

635/98

64.147/DE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

78042

4,4-(DISZUBSZTITUÁLT)-1-CIKLOHEXANON-SZÁRMÁZEK, ALKALMAZÁSUK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZATI KÉSZÍTMENYEK

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

King of Prussia, PA, US

A bejelentés napja: 1995. 12. 21.

Az elsőbbség napja: 1994. 12. 23.

08/456,234 US

1995. 05. 31.

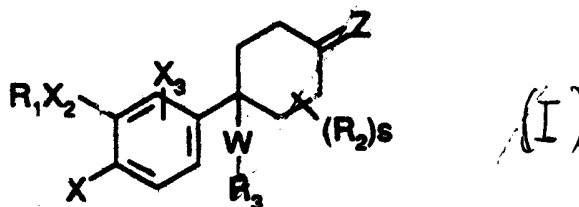
08/455,796 US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/16858

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/19995

KIVONAT

A cím szerinti vegyületek (I) általános képletében



R_1 $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$, $-(CR_4R_5)_r R_6$, $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$,
 $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$;

m 0, 1 vagy 2;

n 0, 1, 2, 3 vagy 4;

r 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;

R_4 és R_5 hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R_6 hidrogénatom, metil-, hidroxil-, adott esetben szubsztituált;

tituált aril-, aril-oxi-~~1-3 szénatomos~~ alkil-, indenil-, indenil-, policikloalkil-, tetrahydrofuril-, furil-, tetrahidropiranil-, piranil-, tetrahidrotienil-, tienil-, tetrahidrotiopiranil-, tiopiranil-,

adott esetben telítetlen cikloalkilcsoport;

~~a leírásban levő megkötésekkel;~~
~~azzal a megkötéssel, hogy~~

- ~~a) ha R_6 hidroxicsopót, akkor m 2; vagy~~
- ~~b) ha R_6 hidroxicsopót, akkor m 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy~~
- ~~c) ha R_6 2-tetrahidropiranil-, 2-tetrahidrotiopiranil-, 2-tetrahydrofuril- vagy 2-tetrahidrotienilcsoport, akkor m 1 vagy 2; vagy~~
- ~~d) ha R_6 2-tetrahidropiranil-, 2-tetrahidrotiopiranil-, 2-tetrahydrofuril- vagy 2-tetrahidrotienilcsoport, akkor r 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy~~
- ~~e) ha n 1, és m 0, akkor a $(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ általános képletű csoportban R_6 hidrogénatomtól eltérő;~~

X $\text{-}YR_2$, fluoratom, $\text{-}NR_4R_5$ vagy formil-amino-csoport;

Y oxigénatom vagy $S(O)_{m'}$;

m' 0, 1 vagy 2;

X_2 oxigénatom vagy NR_8 ;

X_3 hidrogénatom vagy azonos X jelentésével;

R_2 adott esetben szubsztituált metil- vagy etilcsoport;

s 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R_3 $\text{-}COOR_{14}$, $\text{-}C(O)NR_4R_{14}$ vagy R_7 ;

W $\overset{\text{én}}{\text{alkil-}}$, $\overset{\text{én}}{\text{alkenil-}}$ vagy $\overset{\text{én}}{\text{alkinilcsoport}}$; és

Z oxigénatom, $\text{=}NR_7$, $\text{=}NCR_4R_5$ (alkenil), $\text{=}NOR_{14}$, $\text{=}NOR_{15}$, $\text{=}NOCR_4R_5$ (alkenil), $\text{=}NNR_4R_{14}$, $\text{=}NNR_4R_{15}$, $\text{=}NCN$, $\text{=}NNR_8C(O)NR_8R_{14}$, $\text{=}NNR_8C(S)NR_8R_{14}$; vagy

~~2~~ ^(-2-ilidén-) (1,3-ditián), ^(-2-ilidén-) (2-(1,3-ditiolán)), ~~dimetil tio ketál,~~
~~diethyl-tio ketál,~~ ^(-2-ilidén-) (2-(1,3-dioxolán)), ~~2-(1,3-oxatiolán),~~
~~két metil-tio-, két etil-tio-, két metoxi-~~ ^(-2-ilidén-csoport)
~~dimetil-ketál vagy diethyl-ketál;~~ ~~vagy két etoxycsoport.~~

R_7 $-(CR_4R_5)_qR_{12}$, alkilcsoport, fluor-, bróm-, klóratom,
 nitro-, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-O(CH_2)_{2-4}OR_8$,
 $-O(CH_2)_qR_8$, ciano-, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)NR_{10}R_{11}$,
 $-O(CH_2)_qC(O)R_9$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$,
 $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$,
 $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)SR_9$,
 $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-S(O)_mR_9$,
 $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$ vagy R_{13} ;

q 0, 1 vagy 2;

R_{12} R_{13} vagy cikloalkil-, piridil-, pirimidil-, pi-
 razolil-, imidazolil-, pirrolil-, piperazinil-,
 piperidil-, morfolinil-, furil-, tienil-,
 kinolil-, naftil- vagy fenilcsoport;

R_8 hidrogénatom vagy R_9 ;

R_9 adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{10} OR_8 vagy R_{11} ;

R_{11} adott esetben szubsztituált alkilcsoport; vagy

$NR_{10}R_{11}$ heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoport;

R_{13} adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;

R_{14} hidrogénatom vagy R_7 ; vagy

NR_8R_{14} heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoport;

~~azzal a megkötéssel, hogy~~

~~(f) R_7 nem jelent adott esetben fluoratómmal szubsztitu-~~
~~ált alkilcsoportot.~~

33.03.19.
 gsr

jellező ábra (I) ált. lejel.
 (kivonatba...)

2635/98
64.147/DE

DELL

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4,4-(DISZUBSZTITUÁLT)-1-CIKLOHEXANON-SZÁRMÁZÉKOK, ALKAL-
MAZÁSUK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓ-
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

King of Prussia, PA, US

Feltalálók:

CHRISTENSEN, Siegfried, B., IV,

Philadelphia, PA, US

KARPINSKI, Joseph, M.,

Pottstown, PA, US

RYAN, M., Dominic,

Pottstown, PA, US

BENDER, Paul, E.,

Cherry Hill, NJ, US

A bejelentés napja: 1995. 12. 21.

Az elsőbbség napja: 1994. 12. 23.

08/456,234 US

1995. 05. 31.

08/455,796 US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/16858

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/19995

A találmány új 4,4-(diszubsztituált)-1-ciklohexanon-származékokra és rokon vegyületeikre, ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, továbbá a vegyületek allergiás és gyulladásos betegségek kezelésében, valamint a tumor nekrozis faktor (TNF) képződésének gátlására történő felhasználására vonatkozik.

Az asthma bronchiale komplex, többtenyezős betegség, amelyet externalis stimulusok hatására fellépő reverzibilis léguti beszűkülés és a légutak hiperaktivitása jellemez.

Az asthma új terápiás hatóanyagainak azonosítását megnehezíti, hogy a betegség kifejlődéséért többféle mediátor felelős. Valószínűtlennek tűnik, hogy egyetlen mediátor hatásainak az eliminálása lényeges hatást gyakorolna a krónikus asthma mindhárom komponensére. A "mediátor megközelítés" alternatívája lehet a betegség kórélettanáért felelős sejtek aktivitásának a szabályozása.

Az egyik ilyen lehetőséget az cAMP (ciklikus adenozin-3',5'-foszfát) koncentrációinak a növelése. A ciklikus AMP-ről a korábbiakban már kimutatták, hogy a cAMP egy második messenger, amely a legkülönbözőbb hormonokra, neurotranszmitterekre és hatóanyagokra adott biológiai válaszreakciókat közvetíti [Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Experta Medica, 17-29 (1973)]. Amikor a megfelelő agonista hozzákapcsolódik a specifikus sejtfelületi receptorokhoz, adenilát-cikláz aktiválódik, amely a Mg^{2+} -ATP-t fokozott sebességgel cAMP-vé alakítja át.

A ciklikus AMP az extrinszik (allergiás) asthma kórélettana-

nához hozzájáruló sejtek legtöbbször — de nem mindegyikének — az aktivitását módosítja. A cAMP mennyiségének növelése tehát a következő előnyös hatásokat eredményezné: 1) a léguti simaizomsejtek relaxálása; 2) a hízósejt mediátor felszabadulás gátlása; 3) a neutrofil degranulációs szuppresszáció; 4) a bazofil degranuláció gátlása; és 5) a monocita és makrofág aktiváció gátlása. Ennek megfelelően az adenilát-cikláz aktiváló vagy a foszfodiészteráz gátló vegyületeknek szuppresszálniuk kell a léguti simaizomsejtek és a különféle gyulladásos sejtek nem megfelelő aktivációját. A cAMP inaktiválásának a sejtszintű mechanizmusát a 3'-foszfodiészter kötés azon hidrolízise képezi, amelyet az izozimek családjának egy vagy több tagja, nevezetesen a ciklikus nukleotid-foszfodiészterázok (PDE-k) okoznak.

A közelmúltban arra is rámutattak, hogy egy eltérő ciklikus nukleotid-foszfodiészteráz (PDE) izozim, az úgynevezett PDE IV felelős a cAMP lebomlásáért a léguti simaizomsejtekben és a gyulladásos sejtekben [Torphy, "Phosphodiesterase Isozymes: Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents" in New Drugs for Asthma, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd. (1989)]. A vizsgálatok azt jelzik, hogy ennek az enzimnek a gátlása nemcsak simaizomsejt-relaxációt eredményez, hanem a monociták és a neutrofilek aktiválásának gátlása mellett a hízósejtek, bazofilek és neutrofilek degranulációját is szuppresszálni. Ezenkívül a PDE IV inhibitorok előnyös hatásai jelentősen fokozhatók, ha a targetsejtek adenilát-cikláz aktivitását megfelelő hormonokkal vagy autakoidokkal fokozzuk, annak megfelelően, ahogyan

az *in vivo* történik. A PDE IV inhibitorok hatásosak lehetnek az asztmás tüdőben, ahol a protaglandin E_2 és a prosztaciklin koncentrációja magasabb (a protaglandin E_2 és a prosztaciklin az adenil-cikláz aktivátora). Az ilyen vegyületek egyedi megoldást nyújthatnak az asthma bronchiale farmakoterápiájához, és jelentős előnyökkel rendelkezhetnek a jelenleg kapható hatóanyagokhoz képest.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a tumor nekrosisz faktor (TNF) képződését is (a tumor nekrosisz faktor egy szérumban glikoprotein). A tumor nekrosisz faktor túlzott vagy szabályozatlan képződése számos betegséget befolyásol vagy súlyosbít; az ilyen betegségek közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, köszvényes arthritis és más arthriticus állapotok; szepszis, szepsztikus sokk, endotoxikus sokk, Gram-negatív szepszis, toxikus sokk szindróma, felnőtt légzőszervi distressz-szindróma, cerebrális malaria, krónikus tüdőgyulladás, szilikózis, pulmonális sarcoidosis, csontreszorpciós betegségek, reperfüziós sérülés, graft versus host reakció, allograft rejectio, fertőzés következtében fellépő láz vagy myalgia, például influenza, fertőzés vagy rosszindulatú betegség következtében fellépő másodlagos cachexia, humán acquired immune deficiency syndrome (AIDS) következtében fellépő másodlagos cachexia, AIDS, ARC (AIDS-szel kapcsolatos komplex; AIDS related complex), keloidképződés, hegszövetképződés, Crohn-féle betegség, ulceratív colitis vagy pyrexia; valamint számos autoimmun-betegség, például sclerosis multiplex, autoimmun diabetes és

szisztémás lupus erythematosus.

Az AIDS a T-limfocitáknak a Human Immunodeficiency Virus (HIV) által okozott fertőzéséből alakul ki. A HIV-nek eddig legalább három típusát vagy törzsét azonosították, úgymint HIV-1, HIV-2 és HIV-3. A HIV-fertőzés következtében a T-sejt által közvetített immunitás sérül és a fertőzött egyedekben súlyos opportunisticus fertőzések és/vagy nem szokásos neoplazmák jelentkeznek. A HIV-nek a T-limfocitákba történő belépése a T-limfociták aktivációját igényli. A T-sejt aktiváció után a vírusok, például a HIV-1 vagy HIV-2 megfertőzik a T-limfocitákat, és az ilyen vírusprotein-expressziót és/vagy -replikációt a T-sejt aktiváció közvetíti vagy tartja fenn. Amikor az aktivált T-limfocita HIV-vel fertőződik, a HIV génexpresszió és/vagy a HIV replikáció lehetővé tételéhez a T-limfocitának folyamatosan aktivált állapotban kell maradnia.

A citokinek, közelebbről a tumor nekrosis faktor, mivel szerepet játszanak a T-limfocita aktiválásban, beépülnek az aktivált T-sejt által közvetített HIV protein expresszióba és/vagy vírusreplikációba. Egy HIV-fertőzéses egyed esetén a citokin aktivitás megzavarása, például a citokinképződés gátlása, nevezetesen a tumor nekrosis faktor képződésének a gátlása elősegíti a T-sejt aktiváció fennmaradásának korlátozását, miáltal csökken a korábban nemfertőzött sejtek HIV-fertőzésének az előrehaladása, és ennek eredményeként lelassul vagy eliminálódik a HIV-fertőzés által okozott immun-diszfunkció kifejlődése. A HIV-fertőzés fennmaradásában monociták, makrofágok és ezekkel rokon sejtek, például Kupffer-sejtek és gliasejtek is szerepet

játszanak. Ezek a sejtek, például a T-sejtek targetsejtekként szolgálnak a viralis replikáció számára, és a viralis replikáció intenzitása ezeknek a sejteknek az aktivációs állapotától függ [lásd: Rosenberg et al., The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, Vol. 57 (1989)]. Korábban már azt is igazolták, hogy a monokinek, például a tumor nekrozis faktor, monocitákban és/vagy makrofágokban aktiválják a HIV replikációt [lásd: Poli et al., PROC. NATL. ACAD. SCI., 87, 782-784 (1990)], amelyből az következik, hogy a monokinképződés vagy -aktivitás gátlása elősegíti a HIV kifejlődésének korlátozását, annak megfelelően, ahogyan azt a fentiekben a T-sejtekkel kapcsolatban részleteztük.

