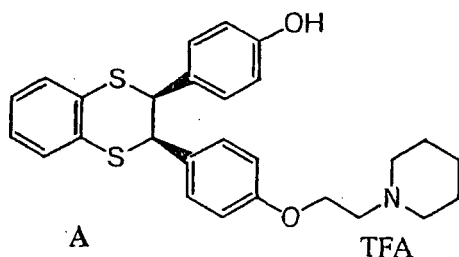
A 16. példa szerinti eljárással 0,36 g, 2,5 mmól 1,2-benzolditiolt használunk, amelyet Aldrich-től szerzünk be, és 221 mg, kb. 20 % szennyezett, kívánt terméket kapunk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, eluáló szerként etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyét használva.

115. példa



A 44. példa szerinti eljárással 121 mg, 80 %, 3 termék, azaz A:B:C = 1: 0,1 : 0,25 arányú elegyét izoláljuk szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva.

116. példa



A lépés



A 115. példa szerint kapott tiin vegyületet a 71. példa A lépése szerinti eljárással 1-piperidin-etanollal kondenzáljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 3 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva a kívánt adduktumokat kapjuk elegy formájában.

B lépés

Az A lépés szerinti adduktumokat deszililezzük a 71. példa C lépése szerinti eljárással. A kívánt A terméket HPLC-vel elválasztjuk, (Meta Chem Polaris C 184,6x50, 5 mikró; gradiens 5-75 % acetonitril reverz fázisú oszlopon) fehér szilárd anyagot kapunk.

A: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 6,8 (m, 4H), 6,55 (d, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,6 (széles d, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,0 (széles t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,8 (m, 4H); MS m/z 464 (M^+);

B: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,6 (d, 2H), 4,3 (széles t, 2H), 3,6 (széles d, 2H), 3,5 (széles t, 2H), 3,05 (széles t, 2H), 2,0 (széles d, 2H), 1,8 (m, 4H); MS m/z 462 (M^+).

Kísérleti módszerek

A találmány szerinti vegyületek hasznosságát könnyen meghatározhatjuk a szakember számára jól ismert módon. Ezek a módszerek nincsenek korlátozva az alább leírt módszerekre.

Ösztrogén receptor kötődési kísérlet

Az ösztrogén receptor ligandum kötődési kísérletek szcintillációs megközelítési kísérletek, amelyekben tríciumozott ösztradiolt és rekombináns expresszált ösztrogén receptorokat használunk. A teljes hosszúságú rekombináns humán ER- α és

ER- β proteineket baculovírusos expressziós rendszerben állítjuk elő. Az ER- α és ER- β extraktumokat 1:400 hígítású foszfáttal pufferezett, 6 mmól α -monotiol-glicerint tartalmazó fiziológias sóoldatban hígítjuk. 200 μ l-es alikvótokban a hígított receptor készítményt hozzáadjuk egy 96-üregű flash lemez minden üregébe. A lemezeket Saran csomagolással fedjük be, és 4 °C-on egész éjjel inkubáljuk.

Másnap reggel a 96-üregű lemez minden üregébe 10 % marhaszérum albumint tartalmazó, 20 μ l-es alikvót foszfátpufferezett sóoldatot adunk, és hagyjuk 4 °C-on 2 órát inkubálódni. Ezután a lemezt 20 mmól trisz-t (pH = 7,2), 1 mmól EDTA-t, 10 % glicerint, 50 mmól kálium-kloridot és 6 mmól α -mono-tiol-glicerint tartalmazó 200 μ l pufferrel mossuk. Hogy felállítsuk a kísérletet ezeken a receptorral bevont lemezeken, hozzáadunk a 96-üregű lemez minden üregéhez 178 μ l ugyanilyen puffert. Ezután hozzáadunk 20 μ l, 10 nmól-os 3 H-ösztadiol oldatot a lemez minden üregébe.

A tesztvegyületeket 0,01 nmól – 1000 nmól-ig terjedő koncentráció intervallumban értékeljük ki. A tesztvegyületből álló törzsoldatokat úgy állítjuk elő, hogy 100 % DMSO-ban 100-szorosa legyen a végső koncentrációnak, amely a kísérletben a teszteléshez szükséges. A DMSO mennyiség a 96-üregű lemez minden üregében max. 1 % lehet. A kísérleti lemezre történő végső adagolás egy 2 μ l-es tesztvegyület alikvót, amelyet 100 % DMSO-ban állítottunk elő. A lemezeket lezárjuk és hagyjuk kiegyensúlyozódni szobahőmérsékleten 3 óra hosszat. Szcintillációs számlálóval megszámláljuk a lemezeket, a számláló 96-üregű lemez számlálására van felszerelve.

Eltávolított petefészkű patkány kísérlet

Eltávolított petefészkű OVX patkánykísérletben ösztrogénhiányt alkalmazunk szivacsos oszteopénia, pl. alacsony csont ásványsűrűség (BMD: mg/cm^2) kiváltására, amely a gyors csontfelszívódással és –képződéssel kapcsolatos. Mind a BMD, mind a csontfelszívódás/csont-képződés eredményeket felhasználjuk, hogy modellezzük a csontban lejátszódó változásokat, amelyek a menopauzán keresztülmenő nőknél lépnek fel. Az OVXX patkány kísérlet a fő in vivo kísérlet, amelyet az összes fő akadémiai és ipari laboratóriumban végeznek, ahol az új kémiai egységek hatékonyságát vizsgálják ösztrogénhiányos csontvesztés megelőzésére.

6-8-hónapos Sprague-Dawley nőstény patkányok petefészket eltávolítjuk, és 24 órán belül 42-napos kezelést indítunk be oldószerrel vagy a tesztvegyület többszörös dózisaival. A kezeltetlen sham-OVX és alendronáttal kezelt ($0,003 \text{ mg}/\text{kg}$ s.c., q.d.) vagy $17\text{-}\beta$ -ösztradiollal ezelt ($0,004 \text{ mg}/\text{kg}$ s.c., q.d.) csoportokat pozitív kontrollként kezeljük. A tesztvegyületek adagolása történhet orálisan, szubkután vagy infúzióval szubkután beültetett miniszivattyú segítségével. Boncolás előtt in vivo kettős jelzést végzünk $8 \text{ mg}/\text{kg}$ szubkután injekció útján bejuttatott kalceinnal, egy csontkereső fluor-krómmal. Boncoláskor a vért, combcsontot, csigolyatest szegmenst és a méhet nyerjük ki.

Az OVX patkány kísérlet rutinszerű végpontjai magukba foglalják a csonttömeg, csontfelszívódás és csontképződés értékeket. A csonttömegre a végpont a disztális combcsonti metafízis BMD-je, azaz egy régió, amely 20 %-os szivacsos

csontot tartalmaz. A csigolyaszegmens -25% -os szivacsos csont régió, és használható a BMD meghatározására. A BMD mérést kettős energiájú röntgensugár abszorpciometriával végezzük (DXA, Hologic 4500A; Waltham, MA). A csontfelszívódásra a végpont a húgyúti dezoxipiridinolin térháló, egy csont kollagén lebomlási termék (μDPD ; nmól DPD/nmól kreatininben kifejezve). Ezt a mérést egy kereskedelmi forgalomban levő kittel végezzük (Pyrilinks; Metra Biosystems, Mountain View, CA). A csontképződéshez a végpontok ásvánnyal impregnált felszín és az ásványlerakódás sebessége, az oszteoblaszt szám és hatás hisztomorfometriás mérései. Ezt a mérést a proximális sípcsont metafízis nem méasztelenített, $5\text{ }\mu\text{m}$ -es metszetein, félig automata rendszerrel végezzük (Bioquant; R&M Biometrics; Nashville, TN). Hasonló végpontokat és mérési technikákat használnak általában minden végpontra a poszt-menopauzális nők esetében.

Patkány koleszterincsökkentő kísérlet

Csoportonként 5, kb. 250 g súlyú Sprague-Dawley patkányt használunk, amelyeknek szubkután adagolunk 4 napig propilén-glikolban oldott találmány szerinti vegyületeket. 5 patkányból álló csoportnak csak oldószert adagolunk. Az ötödik napon a patkányokat eutanáziának vetjük alá széndioxiddal, és vérmin-tájukat kinyerjük. Ezekből a mintákból megvizsgáljuk a koleszte-rin plazmaszinteket kereskedelmi forgalomban levő, koleszterin meghatározó Sigma kitékkel.

MCF-7 Ösztrogénfüggő burjánzási kísérlet

Az MCF-7 sejtek (ATCCC, HTB-22) humán tejmirigy adenokarcinóma sejtek, amelyek a növekedéshez ösztrogént

igényelnek. Az MCF-7 sejtekhez a növekedési közeg (GM) egy minimális esszenciális közeg fenol piros nélkül, amelyet 10 %-ra egészítünk marha magzati szérummal (FBS). Az FBS szolgál kizárólagos ösztrogénforrásként, és ez a GM segíti elő a sejtek teljes növekedését, és ezt használják a sejttenyészetek rutin tenyésztéséhez. Ha a közegbe MCF-7 sejteket helyezünk, amelyekben a 10 %-os aktív szén – dextránnal kezelt marha magzati szérumot (CD-FBS) használunk FBS helyett, akkor a sejtek már nem fognak osztódni, hanem életképesek maradnak. A CD-FBS nem tartalmaz kimutatható ösztrogénszintet, és ezt a szérumot tartalmazó közeg az ösztrogénmentes közeg (EDM). Ha ösztradiolt adunk az EDM-hez, ez stimulálja az MCF-7 sejtek növekedését dóziszfüggő módon, $EC_{50} = 2 \text{ pM}$.

A tenyésztő MCF-7 sejteket többször mossuk EDM-mel, és a tenyészeteket ezután EDM-ben tartjuk minimum 6 napig, hogy az endogén ösztrogén sejteket lemerítsük. A 0. napon, a kísérlet indulásakor ezeket az ösztrogénhiányos sejteket 96-üregű sejttenyésztő lemezekre helyezzük, 1000 sejt/üreg sűrűségben, 180 μl /üreg térfogatban, EDM-ben. Az első napon a tesztvegyületeket tízszeresen sorozathígítjuk EDM-ben, és 20 μl -t adunk ezekből a hígításokból 180 μl közeghez a sejtlemez megfelelő üregébe, és így további 1:10-szeres hígítását kapjuk a tesztvegyületeknek. A kísérlet 4. és 7. napján a sejtkultúra felülúszót leszívátjuk, és friss EDM-mel és a fenti tesztvegyület hígításokkal helyettesítjük. A kísérletet a 8-10. napon fejezzük be, amikor a megfelelő kontrollok elérig a 80-90 %-os összefolyást. Ennél a pontnál a tenyészet felülúszóit leszívátjuk, a sejteket kétszer PBS-sel mossuk, a mosóoldatot leszívátjuk, és

az egyes üregek proteintartalmát meghatározzuk. Minden gyógyszerhígítást minimum 5 üregen kiértékeljük, és a tesztvegyületek hígítási tartománya a kísérletben 0,001 nmól – 1000 nmól-ig terjed. A fenti formátumú kísérletet alkalmazzuk, hogy meghatározzuk a tesztvegyület ösztradiol agonista potenciálját.

Ahhoz, hogy kiértékeljük a tesztvegyület antagonistá hatását, az MCF-7 sejteket EDM-ben tartjuk legalább 6 napig. Ezután a kísérlet kezdetén, azaz a 0. napon, ezeket az ösztrogénhiányos sejteket 96-üregű sejttenyésztő lemezekbe lemezeljük 1000 sejt/üreg sűrűségben EDM-ben, 180 µl/üreg térfogatban. Az 1. napon a tesztvegyületeket 3 pM ösztradiolt tartalmazó friss tápközegben alkalmazzuk a sejtekre. A kísérlet 4. és 7. napján a tenyészet felülúszóját leszívjuk, és 3 pM ösztradiolt tartalmazó EDM-mel és a tesztvegyülettel helyettesítjük. A kísérletet a 8-10. napon fejezzük be, amikor a megfelelő kontrollok eléri a 80-90 %-os összefolyást, és minden üreg proteintartalmát a fent leírt módon meghatározzuk.

Patkány méhbelhártya gyulladás modell

Állatok:

Faj: *Rattus norvegicus*

Törzs: Sprague-Dawley CD

Szállító: Charles River Laboratories, Raleigh, NC

Nem: nőstény

Tömeg: 200-240 g.

A patkányokat egyenként helyezzük polikarbonát ketrecekbe, és Teklad Global Diet 2016 (Madison, WI) táplálékkal látjuk el, és palackozott reverz ozmózis tisztított vizet adunk nekik

tetszés szerint. 12/12 világos/sötét cikluson tartjuk a patkányokat.

A patkányokat ezután 20 mg/kg Telazollal intraperitoneálisan érzéstelenítjük, valamint 0,2 mg/kg szubkután oximorfonnal is érzéstelenítjük, és egy steril kendőre helyezük hát-hasoldalilag. A testhőmérsékletet egy az állatok alá helyezett cirkuláló vizet tartalmazó takaróval tartjuk fenn. A sebészeti helyeket ollóval borotváljuk és 3 ciklus betain/izopropanol vagy Durapep® alkalmazásával tisztítjuk. A sebes területet steril kendővel fedjük.

Aszeptikus technikát alkalmazva egy 5 cm-es középvonalas alsóhasi bemetszést végzünk a bőrön keresztül szubkután, és az izomfázis rétegeken keresztül. Bilaterális méheltávolítást végzünk. A bal méh véredényeit elkötjük, és a bal méhszarv 7 mm-es szegmensét kimetsszük. Az uterust 4-0 bélvarrattal lezárjuk. A miometriumot aszeptikusan elválasztjuk a méhbelhártyától, és 5x5 mm-re levágjuk. A méhbelhártya levágott részét a hasi peritoneális falba ültetjük, a peritoneális fallal szemben levő szegmens hámbélésével. A kimetszett méhbelhártya szövetet a négy sarkánál hozzávarrjuk a testhez steril 6-0 selyem alkalmazásával. Az alhasi izomréteget steril 4-0 króm bél alkalmazásával lezárjuk. A bőr bemetszést lezárjuk steril rozsdamentes sebészeti csipesz alkalmazásával. Steril, 90-napos, nyújtott hatású ösztrogén pelletet (Innovative Research of America, 0,72 ng/pellet; cirkuláló ösztrogén ekvivalens 200-250 pg/ml-rel) implantálunk szubkután a hátoldali lapocka területre. Steril implantálható, programozható hőmérsékletre válaszoló radarkészüléket (IPTT) (BMDS, Seaford, DE) injektálunk szubkután a

hát-lapocka régióba. A patkányokat teljes ambuláns állapotig figyeljük, és hagyjuk, hogy a műtétből zavartalanul helyrejöjjenek 3 hétig.

A méhbelhártya szövet transzplantációja után 3 héttel az állatokat ismételt laparotómiának vetjük alá aszeptikus sebészeti hely előkészítéssel és technikával. Az explantátumot a graft elfogadásra kiértékeljük, és a területet körzővel mérjük és az eredményt feljegyezzük. A kilökődő graftokat mutató állatokat a kísérletből eltávolítjuk. Az állatokat szortírozzuk, hogy hasonló átlagos explantátum térfogatot kapjunk csoportonként.

A gyógyszer vagy kontroll kezelést a második laparotómia utáni napon kezdjük, és 14 napig folytatjuk. A testhőmérsékletet minden második nap 10 órakor mérjük BMDS szkennelrel.

