

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 142 A9

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00144
(22) A bejelentés napja: 1995. 05. 31.
(30) Elsőbbségi adatok:
87/14013 1987. 06. 16. GB

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 0 296 749 országkódja: EP
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1988. 06. 14.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 249/04

C 07 D 233/56

C 07 D 233/90

C 07 D 239/26

C 07 D 213/04

A 61 K 31/41

A 61 K 31/44

A 61 K 31/505

(72) Feltalálók:

Edwards, Philip Neil, Bramhall, Cheshire (GB)
Large, Michael Stewart, Stoke-on-Trent,
Staffordshire (GB)

(73) Szabadalmaz:

ZENECA Ltd., London (GB)

(74) Képviselő:

dr. Jalsovszky Györgyné és
dr. Tóth-Urbán László, Budapest

(54)

(Szubsztituált aralkil)-heterociklusos vegyületek

Az átmeneti oltalom az 1–7. és 9. igénypontokra vonatkozik.

A találmány (szubsztituált aralkil)-heterociklusos vegyületekre, közelebbről olyan származékokra vonatkozik, amelyek aromatáz enzim-inhibitorokként alkalmazhatók.

Az aromatáz enzim az A gyűrű aromatiszálódását hozza létre különböző szteroid hormonok metabolikus képződése során. Az aromás A gyűrűt tartalmazó, a szervezetben keringő szteroid hormonoktól többfajta rákos megbetegedés (köztük az emlőrák) függ. Az ilyen rákos megbetegedések az aromás A gyűrűt tartalmazó szteroid hormonok forrásának eltávolításával, például kombinált mellékvese- és petefészkek-eltávolítással kezelhetők. Ugyanez a hatás azonban úgy is elérhető, hogy a betegeknek a szteroidok A gyűrűjének aromatiszálódását gátló vegyületet adnak be. A találmány szerinti vegyületek erre a célra alkalmasak.

Eddig már számos aromatáz-inhibitor aktivitással rendelkező vegyületet ismertettek, amelyek klinikailag legfontosabb képviselője az aminoglutetimid. Az aminoglutetimid hátrányos tulajdonsága azonban az, hogy a szteroidmetabolizmust más módon is befolyásolja, ennek következtében használatakor gyakran lépnek fel nem kívánt mellékhatások. A találmány elsődleges célja olyan aromatáz-inhibitor hatású vegyületek kialakítása, amelyek az aminoglutetimidnél kisebb mértékben fejtenek ki nem kívánt mellékhatásokat.

A 4 226 878 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás többek között a jelen találmány szerinti vegyületekhez hasonló olyan származékokat ismerteti, amelyekben az (I) általános képlet R^6 csoportja imidazolilcsoport, $R^1R^2R^3C$ -csoportja pedig (ami az idézett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 1. igénypontjában szereplő $(B)_m-Y$ csoportnak felel meg) $-CH_2COOH$ vagy $-CH_2COO(2-7$ szénatomos alkil)-csoport lehet. A 4 271 170 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban többek között a találmány szerinti vegyületekhez hasonló olyan származékok kerültek ismertetésre, amelyekben az (I) általános képlet R^6 csoportja piridilcsoport, $R^1R^2R^3C$ -csoportja pedig $-CH_2CN$ csoport lehet (3. referenciapélda, 23. hasáb). A 4 713 387 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás többek között a 2-[4-(piridin-3-il)-fenil]-etanolt ismerteti (21. hasáb, 48. sor). Az A 236 940 sz. európai szabadalmi leírás többek között a találmány szerinti vegyületekhez hasonló olyan származékokat ismerteti, amelyekben az (I) általános képlet $R^1R^2R^3C$ -csoportja helyén cianocsoport áll. Tanouchi és munkatársai [J. Med. Chem. 24, 1149-115 (1981)] többek között azt az (I) általános képletnek megfelelő vegyületet ismertetik, amelyben R^6 piridilcsoportot, A etilén-csoportot, $R^1R^2R^3C$ - pedig $-CH(OH)-CH_3$ csoportot jelent. A Chem. Abstr. 99, 139 652b referátum többek között a találmány szerinti vegyületekhez hasonló olyan vegyületet ismerteti, ahol az (I) általános képlet R^6 csoportja helyén 1,2,4-triazol-4-il-csoport, A helyén metilén-csoport, az $R^1R^2R^3C$ -csoport helyén pedig $-CH(CH_3)-OCO$ -(szubsztituált ciklopropán)-csoport áll. A J. Org. Chem. 52(5), 946-948 (1987) közlemény többek között az (I) általános képletnek megfelelő olyan vegyületet ismerteti, amelyben R^6 imidazolil-

csoportot, A metilén-csoportot, R^1 hidroxilcsoportot, R^2 és R^3 pedig egyaránt 4-metoxi-fenil-csoportot jelent. Az idézett közlemények egyike sem utal azonban arra, hogy az ott felsorolt vegyületek aromatáz-inhibitorokként alkalmazhatóak lennének.

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletű (szubsztituált aralkil)-heterociklusos vegyületek és azok gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sói – ahol a képletben

10 R^1 jelentése azido-, karbamoil-, ciano-, formil-, hidroxil- vagy nitrocsoport; 1-6 szénatomos 1-hidroxi-alkil-, alkoxi-, alkil-karbamoil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoport; adott esetben 1-4 1-6 szénatomos alkil-szubsztituens hordozó 2-ciano-etil-csoport; vagy 2-6 szénatomos alkanoil-, halogén-alkanoil-, alkanoil-oxo-, alkanoil-amino-, dialkil-karbamoil- vagy alkoxi-karbonil-csoport; R^2 és R^3 jelentése azonos vagy eltérő lehet, és 1-6 szénatomos alkil-, deuterio-alkil- vagy halogén-alkil-csoportot jelentenek, vagy

20 az $R^1R^2R^3C$ -csoport 1,1-diciano-etil- vagy trifluorometil-szulfonil-csoportot jelent,

R^4 hidrogénatomot, halogénatomot, cianocsoportot vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy halogén-alkil-csoportot jelent, R^5 az $R^1R^2R^3C$ -csoport jelentésénél felsorolt bármely csoportot jelentheti, azonban nem feltétlenül azonos az adott vegyületben lévő $R^1R^2R^3C$ -csoporttal, vagy az R^4 csoport jelentésénél felsorolt bármely csoportot jelentheti, azonban nem feltétlenül azonos az adott vegyületben lévő R^4 csoporttal, vagy karbamoil-, 1-pirrolidinil-, karbonil-, piperidino-karbonil-, morfolino-karbonil- vagy nitrocsoportot. 1-6 szénatomos alkoxi- vagy halogén-alkoxi-csoportot vagy 2-6 szénatomos alkanoil- vagy alkoxi-karbonil-csoportot jelent, metilén- vagy etilén-csoportot jelent, amelyhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig deutérium- vagy halogénatom, karbamoil-, ciano- vagy hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport vagy 2-6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport kapcsolódhat, azzal a feltétellel, hogy ha az A csoport az R^6 csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, akkor a nitrogénatommal szomszédos szénatomon nem hordozhat hidroxil-, alkoxi- vagy alkanoil-oxi-szubsztituens, és R^6 1H-1,2,4-triazol-1-il-, 4H-1,2,4-triazol-4-il-, 1H-imidazol-1-il-, 5-ciano-1H-imidazol-1-il-, 3-piridil- vagy 5-pirimidinil-csoportot, vagy az 5-ös helyzetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1H-imidazol-1-csoportot jelent, és az utóbbi csoportban az 1-6 szénatomos alkil-szubsztituenshez adott esetben egy vagy több karbamoil-, ciano-, hidroxil- vagy 2-6 szénatomos alkoxi-karbonil-szubsztituens kapcsolódhat, azzal a feltétellel, hogy ha R^1 hidroxilcsoportot, R^3 , R^4 és R^5 egyaránt hidrogénatomot, A metilén-csoportot és ugyanakkor R^6 piridilcsoportot jelent, akkor R^2 nem jelenthet metil- vagy 2-klór-1-metil-etil-csoportot.

30 R^4 hidrogénatomot, halogénatomot, cianocsoportot vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy halogén-alkil-csoportot jelent, R^5 az $R^1R^2R^3C$ -csoport jelentésénél felsorolt bármely csoportot jelentheti, azonban nem feltétlenül azonos az adott vegyületben lévő $R^1R^2R^3C$ -csoporttal, vagy az R^4 csoport jelentésénél felsorolt bármely csoportot jelentheti, azonban nem feltétlenül azonos az adott vegyületben lévő R^4 csoporttal, vagy karbamoil-, 1-pirrolidinil-, karbonil-, piperidino-karbonil-, morfolino-karbonil- vagy nitrocsoportot. 1-6 szénatomos alkoxi- vagy halogén-alkoxi-csoportot vagy 2-6 szénatomos alkanoil- vagy alkoxi-karbonil-csoportot jelent, metilén- vagy etilén-csoportot jelent, amelyhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig deutérium- vagy halogénatom, karbamoil-, ciano- vagy hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport vagy 2-6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport kapcsolódhat, azzal a feltétellel, hogy ha az A csoport az R^6 csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, akkor a nitrogénatommal szomszédos szénatomon nem hordozhat hidroxil-, alkoxi- vagy alkanoil-oxi-szubsztituens, és R^6 1H-1,2,4-triazol-1-il-, 4H-1,2,4-triazol-4-il-, 1H-imidazol-1-il-, 5-ciano-1H-imidazol-1-il-, 3-piridil- vagy 5-pirimidinil-csoportot, vagy az 5-ös helyzetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1H-imidazol-1-csoportot jelent, és az utóbbi csoportban az 1-6 szénatomos alkil-szubsztituenshez adott esetben egy vagy több karbamoil-, ciano-, hidroxil- vagy 2-6 szénatomos alkoxi-karbonil-szubsztituens kapcsolódhat, azzal a feltétellel, hogy ha R^1 hidroxilcsoportot, R^3 , R^4 és R^5 egyaránt hidrogénatomot, A metilén-csoportot és ugyanakkor R^6 piridilcsoportot jelent, akkor R^2 nem jelenthet metil- vagy 2-klór-1-metil-etil-csoportot.

50 Az R^1 helyén álló vagy az R^5 csoport részét képező (ha R^5 $R^1R^2R^3C$ -csoportot jelent) hidroxil-alkil-csoport például hidroxil-metil-, 1-hidroxil-etil-, 1-hidroxil-1-metil-etil-, 1-hidroxil-propil-, 1-hidroxil-1-metil-propil-, 1-hidroxil-2-metil-propil-, 1-hidroxil-butil-, 1-hidroxipentil- vagy 1-hidroxil-hexil-csoport lehet.

Az R^1 vagy R^5 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) alkoxi-csoport, vagy az A csoporthoz adott esetben szubsztituensként kapcsolódó alkoxicsoporthoz például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi-, neopentil-oxi- vagy hexil-oxi-csoport lehet.

Az R^1 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) alkil-tio-csoport például metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, butil-tio-, izobutil-tio-, szek-butil-tio-, terc-butil-tio-, pentil-tio-, neopentil-tio- vagy hexil-tio-csoport lehet.

Az R^1 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) alkil-szulfonil-csoport például metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, izopropil-szulfonil-, butil-szulfonil-, izobutil-szulfonil-, szek-butil-szulfonil-, terc-butil-szulfonil-, pentil-szulfonil-, neopentil-szulfonil- vagy hexil-szulfonil-csoport lehet.

Az R^1 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) alkil-szulfonil-csoport például metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, izopropil-szulfonil-, butil-szulfonil-, izobutil-szulfonil-, pentil-szulfonil-, neopentil-szulfonil- vagy hexil-szulfonil-csoport lehet.

Az R^1 vagy R^5 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) alkanoil-csoport például acetil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil- vagy hexanoil-csoport lehet.

Az R^1 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) halogén-alkanoil-csoport például klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil-trifluor-acetil-, 2,2,2-triklór-propionil-, 2,2,2-trifluor-propionil-, 1,2,2-trifluor-propionil-, 1,2,2,2-tetrafluor-propionil-, perfluor-propionil-, 2,2,3,3,3-pentafluor-butiril-, 2,2-diklór-3,3,3-trifluor-butiril-, 4,4,4-trifluor-valeril- vagy 5,5,5-trifluor-hexanoil-csoport lehet.

Az R^1 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) alkanoil-oxi-csoport, vagy az A csoporthoz adott esetben szubsztituensként kapcsolódó alkanoil-oxi-csoport például acetoxi-, propionil-oxi-, butiril-oxi-, izobutiril-oxi-, valeril-oxi-, izovaleril-oxi-, pivaloil-oxi- vagy hexanoil-oxi-csoport lehet.

Az R^1 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) alkanoil-amino-csoport például acetamido-, propionamido-, butir-amido-, izobutiramido-, valeramido-, izovaleramido-, pivalamido- vagy hexanamido-csoport lehet.

Az R^1 vagy R^5 helyén álló, illetve az R^5 csoport részét képező (ha $R^5 R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot jelent) alkoxi-karbonil-csoport például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek-butoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- vagy pentil-oxi-karbonil-csoport lehet.

Az R^2 , R^3 vagy R^4 helyén álló, illetve az A csoporthoz adott esetben szubsztituensként kapcsolódó alkil-

csoport például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, neopentil- vagy hexil-csoport lehet.

Az R^2 vagy R^3 helyén álló deuterio-alkil-csoport például trideuterio-metil-csoport lehet.

Az R^2 , R^3 vagy R^4 helyén álló halogén-alkil-csoport például mono-, di- vagy triklór-metil-, mono-, di- vagy trifluor-metil-, 2,2,2-triklór- vagy -trifluor-etil-, 1,2,2-triklór- vagy -trifluor-etil-, pentafluor-etil-, 2,2,3,3,3-pentafluor-propil-, 2,2-diklór-3,3,3-trifluor-propil-, 4,4,4-trifluor-butil-, 5,5,5-trifluor-pentil- vagy 6,6,6-trifluor-hexil-csoport lehet.

Az R^4 helyén álló halogénatom például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet.

Az R^5 helyén álló halogén-alkoxi-csoport például mono-, di- vagy triklór-metoxi-, mono-, di- vagy trifluor-metoxi-, bróm-metoxi-, jód-metoxi-, 2,2,2-triklór- vagy -trifluor-etoxi-, 1,2,2-triklór- vagy -trifluor-etoxi-, pentafluor-etoxi-, 2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi-, 2,2-diklór-3,3,3-trifluor-propoxi-, 4,4,4-trifluor-butoxi-, 5,5,5-trifluor-pentil-oxi- vagy 6,6,6-trifluor-hexil-oxi-csoport lehet.