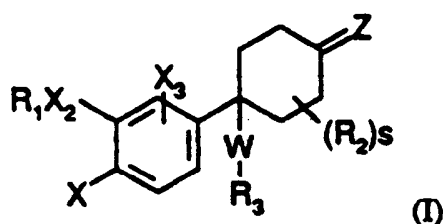
A tumor nekrozis faktor különféle szerepeket betöltve más vírusfertőzésekbe is beépül. Az ilyen fertőzéseket okozó vírusok közé tartozik — egyebek mellett — például a cytomegalovírus (CMV), az influenzavírus, az adenovírus, valamint a herpeszvírus.

A tumor nekrozis faktor élesztő- és más gombás fertőzésekkel kapcsolatban is szerepet játszik. A *Candida albicans* esetén a korábbiakban már bebizonyították, hogy humán monocitákban és természetes ölüsejtekben *in vitro* TNF-képződést indukál [lásd: Riipi et al., INFECTION AND IMMUNITY, 58 (9), 2750-2754 (1990); Jafari et al., JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, 164, 389-395 (1991); Wasan et al., ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 35 (10), 2046-2048 (1991); valamint Luke et al., JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, 162, 211-214 (1990)].

A tumor nekrozis faktor hátrányos hatásainak egy további

szabályozási lehetőségét nyújtja az olyan vegyületek alkalmazása, amelyek gátolják a tumor nekrosis faktort az arra rászoruló emlőseken. Jelentős igény mutatkozik olyan vegyületek iránt, amelyek felhasználhatók az olyan, tumor nekrosis faktor által közvetített betegségek kezelésére, amelyeket a tumor nekrosis faktor túlzott vagy nem szabályozott képződése súlyosbít vagy okoz.

A jelen találmány egyik tárgyát az (I) általános képletű vegyületek



— amelyek képletében

R_1 jelentése $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$, $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$, $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$ vagy $-(CR_4R_5)_r R_6$ általános képletű csoport, amelyekben az alkilcsoportok adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituáltak;

m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport;

R_6 jelentése hidrogénatom, metil-, hidroxicsoprt, adott

esetben halogénatommal szubsztituált arilcsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált aril-oxi- (1-3 szénatomos alkil)-csoport, indanil-, indenilcsoport, 7-11 szénatomos policikloalkil-csoport, tetrahidrofuril-, furil-, tetrahidropiranil-, piranil-, tetrahidrotienil-, tienil-, tetrahidrotiopiranil-, tiopiranilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és egy vagy két telítetlen kötést tartalmazó 4-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoportok vagy a heterociklusos csoportok adott esetben metilcsoporttal egy-háromszorosán és/vagy etil- vagy hidroxicsoporttal egyszeresen szubsztituáltak;

azzal a megkötéssel, hogy

- a) ha R_6 jelentése hidroxicsoport, akkor m értéke 2; vagy
- b) ha R_6 jelentése hidroxicsoport, akkor m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy
- c) ha R_6 jelentése 2-tetrahidropiranil-, 2-tetrahidrotiopiranil-, 2-tetrahidrofuril- vagy 2-tetrahidrotienilcsoport, akkor m értéke 1 vagy 2; vagy
- d) ha R_6 jelentése 2-tetrahidropiranil-, 2-tetrahidrotiopiranil-, 2-tetrahidrofuril- vagy 2-tetrahidrotienilcsoport, akkor r értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy
- e) ha n értéke 1, és m értéke 0, akkor a $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ általános képletű csoportban R_6 jelentése hidrogénatomtól eltérő;

X jelentése YR_2 általános képletű csoport, fluoratom, NR_4R_5

- általános képletű csoport vagy formil-amino-csoport;
- Y jelentése oxigénatom vagy $S(O)_m$, általános képletű csoport;
- m' értéke 0, 1 vagy 2;
- X_2 jelentése oxigénatom vagy NR_8 általános képletű csoport;
- X_3 jelentése hidrogénatom vagy azonos X jelentésével;
- R_2 jelentése adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituált metil- vagy etilcsoport;
- s értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- R_3 jelentése $COOR_{14}$, $C(O)NR_4R_{14}$ vagy R_7 általános képletű csoport;
- W jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport; és
- Z jelentése oxigénatom, NR_7 , NCR_4R_5 (2-6 szénatomos alkenil), NOR_{14} , NOR_{15} , $NOCR_4R_5$ (2-6 szénatomos alkenil), NNR_4R_{14} , NNR_4R_{15} általános képletű csoport, NCN képletű csoport, $NNR_8C(O)NR_8R_{14}$, $NNR_8C(S)NR_8R_{14}$ általános képletű csoport; vagy
- Z= jelentése 2-(1,3-ditián), 2-(1,3-ditiolán), dimetil-tio-
ketál, dietil-tio-ketál, 2-(1,3-dioxolán), 2-(1,3-oxatio-
lán), dimetil-ketál vagy dietil-ketál;
- R_7 jelentése $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ általános képletű csoport vagy az 1-6 szénatomos alkilcsoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált, fluor-, bróm-,

klóratom, nitrocsoport, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$,
 $-O(CH_2)_{2-4}OR_8$, $-O(CH_2)_qR_8$ általános képletű csoport,
 cianocsoport, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)NR_{10}R_{11}$,
 $-O(CH_2)_qC(O)R_9$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$,
 $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$,
 $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)SR_9$,
 $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-S(O)_mR_9$,
 $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$ vagy R_{13} álta-
 lános képletű csoport;

q értéke 0, 1 vagy 2;

R_{12} jelentése azonos R_{13} jelentésével vagy 3-7 szén-
 atomos cikloalkilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridil-
 csoport, pirimidil-, pirazolilcsoport, 1- vagy
 2-imidazolilcsoport, pirrolil-, piperazinil-,
 piperidil-, morfolinil-, furilcsoport, 2- vagy
 3-tienilcsoport, kinolil-, naftil- vagy fenil-
 csoport;

R_8 jelentése hidrogénatom vagy azonos R_9 jelentésé-
 vel;

R_9 jelentése adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsz-
 tituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_{10} jelentése OR_8 vagy R_{11} általános képletű cso-
 port;

R_{11} jelentése adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsz-
 tituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

ha R_{10} és R_{11} jelentése $NR_{10}R_{11}$ általános képletű cso-
 port, a nitrogénatommal együtt egy 5-7 tagú,

csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képezhet;

R_{13} jelentése egy adott esetben szubsztituált, a következők közül kiválasztott heteroarilcsoport: oxazolidinil-, oxazolil-, tiazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, imidazolidinil-, tiazolidinil-, izoxazolil-, oxadiazolil- és tiadiazolilcsoport; és ahol az R_{13} az R_{12} -n vagy az R_{13} -on szubsztituált, a gyűrűk egy szénatomon keresztül kapcsolódnak, és valamennyi második R_{13} gyűrűs csoport adott esetben egy vagy két olyan 1-2 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, amelyekben a metilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált;

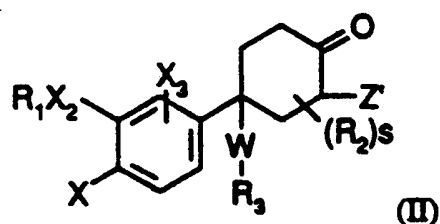
R_{14} jelentése hidrogénatom vagy azonos R_7 jelentésével; vagy

ha R_8 és R_{14} jelentése NR_8R_{14} általános képletű csoport, a nitrogénatómmal együtt egy 5-7 tagú, csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képezhet;

azzal a megkötéssel, hogy

(f) R_7 nem jelent adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot — vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik képezik.

A találmány szerinti vegyületek egy másik csoportját a (II) általános képletű vegyületek



— amelyek képletében

R_1 jelentése $-(CR_4R_5)_nC(O)O(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nC(O)NR_4(CR_4R_5)_mR_6$ vagy $-(CR_4R_5)_rR_6$ általános képletű csoport, amelyekben az alkilcsoportok adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituáltak;

m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport;

R_6 jelentése hidrogénatom, metil-, hidroxics csoport, adott esetben halogénatómmal szubsztituált arilcsoport, adott esetben halogénatómmal szubsztituált aril-oxi- (1-3 szénatomos alkil)-csoport, indanil-, indenilcsoport, 7-11 szénatomos policikloalkilcsoport, tetrahidrofuril-, furil-, tetrahidropiranil-, piranil-,

tetrahidrotienil-, tienil-, tetrahidrotiopiranil-, tiopiranilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és egy vagy két telítetlen kötést tartalmazó 4-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoportok vagy a heterociklusos csoportok adott esetben metilcsoporttal egy-háromszorosan és/vagy etil- vagy hidroxicssoporttal egyszeresen szubsztituáltak;

azzal a megkötéssel, hogy

- a) ha R_6 jelentése hidroxicssoport, akkor m értéke 2; vagy
- b) ha R_6 jelentése hidroxicssoport, akkor m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy
- c) ha R_6 jelentése 2-tetrahidropiranil-, 2-tetrahidrotiopiranil-, 2-tetrahidrofuril- vagy 2-tetrahidrotienil-csoport, akkor m értéke 1 vagy 2; vagy
- d) ha R_6 jelentése 2-tetrahidropiranil-, 2-tetrahidrotiopiranil-, 2-tetrahidrofuril- vagy 2-tetrahidrotienilcsoport, akkor r értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy
- e) ha n értéke 1, és m értéke 0, akkor a $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ általános képletű csoportban R_6 jelentése hidrogénatomtól eltérő;

X jelentése YR_2 általános képletű csoport, fluoratom, NR_4R_5 általános képletű csoport vagy formil-amino-csoport;

Y jelentése oxigénatom vagy $S(O)_m$ általános képletű csoport;

m' értéke 0, 1 vagy 2;

X_2 jelentése oxigénatom vagy NR_8 általános képletű csoport;

- X_3 jelentése hidrogénatom vagy azonos X jelentésével;
- R_2 jelentése adott esetben egy vagy több fluoratommal szubsztituált metil- vagy etilcsoport;
- s értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- R_3 jelentése $COOR_{14}$, $C(O)NR_4R_{14}$ vagy R_7 általános képletű csoport;
- W jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport; és
- Z' jelentése $C(Y')R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, $C(Y')NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$ általános képletű csoport, cianocsoport, $C(NOR_8)R_{14}$, $C(O)NR_8NR_8C(O)R_8$, $C(O)NR_8NR_{10}R_{14}$, $C(NOR_{14})R_8$, $C(NR_8)NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{14})NR_8R_8$, $C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $C(NCN)SR_9$ általános képletű csoport, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport, 1,2,3-triazol-4- vagy -5-il-csoport, 1,2,4-triazol-3- vagy -5-il-csoport, 5-tetrazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-csoport, 1,3,4-oxadiazol-2-il-csoport, 1,3,4-tiadiazol-2-il-csoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolidinilcsoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolidinilcsoport vagy 2-, 4- vagy 5-imidazolidinilcsoport, ahol valamennyi heterociklusos csoport adott esetben egy vagy több R_{14} általános képletű csoporttal szubsztituált;
- Y' jelentése oxigén- vagy kénatom;
- R_7 jelentése $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ általános képletű csoport vagy az 1-6 szénatomos alkilcsoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen

adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált, fluor-, bróm-, klóratom, nitrocsoport, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-O(CH_2)_{2-4}OR_8$, $-O(CH_2)_qR_8$ általános képletű csoport, cianocsoport, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)R_9$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-S(O)_mR_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$ vagy R_{13} általános képletű csoport;

q értéke 0, 1 vagy 2;

R_{12} jelentése azonos R_{13} jelentésével vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, pirimidil-, pirazolilcsoport, 1- vagy 2-imidazolilcsoport, pirrolil-, piperazinil-, piperidil-, morfolinil-, furilcsoport, 2- vagy 3-tienilcsoport, kinolil-, naftil- vagy fenilcsoport;

R_8 jelentése hidrogénatom vagy azonos R_9 jelentésével;

R_9 jelentése adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_{10} jelentése OR_8 vagy R_{11} általános képletű csoport;

R_{11} jelentése adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

ha R_{10} és R_{11} jelentése $NR_{10}R_{11}$ általános képletű csoport, a nitrogénatommal együtt egy 5-7 tagú, csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képezhet;

R_{13} jelentése egy adott esetben szubsztituált, a következők közül kiválasztott heteroarilcsoport: oxazolidinil-, oxazolil-, tiazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, imidazolidinil-, tiazolidinil-, izoxazolil-, oxadiazolil- és tiadiazolilcsoport; és ahol az R_{13} az R_{12} -n vagy az R_{13} -on szubsztituált, a gyűrűk egy szénatomon keresztül kapcsolódnak, és valamennyi második R_{13} gyűrűs csoport adott esetben egy vagy két olyan 1-2 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, amelyekben a metilcsoport adott esetben 1-3 fluoratommal szubsztituált;

R_{14} jelentése hidrogénatom vagy azonos R_7 jelentésével; vagy

ha R_8 és R_{14} jelentése NR_8R_{14} általános képletű csoport, a nitrogénatommal együtt egy 5-7 tagú, csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képezhet;

tot képezhet;

azzal a megkötéssel, hogy

(f) R_7 nem jelent adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot —

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik képezik.

A találmány magában foglalja azokat a gyógyszerkészítményeket is, amelyek egy (I) vagy (II) általános képletű vegyület és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót vagy hígítószeret tartalmaznak.

A találmány magában foglal továbbá egy eljárást a PDE IV enzimatis aktivitásának (vagy katalitikus aktivitásának) a módosítására vagy gátlására emlősökben, köztük embereken, amelynek során egy arra rászoruló emlősnek beadjuk egy (I) vagy (II) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy eljárás allergiás vagy gyulladásos betegség kezelésére, amelynek során egy arra rászoruló emlősnek, ezen belül embernek beadjuk egy (I) vagy (II) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás asztma kezelésére, amelynek során egy arra rászoruló emlősnek, ezen belül embernek beadjuk egy (I) vagy (II) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét.