A 14-napos kezelési periódus végén az állatokat széndioxid túladagolással eutanáziának vetjük alá. A vért a keringő ösztrogén-szintekre szívbemetszéssel gyűjtjük össze. Az alhasat megnyitjuk, az explantátumot megvizsgáljuk, megmérjük, kimetsszük, és a nedves tömeget feljegyezzük. A jobb méhszarvat kivágjuk, és feljegyezzük a nedves és száraz tömegeket.

Gyógyszerkészítmény

A találmány szerinti 25 mg, 71. példa szerinti vegyületet szerlünk ki kellően finom eloszlású laktózzal, és így összmenyiségben 580-590 mg-ot kapunk, amellyel megtöltünk 0 méretű keményszelatin kapszulát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület - ahol

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport, CF_3 , OR^6 , halogénatom, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, cianocsoport, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONZ_2$, $-SO_2NZ_2$ és $-SO_2(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONZ_2$, $-SO_2NZ_2$ vagy $-SO_2(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal;

R^5 jelentése 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkenil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos csoport, ahol ezek a csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, fenil-, heteroaril-, heterociklusos, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$,

-CO-(1-5 szénatomos alkil)-, -CONZ₂, -SO₂NZ₂ vagy -SO₂-(1-5 szénatomos alkil)-csoporttal;

X és Y jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, szulfoxid- vagy szulfoncsoport;

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoxi-metil-, triorganoszilil-, 1-5 szénatomos alkil-karbonil-, alkoxi-karbonil- vagy CONZ₂ csoport;

mindegyik Z egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, ahol az alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, -OR⁶ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, -COO-(1-5 szénatomos alkil)-, -CO-(1-5 szénatomos alkil)-, -CONV₂, -SO₂NV₂ vagy -SO₂-(1-5 szénatomos alkil)-csoporttal;

vagy mindkét Z és a nitrogén, amelyhez kapcsolódnak, együtt 3-8-tagú gyűrűt képezhetnek, amely gyűrű adott esetben tartalmazhat szén-, oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot, és ahol a gyűrű telített vagy telítetlen, és a gyűrű szénatomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek egy-három 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, -OR⁶ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, -COO-(1-5 szénatomos alkil)-, -CO-(1-5 szénatomos alkil)-, -CONV₂, -SO₂NV₂ vagy -SO₂-(1-5 szénatomos alkil)-csoporttal;

mindegyik V egymástól függetlenül lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, -OR⁶ csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, -COO-

-(1-5 szénatomos alkil)-, -CO-(1-5 szénatomos alkil)- vagy
-SO₂-(1-5 szénatomos alkil)-csoport;

mindegyik n egymástól függetlenül 1-5 közötti egész szám –
és gyógyászatilag elfogadható sói.

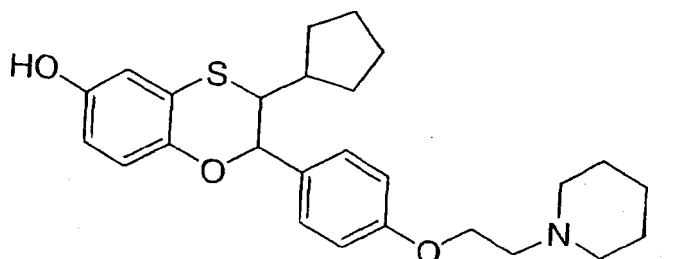
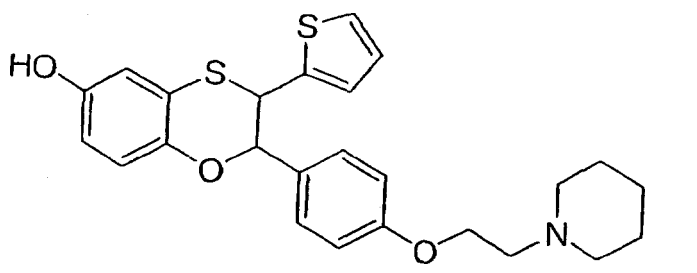
2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol Y kénatom és X
oxigénatom, és gyógyászatilag elfogadható sói.

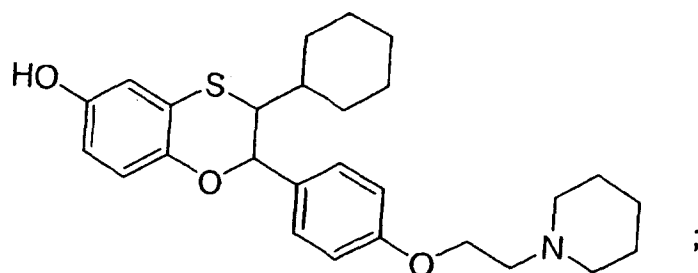
3. A 2. igénypont szerinti vegyület, ahol
R¹, R², R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5
szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, -OR⁶ csoport
vagy halogénatom, feltéve, hogy R² és R³ közül az egyik
hidroxilcsoport,

R⁵ jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-, fenil-, heteroaril- vagy
heterociklusos csoport, ahol ezek a csoportok adott eset-
ben -OR⁶-tal vagy halogénatommal szubsztituáltak,

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-,
metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport –
és gyógyászatilag elfogadható sói.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, amely lehet





és gyógyászati lag elfogadható sói.

5. A 3. igénypont szerinti vegyület, amely (XVII) általános képletű, ahol

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, $-OR^6$ csoport vagy halogénatom, feltéve, hogy R^2 és R^3 közül az egyik hidroxilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy $-OR^6$ csoport;

mindegyik Z egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, ahol az alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5$ szénatomos alkil)-, $-CO-(1-5$ szénatomos alkil)-, $CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5$ szénatomos alkil)-csoporttal;

vagy mindkét Z jelentése a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódik, 3-8-tagú gyűrű, amely gyűrű adott esetben

tartalmazhat még szén-, oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-atomot, ahol a gyűrű telített vagy telítetlen, és a gyűrű szénatomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek egy-három 1-5 szénatomos lakil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoporttal, halogénatommal, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal;

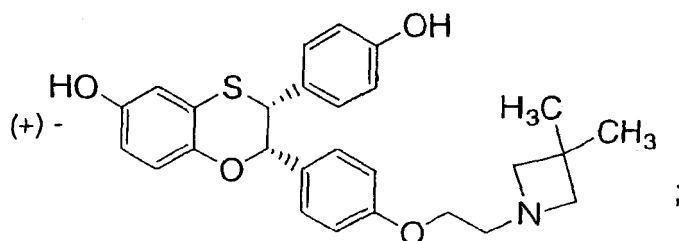
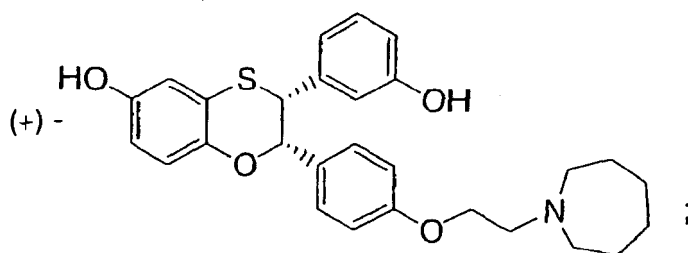
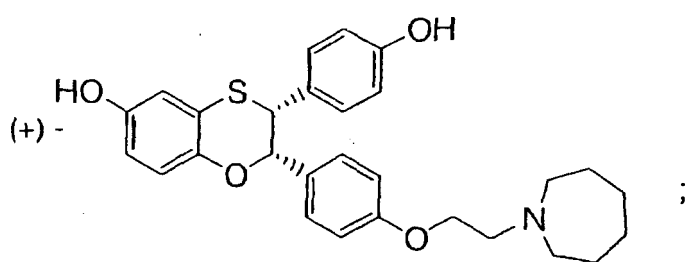
és mindegyik V egymástól függetlenül lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport;

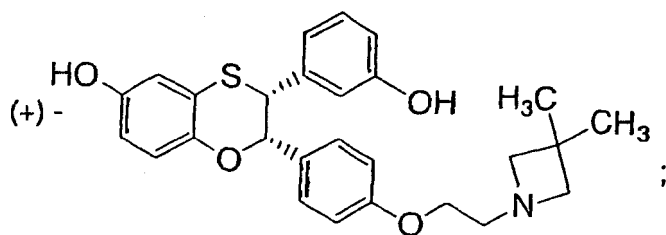
mindegyik n egymástól függetlenül 1-5 közötti egész szám;

mindegyik m egymástól függetlenül 1-4 közötti egész szám;

és gyógyászatilag elfogadható sói.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, amely a következő lehet:





és gyógyászatilag elfogadható sói.

7. Az 5. igénypont szerinti (XVIII) általános képletű vegyület - ahol

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, $-OR^6$ csoport, halogénatom, feltéve, hogy R^2 és R^3 közül az egyik hidroxilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy $-OR^6$ csoport;

R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, -karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CONV_2$, $-SO_2NV_2$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoport,

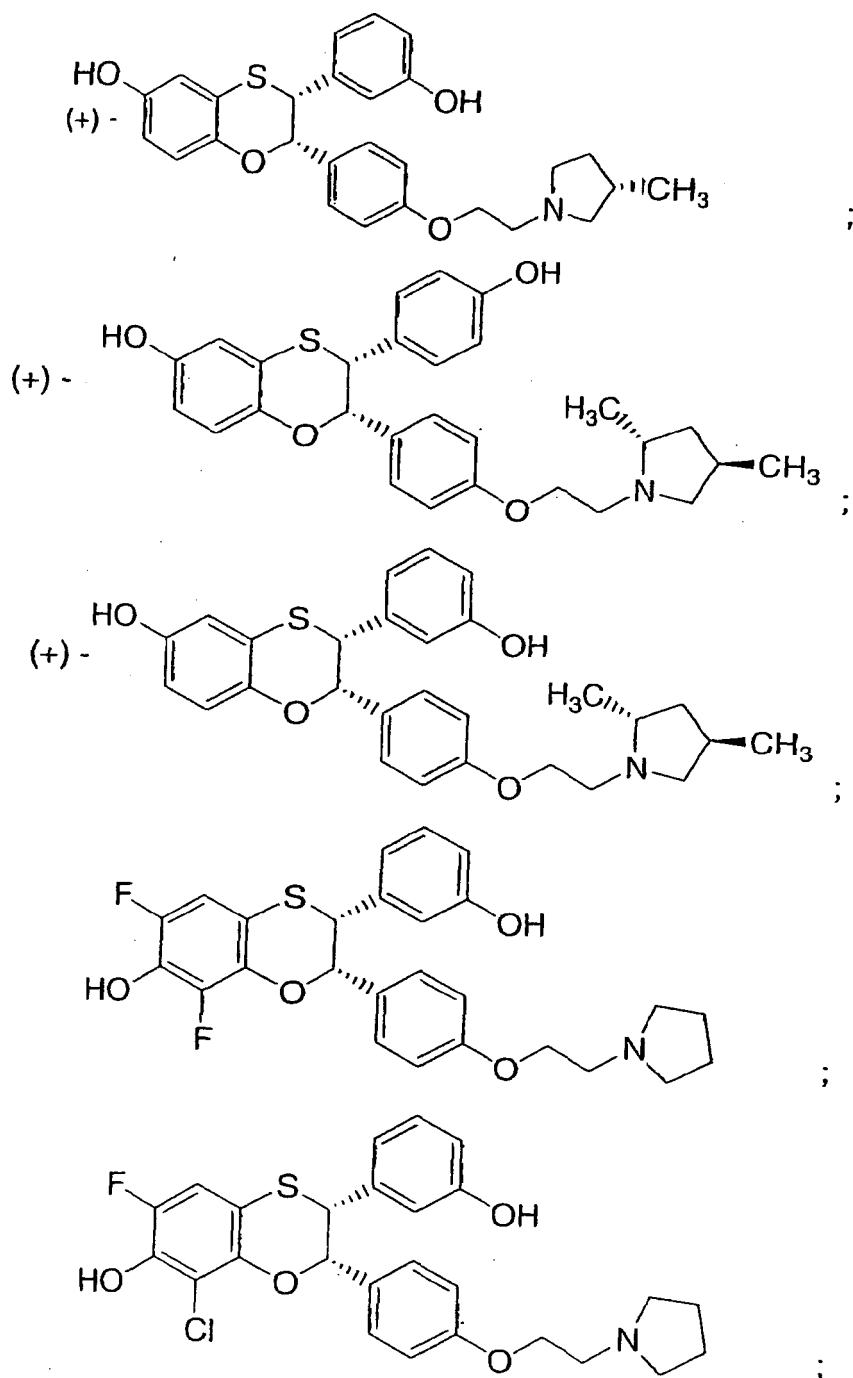
mindegyik V egymástól függetlenül lehet 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, $-OR^6$ csoport, halogénatom, amino-, 1-5 szénatomos alkil-tio-, tiocianáto-, ciano-, karboxil-, $-COO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CO-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $-SO_2-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoport;

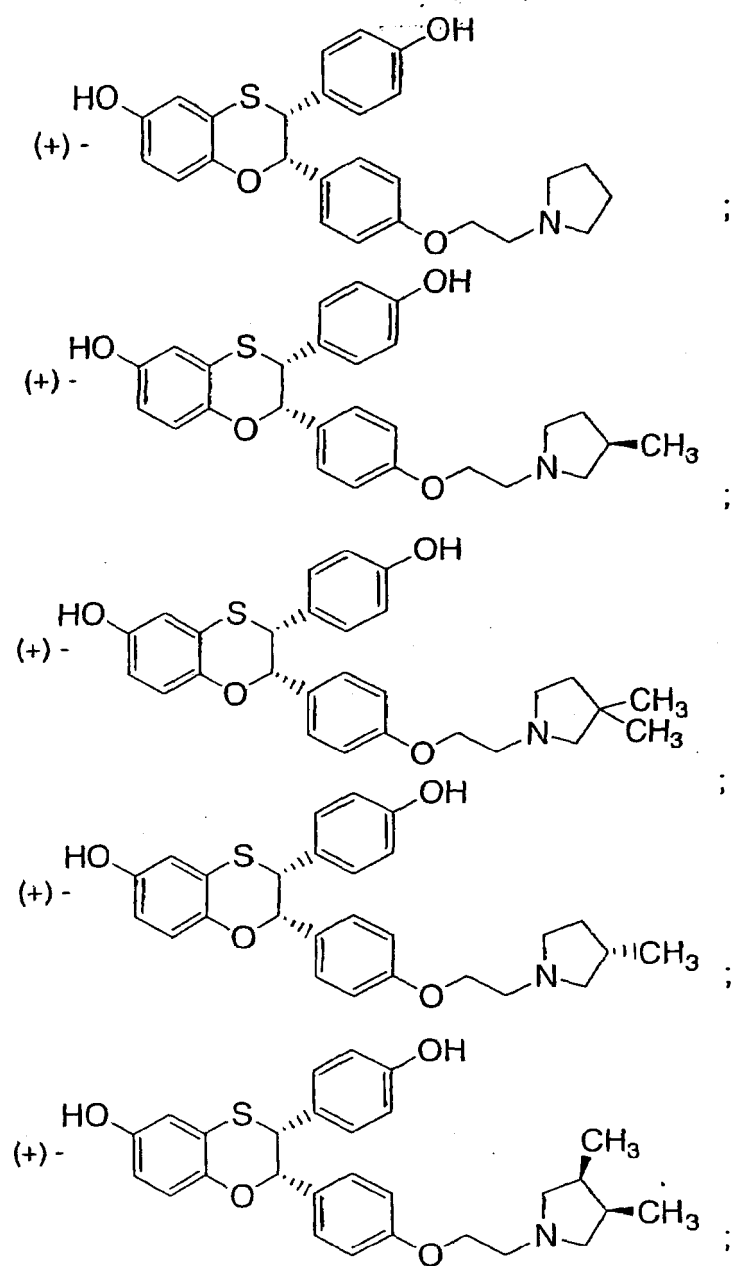
mindegyik m jelentése egymástól függetlenül 1-4 közötti egész szám;