Az A helyén álló szubsztituált metilén- vagy etilén-csoport például etilidén-, propilidén-, butilidén-, 1- vagy 2-metil-etilén-, 1,2-dimetil-etilén-, dideuterio-metilén-, difluor-metilén-, hidroxi-metilén-, ciano-metilén-, karbamoil-metilén- vagy a benzolgyűrűhöz az 1-es helyzetű szénatomon keresztül kapcsolódó 1-hidroxi-etilén-csoport lehet.

A gyógyszerészati alkalmazható savaddíciós sók például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, nitrátok, foszfátok és p-toluol-szulfonátok lehetnek.

Ha az A csoporthoz egy vagy több, a fentiekben meghatározott szubsztituens kapcsolódik, az A csoport egyik vagy mindkét szénatomja aszimmetrikusan lehet szubsztituálva: ezen kívül adott esetben az R^1 , R^2 és R^5 csoportokat hordozó szénatom is lehet aszimmetrikusan szubsztituálva. Így a találmány szerinti vegyületek racém vagy optikailag aktív formában létezhetnek. Az ilyen optikailag aktív és mezoformák szintetizálásának vagy elválasztásának módja, valamint azok aromataz-inhibitor sajátosságainak meghatározása szakember általános ismeretei körébe tartozik.

A találmány szerinti vegyületek előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben R^1 cianocsoportot, $R^5 R^1$ helyén cianocsoportot vagy hidroxil-csoportot hordozó $R^1 R^2 R^3 C$ -csoportot, R^6 pedig 1H-imidazol-1-il- vagy 1H-1,2,4-triazol-1-il-csoportot jelent; és különösen előnyösek az utóbbi vegyületek körébe tartozó azon származékok, amelyekben R^1 és R^3 mind az $R^1 R^2 R^3 C$ -csoportban, mind pedig az R^5 csoportban metil- vagy trideuterio-metil-csoportot, A pedig metilén- vagy dideuterio-metilén-csoportot képvisel.

Kiemelkedően előnyösek az 1., 9., 33., 53. és 54. példában leírt vegyületek, azaz a 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), a 2,2'-[5,7-imidazol-1-il-metil)-1,3-fenilén]-di-2-metil-propiononitril, a 2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propiono-

nitril], a 2',-[5-dideuterio-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil-1,3-fenilén]-di-2-([trideuterio-metil]-3,3,3-trideuterio-propionitril) és a 2,2'-[5-dideuterio-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propionitril).

A találmány szerinti vegyületeket az analóg vegyületek előállítására önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A találmány tárgyát képezik a következőkben ismertetendő eljárások is – amennyiben más nem közlünk, a felsorolandó képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és A jelentése a fenti.

(a) Egy (II) általános képletű vegyületet – ahol X ismert, kiszorítható távozócsoportot jelent – egy R^6H általános képletű heterociklusos vegyülettel, vagy annak reakcióképes fémszármazékával, vagy annak a (II) általános képletű vegyülettel nem reagáltatandó nitrogénatomon ismert nitrogén-védőcsoportot hordozó védett származékával reagáltatunk, majd a védőcsoportot lehasítjuk; vagy

(b) A helyén hidroximetilén-csoportot vagy a benzolgyűrűhöz az 1-es helyzetű szénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben szubsztituált 2-hidroxietilén-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására egy (III) általános képletű oxovegyületet – a képletben A^1 vegyértékkötést vagy adott esetben a fentiek szerint szubsztituált metilén-csoportot jelent, R^7 pedig az A csoporthoz adott esetben kapcsolódó, fent felsorolt szubsztituensek valamelyikét jelenti – egy R^6H általános képletű heterociklusos vegyület alkálifém-származékával reagáltatunk; vagy

(c) A helyén a benzolgyűrűhöz az 1-es helyzetű szénatomon keresztül kapcsolódó 1-hidroxietilén-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű, adott esetben közvetlenül a reakcióelegyben kialakított epoxidot egy R^6H általános képletű heterociklusos vegyülettel reagáltatunk; vagy

(d) R^6 helyén 5-cianoimidazol-1-il-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására egy megfelelő 5-oximinoimidazol-1-il-vegyületet vízelvonószerezettel reagáltatunk;

majd kívánt esetben

(i) egy R^1 , R^4 vagy R^5 helyén cianocsoportot tartalmazó, találmány szerinti vegyületet savval hidrolizálva egy megfelelő, karbamoil-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(ii) egy R^1 vagy R^5 helyén alkoxi-karbonil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet ammóniával, pirrolidinnel, piperidinnel vagy morfolinnal reagáltatva egy R^1 vagy R^5 helyén a megfelelő karbamoil-szubsztituenset vagy R^5 helyén a megfelelő 1-pirrolidinil-karbonil-, piperidino-karbonil- vagy morfolino-karbonil-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(iii) egy R^1 vagy R^5 helyén karbamoilcsoportot hordozó találmány szerinti vegyületet savanhidriddel dehidratálva egy megfelelő ciano-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(iv) egy R^1 vagy R^5 helyén alkoxi-karbonil-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületet redukálással egy megfelelő, hidroximetil-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(v) egy R^4 vagy R^5 helyén hidroxialkil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet halogénezőszerezettel reagáltatva R^4 vagy R^5 helyén a megfelelő halogén-alkil-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(vi) egy R^5 helyén halogén-alkil-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületet alkálifém-cianidral reagáltatva a megfelelő, R^5 helyén $R^1R^2R^3C$ -csoportot – ami ciano-alkil-szubsztituenset jelent – hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(vii) egy R^5 helyén halogén-alkil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet alkálifém-alkil-tioláttal reagáltatva a megfelelő, R^5 helyén $R^1R^2R^3C$ -csoportot és ebben R^1 helyén alkil-tio-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(viii) egy R^5 helyén $R^1R^2R^3C$ -csoportot és ebben R^1 helyén alkil-tio-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet oxidálószerrel reagáltatva egy R^5 helyén $R^1R^2R^3C$ -csoportot és ebben R^1 helyén alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(ix) egy R^1 vagy R^5 helyén alkoxi-karbonil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet alkil-magnézium-halogeniddel reagáltatva R^1 vagy R^5 helyén a megfelelő hidroxialkil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(x) egy az A csoporton hidroxil-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületet halogénezőszerezettel reagáltatva az A csoporton a megfelelő halogén-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xi) egy az A csoporton halogén-szubsztituenset hordozó találmány szerinti vegyületet hidrogénezve a megfelelő, az A csoporton halogén-szubsztituenset nem hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xii) egy R^1 helyén 1-hidroxialkil-csoportot (ahol az 1-es helyzetű szénatomhoz hidrogénatom is kapcsolódik) hordozó találmány szerinti vegyületet oxidálva a megfelelő, R^1 helyén alkanoil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xiii) egy A helyén a benzolgyűrűhöz az etilén-csoport 1-es helyzetű szénatomján keresztül kapcsolódó 1-hidroxietilén-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet halogénezőszerezettel reagáltatva a megfelelő 1-halogén-etilén-vegyületté alakítunk, az 1-halogén-etilén-vegyületet dehidrohalogénezéssel a megfelelő, A helyén vinilén-csoportot hordozó vegyületté alakítjuk, és az A helyén vinilén-csoportot hordozó vegyületté alakítjuk, és az A helyén vinilén-csoportot hordozó vegyületet hidrogénezéssel a megfelelő, A helyén etilén-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xiv) egy R^1 helyén 2–6 szénatomos alkanoilcsoportot hordozó találmány szerinti vegyületet redukálással a megfelelő, R^1 helyén 1-hidroxialkil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xv) egy R^1 helyén hidroxilcsoportot hordozó találmány szerinti vegyületet trialkil-szilánnal reagáltatva a megfelelő, R^4 helyén alkilcsoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xvi) egy R^4 helyén halogénatomot találmány szerinti vegyületet fémcianiddal reagáltatva a megfelelő, R^4 helyén cianocsoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk.

Az (a) eljárásban az X helyén álló kicserélhető távozócsoport például halogénatom, így klór- vagy brómatom, vagy alkil-szulfonil-oxi- vagy aril-szulfonil-oxil-csoport, így mezil-oxi- vagy tozil-oxil-csoport, vagy hidroxilcsoport lehet. Ha X hidroxilcsoportot jelent, az eljárást előnyösen trifluor-ecetsavban végezzük. Az R^6H általános képletű heterociklusos vegyület alkalmas fémszármazékai az alkálifém-származékok, így például a nátrium-1H-1,2,4-triazol vagy a 3-piridilítium. Az R^6H általános képletű vegyületeknek a (II) általános képletű vegyületekkel nem reagáltatandó nitrogénatomjára felvihető ismert nitrogén-védőcsoport például tritilcsoport lehet. Ezt a tritil-védőcsoportot savas kezeléssel könnyen lehasíthatjuk. Ilyen védett heterociklusos vegyületek felhasználását ismerteti az 5. és 6. példa, ahol R^6H általános képletű vegyületeként 4-metil-1-tritil-imidazolt használunk, és így a nem kívánt 4-metil-1-imidazolil-izomerek helyett a kívánt 5-metil-1-imidazolil-vegyületeket kapjuk.

Az (a) eljárásban kiindulási anyagként felhasználható. X helyén brómatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket szokásos, viszonylag egyszerű eljárásokkal állíthatjuk elő, amelyekben a megfelelő szubsztituált alkil-benzolok bromozása szerepel. Így például az (V) képletű 3,5-bisz (bróm-metil)-toluolt kálium-cianiddal reagáltatjuk, a kapott 3,5-bisz (ciano-metil)-toluolt R^2I vagy R^3I általános képletű jód-alkánnal reagáltatjuk, majd a kapott (VII) általános képletű vegyületet N-bróm-szukcinimiddal bromozva alakítjuk át a kívánt, X helyén brómatomot tartalmazó (II) általános képletű kiindulási anyaggá.

Hasonlóan, az X helyén klóratomot vagy alkil-szulfonil-oxi- vagy aril-szulfonil-oxi-csoportot hordozó (II) általános képletű kiindulási anyagokat is hagyományos módszerekkel alakíthatjuk ki. Így például a (VIII) képletű 3,5-dimetil-benzosav-metil-észtert N-bróm-szukcinimiddal bromozzuk, majd a kapott (IX) képletű 3,5-bisz (bróm-metil)-vegyületet a fentiekben közöltek szerint a megfelelő (X) képletű dinitrillé, illetve (XI) képletű alkilezett dinitrillé alakítjuk. Ezután a (XI) képletű vegyületet – például lítium-bórhidriddel – a megfelelő (XII) képletű alkohollá redukáljuk, amit ezután tionil-kloriddal vagy foszforil-kloriddal reagáltatva a kívánt, X helyén klóratomot tartalmazó (II) általános képletű kiindulási anyaggá alakítunk, vagy a megfelelő alkil-szulfonil-kloriddal vagy aril-szulfonil-kloriddal (például mezil-kloriddal vagy tozil-kloriddal) reagáltatva a megfelelő, X helyén alkil-szulfonil-oxi- vagy aril-szulfonil-oxi-csoportot tartalmazó (II) általános képletű kiindulási anyaggá alakítunk. Lényegében hasonló eljárásokkal állíthatjuk elő a más fenti szubsztituenseket hordozó (II) általános képletű kiindulási anyagokat is.

Az X helyén hidroxilcsoportot hordozó (II) általános képletű kiindulási anyagokat szintén hagyományos módszerekkel, például a (XII) általános képletű vegyületek előállítására fent ismertetett módon állíthatjuk

elő. A megfelelő, A helyén alkilezett metilén-csoportot tartalmazó kiindulási anyagokat úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő metoxi-karbonil-vegyületeket – például a (XI) általános képletű vegyületeket – Grignard-reagenssel, például metil-magnézium-kloriddal reagáltatjuk.

Az R^6H általános képletű heterociklusos vegyületeknek a (b) eljárásban felhasználható fémszármazékai a fenti (a) eljárásnál ismertetett megfelelő vegyületek lehetnek.

A (b) eljárásban kiindulási anyagokként felhasznált (III) általános képletű oxovegyületeket a megfelelő hidroxil-alkil-vegyületek (például a (XIII) képletű vegyület) oxidálásával állíthatjuk elő. Oxidálószerként például piridinium-klór-kromátot használhatunk.

A (c) eljárásban felhasznált (IV) általános képletű epoxidokat úgy állíthatjuk elő, hogy a (III) általános képletű aldehideket bázis, például kálium-hidroxid jelenlétében trimetil-sulfoxónium-joddal reagáltatjuk. Az epoxidot elkülöníthetjük, és azután reagáltatjuk az R^6 általános képletű heterociklusos vegyülettel, vagy az epoxid-vegyületet magában a reakcióelegyen alakíthatjuk ki úgy, hogy a (III) általános képletű aldehidet, a trimetil-sulfoxónium-jodidot és az R^6H általános képletű heterociklusos vegyületet egy reakcióban reagáltatjuk egymással.

A (d) eljárásban vízelvonószerként például trifluor-ecetsav-anhidridet használhatunk.

Az adott esetben végrehajtandó (i) eljárásban a hidrolízishez savként például sósavat vagy kénsavat használhatunk.

Az adott esetben végrehajtandó (iii) eljárásban sav-anhidridként például trifluor-ecetsav-anhidridet használhatunk.

Az adott esetben végrehajtandó (iv) eljárásban a redukciót például fémhidrid redukálószerrel, így lítium-alumínium-hidriddel vagy lítium-bórhidriddel végezhetjük.

Az adott esetben végrehajtandó (v), (x) és (xiii) eljárásban halogénezőszereként például tionil-kloridot vagy foszforil-kloridot használhatunk.

A (vi) eljárásban alkálifém-cianidként például kálium-cianidot vagy nátrium-cianidot használhatunk.

Az adott esetben végrehajtandó (viii) eljárásban az oxidációt például persa-származékkal, így nátrium-perjodáttal, perecetsavval vagy m-klór-perbenzoesavval végezhetjük.

Az adott esetben végrehajtandó (x) eljárásban a fluor-szubsztituált találmány szerinti vegyületek előállítására halogénezőszereként például (dietil-amino)-kén-trifluoridot használhatunk.

Az adott esetben végrehajtandó (xi) eljárásban a hidrogénezést normál nyomáson és hőmérsékleten, fémkatalizátor, például palládium, platina vagy nikkel jelenlétében végezhetjük.