A találmány magában foglal továbbá egy eljárást a tumor nekrosis faktor képződésének gátlására emlősökben, köztük embereken, amelynek során egy arra rászoruló emlősnek beadjuk egy (I) vagy (II) általános képletű vegyületnek a tumor nekrosis faktort hatásosan gátló mennyiségét. Az eljárás felhasználható

bizonyos TNF által közvetített betegségek profilaktikus kezelésére vagy megelőzésére is.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy eljárás Human Immunodeficiency Virus (HIV) által fertőzött ember kezelésére, amelynek során a betegnek beadjuk egy (I) vagy (II) általános képletű vegyületnek a tumor nekrosis faktort hatásosan gátló mennyiségét.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületeket felhasználhatjuk más, olyan vírusfertőzések kezelésében is, amelyekben a vírusok érzékenyek a TNF általi regulációra vagy amelyekben a vírusok *in vivo* TNF képződést indukálnak.

Ezenkívül az (I) és (II) általános képletű vegyületeket felhasználhatjuk élesztő- és más gombafertőzések kezelésében is, amelyekben az élesztő- és más gombák érzékenyek a TNF általi regulációra vagy amelyekben az élesztő- és más gombák *in vivo* TNF képződést indukálnak.

A találmány magában foglal tehát egy eljárást a PDE IV enzimatis aktivitásának (vagy katalitikus aktivitásának) a módosítására vagy gátlására, valamint a tumor nekrosis faktor képződésének gátlására egy arra rászoruló emlősben, amelynek során az emlősnek beadjuk egy (I) vagy (II) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét.

A foszfodiészteráz IV inhibitorok jól alkalmazhatók különféle, például az alábbiakban felsorolt allergiás és gyulladásos betegségek kezelésére: asztma, krónikus bronchitis, atopiás dermatitis, urticaria, allergiás rhinitis, allergiás conjunctivitis, tavaszi conjunctivitis, eosinophil granuloma, psoriasis,

rheumatoid arthritis, szeptikus sokk, ulcerativ colitis, Crohn-féle betegség, a myocardium és az agy reperfüziós sérülése, krónikus glomerulonephritis, endotoxikus sokk és felnőtt légzőszervi distressz-szindróma. Ezenkívül a PDE IV inhibitorok felhasználhatók a diabetes insipudus és központi idegrendszeri rendellenességek, például a depresszió és a vegyes infarktusos dementia kezelésére is.

A találmány szerinti eljárással kezelhető vírusok közé azok tartoznak, amelyek a fertőzés eredményeként tumor nekrosis faktort termelnek, illetve azok, amelyek érzékenyek az (I) és (II) általános képletű TNF inhibitorok által közvetve vagy közvetlenül okozott gátlásra, például amelyek replikációja az említett gátlás hatására csökken. Az ilyen vírusok közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: HIV-1, HIV-2 és HIV-3, cytomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus és a vírusok Herpes csoportja, egyebek mellett például a *Herpes zoster* és a *Herpes simplex*.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy eljárás Human Immunodeficiency Virus (HIV) által fertőzött ember kezelésére, amelynek során a betegnek beadjuk egy (I) vagy (II) általános képletű vegyületnek a tumor nekrosis faktort hatásosan gátló mennyiségét.

A találmány szerinti vegyületeket a tumor nekrosis faktor képződésének gátlására rászoruló állatok állatgyógyászati kezelésében is felhasználhatjuk. Az állatokban előforduló, terápiásan vagy profilaktikusan kezelhető, tumor nekrosis faktor által közvetített betegségek közé a fentiekben említettek tartoznak,

amelyek közül külön említendők a vírusfertőzések. Az ilyen fertőzést okozó vírusok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: Feline (macska) Immunodeficiency Virus (FIV) és más retrovirusok, például a lovakat fertőző anaemiavírus, a kecske arthritis vírus, a visna vírus, a maedi vírus és más lencsevírusok.

Ezenkívül az (I) és (II) általános képletű vegyületeket felhasználhatjuk élesztő- és más gombafertőzések kezelésében is, amelyekben az élesztő- és más gombák érzékenyek a TNF általi regulációra vagy amelyekben az élesztő- és más gombák *in vivo* TNF képződést indukálnak. A találmány szerinti eljárás szempontjából kiemelt jelentőségű a gombás meningitis. Az (I) és (II) általános képletű vegyületeket más hatóanyagokkal együtt is beadhatjuk például szisztémás élesztő- vagy gombafertőzések esetén. A gombafertőzések kezelésére alkalmas egyéb hatóanyagok közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: az úgynevezett polymixinek osztályába tartozó vegyületek, például Polymycyn B; az imidazolok osztályába tartozó vegyületek, például clotrimazole, econazole, miconazole és ketoconazole; a triazolok osztályába tartozó vegyületek, például fluconazole és itranazole; valamint az úgynevezett Amphotericinek osztályába tartozó vegyületek, különösen az Amphotericin B és a liposzomális Amphotericin B.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületeket ezenkívül felhasználhatjuk gombaellenes, antibakteriális és vírusellenes hatóanyagok toxicitásának gátlására és/vagy csökkentésére, amelynek során egy ilyen kezelésre szoruló emlősnek beadjuk egy

(I) vagy (II) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét. Az (I) és (II) általános képletű vegyületeket előnyösen az Amphotericinek osztályába tartozó vegyületek, különösen az Amphotericin B toxicitásának gátlása és/vagy csökkentése érdekében alkalmazhatjuk.

A jelen leírásban alkalmazott "1-3 szénatomos alkilcsoport", "1-4 szénatomos alkilcsoport", "1-6 szénatomos alkilcsoport" vagy "alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, és amennyiben a szénlánc hosszát külön nem határozzuk meg, 1-10 szénatomos alkilcsoportokra vonatkozik, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: metil-, etil-, *n*-propil-, izopropil-, *n*-butil-, szek-butyl-, izobutil-, terc-butyl-csoport stb.

Az "alkenilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, és amennyiben a szénlánc hosszát külön nem határozzuk meg, 2-6 szénatomos alkenilcsoportokra vonatkozik, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: vinil-, 1-propenil-, allyl- és 2-butenilcsoport.

A "cikloalkilcsoport" vagy a "cikloalkil-alkil-csoport" kifejezés 3-7 szénatomos csoportokra vonatkozik, amilyen — egyebek mellett — például a következők: ciklopropil-, ciklopropil-metil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

Az "arilcsoport" vagy "aralkilcsoport" kifejezés, amennyiben másképpen nem jelöljük, egy aromás gyűrűből vagy gyűrűrendszerből származó 6-10 szénatomos csoportot jelent, amilyen például — egyebek mellett — a fenil-, a benzil-, a fenetil- és a naftilcsoport. Az arilcsoport előnyösen monociklusos csoport,

például fenilcsoport. Az alkillánc ezekben az esetekben 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú csoportokat jelöl.

A "heteroarilcsoport" kifejezés egy vagy több heteroatomot tartalmazó aromás csoportokra vonatkozik.

A "halogénatom" kifejezés magában foglalja az összes halogénatomot, azaz a klór-, fluor-, bróm- és jódatomot.

Az "IL-1 képződésének gátlása", az "IL-1 képződését gátló", illetve a "TNF képződésének gátlása" vagy a "TNF képződését gátló" kifejezés a következőkre utal:

a) a túlzott *in vivo* IL-1 vagy TNF koncentrációk normál szintre vagy a normál szint alá csökkentése emberben az IL-1 — a sejtek, köztük a monociták és makrofágok általi — *in vivo* felszabadulásának gátlása útján;

b) a túlzott *in vivo* IL-1 vagy TNF koncentrációk normál szintre vagy a normál szint alá csökkentése emberben a transzlációs vagy transzkripciós szinten történő reguláció útján;

c) az IL-1 vagy a TNF közvetlen szintézisének a transzlációt követő gátlása útján történő reguláció.

A "TNF által közvetített betegség" kifejezés magában foglalja az összes olyan betegséget, amelyben a tumor nekrozis faktor szerepet játszik, például magának a TNF-nek a képződésével, vagy a citokin, ezen belül például az IL-1 vagy az IL-6 TNF által okozott felszabadulásával. TNF által közvetített betegségnek tekintjük tehát az olyan betegségeket is, amelyekben az IL-1 az egyik fő komponens, és ahol az IL-1 képződése vagy hatása a TNF-re adott válaszreakcióban fokozódik. A TNF- β (vagy más néven lymphotoxin) szoros struktúrális homológiát mutat a

TNF- α -val (vagy más néven cachectinnel). Mivel mindegyik hasonló biológiai válaszreakciókat indukál és ugyanahhoz a sejtreceptorhoz kötődik, továbbá a találmány szerinti vegyületek a TNF- α -t és a TNF- β -t egyaránt gátolják, a TNF- α -t és a TNF- β -t együttesen "TNF" vagy "tumor nekrosis faktor" néven említjük, hacsak az adott konkrét esetben másképpen nem jelöljük. A találmány szerinti megoldás alkalmazásával előnyösen a TNF- α -t gátoljuk.

A "citokin" kifejezés magában foglal bármely kiválasztott (szekretált) polipeptidet, amely hatást gyakorol a sejtek működésére, illetve bármely molekulát, amely az immun-, a gyulladásos vagy a haemopoeticus válaszreakciókban módosítja a sejtek közötti kölcsönhatásokat. A citokin magában foglalja — egyebek mellett — a monokineket és a limfokineket, függetlenül attól, hogy ezeket milyen sejtek termelték. A HIV-fertőzött személyek kezelésében történő felhasználásra szolgáló találmány szerinti megoldás által gátolt citokinnek olyannak kell lennie, amely szerepet játszik (a) a T-sejt aktiváció és/vagy az aktivált T-sejt által közvetített HIV gén expresszió és/vagy replikáció iniciálásában és/vagy fenntartásában; és/vagy (b) bármely citokin által közvetített betegséghez kapcsolódó problémában, amelyen például a cachexia vagy az izomdegeneráció. Előnyösen a citokin TNF- α .

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek mindegyike felhasználható a TNF — előnyösen makrofágok, monociták vagy makrofágok és monociták általi — képződésének arra rászoruló emlőszövetekben, köztük emberekben történő gátlására. Az (I) és (II)

általános képletű vegyületek mindegyike felhasználható a PDE IV enzimatisz vagy katalitikus aktivitásának gátlására vagy szabályozására, valamint az ily módon közvetített betegségek kezelésére.

Előnyös vegyületek a következők.

Amennyiben az (I) és (II) általános képletű vegyületekben R_1 jelentése egy vagy több halogénatommal szubsztituált alkilcsoport, a halogénatom előnyösen fluor- vagy klóratom, még előnyösebben R_1 jelentése egy vagy több fluoratommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport. A halogénatom szubsztituált alkilcsoport előnyösen 1-2 szénatomos, és legelőnyösebb a trifluor-metil-, a fluor-metil-, a difluor-metil-, az 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, a 2,2,2-trifluor-etil- és a 2,2-difluor-etil-csoport. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek előnyös R_1 szubsztituensei közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: adott esetben hidroxicsoporttal szubsztituált ciklopropil-metil-, (5-6 szénatomos cikloalkil)-metil-, 4-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 7-11 szénatomos policikloalkilcsoport, 3- vagy 4-ciklopentenilcsoport, fenilcsoport, 3-tetrahidrofurilcsoport, adott esetben egy vagy több fluoratommal szubsztituált benzil- vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-2}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(CH_2)_{0-2}CH_3$ és $-(CH_2)_{2-4}OH$ általános képletű csoport.

Amennyiben R_1 olyan szubsztituenst jelent, amelynek része egy CR_4R_5 általános képletű csoport, R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport. A $(CR_4R_5)_n$ vagy a $(CR_4R_5)_m$ általános képletű csoportok esetén lehetőség nyílik

az egyedi metilénecsoporthoz elágazására is; az ismétlődő metilén-csoportok egymástól függetlenek, például ha egy $(CR_4R_5)_n$ általános képletű csoportban n értéke 2, az általános képlet jelenthet egy $-CH_2CH(CH_3)-$ képletű csoportot is. Az ismétlődő metilénecsoporthoz vagy az elágazó szénhidrogénecsoporthoz hidrogénatomjai adott esetben egymástól függetlenül fluoratómmal helyettesíthetők, például a fentiekben ismertetett előnyös R_1 szubsztitúcióknak megfelelően.

Amennyiben R_1 jelentése 7-11 szénatomos policikloalkilcsoport, az ilyen szubsztituensek példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: biciklo[2.2.1]heptil-, biciklo[2.2.2]oktil-, biciklo[3.2.1]oktil-, triciklo[5.2.1.0^{2,6}]decil-csoport stb. (további ilyen csoportokat ismertetnek például a WO 87/06576. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben).

Előnyösen Z jelentése oxigénatom, NCN képletű csoport, NR_7 , NOR_{14} , NOR_{15} , NNR_4R_{14} , NNR_4R_{15} általános képletű csoport, 2-(1,3-ditián), dimetil-tio-ketál, 2-(1,3-dioxolán) vagy dimetil-ketál. Még előnyösebben Z jelentése oxigénatom, NR_7 , NOR_{14} , NOR_{15} általános képletű csoport és 2-(1,3-dioxolán).

Az (I) és (II) általános képletű vegyületekben X jelentése előnyösen YR_2 általános képletű csoport, amelyben Y jelentése oxigénatom. Az (I) és (II) általános képletű vegyületekben X_2 jelentése előnyösen oxigénatom. Az (I) és (II) általános képletű vegyületekben X_3 jelentése előnyösen hidrogénatom. Amennyiben alkalmazható, R_2 jelentése előnyösen adott esetben egy vagy több halogénatómmal szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport.

A halogénatom előnyösen fluór- vagy klóratom, még előnyösebben fluoratom. Még előnyösebben R_2 jelentése metilcsoport vagy fluorszubsztituált alkilcsoport, különösen 1-2 szénatomos alkilcsoport, például trifluor-metil-, difluor-metil- vagy 2,2-difluor-etil-csoport. Legelőnyösebb a difluor-metil- és a metilcsoport.