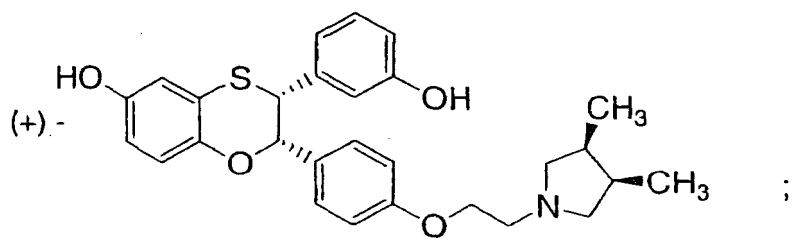
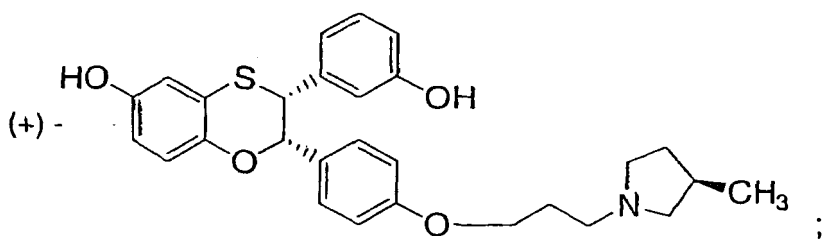
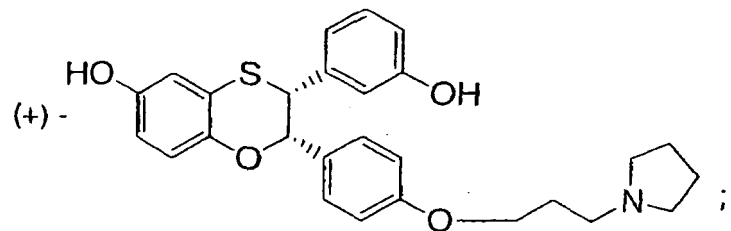
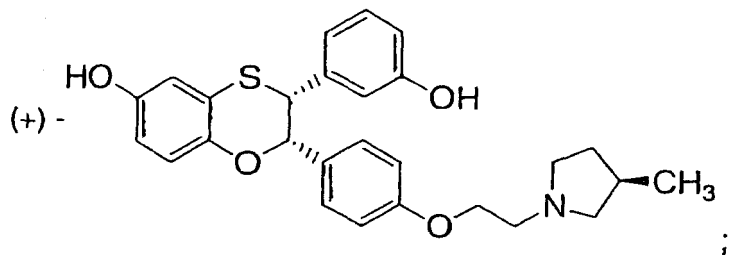
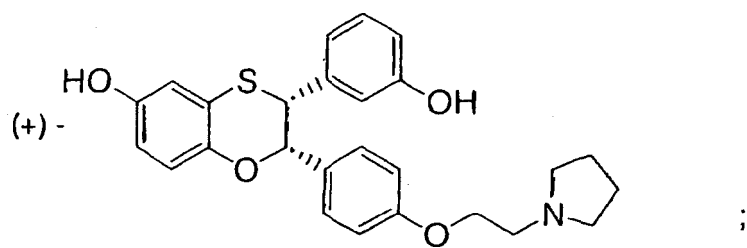
mindegyik p jelentése egymástól függetlenül 1-4 közötti egész szám –

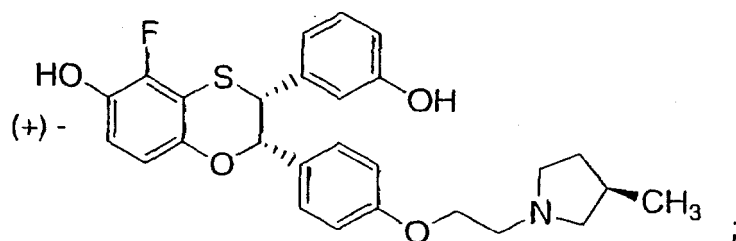
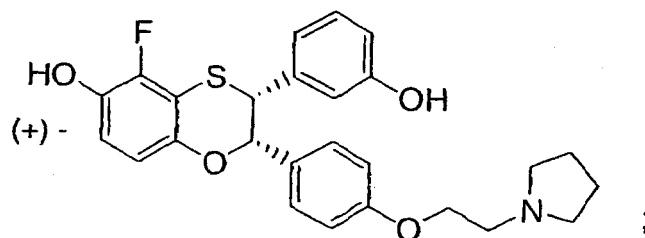
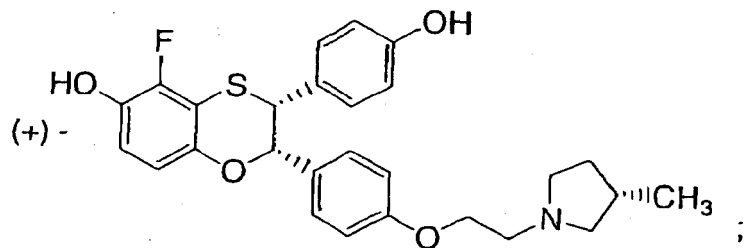
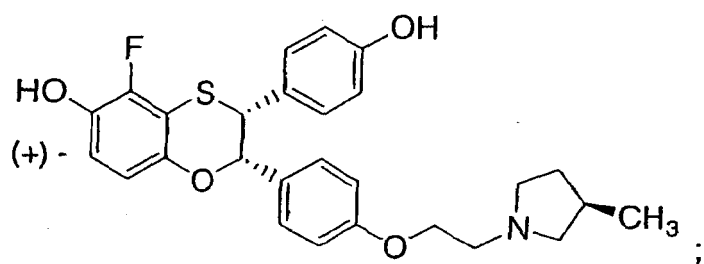
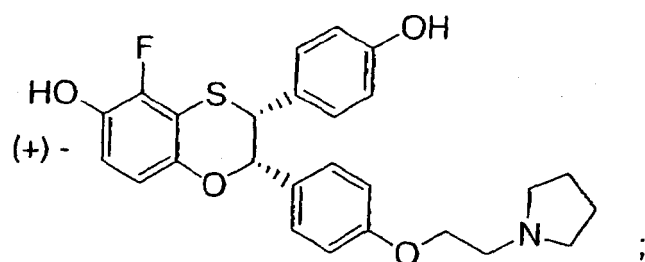
és gyógyászatilag elfogadható sói.

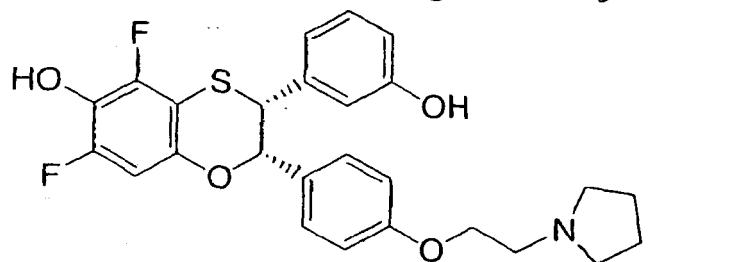
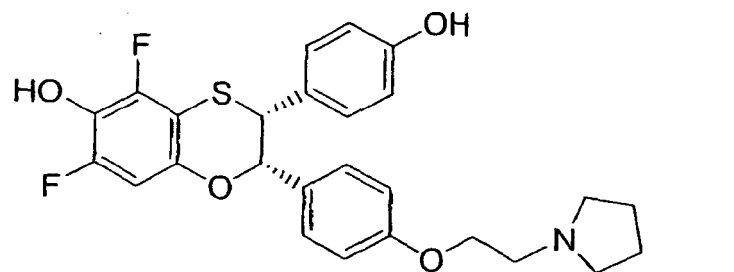
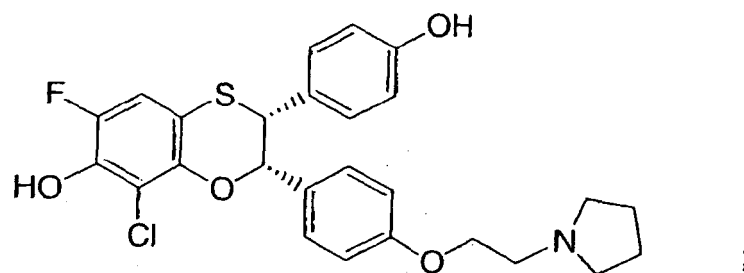
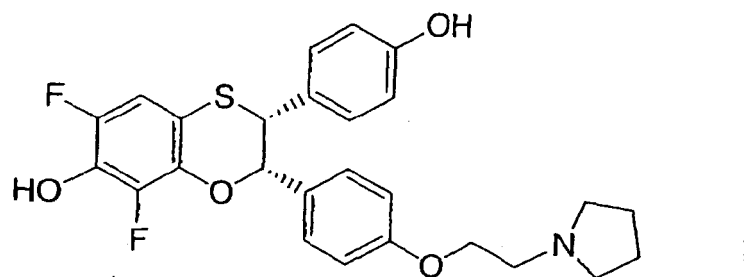
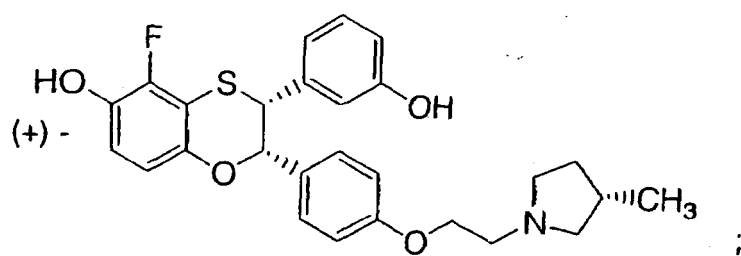
8. A 7. igénypont szerinti vegyület, amely lehet:

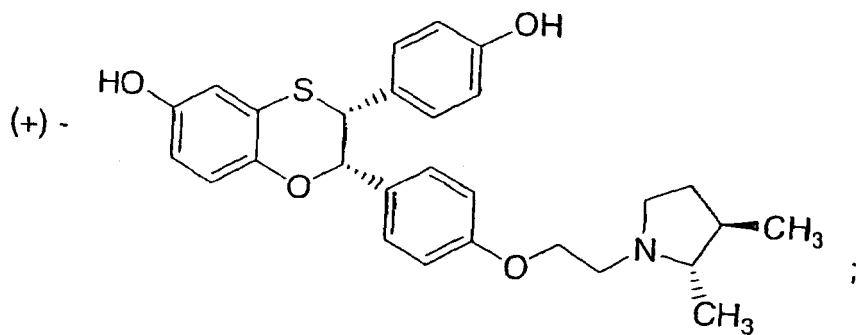
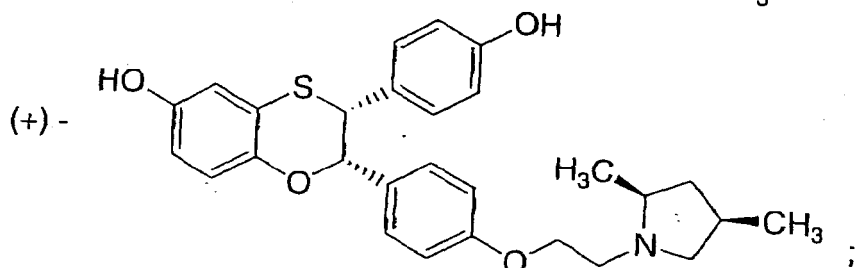
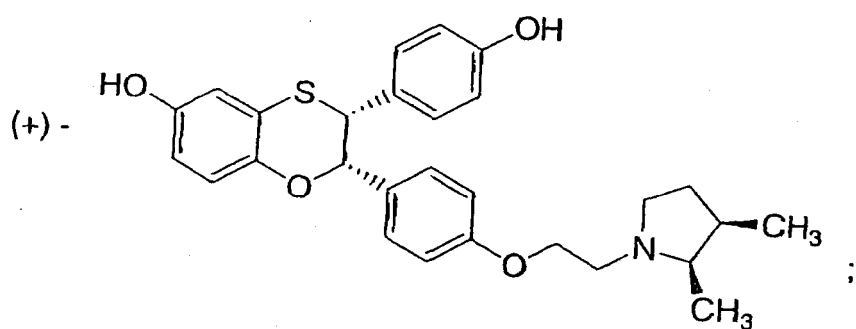
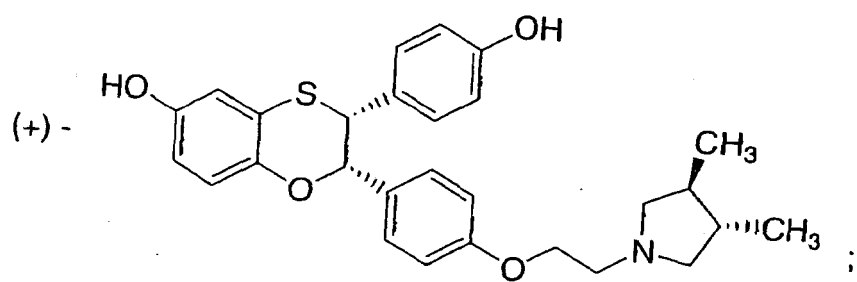
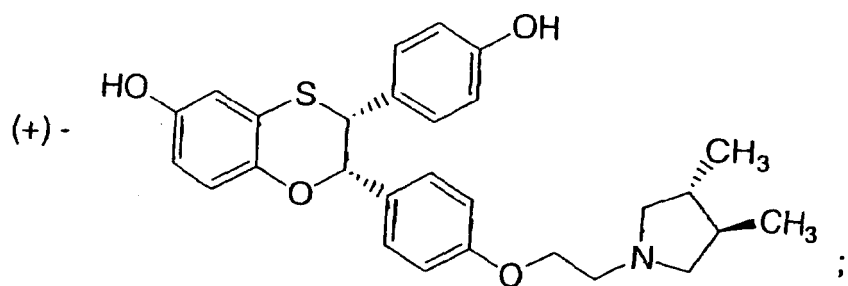