Az adott esetben végrehajtandó (xii) eljárásban az oxidációt például dimetil-sulfoxiddal és oxalil-kloriddal, Jones reagenssel vagy perjodinánnal végezhetjük.

Az adott esetben végrehajtandó (xiii) eljárásban a dehidrohalogénezést bázissal, például nátrium-triazol-

lal, nátrium-(rövidszénláncú alkoxid)-dal vagy nátrium-hidroxiddal végezhetjük.

Az adott esetben végrehajtandó (xiv) eljárásban redukálószerként például nátrium-bórhidridet használhatunk.

Az adott esetben végrehajtandó (xv) eljárásban trialkil-szilánként például trietil-szilánt használhatunk trifluor-ecetsavban.

Az adott esetben végrehajtandó (xvi) eljárásban az alkalmas halogén-szubsztituens például brómatom, míg az alkalmas fémcianid például réz(I)-cianid lehet.

A találmány szerinti (a)–(d) eljárást és az adott esetben ezután végrehajtandó (i)–(xiii) eljárásokat a közöltek szerint végezhetjük, és a reakciót melegítéssel gyorsíthatjuk vagy tehetjük teljessé.

Miként már fentebb közöltük, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek aromataz-inhibitorokként használhatók. Az aromataz gátlását a következő vizsgálatokkal mutathatjuk ki:

A hatás kimutatása in vitro körülmények között:

Az aromataz-inhibitor hatást Ryan módszerével [J. Biol. Chem. 234, 268 (1959)] mértük, a humán placenta mikroszomális frakciójában lévő enzim felhasználásával. Az enzim aktivitásának meghatározására mértük a 0,5 mikromólos (1 β , 2 β -3H-tesztoszteronból 37 °C-on 20 percig végzett inkubálás során felszabadult tríciumozott víz mennyiségét. A módszer lényegében megegyezett Thomson és Siiteri eljárásával [J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974)], azzal a különbséggel, hogy androsztén-dion helyett tesztoszteront használtunk. A vizsgálandó vegyületeket dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldottuk fel, majd 2, 0,2 vagy 0,02 μ g/ml végkoncentráció eléréséig hígítottuk az oldatokat. A reakció megindítására a szubsztátumot (tesztoszteront), kofaktorokat (NADPH glükóz-6-foszfátot és glükóz-6-foszfát-dehidrogenázt) és/vagy csak DMSO-t, vagy a vizsgálandó vegyület által előidézett enzimgátlás mértékének a 50 μ l oldathoz 50 μ l mikroszoma-szuspenziót adtunk. Minden vizsgálandó vegyületnél minden egyes koncentrációra háromszor ismételtük meg a vizsgálatot. A reakciót csontszen 0,5 tömeg/térfogat %-os vizes Dextrén-T70 oldattal készített, 5 tömeg/térfogat %-os szuszpenziójának 200 ml mennyiségét beadva leállítottuk. 1 óra elteltével a csontszenet centrifugálással leválasztottuk, a felülúszóból 150 μ l térfogatú mintát vettünk, és folyadékszintillációs számlálóval meghatároztuk a jelenlévő tríciumozott víz mennyiségét. Az adott vegyület által előidézett enzimgátlás mértékének a vizsgált vegyület jelenlétében végzett inkubálásból származó felülúszóra kapott számértéknek a csak DMSO jelenlétében végzett inkubálásból származó felülúszóra kapott számérték százalékában kifejezett értékét tekintettük.

A hatás kimutatása in vivo körülmények között

Az in vivo körülmények között jelentkező hatást nőstény patkányok ovulációjának gátlásával mutattuk ki. Szabályozottan (minden nap 06.00 órától 20.00 óráig) megvilágított környezetben tartott patkányoktól naponta hüvelykenetet vettünk. A vizsgálatba azokat az

állatokat vontuk be, amelyeknek ovulációs ciklusa a hüvelykenet vizsgálata alapján 4 napos volt. Ezeknek a patkányoknak a ciklus 2. napján 16.00 órakor vagy a ciklus 3. napján 12.00 órakor egyetlen vizsgálandó vegyület-dózist adtunk be. A patkányokat a ciklus 4. napját követő reggelen – a 2. napon végzett kezelés után körülbelül 64 órával, illetve a 3. napon végzett kezelés után körülbelül 46 órával – leöltük, és az állatok petevezetékét peték jelenlétére vizsgáltuk. A peték jelenléte azt jelzi, hogy a patkányok ovuláltak.

A hatóanyaggal nem kezelt, 4 napos ovulációs ciklusú patkányok több mint 95%-ánál tapasztaltunk ovulációt a leölés utáni vizsgálatban. Az aromataz inhibitorok hatásos dózisban beadva megakadályozták az ovulációt, azaz a petevezetékben pete nem észlelhető.

A fenti vizsgálatokban az (I) általános képletű vegyületek 10 μ g/ml-nél kisebb dózisban (in vitro) bizonyultak hatásosaknak. Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői 0,1 μ g/ml-nél kisebb dózisban (in vitro), illetve 1 mg/kg-nál kisebb dózisban (in vivo) voltak hatásosak, és ezeknél a dózisoknál toxicitásra utaló tüneteket nem észleltünk.

A találmány továbbá humán- vagy állatgyógyászati készítményre vonatkozik, amely hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, humán- vagy állatgyógyászati szempontokból elfogadható hígítóanyaggal vagy hordozóanyaggal együtt.

A találmány szerinti készítmények orális adagolásra alkalmas, hagyományos gyógyszerformák, például tabletták, kapszulák, emulziók, vagy vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók lehetnek. A készítmények szokásos gyógyszerészeti excipienseket tartalmazhatnak, és szokásos gyógyszer technológiai módszerekkel állíthatók elő.

A találmány szerinti humán- vagy állatgyógyászati készítmények előnyös képviselői a 0,1–100 mg, célszerűen 0,25–25 mg találmány szerint vegyületet tartalmazó tabletták és kapszulák.

A találmányt – annak korlátozása nélkül – a következő példák szemléltetik. Az olvadáspont-értékeket °C egységekben adtuk meg. Az oszlopkromatográfiához (gyorskromatográfiához) szilikagél (Merck Kiesegel 60H) használtunk.

1. példa

2,26 g 2,2'-(5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propionitril), 1,78 g N-bróm-szukcinimid, 0,05 g benzoil-peroxid és 50 ml szén-tetraklorid elegyét 2 órán át visszafolytatás közben forraltuk, lehűtöttük és szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot 20 ml dimetil-formamidban oldottuk, 1,8 g nátrium-triazolt adtunk hozzá, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyhez 100 ml vizet adtunk, és az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként etil-acetátot használtunk. 2,2'-[5-(1H-1,2,4-Triazol-1-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propionitril)-t kaptunk; op: 81–82 °C (etil-acetát/ciklohexán elegyből végzett kristályosítás után).

A fenti eljárásban kiindulási anyagként felhasznált 5-metil-1,3-fenilén-vegyületet a következőképpen állíthatjuk elő:

30 g 3,5-bisz(bróm-metil)-toluol, 1 g tetrabutil-ammonium-bromid, 17,6 g kálium-cianid, 100 ml diklór-metán és 30 ml víz elegyét erélyes keverés közben 3 órán át visszafolytatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, 100 ml vízzel hígítottuk, és etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 3:1 térfogatarányú petroléter (fp.: 60–80 °C)/etil-acetát elegyet használtunk. 2,2'-(5-Metil-1,3-fenilén)-diacetonitril kaptunk; op.: 73–74 °C (széntetrakloridból végzett kristályosítás után).

11,5 g így kapott diacetonitril, 42 g jód-metán és 150 ml dimetil-foramid elegyéhez jégfürdőn való hűtés és keverés közben, részletekben, 1 óra alatt 15 g nátrium-hidridet (50%-os ásványolajos diszperzió) adtunk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, 2 órán át kevertük, majd 500 ml vizet adtunk hozzá, és az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot szén-tetrakloridból kristályosítottuk. A kívánt kiindulási 5-metil-1,3-fenilén-vegyületet kaptuk; op.: 126–127 °C.

2-4. példa

Az 1. példában leírt eljárást ismételtük meg, kiindulási anyagokként a megfelelő 5-metil-1,3-diszubsztituált fenilén-vegyületeket használva. A következő (Ia) általános képletű vegyületeket kaptuk:

Példa	R ³	R ⁴	Op. °C	Megjegyzés
2.	CN	-C(CH ₃) ₂ COCH ₃	–	1, 2
3.	COCH ₃	-C(CH ₃) ₂ COCH ₃	73–75	2
4.	CN	-COOCH ₃	159–161	3, 4

Megjegyzések:

1. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,12 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,35 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,1 (1H, m), 5,37 (2H, s), 1,92 (3H, s), 1,70 (6H, s), 1,48 (6H, s).

2. A 2. példához kiindulási anyagként szükséges 2-metil-2-[5-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-3-tolil]-propionitril és a 3. példához kiindulási anyagként szükséges 1,1'-(5-metil-1,3-fenilén)-di-(1,1-dimetil-2-propanon)-t a következőképpen állítottuk elő:

0,45 g 2,2'-(5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propionitril) tetrahydrofurános oldatához 1 ml 3 mólós tetrahydrofurános metil-magnézium-klorid oldatot adtunk, és az elegyet argon atmoszférában 6 órán át visszafolytatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, 5 ml 2 N vizes sósavoldatot adtunk hozzá, és 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Ezután az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A 2:1 térfogatarányú diklór-metán/ciklohexán eleggyel végzett eluáláskor a 2. példához szükséges

kiindulási anyagot kaptuk (op.: 37–39 °C), majd az eluálást diklór-metánnal folytatva a 3. példához szükséges kiindulási anyagot kaptuk (op.: 81–82 °C).

3. Hidroklorid-só.

4. A metil-5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-toluát kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

10 g 3,5-dimetil-benzoészter, 11,94 g N-bróm-szuccinimid, 0,1 g benzil-peroxid és 100 ml szén-tetraklorid elegyét 2 órán át visszafolytatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú etil-acetát/petroléter (fp.: 60–80 °C) elegyet használtunk. Olaj formájában metil-5-(bróm-metil)-toluátot kaptunk, amit ezután az 1. példa második részében leírt eljárásban a 3,5-bisz(bróm-metil)-toluol helyett használtunk. Egymás után a következő anyagokat kaptuk: metil-5-(ciano-metil)-3-toluát, op.: 56–57 °C (ciklohexánból való kristályosítás után), és a kívánt kiindulási anyag, metil-5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-toluát, op.: 50–51 °C (hexánból való kristályosítás után).

5. példa

0,7 g 3-(bróm-metil)-5-(1-ciano-1-metil-etil)-benzoészter, 0,8 g 4-metil-1-tritil-imidazol és 2 ml acetonitril elegyét 48 órán át visszafolytatás közben forraltuk, majd szárazra pároltuk. A maradékként kapott 3-[3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(metoxi-karbonil)-benzil]-4-metil-1-tritil-imidazólium-bromidot kétszer 10 ml dietil-éterrel mostuk, a maradékhoz 1 ml jégecet és 1 ml vizet adtunk, és 15 percig 90 °C-on tartottuk. Az elegyet 20 ml vízzel hígítottuk, dietil-éterrel mostuk, a vizes fázist 10 N vizes nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítottuk, és etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük és szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 1:49 térfogatarányú metanol/kloroform elegyet használtunk. 5-(1-Ciano-1-metil-etil)-3-(5-metil-imidazol-1-il-metil)-benzoészter kaptunk; op.: 101–104 °C.

A fenti eljárásban felhasznált 4-metil-1-tritil-imidazol a következőképpen állítottunk elő:

17 g tritil-klorid, 8,5 ml trietil-amin, 5 g 4-metil-imidazol és 40 ml toluol elegyét 4 órán át 80 °C-on kevertük, majd szűrtük, és a szilárd anyagot toluollal mostuk. Az anyagot ezután víz és kloroform között megoszlattuk. A kloroformos oldatot elválasztottuk, szárítottuk, és egyesítettük a megszártott toluolos szűrlettel. Az egyesített szerves oldatokat csökkentett nyomáson szárazra pároltuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. 4-Metil-1-tritil-imidazol kaptunk; op.: 214–126 °C.

6. példa

Megismételtük az 5. példában leírt eljárást, kiindulási anyagként 2,2'-(5-(bróm-metil)-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propionitril)-t használva. 2,2'-(5-metil-imidazol-1-il)-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propionitril)-t kaptunk; op.: (hidroklorid-só): 183–185 °C (etil-acetáttal kristályosítva).

7. példa

0,35 g 2,2'-[5-(1-klór-etil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 0,25 g nátrium-triazol és 3 ml dimetil-formamid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 20 ml vizet adtunk hozzá, és az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, és szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként etil-acetátot használtunk. 2,2'-[5-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk, a termék hidroklorid-sója acetonból kristályosítva 168–170 °C-on olvad.

A fenti eljárásban kiindulási anyagként felhasznált 5-(1-klór-etil)-1,3-fenilén-származékot a következőképpen állíthatjuk elő:

1,9 g 2,2'-[5-(hidroxil-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril) 20 ml diklór-metánnal készített oldathoz 2,15 g piridinium-klór-kromátot adtunk, és az elegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakcióelegyet gyors oszlopkromatografálásnak vetettük alá, eluálószerként diklórmetánt használtunk. 2,2'-[5-(Formil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 145–147 °C.

A kapott 0,48 g vegyületet 5 ml tetrahidrofuranban oldottuk, és az oldathoz argon atmoszférában, 0 °C-on, keverés közben, 5 perc alatt 0,7 ml 3 mólos tetrahidrofuranos metil-magnézium-klór oldatot adtunk. Az elegyet 0,5 órán át kevertük, majd telített vizes ammónium-klór oldatot adtunk hozzá, és az elegyet dietil-éterrel kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 2,2'-[5-(1-hidroxil-etil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel. Ezt az anyagot 5 ml diklór-metánban oldottuk, és jeges hűtés közben 0,16 g piridint adtunk hozzá, majd 0,36 g tionil-klóridot csepegtettünk be. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, ezután szárazra pároltuk. A maradékot dietil-éter és víz között megoszlattuk. Az éteres fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A kívánt 2,2'-[5-(1-klór-etil)-1,3-fenilén]-di-(metil-propiononitril)-t kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

8. példa

0,23 g 2,2'-[5-(klór-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril) és 0,35 g 1H-1,2,4-triazol 2 ml acetonitrilrel készített oldatát 18 órán át visszafolyatás közben forraltuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot 1 N vizes kálium-hidrogén-karbonát oldat és etil-acetát között megoszlattuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:49 térfogatarányú metanol/kloroform elegyet

használtunk. 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk, ami azonos az 1. példa szerint kapott termékkel. Az eluálást 2:23 térfogatarányú metanol/kloroform eleggyel folytatva 2,2'-[5-(4H-1,2,4-triazol-4-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; 158–161 °C.