Előnyösen R_7 jelentése azonos R_{13} jelentésével, vagy adott esetben szubsztituált $-(CH_2)_{0-2}(2-, 3- \text{ vagy } 4\text{-piridil}), -(CH_2)_{1-2}(2\text{-imidazolil}), -(CH_2)_2(4\text{-morfolinil}), -(CH_2)_2(4\text{-piperazinil}), -(CH_2)_{1-2}(2\text{-tienil}), -(CH_2)_{1-2}(4\text{-tiazolil})$ általános képletű csoport, adott esetben szubsztituált pirimidinilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport.

Ha az $NR_{10}R_{11}$ általános képletű csoportban R_{10} és R_{11} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy 5-7 tagú, csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képeznek, az ilyen csoportok előnyös példái közé — egyebek mellett — a következők tartoznak: 1-imidazolil-, 2- (R_8) -1-imidazolil-, 3- (R_8) -1-pirazolil-, 1-triazolil-, 2-triazolil-, 5- (R_8) -1-triazolil-, 5- (R_8) -2-triazolil-, 5- (R_8) -1-tetrazolil-, 5- (R_8) -2-tetrazolil-, 1-tetrazolil-, 2-tetrazolil-, morfolinil-, piperazinil-, 4- (R_8) -1-piperazinil- vagy pirrolilcsoport.

Ha az NR_8R_{14} általános képletű csoportban R_8 és R_{14} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy 5-7 tagú,

csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képeznek, az ilyen csoportok előnyös példái közé — egyebek mellett — a következők tartoznak: 1-imidazolil-, 1-pirazolil-, 1-triazolil-, 2-triazolil-, 1-tetrazolil-, 2-tetrazolil-, morfolinil-, piperazinil- vagy pirrolilcsoport. A megfelelő gyűrűs csoportok további R_7 szubsztituenseket hordozhatnak — ahol lehetséges — egy alkalmas nitrogénatomon vagy szénatomon, annak megfelelően, ahogyan azt az (I) és (II) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban ismertettük. Az ilyen szénatomon szubsztituált csoportok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: 2-(R_7)-1-imidazolil-, 4-(R_7)-1-imidazolil-, 5-(R_7)-1-imidazolil-, 3-(R_7)-1-pirazolil-, 4-(R_7)-1-pirazolil-, 5-(R_7)-1-pirazolil-, 4-(R_7)-2-triazolil-, 5-(R_7)-2-triazolil-, 4-(R_7)-1-triazolil-, 5-(R_7)-1-triazolil-, 5-(R_7)-1-tetrazolil- és 5-(R_7)-2-tetrazolil-csoport. Az ilyen nitrogénatomon R_7 csoporttal szubsztituált csoportok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: 1-(R_7)-2-tetrazolil-, 2-(R_7)-1-tetrazolil- és 4-(R_7)-1-piperazinil-csoport. Ahol erre lehetőség van, a gyűrűs csoportot egy vagy több R_7 csoport szubsztituálhatja.

A heterociklusos csoportot tartalmazó NR_8R_{14} általános képletű csoportok előnyös példái közé tartoznak a következők: 5-(R_{14})-1-tetrazolil-, 2-(R_{14})-1-imidazolil-, 5-(R_{14})-2-tetrazolil-, 4-(R_{14})-1-piperazinil- és 4-(R_{15})-1-piperazinil-csoport.

Az R_{13} szubsztituens jelentésében szereplő csoportok előnyös példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: 2-, 4- vagy 5-imidazolilcsoport; 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport; 1,2,3-triazol-4- vagy -5-il-csoport; 1,2,4-triazol-3- vagy -5-il-csoport; 5-tetrazolilcsoport; 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport; 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport; 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-csoport; 1,3,4-oxadiazol-2-il-csoport; 1,3,4-tiadiazol-2-il-csoport; 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport; 2-, 3- vagy 5-oxazolidinilcsoport; 2-, 4- vagy 5-tiazolidinilcsoport; valamint 2-, 4- vagy 5-imidazolidinilcsoport.

Amennyiben az R_7 csoport adott esetben heterociklusos csoporttal, például imidazolil-, pirazolil-, pirimidinil-, triazolil-, tetrazolil- vagy tiazolilcsoporttal szubsztituált, adott esetben a heterociklusos csoport önmagában is R_8 csoporttal szubsztituált lehet egy alkalmas nitrogén- vagy szénatomon. Ilyenek például a következő csoportok: 1-(R_8)-2-imidazolil-csoport; 1-(R_8)-4-imidazolil-csoport; 1-(R_8)-5-imidazolil-csoport; 1-(R_8)-3-pirazolil-csoport; 1-(R_8)-4-pirazolil-csoport; 1-(R_8)-5-pirazolil-csoport; 1-(R_8)-4-triazolil-csoport; vagy 1-(R_8)-5-triazolil-csoport. Ahol erre lehetőség van, a gyűrűs csoportot egy vagy több R_8 csoport szubsztituálhatja.

W jelentése előnyösen 3-5 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport. Alkenil-, illetve alkinilcsoportok esetén az adott csoportban egy vagy két kettős, illetve hármas kötés lehet. Legelőnyösebben W jelentése etinil- vagy 1,3-butadiinilcsoport.

Előnyösek azok az (I) és (II) általános képletű vegyüle-

tek, amelyekben

R_1 jelentése adott esetben hidroxicsoporttal szubsztituált ciklopropil-metil-, (5-6 szénatomos cikloalkil)-metil-, 4-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3- vagy 4-ciklopentenilcsoport, 3-tetrahidrofurilcsoport, adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituált benzil- vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport és $-(CH_2)_{2-4}OH$ általános képletű csoport;

R_2 jelentése metilcsoport vagy fluoratómmal szubsztituált alkilcsoport;

R_3 jelentése R_7 csoport, ahol

R_7 jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;

X jelentése YR_2 általános képletű csoport; és

Z jelentése oxigénatom vagy NR_7 általános képletű csoport.

Z' jelentése előnyösen $COOR_{14}$ általános képletű csoport.

Legelőnyösebbek azok a vegyületek, amelyekben

R_1 jelentése ciklopropil-metil-, ciklopentil-, 3-hidroxil-ciklopentil-, metil- vagy difluor-metil-csoport;

X jelentése YR_2 általános képletű csoport;

Y jelentése oxigénatom;

X_2 jelentése oxigénatom;

X_3 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése difluor-metil- vagy metilcsoport;

W jelentése etinil- vagy 1,3-butadiinilcsoport;

R_3 jelentése adott esetben szubsztituált pirimidinilcsoport; és

Z jelentése oxigénatom vagy NR_7 általános képletű csoport.

A találmány oltalmi köre kiterjed a találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóira is. A gyógyszerészetileg elfogadható sók közé az olyan sók tartoznak, amelyek gyógyszerészeti felhasználásra alkalmasak. Ez azt jelenti, hogy a sók megőrzik az alapvegyület biológiai aktivitását, továbbá felhasználásuk, illetve a betegségek kezelésében történő alkalmazásuk során nem fejtenek ki nemkívánt vagy káros hatást.

A gyógyszerészetileg elfogadható sókat standard módszerekkel állítjuk elő. Például az alapvegyületet feloldjuk egy alkalmas oldószerben, majd egy bázis savaddíciós sójának az előállításakor az oldatot egy szerves vagy szervetlen sav feleslegével reagáltatjuk, illetve ha a molekula például karboxilcsoportot tartalmaz, az oldatot egy szerves vagy szervetlen bázis feleslegével reagáltatjuk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót vagy hígítószeret, valamint meghatározott mennyiségben egy (I) vagy (II) általános képletű vegyületet tartalmaznak. A gyógyszerkészítményekben a találmány szerinti vegyület olyan mennyiségben van jelen, ami megfelelő fiziológiai válaszreakciót vált ki, illetve ha ennél kisebb mennyiségben tartalmazza a gyógyszerkészítmény a hatóanyagot, a felhasználónak a készítmény két vagy több egységét kell alkalmaznia a kezelés kívánt hatásának eléréséhez. A találmány szerinti készítményeket szilárd, folyékony vagy gázhalmazállapotú formában állíthatjuk elő. Ezt a három formát át is alakíthatjuk egymásba a beadást megelőzően, például amikor egy szilárd anyagot aeroszolként, illetve ha egy folyadékot spray vagy aeroszol

formájában juttatunk be a kezelendő szervezetbe.

A készítmény, illetve a gyógyszerészetileg elfogadható hordozó vagy hígítószer jellegét természetesen a választott beadási mód, például a parenteralis, topicalis, oralis vagy inhalációs beadás határozza meg.

Helyi (topicalis) alkalmazás esetén a gyógyszerkészítmény bőrre, szemre, fülbe vagy orrba történő beadásra alkalmas krém, kenőcs, híg kenőcs, lotion, paszta, aeroszol vagy csepp formájában lehet.

A parenteralis beadásra szolgáló gyógyszerkészítmény steril, injektálható folyadék, illetve vizes vagy nemvizes szuszpenzió formájában lehet.

Az oralis beadásra szolgáló gyógyszerkészítmény tabletta, kapszula, por, pellet, ostya, gyógycukorka, szirup, folyadék vagy emulzió lehet.

Amennyiben a gyógyszerkészítményt oldat vagy szuszpenzió formájában alkalmazzuk, a megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható hordozók vagy hígítószeres példái közé — egyebek mellett — a következők tartoznak: vizes rendszerek esetén víz; nemvizes rendszerek esetén etanol, glicerin, propilénglikol, kukoricaolaj, gyapotmagolaj, mogyoróolaj, szezámolaj, folyékony paraffin és ezek keverékei; szilárd rendszerek esetén laktóz, kaolin és mannit; és aeroszol-rendszerek esetén difluor-diklór-metán, klór-trifluor-metán, valamint sűrített szén-dioxid. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozókon és hígítószereken kívül a találmány szerinti gyógyszerkészítmények más összetevőket, például stabilizátorokat, antioxidánsokat, konzervatívumokat,

kat, síkosítóanyagokat (lubrikánsokat), szuszpendálószereket, viszkozitásmódosító anyagokat stb. is tartalmazhatnak, azzal a feltétellel, hogy a hozzáadott komponensek nem csökkentik a találmány szerinti gyógyszerkészítmények terápiás hatását.

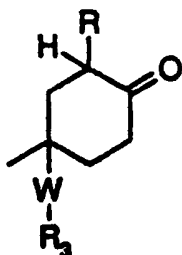
A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket a gyógyszer-kémiai hagyományos módszereinek alkalmazásával, a kívánt végtermék jellegének megfelelően állítjuk elő.

A készítményekben a hordozók vagy hígítószeres mennyisége változó, de előnyösen a hatóanyag szuszpenziójának vagy oldatának a nagyobb részét alkotják. Amennyiben a hígítószer szilárd anyag, a készítményben a hígítószer a szilárd hatóanyag mennyiségénél kisebb, nagyobb vagy azzal egyenlő mennyiségben lehet jelen.

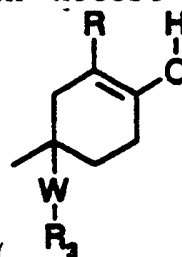
Az (I) általános képletű vegyületet szokásosan egy olyan készítmény formájában adjuk be a kezelendő alanynak, amely készítmény a hatóanyagot olyan, nemtoxikus mennyiségben tartalmazza, amely elég egy olyan betegség szimptomáinak a gátlásához, amely betegségben szerepük van a leukotriéneknek. A helyi alkalmazásra szolgáló készítmények körülbelül 0,01-5,0 tömeg% mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot, és az ilyen készítményeket a preventív vagy kuratív hatáshoz elegendő mennyiségben visszük fel a károsodott területre. Oralis vagy parenteralis beadás esetén a készítmény dózisa 50 mg és 1000 mg közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot. A készítményt például napi 1-5 alkalommal adhatjuk be, amelynek eredményeként a teljes napi dózis mennyisége körülbelül 50 mg és körülbelül 5000 mg közötti értékű lehet.

Az ezen a területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos (I) és (II) általános képletű vegyületek racém és optikailag aktív formákban is létezhetnek. Ezek közül néhány még eltérő fizikai és biológiai tulajdonságokkal rendelkező, egymástól különböző diasztereomerek formájában is lehet. Valamennyi ilyen típusú vegyület a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Z jelentése oxigénatom, vagy a (II) általános képletű vegyületek tautomer formában, például enol-formában is létezhetnek. Ezt úgy tudjuk bemutatni, hogy a ketoszármazék esetén a =O szubsztituens az ciklohexángyűrűhöz képest exociklusos elhelyezkedésű (



désű (), szemben az enol-formával, amelyben egy olyan endociklusos jellegű $-C(-OH)=C(-R)-$ csoport alkotja molekula részét, amely az 1,2-pozícióban telítetlen kötést tartalmaz,



azaz egy 1-ciklohexenil-csoportot képez () [a (II) általános képletben R jelentése Z]. Az exociklusos formában lévő 2-es helyzete (R) szubsztituált lehet, mint például az (I) és (II) általános képletű vegyületekben.

