

2029/90

31453

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

51.262/BE

-54650-

K I V O N A T

Eljárás tioformamid-származékok és ezeket tartalmazó gyógy-
szerkészítmények előállítására

Rhone-Poulenc Santé, Antony, Franciaország

A bejelentés napja: 1990. 03. 30.

Elsőbbségei: 1989. 03. 31. (89 07307.6)

1989. 06. 16. (89 13862.2) Nagy-Britannia

A találmány új (I) általános képletű tioformamid-szár-
mazékok, sztereoizomereik és sóik - ahol

R alkilcsoport;

A vagy (1) adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

(2) 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó, adott esetben
szubsztituált, mono- vagy biciklusos heteroaromás
csoport;

Y etilén- vagy metiléncsoport vagy közvetlen kötés;

B vagy (1) adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, furil-
vagy tienil-csoport, vagy

(2) adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil- vagy
cikloalkilcsoport -

és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket (II) és (III) ál-

talános képletű vegyületek, illetve utóbbiak reakcióképes származékainak kapcsolásával állítják elő, és többféle értékes farmakológiai hatásuk van.

R₂

SBG&K BUDAPESTI
NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI ÉS
SZABADALMI IRODA
DALSZÍNHÁZ U106 153 37 33

2029/90

31453

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

51.262/BE

NS205 COTD 213/59

COTD 215/04

COTD 401/12

COTD 405/12

AGIK 31/44

AGIK 31/47

-54650-

Eljárás tioformamid-származékok és ezeket tartalmazó gyógy-
szerkészítmények előállítására

Rhone-Poulenc Santé, Antony, Franciaország

Feltalálók: HART Terance William, Brentwood,

VACHER Bernard Yvon Jack, Dagenham,

SHARP Brian William, Hornchurch, Essex,

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1990. 03. 30.

Elsőbbségei: 1989. 03. 31. (89 07307.6)

1989. 06. 16. (89 13862.2) Nagy-Britannia

A találmány tárgya eljárás új, terápiásan hasznosítható
tioformamid-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására.

A jelen találmány szerinti új tioformamid-származékok az (I)
általános képlettel ábrázolt vegyületek - amely képletben

R jelentése alkilcsoport;

A jelentése vagy

(1) fenilcsoport, amely adott esetben, előnyösen a 3-

és/vagy 5-helyzet(ek)ben halogénatommal vagy ciano-, nitro-,

trifluor-metil-, karbamoil-, karboxi-, alkoxi-karbonil- vagy alkilszulfonil-csoporttal van szubsztituálva, amelyek további szubsztituens(ek)ként halogénatomo(ka)t, alkilcsoporto(ka)t, 6-12 szénatomot tartalmazó arilcsoporto(ka)t hordozhatnak, vagy olyan szubsztituensekkel, amelyek egy kondenzált gyűrűt képezhetnek; vagy

(2) 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás csoport a 3-piridil-, 3-kinolil-, 4-izokinolil-, 4-piridazinil-, 5-pirimidinil-, 3-pirazinil-, 3-indolil- és 5-tiazolil-csoportok közül, amely adott esetben egy alkil- vagy alkoxicssoporttal vagy egy halogénatommal lehet szubsztituálva;

Y jelentése etilén- vagy metiléncsoport vagy közvetlen kötés;
és

B jelentése vagy

a) fenil-, piridil-, furil- vagy tienil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, hidroxil-, alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, alkoxi-, fenoxi-, tetrahidropiranioloxi-, alkanoil-, benzoil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, karboxi-, amino-, adott esetben hidroxicssoporttal szubsztituált alkil-amino-, di(adott esetben hidroxicssoporttal szubsztituált alkil)-amino-, trialkil-ammónio-, (alkoxi-karbonil)-amino-,

alkanoil-amino-, benzoil-amino-, alkanoiloxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy szubsztituálatlan vagy egy vagy két alkilcsoporttal (amelyek adott esetben maguk is hidroxicssoporttal lehetnek szubsztituálva) vagy egyenes vagy elágazó láncú, a láncban 4-6 atomot, köztük adott esetben egy heteroatomot is tartalmazó kétértékű csoporttal szubsztituált karbamoil-csoporttal (például piperazino- vagy piperidino-karbonil-csoporttal) lehet szubsztituálva; vagy

- b) egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, adott esetben az a) pontnál megadottak szerinti szubsztituenseket hordozó fenil-, naftil-, imidazolil- vagy piridilcsoporttal, hidroxil-, 2-4 szénatomos alkenil-, alkoxi-, fenoxi-, tetrahidropiraniiloxi-, alkanoil-, benzoil-, ciano-, nitro-, karboxi-, amino-, adott esetben hidroxicssoporttal szubsztituált alkil-amino-, di(adott esetben hidroxicssoporttal szubsztituált alkil)-amino-, trialkil-ammónio-, (alkoxi-karbonil)-amino-, alkanoil-amino-, benzoil-amino-, alkanoiloxi- vagy alkoxi-karbonil-csoportokkal vagy szubsztituálatlan vagy egy vagy két alkilcsoporttal (amelyek adott esetben maguk is hidroxicssoporttal lehetnek szubsztituálva) vagy egyenes vagy el-

ágazó láncú, a láncban 4-6 atomot, köztük adott esetben egy heteroatomot is tartalmazó kétértékű csoporttal szubsztituált karbamoil-csoporttal (például piperazino- vagy piperidino-karbonil-csoporttal) vagy a cikloalkil-csoportnál adott esetben még alkil- vagy trifluor-metil-csoportokkal is lehet szubsztituálva;

ahol az összes alkilcsoport akár önmagában vagy más csoport, például alkoxi-, alkoxi-karbonil- és alkanoilcsoport részeként lehet egyenes vagy elágazó láncú, és 1-4 szénatomos, ha másképp nem említjük -

és sztereoizomerjeik és sóik.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen fontos csoportjai azok, amelyekben egy vagy több szubsztituens megfelel az alábbi jellemzőknek:

- i) R jelentése metilcsoport;
- ii) A jelentése heteroaromás csoport, előnyösen 3-kinolil- vagy még előnyösebben 3-piridilcsoport;
- iii) Y jelentése metiléncsoport; és
- iv) B jelentése vagy:
 - a) piridil- (előnyösen 3-piridil- vagy 4-piridil-), furil- (előnyösen 2-furil-), tienil- (előnyösen 2-tienil-) vagy fenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal (előnyösen fluor- vagy klóratommal) vagy alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, karboxi- vagy dialkil-aminocsoporttal lehet szubsztituálva; vagy

b) 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több hidroxil-, alkoxil-, fenoxil-, tetrahidropiranyiloxil-, karboxil-, amino-, dialkil-amino-, trialkil-ammónio-, alkoxil-karbonil-, (alkoxil-karbonil)-amino-, alkanoyloxil-, N-alkil-karbonyil-, N,N-dialkil-karbonyil-, (N'-alkil-piperazino)-karbonil- vagy adott esetben (előnyösen benzoyl- vagy nitrocsoporttal) szubsztituált fenil- vagy imidazolil- (előnyösen 1-imidazolil)-csoporttal lehet szubsztituálva;

a többi szubsztituens pedig az előbb megadottak szerinti; valamint ezek sztereoiszomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói.

Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben B jelentése fenil-, 2-, 3- vagy 4-fluor-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 4-klór-fenil-, 2-metil-fenil-, 3- vagy 4-metoxil-fenil-, 3,4,5-trimetoxil-fenil-, 2-, 3- vagy 4-(trifluor-metil)-fenil-, 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2-karboxil-fenil-, 4-(dimetil-amino)-fenil-, 3-vagy 4-piridil-, 2-furil-, 2-tienil-, metil-, propil-, terc-butil-, benzil-, 2-fenil-etil-, difenil-metil-, 1-(3-benzoyl-fenil)-etil-, (2-metil-5-nitro-1-imidazolil)-metil-, hidroxil-metil-, metoxil-metil-, fenoxil-metil-, 2-tetrahidropiranyiloxil-metil-, ciano-metil-, 2-karboxil-etil-, amino-metil-, 1-amino-2-fenil-etil-, (diethyl-amino)-

-metil-, (trimetil-ammónio)-metil-, 3-(trimetil-ammónio)-propil-, (terc-butoxi-karbonil-amino)-metil-, acetoxi-metil-, 2-(metoxi-karbonil)-etil-, 2-(N-metil-karbamoil)-etil-, 2-(N,N-dimetil-karbamoil)-etil-, 2-(N'-metil-piperazino-karbonil)-etil-, 2-fenil-vinil-, 1-ciano-2-fenil-vinil-, ciklopropil- és 1-fenil-ciklopropil-csoport.

A gyűrűn lévő karboniloxi-csoport egy izoméria centrumot hoz létre a molekulában, ami a további asszimetriás gyűrű-szénatommal együtt 4 sztereoizomer létét teszi lehetségessé, amelyek adott esetben 2 racém-párra választhatók szét. Az a racém pár és azok az enantiomerek előnyösek, amelyekben az -OCOB és -CSNHR csoportok egymáshoz képest transz-helyzetben vannak, és az [1S,2R] enantiomerek különösen előnyösek.

Bizonyos esetekben az A, B és R szubsztituensek is hozzájárulhatnak a sztereoizomériához. Az összes ilyen forma mind a jelen találmány oltalmi körébe tartozik.

A jelen találmány szerinti vegyületek közül különösen előnyösek a következők:

- A (+)-transz-2-butiriloxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- B (+)-transz-2-(4-fluor-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- C (+)-transz-2-(fenil-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- D (+)-transz-2-(2-karboxi-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,

- E (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-szukciniloxi-
-ciklohexán-karbotioamid,
- F (+)-transz-2-acetoxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-
-karbotioamid,
- G (+)-transz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-
-karbotioamid,
- H (+)-transz-N-metil-2-[(3-piridil)-karboniloxi]-1-(3-piri-
dil)-ciklohexán-karbotioamid,
- I (+)-cisz-2-acetoxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbo-
tioamid,
- J (+)-cisz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-kar-
botioamid,
- K [1S,2R]-transz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklo-
hexán-karbotioamid,
- L (+)-transz-N-metil-2-(2-metil-benzoiloxi)-1-(3-piridil)-cik-
lohexán-karbotioamid,
- M (+)-transz-2-(4-klór-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- N (+)-transz-2-(3-fluor-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- O (+)-transz-2-(2-fluor-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- P (+)-transz-2-(3,4-difluor-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piri-
dil)-ciklohexán-karbotioamid,
- Q (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[2-(trifluor-metil)-
-benzoil-oxi]-ciklohexán-karbotioamid,

- R (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[3-(trifluor-metil)-
-benzoiloxi]-ciklohexán-karbotioamid,
- S (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[4-(trifluor-metil)-
-benzoiloxi]-ciklohexán-karbotioamid,
- T (+)-transz-2-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiloxi]-N-
-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- U (+)-transz-N-metil-2-(3-metoxi-benzoiloxi)-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- V (+)-transz-2-[4-(dimetil-amino)-benzoiloxi]-N-metil-1-
-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- W (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-(3,4,5-trimetoxi-
-benzoiloxi)-ciklohexán-karbotioamid,
- X (+)-transz-N-metil-2-(4-metoxi-benzoiloxi)-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- Y (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[(4-piridil)-karbonil-
oxi]-ciklohexán-karbotioamid,
- Z (+)-transz-2-(2-furoil-oxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklo-
hexán-karbotioamid,
- AA (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[(2-tienil)-karbonil-
-oxi]-ciklohexán-karbotioamid,
- AB (+)-cisz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-kinolil)-ciklohexán-
-karbotioamid,
- AC (+)-transz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-kinolil)-ciklohexán-
-karbotioamid,

- AD [1R,2S]-transz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-kinolil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- AE cisz/transz-[[2-(N-metil-tiokarbamoil)-2-(3-piridil)-
-ciklohexiloxi]-karbonil]-metil]-trimetil-ammónium-klorid,
- AF (±)-transz-[3-[[2-(N-metil-tiokarbamoil)-2-(3-piridil)-
-ciklohexiloxi]-karbonil]-propil]-trimetil-ammónium-klorid,
- AG (±)-transz-N-metil-2-[(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-
-acetoxi]-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AH (±)-transz-2-(acetoxi-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- AI (±)-transz-N-metil-2-[(1-fenil-ciklopropil)-karbonil-
-oxi]-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AJ (±)-transz-2-(difenil-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- AK (±)-transz-2-(3-fenil-akriloiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,
- AL N,N-dimetil-glicin-[(±)-transz-2-(N-metil-tiokarbamoil)-2-
-(3-piridil)-ciklohexil]-észter,
- AM (±)-transz-2-[2-(3-benzoil-fenil)-propionil-oxi]-N-metil-
-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AN (±)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-pivaloiloxi-ciklohexán-
-karbotioamid,
- AO (±)-transz-N-metil-2-[3-(metoxi-karbonil)-propioniloxi]-
-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AP (±)-transz-2-(ciklopropil-karboniloxi)-N-metil-1-(3-
-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,

- AQ $(\pm)$ -cisz-2-acetoxi-1-(3-kinolil)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid,
- AR $(\pm)$ -transz-2-acetoxi-1-(3-kinolil)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid,
- AS $(\pm)$ -transz-2-(2-ciano-3-fenil-akrilóil-oxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AT $(\pm)$ -transz-N-metil-2-(metoxi-acetoxi)-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AU $(\pm)$ -transz-2-(fenoxi-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AV $(\pm)$ -transz-2-(ciano-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AW $(\pm)$ -transz-N-metil-2-[3-(N-metil-karbamoil)-propioniloxi]-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AX $(\pm)$ -transz-N-metil-2-[3-[(4-metil-piperazin-1-il)-karbonil]-propioniloxi]-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- AY $(\pm)$ -transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[(2-tetrahidropiridiniloxi)-acetoxi]-ciklohexán-karbotioamid,
- AZ L-fenilalanin-[$(\pm)$ -transz-2-(N-metil-tiokarbamoil)-2-(3-piridil)-ciklohexil]-észter,
- BA glicin-[$(\pm)$ -transz-2-(N-metil-tiokarbamoil)-2-(3-piridil)-ciklohexil]-észter,
- BB $(\pm)$ -transz-2-(hidrox-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
- BC $(\pm)$ -transz-2-[3-(N,N-dimetil-karbamoil)-propioniloxi]-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,

BD $(\pm)$ -transz-2-(3-fenil-propioniloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid,

BE $(\pm)$ -transz-2-[[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-acetoxi]-N-
-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,

valamint ezek sztereoizomer formái és gyógyászatilag elfogadható
sói.