A fenti eljárásban kiindulási anyagként használt klór-metil-vegyületet a következőképpen állíthatjuk elő:

6 g 3,5-dimetil-benzoészter, 13 g N-brom-szukcinimid, 50 mg benzol-peroxid és 150 ml szén-tetraklorid elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Ezután az elegyet lehűtöttük, szűrtük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk, és a maradékot ciklohexánból kristályosítottuk. 3,5-bisz(Bróm-metil)-benzoészter-metil-észtert kaptunk; op.: 99–101 °C.

A 3,5-bisz(bróm-metil)-benzoészter-metil-észtert az 1. példa második részében leírtakhoz hasonlóan kezeltük kálium-cianiddal. 3,5-bisz(C-metil)-benzoészter-metil-észtert kaptunk; op.: 90–92 °C, amit ezután az 1. példa utolsó részében leírtak szerint metil-jodiddal alkileztünk. 3,5-bisz(1-Ciano-1-metil-etil)-benzoészter-metil-észtert kaptunk; op.: 83–85 °C.

5,6 g 3,5-bisz(1-ciano-1-metil-etil)-benzoészter-metil-észter, 0,44 g lítium-bórhidrid és 30 ml tetrahidrofuran elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet hűtés és keverés közben 2 N vizes sósavoldatot csepegtettünk mindaddig, amíg az oldat savas nem maradt, majd az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, 1 N vizes kálium-hidrogén-karbonát oldattal mostuk, majd szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 2,2'-(Hidroxil-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk, op.: 151–153 °C, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

3,8 g 2,2'-[5-(hidroxil-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril) és 1,58 g piridin 10 ml diklór-metánnal készített oldatához keverés és jégfürdőn való hűtés közben, 10 perc alatt 3 g tionil-klóridot adtunk. Az oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot víz és etil-acetát között megoszlattuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 2,2'-[5-(Klór-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

9–16. példa

A 8. példában leírt eljárást ismételtük meg, de a megfelelő klór-metil- vagy bróm-metil-származékokat és a megfelelő heterociklusos kiindulási anyagokat használtuk. A következő táblázatban felsorolt (Ib) általános képletű vegyületeket kaptunk (a táblázatban I imidazolilcsoportot, T 1,2,4-triazolil-csoportot jelent).

Példa	R ⁵	R ⁴	R	Az R csoport helyzete	Op. °C	Megjegyzés
9.	1H-1-I	-C(CH ₃) ₂ CN	-C(CH ₃) ₂ CN	3	125–127	1.
10.	1H-1-I	H	-C(CH ₃) ₂ CN	3	125–127	1.

Példa	R ⁵	R ⁴	R	Az R csoport helyzete	Op. °C	Megjegyzés
11.	1H-1-I	H	-C(CH ₃) ₂ CN	3		2.
12.	4H-1-I	H	-C(CH ₃) ₂ CN	3		3.
13.	1H-1-I	H	-C(CH ₃) ₂ CN	4	65–66	
14.	1H-1-I	H	-C(CH ₃) ₂ CN	4		4.
15.	1H-1-I	H	-CH ₂ CN	3	146–147	5.
16.	1H-1-I	-COOCH	-C(CH ₃) ₂ CN	3	69–70	

Megjegyzések

1. Toluol/petroléter (fp.: elegyből kristályosítva).
2. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,12 (1H, s), 7,98 (1Hs), 7,35–7,6 (3H, m), 7,2 (1H, m), 5,39 (2H, s), 1,72 (6H, s).
3. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,2 (2H, s), 7,25–7,55 (3H, m), 7,1 (1H, m), 5,2 (2H, s), 1,7 (6H, s).
4. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,12 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,5 (2H, d), 7,3 (2H, d), 5,4 (2H, s), 1,72 (6H, s).
5. Hidroklorid-só.

A 9. példa szerinti vegyületet a 8. példában leírt eljárással állítottuk elő a kiindulási klór-metil-vegyületből; a 10–16. példák szerinti vegyületeket a megfelelő bróm-metil-vegyületekből (amiket az 1. példa második részében leírt reakciósorozattal alakítottunk ki és további tisztítás nélkül használtunk fel) állítottuk elő.

17. példa

Megismételtük a 8. példában leírt eljárást, de kiindulási anyagokként 1,2,4-triazol helyett imidazolt, valamint 2,2'-[5-(1-klór-etil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t (a 7. példa második részében leírtak szerint előállított vegyület) használtunk. 2,2'-[5-(1-imidazol-1-il)-etil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 77–80 °C.

18. példa

0,2 g, a 10. példában leírtak szerint előállított 2-metil-2-[3-(imidazol-1-il-metil)-fenil]-propiononitril 0,5 ml tömény kénsavval készített oldatát 18 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd 5 ml jeges vízzel hígítottuk, tömény vizes ammóniával semlegesítettük, és etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson száraza pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 2:23 térfogatarányú metanol/kloroform elegyet használtunk. 2-Metil-2-[3-(imidazol-il-metil)-fenil]-propionamidot kaptunk; op.: 79–82 °C.

19–20. példa

Megismételtük a 18. példában leírt eljárást, kiindulási anyagként az 1. példa szerint kapott terméket használva. 2-[3-(1-Ciano-1-metil-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propionamidot (a gyorskromatografáló oszlopról 1:3 térfogatarányú metanol/etil-acetát eleggyel eluált anyag; op.: 134–135 °C) és 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propionamid)-oz (a gyorskromatografáló oszlopról

20 1:2 térfogatarányú metanol/etil-acetát eleggyel eluált anyag; op.: 51–53 °C) kaptunk.

21. példa

0,12 g, a 16. példa szerint kapott termék és 3 ml tömény vizes ammónia elegyét 72 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldhatatlan terméket kiszűrtük, vízzel mostuk, és szárítottuk. 3-(1-Ciano-1-metil-etil)-5-(imidazol-1-il-H)-benzamidot kaptunk; op.: 149–150 °C.

22. példa

Megismételtük a 21. példában leírt eljárást, kiindulási anyagként a 4. példa szerint kapott terméket használva. 3-(1-Ciano-1-metil-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-metil)-benzamidot kaptunk; op.: 144–145 °C.

23. példa

0,41 g, a 22. példa szerinti termék, 0,25 ml piridin és 5 ml 1,4-dioxán elegyében keverés közben 0,24 ml trifluor-ecetsav-anhidridet csepegtettünk. A kapott oldatot 18 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd 10 ml vízzel hígítottuk, nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítottuk, és etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és száraza pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol/kloroform elegyet használtunk. 3-(1-Ciano-1-metil-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-benzonitrilt kaptunk; op.: 90–92 °C.

24. példa

Megismételtük a 23. példában leírt eljárást, kiindulási anyagként a 21. példa szerinti terméket használva. 3-(1-Ciano-1-metil-etil)-5-(imidazol-1-il-metil)-benzonitrilt kaptunk; op.: 89–92 °C.

25. példa

Megismételtük a 22. példában leírt eljárást, vizes ammónia helyett piperidint használva, és a reakcióelegyet 72 órán át 80 °C-on tartva. 2-Metil-2-[3-(piperidi-

no-karbonil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)]-propionitrilt kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,2 (1H, s), 7,48 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,2 (1H, m), 5,4 (2H, s), 3,68 (2H, m), 1,4–1,8 (12H, m).

26. példa

Megismételtük a 25. példában leírt eljárást, piperidin helyett morfolint használva. 2-Metil-2-[3-(morfolino-karbonil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)]-propionitrilt kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,18 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,5 (1H, m), 7,2 (1H, m), 5,4 (2H, s), 3,5–3,9 (8H, m), 1,72 (6H, s).

27. példa

1,5 g, a 4. példa szerinti termék, 0,23 g lítium-bór-hidrid és 5 ml tetrahydrofurán elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk, majd hűtés és keverés közben az elegybe 2 N vizes sósavoldatot csepegtettünk addig, amíg az oldat savas nem maradt. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítottuk. Az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:24 térfogatarányú metanol/kloroform elegyet használtunk. 2-[3-(Hidroximetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propionitrilt kaptunk; op.: 111–113 °C.

28. példa

1 g, a 27. példa szerinti termék és 0,4 ml tionil-klorid 5 ml diklór-metánnal készített oldatát 0,5 órán át visszafolyatás közben forraltuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 2-[3-(Klór-metil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propionitril-hidrokloridot kaptunk; op.: 189–190 °C (etil-acetátos eldörzsölés után).

29. példa

0,73 g, a 28. példa szerinti termék, 0,01 g tetra-butil-ammónium-bromid, 0,52 g kálium-cianid, 2 ml diklór-metán és 2 ml víz elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Ezután az elegyet lehűtöttük, 20 ml vizet adtunk hozzá, és az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 3:97 térfogatarányú metanol/etil-acetát elegyet használtunk. 3-(1-Ciano-1-metil-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil-acetonitrilt kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,18 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,42 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,18 (1H, m), 5,4 (2H, s), 3,78 (2H, s), 1,72 (6H, s).

30. példa

0,6 g, a 28. példa szerinti termék, 0,56 g S-metil-tiuronium-szulfát, 11 ml 10 N vizes nátrium-hidroxid oldat és 5 ml dimetil-formamid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 20 ml vízzel hígítottuk,

és diklór-metánnal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:49 térfogatarányú metanol/etil-acetát elegyet használtunk. 2-Metil-2-[3-(metil-tio-metil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-propionitrilt kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,12 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,4 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,15 (1H, m), 5,38 (2H, s), 3,66 (2H, s), 2,0 (3H, s), 1,72 (6H, s).

31. példa

0,16 g, a 30. példa szerinti termék 0,5 ml metanolal és 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához keverés közben 0,15 g nátrium-perjodát 0,5 ml vízzel készített oldatát adtuk, és az elegyet ezután további 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyhez 5 ml vizet adtunk, és az elegyet diklór-metánnal hatszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:9 térfogatarányú metanol/etil-acetát elegyet használtunk. 2-Metil-2-[3-(metil-szulfonil-metil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-propionitrilt kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,16 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,15 (1H, m), 5,42 (2H, s), 3,98 (1H, d), 3,88 (1H, d), 2,5 (3H, s), 1,72 (6H, s).

32. példa

0,25 g, az 5. példa szerinti termék 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát 0 °C-ra hűtöttük, és argon atmoszférában keverve 5 perc alatt 0,5 ml 3 mólos tetrahydrofurános metil-magnézium-klorid oldatot adtunk hozzá. Az oldatot további 0,5 órán át kevertük, majd telített vizes ammónium-klorid oldatot adtunk hozzá, és etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:19 térfogatarányú metanol/etil-acetát elegyet használtunk. 2-[3-(1-Hidroxil-1-metil-etil)-5-(5-metil-imidazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propionitrilt kaptunk; op.: 128–121 °C (pentános eldörzsölés után).

33. példa

Megismételtük a 32. példában leírt eljárást, kiindulási anyagként a 4. példa szerinti terméket használva. 2-[3-(1-Hidroxil-1-metil-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propionitrilt kaptunk; op.: 152–154 °C (dietyl-éterből végzett kristályosítás után).

34. példa

0,31 g 3-brom-piridin dietyl-éterrel készített oldatához keverés és hűtés közben, –70 °C-on 1,33 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium oldatot, majd 0,48 g 2,2'-(5-formil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propionitril)-t adtunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, majd 10 ml 2 N vizes sósavoldattal extraháltuk. A savas extraktumot elkülönítettük, 10 N vizes nátri-

um-hidroxid oldattal meglúgosítottuk, és etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként etil-acetátot használtunk. 2,2'-[5-[1-metilhidroxi-1-(3-piridil)-metil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 117–120 °C.

35. példa

50 mg, a 34. példa szerinti termék 2 ml diklór-metánnal és 0,1 ml tionil-kloriddal készített 1 órán át visszafolytatás közben forraltuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot etanolban oldottuk, 10%-os palládium/csontszén katalizátort adtunk hozzá, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson hidrogén atmoszférában ráztuk. Az elegyet szűrtük, a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároltuk, és a maradékot vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat és etil-acetát között megosztattuk. Az etil-acetátos fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként etil-acetátot használtunk. 2,2'-[5-[3-Piridil-metil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 82–84 °C.

36. példa

0,48 g 2,2'-(5-formil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril), 0,53 g trimetil-szulfonórium-jodid, 0,27 g porított kálium-hidroxid, 0,16 g 1H,1,2,4-triazol és 5 ml terc-butanol elegyét 1 órán át 80 °C-on kevertük, majd lehűtöttük, 10 ml vízzel hígítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 1:49 térfogatarányú metanol/etil-acetát elegyet használtunk. 2,2'-[5-[1-Hidroxi-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 131–134 °C.

37. példa

25 mg 2,2'-[5-[E-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-vinil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 10 mg 10%-os palládium/csontszén katalizátor és 2 ml etil-acetát elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson hidrogén atmoszférában kevertük. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 2,2'-[5-[2-(1H-1,2,4-Triazol-1-il-metil)-etil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 102–104 °C.

A fenti eljárásához szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

0,25 g, a 36. példa szerinti termék és 0,2 ml tionil-klorid 2 ml diklór-metánnal készített oldatát 1 órán át visszafolytatás közben forraltuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot etil-acetáttal eldörzsöltük. 2,2'-[5-[1-Klór-2-(1H-triazol-1-il)-etil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-hidrokloridot kaptunk; op.: 190–192 °C.

70 mg így kapott anyag, 100 mg nátrium-1H-1,2,4-triazol és 1 ml dimetil-formamid elegyét 2 órán át

90 °C-on tartottuk, majd 10 ml vízzel hígítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 3:1 térfogatarányú etil-acetát/pentán elegyet használtunk. A kívánt kiindulási anyagot kaptuk; op.: 108–109 °C.