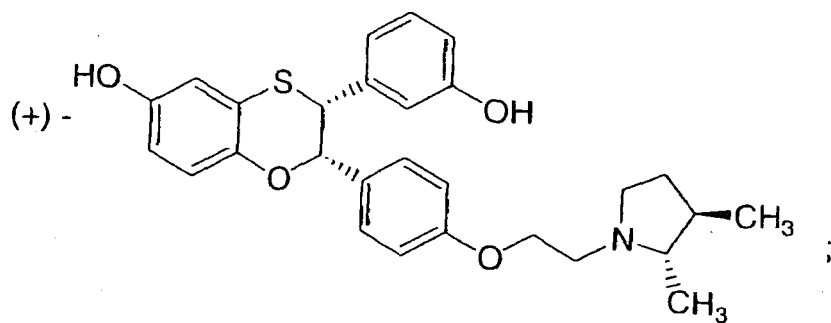
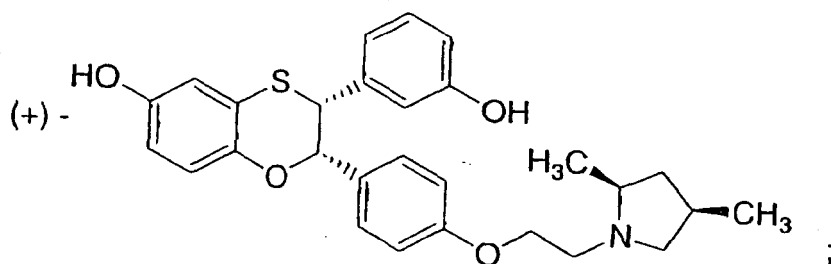
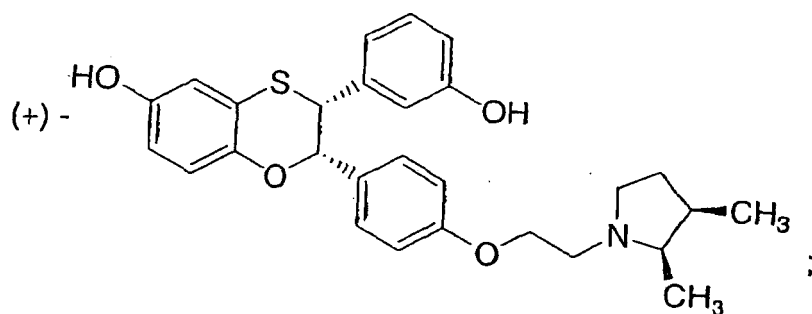
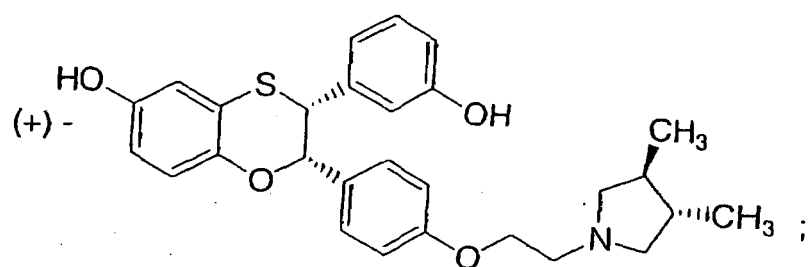
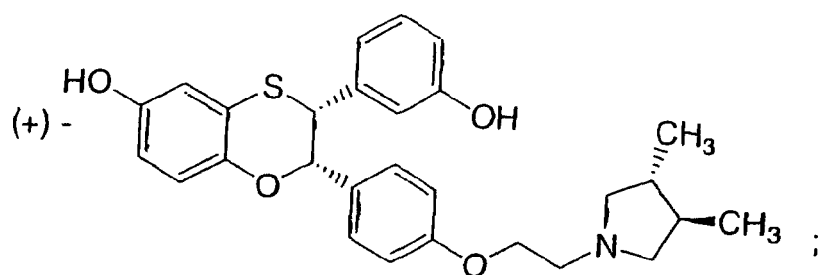


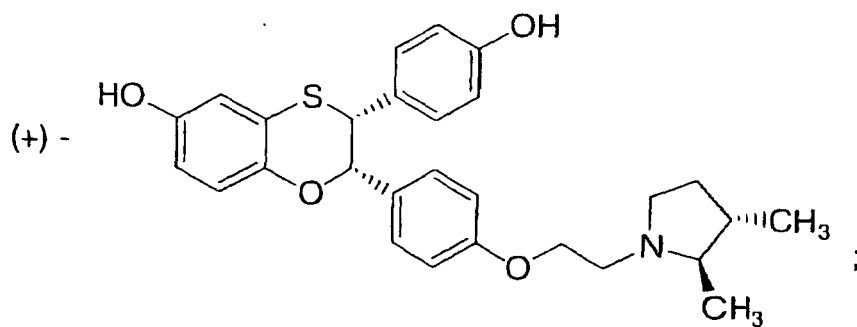
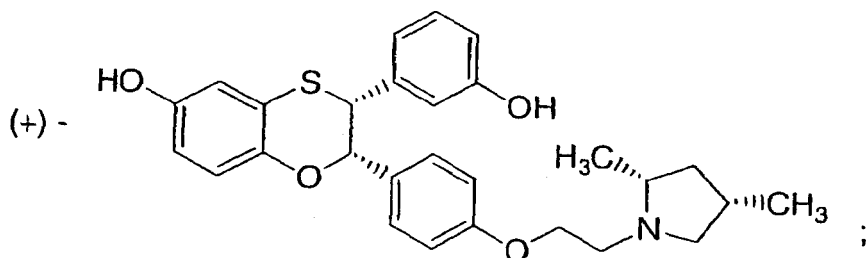
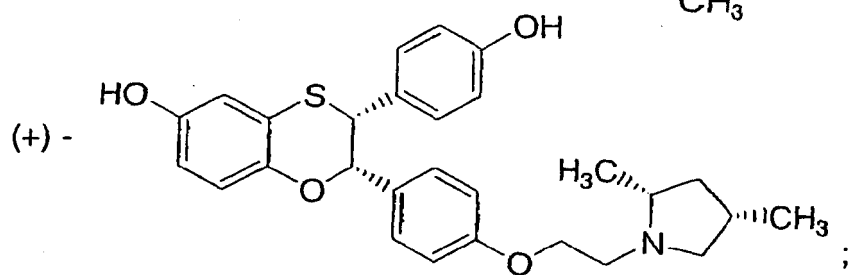
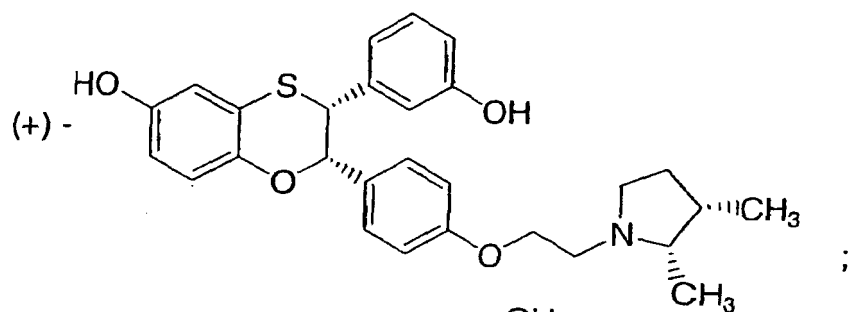
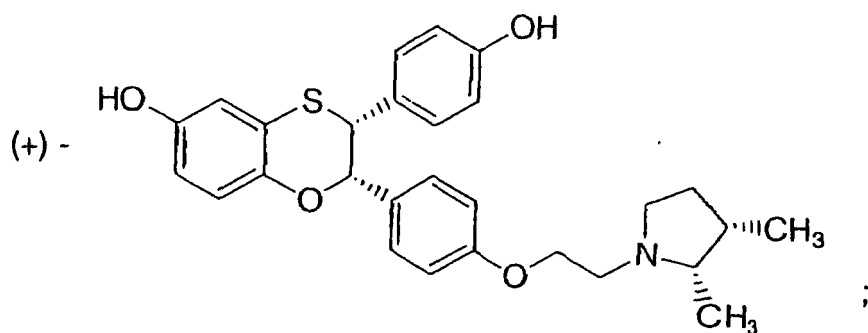


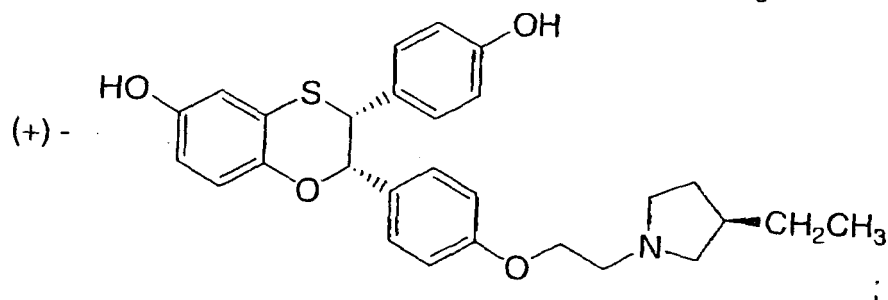
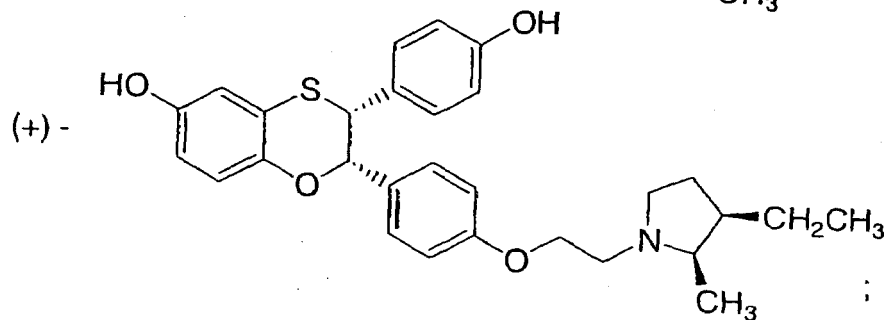
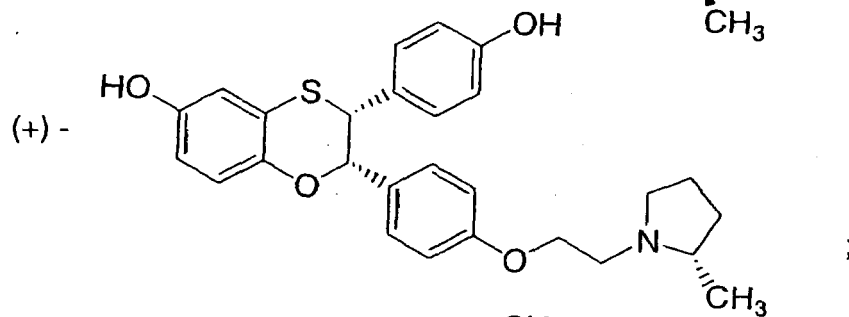
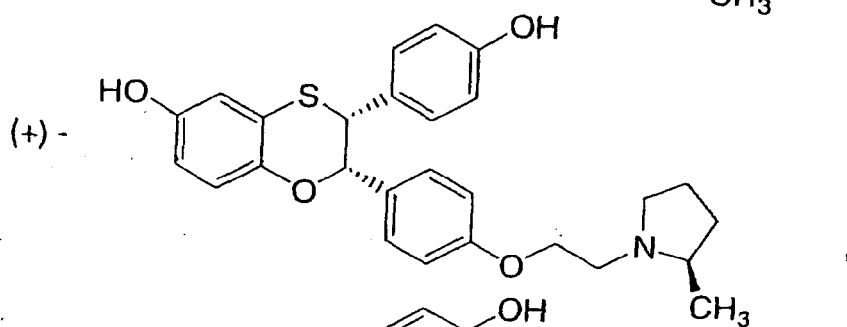
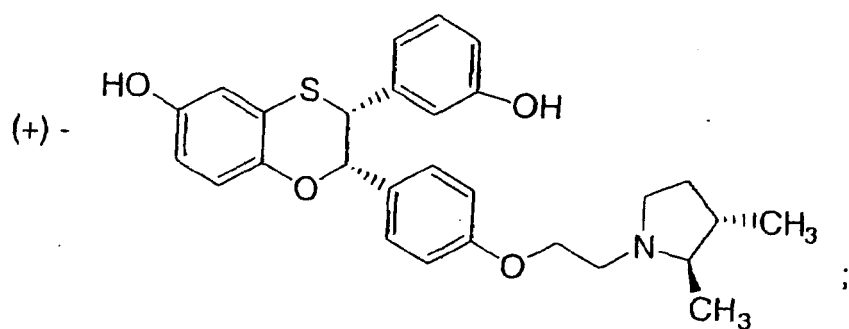


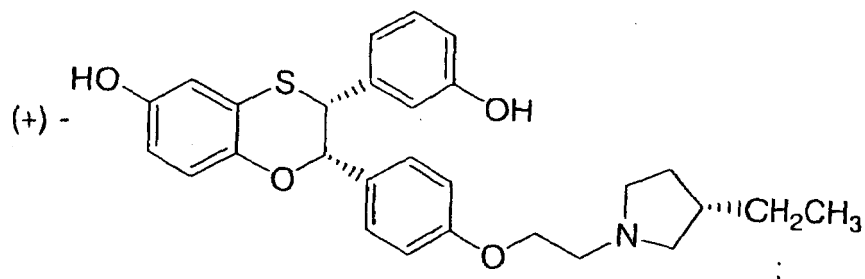
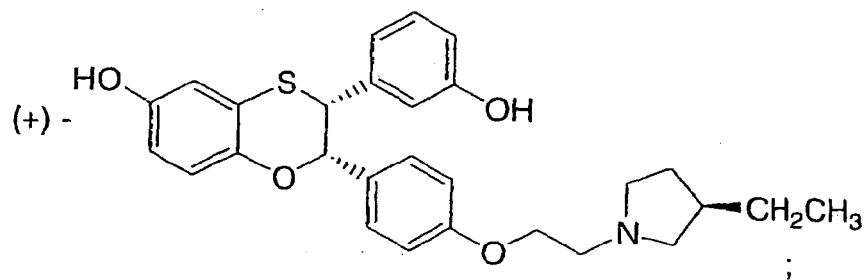
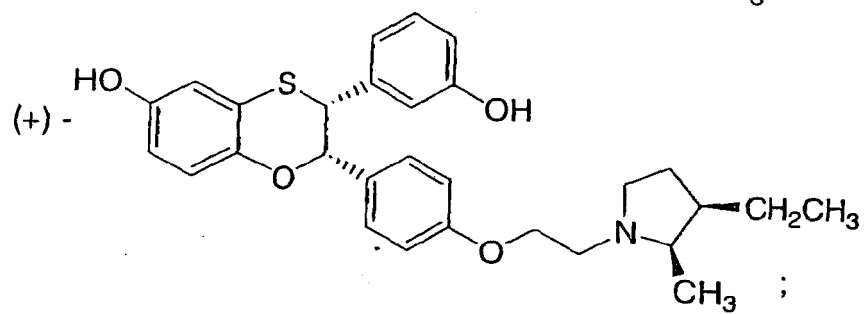
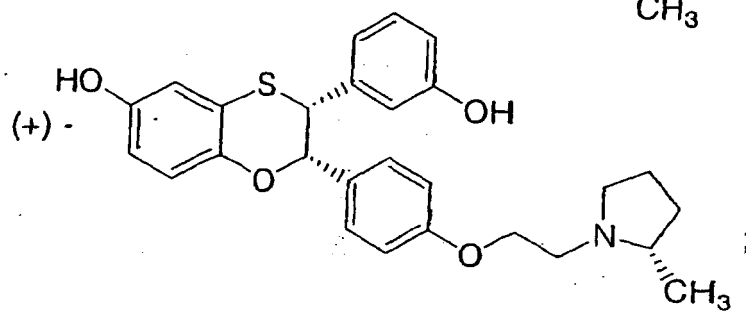
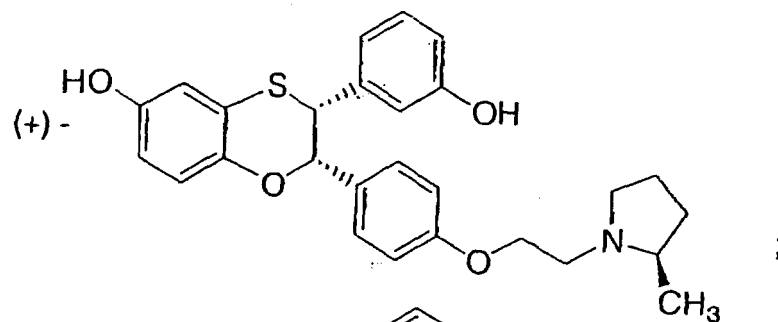