Az A-BE jelzések a leírás más részeiben való hivatkozáskor a
vegyületek könnyebb azonosíthatóságát szolgálják.

A vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal
rendelkeznak, amelyek javasolhatóvá teszik főként az alább
felsorolt betegségek kezelésében és/vagy megelőzésében való al-
kalmazásukat:

- (1) vaszkuláris simaizom kontrakció, beleértve hipertenziót és
más szív-érrendszeri rendellenességeket is, így vértolulósos
szívelégtelenséget, továbbá szöveti isémiával járó eseteket,
így anginát, perifériás vaszkuláris betegségeket és cerebro-
vaszkuláris betegségeket;
- (2) légzési simaizom kontrakció, beleértve reverzibilis légúti
obstrukciót és asztmát is;
- (3) a gasztrointesztinális traktus, a húgyhólyag és méh
simaizom-kontrakciói, beleértve gyomorfekélyeket, irritációs
béltüneteket és divertikuláris betegségeket; és időelőtti
vajadás.

A találmány szerinti vegyületek a férfiak tipusos kopaszo-
dásával járó hajhullás gátlására is használhatók helyileg alkal-
mazva.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következő vizsgálatoknak vetettük alá:

Vazorelaxáns aktivitási tesztek:

Az alkalmazott vizsgálati módszereket a Winslow és munkatársai [Eur. J. Pharmacol., 131, 219-228 (1986)] és Karaki [J. Pharmacol. Methods, 18, 1-21 (1987)] által a differenciáló vazorelaxáns aktivitás vizsgálatára leirtakból adaptáltuk.

"A"-teszt: Izolált patkány aortában alacsony K^+ -koncentráció által kiváltott kontrakció elleni hatás.

Mellkasi (thoracalis) aortát metszünk ki patkányokból, és a belhámától (endothelium) lecsupaszított transzverzális csíkokat Krebs oldatot tartalmazó fürdőbe rakjuk. Megmérjük a tenziót és a fürdőhöz adott 20 mmol/liter K^+ (káliumion) által kiváltott kontrakciót. A vizsgált vegyületet növekvő halmozott koncentrációjú oldatként adjuk a fürdőhöz. Meghatározzuk a vizsgált vegyület azon koncentrációját a fürdőben, amely 90%-kal csökkenti a K^+ -mal kiváltott kontrakciót, ezt effektív koncentrációként (EC_{90}) $\mu\text{mol/literben}$ (μM) kifejezve adjuk meg az 1. táblázatban.

1. táblázat

Vegyület jele	EC ₉₀	Vegyület jele	EC ₉₀	Vegyület jele	EC ₉₀
A	0.001	S	0.001	AO	0.03
B	0.0003	T	0.03	AP	0.01
C	0.01	U	0.07	AQ	10
D	30	V	1-3	AR	0.01
E	1.	W	0.07	AS	0.02
F	0.1	X	0.02	AT	0.03
G	0.0001	Y	0.007	AU	0.04
H	0.001	Z	0.03	AV	3
I	10	AA	0.01	AW	0.1
J	10-30	AB	5	AX	10
K	0.0003	AC	0.007	AY	0.1
L	0.0002	AD	3	AZ	0.03
M	0.0002	AE	30	BA	0.1
N	0.0005	AH	0.1	BB	0.03
O	0.001	AK	0.3	BC	0.3
P	0.0003	AL	0.02	BD	0.0003
Q	0.001	AM	0.03	BE	0.01
R	0.003	AN	0.02		

"B"-teszt: Izolált patkány aortában magas K^+ -koncentráció által kiváltott kontrakció elleni hatás.

A vizsgálati módszer az "A"-tesztnél leírttal azonos, azzal az eltéréssel, hogy a kontrakciót a fürdő oldathoz hozzáadott 60 mmol/liter K^+ -mal idézzük elő. A vizsgált vegyület oldatának halmozott adagolását folytatjuk, és meghatározzuk a fürdőben a K^+ által kiváltott kontrakciót 90 %-kal csökkentő koncentrációt, amelyet EC_{90} -ként fejezzük ki. Ez minden egyes vizsgált vegyület esetében 30 μ mol/liternél nagyobb volt.

Az (I) általános képletű vegyületek ismert módszerek alkalmazásával és adaptálásával állíthatók elő, ilyenekből néhányat példaképpen megadunk a következőkben.

Az "ismert módszerek" kifejezés alatt a leírás során eddig már használt vagy az irodalomban leírt módszereket értünk.

A jelen találmány egyik megvalósítása szerint az (I) általános képletű vegyületeket - a képletben a szubsztituensek az előbbieken megadott jelentésük - egy (II) általános képletű vegyület - a képletben

A, Y és R jelentése az (I) általános képletnél már előbb megadottakkal azonos -

és egy (III) általános képletű vegyület - a képletben

B jelentése az (I) általános képletnél már előbb megadottakkal azonos -

vagy ennek savhalogenidje, előnyösen savkloridja vagy reakcióképes savanhidridje reakciójával állíthatjuk elő.

A savval végzett reakciót általában valamilyen inert szerves oldószerben, adott esetben egy protonmegkötő szer és valamilyen kapcsolószer, például diciklohexil-karbodiimid vagy karbonil-diimidazol jelenlétében hajtjuk végre.

A savhalogeniddel végzett reakciót általában valamilyen inert oldószerben, adott esetben egy protonmegkötő szer jelenlétében hajtjuk végre.

A savanhidridkdel végzett reakciót hasonló körülmények között hajtjuk végre, mint a savhalogeniddel.

A (III) általános képletű vegyületek in situ sóikból állíthatók elő.

Tipikus oldószerekként acetonitril, piridin, metilén-diklorid, kloroform, aceton, dimetil-formamid, víz és ezek elegyei említhetők.

Tipikus protonmegkötőszerek lehetnek szerves bázisok, például trietil-amin vagy előnyösen 4-(dimetil-amino)-piridin, vagy szervetlen bázisok, például nátrium-hidrogén-karbonát.

A reakcióhőmérséklet mind a három reakcióváltozat esetén tipikusan -30°C -tól a reakcióelegy forráspontjáig változhat.

A (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A, Y és R jelentése az előbb megadottakkal azonos, a megfelelő (IV) általános képletű vegyületek redukciójával állíthatók elő.

A redukció valamilyen inert szerves oldószerben, például

metanolban vagy dimetil-szulfoxidban vagy ezek elegyében végezhető -20°C -tól $+50^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérséklettartományban valamilyen alkálifém-borohidrid, például nátrium-borohidrid alkalmazásával.

Más módszer szerint a redukció végdrehajtható egy alumínium-alkoxiddal (például az izopropoxiddal) is alkoholos oldatban (például izopropanolban) a reakcióelegy forrdáspontjáig terjedő hőmérsékleten.

Mindkét reakció során mind a cisz, mind a transz vegyületek keletkeznek.

A (IV) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A, Y és R jelentése az előbb megadottakkal azonos, egy (V) általános képletű vegyület, amelynek képletében A és Y jelentése az előbb megadottakkal azonos, és egy (VI) általános képletű izotiocianát, amelynek képletében R jelentése az előbb megadottakkal azonos, reakciójával állíthatók elő. A reakciót általában valamilyen vízmentes inert szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban vagy hexametil-foszforsav-triamidban vagy ezen oldószerek elegyében végezzük -80°C -tól $+50^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérséklettartományban valamilyen szervetlen bázis, például kálium-terc-butoxid vagy valamilyen szerves litiumvegyület, például n-butyl-litium vagy nátrium-hidrid jelenlétében.

A (IV) általános képletű vegyületek sztereoszelektív szintézise (V) általános képletű enantiomerek keverékének egy

(VI) általános képletű vegyülettel az előbb leírtak szerint végzett reakciója előtt egy királis segédanyaggal való reagáltatásával, majd utána a királis segédanyag eltávolításával hajtható végre.

A királis segédanyag jellemzően egy (VII) általános képletű vegyület - a képletben

Q jelentése valamilyen királis csoport - például aszimmetrikusan szubsztituált pirrolidino-vegyület vagy aszimmetrikusan szubsztituált metánszármazék.

Előnyös pirrolidin-vegyület az 1-amino-2-(metoxi-metil)-pirrolidin.

Előnyös metánszármazékok az aszimmetrikusan szubsztituált metil-aminok.

Az előnyös aszimmetrikusan szubsztituált metil-aminok azok, amelyekben a metilcsoporton két szubsztituens van. Bármely alkil-szubsztituens adott esetben szintén szubsztituálva lehet. Előnyös, ha nem az összes szubsztituens alkilcsoport, és különösen előnyös, ha egyikük egy adott esetben szubsztituált aromás vagy heteroaromás csoport. Különösen előnyös (aszimmetrikusan szubsztituált metil)-aminok az (1-fenil-etil)-amin, az [1-(1-naftil)-etil]-amin és az [1-(3-piridil)-etil]-amin.

Egy (V) általános képletű vegyületnek egy (VII) általános képletű vegyülettel végzett reakciójával egy (VIII) általános képletű vegyület keletkezik. Ennek egy (VI) általános képletű

vegyülettel való reakciója előnyösen egy (IX) általános képletű vegyület egyik izomerét eredményezi termékként. A (IV) általános képletű királis vegyület ebből hidrolizissal nyerhető.

Olyan (V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A jelentése az előbb megadottakkal azonos, és Y jelentése metilén- vagy etilén-csoport, dehidrobrómozásos átrendezési reakcióval nyerhetők olyan (X) általános képletű vegyületekből, amelyek képletében A jelentése az előbb megadottakkal azonos, és Y^1 jelentése metilén- vagy etilén-csoport. Ez valamilyen brómelvonó reagenssel, például valamilyen ezüstsóval (így például ezüst-perkloráttal) hajtható végre, és a reakciót valamilyen inert vizmentes oldószerben (például valamilyen éterben, így tetrahidrofuranban) végezzük.

Olyan (X) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A és Y' jelentése az előbb megadottakkal azonos, úgy állíthatók elő, hogy hipobrómosavat addicionáltatunk olyan (XI) általános képletű vegyületek kettős-kötésére, amelyek képletében A és Y' jelentése az előbb megadottakkal azonos. Ez valamilyen brómozó reagenssel (például 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoinnal) vizes savas közegben, adott esetben valamilyen társoldószer jelenlétében végzett reakcióval hajtható végre.

Olyan (XI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A és Y' jelentése az előbb megadottakkal azonos, egy (XII) általános képletű foszforán [amelyet rendszerint in situ egy

(XIII) általános képletű vegyület, amelynek képletében Y' jelentése az előbb megadottakkal azonos, és R^1 és Z egy Wittig-reagensben és prekursorában szokásosan jelenlévő csoportok (például fenilcsoport illetve brómatom) valamilyen erős bázissal, például kálium-terc-butoxiddal valamilyen vízmentes oldószerben, például tetrahidrofuránban, előnyösen inert atmoszférában végzett reakciójával állítunk elő] és egy (XIV) általános képletű vegyület, amelynek képletében A jelentése az előbb megadottakkal azonos, közti kapcsolási reakcióval állithatók elő.

Az előbbieken említettől eltérő módon olyan (V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Y jelentése etiléncsoport, metiléncsoport vagy közvetlen kötés, és A jelentése az előbb megadottakkal azonos, (XV) általános képletű vegyületekből, amelyek képletében A és Y jelentése az előbb megadottakkal azonos, metanol elvonásával is előállithatók. Ezt a reakciót jellemzően valamilyen erősen savas jellegű reagens (például foszfor-pentoxid vagy kénsav) jelenlétében, adott esetben valamilyen oldószerben (például toluolban) és magasabb hőmérsékleten hajtjuk végre, és az intermediér enol-éter hidrolizise követi.

A (XV) általános képletű vegyületek egy (XVI) általános képletű vegyület - amelynek képletében A jelentése az előbb megadottakkal azonos, és Z^1 jelentése halogénatom, előnyösen brómatom vagy klóratom - valamilyen erős bázis, például egy lítium-alkil (így lítium-butil) jelenlétében egy (XVII) általános

képletű vegyülettel - amely képletben Y jelentése az előbb megadottakkal azonos - valamilyen inert oldószerben, például valamilyen éterben (így dietil-éterben) vagy valamilyen szénhidrogénben (így toluolban) végzett reakciójával állíthatók elő.