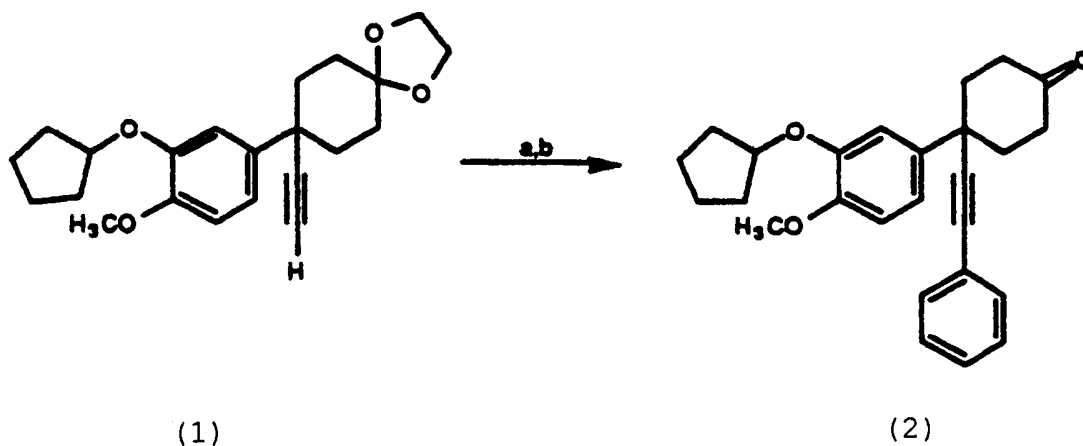
Az alábbi példák a fentiekben ismertetett találmány további részleteinek a bemutatására szolgálnak. Hangsúlyozni kíván-

juk, hogy a példák csak illusztratív jellegűek, a példák a találmány oltalmi körét nem korlátozzák. A találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét a mellékelt szabadalmi igénypontok határozzák meg.

A találmány szerinti vegyületek beadása esetén semmilyen el nem fogadható toxikus hatás nem várható.

Előállítási eljárások

1. reakcióvázlat

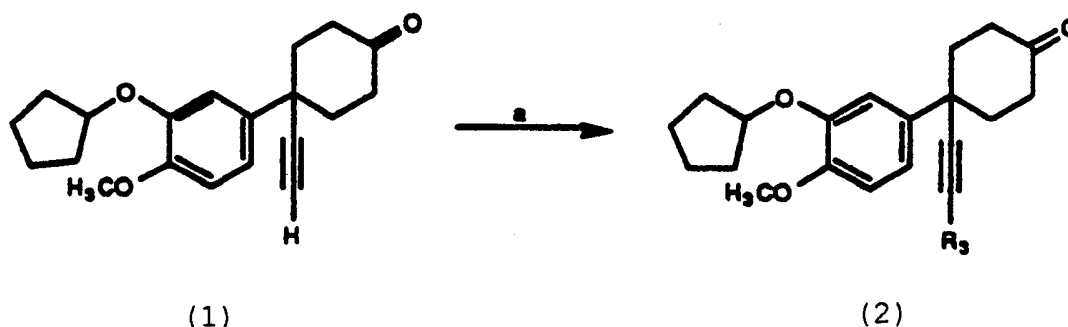


- a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PPh_3 , CuI , $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}$, piperidin;
 b) piridinium-*p*-toluolszulfonát, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$.

Az (I) általános képletű vegyületeket például a Brandsma-féle eljárásnak [Brandsma et al., SYN. COMM., 20, 1889 (1990)] megfelelően úgy állíthatjuk elő, hogy egy láncvégi hármast tartalmazó vegyületet, például egy 1. reakcióvázlat szerinti (1) képletű acetilénszármazékot alkalmas oldószerben, például egy aminban, egy alkalmas katalizátor, például egy réz-(I)-halogenid és egy kétértékű vagy zéróértékű palládiumvegyü-

let, például trifenil-foszfín-palládium jelenlétében egy aril-halogeniddel, például jód-benzollal reagáltatunk, majd a ketál-védőcsoportot standard körülmények között hidrolizálva az 1. reakcióvázlat (2) képletű vegyületet nyerjük. Az 1. reakcióvázlat (1) képletű vegyületnek megfelelő további származékokat a 07/862,083. és a 07/968,753. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, illetve a WO 93/19748. és a WO 93/19750. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásokkal analóg módon állíthatjuk elő.

2. reakcióvázlat

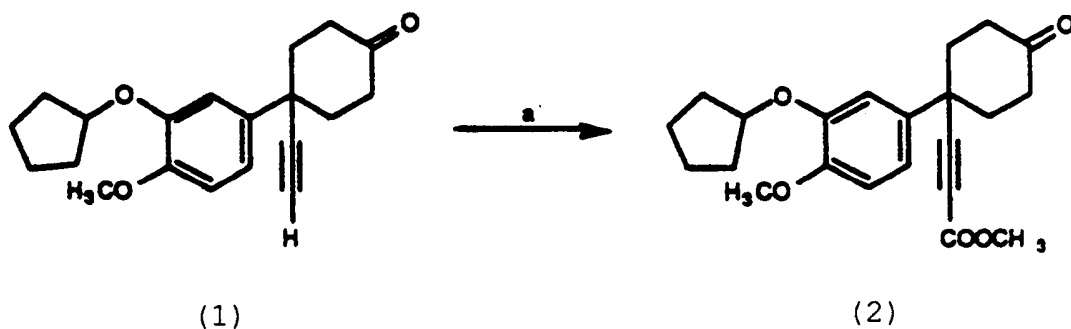


a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PPh_3 , CuI , R_3X , piperidin.

Az (I) általános képletű vegyületeket alternatív módon például a Brandsma-féle eljárásnak [Brandsma et al., SYN. COMM., 20, 1889 (1990)] megfelelően úgy is előállíthatjuk, hogy egy láncvégi hármass kötés tartalmazó vegyületet, például egy 2. reakcióvázlat szerinti (1) képletű acetilénszármazékot alkalmas oldószerben, például egy aminban, egy alkalmas katalizátor, például egy réz(I)-halogenid és egy kétértékű vagy zéróértékű palládiumvegyület, például trifenil-foszfín-palládium jelenlé-

tében egy megfelelő R_3X általános képletű halogeniddel — amelynek képletében R_3 jelentése a fentiekben az (I) általános képletnél meghatározott vagy egy R_3 csoporttá átalakítható csoport — reagáltatunk, és így a 2. reakcióvázlat (2) képletű vegyületet nyerjük. Az így előállított (I) általános képletű vegyületeket az R_3 szubsztituensén lévő funkciós csoportok standard konvertálásával átalakíthatjuk más (I) általános képletű vegyületekké. A 2. reakcióvázlat (1) képletű vegyületnek megfelelő további származékokat a 07/862,083. és a 07/968,753. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, illetve a WO 93/19748. és a WO 93/19750. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásokkal analóg módon állíthatjuk elő.

3. reakcióvázlat

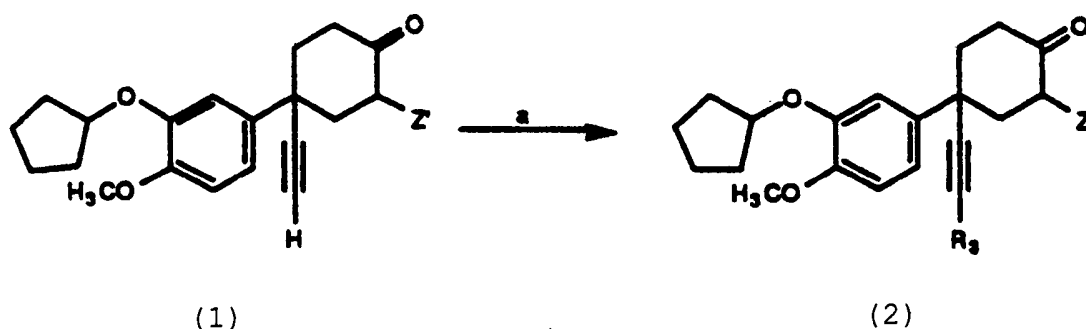


a) $PdCl_2$, $CuCl_2$, NaO_2CCH_3 , CO , CH_3OH .

Alternatív módon például a Tsuji-féle eljárásnak [Tsuji et al., *TETRAHEDRON LETTERS*, 21, 849 (1980)] megfelelően eljárhatunk úgy is, hogy egy láncvégi hármaskötést tartalmazó vegyületet, például egy 2. reakcióvázlat szerinti (1) képletű acetilénszár-

mazékot alkalmas alkoholban, például metanolban, egy alkalmas bázis mint savmegkötő szer, például nátrium-acetát jelenlétében, egy megfelelő fémsó, például egy rézsó és katalitikus mennyiségű palládiumsó alkalmazásával oxidatív karbonilezésnek vetünk alá, majd a metilésztert standard körülmények között hidrolizálva a megfelelő (I) általános képletű vegyületet [2. reakcióvázlat (2) képletű vegyületet) nyerjük. Az így előállított (I) általános képletű vegyületeket az észtercsoport standard konvertálásával átalakíthatjuk más (I) általános képletű vegyületekké.

4. reakcióvázlat



a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PPh_3 , CuI , R_3X , piperidin.

A (II) általános képletű vegyületeket a 4. reakcióvázlat szerinti, az 1., 2. és 3. reakcióvázlaton látható megoldásokkal analóg eljárással állíthatjuk elő. A (II) általános képletű vegyületek Z' csoportjainak jellegétől függően, a $=\text{O}$ csoportot a kapcsolási reakciók ideje alatt védeni kell, például a $=\text{O}$ csoportot előzetesen átalakítjuk a megfelelő dimetil-ketállá vagy a megfelelő 2-(1,3-dioxolán)-ná, majd a védőcsoportok eltávolí-

tása után végrehajthatjuk a '07/862,083. és a '07/968,753. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, illetve a WO 93/19748. és a WO 93/19750. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelő reakciókat a (II) általános képletű vegyületek előállításához. Hasonlóképpen az egyéb Z' csoportok is igényelhetnek előzetes védelmet a kapcsolási lépések során, majd a védőcsoportokat eltávolítva juthatunk a megfelelő (II) általános képletű vegyületekhez. Az ezen a területen jártas szakember számára a megfelelő védőcsoportok jól ismertek [lásd például: Greene, T. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley and Sons, New York (1991)].

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek eltérő fizikai és biológiai tulajdonságokkal rendelkező, egymástól különböző diasztereomerek formájában is létezhetnek. Az ilyen izomereket standard kromatográfiás módszerekkel választhatjuk el.

Az alábbi példák a fentiekben ismertetett találmány további részleteinek a bemutatására szolgálnak. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a példák csak illusztratív jellegűek, a példák a találmány oltalmi körét nem korlátozzák. A találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét a mellékelt szabadalmi igénypontok határozzák meg.

ELŐÁLLÍTÁSI PÉLDÁK

1. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(2-piridil-etinil)-ciklohexán előállítása

1a) 4-Ciano-4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán

1,0 g (3,19 mmol) 4-ciano-4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciklohexanon (a vegyületet a WO 93/19748. és a WO 93/19750. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állítottuk elő) 25 ml benzollal készített oldatához hozzáadtunk 5 mg p-toluolszulfonsavat és 0,18 ml (3,19 mmol) etilénglikolt, majd a reakciókeveréket argonatmoszféra alatt refluxhőmérsékletre melegítettük, majd 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, miközben egy Dean-Stark-csapdával eltávolítottuk a vizet a reakciókeverékből. Ezt követően 200 ml dietil-étert adtunk a reakciókeverékhez, majd az így nyert keveréket 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes kálium-karbonát felett szárítottuk, majd betöményítettük, amelynek eredményeként egy tiszta, színtelen olajat nyertünk.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,0 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,0 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,58-2,20 (m, 16H).

1b) 4-[(3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-formil-ciklohexán

1,16 g (3,19 mmol) 4-ciáno-4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán 20 ml toluollal készített oldatához argonatmoszféra alatt cseppenként hozzáadtunk 8,13 ml (8,13 mmol) 1 M toluolos diizopropil-alumínium-hidrid-oldatot. A reakciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldatot. Az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A metilén-dikloridos oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes kálium-karbonát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 4:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószer-elegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként egy tiszta, színtelen olajat nyertünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,35 (s, 1H), 6,88 (széles s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,57-1,99 (m, 12H).

1c) 4-[(3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexán

0,516 g (3,44 mmol) dimetil-(diazo-metil)-foszfonát [Seyfert, D., Marmor, R. S., Hilbert, P., J. ORG. CHEM., 36 (10), 1379-1386 (1971)] 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát argonatmoszféra alatt fecskendőn keresztül hozzáadtuk 0,386 g (3,4 mmol) kálium-terc-butoxid 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített, -78°C hőmérsékletre hűtött oldatához. Az így nyert keverékhez -78°C -on gyorsan hozzáadtuk 0,62 g (1,72 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(eti-

lén-dioxi)-4-formil-ciklohexán 10 ml vízmentes tetrahidrofuránal készített oldatát. A reakciókeveréket 2 órán keresztül kevertettük, majd szobahőmérsékletre melegítettük, vizet adtunk hozzá, ezt követően pedig etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként egy fehér, szilárd anyagot nyertünk.

Olvadáspont: 63,5-55 °C.

1d) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(2-piridil-etinil)-ciklohexán

0,15 g (0,42 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexán és 0,040 ml (0,42 mmol) 2-bróm-piridin 2 ml piperidinnel készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,02 g (4 %) tetrakisz(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, 0,005 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristálynyi trifenil-foszfint, majd a keveréket 30 percen keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez vizet adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 35:65 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér hab formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-

-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(2-piridil-etinil)-ciklohexánt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 8H), 1,59 (m, 2H).

2. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(fenil-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

0,15 g (0,42 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexánhoz nyomnyi mennyiségben trifenil-foszfint, tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst és réz(I)-jodidot adtunk, majd az így nyert keverékhez hozzáadtunk 0,47 ml (4,2 mmol) jód-benzolt és 2 ml piperidint. Ezt követően a reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A reakciókeveréket meghígítottuk 50 ml etil-acetáttal, majd híg vizes sósavoldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 4:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Maradékként egy tiszta, színtelen olajat nyertünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,44 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,0 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,25 (m,

2H), 2,10 (m, 2H), 1,78-2,03 (m, 10 H), 1,6 (m, 2H).

3. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(fenil-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

0,18 g (0,42 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(fenil-etinil)-1-ciklohexanon 5 ml 4:1 térfogatarányú aceton/víz oldószerkeleggyel készített oldathoz hozzáadtunk 5 mg piridinium-p-toluolszulfonátot. A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően 15 ml vizet adtunk hozzá, majd a keveréket etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot dietil-éter/hexán oldószerkeleggy alatt eldörzsölve tisztítottuk, amelynek eredményeként egy fehér, szilárd anyagot nyertünk.

Olvadáspont: 99-100 °C.

4. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(2-piridil-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

0,17 g (0,39 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(2-piridil-etinil)-ciklohexán és 0,10 g (0,39 mmol) piridinium-p-toluolszulfonát, 4 ml aceton és 1 ml víz keverékét 3 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd betöményítettük. A maradékhoz vizet adtunk, és az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk.

A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 25-75 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként viasz formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(2-piridil-etinil)-1-ciklohexanont.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,61 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,68 (dt, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (dt, $J = 14,4$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,49 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,27 (dt, $J = 13,4$ Hz, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,8-2,0 (m, 6H), 1,61 (m, 2H).

Elementáranalízis $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot 0,65\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 74,84; H 7,11; N 3,49;

talált (%): C 75,00; H 6,83; N 3,52.

5. példa

**A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-
-[(4-nitro-fenil)-etinil]-ciklohexán előállítása**

0,15 g (0,42 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexán és 0,11 g (0,42 mmol) 4-jód-nitro-benzol 2 ml piperidinnel készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,02 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst, 0,005 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristálynyi trifenil-foszfint, majd a keveréket 30 percen keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt köve-

tően a reakciókeverékhez vizet és 1 M sósavoldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:8 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként vöröses-narancssárga viasz formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-[(4-nitro-fenil)-etinil]-ciklohexánt.

Olvadáspont: 58-59 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,8-2,3 (m, 14H), 1,6 (m, 2H).

6. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-amino-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,19 g (0,40 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-[(4-nitro-fenil)-etinil]-ciklohexán, 1 ml metanol, 1,2 ml ecetsav és 1,2 ml víz keverékéhez argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,3 g (2 mmol) titán(III)-kloridot. A reakciókeveréket 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 1,2 ml vizet és 2,5 ml ammónium-hidroxidot. A keveréket további 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 17,5 ml metanolt, 17,5 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldatot és 35 ml metilén-diklo-

rid. Az így nyert keveréket 3 napon keresztül kevertettük. A szuszpenziót celiten szűrtük keresztül, a szűrletet metilén-dikloriddal alaposan mostuk, majd betöményítettük. A maradékhoz vizet adtunk, majd a keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:7 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként színtelen olaj formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-amino-fenil)-etinil]-1-ciklohexanont.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,05 (dt, $J = 14,3$ Hz, $J = 4,1$ Hz, 2H), 2,45 (széles d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 6H), 1,61 (m, 2H).

7. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-(acetyl-amino)-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,12 g (0,29 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-amino-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon és 3 ml metilén-diklorid keverékéhez argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 5 csepp piridint és 0,081 ml (0,86 mmol) ecetsavanhidridet, majd a reakciókeveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően 1 M sósavoldatot adtunk hozzá, majd a keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat



egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(acetyl-amino)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanont.

Olvadáspont: 79-80 °C.

Elementáranalízis $C_{28}H_{31}NO_4 \cdot 0,5H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 73,98; H 7,10; N 3,08;

talált (%): C 74,11; H 7,24; N 3,03.

8. példa

**A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-
-[(3-nitro-fenil)-etinil]-ciklohexán előállítása**

0,14 g (0,38 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexán és 0,10 g (0,38 mmol) 3-jód-nitro-benzol 2 ml piperidinnel készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,02 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, 0,005 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristálynyi trifenil-foszfint, majd a keveréket 30 percen keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket meghígítottuk metilén-dikloriddal, majd az így nyert keveréket 1 M sósavoldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:8 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet



alkalmaztunk. Ennek eredményeként narancssárga viasz formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-[(3-nitro-fenil)-etinil]-ciklohexánt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,6 (m, 2H).

9. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3-amino-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,17 g (0,35 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-[(3-nitro-fenil)-etinil]-ciklohexán, 1 ml metanol, 1,2 ml ecetsav és 1,2 ml víz keverékéhez argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,3 g (2 mmol) titán(III)-kloridot. A reakciókeveréket 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 0,3 g (2 mmol) titán(III)-kloridot és 1,2 ml vizet. A keveréket további 30 percen keresztül szobahőmérsékleten, majd 30 percen át 45-510 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően hozzáadtunk 1,2 ml vizet és 2,5 ml ammónium-hidroxidot. A keveréket újabb egy órán keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 17,5 ml metanolt, 17,5 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldatot és 35 ml metilén-diklorid. Az így nyert keveréket 3 napon keresztül kevertettük. A szuszpenziót celiten szűrtük keresztül, a szűrletet metilén-dikloriddal alaposan mostuk, majd betöményítettük. A maradékhoz vizet adtunk,

majd a keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:7 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,7 g mennyiségben egy 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3-amino-fenil)-etinil]-1-ciklohexanonból és 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-[(3-amino-fenil)-etinil]-ciklohexánból álló keveréket nyertünk. A keverékhez hozzáadtuk spatulahegynyi piridinium-*p*-toluolszulfonát 4 ml acetonnal készített oldatát és 1 ml vizet, majd az így nyert keveréket 3 napon keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket betöményítettük. A maradékhoz vizet adtunk, a keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 35:65 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként színtelen olaj formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3-amino-fenil)-etinil]-1-ciklohexanont.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,7 (széles, 2H), 3,04 (dt, $J = 14,3$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,47 (széles d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 2,2-2,3 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 6H), 1,61 (m, 2H).

10. példa

**A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(acetyl-amino)-
-fenil]-etynil}-1-ciklohexanon előállítása**

0,07 g (0,18 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-
-4-{{3-amino-fenil)-etynil}-1-ciklohexanon és 2 ml metilén-di-
klorid keverékéhez argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 3 csepp
piridint és 0,05 ml (0,53 mmol) ecetsavanhidridet, majd a reak-
ciókeveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük.
Ezt követően 1 M sósavoldatot adtunk hozzá, majd a keveréket
metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat
egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és
betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztí-
tottuk, amelynek során eluensként 45:55 térfogatarányú etil-
-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként
fehér, szilárd anyag formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-
-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(acetyl-amino)-fenil]-etynil}-1-
-ciklohexanont.

Olvadáspont: 63-64 °C.

Elementáranalízis $C_{28}H_{31}NO_4 \cdot 1,75H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 70,49; H 7,29; N 2,94;

talált (%): C 70,09; H 6,94; N 2,83.

11. példa

**A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-
-{{3-(metoxi-karbonil)-fenil]-etynil}-ciklohexán előállítása**

0,150 g (0,421 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fe-
nil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etynil-ciklohexán és 0,110 g (0,421

mmol) metil-3-jód-benzoát 2,1 ml piperidinnel készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,020 g (0,017 mmol) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, 0,010 g (0,053 mmol) réz(I)-jodidot és egy kristály trifenil-foszfint, majd a keveréket 40 percen keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket 0 °C-ra hűtöttük, majd jeges vízre öntöttük és 3 M sósavoldattal megsavanyítottuk. A keveréket metilén-dikloriddal ötször extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, híg sósavoldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet vákuum alatt betöményítettük. A maradékot szilikagélen preadszorbeáltuk és kromatografáltuk, amelynek során eluensként 15:85 → 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ennek eredményeként egy halványsárga olajat nyertünk.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,97 (d-d, J = 1,3 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d-d, J = 7,8 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,2, 1H), 7,15 (d-d, J = 8,4 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,00 (széles s, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,4-1,75 (m, 18H).

12. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([3-(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

0,060 g (0,12 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-([3-(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil)-

-ciklohexán 4,4 ml tetrahidrofurán és 0,60 ml 3 M sósavoldat elegyével készített oldatát argonatmoszféra alatt 2 órán keresztül 55-60 °C hőmérsékleten melegítettük. A lehűtött reakciókeveréket megosztottuk jéghideg híg, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és etil-acetát között. A szerves fázist vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuum alatt betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 15:85 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Gyantaszerű anyag formájában nyertük a címvegyületet.

Elementáranalízis $C_{28}H_{30}O_5 \cdot 0,25H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 74,56; H 6,82;

talált (%): C 74,43; H 6,80.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (d-d, $J = 1,5$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,65 (d-d, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,12 (d-d, $J = 2,0$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,94 (s, 3 H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (d-t, $J = 6,0$ Hz, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,50 (széles d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 2,4-2,2 (m, 4 H), 2,0-1,5 (m).

13. példa

**A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-
-[(3-karboxi-fenil)-etinil]-ciklohexán előállítása**

0,12 g (0,245 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-[[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil]-

-ciklohexán 5 ml metanollal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,3 ml (0,734 mmol) 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd a reakciókeveréket 2,5 órán keresztül 55-60 °C hőmérsékleten melegítettük. A lehűtött reakciókeveréket argonáramban betöményítettük, majd a maradékot megosztottuk híg sósavoldattal megsavanyított víz és metilén-diklorid között. A vizes fázist további két alkalommal metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. Olaj formájában nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (d-d, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,82 (p, 1H), 4,01 (t, 4,2 H), 3,85 (s, 3,2H), 2,4-1,5 (m, 17H).

14. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3-karboxi-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,11 g (0,23 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-[(3-karboxi-fenil)-etinil]-ciklohexán 5,3 ml tetrahidrofurán és 0,7 ml 3 M sósavoldat elegyével készített oldatát argonatmoszféra alatt 2 órán keresztül 55-70 °C hőmérsékleten melegítettük. A lehűtött reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük, majd a maradékot megosztottuk jéghideg víz és metilén-diklorid között. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett

szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 90:5:0,25 → 90:10:0,5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/víz oldószerelegyet alkalmaztunk. A megfelelő frakciókat egyesítettük és vákuum alatt betöményítettük. Az így nyert maradékot feloldottuk metanolban, majd az oldatot vákuum alá helyeztük. Ennek eredményeként egy fehér, töredezett üvegszerű anyag formájában nyertük a címvegyületet.

Elementáranalízis $C_{27}H_{28}O_5 \cdot 0,25H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 73,55; H 6,88;

talált (%): C 73,51; H 6,66.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,09 (d-d, $J = 1,3$ Hz; $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,72 (d-d, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,2$, 1H), 7,13 (d-d, $J = 2,3$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, H), 4,82 (p, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,25 (d, $J = 20$ Hz, CH_3OH , 0,55H), 3,04 (d-t, $J = 5,8$ Hz, $J = 14,5$ Hz, 1,7H), 2,50 (széles d, $J = 14,8$ Hz, 1,8H), 2,4-2,2 (m, 4 H), 2,0-1,5 (m).

15. példa

**A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(4-piridil-etinil)-
-1-ciklohexanon előállítása**

15a) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-
-4-(4-piridil-etinil)-ciklohexán

0,10 g (0,28 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexán és 0,54 g (0,28 mmol) 4-bróm-piridin 1,5 ml piperidinnel készített oldatához

argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,013 g (4 %) tetrakisz(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, 0,004 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristálynyi trifenil-foszfint, majd a keveréket 30 percen keresztül 80-85 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez vizet adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 35:65 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként halványsárga olaj formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(4-piridil-etinil)-ciklohexánt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,0-2,2 (m, 6H), 1,8-2,0 (m, 8H), 1,59 (m, 2H).

15b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(4-piridil-etinil)-1-ciklohexanon

0,10 g (0,24 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(4-piridil-etinil)-ciklohexán és 0,06 g (0,24 mmol) piridinium-*p*-toluolszulfonát, 4 ml aceton és 1 ml víz keverékét 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd betöményítettük. A maradékhoz vizet adtunk, és az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát

felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 35-65 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,08 g mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(4-piridil-etinil)-1-ciklohexanont.

Olvadáspont: 148-149 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{27}NO_3 \cdot 0,5H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 75,29; H 7,08; N 3,51;

talált (%): C 75,51; H 6,95; N 3,42.

16. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(3-piridil-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

0,22 g (0,70 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,70 ml (7,0 mmol) 3-bróm-piridin 2 ml piperidinnel készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,034 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst, 0,009 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristálynyi trifenil-foszfin, majd a keveréket 30 percen keresztül 80-85 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez ammónium-klorid-oldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 35:65 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredmé-

nyeként szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 0,22 g mennyiségben (80 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-(3-piridil-etinil)-1-ciklohexanont. A terméket dietil-éter/hexán oldószerkeleg alatt eldörzsöltük.

Olvadáspont: 88-89 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{27}NO_3 \cdot 0,375H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 75,78; H 7,03; N 3,53;

talált (%): C 75,77; H 6,89; N 3,40.

17. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([2-(metoxi-karbonil)-5-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

17a) 2-Bróm-5-(metoxi-karbonil)-tiofén

A 2-bróm-5-(metoxi-karbonil)-tiofént az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 59-60 °C.

17b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([2-(metoxi-karbonil)-5-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon

0,21 g (0,7 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil]-1-ciklohexanon és 0,18 g (1,2 mmol) 2-bróm-5-(metoxi-karbonil)-tiofén 2 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,031 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst és 0,008 g (6 %) réz(I)-jodidot, majd a keveréket 4,5 órán keresztül 80-85 °C hőmérsékle-

ten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez ammónium-klorid-oldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:8 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként sárga olaj formájában és 0,25 g mennyiségben (82 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([2-(metoxi-karbonil)-5-tienil]-etinil)-1-ciklohexanont.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,80 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,95 (dt, $J = 14,5$ Hz, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,49 (széles d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,26 (dt, $J = 13,4$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 2H), 1,8-2,0 (m, 6H), 1,6 (m, 2H).

Elementáranalízis $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 68,32; H 6,28;

talált (%): C 68,25; H 6,12.

18. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-karboxi-5-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon-nátrium-só előállítása

0,13 g (0,30 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([2-(metoxi-karbonil)-5-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon és 0,025 g (0,45 mmol) durván szétaprított kálium-hidroxid 5 ml

tetrahidrofurán, 5 ml metanol és 2 ml víz elegyével készített oldatát argonatmoszféra alatt 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket 10 tömeg%-os sósavoldattal megsavanyítottuk, majd 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeleggyel háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A sóképzéshez a nyers terméket 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal reagáltattuk. Az 1:1 térfogatarányú metanol/víz oldószerkeleggy mint eluens alkalmazásával végzett fordított (reverz) fázisú kromatográfia eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,070 g mennyiségben (55 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-karboxi-5-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon-nátrium-sót.