38. példa

0,12 ml oxalil-klorid 2 ml diklór-metánnal készített oldatába keverés és hűtés közben, 70 °C-on, 0,12 ml dimetil-szulfoxidot csepegtettünk. Az oldatot 2 percig kevertük, majd 0,18 g 2-[3-(1-hidroxi-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propiononitrilt adtunk hozzá, és a hőmérsékletet még 10 percig –70 °C-on tartottuk. Az elegyhez 0,2 ml trietil-amint adtunk, és az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyhez 15 ml vizet adtunk, és az elegyet diklór-metánnal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 1:99 térfogatarányú metanol/kloroform elegyet használtunk. 2-[3-Acetil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propiononitrilt kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,2 (1H, s), 8,02 (2H, m), 7,8 (1H, m), 7,64 (1H, m), 5,45 (2H, s), 2,6 (3H, s), 1,75 (6H, s).

A fenti eljárásban kiindulási anyagként felhasznált 1-hidroxi-etil-vegyületet a következőképpen állíthatjuk elő:

A 27. példa szerinti vegyületet a jelen példa első részében leírt módon a megfelelő 3-formil-vegyületté oxidáltuk.

0,2 g formil-vegyület 1 ml tetrahidrofuranban oldottuk, az oldatot argon atmoszférában keverés közben –70 °C-ra hűtöttük, és az oldathoz 0,32 ml 3 mólos tetrahidrofuranos metil-magnézium-klorid oldatot adtunk. Az elegyet 0,5 órán át –70 °C-on kevertük, ezután szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 10 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adtunk hozzá. Az elegyet diklór-metánnal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A kívánt kiindulási 1-hidroxi-etil-vegyületet kaptuk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

39–48. példa

Megismételtük az 1. példában leírt leírást, kiindulási anyagokként a megfelelő 5-metil-1,3-diszubsztituált fenilén-vegyületeket használva. A következő (Ic) általános képletű vegyületeket állítottuk elő:

Példa	R ¹ = R ²	R ⁴	Op. °C	Megjegyzés
39.	CH ₃	CH ₃	71–81	1.
40.	CH ₃	–C(CH ₃)(C ₂ H ₅)–CN		2., 3.
41.	CH ₃	–C(C ₂ H ₅) ₂ –CN		4., 5.

Példa	R ¹ = R ²	R ⁴	Op. °C	Megjegyzés
42.	CH ₃	1-ciano-cikloprop-1-il-	45–48	6.
43.	CH ₃	1-ciano-cikloprop-1-il-	68–69	7.
44.	CH ₃	1-ciano-cikloprop-1-il-		8., 9.
45.	CD ₃	–C(CD ₃) ₂ –CN	82–83	10.
46.	CH ₃	–C(CH ₂ F) ₂ –CN		11., 12.
47.	CH ₃	Br	156–158	13., 14.
48.	CH ₃	–C(CH ₃) ₂ –SO ₂ CH ₃	105–107	15.

Megjegyzések:

1. A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő: 25 g 3,5-dimetil-pentil-bromid, 1,2 g tetrabutil-ammonium-bromid, 12,3 g kálium-cianid, 25 ml diklór-metán és 20 ml viz elegyét 2 órán át erélyes keverés és visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, és diklór-metánnal hígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 19:1 térfogatarányú petroléter (fp.: 60–80 °C)/etil-acetát elegyet használtunk. 3,5-Dimetil-fenil-acetonitrilt kaptunk; op.: 42–44 °C.

12,5 g így kapott nitril és 6,45 g nátrium-hidrid (80%-os ásványolajos diszperzió) elegyébe jeges hűtés és keverés közben, argon atmoszférában, 0,5 óra alatt 25 ml jódmétán 50 ml dimetil-formamiddal készített oldatát csepegtettük. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, további 0,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd óvatosan 500 ml jeges vízhez adtuk. Az elegyet dietil-éterrel háromszor extraháltuk, és az extrátumokat egyesítettük és szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 19:1 térfogatarányú petroléter (fp.: 60–80 °C)/etil-acetát elegyet használtunk. A kívánt kiindulási anyagot, 2-(3,5-dimetil-fenil)-3-metil-propiononitrilt kaptunk.

2. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,15 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,5 (1H, m), 7,34 (1H, m), 5,4 (2H, s), 1,95 (2H, m), 1,72 (6H, s), 1,68 (3H, s), 0,98 (3H, d).

3. A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

11,9 g 2-(3,5-dimetil-etil)-2-metil-propiononitril (lásd a fenti 1. megjegyzést), 13,5 g N-bróm-szukcinimid, 50 mg benzoil-peroxid és 60 ml tetraklór-metán elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 19:1 térfogatarányú petroléter (fp.: 60–80 °C)/etil-acetát elegyet használtunk. Az így kapott 2-[3-(bróm-metil)-5-metil-fenil]-2-metil-propiononitrilt a fenti 1. megjegyzésben ismertetett körülmények között kálium-cianiddal ragáltattuk. 2-[3-(Ciano-metil)-5-metil-fenil]-2-metil-propiononitrilt kaptunk.

1 g így kapott cianometil-vegyület, 0,63 ml jódmétán, 5 ml diklór-metán, 1,7 g tetrabutil-ammonium-hidrogén-szulfát, 0,4 g nátrium-hidroxid és 5 ml víz elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten erélyesen kevertük, majd 20 ml diklór-metánnal hígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, a fenti eluálószerrel használva. 2-[3-[1-(Ciano-etil)]-5-metil-fenil]-2-metil-propiononitrilt kaptunk; op.: 54–57 °C.

10 Ezt a propiononitrilt a fenti 1. megjegyzésben leírt eljárással, de jódmétán helyett jód-etánt használva alkileztük. A kívánt kiindulási anyagot, 2-[3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-metil-fenil]-2-metil-butyronitrilt kaptunk; op.: 38–40 °C.

15 4. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,2 (1H, 2), 8,12 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,27 (1H, m), 5,42 (2H, s), 1,8–2,2 (4H, m), 1,72 (6H, s), 0,95 (6H, t).

5. A szükséges kiindulási anyagot úgy állítottuk elő, hogy 2-(3-[ciano-metil]-5-metil-fenil)-2-metil-propiononitrilt (lásd a 3. megjegyzést) a fenti 1. megjegyzésben leírt körülmények között főlösléggel vett jód-etánnal alkileztük.

25 NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 7,15 (2H, m), 7,1 (1H, m), 2,4 (3H, s), 1,95 (4H, m), 1,7 (6H, s), 0,9 (H, s).

6. A szükséges kiindulási anyag előállításánál 2-(3-ciano-metil)-5-metil-fenil)-2-metil-propiononitrilt (lásd a 3. megjegyzést) a fenti 1. megjegyzésben leírt körülmények között 1,2-dibrom-etánnal alkileztük.

30 7. A szükséges kiindulási anyag előállításánál 2-(3-[ciano-metil]-5-metil-fenil)-2-metil-propiononitrilt (lásd a 3. megjegyzést) a fenti 1. megjegyzésben leírt körülmények között 1,3-dibrom-propánnal alkileztünk.

35 8. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,14 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,52 (1H, m), 7,3 (2H, m), 5,38 (2H, s), 2,4–2,6 (2H, m), 1,85–2,16 (6H, m), 1,7 (6H, s).

40 9. A szükséges kiindulási anyag előállításánál 2-(3-[ciano-metil]-5-metil-fenil)-2-metil-propiononitrilt (lásd a 3. megjegyzést) a fenti 1. megjegyzésben leírt körülmények között 1,4-dibrom-butánnal alkileztünk.

45 NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 7,32 (1H, m), 7,25 (1H, m), 2,5 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,02 (6H, m), 1,74 (6H, s).

10. A szükséges kiindulási anyagot (op.: 125–127 °C) az 1. megjegyzésben leírt eljárással állítottuk elő, de jódmétán helyett trideuterio-jód-metánt használtunk.

50 11. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,18 (1H, s), 8,0 (1H, s), 5,42 (2H, s), 4,8 (4H, d), 1,72 (6H, s).

12. A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

55 0,2 g 2-(3-[ciano-metil]-5-metil-fenil)-2-metil-propiononitril (3. megjegyzés), 0,5 ml acetonitril, 1 ml 40%-os vizes formaldehid oldat és 0,1 ml 1,35 sűrűségű folyékony nátrium-hidroxid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten, majd 15 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot adtunk hozzá, és diklór-metánnal három-

szor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 3 térfogat % metanolt tartalmazó kloroformot használtunk. 2-[3-[1-Ciano-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-etil]-5-metil-fenil]-2-metil-propiononitril kaptunk; op.: 133–135 °C.

1 ml dimetil-amino-kén-trifluorid 5 ml diklór-metánnal készített oldatába a hőmérsékletet –50 °C alatt tartva 0,52 g, a fentiek szerint kapott nitril 5 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített oldatát csepegtettük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 18 órán át ezen a hőmérsékleten tartottuk. Az elegyhez óvatosan 20 ml vizet adtunk, és az elegyet etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot szárítottuk és szárazra pároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 20 térfogat % etil-acetátot tartalmazó pentánt használtunk. 2-[3-[Ciano-2-fluor-1-(fluor-metil)-etil]-5-metil-fenil]-2-metil-propiononitril kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 7,35 (2H, m), 7,28 (1H, m), 4,85 (4H, d), 2,45 (3H, s), 1,74 (6H, s).

15. A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

3,25 g metil-5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-toluát és 0,5 g lítium-bór-hidrid 20 ml tetrahidrofuránal készített elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegybe hűtés és keverés közben 20 ml 5 N vizes sósavoldatot csepegtettünk, majd dietil-éterrel kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 5-(1-Ciano-1-metil-etil)-3-metil-benzil-alkoholt kaptunk.

0,9 g így kapott anyagot 1 ml diklór-metánban és 1 ml tionil-kloridban oldottunk, az elegyét 0,5 órán át visszafolyatás közben forraltuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot dietil-éter és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megoszlattuk. A szerves extraktumot elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot 2 ml dimetil-formamidban oldottuk, és az oldatot 1,39 g S-metil-izotüriurónium-szulfát, 10 ml dimetil-formamid és 2–10 N vizes nátrium-hidroxid oldat kevert elegyéhez adtuk. Az elegyét 1 órán át kevertük, majd vízzel hígítottuk, és dietil-éterrel extraháltuk. Az extraktumot szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 5 térfogat % etil-acetátot tartalmazó pentánt használtunk. 2-Metil-2-[3-metil-5-(metil-tio-metil)-fenil]-propiononitril kaptunk.

0,63 g így kapott nitril 20 ml diklór-metánnal készített oldatához 10 perc alatt, részletekben 1,2 g m-klór-perbenzoesavat adtunk, majd az elegyét 0,5 órán át kevertük. Ezután az elegyét 2 N vizes nátrium-hidroxid oldattal kétszer mostuk, szárítottuk, és szárazra pároltuk. 2-Metil-2-[3-metil-5-(metil-szulfonil-metil)-fenil]-propiononitril kaptunk, amit tisztítás nélkül használtunk fel.

0,25 g így kapott nitril, 0,35 g jódmétán, 0,12 g nátrium-hidrid (80%-os olajos diszperzió) és 5 ml dimetil-formamid elegyét argon atmoszférában szobahőmérsékleten 18 órán át kevertük. Az elegyét vízzel

kezeltük, és etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, és szárazra pároltuk. Ezután a maradékot tetraklór-metánnal eldörzsöltük. 2-Metil-2-[3-metil-5-[1-(metil-szulfonil)-1-metil-etil]-fenil]-propiononitril kaptunk; op.: 129–131 °C.

49–52. példa

Megismételtük az 1. példában leírt eljárást kiindulási anyagokként a megfelelő 2- vagy 4-szubsztituált 2,2'-(5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-eket használva. A következő (ld) általános képletű vegyületeket állítottuk elő:

Példa	R ¹	A szubsztituens helyzete	Op. °C	Megjegyzés
49.	NO ₂	4		1., 2.
50.	Br	4	83–86	3.
51.	Br	2	125–131	3.
52.	CN	4	35–37	4.

Megjegyzések:

1. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,18 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,46 (1H, d), 5,34 (2H, s), 1,86 (6H, s), 1,72 (6H, s).

2. A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

2 ml 0,5 mólos szulfolános nitrónium-tetrafluor-borát oldathoz 0,23 g 2,2'-(5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-t adtunk, és az elegyét 24 órán át 55 °C-on kevertük. A lehűtött reakcióelegyhez vizet adtunk, és éterrel extraháltuk. Az éteres extraktumot szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 15 térfogat % etil-acetátot tartalmazó petrolétert használtunk. 2,2'-(5-Metil-4-nitro-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 82–85 °C.

3. A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

1,13 g 2,2'-(5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril), 10 ml diklór-metán és 1,55 g ezüst-trifluor-metán-szulfonát elegyét fénytől védve kevertük, miközben az elegybe 5 perc alatt 0,88 g bróm 2 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. Az elegyét további 1 órán át kevertük, majd híg vizes kálium-hidrogén-karbonát oldattal és etil-acetáttal kezeltük. Az elegyét szilikagél-lemezen („Celite”) keresztül szűrtük, a szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 15 térfogat % etil-acetátot tartalmazó pentánt használtunk. 2,2'-(4-Bróm-5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 121–122 °C.

Az eluálást 25 térfogat % etil-acetátot tartalmazó pentánnal folytatva 2,2'-(2-bróm-5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 141–149 °C.

4. A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

0,2 g 2,2'-(4-bróm-5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril), 0,09 g réz(1)-cianid és 0,5 ml dimetil-for-

mamid elegyét 4 órán át keverés és visszafolytatás közben forraltuk. Az elegyhez újabb 0, g réz(I)-cianidot adtunk, és az elegyet még 18 órán át melegítettük. Az elegyet lehűtöttük, meleg vizes nátrium-cianid oldatot adtunk hozzá, és etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 20 térfogat % etil-acetátot tartalmazó petrolétert (fp.: 60–80 °C) használtunk. 2,2'-(4-Ciano-5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 84–86 °C.

53. példa

0,65 g 2,2'-(5-klór-dideuterio-metil-1,3-fenilén)-di-(2-trideuterio-metil-3,3,3-trideuterio-propiononitril), 5 ml dimetil-formamid és 0,45 g nátrium-triazol elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 30 ml vízzel hígítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként etil-acetátot használtunk. 2,2'-[5-dideuterio-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil-1,3-fenilén]-di-(2-trideuterio-metil-3,3,3-trideuterio-propiononitril)-t kaptunk; op.: 82–83 °C (etil-acetát/ciklohexán elegyből végzett kristályosítás után).

A fenti eljáráshoz szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

A 8. példa későbbi részében a 3,5-bisz(1-ciano-1-metil-etil)-benzoesav-metil-észter előállítására leírtakat követtük, de jód-metán helyett trideuterio-jód-metánt használtunk. 3,5-Bisz(1-ciano-2,2,2-trideuterio-1-[trideuterio-metil]-etil)-benzoesav-metil-észtert kaptunk; op.: 83–84 °C.