A (IV) általános képletű vegyületek - amely képletben A és Y jelentése az előbb megadottakkal azonos, és R jelentése metilcsoport - az előbbiekből leirtaktól eltérően (XVIII) általános képletű vegyületekből - amelyek képletében A és Y jelentése az előbb megadottakkal azonos, és R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, benzil- vagy karboxi-metilcsoport - is előállíthatók metil-aminnal történő reagáltatással. A reakciót általában főlegben alkalmazott aminnal oldószer nélkül vagy valamilyen inert szerves oldószerben, például valamilyen éterben (így tetrahydrofuránban), aromás szénhidrogénben vagy alkoholban vagy ezen oldószerek keverékében szobahőmérséklettől 130°C -ig terjedő hőfoktartományban, adott esetben nyomás alatt hajtjuk végre, és az amint valamilyen alkohollal, előnyösen etanollal készült oldatban adagoljuk.

A reakcióban keletkező tiol szempontjából előnyös lehet, ha valamilyen nehézfém-só formájában megkötjük egy tiol-akceptort, például higany(II)-kloridot használva.

Olyan (XVIII) általános képletű vegyületek - amelyek képletében Y, A és R^2 jelentése az előbb megadottakkal azonos - (V) általános képletű vegyületek - amelyek képletében Y és A

jelentése az előbb megadottakkal azonos - szén-diszulfiddal, majd ezt követően egy (XIX) általános képletű vegyülettel - amely képletben R^2 jelentése az előbb megadottakkal azonos, és Z^2 jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, brómatom vagy jódatom vagy valamilyen könnyen lehasadó észtercsoport, például metánszulfoniloxi- vagy toziloxi-csoport - végzett reakciójával állíthatók elő. A reakciót általában valamilyen vízmentes inert szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban (amelyhez hexametilfoszforsav-triamidot is adhatunk) hajtjuk végre -80°C -től $+50^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérséklettartományban valamilyen szerves bázis, például kálium-terc-butoxid, vagy egy szerves lítium-származék, például lítium-butil vagy nátrium-hidrid jelenlétében.

A (III), (VI), (VII), (XIII), (XIV), (XVI), (XVII) és (XIX) általános képletű vegyületek ismert módszerek alkalmazásával előállíthatók vagy könnyen beszerezhetők.

Magától értetődő, hogy a találmány szerinti vegyületek szintézise során egy megfelelő szakaszban kívánatos lehet az alkil- vagy arilcsoportokon lévő egy vagy több szubsztituens cseréje. Így például az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A jelentése karbamoil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, előállíthatók a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületekből is, amelyek képletében A jelentése ciano-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, az ilyen átalakításra ismert módszerek alkalmazásával vagy adaptációjával.

Hasonlóképpen, olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B egy alkoxi-karbonilcsoportot tartalmaz, előállíthatók a megfelelő savakból észterezéssel a (II) és (III) általános képletű vegyületek közti reakciónál alkalmazottakhoz hasonló módon; továbbá olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B egy aminocsoportot tartalmaz, előállíthatók a megfelelő N-terc-butoxi-karbonil-származékból hidrolízissel, például trifluor-ecetsav segítségével; valamint olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B egy karbamoil-csoportot tartalmazó szubsztituens, előállíthatók a megfelelő savból is a megfelelő aminnal valamilyen alkalmas kapcsolószer, például karbonil-diimidazol jelenlétében végzett reakcióval; és olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B egy hidroxicsoprotot tartalmazó szubsztituens, a megfelelő 2-tetrahidropirani-oxi-vegyület például vizes ecetsavval végzett hidrolízisével is előállíthatók.

Magától értetődő, hogy az átalakítások, például egy (I) általános képletű vegyület ismert módszerekkel egy másik (I) általános képletű vegyületté való átalakítása, szintén a jelen táblamány oltalmi körébe tartoznak.

A jelen leírás során a "gyógyászati lag elfogadható sók" kifejezés olyan sókat jelent, amelyek anionjai vagy kationjai viszonylag ártalmatlanok az állati szervezetre, ha terápiás dózisokban kerülnek alkalmazásra, és így a sók képzésére képes

jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kedvező farmakológiai tulajdonságait nem ronthatják el ezen anionoknak vagy kationoknak tulajdonítható mellékhatások.

Az is magától értetődő továbbá, hogy ahol a jelen leírásban (I) általános képletű vegyületekre hivatkozunk, ott a szöveg összefüggései adott esetben ezek gyógyászatilag elfogadható sóira is vonatkozhatnak.

Gyógyszerkészítményekben való felhasználásra alkalmas savadiciós sók szervetlen savak sóiból, például hidrokloridokból, hidrobromidokból, foszfátokból, szulfátokból és nitrátokból, és szerves savak sóiból, például oxalátokból, laktátokból, tartarátokból, acetátokból, szalicilátokból, citrátokból, propionátokból, szukcinátokból, fumarátokból, malátokból, metilén-bisz- β -hidroxi-naftoátokból, gentizátokból és di-p-toluoil-tartarátokból válogathatók.

Bázisokkal képzett alkalmas sók alkálifém-, (például nátrium- és kálium-), alkáliföldfém (például kalcium- és magnézium-), ammónium- és amin- (például dietanol-amin, trietanol-amin, oktil-amin, morfolin és dioktil-metil-amin-) sók.

Azonkívül, hogy önmagukban hatóanyagokként is használhatók, a savakkal vagy bázisokkal sók képzésére képes (I) általános képletű vegyületek sói a megfelelő (I) általános képletű vegyületeknek a szakterületen járatosak által jól ismert technikák segítségével végzett tisztítására használhatók, például

úgy, hogy kihasználjuk a sók és a megfelelő vegyületek oldhatóságai közötti különbségeket.

Az előbbiekben leírt eljárásokkal előállított (I) általános képletű tioformamid-származékok szokásos fizikai módszerekkel, főleg kristályosítással és kromatográfiával, különösen enantiomerek keverékeinek királis oszlop alkalmazásával végzett rezolválásával tisztíthatók.

A vegyületek jelen találmány szerinti előállítását a következőkben leírt példákkal szemléltetjük.

A megadott összes NMR-spektrumot 200 MHz-nél vettük fel. A kémiai eltolódásokat tetrametil-szilánhoz viszonyítva ppm-ben fejezzük ki. A szövegben használt rövidítések magyarázata a következő:

s = szinglet; d = dublet; dd = kettős dublet; ddd = kettős kettős dublet; dt = kettős triplet; m = multiplet; c = szét nem vált komplex csúcs; br = széles jel.

Az "m/z" kifejezés a tömegspektrumban a molekuláris ionhoz rendelhető csúcsot jelzi.

1. példa

"A"-vegyület előállítása:

1,5 g (6,0 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, 300 mg 4-(dimetil-amino)-piridin és 2,84 g (18 mmol) vajsav¹anhidrid 15 ml piridinnel készült oldatát 48 óra hosszat 20°C-on keverjük. Utána az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot ciklohexánból átkristályosítva 1,5 g (4,7 mmol) (+)-transz-2-butililoxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 141-143°C.

2. példa

"B"-vegyület előállítása:

0,5 g (2 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, 0,56 g (4,0 mmol) 4-fluor-benzoesav, 0,83 g (4,0 mmol) diciklohexil-karbodiimid és 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridin 20 ml acetonitrillel készített szuszpenzióját 20°C-on ^{48 óra hosszat} keverjük. A reakcióelegyet utána kovárdön átszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 20 ml metilén-kloridban oldjuk, az oldatot kétszer 20 ml 1 mólos vizes nátrium-karbonát oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlással szilárd nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen, közepes nyomású folyadékkromatográfiával tisztítunk, eluálószerként kloroform és metanol (97,5:2,5) arányú elegyét használva. Így 0,45 g (1,2 mmol) (+)-transz-2-(4-fluor-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 199-201°C.

3. példa

"C"-vegyület előállítása:

0,50 g (2 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid 5 ml acetonitrillel készített szuszpenziójához egymás után hozzáadunk 0,32 g (2,4 mmol) fenil-ecetsavat, 0,62 g (3 mmol) diciklohexil-karbodiimidet és 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridint 20°C-on. A reakcióelegyet 21 óra hosszat 20°C-on keverjük, utána vákuumban kovaföldön átszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml metilén-dikloridban oldjuk, és az oldatot kétszer 20 ml 0,25 mólus sósavoldattal mossuk. A szerves réteget elválasztjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. A szerves oldat vákuumban végzett bepárlásával kapott szilárd maradékot etil-acetátból átkristályosítva 0,35 g (9,5 mmol) (+)-transz-2-(fenil-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 171-174°C.

4. példa

"D"-vegyület előállítása:

0,25 g (1 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridin és 0,44 g (3 mmol) ftálsavanhidrid 2,5 ml piridinnel készített oldatát 20°C-on 8 óra hosszat keverjük, és utána 3 hétig 20°C-on hagyjuk állni. Ezután hozzáadunk 2 ml vizet, és a reakcióelegyet 3 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml vízzel elegyítve szil-

lárd csapadékot kapunk, amelyet kiszűrünk, és etilacetátból átkristályosítunk. Így 0,17 g (0,43 mmol) (+)-transz-2-(2-karboxi-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 199-201°C.

5. példa

"E"-vegyület előállítása:

0,25 g (1 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridin és 0,3 g (3 mmol) borostyánkősavanhidrid 25 ml piridinnel készített oldatát ultrahangos keverővel 20°C-on 6,5 óra hosszat keverjük. Utána hozzáadunk 1 ml vizet, és az elegyet további 2 óra hosszat keverjük ultrahangos keverővel 20°C-on, utána 1 óra hosszat forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. A reakcióelegyet vákuumban bepárljuk, utána 10 ml vízzel elegyítjük. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, és etilacetátból átkristályosítva 0,2 g (0,57 mmol) (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-szukciniloxi-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, amelynek olvadáspontja 184-186°C.

6. példa

"F"-vegyület előállítása:

2,5 g (10 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid és 0,1 g 4-(dimetil-amino)-piridin 30 ml piridinnel készített oldatát 20°C-on 3,06 g (30 mmol) ecetsavanhidriddel elegyítjük. Az oldatot 3 óra hosszat 20°C-on

keverjük, utána vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 2,12 g (7,2 mmol) (+)-transz-2-acetoxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 192-194°C.

7. példa

"G"-vegyület előállítása:

1,0 g (4,0 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid és 480 mg (4,0 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridin 10 ml piridinnel készített oldatához 10°C-on 2 perc alatt cseppenként hozzáadunk 0,62 g (4,4 mmol) benzil-kloridot. Utána a reakcióelegyet 20°C-on 48 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyhez 30 ml etilacetátot és 20 ml 1 mólos nátrium-hidroxid-oldatot adunk, összerázzuk, majd a szerves réteget elválasztjuk, 10 ml vizes nátrium-klorid oldattal mosuk, utána nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyerstermékként kapott olajat 10 ml etil-acetát:metanol (9:1) elegyből átkristályosítva 0,8 g (2,25 mmol) (+)-transz-2-benziloxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 211-213°C.

A magmágneses rezonanciaspektrum (CDCl₃) adatai:

1.46-1.76 (c, 4H), 1.88-2.12 (c, 2H), 2.32-2.58 (c, 2H), 2.70-2.88 (m, 1H), 3.05 (d, 3H), 6.39 (dd, 1H), 7.2-7.42 (c, 4H), 7.42-7.56 (m, 1H), 7.72-7.84 (m, 2H), 7.96-8.20 (c, 2H), 8.41 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H).

8. példa

"H"-vegyület előállítása:

0,5 g (2 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, 488 mg (4,0 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridin és 392 mg (2,2 mmol) nikotinoil-klorid-hidroklorid 5 ml piridinnel készített elegyét ultrahangos keverővel 30°C-on 8 óra hosszat keverjük, és utána 20°C-on 20 óra hosszat állni hagyjuk. Utána a reakcióelegyet 30 ml 0,5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal és 10 ml metilén-dikloriddal rázzuk össze. A vizes fázist elválasztjuk és kétszer 10 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat egymás után 10 ml vízzel és 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. A vákuumban végzett bepárlás után kapott olajos nyersterméket etil-acetátból kristályosítva 0,39 g (1,1 mmol) (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-(3-piridil-karboniloxi)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 192-194°C.

9. példa

"I"-vegyület előállítása:

1,25 g (5 mmol) (+)-cisz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, 0,1 g 4-(dimetil-amino)-piridin és 1,5 g (15 mmol) ecetsavanhidrid 15 ml piridinnel készített oldatát 20°C-on 3 óra hosszat keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a kapott nyers terméket szilikagélen, középnyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként kloroform

és metanol (97,5:2,5) arányú elegyét használva. Így 0,58 g (2 mmol) (+)-cisz-2-acetoxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 169-171°C.

10. példa

"J"-vegyület előállítása:

0,5 g (2 mmol) (+)-cisz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, 0,31 g (2,2 mmol) benzoil-klorid és 0,26 g (2,2 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridin 10 ml piridinnel készített oldatát 20°C-on 2 napig keverjük. Vákuumban végzett bepárlás után a kapott maradékot 10 ml metilén-dikloridban oldjuk, az oldatot egymás után kétszer 20 ml 1 mólos vizes nátrium-karbonát oldattal, kétszer 20 ml vízzel és 20 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, és utána magnézium-szulfáton szárítjuk. A bepárlás után kapott nyers terméket etil-acetátból kristályosítva 0,53 g (1,5 mmol) (+)-cisz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 196-198°C.