Olvadáspont: 194-195 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{25}O_5SNa \cdot 1,25H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 62,16; H 5,74;

talált (%): C 61,90; H 5,49.

19. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-ciano-5-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

19a) 2-Bróm-5-ciano-tiofén

A 2-bróm-5-ciano-tiofént az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet szintelen olaj formájában nyertük.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,45

(d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,90 (s, 3 H).

19b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-ciano-5-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon

0,22 g (0,7 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,13 g (0,7 mmol) 2-bróm-5-ciano-tiofén 5 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,034 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst és 0,007 g (6 %) réz(I)-jodidot, majd a keveréket 2 órán keresztül 85-90 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez ammónium-klorid-oldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:8 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,06 g mennyiségben (18 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-ciano-5-tienil)-etinil]-1-ciklohexanont. A terméket egyesítettük egy második, hasonló reakció során nyert termék 0,017 grammnyi mennyiségével, majd az így nyert anyagot metilén-diklorid/hexán oldószerkelet alatt eldörzsöltük. Fehér, szilárd anyag formájában nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 106-107 °C.

Elementáranalízis $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 70,07; H 6,11; N 3,27;

talált (%): C 70,15; H 5,84; N 3,32.

20. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

20a) 2-Bróm-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofén

A 2-bróm-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofént az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 48-49 °C.

20b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon

0,17 g (0,88 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,18 g (1,2 mmol) 2-bróm-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofén 5 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,037 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst és 0,010 g (6 %) réz(I)-jodidot, majd a keveréket 2 órán keresztül 85-90 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez ammónium-klorid-oldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 25:75 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér viasz formájában és 0,17 g mennyiségben (45 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil)-1-ciklohexa-

nont.

Olvadáspont: 94-95 °C.

Elementáranalízis $C_{27}H_{28}N_2O_4S$ összegképletre:

számított (%): C 68,04; H 5,92; N 5,88;

talált (%): C 67,83; H 5,89; N 5,92.

21. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([2-(metoxi-karbonil)-4-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

21a) 4-Bróm-2-(metoxi-karbonil)-tiofén

A 4-bróm-2-(metoxi-karbonil)-tiofént az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet barna olaj formájában nyertük.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

21b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([2-(metoxi-karbonil)-4-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon

0,25 g (0,8 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,27 g (1,2 mmol) 4-bróm-2-(metoxi-karbonil)-tiofén 3,5 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,038 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst és 0,010 g (6 %) réz(I)-jodidot, majd a keveréket 30 percen keresztül 80-85 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez ammónium-klorid-oldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betö-

ményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:8 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként sárga, üvegszerű anyag formájában és 0,15 g mennyiségben (42 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(metoxi-karbonil)-4-tienil]-etinil]-1-ciklohexanont.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,90 (s, 3 H), 3,84 (s, 3H), 2,98 (dt, $J = 14,8$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,48 (széles d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,26 (dt, $J = 13,6$ Hz, $J = 4$ Hz, 2H), 1,9-2,0 (m, 6H), 1,6 (m, 2H).

Elementáranalízis $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ összegképletre:

számított (%): C 69,00; H 6,24;

talált (%): C 68,82; H 6,04.

22. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-karboxi-4-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,19 g (0,43 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(metoxi-karbonil)-4-tienil]-etinil]-1-ciklohexanon és 0,036 g (0,64 mmol) durván szétaprított kálium-hidroxid 2 ml tetrahidrofurán, 2 ml metanol és 0,4 ml víz elegyével készített oldatát argonatmoszféra alatt 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket 10 tömeg%-os sósavoldattal megsavanyítottuk, majd 5:95 térfogatarányú meta-

nol/metilén-diklorid oldószereleggyel háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 0,1:3:97 térfogatarányú ecetsav/metanol/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 0,18 g mennyiségben (95 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-karboxi-4-tienil)-etinil]-1-ciklohexanont.

Olvadáspont: 80-82 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{26}O_5S \cdot 0,25H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 67,78; H 6,03;

talált (%): C 67,72; H 6,02.

23. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-ciano-4-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

23a) 4-Bróm-2-ciano-tiofén

A 4-bróm-2-ciano-tiofént az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet halványrózsaszín, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 43-44 °C.

23b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-ciano-4-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon

0,25 g (0,8 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,15 g (0,8 mmol) 4-bróm-2-ciano-

-tiofén 5 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,038 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst és 0,008 g (6 %) réz(I)-jodidot, majd a keveréket 24 órán keresztül 85-90 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez vizet adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:8 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott nyers 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-ciano-4-tienil)-etinil]-1-ciklohexanont metilén-diklorid/hexán oldószerkelet alatt végzett eldörzsöléssel tovább tisztítottuk. Ennek eredményeként 0,08 g mennyiségben (24 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 112-113 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{25}NO_3S \cdot 0,375H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 70,44; H 6,09; N 3,29;

talált (%): C 70,38; H 5,94; N 3,20.

24. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-4-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása
24a) 2-Bróm-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofén

A 4-bróm-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofént az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd

anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 66-67 °C.

24b) cisz-4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{[2-(5-
-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-4-tienil]-etinil}-1-
-ciklohexanol

0,25 g (0,8 mmol) transz-4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanol (a vegyületet a jelen bejelentéssel azonos elsőbbségi és bejelentési nappal rendelkező, WO 96/19988. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő) és 0,20 g (0,8 mmol) 4-bróm-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofén 5 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,038 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, 0,009 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristály tri-fenil-foszfint, majd a keveréket 30 percen keresztül 70-75 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez 5 tömeg%-os sósavoldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,20 g mennyiségben (53 %-os kitermeléssel) nyertük a cisz-4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-4-tienil]-etinil}-1-ciklohexanolt.

Olvadáspont: 142-143 °C.

Elementáranalízis $C_{27}H_{30}N_2O_4S$ összegképletre:

számított (%): C 67,76; H 6,32; N 5,85;

talált (%): C 67,85; H 6,42; N 5,54.

24c 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-4-tienil]-etinil]-1-ciklohexanon

0,04 g (0,20 mmol) piridinium-klór-kromát és 1 ml metilén-diklorid szuszpenziójához argonatmoszféra alatt gyorsan hozzáadtuk 0,06 g (0,13 mmol) *cisz*-4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-4-tienil]-etinil]-1-ciklohexanol 2 ml metilén-dikloriddal készített oldatát, majd a keveréket egy órán keresztül kevertettük. Ezt követően 20 ml dietil-étert adtunk a reakciókeverékhez, majd 15 percen át folytattuk a keverést. A keveréket celiten szűrtük keresztül, majd a szűrletet betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 25:75 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként színtelen olaj formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-4-tienil]-etinil]-1-ciklohexanont. Az olajat metilén-diklorid/hexán oldószerkeletből kristályosítva fehér, szilárd anyag formájában és 0,033 g mennyiségben (53 %-os kitermeléssel) állítottuk elő a címvegyületet.

Elementáranalízis $C_{27}H_{28}N_2O_4S \cdot 1,0H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 65,57; H 6,11; N 5,66;

talált (%): C 65,46; H 5,74; N 5,60.

25. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([4-(metoxi-karbonil)-2-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

25a) 2-Bróm-4-(metoxi-karbonil)-tiofén

A 2-bróm-4-(metoxi-karbonil)-tiofént az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet barna olaj formájában nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

25b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([4-(metoxi-karbonil)-2-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon

0,35 g (1,12 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,25 g (1,13 mmol) 2-bróm-4-(metoxi-karbonil)-tiofén 5 ml trietil-aminnal készített oldathoz argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,044 g (4 %) tetra-kisz(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst, 0,011 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristály trifenil-foszfin, majd a keveréket 30 percen keresztül 80-85 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez vizet és 10 tömeg%-os sósavoldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:8 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként sárga, gumyszerű anyag formájában és 0,29 g mennyiségben (58 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([4-(metoxi-

-karbonil)-2-tienil]-etinil}-1-ciklohexanont.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,97 (dt, $J = 14,4$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,49 (széles d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 6H), 1,6 (m, 2H).

Elementáranalízis $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ összegképletre:

számított (%): C 69,00; H 6,24;

talált (%): C 68,75; H 6,46.

26. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-karboxi-2-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítás

0,12 g (0,427 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-(metoxi-karbonil)-2-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon és 0,045 g (0,81 mmol) durván szétaprított kálium-hidroxid 2,5 ml tetrahidrofurán, 2,5 ml metanol és 0,5 ml víz elegyével készített oldatát argonatmoszféra alatt három napon keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket 10 tömeg%-os sósavoldattal megsavanyítottuk, majd 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeleggyel háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 0,25:2,5:97,5 térfogatarányú ecetsav/metanol/metilén-diklorid oldószerkelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként szür-

késfehér hab formájában és 0,11 g mennyiségben (94 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-karboxi-2-tienil)-etinil]-1-ciklohexanont.

Olvadáspont: 75-76 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{26}O_5S \cdot 0,25H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 67,78; H 6,03;

talált (%): C 67,73; H 5,80.

27. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

27a) 2-Bróm-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofén

A 2-bróm-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofént az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 72-73 °C.

27b) *cisz*-4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil)-1-ciklohexanol

0,25 g (0,8 mmol) *transz*-4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanol (a vegyületet a jelen bejelentéssel azonos elsőbbségi és bejelentési nappal rendelkező, WO 96/19988. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő) és 0,20 g (0,8 mmol) 2-bróm-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-tiofén 5 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hoz-

záadtunk 0,038 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, 0,009 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristály tri-fenil-foszfint, majd a keveréket 30 percen keresztül 70-75 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez 5 tömeg%-os sósavoldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,20 g mennyiségben (53 %-os kitermeléssel) nyertük a *cisz*-4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil]-1-ciklohexanolt.

Olvadáspont: 142-143 °C.

Elementáranalízis $C_{27}H_{30}N_2O_4S \cdot 0,75H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 65,90; H 6,45; N 5,69;

talált (%): C 66,06; H 6,42; N 5,50.

27c 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil]-1-ciklohexanon

0,07 g (0,31 mmol) piridinium-klór-kromát és 1 ml metilén-diklorid szuszpenziójához szobahőmérsékleten, argonatmoszféra alatt gyorsan hozzáadtuk 0,10 g (0,21 mmol) *cisz*-4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil]-1-ciklohexanol 2 ml metilén-dikloriddal készített oldatát, majd a keveréket 30 percen keresztül kevertettük. Ezt követően 20 ml dietil-étert adtunk a reakciókeve-

rékhez, majd 30 percen át folytattuk a keverést. A keveréket celiten szűrtük keresztül, majd a szűrletet betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 25:75 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil]-1-ciklohexanont.

Elementáranalízis $C_{27}H_{28}N_2O_4S \cdot 0,25H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 67,41; H 5,97; N 5,82;

talált (%): C 67,43; H 5,87; N 5,80.

28. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(metil-szulfonil)-4-pirimidinil]-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

28a) 4-Jód-2-(metil-tio)-pirimidin

A 4-jód-2-(metil-tio)-pirimidint a következő helyen ismeretett eljárásnak megfelelően állítottuk elő: A. J. Majeed, Ø. Antonsen, T. Benneche, and K. Undheim, *TETRAHEDRON*, 45, 993-1006 (1989).

28b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(metil-tio)-4-pirimidinil]-etinil]-1-ciklohexanon

0,35 g (1,12 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil]-1-ciklohexanon és 0,56 g (2,4 mmol) 4-jód-2-(metil-tio)-pirimidin 5 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,051 g (4 %) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst és 0,014 g (6 %) réz(I)-jo-

didot, majd a keveréket 30 percen keresztül 85-90 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez ammónium-klorid-oldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 25:75 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként sárga, gyantaszerű anyag formájában és 0,35 g mennyiségben (72 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{[2-(metil-tio)-4-pirimidinil]-etinil}-1-ciklohexanon}.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,99 (dt, J = 14,7 Hz, J = 8,7 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,46 (széles d, J = 18,7 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 6H), 1,6 (m, 2H).

28c) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{[2-(metil-szulfonil)-4-pirimidinil]-etinil}-1-ciklohexanon}

0,35 g (0,81 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{[2-(metil-tio)-4-pirimidinil]-etinil}-1-ciklohexanon 5 ml kloroformmal készített oldatához -10 °C hőmérsékleten, argon-atmoszféra alatt 20 perc alatt, csppenként hozzáadtuk 0,31 g (1,78 mmol) 3-klór-perbenzoesav kloroformmal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán át -10 °C hőmérsékleten, majd egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően hozzáadtuk 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldatot, majd a

keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes kálium-karbonát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:99 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér hab formájában és 0,27 g mennyiségben (72 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(metil-szulfonil)-4-pirimidinil]-etinil]-1-ciklohexanont.

Olvadáspont: 60-64 °C.

A szulfoxid oxidálásával fehér hab formájában a címvegyületnek egy második sarzsát is előállítottuk.

Olvadáspont: 71-73 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{28}N_2O_5S \cdot 0,25H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 63,47; H 6,07; N 5,92;

talált (%): C 63,43; H 6,07; N 5,58.

29 példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-amino-4-pirimidinil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,26 g (0,56 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(metil-szulfonil)-4-pirimidinil]-etinil]-1-ciklohexanon 4 ml metanollal készített oldatába -78 °C hőmérsékleten 4 ml cseppfolyós ammóniát kondenzáltattunk, a nyomásálló lombikot lezártuk, majd a reakciókeveréket 2,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Lehűtés után az oldószert elpárologtattuk. A maradékot megismételt gyorskromatográfiával tisztít-

tottuk, amelynek során eluensként először 2:98 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet, másodszor pedig 4:6 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,18 g mennyiségben (73 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-amino-4-pirimidinil)-etinil]-1-ciklohexanont.

Olvadáspont: 68-70 °C.