7,7 g így kapott metil-észter 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát argon atmoszférában –50 °C-on kevertük, és az oldathoz részletekben, 10 perc alatt, –40 °C és –50 °C közötti hőmérsékleten 0,63 g lítium-alumínium-deuteridot adtunk. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 0,5 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. Ezután az oldathoz 5 ml etil-acetátot adtunk, 2 N vizes sósavoldattal óvatosan megsavanyítottuk, és szilikagél-rétegen („Celite”) keresztül szűrtük. A szűrőleplenyt kétszer 50 ml etil-acetáttal mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 2,2'-(5-[dideuterio-(hibrid)-metil]-1,3-fenilén)-di-(3,3,3-trideuterio-2-[dideuterio-metil]-propiononitril)-t kaptunk; op.: 152–154 °C.

6,8 g így kapott vegyület 30 ml diklór-metánnal és 3 ml diklór-metánnal és 3 ml tionil-kloriddal készített oldatába keverés és jeges hűtés közben, 15 perc alatt 2,35 g piridint csepegtettünk. Az elegyet további 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot etil-acetát és víz között megoszlattuk. Az etil-acetátos fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 2,2'-(5-(klór-dideuterio-metil)-1,3-fenilén)-di-[3,3,3-trideuterio-2-(trideuterio-metil)propiononitril]-t kaptunk; op.: 119–121 °C.

54–57. példa

Megismételtük az 53. példában leírt eljárást a megfelelő kiindulási klór-metil- vagy klór-dideuterio-metil-vegyületeket használva. A következő (Ie) általános képletű vegyületeket állítottuk elő:

Példa	R ⁴	A szubsztituens helyzete	R ⁵	A szubsztituens helyzete	A	Op. °C	Megjegyzés
54.	–	–	–C(CH ₃) ₂ CN	3	CD ₂	82–83	1.
55.	–	–	–C(CH ₃) ₂ CN	4	CH ₂	95–98	2.
56.	Br	2	–	–	CH ₂	–	3., 4.
57.	F	2	–C(CH ₃) ₂ CN	3	CH ₂	–	5., 6.

Megjegyzések:

1. A kiindulási anyagot 2,2'-(5-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-ből állítottuk elő az 53. példa későbbi részében ismertetett lítium-alumínium-deuteridos redukció és azt követő tionil-kloridos klórozás útján. 2,2'-(5-Klór-dideuterio-metil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 119–121 °C.

2. A kiindulási anyagot a 8. példa későbbi részében leírt eljárással állítottuk elő, de 3,5-dimetil-benzoesav-metil-észter helyett 2,5-dimetil-benzoesav-metil-észtert használtunk.

3. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,14 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 5,35 (2H, s), 1,86 (6H, s).

4. A kiindulási anyagot a 8. példa későbbi részében leírt eljárással állítottuk elő, 3,5-dimetil-benzoesav-metil-észter helyett 4-brom-3-metil-benzoesav-metil-észtert használva.

5. NMR spektrum adatai (CDCl₃): δ 8,18 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,44 (2H, d), 5,36 (2H, a), 1,8 (6H, s).

6. A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

6,4 g alumínium-klorid és 2,7 ml acetil-klorid 20 ml diklór-etánnal készített oldatába keverés közben 5 g 2-fluor-m-xilolt csepegtettünk, és az elegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyhez 100 ml hideg 1 N vizes sósavoldatot adtunk, a szerves fázist elválasztottuk, és a vizes fázist diklór-etánnal tovább extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 10 térfogat % etil-acetátot tartalmazó petrolétert (fp.: 60–80 °C) használtunk. 4-Fluor-3,5-di-metil-acetofenont kaptunk.

4 g így kapott acetofenon-vegyület, 40 ml metanol és 60 ml nátrium-hipoklorit oldat elegyét 0,5 órán át

keverés és visszafolyatás közben forraltuk. A lehűlt reakcióelegyet vízzel 500 ml-re hígítottuk, és keverés közben 10 g nátrium-szulfidot adtunk hozzá. Az oldatot etil-acetáttal mostuk, majd a vizes fázist tömény vizes sósavoldattal megsavanyítottuk, és etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk és szárazra pároltuk. 4-Fluor-3,5-dimetil-benzoesavat kaptunk; op.: 165–167 °C.

6,7 g így kapott sav, 100 ml metanol és 4 ml tömény kénsav elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A metanolt csökkentett nyomáson lepároltuk, a maradékot 200 ml vízzel mostuk, majd etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat 2 N vizes nátrium-hidroxid oldattal mostuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 4-Fluor-3,5-dimetil-benzoesav-metil-észtert kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk.

Ezután a 8. példa későbbi részeiben leírt műveletekben 3,5-dimetil-benzoesav-metil-észter helyett 4-fluor-3,5-dimetil-benzoesav-metil-észtert használva 2,2'-[5-(klór-metil)-2-fluor-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t állítottunk elő; op.: 118–120 °C.

58. példa

0,17 g 2,2'-[5-(5-formil-imidazol-1-il)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 3 ml etanol, 0,21 g nátrium-acetát, 0,17 g hidroxilamin-hidroklorid és 2 ml víz elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet 10 ml vízzel hígítottuk, és etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk.

A kapott maradék és 0,08 ml piridin 20 ml dioxánal készített oldatához keverés és jégfürdőn való hűtés közben 0,08 ml trifluor-ecetsav-anhidridet adtunk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. Az elegyhez 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk, és diklór-metánnal tízszer extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 2 térfogat % metanolt tartalmazó kloroformot használtunk. 2,2'-[5-[5-Ciano-imidazol-1-il)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 88–90 °C.

A fenti eljárásához szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

1,4 g imidazolin-4-karbonsav-etil-észtert, 1,2 g trietil-amint és 20 ml kloroformot tartalmazó szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten, keverés közben 3,00 g tritilkloridot adtunk, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A képződött oldatot vízzel mostuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot etil-acetát és ciklohexán elegyből kristályosítottuk. 1-Tritil-imidazol-4-karbonsav-etil-észtert kaptunk; op.: 163–164 °C.

1 g így kapott etil-észter 10 ml diklór-metánnal készített oldatába argon atmoszférában, keverés közben, 70 °C-on 5,3 ml 1 mólos diklór-metános di-izobutil-alumínium-hidrid oldatot csepegtettünk, és az elegyet további 0,5 órán át –70 °C-on kevertük. Az elegybe 1 ml etil-acetátot, majd 15 ml telített vizes ammónium-

klorid oldatot csepegtettünk. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet etil-acetáttal hígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, majd szárazra pároltuk. 4-Formil-1-tritil-imidazol kaptunk; op.: 176–179 °C.

5 0,5 g 4-formil-1-tritil-imidazol, 2,2'-[5-(bróm-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril) és 20 ml acetonitril elegyét 30 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyhez 8 ml ecetsavat és 2 ml vizet adtunk, majd az elegyet 1 órán át 90 °C-on tartottuk. Az elegyet 20 ml vízzel hígítottuk, és éterral mostuk. A vizes fázist nátrium-karbonáttal meglúgosítottuk, és az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk és szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 2 térfogat % metanolt tartalmazó kloroformot használtunk. 2,2'-[5-(5-Formil-imidazol-1-il)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 108–111 °C.

59. példa

0,27 g 2,2'-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-hez 0,69 g 1,2,4-triazol 3,12 ml trifluor-ecetsavval készített oldatát adtuk. A kapott oldatot 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd szárazra pároltuk. A maradékhoz vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk, és az elegyet etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 1 térfogat % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 2,2'-[5-[1-Metil-1(1H-1,2,4-triazol-1-di)-etil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk, amit hidroklorid-sója formájában azonosítottunk; op.: 185–188 °C.

35 A fenti példához szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

1,35 g 3,5-bisz(1-ciano-1-metil-etil)-benzoesav-metil-észter 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához keverés közben, argon atmoszférában, –60 °C-on, 5 perc alatt 3 ml 3 mólos tetrahidrofurános metil-magnézium-klorid oldatot adtunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, 0,5 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd 20 ml 1 N vizes sósavoldattal kezeltük. Az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk, és az egyesített extraktumokat szárítottuk és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. 2,2'-[5-[1-Hidroxi-1-metil-etil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-Propiononitril)-t kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

60. példa

50 Megismételtük a 34. példában leírt eljárást, azzal a különbséggel, hogy 3-bróm-piridin helyett 3-bróm-pirimidint használtunk, és a reakciót –110 °C-on végeztük. 2,2'-[5-Hidroxi-[5-(pirimidinil)-metil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 129–130 °C.

61. példa

60 2,2'-[5-[1-Hidroxi-1-(3-piridil)-metil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril) 2 ml diklór-metánnal készí-

tett oldatához keverés közben, argon atmoszférában, -70°C -on 5 perc alatt 0,07 ml dimetil-amino-kén-trifluoridot adtunk. Az oldatot 0,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeltük, és az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 2:1 térfogatarányú etil-acetát/pentán elegyet használtunk. 2,2'-[5-gyorskromatográfiával tisztítottuk, fluor-1-(3-piridil)-metil-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl_3): δ 8,65 (2H, m), 7,7 (1H, d), 7,56 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,38 (1H, m), 6,56 (1H, d), 1,75 (12H, s).

62. példa

Megismételtük a 61. példában leírt eljárást, kiindulási anyagként 2,2'-[5-[1-Hidroxi-1-(5-pirimidil)-metil-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t használva. 2,2'-[5-[1-Fluor-1-(5-pirimidinil)-metil-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: $72-74^{\circ}\text{C}$.

63. példa

80 mg 2,2'-(5-nikotinoil-1,3-fenilén)-di-(2-metil-propiononitril) 1 ml diklór-metánnal készített oldatához argon atmoszférában, -70°C -on 0,3 ml dietil-amino-kén-trifluoridot adtunk, és az elegyet 3 napig szobahőmérsékleten tartottuk. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeltük, és dietil-éterrel kétszer extraháltuk. Az éteres extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 40 térfogat % etil-acetátot tartalmazó pentánt használtunk. 2,2'-[5-[1,1-difluor-1-(3-piridil)-metil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk.

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,85 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,8 (1H, s), 7,68 (2H, s), 7,56 (1H, dd), 1,74 (12H, s).

A fenti eljárásban kiindulási anyagként felhasznált nikotinoil-vegyületet a következőképpen állítottuk elő:

0,1 g 2,2'-[5-hidroxi-(3-piridil)-metil-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 3 ml diklór-metán és 0,1 g piridinium-klór-kromát elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakcióelegyet gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 20 térfogat % etil-acetátot tartalmazó diklór-metánt használtunk. 2,2'-[5-Nikotinoil-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: $87-89^{\circ}\text{C}$.

64. példa

40 mg, a 2. példában leírtak szerint előállított 2-[3-(2-oxo-1,1-dimetil-propil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-fenil]-2-metil-propiononitril 2 ml etanollal készített oldatához 20 mg nátrium-bórhidridet adtunk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet vízzel hígítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával

tisztítottuk, eluálószerként 1 térfogat % metanolt tartalmazó etil-acetátot használtunk. 2-[3-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-propil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-fenil]-2-metil-propiononitril kaptunk; op.: $83-84^{\circ}\text{C}$.

65. példa

0,06 g 2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-fenil]-2-metil-propiononitril 1 ml tri-fluor-ecetsavval készített oldatához 50 mg trietil-szilánt adtunk, és az oldatot 18 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeltük, és az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként etil-acetátot használtunk. 2-[3-Izopropil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-metil)-fenil]-2-metil-propiononitril kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl_3): δ 8,1 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,32 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,05 (1H, m), 5,35 (2H, s), 2,92 (1H, m), 1,7 (6H, s), 1,24 (6H, d).

66. példa

0,15 g 2-[2-bróm-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-fenil]-2-metil-propiononitril, 2 ml dimetil-formamid és 0,09 g réz (I)-cianid elegyét 8 órán át keverés és viszfolytatás közben forraltuk. A lehűtött reakcióelegyhez 10 ml vizes kálium-cianid oldatot adtunk, és az elegyet 10 percig kevertük, majd diklór-metánnal háromszor extraháltuk. Az egyesített extraktumokat szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 2 térfogat % metanolt tartalmazó kloroformot használtunk. 2-[2-Ciano-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-fenil]-2-metil-propiononitril kaptunk; a termék hidroklorid-sója $159-166^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

67. példa

0,33 g 2,2'-[5-(bróm-ciano-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril) és 2 ml dimetil-formamid elegyét 24 órán át 50°C -on kevertük. Az elegyhez 20 ml vizet adtunk, és etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 3 térfogat % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 2,2'-[5-Ciano-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; a termék hidroklorid-sója $148-151^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

A fenti eljáráshoz szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

3,4 g 2,2'-[5-(klór-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 3 g tetraetil-ammónium-cianid és 10 mg diklór-metán elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakcióelegyet vízzel háromszor mostuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot etanolból átkristályosítottuk. 2,2'-[5-(Ciano-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: $72-73^{\circ}\text{C}$.

1 g így kapott cianometil-vegyület, 1 ml 1,2-di-

klór-etán és 0,23 ml bróm elegyét 12 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet 40 ml diklór-metánban oldottuk, az oldatot vízzel mostuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 20 térfogat % etil-acetátot tartalmazó petrol-étért (fp.: 60–80 °C) használtunk. 2,2'-[5-(Bróm-ciano-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 108–111 °C.

68. példa

Megismételtük a 67. példában leírt eljárást, 1,2,4-triazol helyett imidazolt felhasználva. 2,2'-[5-Ciano-(imid-azol-1-il)-metil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 136–138 °C.

69. példa

4-Amino-1-[3,5-bisz(1-ciano-1-metil)-benzil]-1H-triazólium-bromid és 10 ml 2 N vizes sósavoldat elegybe keverés közben addig csepegtettünk 20 tömeg/térfogat %-os vizes nátrium-nitrit oldatot, amíg az elegyben enyhe nitril-főlösleg nem jelent meg. Az oldatot éterrel mostuk, nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítettük, és etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot etil-acetát és ciklohexán elegyből átkristályosítottuk. 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 81–82 °C.