11. példa

"K" és "AD"-vegyületek előállítása:

i) 22,5 g (90 mmol) [1S,2R]-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid 75 ml vízmentes piridin és 225 ml vízmentes metilén-diklorid elegyével készített oldatához 20°C-on 12,2 g (100 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint adunk. Az elegyhez után 45 perc alatt cseppenként hozzáadunk

15,8 g (100 mmol) benzoil-kloridot, miközben a belső hőmérséklet 38°C -ra emelkedik. A reakcióelegyet utána 20°C -on 21 óra hosszat keverjük. Az 50°C -on, 1,3 Pa (0,01 mmHg) nyomáson végzett bepárlás után kapott maradékot 250 ml metilén-dikloridban oldjuk, és az oldatot egymás után 50 ml vízzel, 50 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A 30°C -on, 1,86 kPa (14 mmHg) nyomáson végzett bepárlás után kapott maradékot 300 ml dietil-éterrel forralva extraháljuk. A bepárlási maradékot minimális mennyiségű acetonitrilből átkristályosítva 21,36 g (60,3 mmol) [1S,2R]-transz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja $174-175^{\circ}\text{C}$.

A magmágneses rezonanciaspektrum (CDCl_3) adatai:

1.45-1.55 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.98 (d, 3H), 6.36-6.48 (dd, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.41-8.43 (dd, 1H), 8.83-8.85 (m, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -138^{\circ}$ (c = 1,0; kloroform).

ii) Hasonló módon eljárva, de az [1S,2R] alkohol helyett az [1R,2S] alkoholt használva [1R,2S]-transz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja $171-173^{\circ}\text{C}$.

12. példa

"L"- "X"-vegyületek előállítása:

A 7. példában leírtak szerint eljárva, de a benzoil-kloridot a megfelelő savkloriddal helyettesítve a következő vegyületeket állítjuk elő:

- i) $(\pm)$ -transz-N-metil-2-(2-metil-benzoiloxi)-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $180-184^{\circ}\text{C}$;
- ii) $(\pm)$ -transz-2-(4-klór-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, csaknem fehér por, amelynek olvadáspontja $201-202^{\circ}\text{C}$;
- iii) $(\pm)$ -transz-2-(3-fluor-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, csaknem fehér por, amelynek olvadáspontja $195-196^{\circ}\text{C}$;
- iv) $(\pm)$ -transz-2-(2-fluor-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $160-162^{\circ}\text{C}$;
- v) $(\pm)$ -transz-2-(3,4-difluor-benzoiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $197-199^{\circ}\text{C}$;
- vi) $(\pm)$ -transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[2-(trifluor-metil)-benzoil-oxi]-ciklohexán-karbotioamid, fehér kristályos szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $209-210^{\circ}\text{C}$;
- vii) $(\pm)$ -transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[3-(trifluor-metil)-benzoiloxi]-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $194-196^{\circ}\text{C}$;

- viii) $(\pm)$ -transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[4-(trifluor-metil)-benzoiloxi]-ciklohexán-karbotioamid,
fehér, kristályos szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $212-213^{\circ}\text{C}$;
- ix) $(\pm)$ -transz-2-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiloxi]-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
fehér, kristályos szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $196-197^{\circ}\text{C}$;
- x) $(\pm)$ -transz-N-metil-2-(3-metoxi-benzoiloxi)-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
csaknem fehér, szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $197-198^{\circ}\text{C}$;
- xi) $(\pm)$ -transz-2-[4-(dimetil-amino)-benzoiloxi]-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
krémszinű tűk, amelyek olvadáspontja $236-238^{\circ}\text{C}$;
- xii) $(\pm)$ -transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-(3,4,5-trimetoxi-benzoiloxi)-ciklohexán-karbotioamid,
fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $225-232^{\circ}\text{C}$;
- xiii) $(\pm)$ -transz-N-metil-2-(4-metoxi-benzoiloxi)-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid; fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $215-217^{\circ}\text{C}$.

13. példa

"Z", "AA", "AE"- "AG", "AI"- "AM", "AP", "AT"- "AV" és "BD"

vegyületek előállítása:

A 2. példában leírtak szerint eljárva, de a 4-fluor-benzoésavat a megfelelő savval helyettesítve a következő vegyületeket állítjuk elő:

- i) $(\pm)$ -transz-2-(2-furoil-oxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $235-237^{\circ}\text{C}$;
- ii) $(\pm)$ -transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[(2-tienil)-karbonil-oxi]-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $228-230^{\circ}\text{C}$;
- iii) cisz/transz-[[[2-(N-metil-tiokarbamoil)-2-(3-piridil)-ciklohexiloxi]-karbonil]-metil]-trimetil-ammónium-klorid, fehér, kristályos szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $210-211^{\circ}\text{C}$;
- iv) $(\pm)$ -transz-[3-[[2-(N-metil-tiokarbamoil)-2-(3-piridil)-ciklohexiloxi]-karbonil]-propil]-trimetil-ammónium-klorid-pentahidrát, krémszínű szilárd anyag, amelynek olvadáspontja 100°C (lágylás);
- v) $(\pm)$ -transz-N-metil-2-[(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-acetoxi]-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér, kristályos szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $191-192^{\circ}\text{C}$;
- vi) $(\pm)$ -transz-N-metil-2-[(1-fenil-ciklopropil)-karbonil-oxi]-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $193-195^{\circ}\text{C}$;
- vii) $(\pm)$ -transz-2-(difenil-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $164-166^{\circ}\text{C}$;

- viii) $(\pm)$ -transz-2-(3-fenil-akriloiloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid, fehér, kristályos szilárd
anyag, amelynek olvadáspontja $175-176,5^{\circ}\text{C}$;
- ix) N,N-dimetil-glicin-[$(\pm)$ -transz-2-(N-metil-tiokarbamoil)-2-
-(3-piridil)-ciklohexil]-észter, fehér por, amelynek ol-
vadáspontja $153-155^{\circ}\text{C}$;
- x) $(\pm)$ -transz-2-[2-(3-benzoil-fenil)-propionil-oxi]-N-metil-
-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $158-160^{\circ}\text{C}$;
- xi) $(\pm)$ -transz-2-(ciklopropil-karboniloxi)-N-metil-1-(3-
-piridil)-ciklohexán-karbotioamid,
fehér, szilárd anyag, amelynek olvadáspontja
 $171-176^{\circ}\text{C}$;
- xii) $(\pm)$ -transz-N-metil-2-(metoxi-acetoxi)-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid, fehér, kristályos szilárd anyag,
amelynek olvadáspontja $145-146^{\circ}\text{C}$;
- xiii) $(\pm)$ -transz-2-(fenoxi-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid, fehér, kristályos szilárd anyag,
amelynek olvadáspontja $170-171^{\circ}\text{C}$;
- xiv) $(\pm)$ -transz-2-(ciano-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid, halvány sárgásbarna, kristályos
szilárd anyag, amelynek olvadáspontja $166-167^{\circ}\text{C}$;
- xv) $(\pm)$ -transz-2-(3-fenil-propioniloxi)-N-metil-1-(3-piridil)-
-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek
olvadáspontja $140-142^{\circ}\text{C}$.

14. példa

"Y", "AN" és "AS"-vegyületek előállítása:

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, de a vajsavan-hidridet a megfelelő savanhidriddel helyettesítve, a következő vegyületeket állítjuk elő:

- i) $(\pm)$ -transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[(4-piridil)-karbonil-oxi]-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amelynek olvadáspontja: 208-210°C;
- ii) $(\pm)$ -transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-pivaloiloxi-ciklohexán-karbotioamid, csaknem fehér tűk, amelyek olvadáspontja 202-203°C;
- iii) $(\pm)$ -transz-2-(2-ciano-3-fenil-akrilol-oxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, krémszínű, kristályos szilárd anyag, amelynek olvadáspontja 179-180°C (bomlás).

15. példa

"AB", "AC", "AQ" és "AR"-vegyületek előállítása:

A 7. példában (a benzoátokra) vagy az 1. példában (az acetátokra) leírtak szerint eljárva, de a 3-piridil-vegyületet a megfelelő 3-kinolil-vegyülettel helyettesítve, a következő vegyületeket állítjuk elő:

- i) $(\pm)$ -cisz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-kinolil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér por, amelynek olvadáspontja 256-258°C;
- ii) $(\pm)$ -transz-2-benzoiloxi-N-metil-1-(3-kinolil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér por, amelynek olvadáspontja 231-232°C;
- iii) $(\pm)$ -cisz-2-acetoxi-1-(3-kinolil)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid, halványsárga por, amelynek olvadáspontja 190-192°C;

- iv) (±)-transz-2-acetoxi-1-(3-kinolil)-N-metil-ciklohexán-
 karbotioamid, fehér por, amelynek olvadáspontja 212-213°C.

16. példa

"AH"-vegyület előállítása:

1,5 g (6 mmol) (±)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-
 -ciklohexán-karbotioamid 5 ml vízmentes piridin és 15 ml metilén-
 -diklorid elegyével készített oldatához 20°C-on 0,88 g (7,2 mmol)
 4-(dimetil-amino)-piridint adunk, majd 5 perc alatt hozzácsepeg-
 tetünk 1,2 g (7,5 mmol) acetoxi-acetil-kloridot. A reakció-
 elegyet 9 óra hosszat 20°C-on keverjük, utána 20°C-on 13,3 Pa
 (0,1 mmHg) nyomáson bepároljuk, és a kapott nyers $\uparrow$ terméket
 20 ml metilén-dikloriddal és 20 ml telített vizes nátrium-hid-
 rogén-karbonát-oldattal rázzuk össze. Elválasztás után a szer-
 ves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és utána vákuumban
 bepároljuk. A nyers termékként kapott 1,3 g olajat 10 ml meti-
 lén-diklorid és 10 ml aceton elegyében oldjuk és utána szilika-
 gélen át megsűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva nyers ter-
 méket kapunk, amelyet toluolból átkristályosítva 0,85 g (2,4 mmol)
(±)-transz-2-(acetoxi-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-
 -karbotioamidhoz jutunk, fehér porként, amelynek olvadáspontja
 130-132°C.

17. példa

"AO"-vegyület előállítása:

0,5 g (1,4 mmol) (±)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-szuk-
 ciniloxi-ciklohexán-karbotioamid, 0,45 g (14 mmol) metanol és
 350 mg (2,8 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridin 5 ml acetonitrillel

készített oldatához keverés közben 20°C -on hozzáadunk 0,59 g (2,8 mmol) diciklohexil-karbodiimidet. A reakcióelegyet 18 óra hosszat 20°C -on keverjük, utána szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 20 ml metilén-dikloridban oldjuk, és 20 ml 0,1 mólos sósav-oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztás után 2 mólos vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, és utána nátrium-szulfáton szárítjuk. A vákuumban végzett bepárlás után nyers termékként kapott olajat diizopropil-éter és metanol (9:1) arányu elegyből átkristályosítva 100 mg (0,27 mmol) (+)-transz-2-[3-(metoxi-karbonil)-propioniloxi]-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja $115-117^{\circ}\text{C}$.

18. példa

"AW", "AX" és "BC"-vegyületek előállítása:

i) 0,97 g (6 mmol) 1,1-karbonil-diimidazolt adunk keverés közben 20°C -on 1,5 g (3 mmol) (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-szukciniloxi-ciklohexán-karbotioamid 50 ml metilén-dikloriddal készített szuszpenziójához. A 20°C -on 30 percig tartó keverés után kapott átlátszó oldatot 0,19 g (6 mmol) metil-amin etanollal készített 33 %-os oldatával elegyítjük, és további 18 óra hosszat keverjük 20°C -on. Utána az oldatot kétszer 25 ml vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. A vákuumban végzett bepárlással kapott nyers J termék olajat vizes metanolból átkristályosítva fehér szilárd anyagként 0,58 g (1,6 mmol) (+)-transz-N-metil-2-[3-(N-metil-karbamoil)-propioniloxi]-1-(3-piridin)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, amelynek olvadáspontja $190-192^{\circ}\text{C}$.

Hasonló módon eljárva, de a metil-amint megfelelő aminnal helyettesítve a következő vegyületeket állítjuk elő:

- ii) (+)-transz-N-metil-2-[3-[(4-metil-piperazin-1-il)-karbonil]-propioniloxi]-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid-mono-hidrát, fehér szilárd anyag, amely vizből átkristályosítva 100°C-on bomlás közben olvad; és
- iii) (+)-transz-2-[3-(N,N-dimetil-karbamoil)-propioniloxi]-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, fehér szilárd anyag, amely etil-acetátból átkristályosítva 155-157°C-on olvad.

19. példa

"AY"-vegyület előállítása:

3,26 g (13,0 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid 65 ml metilén-diklorid:piridin (3:1) eleggyel készített meleg oldathoz keverés közben apránként hozzáadunk 3,64 g (20,0 mmol) nátrium-(2-tetrahidropiranyiloxi)-acetátot, 5,37 g (26,02 mmol) diciklohexil-karbodiimidet és 0,1 g 4-(dimetil-amino)-piridint. A kapott elegyet 25°C-on 2,31 g (20,0 mmol) piridin-hidrokloriddal 1-2 percig keverjük, amelyet követően exoterm reakció indul be, és a hőmérséklet 40°C-ig emelkedik, közben szilárd anyag kiválása észlelhető. A szuszpenziót további 30 percig kevertetjük, amíg az elegy hőmérséklete 25°C-ra esik, és utána még 1,5 óra hosszat.