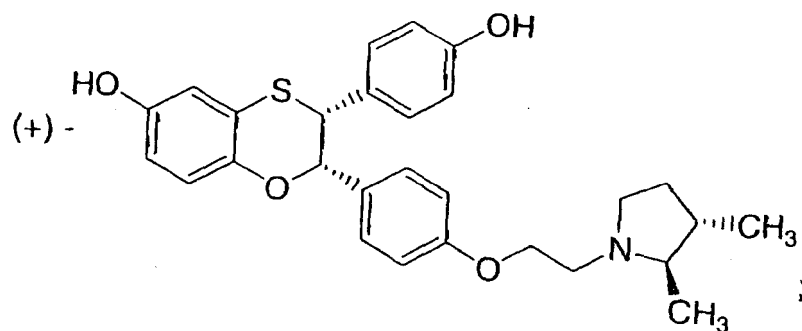
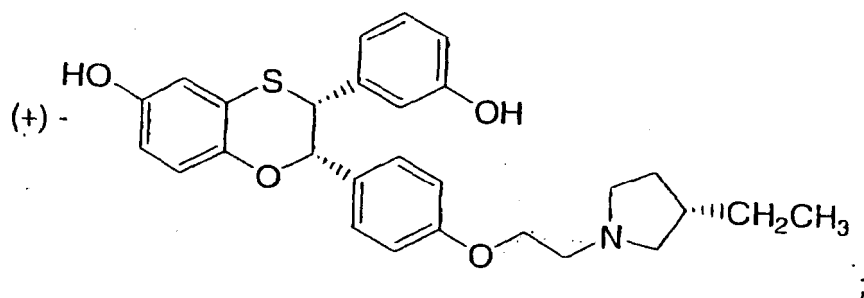
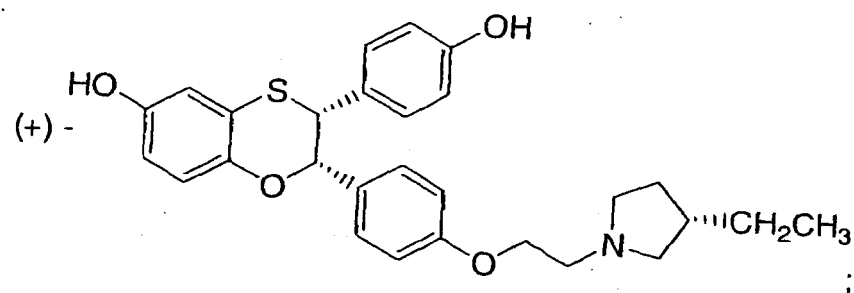
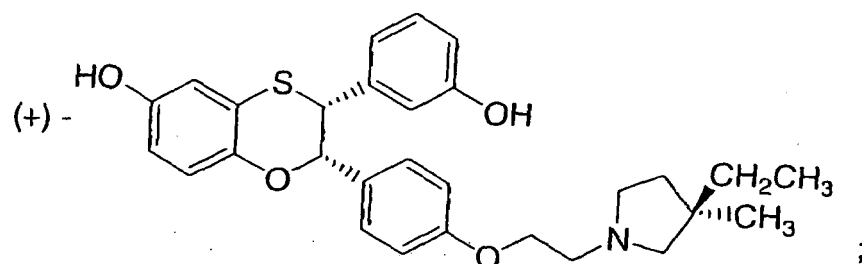
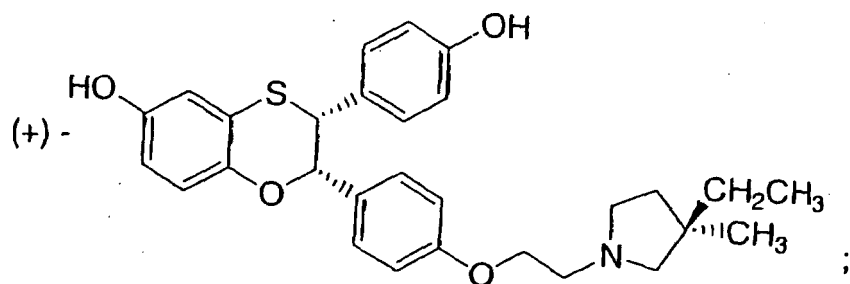


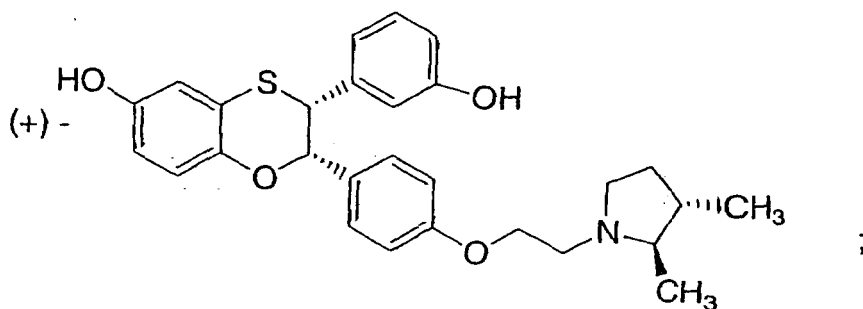
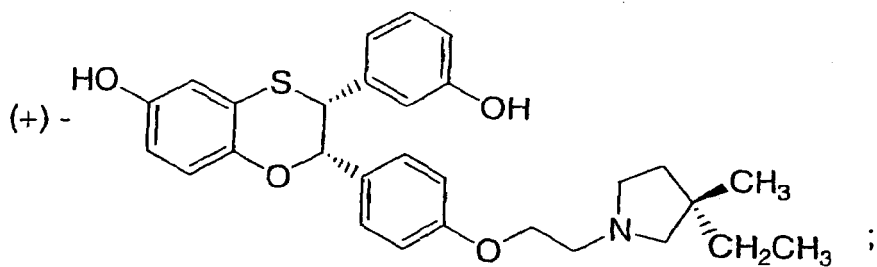
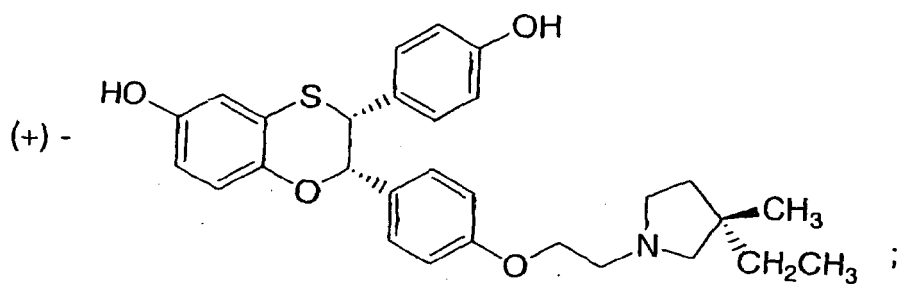
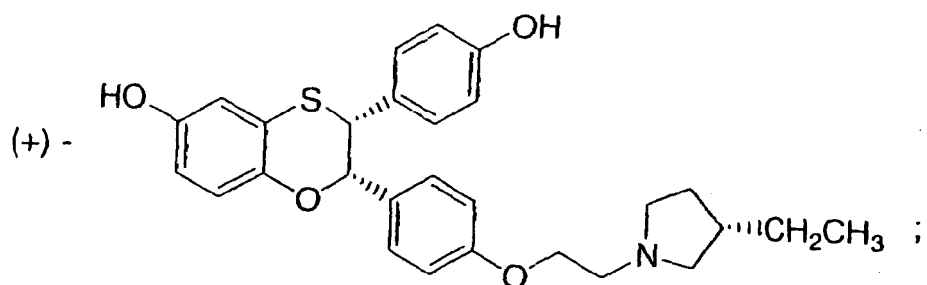










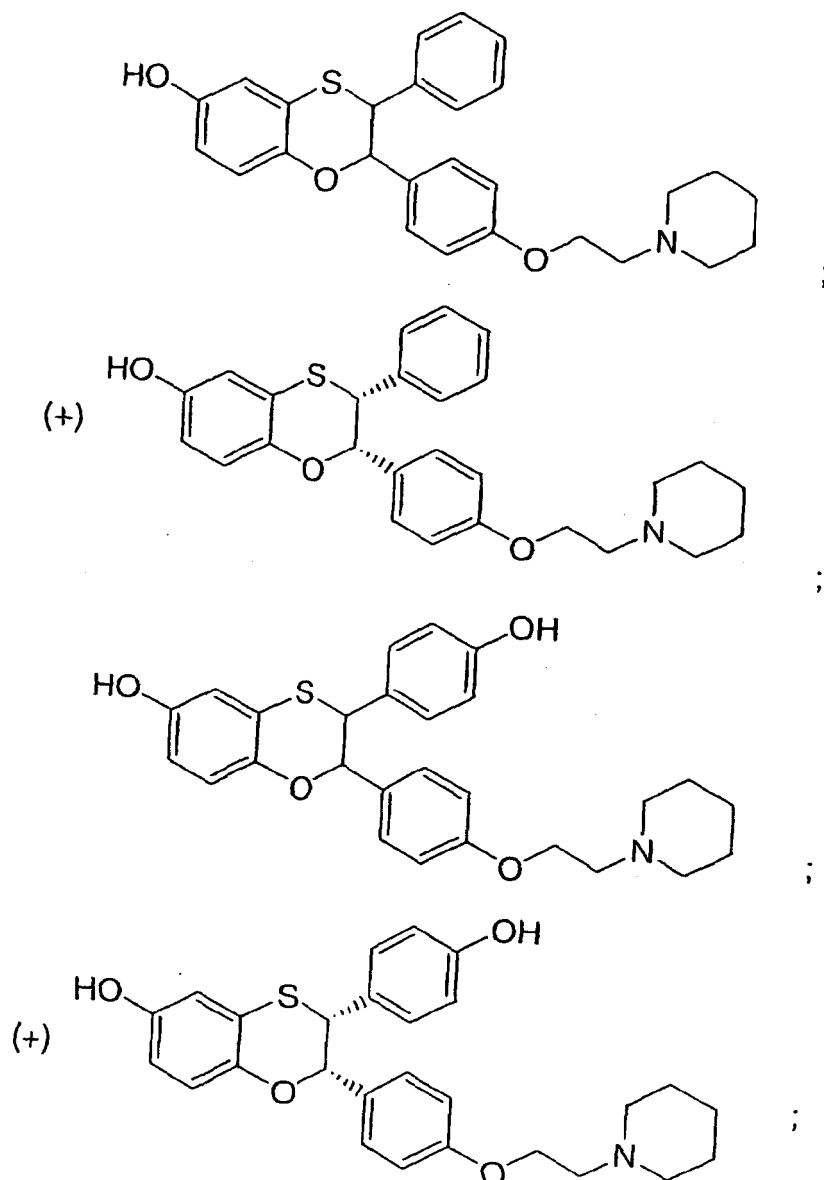


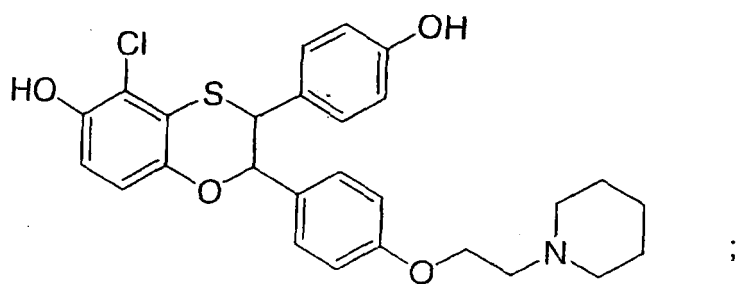
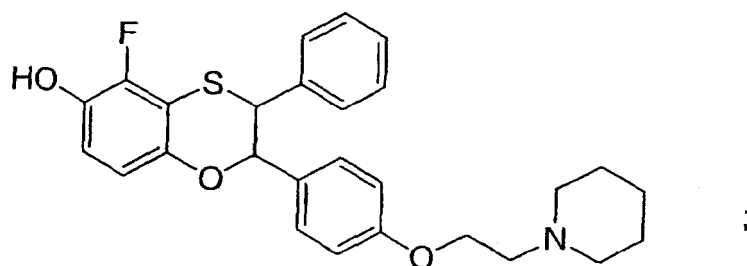
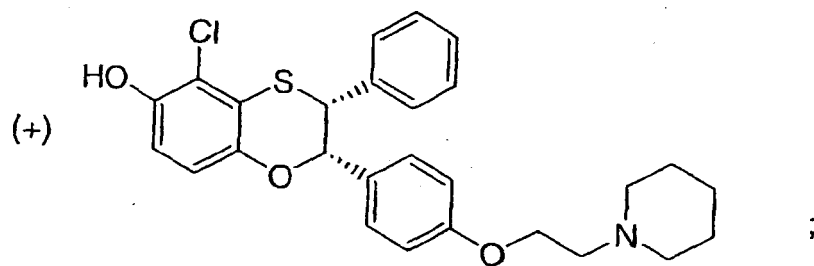
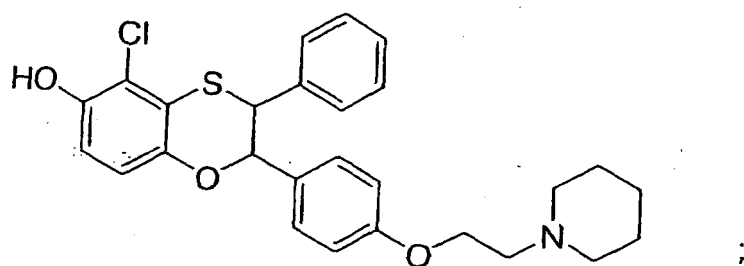
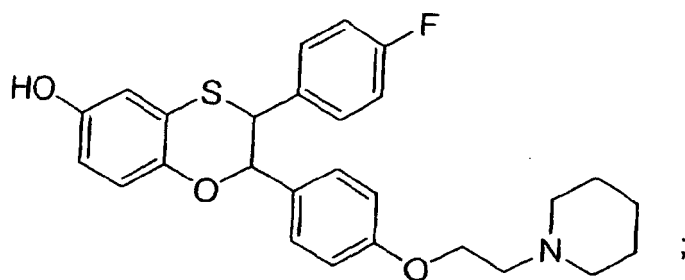
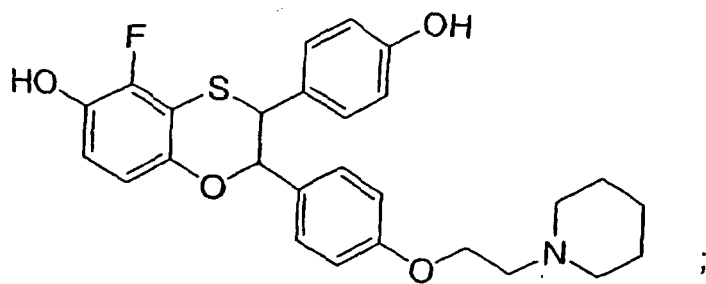
és gyógyászatilag elfogadható sói.