A fenti eljáráshoz szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

3,05 g 2,2'-[5-(bróm-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 1,68 g 4-amino-1H-1,2,4-triazol és 5 ml acetonitril elegyét 18 órán át 50 °C-on kevertük. Az elegyet 5 ml etil-acetáttal hígítottuk, és lehűtöttük. A kikristályosodott szilárd anyagot kiszűrtük. 4-Amino-1-[3,5-bisz(1-ciano-1-metil-etil)-benzil]-1H-1,2,4-triazólium-bromidot kaptunk; op.: 195–197 °C.

70. példa

0,55 g 2,2'-[5-(1-klór-1-(pirimidin-5-il)-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 0,25 ml trietil-amin, 0,02 g 5%-os palládium/csonszén katalizátor és 10 ml etanol elegyét szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson 10 percig hidrogén atmoszférában kevertük, majd szűrtük. A szűrletet 25 ml etil-acetáttal hígítottuk, az oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mostuk, szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1 térfogat % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 2,2'-[5-(Pirimidin-5-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 132–134 °C.

A fenti eljáráshoz szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

0,32 g 2,2'-[5-hidroxi-1-(pirimidin-5-il)-metil]-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril) 5 ml diklór-metánal készített oldatát 0,11 ml tionil-kloriddal kezeltük, és az elegyet 0,5 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A lehűtött oldathoz vizes nátrium-hidrogén-karbo-

nát oldatot adtunk, és az elegyet 15 percig kevertük. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1 térfogat % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 2,2'-[5-(5-Klór-1-(pirimidin-5-il)-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril)-t kaptunk; op.: 118–121 °C.

10

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű (szubsztituált aralkil)-heterociklusos vegyületek és azok gyógyászati lag alkalmazható savaddíciós sói – ahol a képletben R¹ jelentése azido-, karbamoil-, ciano-, formil-, hidroxil- vagy nitrocsoport; 1–6 szénatomos 1-hidroxi-alkil-, alkoxi-, alkil-karbamoil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoport; adott esetben 1–4, 1–6 szénatomos alkil-szubsztituens hordozó 2-ciano-etil-csoport; vagy 2–6 szénatomos alkanoil-, halogén-alkanoil-, alkanoil-oxi-, alkanoil-amino-, dialkil-karbamoil- vagy alkoxi-karbonil-csoport; R² és R³ jelentése azonos vagy eltérő lehet, és 1–6 szénatomos alkil-, deuterio-alkil- vagy halogén-alkil-csoportot jelentenek, vagy az R¹R²R³C-csoport 1,1,-diciano-etil- vagy trifluor-metil-szulfonil-csoportot jelent, R⁴ hidrogénatomot, halogénatomot, cianocsoportot vagy 1–6 szénatomos alkil- vagy halogén-alkil-csoportot jelent, R⁵ az R¹R²R³C-csoport jelentésénél felsorolt bármely csoportot jelentheti, azonban nem feltétlenül azonos az adott vegyületben lévő R¹R²R³C-csoporttal, vagy az R⁴ csoport jelentésénél felsorolt bármely csoportot jelentheti, azonban nem feltétlenül azonos az adott vegyületben lévő R⁴ csoporttal, vagy karbamoil-, 1-pirrolidinil-, karbonil-, piperidino-karbonil-, morfolino-karbonil- vagy nitrocsoportot, 1–6 szénatomos alkoxi- vagy halogén-alkoxi-csoportot vagy 2–6 szénatomos alkanoil- vagy alkoxi-karbonil-csoportot jelent, A metilén vagy etilén-csoportot jelent, amelyhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig deuterium- vagy halogénatom, karbamoil-, ciano- vagy hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoport vagy 2–6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport kapcsolódhat, *azzal a feltétellel*, hogy ha az A csoport az R⁶ csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, akkor a nitrogénatommal szomszédos szénatomon nem hordozhat hidroxil-, alkoxi- vagy alkanoil-oxi-szubsztituens, és R⁶ 1-metil-1,2,4-triazol-1-il-, 4H-1,2,4-triazol-4-il-, 1H-imidazol-1-il-, 5-ciano-1H-imidazol-1-il-, 3-piridil- vagy 5-pirimidinil-csoportot, vagy az 5-ös helyzetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1H-imidazol-1-csoportot jelent, és az utóbbi csoportban az 1–6 szénatomos alkil-szubsztituenshez adott esetben vagy több karbamoil-, ciano-, hidroxil- vagy 2–6 szénatomos alkoxi-karbonil-szubsztituens kapcsolódhat, *azzal a feltétellel*, hogy a R¹ hidroxilcsoportot, R³, R⁴ és R⁵ egyaránt hidrogénatomot, A metilén-csoportot és ugyanakkor R⁶ piridilcsoportot jelent, akkor R² nem jelenthet metil- vagy 2-klór-1-metil-etil-csoportot.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

R¹ jelentése azido-, karbamoil-, ciano-, formil-, hidroxil-, nitro-, hidroxil-metil-, 1-hidroxil-etil-, 1-hidroxil-1-metil-eti-, 1-hidroxil-propil-, 1-hidroxil-1-metil-propil-, 1-hidroxil-2-metil-propil-, 1-hidroxil-butil-, 1-hidroxil-pentil-, 1-hidroxil-hexil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi-, neopentil-oxi-, hexil-oxi-, metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, butil-tio-, izobutil-tio-, szek-butil-tio-, trc-butil-tio-, pentil-tio-, neopentil-tio-, hexil-tio-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, izopropil-szulfonil-, butil-szulfonil-, izobutil-szulfonil-, szek-butil-szulfonil-, terc-butil-szulfonil-, pentil-szulfonil-, neopentil-szulfonil-, hexil-szulfonil-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, butil-szulfonil-, izobutil-szulfonil-, 15 szek-butil-szulfonil-, terc-butil-szulfonil-, pentil-szulfonil-, neopentil-szulfonil-, hexil-szulfonil-, acetil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil-, hexanoil-, klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil-, trifluor-acetil-, 2,2,2-triklór-propionil-, 2,2,2-trifluor-propinil-, 1,2,2-trifluor-propionil-, 1,2,2,2-tetrafluor-propionil-, perfluor-propionil-, 2,2,3,3,3-pentafluor-butiril-, 2,2-diklór-3,3,3-trifluor-butiril-, 4,4,4-trifluor-valeril-, 5,5,5-trifluor-hexanoil-, acetoxi-, propionil-oxi-, butiril-oxi-, izobutiril-oxi-, valeril-oxi-, izovaleril-oxi-, pivaloil-oxi-, hexanoil-oxi-, acetamido-, propionamido-, butiramido-, izobutiramido-, valeramido-, izovaleramido-, pivalamido-, hexánamido-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek-butoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- vagy pentil-oxi-karbonil-csoport; R² és R³ azonosak vagy eltérőek lehetnek, és jelentésük metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, trc-butil-, pentil-, neopentil-, hexil-, trideuterio-metil-, mono-, di- vagy triklór-metil-, mono-, di- vagy trifluor-metil-, 2,2,2-triklór- vagy -trifluor-etil-, 1,2,2-triklór- vagy -trifluor-etil-, pentafluor-etil-, 2,2,3,3,3-pentafluor-propil-, 2,2-diklór-3,3,3-trifluor-propil-, 4,4,4-trifluor-butil-, 5,5,5-trifluor-pentil- vagy 6,6,6-trifluor-hexil-csoport; vagy az R¹R²R³C-csoport 1,1-diciano-etil- vagy trifluor-metil-szulfonil-csoportot jelent;

R⁴ jelentése hidrogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, vagy valamely a fentiekben meghatározott 1-6 szénatomos alkil- vagy halogén-alkil-csoport;

R⁵ az R¹R²R³C-csoport fent megadott jelentéseinek bármelyikét jelentheti, de jelentése nem szükségszerűen azonos az R¹R²R³C-csoport jelentésével, vagy

R⁵ az R⁴ csoport fent megadott jelentéseinek bármelyikét jelentheti, de jelentése nem szükségszerűen azonos az R⁴ csoport jelentésével, vagy

R⁵ jelentése valamely a fentiekben meghatározott 1-6 szénatomos alkoxi- vagy 2-6 szénatomos alkanoil- vagy alkoxi-karbonil-csoport, vagy karbamoil-, 1-pirolidinil-karbonil-, piperidino-karbonil-, morfolino-karbonil- vagy nitrocsoport, vagy fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, vagy mono-, di- vagy triklór-metoxi-, mono-, di- vagy trifluor-metoxi-, bróm-metoxi-, jód-metoxi-, 2,2,2-triklór- vagy -trifluor-etoxi-, 1,2,2-triklór- vagy -trifluor-etoxi-, pentafluor-etoxi-, 2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi-, 2,2-diklór-3,3,3-trifluor-propoxi-,

4,4,4-fluor-butoxi-, 5,5,5-trifluor-pentil-oxi- vagy 6,6,6-trifluor-hexil-oxi-csoport, és A etilidén-, propilidén-, butilidén-, 1- vagy 2-metil-etilén-, 1,2-dimetil-etilén-, deuterio-metilén-, difluor-metilén-m, hidroximetilén-m, ciano-metilén- vagy karbamoil-metilén-csoportot, vagy a benzolgyűrűhöz az etilén-csoport 1-es helyzetű szénatomjánál kapcsolódó 1-hidroxil-etilén-csoportot jelent.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, nitrátok, foszfátok vagy p-szulfonátok.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R¹ karbamoil-, ciano-, hidroxil-, 1-hidroxil-etil-, metil-tio-, metil-szulfonil-, metil-szulfonil- vagy acetilcsoportot jelent, R² és R³ jelentése azonos vagy eltérő lehet, és metil-, etil-, trideuterio-metil- vagy fluor-metil-csoportot jelentenek, R⁴ hidrogén-, fluor- vagy brómatomot vagy ciano-, nitro-, izopropil- vagy klór-metil-csoportot jelent, R⁵ 1-ciano-1-metil-etil-, 1,1-dimetil-2-oxo-propil-, 1-karbamoil-1-metil-etil-, 1-ciano-1-(trideuterio-metil)-2,2,2-trideuterio-etil-, 1-ciano-2-fluor-1-(fluor-metil)-etil-, 1-metil-1-(metil-szulfonil)-etil-, 1-ciano-1-etil-propil-, karbamoil-, 1-peridino-karbonil-, 1-morfolino-karbonil-, acetil- vagy metoxi-karbonil-csoportot jelent, A metilén-, etilén-, etilidén-, izopropilidén-, dideuterio-metilén-, hidroximetilén-, ciano-metilén-, fluor-metilén- vagy difluor-metilén-csoportot, vagy a benzolgyűrűhöz a hidroxil-csoportot hordozó szénatomjánál kapcsolódó 1-hidroxil-etilén-csoportot jelent, és R⁶ 1H-1,2,4-triazol-1-il-, 4H-1,2,4-triazol-4-il-, 1H-imidazol-1-il-, 5-ciano-1H-imidazol-1-il-, 5-metil-1H-imidazol-1-il-, 3-piridil- vagy 5-pirimidinil-csoportot jelent.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R¹ cianocsoportot jelent, R⁵ R¹ helyén ciano- vagy hidroxilcsoportot tartalmazó R¹R²R³C-csoportot képvisel, és R⁶ 1H-imidazol-1-il- vagy 1H-1,2,4-triazol-1-il-csoportot jelent.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R² és R³ az R¹R²R³C-csoportban és az R⁵ csoportban egyaránt metil- vagy trideuterio-metil-csoportot, A pedig metilén- vagy dideuterio-metilén-csoportot jelent.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek következő képviselői: 2,2'-[5-(imidazol-1-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-fenilén]-di-(2-metil-propiononitril), 2-[3-(1-hidroxil-1-metil-etil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-2-metil-propiononitril, 2,2'-[5-dideuterio-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil-1,3-fenilén]-di-(2-[trideuterio-metil]-3,3,3-trideuterio-propiononitril) vagy 2,2'-[5-dideuterio-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil-1,3-fenilén]-di-(metil-propiononitril).

8. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(a) (II) általános képletű vegyületet – ahol X ismert, kiszorítható távozócsoportot jelent – egy R⁶H általános képletű heterociklusos vegyülettel, vagy annak reakcióképes fémszármazékával, vagy annak a (II) általános képletű vegyülettel nem reagáltatandó nitrogénatomon ismert nitrogén védőcsoportot hordozó vé-

dett származékával reagáltatunk, majd a védőcsoportot lehasítjuk; vagy

(b) A helyén hidroxil-metilén-csoportot vagy a benzolgyűrűhöz az 1-es helyzetű szénatomon keresztül kapcsolódó, adott esetben szubsztituált 2-hidroxil-etilén-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására egy (III) általános képletű oxovegyületet – a képletben A¹ vegyértékkötést vagy adott esetben a fentiek szerint szubsztituált metilén-csoportot jelent, R⁷ pedig az A csoporthoz adott esetben kapcsolódó, fent felsorolt szubsztituenst valamelyikét jelenti – egy R⁶H általános képletű heterociklusos vegyület alkálifém-származékával reagáltatunk; vagy

(c) A helyén a benzolgyűrűhöz az 1-es helyzetű szénatomon keresztül kapcsolódó 1-hidroxil-etilén-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására, egy (IV) általános képletű, adott esetben közvetlenül a reakcióelegyen kialakított epoxidot egy R⁶H általános képletű heterociklusos vegyülettel reagáltatunk; vagy

(d) R⁶ helyén 5-ciano-imidazol-1-il-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására egy megfelelő 5-oximino-i-midazol-1-il-vegyületet vízelvonószerezellel reagáltatunk; majd kívánt esetben

(i) egy R¹, R⁴ vagy R⁵ helyén cianocsoportot tartalmazó, találmány szerinti vegyületet savval hidrolizálva egy megfelelő, karbamoil-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(ii) egy R¹ vagy R⁵ helyén alkoxi-karbonil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet ammóniával, pirrolidinnel, piperidinnel vagy morfolinnal reagáltatva egy R¹ vagy R⁵ helyén a megfelelő karbamoil-szubsztituenst vagy R⁵ helyén a megfelelő 1-pirrolidinil-karbonil-, vagy piperidino-karbonil- vagy morfolino-karbonil-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(iii) egy R¹ vagy R⁵ helyén karbamoilcsoportot hordozó találmány szerinti vegyületet savanhidriddel dehidratálva egy megfelelő ciano-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(iv) egy R¹ vagy R⁵ helyén alkoxi-karbonil-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületet redukálással egy megfelelő, hidroxil-metil-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(v) egy R⁴ vagy R⁵ helyén hidroxil-alkil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet halogénezőszerezellel reagáltatva R⁴ vagy R⁵ helyén a megfelelő halogén-alkil-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(vi) egy R⁵ helyén halogén-alkil-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületet alkálifém-cianidral reagáltatva a megfelelő, R⁵ helyén R¹R²R³C-csoportot – ami ciano-alkil-szubsztituenst jelent – hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(vii) egy R⁵ helyén halogén-alkil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet alkálifém-alkil-tioláttal

reagáltatva a megfelelő, R⁵ helyén R¹R²R³C-csoportot és ebben R¹ helyén alkil-tio-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(viii) egy R⁵ helyén R¹R²R³C-csoportot és ebben R¹ helyén alkil-tio-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet oxidálószerrel reagáltatva egy R⁵ helyén R¹R²R³C-csoportot és ebben R¹ helyén alkil-szulfonil- vagy alkilszulfonil-csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületté alakítunk; vagy