A reakcióelegyet 260 ml vízzel hígítjuk, és 260 ml, majd kétszer 65 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az első extrakció után a kivált oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk. Az egyesített extraktumokat egymás után 130 ml telített vizes

nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 130 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldatot vákuumban bepároljuk. A kapott szirupszerű anyagot dietil-éterrel 0°C-on eldörzsöljük, mire megkristályosodik. A szilárd anyagot metilén-diklorid és 60-80°C forráspontú petroléter elegyéből átkristályosítva 4,45 g (10,52 mmol) (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2-[(2-tetrahidropiranyiloxi)-acetoxi]-ciklohexán-karbotioamidot kapunk szintelen szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 132,5-134°C.

20.példa

"AZ"-vegyület előállítása:

1,25 g (5 mmol) (+)-transz-N-metil-2-hidroxi-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid 50 ml acetonitril és 5 ml dimetil-formamid elegyével készített oldatához 20°C-on keverés közben hozzáadunk 0,12 g 4-(dimetil-amino)-piridint, majd 1,39 g (5,3 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-fenilalanint és 1,65 g (8 mmol) diciklohexil-karbodiimidet. A reakcióelegyet utána 20°C-on 18 óra hosszát keverjük. Ezután az oldatot megszűrjük és 40°C-on 13,3 Pa (0,1 mmHg) nyomáson bepároljuk. A maradékot 60 ml metilén-dikloridban oldjuk, és egymás után 50 ml 0,2 mólos sósav-oldattal, 10 ml 2 mólos nátrium-karbonát-oldattal és 10 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. Nátrium-szulfáton végzett szárítás után az oldószert vákuumban eldesztillálva 2,37 g (+)-transz-2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(fenil-propionil)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, amelynek olvadáspontja 55-60°C. Ezt az anyagot a következő művelethez minden további tisztítás nélkül használjuk fel.

2,4 g (+)-transz-2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(fenil-propionil)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot 0°C-on hozzáadunk 20 ml trifluor-ecetsavhoz. Az oldatot 1 óra állás után vákuumban bepároljuk, és a maradékot 20 ml dietil-éterrel mossuk. A mosott maradékot utána 30 ml metilén-dikloridban oldjuk, az oldatot 20 ml 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és utána magnézium-szulfáton szárítjuk. A szűrés és vákuumban végzett bepárlás után a kapott maradékot diizopropil-éter és etil-acetát elegyéből átkristályosítva 0,9 g L-fenil-alanin-[(+)-transz-(N-metil-tiokarbamoil)-2-(3-piridil)-ciklohexil]-észtert kapunk fehér porként, amelynek olvadáspontja 140-141°C.

21. példa

"BE" és "BA" -vegyületek előállítása:

i) 1,25 g (5 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid, 0,92 g (5,25 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-glicin és 0,25 g 4-(dimetil-amino)-piridin 50 ml acetonitril és 5 ml dimetil-formamid elegyével készített oldatához 20°C-on keverés közben 1,65 g (8 mmol) diciklohexil-karbodiimidet adunk, és a reakcióelegyet 20°C-on 18 óra hosszat keverjük. Utána az oldatot szűrjük, és 40°C-on 13,3 Pa (0,1 mmHg) nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 60 ml metilén-dikloridban oldjuk, és az oldatot egymás után 50 ml 0,2 mólos sósav-oldattal, 10 ml 2 mólos nátrium-karbonát-oldattal és 10 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. Nátrium-szulfáton végzett szárítás után az oldó-

szert vákuumban eltávolítva 1,2 g (+)-transz-2- $\left[\begin{array}{l} \text{terc-butoxi-} \\ \text{-karbonil)-amino} \end{array} \right]$ -acetoxi $\left[\begin{array}{l} \text{-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-} \\ \text{-karbotioamidot kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olva-} \\ \text{dáspontja } 159-161^{\circ}\text{C.} \end{array} \right]$

ii) 1,2 g (+)-transz-2- $\left[\begin{array}{l} \text{terc-butoxi-karbonil)-amino} \end{array} \right]$ -acetoxi $\left[\begin{array}{l} \text{-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot adunk } 0^{\circ}\text{C-} \\ \text{on 20 ml trifluor-ecetsavhoz. Az oldatot 1 óra hosszat hagyjuk} \\ \text{állni, utána vákuumban bepároljuk, és a maradékot 20 ml dietil-} \\ \text{-éterrel mossuk. A mosott maradékot utána 20 ml metilén-diklo-} \\ \text{-ridban oldjuk, és az oldatot 20 ml 10%-os vizes nátrium-hidrogén-} \\ \text{-karbonát-oldattal mossuk. Magnézium-szulfáton végzett szárítás} \\ \text{után az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a kapott nyers termék} \\ \text{olajat etilacetátból átkristályosítva 0,4 g glicin- $\left[\begin{array}{l} \text{(+)-transz-} \\ \text{-(N-metil-tiokarbamoil)-2-(3-piridil)-ciklohexil} \end{array} \right]$ -észtart} \\ \text{kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja } 180-181^{\circ}\text{C.} \end{array} \right]$

22. példa

"BB"-vegyület előállítása:

2,40 g (6,11 mmol) (+)-transz-N-metil-1-(3-piridil)-2- $\left[\begin{array}{l} \text{(2-tetrahidropiranyloxi)-acetoxi} \end{array} \right]$ -ciklohexán-karbotioamid
7,2 ml ecetsav, 4,8 ml tetrahidrofurán és 12 ml víz elegyével
készített oldatát keverés közben $50-55^{\circ}\text{C}$ -on 10 óra hosszat
melegítjük nyitott edényben, utána 100 ml vízzel hígítjuk,
és 100 ml + háromszor 50 ml metilén-dikloriddal extraháljuk.
Az egyesített extraktumokat 100 ml telített vizes nátrium-hidro-
gén-karbonát-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton

száritjuk. Az utóbbit kiszűrjük, és utána 100 ml metilén-diklorid:aceton (4:1) eleggyel melegen extraháljuk, és a megszűrt extraktumot egyesítjük a metilén-dikloridos extraktumokkal.

Az egyesített szerves oldatból az oldószereket vákuumban eldesztilláljuk, így viaszos szilárd anyagot kapunk, amelyet metilén-diklorid és aceton (1:1) arányú elegyből átkristályosítva a metilén-diklorid eldesztillálása után 1,58 g (5,12 mmol) (+)-transz-2-(hidroxi-acetoxi)-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk szintelen szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 200-200,5°C.

Az 1-22. példákhoz felhasznált kiindulási anyagokat az alábbi referenciapéldákban leírtak szerint állítjuk elő.

23. példa

1,7 g (6,9 mmol) (+)-N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid 4 ml metanollal készített oldatához keverés közben 0°C-on 262 mg (6,9 mmol) nátrium-borohidridet adunk. A reakcióelegyet 10 percig 0°C-on keverjük, utána 20°C-ra melegítjük, mire oldat keletkezik. Utána lehűtjük 0°C-ra és további 40 percig keverjük. A reakcióelegyet utána 10 ml nátrium-klorid-oldattal és 30 ml vízzel elegyítjük, és az elegyet kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 10 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, és utána vízmentes nátrium-szulfáton száritjuk. A 30°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson végzett bepárlás után kapott terméket frakcionáltan kristályosítjuk 10 ml ciklohexán:etil-acetát (6:1) elegyből. Így a következő vegyületekhez jutunk:

i) (+)-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid (1,4 g; 5,6 mmol), amelynek olvadáspontja 171-172°C;

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃) adatai:

1.24-2.02 (m, 6H); 2.08-2.28 (dt, 1H), 2.46-2.60 (m, 1H), 3.06-3.12 (d, 3H), 3.54-3.78 (br s, 1H), 4.70-4.86 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.44-7.70 (br, s, 1H), 8.20-8.28 (dt, 1H), 8.48-8.58 (dd, 1H), 8.92-8.96 (d, 1H); és

ii) (+)-cisz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán--karbotioamid (0,2 g; 0,8 mmol), amelynek olvadáspontja 169-172°C.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃) adatai:

1.32-2.06 (c, 7H), 2.88-3.04 (m, 1H), 3.22-3.30 (d, 3H), 4.36-4.48 (dd, 1H), 5.46-6.06 (br s, 1H), 7.14-7.26 (m, 1H), 7.81-7.92 (m, 1H), 8.16-8.24 (dd, 1H), 8.52-8.60 (m, 1H).

24. példa

5,5 g (30,0 mmol) (+)-2-(3-piridil)-ciklohexanon 50 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához -15°C-on argongáz alatt élénk keverés közben 3,36 g (30 mmol) kálium-terc-butoxidot adunk.

A reakcióelegyhez 60 perc múlva 0°C-on keverés közben 5 perc alatt hozzáadjuk 2,4 g (3,3 mmol) metil-izotiocianát 10 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet 2,5 óra hosszat 0°C-on keverjük, utána fölmelegítjük 20°C-ra, és 250 ml telített vizes nátrium-klorid oldatba öntjük. Az elegyet

50 ml etil-acetáttal extraháljuk és utána még háromszor 50 ml kloroformmal. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk és utána 30°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson bepároljuk.

A kapott nyers $\int$ terméket metanolból átkristályosítva 4,8 g (19 mmol) (+)-N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, amelynek olvadáspontja 188-190°C.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃) adatai:

1.62-2.06 (m, 4H), 2.42-2.60 (m, 2H), 2.60-2.82 (m, 1H), 2.84-3.06 (m, 1H), 3.16-3.2 (d, 3H), 7.24-7.34 (ddd, 1H), 7.6-7.68 (ddd, 1H), 8.43-8.47 (d, 1H), 8.48-8.54 (dd, 1H), 8.9-9.2 (br s, 1H).

25. példa

10,24 g (40 mmol) (+)-transz-1-[3-piridil]-bróm-metil]-ciklopentanol 500 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 0°C-on 30 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 9,9 g (48 mmol) ezüst-perklorát 50 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 60 perc 0°C-on végzett keverés után 500 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat és 500 ml 10 tömeg/tf.%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat elegyébe öntjük. A kapott elegyet szűrjük, és utána kétszer 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, és utána nátrium-szulfáton szárítjuk. A 30°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson végzett bepárlás után kapott olajos nyers terméket 120 ml ciklohexánból át-

kristályosítva 6,7 g (38 mmol) (+)-2-(3-piridil)-ciklohexanont kapunk, amelynek olvadáspontja 78-80°C.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃) adatai:

1.72-2.12 (m, 4H), 2.12-2.40 (m, 2H), 2.40-2.64 (m, 2H), 3.56-3.72 (dd, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.44-7.54 (ddd, 1H), 8.34-8.42 (dd, 1H), 8.46-8.54 (dd, 1H).

26. példa

62,2 g (0,39 mol) 3-(ciklopentilidén-metil)-piridin 600 ml acetonnal és 100 ml vízzel készített oldatához 5°C-on hozzáadjuk 18,9 g (0,19 mol) tömény kénsav 100 ml vízzel készített oldatát. A jéghideg oldathoz 20 perc alatt hozzáadunk 55 g (0,19 mol) 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoint. A reakcióelegyet 3,5 óra hosszat 0°C-on keverjük, utána hozzáadunk 33,6 g (0,4 mol) nátrium-hidrogén-karbonátot, majd 2 liter vizet, és utána kétszer 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, és 500 ml 10 tömeg/tf. %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 200 ml vízzel és 200 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. A nyers extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, és utána egy 10 cm hosszú és 2,4 cm átmérőjű, szilikagéllal töltött oszlopon át szűrjük. A 20°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson végzett bepárlás után kapott sötét színű olaj állás közben megkristályosodik, és 56 g (0,22 mol) (+)-transz-1-[(3-piridil)-bróm-metil]-ciklopentanolt kapunk, amelynek olvadáspontja 92-94°C.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3) adatai:

1.36-2.06 (c, 8H), 2.32-2.46 (br s, 1H), 5.02 (s, 1H), 7.24-7.34 (ddd, 1H), 8.0-8.1 (ddd, 1H), 8.52-8.56 (dd, 1H), 8.62-8.66 (d, 1H).

27. példa .

226 g (0,55 mol) ciklopentil-trifenil-foszfónium-bromid 1000 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához 2°C -on élénk keverés közben argongáz atmoszférában 61,7 g (0,55 mol) kálium-terc-butoxidot adunk. A sötétvörös elegyet 5°C -on 80 percig keverjük, utána 20 perc alatt hozzáadunk 58,9 g (0,55 mol) piridin-3-karbaldehidet. A reakcióelegyet 0°C -on 2 óra hosszát keverjük, és utána még 18 óra hosszát 20°C -on. A tetrahidrofuránt 30°C -on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson bepárolva eltávolítjuk, és a kapott maradékot kétszer 500 ml pentánnal extraháljuk. Az extraktumként kapott oldatot 5 g csontszénnel derítjük, az oldatot szilikagél pogácsán át (Merck 70-230 mesh; 13 cm x 2 cm) szűrjük. A szűrletet 30°C -on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson bepároljuk, végül 20°C -on 1,3 Pa (0,01 mmHg) nyomáson szárítva 54 g (0,34 mol) 3-(ciklopentilidén-metil)-piridint kapunk narancs-sárga olajként, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő műveletekhez.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3) adatai:

1.6-1.95 (m, 4H), 2.4-2.65 (m, 4H), 6.26-6.34 (m, 1H), 7.16-7.25 (ddd, 1H), 7.56-7.65 (ddd, 1H), 8.52-8.52 (d, 1H) .