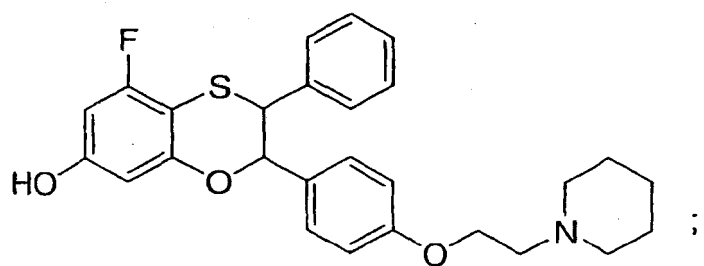
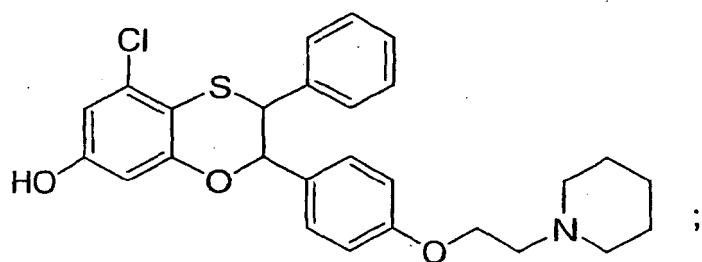
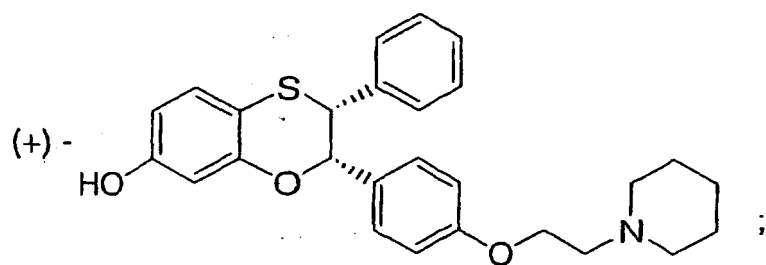
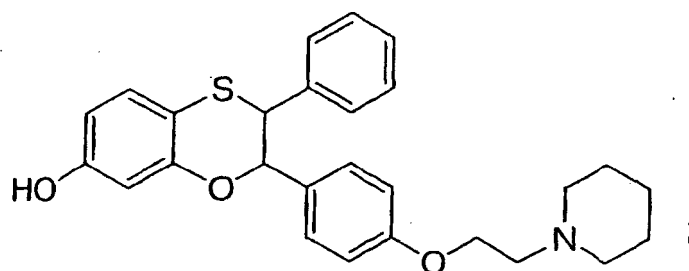
9. Az 5. igénypont szerinti (XIX) általános képletű vegyület, ahol

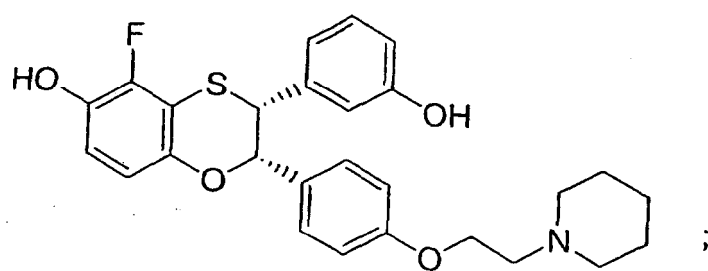
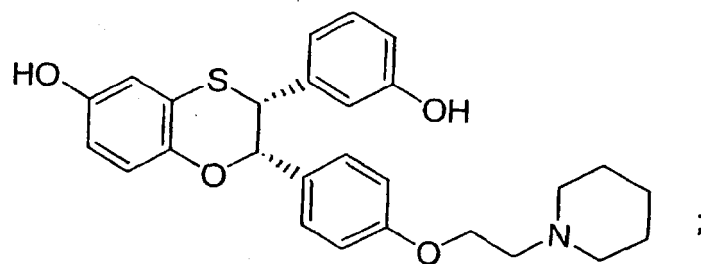
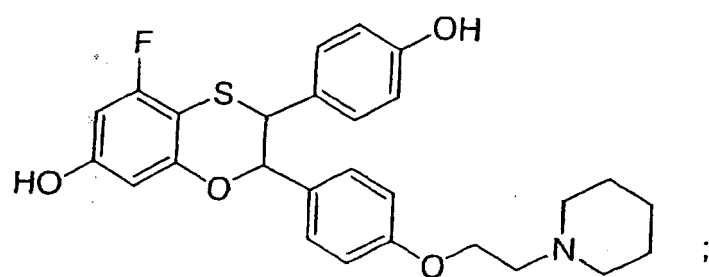
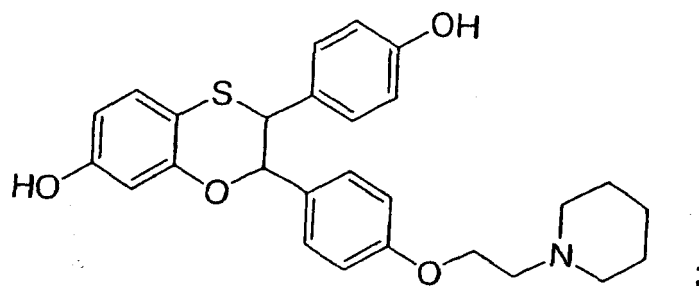
R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, $-OR^6$ csoport, halogénatom, feltéve, hogy R^2 és R^3 közül az egyik hidroxilcsoport;
 R^6 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, benzil-, metoxi-metil- vagy triizopropil-szilil-csoport;
 R^7 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy $-OR^6$ csoport;
 mindegyik m jelentése egymástól függetlenül 1 vagy 2;
 és gyógyászatilag elfogadható sói.

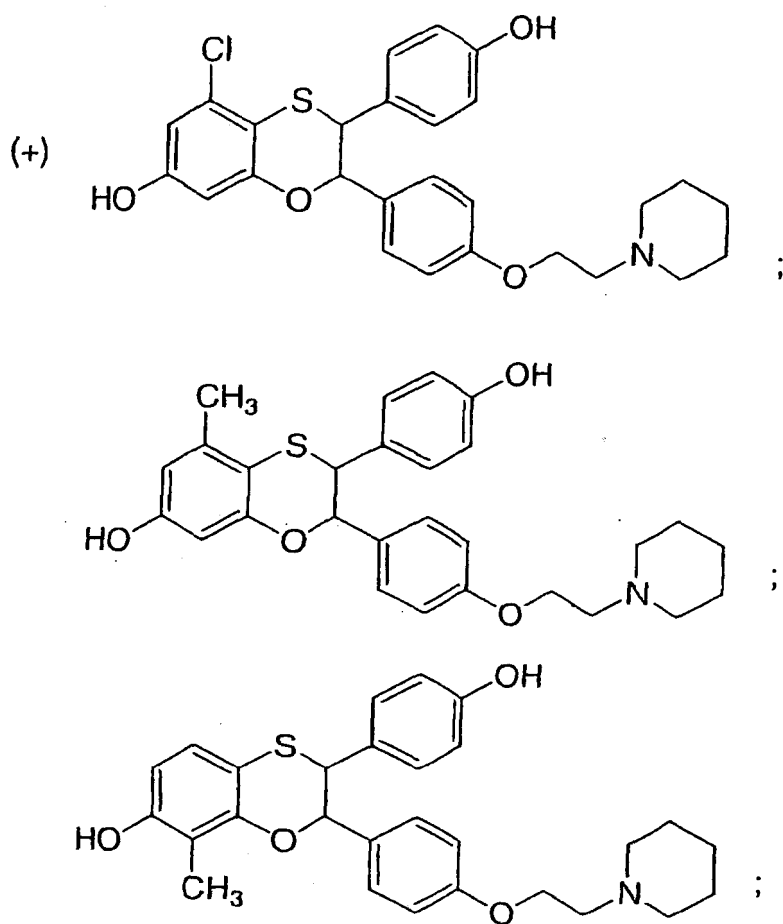
10. A 9. igénypont szerinti vegyület, amely lehet







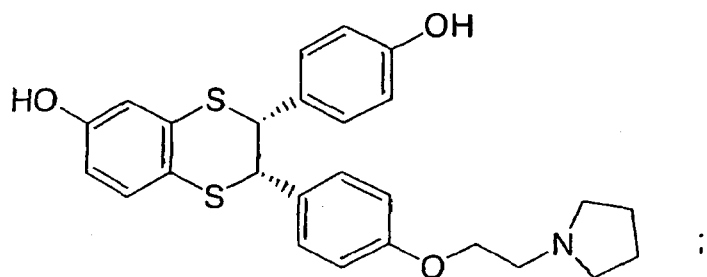
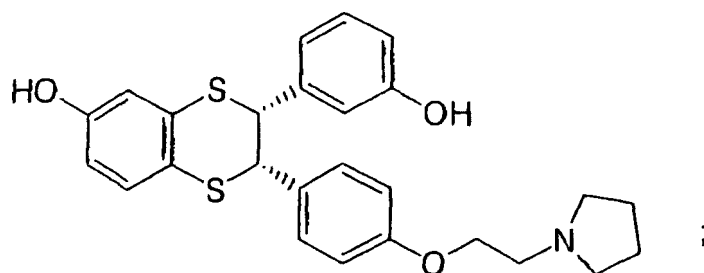




és gyógyászatilag elfogadható sói.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol X kénatom és Y kénatom, és gyógyászatilag elfogadható sói.

12. A 11. igénypont szerinti vegyület, amely lehet



és gyógyászatilag elfogadható sói.

13. Gyógyszerkészítmény, amely az 1. igénypont szerinti vegyületből és gyógyászatilag elfogadható hordozóból áll.

14. Gyógyszerkészítmény, amely 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

15. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót összekeverünk.

16. Egy (I) általános képletű vegyület alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel ösztrogén receptor moduláló hatás váltható ki emlősben.

17. A 16. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az ösztrogén receptor moduláló hatás ösztrogén receptor agonizáló hatás.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az ösztrogén receptor agonizáló hatás $ER\alpha$ receptor agonizáló hatás.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel poszt-menopauzális csonttrtkulás előzhető meg vagy kezelhető nőknél.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel ösztrogénfüggő emlőrák, méhfibróma, resztenózis, méhbelhártya gyulladás, hiperlipidémia kezelhető nőknél.

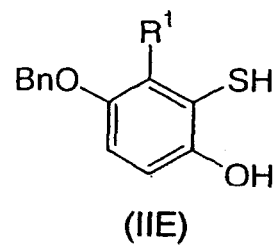
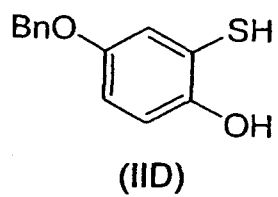
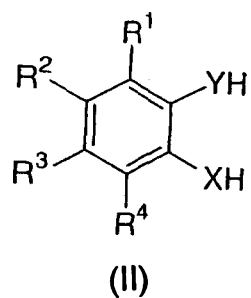
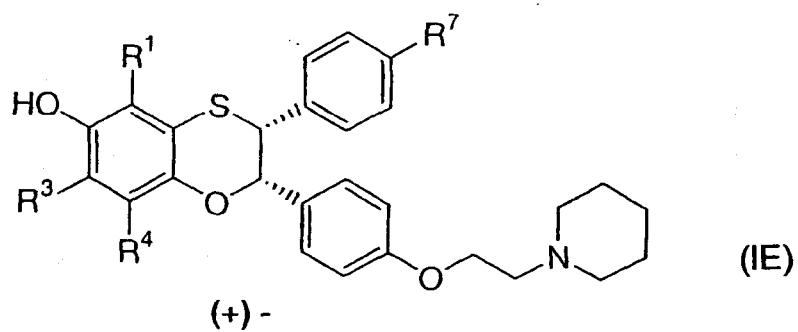
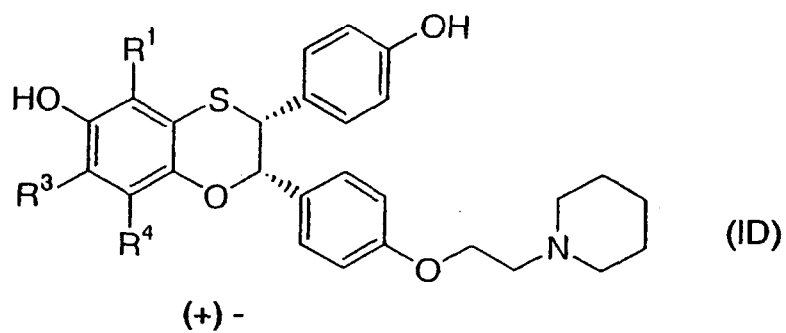
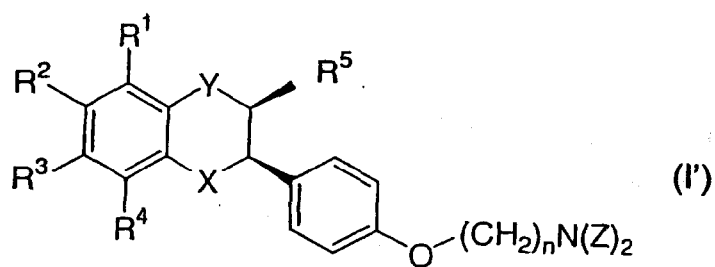
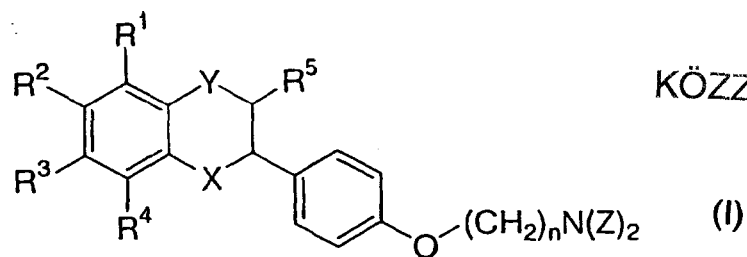
A meghatalmazott:

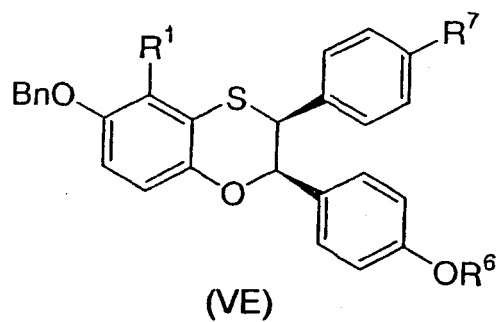
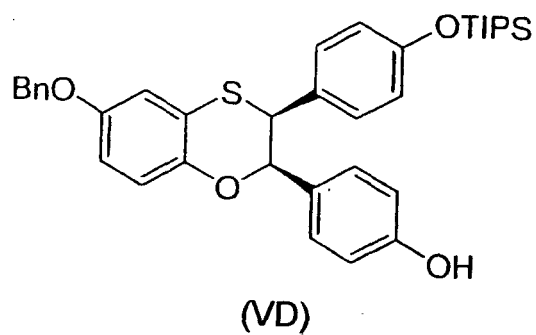
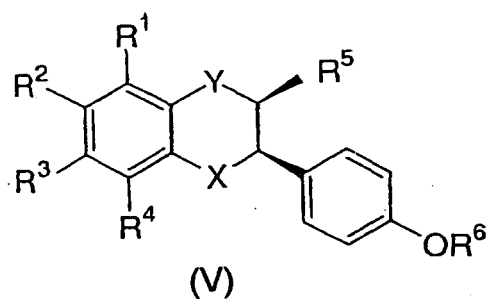
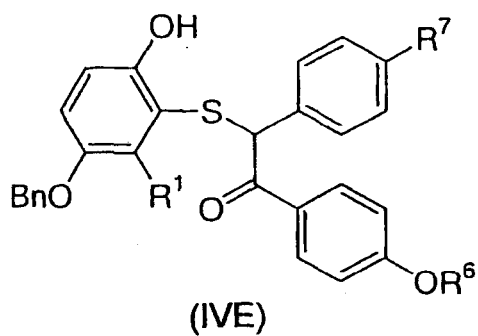
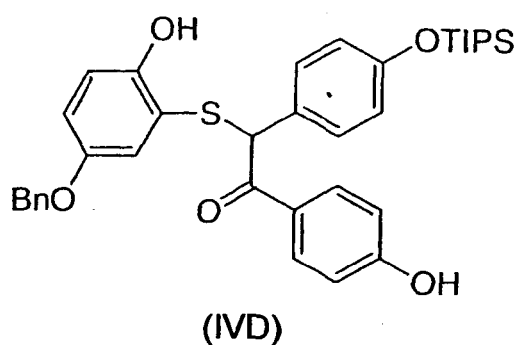
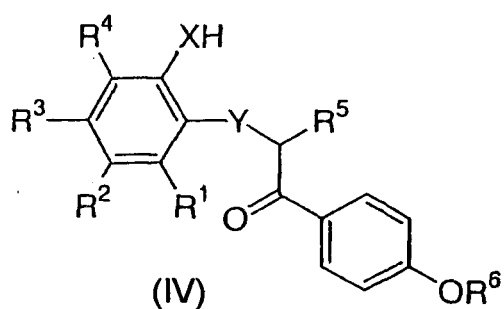
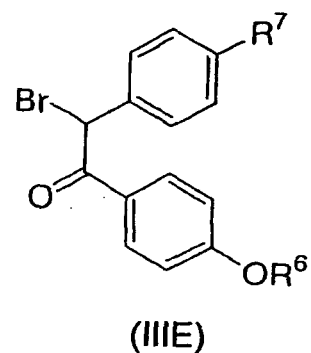
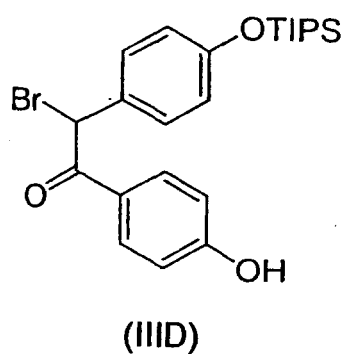
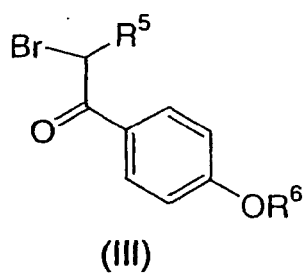
DANUBIA

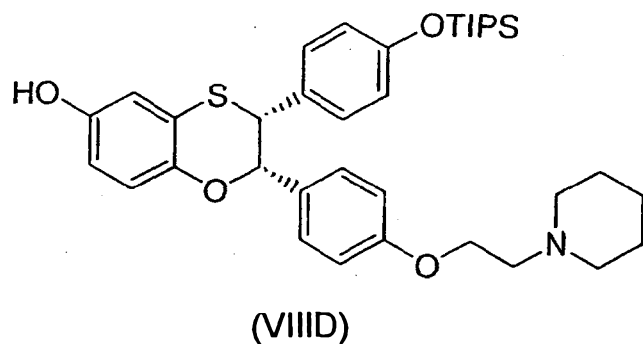
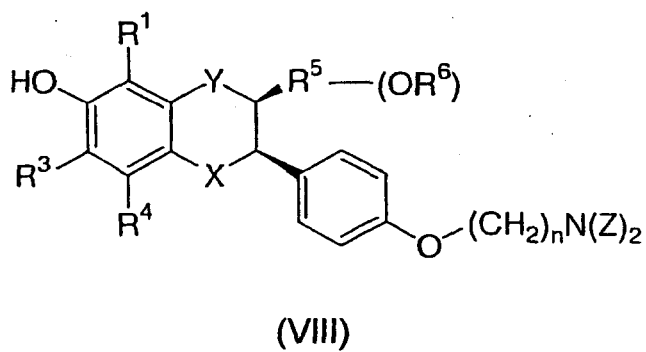
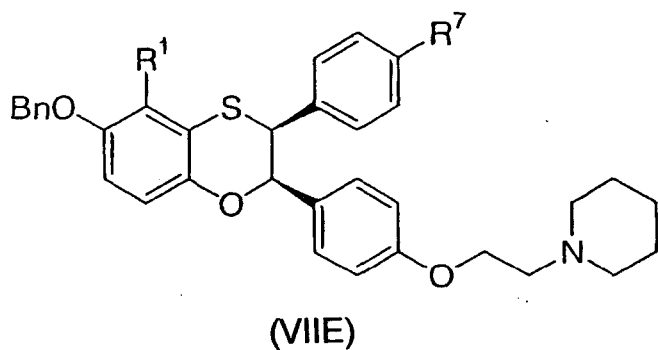
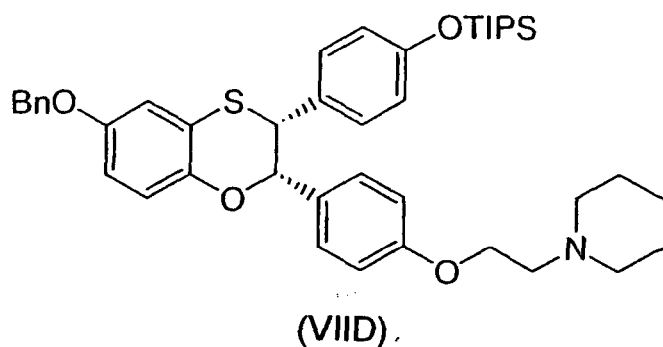
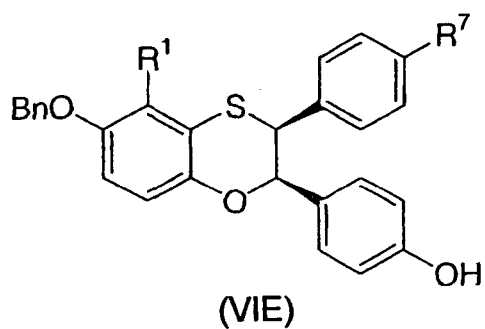
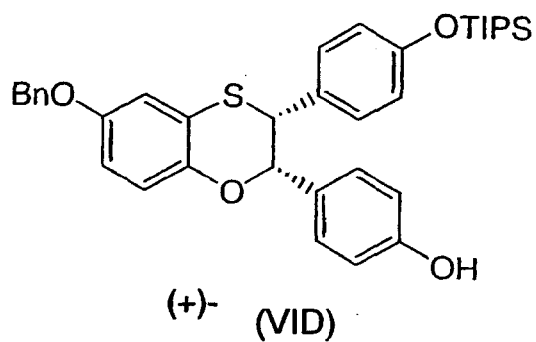
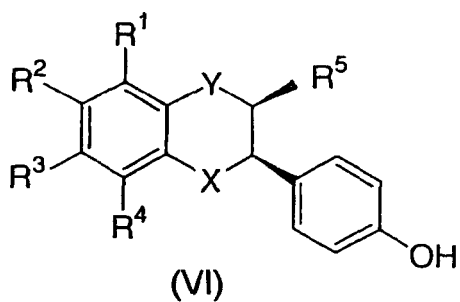
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

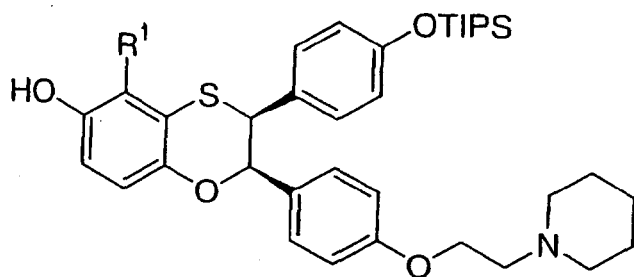
11. 02. 2013. 15. 00. 00.
2013. 11. 15. 15. 00. 00.



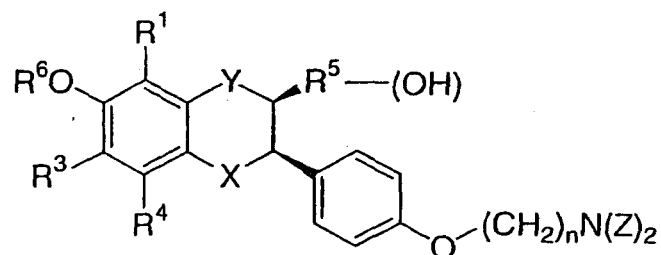




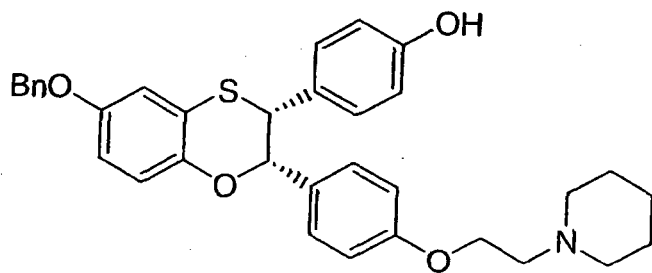
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



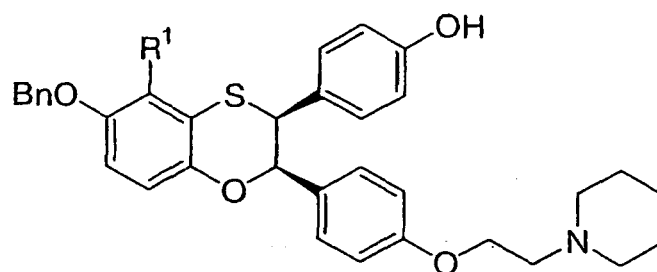
(VIII E)



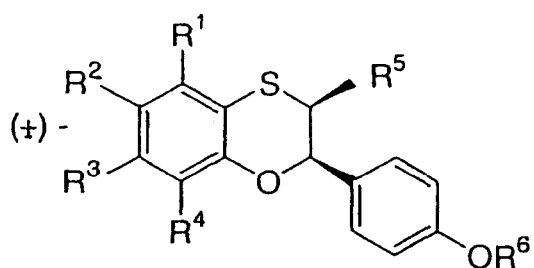
(IX)



(IX D)

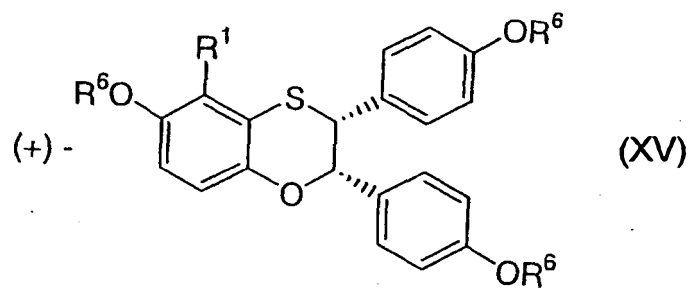
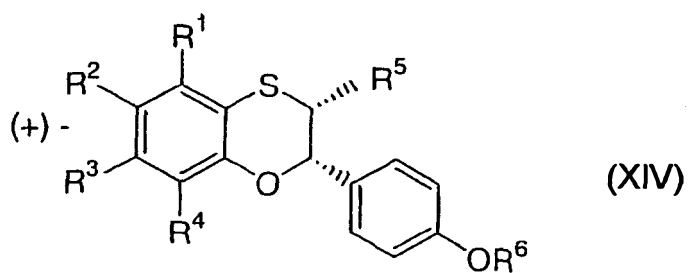
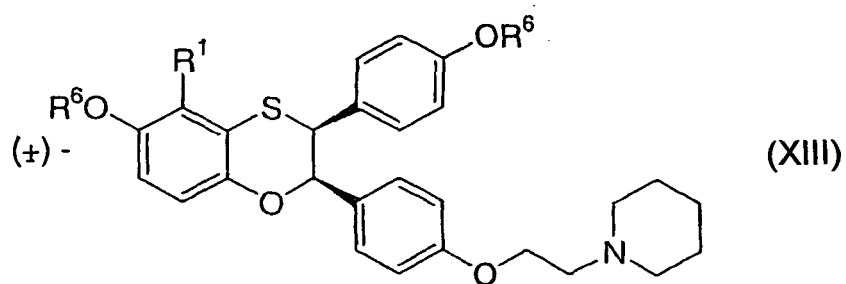
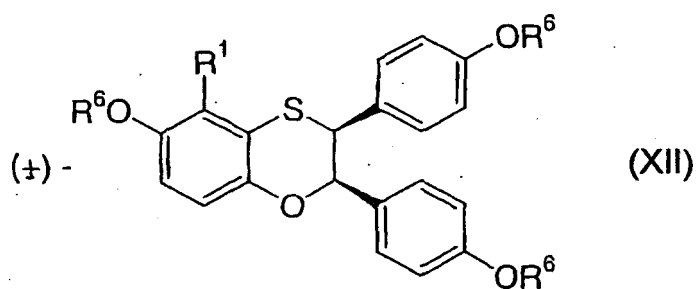
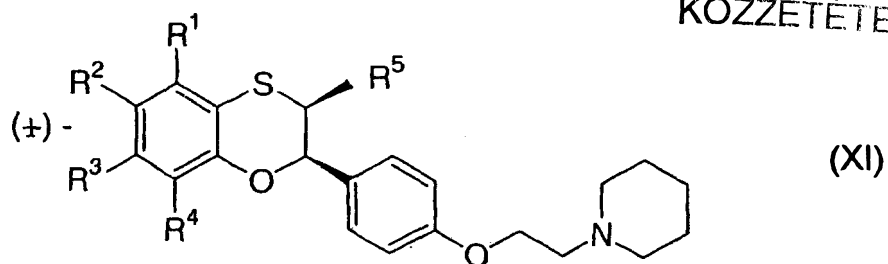


(IX E)

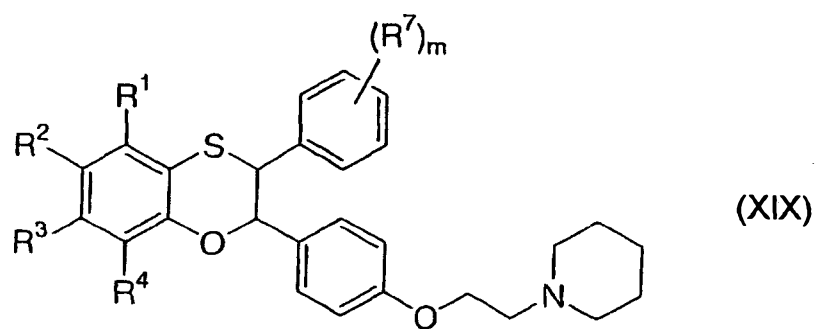
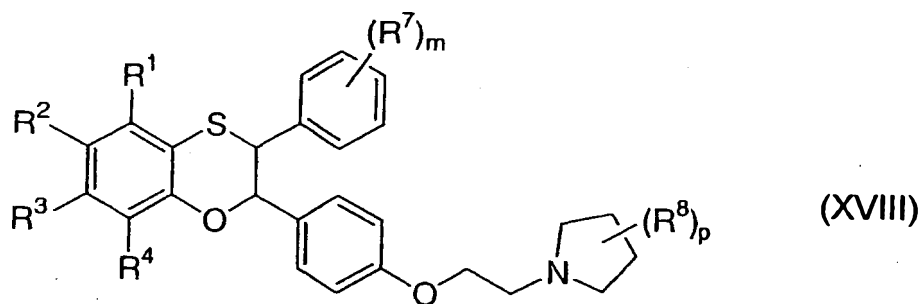
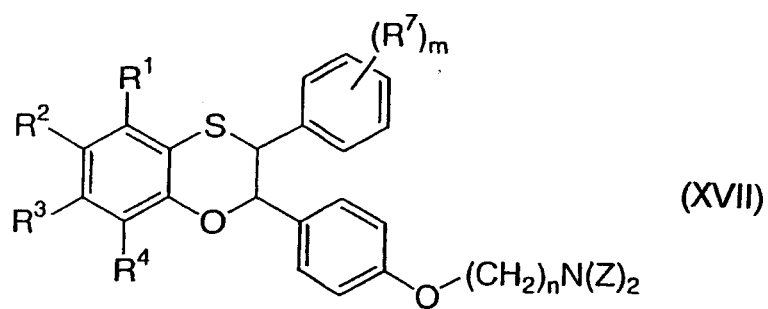
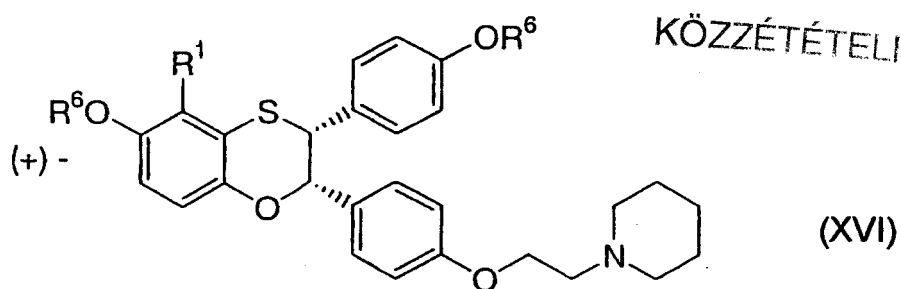