(ix) egy R¹ vagy R⁵ helyén alkoxi-karbonil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet alkil-magnézium-halogeniddel reagáltatva R¹ vagy R⁵ helyén a megfelelő hidroxil-alkil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(x) egy az A csoporton hidroxil-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületet halogénezőszerezellel reagáltatva az A csoporton a megfelelő halogén-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xi) egy az A csoporton halogén-szubsztituenst hordozó találmány szerinti vegyületet hidrogénezve a megfelelő, az A csoporton halogén-szubsztituenst nem hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xii) egy R¹ helyén 1-hidroxil-alkil-csoportot (ahol az 1-es helyzetű szénatomos hidrogénatom is kapcsolódik) hordozó találmány szerinti vegyületet oxidálva a megfelelő, R¹ helyén alkanoil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

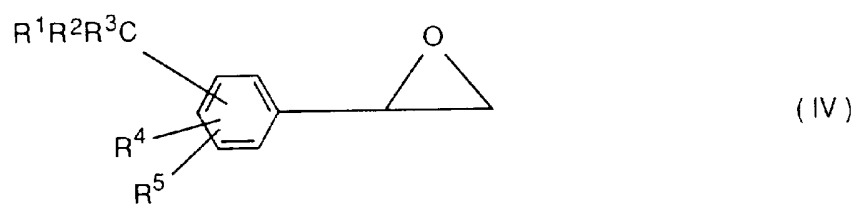
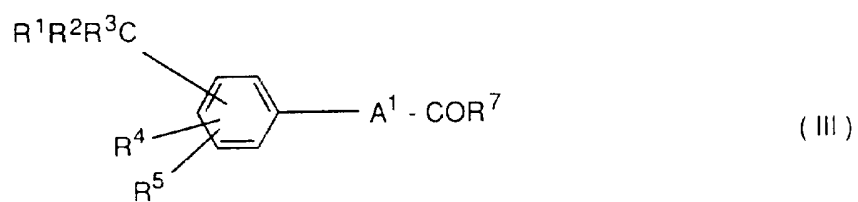
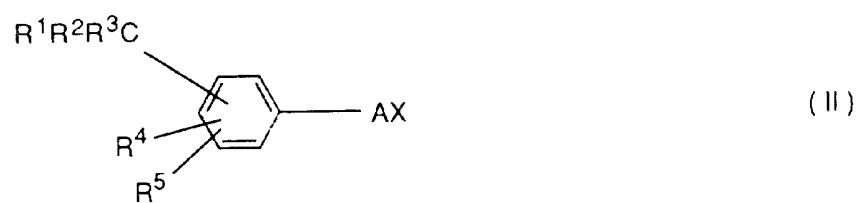
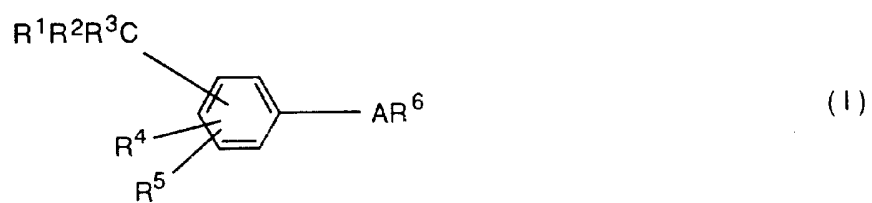
(xiii) egy A helyén a benzolgyűrűhöz az etilén-csoport 1-es helyzetű szénatomján keresztül kapcsolódó 1-hidroxil-etilén-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet halogénezőszerezellel reagáltatva a megfelelő 1-halogén-etilén-vegyületté alakítunk, az 1-halogén-etilén-vegyületet dehidrohalogénezéssel a megfelelő, A helyén vinilén-csoportot hordozó vegyületté alakítjuk, és az A helyén vinilén-csoportot hordozó vegyületet hidrogénezéssel a megfelelő, A helyén etilén-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

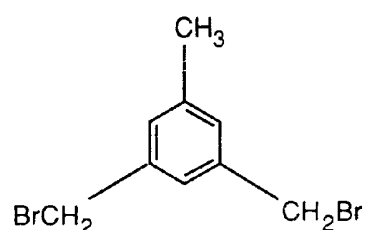
(xiv) egy R¹ helyén 2-6 szénatomos alkanoil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületet redukálással a megfelelő, R¹ helyén 1-hidroxil-alkil-csoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

(xv) egy R¹ helyén hidroxilcsoportot hordozó találmány szerinti vegyületet trialkil-szilánnal reagáltatva a megfelelő, R⁴ helyén alkilcsoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk; vagy

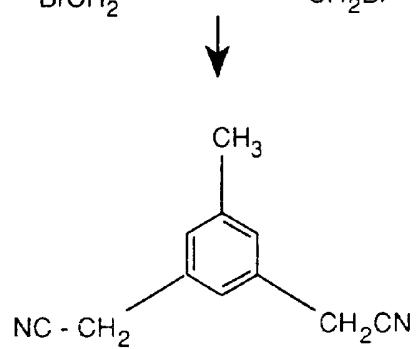
(xvi) egy R¹ helyén halogénatomot hordozó találmány szerinti vegyületet fémcianidral reagáltatva a megfelelő, R⁴ helyén cianocsoportot hordozó találmány szerinti vegyületté alakítjuk.

9. Humán- vagy állatgyógyászati készítmény, azal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti valamely vegyület hatásos mennyiségét tartalmazta, humán- vagy állatgyógyászati szempontból elfogadható hígítószerezellel vagy hordozóanyaggal együtt.

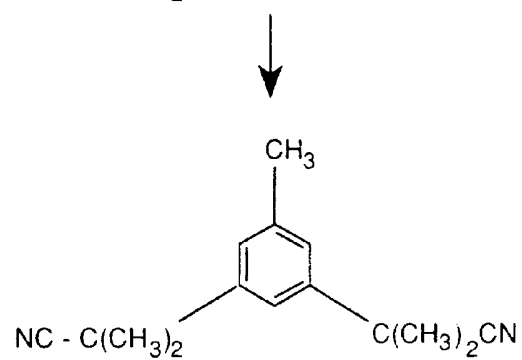




(V)



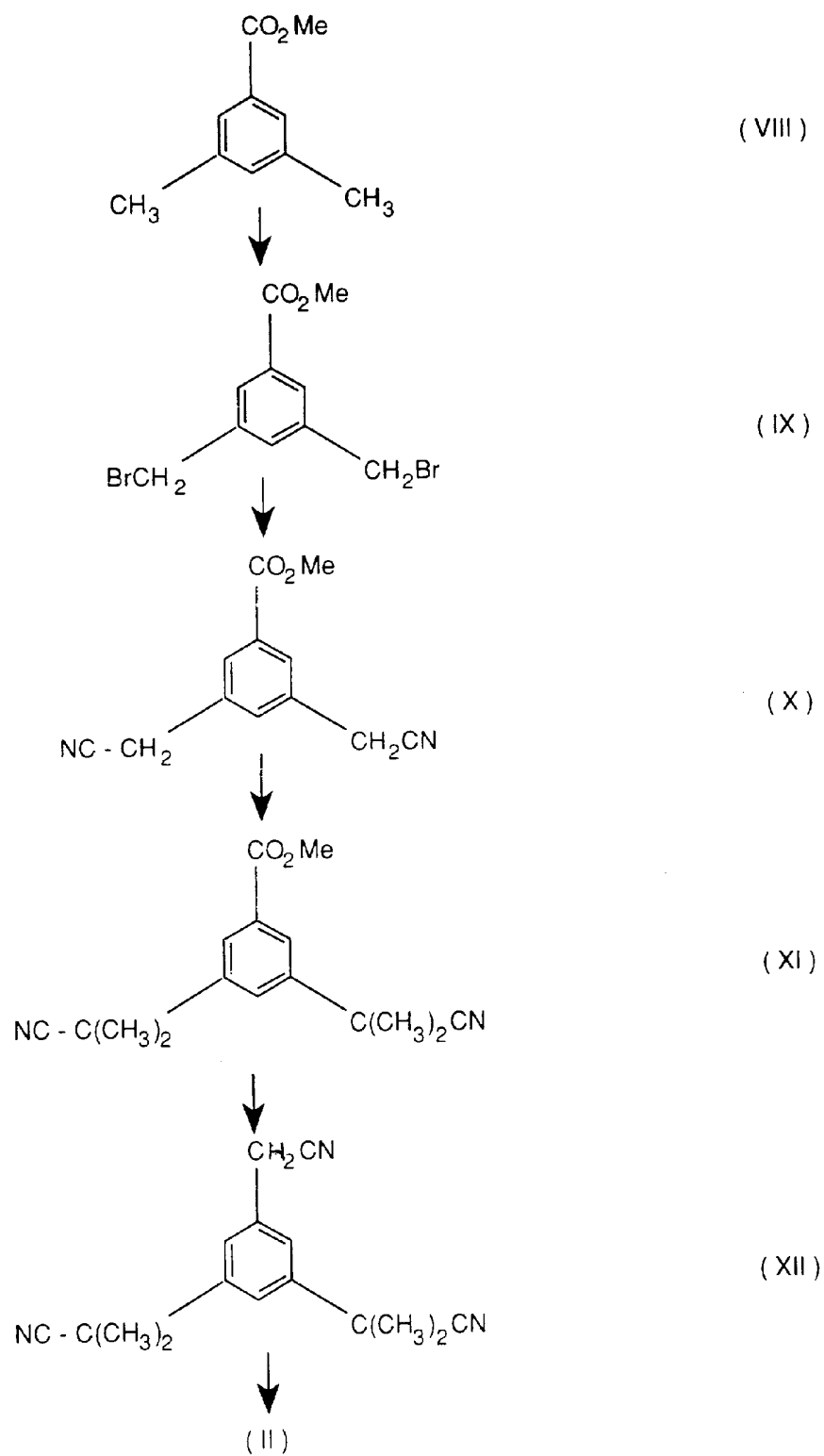
(VI)

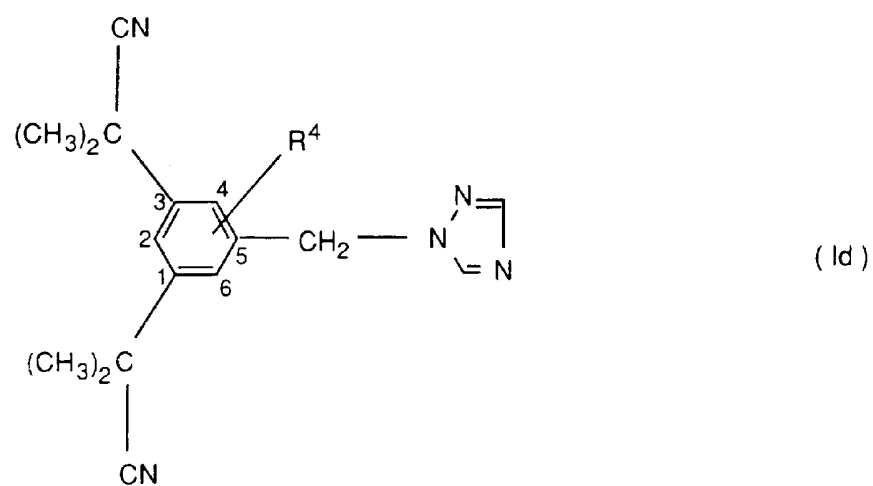
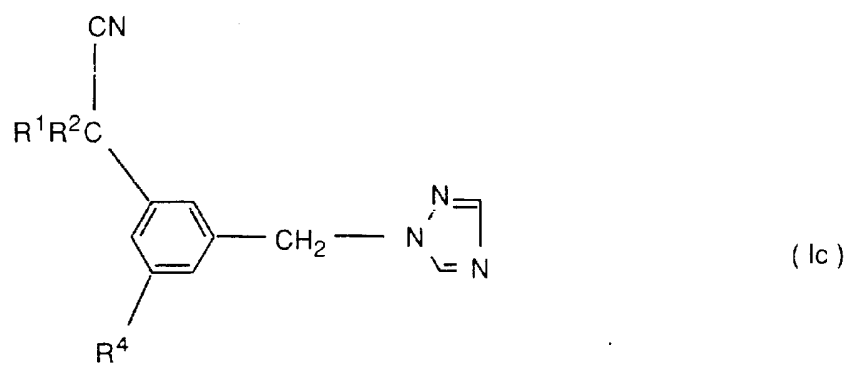
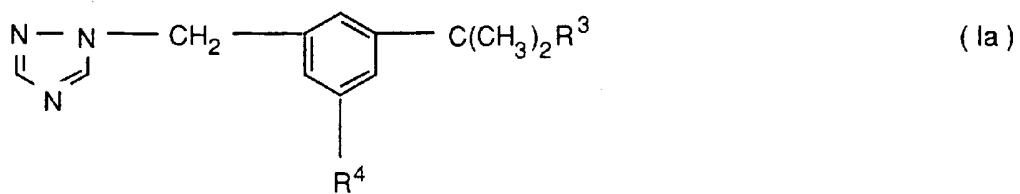


(VII)

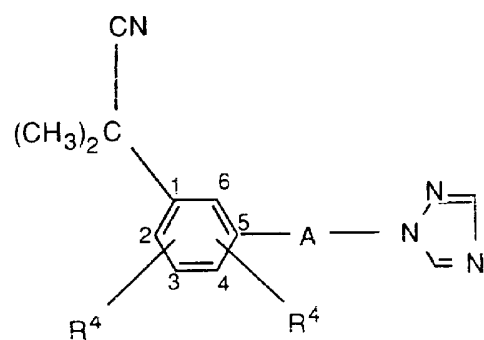


(II)





HU 211 142 A9
Int. Cl.⁶: C 07 D 249/04



(le)