28.A. példa

2 g (10 mmol) (+)-cisz/transz-2-metoxi-1-(3-piridil)-
-ciklohexanol (4:1) elegyet toluolban 3,4 g (24 mmol) fosz-
for-pentoxiddal 5 óra hosszat forralunk visszafolyató hűtő
alatt. A reakcióelegyet utána megsűrjük, és a csapadékot
80 ml 2 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 25 ml dietil-
-éterrel rázzuk össze. Az elválasztott vizes réteget utána há-
romszor 25 ml dietil-éterrel extraháljuk, és az egyesített szer-
ves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk. A vákuumban vég-
zett bepárlással kapott olajos nyers terméket flash kromatográ-
fiával tisztítva 0,7 g (4 mmol) 2-(3-piridil)-ciklohexanont
kapunk.

28.B példa

270,6 g (+)-cisz/transz-2-metoxi-1-(3-piridil)-ciklo-
hexanolt adunk cseppenként 1,6 liter tömény kénsavhoz. A reak-
cióelegy hőmérséklete 40°C -ra emelkedik, és hidegvizes hűtést
alkalmazunk, hogy a további melegedést elkerüljük. A sötétvörö-
ses barna oldatot 6,5 óra hosszat keverjük, közben a hőmérsék-
lete 28°C -ra esik vissza.

Az oldatot élénk keverés közben 15 liter jeges vízbe csur-
gatjuk, és a barna keveréket 10 percig keverjük, amíg hőmérsék-
lete -5°C -ra esik. Utána keverés közben 30 perc alatt hozzáadunk
4,82 liter (12 mol) vizes nátrium-hidroxid-oldatot, amíg a pH
5-re emelkedik. A nátrium-hidroxid-oldat adagolása közben továb-
bi 10 kg jég szükséges ahhoz, hogy meggátoljuk a reakcióelegy
 30°C fölé melegedését. Utána apránként addig adagolunk hozzá

Összesen 88 g nátrium-karbonátot, amíg a pH 8-ra emelkedik, utána 5,3 kg nátrium-kloridot adunk az elegyhez.

Élénk keverés közben 5 liter dietil-étert adunk az elegyhez, majd az éteres réteget elválasztjuk és a vizes réteget további 5 liter + 4 liter + 3 liter + 2 liter dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepárlás után sárga szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot 500 ml dietil-éterrel eldörzsölve 200 g 2-(3-piridil)-ciklohexanont kapunk krémszínű szilárd anyagként.

29. példa

13,2 ml (33 mmol) 2,5 mólos hexános n-butil-litium-oldathoz -78°C -on 15 ml dietil-étert adunk, majd utána 10 perc alatt hozzáadjuk 4,7 g (30 mmol) 3-bróm-piridin 90 ml dietil-éterrel készített oldatát. A reakcióelegyet 1 óra hosszat -78°C -on keverjük, utána 10 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 3,84 g (30 mmol) (+)-2-metoxi-ciklohexanon 20 ml dietil-éterrel készített oldatát. A reakcióelegyet 2 óra hosszat -78°C -on és utána 30 percig 0°C -on keverjük, majd hagyjuk 20°C -ra felmelegedni, és utána 150 g jégre öntjük. A kapott elegyet kétszer 50 ml dietil-éterrel extraháljuk, és utána az egyesített szerves extraktumokat 50 ml 1n sósav-oldattal extraháljuk. Ezt a savas extraktumot 20 ml dietil-éterrel mossuk, és utána 25 ml 2 mólos nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és a kapott elegyet háromszor 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, nátrium-klorid-oldattal mossuk, és utána vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. A vákuumban végzett bepárlás után

5,0 g (24 mmol) (+)-2-metoxi-1-(3-piridil)-ciklohexanolt kapunk a cisz és transz izomerek 4:1 arányú keverékeként.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3) adatai:

1.2-2.14 (c), 2.24-2.44 (m),
2.90-3.28 (c), 3.48-3.60 (m), 7.18-7.30 (m), 7.78-7.96
(m), 8.40-8.48 (m), 8.62-8.72 (m), 8.78-8.82 (m)§.

30. példa

5 g (16,8 mmol) (+)-N-metil-2-oxo-1-(3-kinolil)-ciklohexán-karbotioamid 120 ml metilén-diklorid és 60 ml etanollal készített oldatához keverés közben -70°C -on 10 perc alatt hozzáadagolunk 0,7 g (18,5 mmol) nátrium-borohidridet. Az elegyet 4 óra hosszat keverjük -70°C -on, utána hagyjuk 1 óra alatt -40°C -ra melegedni, és utána hozzáadjuk 10 ml ecetsav és 200 ml víz elegyét. A vizes réteget 10 perc 20°C -on végzett keverés után elválasztjuk, és kétszer 50 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves frakciókat kétszer 30 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 20 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, és utána magnézium-szulfáton szárítjuk. A 40°C -on 3,3 kPa (25 mmHg) nyomáson végzett bepárlással kapott 6,5 g olajos nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk eluálószerként etil-acetátot használva. Így 1,3 g (3,3 mmol) (+)-transz-2-hidroxi-1-(3-kinolil)-N-metil-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, amelynek olvadáspontja $191-193^\circ\text{C}$.

A reakció során (+)-cisz-2-hidroxi-1-(3-kinolil)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid is keletkezik, amely az anyalugokból elkülöníthető. Ennek olvadáspontja $243-245^\circ\text{C}$.

31. példa

0,78 g (3,5 mmol) (+)-2-(3-kinolil)-ciklohexanon 10 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához -5°C -on 1 adagban hozzáadunk 0,43 g (3,9 mmol) kálium-terc-butoxidot. A 25 percig -5°C -on végzett keverés után keletkezett sötétvörös elegyhez 1 perc alatt hozzácsepegtetjük 0,28 g (3,9 mmol) metil-izotiocianát 2 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 4 óra hosszat 0°C -on keverjük, utána hozzáadunk 50 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot és 50 ml kloroformot, majd összerázzuk. Az elválasztott vizes réteget még 50 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat utána nátrium-szulfáton szárítjuk, és 20°C -on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson bepároljuk. A nyers termékként kapott olajat szilikagélen etil-acetáttal eluálva kromatografáljuk, így 0,1 g (0,33 mmol) (+)-1-(3-kinolil)-N-metil-2-oxo-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, amelynek olvadáspontja $235-236^{\circ}\text{C}$.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3) adatai:

1.7-2.18 (c, 4H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.72-2.90 (m, 1H), 2.96-3.16 (m, 1H), 3.16-3.22 (d, 3H), 7.50-7.62 (ddd, 1H), 7.66-7.76 (ddd, 1H), 7.76-8.02 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.04-8.12 (dd, 1H), 8.78-8.80 (d, 1H), 8.92-9.18 (br s, 1H).

32. példa

1,1 g (3,6 mmol) (+)-transz-1-[(3-kinolil)-bróm-metil]-ciklopentanol 20 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához 0°C -on keverés közben 2 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 893 mg (4,3 mmol) ezüst-perklorát 5 ml tetrahydrofuránnal készített ol-

datát. Az elegyet 1 óra hosszat keverjük 0°C -on, utána 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat és 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyét adjuk hozzá. A kapott elegyhez még 40 ml etil-acetátot adunk, és utána kovaföldön át megszűrjük. A vizes réteget elválasztjuk, és 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 30 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így 0,8 g (3,5 mmol) (+)-2-(3-kinolil)-ciklohexanont kapunk olajként, amely állás közben megszilárdul $114-115^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú anyaggá.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3) adatai:

1.72-2.68 (c, 8H), 3.74-3.88 (dd, 1H), 7.46-7.56 (ddd, 1H), 7.62-7.70 (ddd, 1H), 7.72-7.82 (dd, 1H), 7.88-7.96 (d, 1H), 8.04-8.12 (d, 1H), 8.68 (d, 1H) .

33. példa

3 g (14 mmol) 3-(ciklopentilidén-metil)-kinolin, 100 ml víz, 50 ml dimetil-szulfoxid, 100 ml aceton és 3,4 ml (35 mmol) tömény kénsav elegyéhez 5°C -on hozzáadunk 4 g (14 mmol) 1,3-dibrom-5,5-dimetil-hidantoint. A reakcióelegyet 5 percig 5°C -on, majd 2 óra hosszat 20°C -on keverjük. Ezután az elegyet megszűrjük, és kétszer 50 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist utána 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, és 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az elválasztott szerves fázist utána 50 ml vízzel és 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. A vákuumban végzett

bepárlás után nyers $\uparrow$ termékként kapott olajat kromatográfiával tisztítjuk eluálószerként dietil-éter és hexán (50:50) arányú elegyét, majd utána dietil-étert használva. Az így kapott terméket utána ciklohexánból átkristályosítva 1,1 g (3,6 mmol) (+)-transz-1- $\uparrow$ [(3-kinolil)-bróm-metil]-ciklopentanolhoz jutunk.

A magmágneses rezonancia spektrum adatai:

1.44-1.85 (c, 4H), 1.8-2.06 (c, 4H),
5.06 (s, 1H), 7.44-7.56 (ddd, 1H), 7.60-7.72 (ddd, 1H),
7.74-8.02 (dd, 1H), 8.04-8.12 (dd, 1H), 8.38-8.40 (d,
1H), 9.0 (d, 1H).

34. példa

7,6 g (31,3 mmol) 3-(ciklopentilidén-metil)-2-klór-kinolin 80 ml ecetsavval készített oldatához 60°C-on 4 g (62,6 mmol) cinkport adunk. A reakcióelegyet 60°C-on 3 óra hosszat keverjük, utána az elegyet lehűtjük, és cseppenként hozzáadunk 330 ml 2 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldatot, közben a reakcióelegy hőmérsékletét 20°C alatt tartva. A kapott elegyet utána kétszer 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, utána 30°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson bepárolva 8 g vörös olajat kapunk nyers $\uparrow$ termékként, amelyet kétszer 250 ml forró pentánnal extrahálunk. Az egyesített extraktumokat 20°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson bepárolva 4 g (31 mmol) 3-(ciklopentilidén-metil)-kinolinhoz jutunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk föl.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃) adatai:

1.6-1.96 (m, 4H), 2.5-2.72 (m, 4H), 6.50 (m, 1H), 7.46-7.58 (ddd, 1H), 7.60-7.68 (ddd, 1H), 7.76-7.80 (dd, 1H), 8.0-8.08 (c, 2H) .

35. példa

4,1 g (10 mmol) ciklopentil-trifenil-foszfónium-bromid 50 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához 0°C-on hozzáadunk 5 perc alatt apránként 1,1 g (10 mmol) kálium-terc-butoxidot. Az 1 óra hosszat 0°C-on végzett keverés után kapott sötétvörös reakcióelegyhez 1,9 g (10 mmol) 2-klór-kinolin-3-karbaldehidet adunk. A reakcióelegyet 4 óra hosszat 0°C-on keverjük, utána hozzáadunk 250 ml hexánt, majd 50 ml vizes nátrium-klorid-oldatot. Összerázás után a szerves réteget elválasztjuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. A 30°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson végzett bepárlással kapott olajos nyers terméket hexánból átkristályosítva 1,7 g (7 mmol) 3-(ciklopentilidén-metil)-2-klór-kinolint kapunk, amelynek olvadáspontja 84-86°C.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃) adatai:

1.64-1.90 (m, 4H), 2.44-2.66 (m, 4H), 6.52 (m, 1H), 7.44-7.56 (ddd, 1H), 7.58-7.68 (ddd, 1H), 7.70-7.78 (dd, 1H), 7.92-8.00 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H) .

36. példa

1,35 g (5,3 mmol) cisz/transz-(+)-2-metoxi-1-(3-kinolil)--ciklohexanol (3:1) keverék és 25 ml 40 tömeg/tf. %-os kénsav elegyét 1 óra hosszat forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. A

lehűtött reakcióelegyet utána 200 ml 1 mólos vizes nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és a kapott elegyet háromszor 120 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 30 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. A vákuumban végzett bepárlás után nyers-termékként kapott 1,4 g olajat 20 ml hexán:etil-acetát (4:1) elegyből átkristályosítva 0,53 g (2,3 mmol) (+)-2-(3-kinolil)-ciklohexanont kapunk, amelynek olvadáspontja 114-115°C.

37. példa

18 ml 2,5 mólos hexános n-butil-litium-oldat 30 ml dietil-éterrel készített elegyéhez -78°C-on cseppenként hozzáadagoljuk 4,7 g (22,5 mmol) 3-bróm-kinolin 30 ml dietil-éterrel készített oldatát. A reakcióelegyet 1 óra hosszat -78°C-on keverjük, utána 35 perc alatt cseppenként hozzáadagoljuk 5,8 g (45 mmol) (+)-2-metoxi-ciklohexanon 30 ml dietil-éterrel készített oldatát -78°C-on. A reakcióelegyet 2 óra hosszat -78°C-on keverjük, utána 1 óra hosszat 0°C-on, és végül hagyjuk 1 óra alatt 20°C-ra melegedni. A reakcióelegyet ezután 50 g jég és 50 ml víz elegyére öntjük, és az elválasztás után kapott vizes réteget háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 78 ml 2 mólos sósav-oldattal rázzuk össze, és az elválasztott szerves fázist kidobjuk. A vizes réteget kétszer 30 ml dietil-éterrel mossuk, és utána 75 ml 2 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A vizes réteget ezután négyszer 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 30 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és utána vákuumban bepá-

roljuk. A nyers termékként kapott olajat 60 ml hexán:etil-acetát (4:1) elegyből átkristályosítva 3,2 g (12 mmol) (+)-cisz/transz-2-metoxi-1-(3-kinolil)-ciklohexanol (3:1) keveréket kapunk, amelynek olvadáspontja 114-115°C.

A magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃) adatai:
jellemző csúcsok: 3,06 (s, transz-OMe), 3,12 (cisz-OMe).

38. példa

i) 1,0 g (4 mmol) [S]-(-)-N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid 50 ml vizmentes izopropanollal készített szuszpenziójához keverés közben 20°C-on 0,99 g (4,4 mmol) alumínium-triizopropoxidot adunk. A reakcióelegyet utána visszafolyató hűtő alatt egy McIntyre-feltéttel lassú oldószerelvéssel mellett forraljuk. A reakcióelegyhez 2 óra múlva további 20 ml izopropanolt adunk, és a visszafolyató hűtő alatt végzett forralást még további 2,5 óra hosszát folytatjuk. Utána a reakcióelegyet lehűtjük 20°C-ra. A 40°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson végzett bepárlás után kapott maradékot kétszer 20 ml kloroformmal extraháljuk, majd a kloroformos oldatot kálium-nátrium-tartarát vizes oldatával mossuk. A vizes fázist 10 ml kloroformmal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat utána telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A szűrés után vákuumban végzett bepárlással kapott maradékot acetonitrilből átkristályosítva 0,79 g (3,2 mmol) [1S,2R]-transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, amelynek olvadáspontja 158-160°C.

A magmágneses rezonancia spektrum (CD_3SOCD_3) adatai:

1.14-1.7 (c, 5H), 1.84-2.06, (m, 1H), 2.06-2.28 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 4.46-5.1 (br s m, 2H), 7.22-7.36 (dd, 1H), 7.81-7.95 (ddd, 1H), 8.34-9.02 (dd, 1H), 8.66-8.78 (dd, 1H), 9.2-9.8 (br s)

Fajlagos forgatóképesség:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -146^\circ$ (c = 1,0; kloroform).

ii) Lényegében hasonló módon eljárva, de a $[\underline{\text{S}}]$ vegyületet a megfelelő $[\underline{\text{R}}]$ vegyülettel helyettesítve állítjuk elő az $[\underline{1}\underline{\text{R}}, \underline{2}\underline{\text{S}}]$ -transz-2-hidroxi-N-metil-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot, amelynek olvadáspontja $153-155^\circ\text{C}$.

39. példa

$[\underline{2}\underline{\text{S}}]$ -anti-2-(metoxi-metil)-1- $[\underline{2}$ -(3-piridil)-2-(N-metil-tiokarbamoil)-ciklohexilidén]-amino-pirrolidin 400 ml 2 mólos vizes sósavval készített oldatát 60°C -on 12 óra hosszat keverjük. Az oldatot utána háromszor 150 ml metilén-dikloriddal mossuk. A vizes fázis pH-ját 2 mólos nátrium-hidroxid-oldattal 8-ra állítjuk. A kivált csapadékot 500 ml + háromszor 150 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat háromszor 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott szilárd maradékot 50 ml etil-acetáttal mossuk, és metanolból átkristályosítva 12,04 g N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid $[\underline{\text{S}}]$ -izomert kapunk szintelen kristályos anyagként, amelynek olvadáspontja $193-194^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -83^\circ$ (kloroform).

40. példa

30,73 g $[2S]$ -2-(metoxi-metil)-1- $[2-(3\text{-piridil})\text{-ciklohexilidén}]\text{-amino}$ -pirrolidin (a diasztereoizomerek 50:50 arányú elegye) 410 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldathoz -75°C -on keverés közben argongáz alatt 15 perc alatt hozzáadunk 47 ml 2,5 molos hexános n-butil-litium-oldatot, sötétvörös reakcióelegyet kapunk. A reakcióelegyhez 30 perc múlva 10 perc alatt hozzácsepegtetjük 8,63 g metil-izotiocianát 65 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk 45 perc alatt 0°C -ra felmelegedni, 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, és utána 1 óra hosszat 20°C -on keverjük, így sárga oldatot kapunk. Ehhez az oldathoz 270 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adva leállítjuk a reakciót. A szerves réteget elválasztjuk, és a vizes réteget háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat kétszer 25 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton száritjuk, és 40°C -on 26,6 Pa (0,2 mmHg) nyomáson bepároljuk. Így 39,81 g $[2S]$ -anti-2-(metoxi-metil)-1- $[2-(3\text{-piridil})\text{-2-(N-metil-tiokarbamoil})\text{-ciklohexilidén}]\text{-amino}$ -pirrolidint kapunk félig kristályos olajként.

41. példa

20,6 g (117,6 mmol) 2-(3-piridil)-ciklohexanon, 15,4 g (118 mmol) $[S]$ -(-)-1-amino-2-(metoxi-metil)-pirrolidin ("SAMP") és 316 mg p-toluolszulfonsav 475 ml toluollal készített elegyét 4 óra hosszat forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. A toluolt utána vákuumban eldesztilláljuk, a kapott olajat 340 ml dietil-éterben oldjuk, és az oldatot kétszer 170 ml telített vizes nátrium-

-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 30,8 g (113 mmol) $[2S]$ -2-(metoxi-metil)-1- $[2-(3\text{-piridil})\text{-ciklohexilidén}]\text{-amino}$ -pirrolidint kapunk a diasztereoizomerek 50:50 arányú keverékeként.

Az elemanalízis eredményei a $C_{17}H_{25}N_3O$ összegképletre:

Számított:	C% = 71,0;	H% = 8,8;	N% = 14,6;
Mért:	C% = 70,6;	H% = 8,5;	N% = 14,2.

42. példa

3,57 g (9,9 mmol) $[2R]$ -anti-2-(metoxi-metil)-1- $[2-(3\text{-piridil})\text{-2-(N-metil-tiokarbamoil)}\text{-ciklohexilidén}]\text{-amino}$ -pirrolidin 36 ml 2 mólos sósavval készített oldatát 60°C -on 12 óra hosszat keverjük. Az oldatot utána háromszor 15 ml metilén-dikloriddal mossuk. A vizes fázis pH-ját vizes nátrium-hidroxid-oldattal 8-ra állítjuk, és a kiváló csapadékot háromszor 15 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat háromszor 15 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A kapott szilárd maradékot 5 ml etil-acetáttal mossuk, és metanolból átkristályosítva 0,95 g N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamid $[R]$ -izomert kapunk szintelen kristályos anyagként, amelynek olvadáspontja 185°C .

Fajlagos forgatóképesség:

$[\alpha]_D^{30} = + 90^{\circ}$ (kloroform).

43. példa

4,5 ml 2,5 mólos hexános n-butil-litium-oldatot adunk cseppenként keverés közben argongáz atmoszférában 15 perc alatt -75°C -on 2,7 g $[\underline{2R}]\text{-2-(metoxi-metil)-1-}[[\underline{2-(3\text{-piridil})-}\text{-ciklohexilidén}]\text{-amino}]\text{-pirrolidin}$ (a diasztereoizomerek 50:50 arányú keveréke) 40 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához, így sötétvörös oldat keletkezik. A reakcióelegyhez 30 perc múlva hozzácsepegtetjük 10 perc alatt 0,8 g metil-izotiocianát 8 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az oldatot hagyjuk 45 perc alatt 0°C -ra melegedni, majd 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, és utána 1 óra hosszat 20°C -on keverjük, miközben sárga oldat keletkezik. Ehhez az oldathoz 20 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adva leállítjuk a reakciót. A szerves réteget elválasztjuk, és a vizes réteget háromszor 10 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat kétszer 5 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és 40°C -on 3,3 kPa (25 mmHg) nyomáson bepárolva 3,6 g $[\underline{2R}]\text{-anti-2-(metoxi-metil)-1-}[[\underline{2-(3\text{-piridil})-}\text{-2-(N-metil-tiokarbamoil)-ciklohexilidén}]\text{-amino}]\text{-pirrolidin}$ t kapunk nyers $\updownarrow$ termékként félig kristályos olaj formájában.

44. példa

1,8 g (1,0 mmol) 2-(3-piridil)-ciklohexanon, 1,3 g (1,0 mmol) $[\underline{R}]\text{-(-)-1-amino-2-(metoxi-metil)-pirrolidin}$ ("RAMP") és 30 mg p-toluolszulfonsav 20 ml toluóllal készített elegyét 2,5 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A toluolt vákuumban eldesztilláljuk, a visszamaradó olajat 30 ml dietil-éterben oldjuk, és kétszer 15 ml telített vizes nátrium-hidro-

gén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, utána megszűrjük, és 40°C-on 4 kPa (30 mmHg) nyomáson bepároljuk. Így 2,72 g anyagot kapunk a $[2R,2'R]$ -2-(metoxi-metil)-1- $[2-(3\text{-piridil})\text{-ciklohexilidén}]\text{-amino}$ -pirrolidin és a $[2R,2'S]$ -2-(metoxi-metil)-1- $[2-(3\text{-piridil})\text{-ciklohexilidén}]\text{-amino}$ -pirrolidin diasztereoizomerek (50:50) arányú keverékeként.

45. példa

i) 60,0 g (0,34 mol) 2-(3-piridil)-ciklohexanon, 48,6 ml (0,38 mol) $[R]$ -1-fenil-etil-amin és 0,6 g p-toluolszulfonsav-monohidrát 480 ml toluollal készített elegyét Dean-Stark felvét segítségével 3,5 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Lehűtés után az oldatot 45°C-on 1,8 kPa (14 mmHg) nyomáson bepároljuk, és utána 40°C-on 13,3 Pa (0,1 mmHg) nyomáson oldószermentesítjük.

A 101,8 g nyers 1- $[R]$ - $[(1\text{-fenil-etil})\text{-imino}]\text{-2-(3-piridil)-ciklohexánt}$ 360 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldjuk, és a kapott oldatot argongáz alatt -78°C-ra hűtjük.

Az oldathoz ezután -65°C-on 45 perc alatt cseppenként hozzáadunk 180 ml (0,45 mol) 2,5 mólos hexános n-butil-litium-oldatot. A reakcióelegyet -70°C-on további 30 percig keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez utána -65°C-on 30 perc alatt hozzáadjuk 33 g (0,45 mol) metil-izotiocianát 50 ml tetrahidrofuránal készített oldatát. További 1 óra -70°C-on végzett keverés után a reakcióelegyet 40 perc alatt 20°C-ra melegítjük, majd utána 10 perc alatt 30°C-ra, így félszilárd massa válik ki.

Ezután a reakcióelegyet 0°C -ra lehűtjük, és 600 ml 20 t%-os vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá 15 perc alatt. Összerázás után a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes réteget 300 ml hexánnal extraháljuk. Az egyesített szerves frakciókat 600 ml vízzel mossuk, és utána 0°C -on 510 ml 40 térfogat/térfogat%-os vizes ecetsavval elegyítjük. Az elegyet hagyjuk 20°C -ra melegedni, és utána 45 percig keverjük. Utána 0°C -on hozzáadunk 150 ml 33 tömeg/tömeg%-os vizes ammónia-oldatot, és az elegyet hagyjuk 0°C -on 15 óra hosszat állni. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, háromszor 100 ml dietil-éterrel mossuk, és 80°C -on megszárítjuk. Így 46,7 g nyers terméket kapunk, amelyet 2,3 liter etilacetátból átkristályosítva 34,5 g (0,14 mol) [S]-N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk, amelynek olvadáspontja $196-198^{\circ}\text{C}$.

Fajlagos forgatóképesség:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 84,0^{\circ} \quad (c = 0,57; \text{kloroform}).$$

ii) Lényegében hasonló módon eljárva, de az 1-[R]-fenil-etil-amin helyett 1-[R]-(1-naftil)-etil-amint használva ^{szintén} [S]-N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)-ciklohexán-karbotioamidot kapunk.

46. példa

6,0 g (42,49 mmol) 2-(tetrahidropirani)loxi)-acetonitril 15 ml etanollal készített oldatához 15 ml 10 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A kezdeti exoterm reakciót követően az oldatot 1,5 óra hosszat forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, utána 30 ml etanollal higitjuk, és a reakcióelegy pH-ját szilárd szén-dioxid-szemcsékkel 8-ra állítjuk. A keletkező géles

szuszpenziót 60 ml acetonitrillel hígítjuk, 60°C-on kovaföldön át szűrjük, és az oldatlan anyagot hasonló módon (tehát 60°C-on) kétszer 120 ml acetonitril:etanol:viz (4:3:1) eleggyel extraháljuk. A nyers terméket meleg izopropanollal oldjuk, 0°C-on kovaföldön át szűrjük, az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, és a maradékot 0°C-on acetonnal eldörzsöljük. Így 6,24 g (34,26 mmol) nátrium-(2-tetrahidropirani-loxi)-acetátot kapunk, szintelen porként, amelynek olvadáspontja 198-205°C.

A jelen találmány oltalmi körébe tartoznak a hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy annak valamilyen gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények is. Ezek valamilyen gyógyszerészetileg elfogadott hordozót vagy bevonatot is tartalmazhatnak. Klinikai gyakorlatban a találmány szerinti vegyületeket be lehet adni végbélen át is, de előnyösen parenterálisan, vagy adott esetben inhalációval, vagy legelőnyösebben szájon át alkalmazhatók.