(X)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

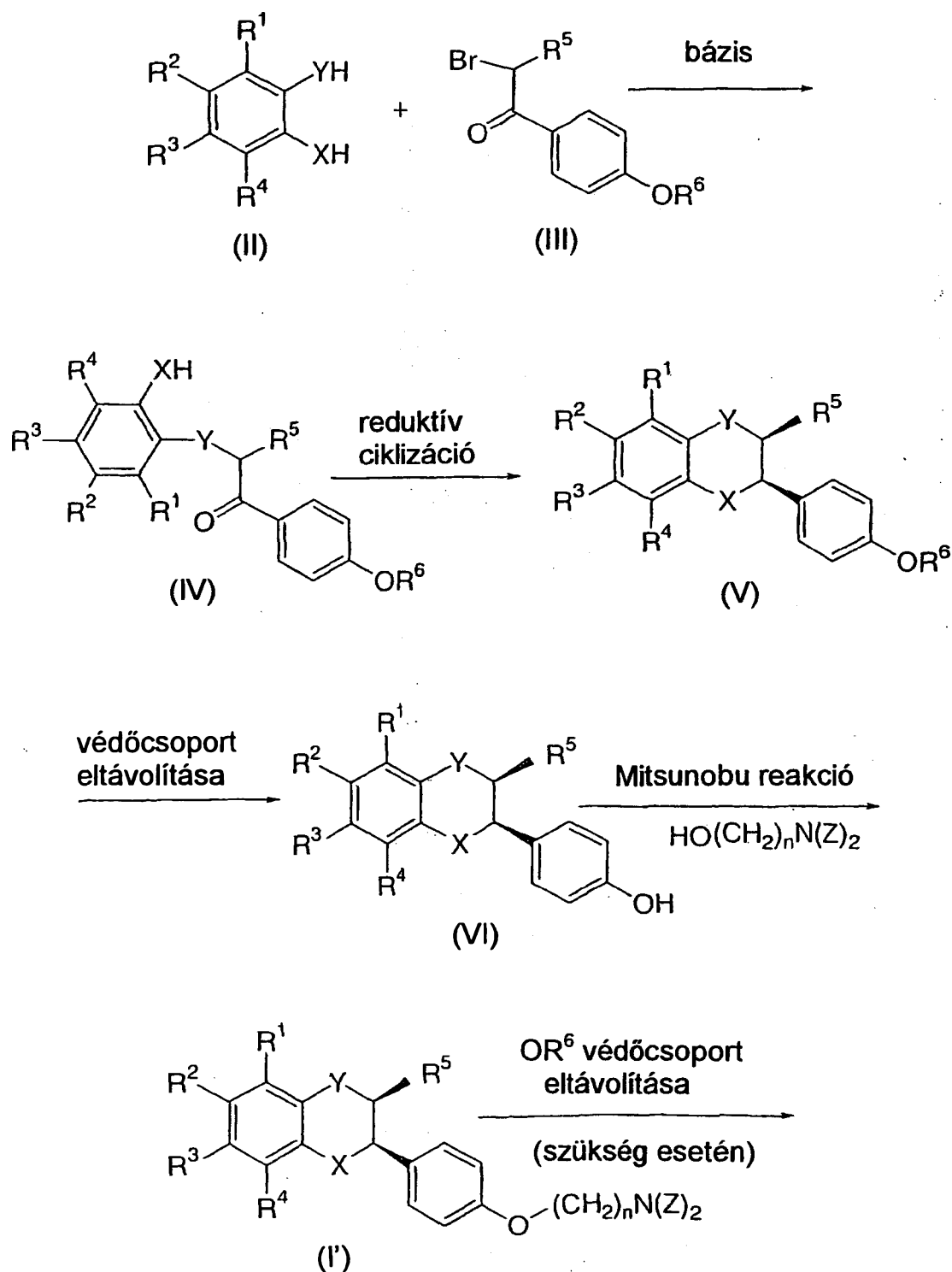


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



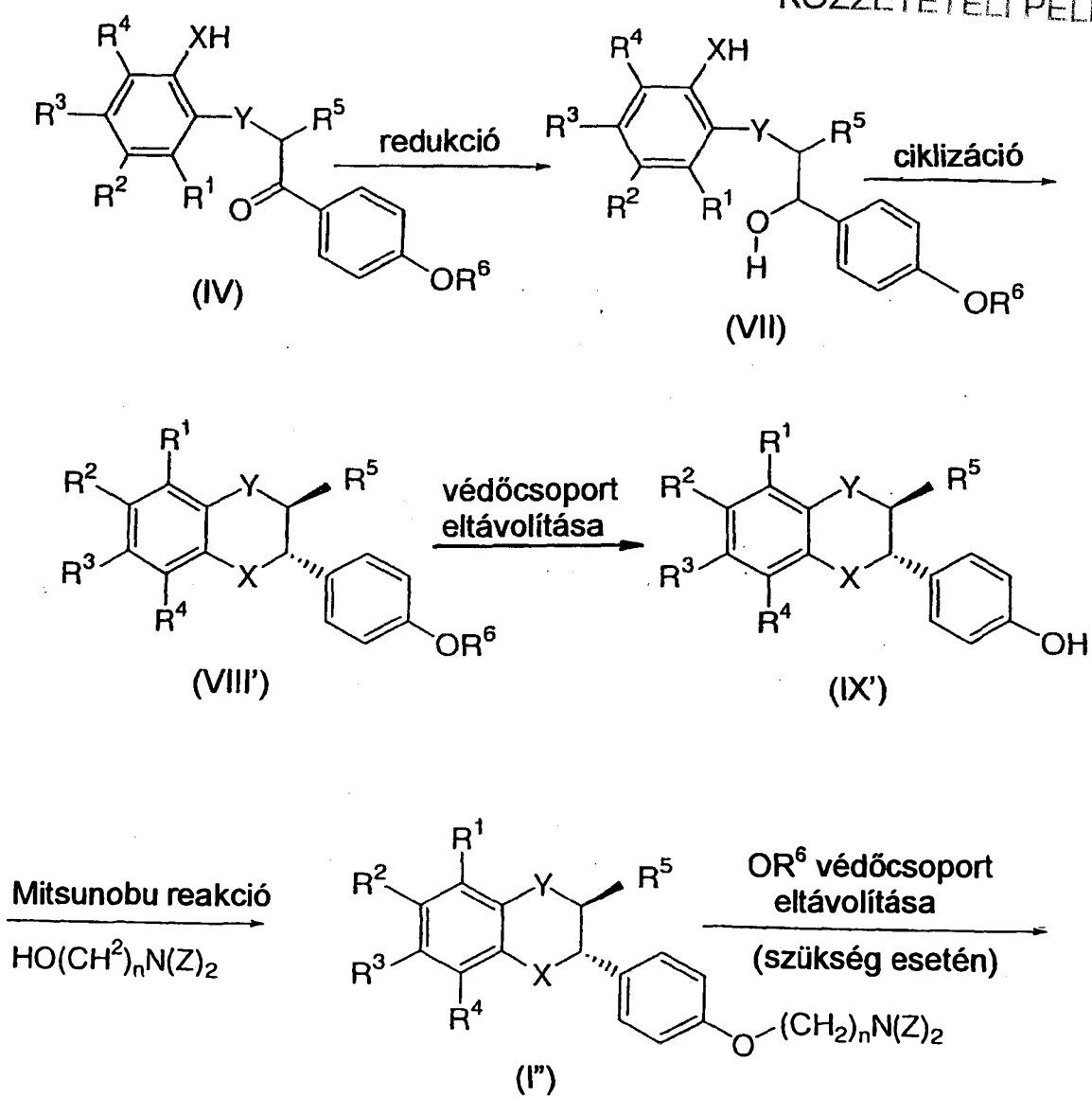
1. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



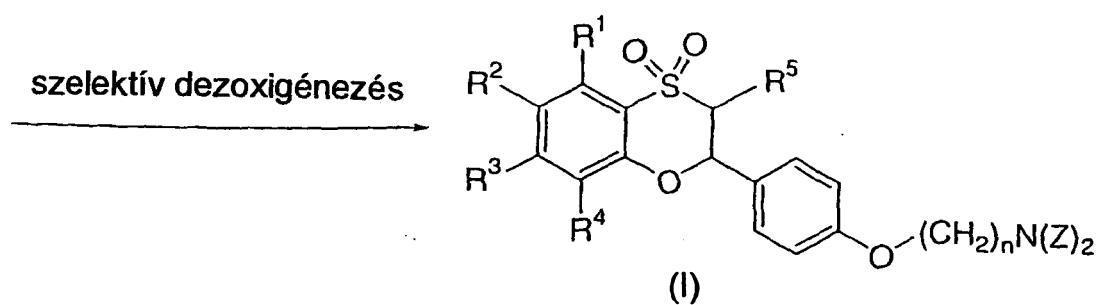
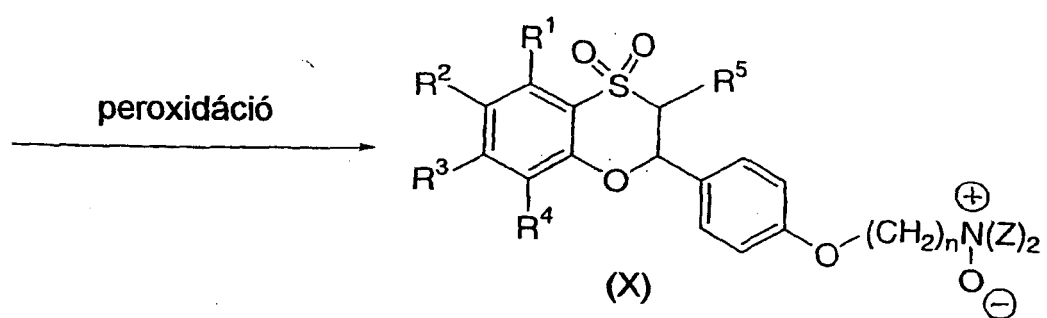
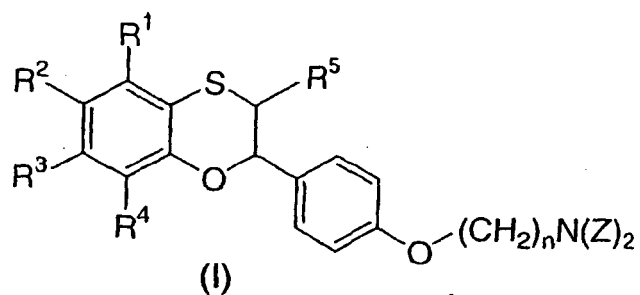
2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

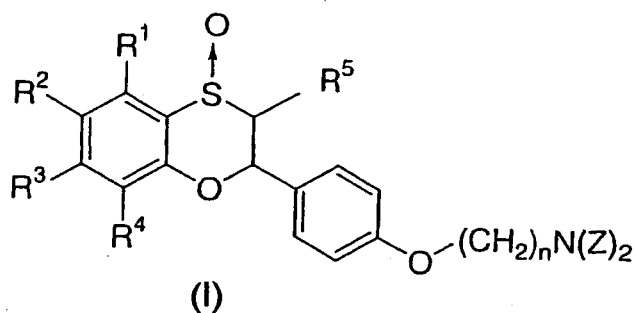
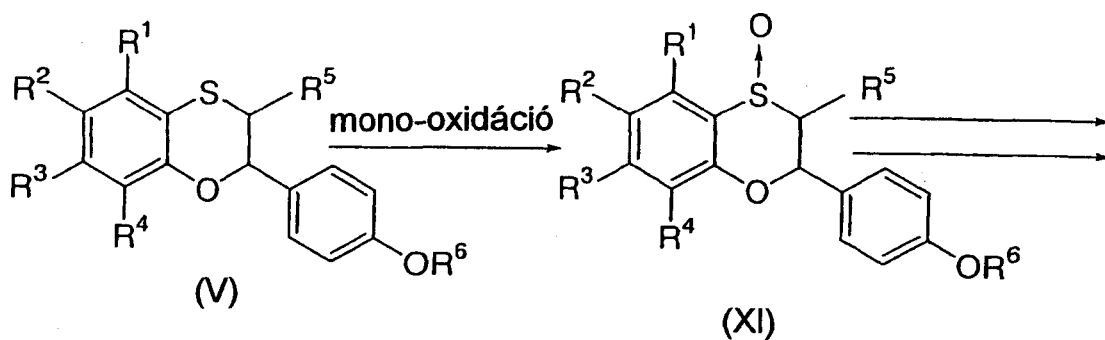


3. reakcióvázlat

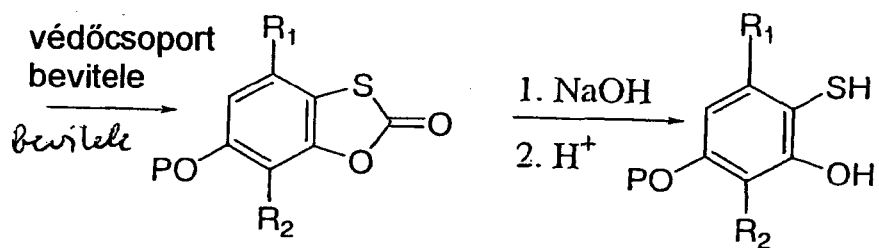
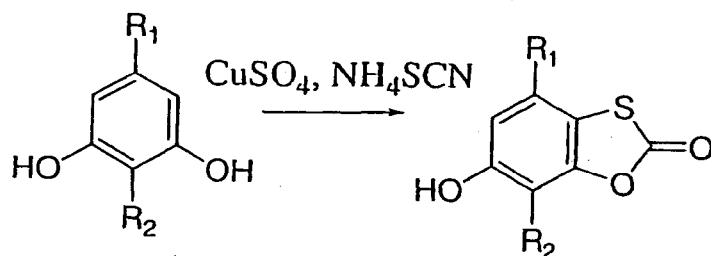
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



4. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