A szájon át való beadásra szánt szilárd készítmények préselt tabletták, pilulák, porok és granulátumok. Ilyen szilárd készítmények egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak legalább egy inert hígítóval, például keményítővel, szacharózzal vagy laktózzal készült keverékben.

A készítmények a normál gyakorlatnak megfelelően további anyagokat is tartalmazhatnak az inert hígítókon kívül; például sikosítószereket, így magnézium-sztearátot.

Szájon át való beadásra szolgáló folyékony készítmények gyógyszerészetileg elfogadható emulziók, amelyek a szakterületen általánosan használt higítókat, így vizet és paraffinolajat tartalmaznak. Az inert higítók mellett az ilyen készítmények tartalmazhatnak még egyéb segédanyagokat is, például nedvesítő- és szuszpendálószerkeket, édesítőket, ízesítőket, illatosító- és konzerválószerkeket. A jelen találmány szerinti, szájon át való beadásra szánt készítmények közé tartoznak még az egy vagy több hatóanyagot higítókkal vagy segédanyagokkal együtt vagy ezek nélkül tartalmazó, felszívódó anyagból készült kapszulák.

A parenterális beadásra szolgáló, jelen találmány szerinti készítmények közé tartoznak a steril vizes, vizes/szerves oldószeres és szerves oldószeres oldatok, szuszpenziók és emulziók. Szerves oldószerre vagy szuszpendálószerre példaként propilénglikol, polietilénglikol, növényi olajok, így olívaolaj és injektálható szerves észterek, így etil-oleát említhetők. A készítmények tartalmazhatnak még segédanyagokat is, például stabilizáló, tartósító, nedvesítő, emulgeáló és diszpergáló ágenseket. A készítmények sterilizálhatók például bakterium-visszatartó szűrőn át végzett szűréssel, a készítményekbe adagolt sterilizáló szerekkel, besugárzással vagy hőkezeléssel. Gyárthatók a készítmények steril szilárd készítmények formájában is, amelyek közvetlenül felhasználás előtt steril vízben vagy valamilyen más steril injektálható közegben oldhatók.

Az inhalálásra szolgáló készítmények lehetnek olyan steril vizes oldatok, amelyek azután porlaszthatók, vagy ismert

módszerekkel formázott száraz porok.

Végbélen át való beadásra szolgáló szilárd készítmények ismert módszerek szerint formázott és egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó kúpok.

A találmány szerinti készítményekben a hatóanyag százalékos mennyisége változhat, csupán az szükséges, hogy olyan arányban tartalmazzák azt, hogy megfelelő dózis legyen elérhető. Nyilvánvaló, hogy ugyanabban az időben több egység-dózis-forma is beadható. Az alkalmazandó dózist az orvos határozza meg, és ez a kívánt gyógyászati hatástól, a beadás módjától, a kezelés időtartamától és a páciens állapotától függ. Fel-nőtttek esetében szájon át való beadásnál a dózisok általában napi 0,001-től 50 mg/testtömeg kg-ig terjednek. Inhaláció esetén vagy porlasztott oldatként, vagy formázott száraz porként az előnyös napi dózis 0,001-től 5 mg/testtömeg kg-ig terjed.

A vegyületek alkalmazhatók helyileg is férfiak foltos kopaszosodásával járó hajhullás gátlására, az előnyös napi dózis 0,1-től 10 mg/testtömeg kg, például 5 ml-es adagokban napi két-három alkalommal.

A következő példa egy jelen találmány szerinti gyógyszer-készítményt mutat be.

47. példa

Kapszulák:

Egy kapszula tartalmának összetétele:

<u>(+)-transz-2-Butiriloxi-N-metil-1-(3-</u>	
<u>-piridil)-ciklohexán-karbotioamid</u>	20 mg
Laktóz	100 mg
Keményítő	60 mg
Dextrin	40 mg
Magnézium-sztearát	1 mg

Az általánosan ismert gyógyszer technológiai módszerekkel
2.sz. zselatinkapszulákba töltjük a fenti összetételű keveréket.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű tioformamid-származékok - a képletben

R jelentése alkilcsoport;

A jelentése vagy

(1) adott esetben szubsztituált fenilcsoport; vagy

(2) 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás csoport a 3-piridil-, 3-kinolil-, 4-izokinolil-, 4-piridazinil-, 5-pirimidinil-, 3-pirazinil-, 3-indolil- és 5-tiazolil-csoportok közül, amely adott esetben egy alkil- vagy alkoxicsoporttal vagy egy halogénatommal lehet szubsztituálva;

Y jelentése etilén- vagy metilénecsport vagy közvetlen kötés; és

B jelentése vagy

a) fenil-, piridil-, furil- vagy tienil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, hidroxil-, alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, alkoxil-, fenoxil-, tetrahidropiraniiloxil-, alkanoil-, benzoil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, karboxil-, amino-, adott esetben hidroxicsoporttal szubsztituált alkil-amino-, di(adott esetben hidroxicsoporttal szubsztituált alkil)-amino-, trialkil-ammónio-, (alkoxil-karbonil)-amino-,

alkanoil-amino-, benzoil-amino-, alkanoiloxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy szubsztituálatlan vagy egy vagy két alkilcsoporttal (amelyek adott esetben maguk is hidroxicssoporttal lehetnek szubsztituálva) vagy egyenes vagy elágazó láncú, a láncban 4-6 atomot, köztük adott esetben egy heteroatomot is tartalmazó kétértékű csoporttal szubsztituált karbamoil-csoporttal (például piperazino- vagy piperidino-karbonil-csoporttal) lehet szubsztituálva; vagy

- b) egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomcos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, adott esetben az a) pontnál megadottak szerinti szubsztituenseket hordozó fenil-, naftil-, imidazolil- vagy piridilcsoporttal, hidroxil-, 2-4 szénatomos alkenil-, alkoxi-, fenoxi-, tetrahidropiraniiloxi-, alkanoil-, benzoil-, ciano-, nitro-, karboxi-, amino-, adott esetben hidroxicssoporttal szubsztituált alkil-amino-, di(adott esetben hidroxicssoporttal szubsztituált alkil)-amino-, trialkil-ammónio-, (alkoxi-karbonil)-amino-, alkanoil-amino-, benzoil-amino-, alkanoiloxi- vagy alkoxi-karbonil-csoportokkal vagy szubsztituálatlan vagy egy vagy két alkilcsoporttal (amelyek adott esetben maguk is hidroxicssoporttal lehetnek szubsztituálva) vagy egyenes vagy el-

ágazó láncú, a láncban 4-6 atomot, köztük adott esetben egy heteroatomot is tartalmazó kétértékű csoporttal szubsztituált karbamoil-csoporttal (például piperazino- vagy piperidino-karbonil-csoporttal) vagy a cikloalkil-csoportnál adott esetben még alkil- vagy trifluor-metil-csoportokkal is lehet szubsztituálva;

ahol az összes alkilcsoport akár önmagában vagy más csoport, például alkoxi-, alkoxi-karbonil- és alkanoilcsoport részeként lehet egyenes vagy elágazó láncú, és 1-4 szénatomos, ha másképp nem említjük -

és sztereoizomereik, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - amely képletben

A, Y és R jelentése a tárgyi körben megadottakkal azonos - egy (III) általános képletű vegyülettel - amely képletben

B jelentése a tárgyi körben megadottakkal azonos - vagy annak sav-halogenid vagy savanhidrid származékával reagáltatunk, és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, és/vagy kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

A jelentése adott esetben a 3- és/vagy 5-helyzet(ek)ben egy halogénatommal vagy egy ciano-, nitro-, trifluor-metil-, karbamoil-, karboxi-, alkoxi-karbonil- vagy alkilszulfonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, amely

adott esetben szubsztituensként további halogénatomo(ka)t, alkilcsoporto(ka)t, 6-12 szénatomos arilcsoportot tartalmazó csoporto(ka)t vagy vele kondenzált gyűrűt tartalmazhat,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R jelentése metilcsoport;

A jelentése 3-kinolil- vagy 3-piridil-csoport;

Y jelentése metilén-csoport; és

B jelentése vagy

a) adott esetben a fluoratom vagy klóratom, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, karboxi- vagy dialkil-amino-csoport szubsztituensek közül eggyel vagy többel szubsztituált piridil-, furil-, tienil- vagy fenilcsoport; vagy

b) 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több hidroxil-, alkoxi-, fenoxi-, tetrahidropiranol-, karboxi-, amino-, dialkil-amino-, trialkil-ammónio-, alkoxi-karbonil-, (alkoxi-karbonil)-amino-, alkanoil-, N-alkil-karbamoil-, N,N-dialkil-karbamoil- vagy N-alkil-piperazino-karbonil-, fenil- vagy imidazolil-csoporttal (amelyek mindegyike adott esetben benzil- vagy nitro-csoportokkal lehet szubsztituálva) van szubsztituálva,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

B jelentése fenil-, 2-, 3- vagy 4-fluor-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 4-klór-fenil-, 2-metil-fenil-, 3- vagy 4-metoxi-fenil-, 3,4,5-trimetoxi-fenil-, 2-, 3- vagy 4-(trifluor-metil)-fenil-, 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2-karboxi-fenil-, 4-(dimetil-amino)-fenil-, 3- vagy 4-piridil-, 2-furil-, 2-tienil-, metil-, propil-, terc-butyl-, benzil-, fenetil-, difenil-metil-, 1-(3-benzoil-fenil)-etil-, (2-metil-5-nitro-1-imidazolil)-metil-, hidroximetil-, metoximetil-, fenoximetil-, (2-tetrahidropiranyloxi)-metil-, ciano-metil-, 2-karboxi-etil-, amino-metil-, 1-amino-2-fenil-etil-, (dimetil-amino)-metil-, (trimetil-ammónio)-metil-, 3-(trimetil-ammónio)-propil-, [(terc-butoxi-karbonil)-amino]-metil-, acetoxi-metil-, 2-(metoxi-karbonil)-etil-, 2-(N-metil-karbamoil)-etil-, 2-(N,N-dimetil-karbamoil)-etil-, 2-[(N'-metil-piperazino)-karbonil]-etil-, 2-fenil-vinil-, 1-ciano-2-fenil-vinil-, ciklopropil- és 1-fenil-ciklopropil-csoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben az -OCOB és a -CSNHR általános képletű csoportok transz-konfigurációban vannak, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási

vegyületeket használunk.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás [1S,2R] enantiomer (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás a leírásban "A"-tól "BE"-ig elnevezett vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.

8. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1-7. igénypontok bármelyike szerint előállított hatóanyagot - a képletben

R, A, Y és B jelentése a tárgyi körben megadott -
vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszertechnológiában
általánosan elfogadott hordozó, higító és/vagy egyéb segédanyagokkal keverve gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

A meghatalmazott

SB&K BUDAPESTI
NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI ÉS
SZABADALMI IRODA
DALSZINHÁZ U 106 153 37 33

2 lap képlettel

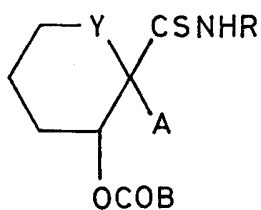
2029/90

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

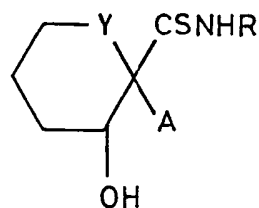
51.262 / BE

2 / 1

-54650-



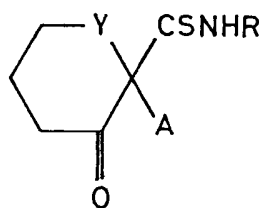
(I)



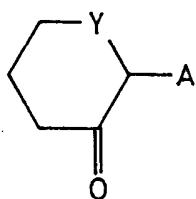
(II)

BCOOH

(III)



(IV)



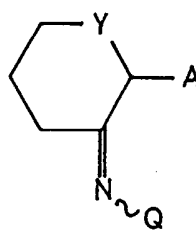
(V)

R—N=C=S

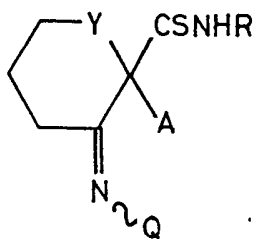
(VI)

Q—NH₂

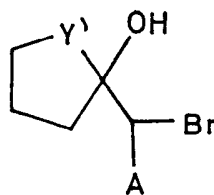
(VII)



(VIII)

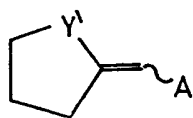


(IX)

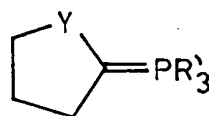


(X)

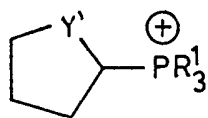
[Handwritten signature]



(XI)

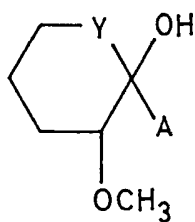


(XII)

 $Z^{\ominus}$ (XIII)

A—CHO

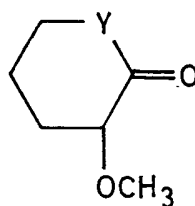
(XIV)



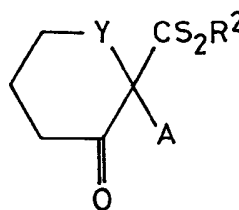
(XV)

A—Z¹

(XVI)



(XVII)



(XVIII)

R²—Z²

(XIX)