Elementáranalízis $C_{24}H_{27}N_3O_3 \cdot 0,2H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 70,46; H 6,75; N 10,27;

talált (%): C 70,73; H 6,79; N 9,87.

30. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-metil-2-imidazolil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

30a) 1-Metil-2-jód-imidazolil

Az 1-metil-2-jód-imidazolilt az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 58-59 °C.

30b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-metil-2-imidazolil)-etinil]-1-ciklohexanon

0,50 g (1,6 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,35 g (1,6 mmol) 1-metil-2-jód-imidazolil 50 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,074 g (4 %) tetrakis(trifenil-

-foszfin)-palládium(0) reagenst, 0,018 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristály trifenil-foszfin, majd a keveréket egy órán keresztül 80-85 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez vizet adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A 0,16 g mennyiségben (26 %-os kitermeléssel) nyert szennyezett 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-metil-2-imidazolil)-etinil]-1-ciklohexanont egyesítettük egy második reakcióból 0,16 g mennyiségben (43 %-os kitermeléssel) nyert termékkel, majd gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:99 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. A megfelelő frakciók bepárlása után nyert maradékot metilén-diklorid/hexán oldószerkeletből átkristályosítottuk. Ennek eredményeként szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 0,12 g mennyiségben nyertük a tiszta 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-metil-2-imidazolil)-etinil]-1-ciklohexanont.

Olvadáspont: 137-138 °C.

Elementáranalízis $C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot 0,2H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 72,77; H 7,23; N 7,07;

talált (%): C 72,82; H 7,99; N 6,97.

31. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-imidazolil)- -etinil]-1-ciklohexanon előállítása

31a) 1-(terc-Butil-karbonil)-2-jód-imidazolil

Az 1-(terc-butil-karbonil)-2-jód-imidazolilt az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 77-78 °C.

31b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[1-(terc-butil-karbonil)-2-imidazolil]-etinil]-1-ciklohexanon

0,28 g (0,9 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,29 g (0,97 mmol) 1-(terc-butil-karbonil)-2-jód-imidazolil 5 ml trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,042 g (4 %) tetra-kisz(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst, 0,005 g (6 %) réz(I)-jodidot és egy kis kristály trifenil-foszfin, majd a keveréket egy órán keresztül 80-85 °C hőmérsékleten kevertetük. Ezt követően a reakciókeverékhez vizet adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:7 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként szintelen olaj formájában és 0,18 g mennyiségben (4 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[1-(terc-butil-karbonil)-2-imidazolil]-etinil]-1-

-ciklohexanont.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 6H), 1,6 (m, 11H).

31c) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-imidazolil)-etinil]-1-ciklohexanon

10 ml etil-acetáthoz hozzáadtunk 40 csepp telített etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot. Az így nyert oldatban feloldottunk 0,18 g (0,37 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[1-(terc-butyl-karbonil)-2-imidazolil]-etinil]-1-ciklohexanont, majd a reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szuszpenziót 0°C hőmérsékletre hűtöttük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,12 g mennyiségben (76 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-imidazolil)-etinil]-1-ciklohexanont.

Olvadáspont: $183-184^\circ\text{C}$.

Elementáranalízis $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 65,70; H 6,83; N 6,66;

talált (%): C 65,46; H 6,65; N 6,44.

32. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

32a) 4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil-jodid

Egy kisméretű lombikban argonatmoszféra alatt megolvasztottunk 6,5 g (74 mmol) etilén-karbonátot, ezt követően hozzáadtunk 0,400 g (1,82 mmol) 4-jód-fenolt és 1,26 g (9,1 mmol) elporított kálium-karbonátot, majd a reakciókeveréket 3 órán keresztül 90 °C hőmérsékleten kevertettük. A kálium-karbonát feleslegének elbontásához hideg, híg sósavoldatot adtunk a keverékhez, majd feleslegben vizes nátrium-hidroxid-oldatot adtunk lassan a keverékhez, amelyet ezt követően egy éjszakán át kevertettük. A szuszpenziót metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves fázist vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékként kapott fehér, szilárd anyagot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként metilén-dikloridot alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,128 g mennyiségben (27 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületnek megfelelő köztiterméket.

Olvadáspont: 76-77,5 °C.

32b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-etinil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán

0,059 g (0,22 mmol) 4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil-jodid és 0,080 g (0,22 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán 1 ml vízmentes piridinnel készített oldatát a 11. példában ismertetett eljárásnak megfelelően 0,013 g (0,010 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,0025 g (0,013 mmol) réz(I)-jodid és egy kristály trifenil-foszfin keverékével reagáltattuk. A nyers

terméket szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:99 → 2:98 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkelegyet alkalmaztunk. A megfelelő frakciók betöményítését követően viszkózus olaj formájában nyertük a címvegyületnek megfelelő köztiterméket.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,13 (d-d, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,81 (p, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,97 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,3-1,5 (m, 21H + H_2O).

32c) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(2-hidroxi-
-etoxi)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon

0,090 g (0,18 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-etinil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán 8 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát a 12. példa szerinti eljárásnak megfelelően 0,9 ml 3 M sósavoldattal reagáltattuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 40:60 → 50:50 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelegyet alkalmaztunk. A terméket 60 °C hőmérsékleten vákuum alatt szárítottuk, és így üvegszerű anyag formájában nyertük a címvegyületet.

Elementáranalízis $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 74,23; H 7,23;

talált (%): C 74,31; H 7,23.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,13 (d-d, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,80 (p, 1H),

4,11 (t, $J = 1,5$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (d-t, $J = 14,1$ Hz, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,47 (széles d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 2,4-1,5 (m, 19H + H_2O).

33. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil}}-1-ciklohexanon előállítás

33a) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil}}-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán

0,200 g (0,56 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexán és 0,147 g (0,56 mmol) metil-4-jód-benzoát 2,5 ml vízmentes trietil-aminnal készített oldatát az 1. példa 1d) lépés szerinti eljárásnak megfelelően 0,032 g (0,028 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,0064 g (0,034 mmol) réz(I)-jodid és egy kristály trifenil-foszfin keverékével reagáltattuk. A reakciókeveréket extraháltuk és az 1. példa 1d) lépés szerint kromatografáltuk. A megfelelő frakciók vákuum alatti betöményítését követően halványsárga olaj formájában és 0,25 g mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,12 (d-d, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,80 (p, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,00 (széles s, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,3-1,5 (m, 17H + H_2O).

33b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil}}-1-ciklohexanon

0,150 g (0,12 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil}-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán 7 ml tetrahidrofuránnal készített, kevertetett oldatát a 14. példa szerinti eljárásnak megfelelően 0,70 ml 3 M sósavoldattal reagáltattuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A oldószeret vákuum alatt eltávolítottuk. Ennek eredményeként gyantaszerű anyag formájában és 0,063 g mennyiségben (46 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Elementáranalízis $C_{28}H_{30}O_5 \cdot 0,10H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 75,01; H 6,79;

talált (%): C 74,97; H 6,87.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (d-d, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 (p, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (d-t, $J = 6,2$ Hz, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,50 (széles d, $J = 14,9$ Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,26 (d-t, $J = 2,8$ Hz, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,00-1,5 (m, 11H + H_2O).

34. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-[(4-karboxi-fenil)-etinil]-ciklohexán előállítása

0,146 g (0,326 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-{{[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil}-ciklohexán 5 ml vízmentes metanollal készített oldatát argon-

atmoszféra alatt a 13. példa szerinti eljárásnak megfelelően 0,46 ml (1,15 mmol) 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal reagáltattuk. A nyers savat szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 10:90:1 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid/hangyasav oldószerkeletet alkalmaztunk. A terméket tartalmazó frakciókat vízzel háromszor mostuk és vákuum alatt betöményítettük. A maradékot dietil-éterből kristályosítva fehér, szilárd anyag formájában és 0,077 g mennyiségben (55 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 170-171 °C.

Elementáranalízis $C_{27}H_{28}O_5$ összegképletre:

számított (%): C 74,98; H 6,53;

talált (%): C 74,78; H 6,54.

35. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[4-{{(piperidino-karbonil)-metoxi}-fenil}-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

35a) Metil-(4-jód-fenoxi)-acetát

0,50 g (2,27 mmol) 4-jód-fenol, 0,382 g (2,50 mmol) metil-bróm-acetát, 0,314 g (2,26 mmol) elporított kálium-karbonát és vízmentes aceton keverékét lezártuk, majd keverés közben 4 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten melegítettük. A lehűtött keveréket szűrtük, és a szűrletet vákuum alatt betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 40:60 → 50:50 térfogatarányú metilén-diklorid/-ciklohexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Az oldószer vákuum alatt végzett eltávolítása után fehér, szilárd anyag formájában

és 0,41 g mennyiségben (62 %-os kitermeléssel) nyertük a címben meghatározott intermediert.

Olvadáspont: 69-70 °C.

35b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[4-[[piperidino-
-karbonil)-metoxi]-fenil]-etinil]-1,1-(etilén-dioxi)-
-ciklohexán

0,150 g (0,42 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexán és 0,123 g (0,42 mmol) metil-(4-jód-fenoxi)-acetát 2 ml vízmentes piperidinnel készített oldatát a 11. példa szerinti eljárásnak megfelelően 80 °C hőmérsékleten, 1,5 órán keresztül 0,027 g (0,023 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,0048 g (0,025 mmol) réz(I)-jodid és egy kristály trifenil-foszfin keverékével reagáltattuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 50:50 → 75:25 térfogatarányú etil-acetát/petroléter oldószerkeveréket alkalmaztunk. A megfelelő frakciók vákuum alatti betöményítését követően viszkozus, sárga olaj formájában és 0,232 g mennyiségben (96 %-os kitermeléssel) nyertük a címben meghatározott intermediert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (p, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,3-1,5 (m, 32H + H₂O).

35c) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[4-[[piperidino-
-karbonil)-metoxi]-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon

0,232 g (0,40 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fe-

nil]-4-[4-[[piperidino-karbónil)-metoxi]-fenil]-etinil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán 9 ml tetrahidrofuránnal készített, kevertetett oldatát a 12. példa szerinti eljárásnak megfelelően 0,90 ml 3 M sósavoldattal reagáltattuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 50:50 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Az oldószert vákuum alatt eltávolítva gyantaszűrő anyag formájában és 0,127 g (59 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Elementáranalízis $C_{28}H_{30}O_5 \cdot 0,10H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 75,01; H 6,79;

talált (%): C 74,97; H 6,87.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,11 (d-d $J = 8,4$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 (p, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,03 (d-t, $J = 6,1$ Hz, $J = 14,3$ Hz, 2H), 2,47 (széles d, $J = 14,9$ Hz, 2H), 2,4-2,2 (m, 4H), 2,0-1,5 (m, 25H + H_2O).

36. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(karboxi-metoxi)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

36a) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-[(metoxi-karbonil)-metoxi]-fenil]-etinil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán

0,075 g (0,21 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fe-

nil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-etinil-ciklohexán és 0,060 g (0,21 mmol) metil-(4-jód-fenoxi)-acetát (a vegyületet a 35. példa 35a) lépése szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő) 2 ml vízmentes trietil-aminnal készített oldatát a 11. példa szerinti eljárásnak megfelelően 80 °C hőmérsékleten, 1,5 órán keresztül 0,018 g (0,016 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,004 g (0,021 mmol) réz(I)-jodid és egy kristály trifenil-foszfin keverékével reagáltattuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 40:60 → 50:50 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A megfelelő frakciók vákuum alatti betöményítését követően sötétvörös olaj formájában és 0,080 g mennyiségben (73 %-os kitermeléssel) nyertük a címben meghatározott intermediert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 9,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d-d, J = 1,9 Hz, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,80 (p, J = 3,8 Hz, 1H), 4,00 (széles s, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,3-1,5 (m, 17H + H₂O).

36b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(karboxi-metoxi)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon

0,232 g (0,40 mmol) 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-[(metoxi-karbonil)-metoxi]-fenil]-etinil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán 9 ml tetrahidrofuránnal készített, kevert oldatát a 12. példa szerinti eljárásnak megfelelően 0,90 ml 3 M sósavoldattal reagáltattuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként

50:50 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Az oldószert vákuum alatt eltávolítva gyantászerű anyag formájában és 0,127 g (59 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Elementáranalízis $C_{28}H_{30}O_5 \cdot 0,10H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 75,01; H 6,79;

talált (%): C 74,97; H 6,87.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (d-d, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 (p, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (d-t, $J = 6,2$ Hz, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,50 (széles d, $J = 14,9$ Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,26 (d-t, $J = 2,8$ Hz, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,00-1,5 (m, 11H + H_2O).

36. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-[(metoxi-karbonil)-metoxi]-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon előállítás

0,075 g (0,24 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,070 g (0,24 mmol) metil-(4-jód-fenoxi)-acetát (a vegyületet a 35. példa 35a) lépése szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő) 1,2 ml vízmentes trietil-aminnal készített oldatát argonatmoszféra alatt 75 °C hőmérsékleten, egy órán keresztül 0,012 g (0,010 mmol) tetra-kisz(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,0024 g (0,013 mmol) réz(I)-jodid és egy kis kristály trifenil-foszfin keverékével reagáltattuk. A reakciókeveréket vákuum alatt betöményí-

tettük, a maradékhoz hideg, híg sósavoldatot adtunk, majd a keveréket etil-acetáttal kétszer extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk. A szűrletet vákuum alatt betöményítettük, majd a nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 25:75 → 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelegyeket alkalmaztunk. A megfelelő frakciókat vákuum alatt betöményítettük, és így borostyánszínű gyanta formájában és 0,097 g mennyiségben (85 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Elementáranalízis $C_{29}H_{32}O_6$ összegképletre:

számított (%): C 73,09; H 6,77;

talált (%): C 72,91; H 6,78.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,11 (d-d, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,9$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,4$, 1H), 4,80 (p, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,02 (d-t, $J = 6,2$ Hz, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,46 (széles d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 2,4-1,5 (m, 16H + H_2O).

38. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{2-(metoxi-karbonil)-fenil}-etinil}-1-ciklohexanon előállítás

0,150 g (0,48 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,126 g (0,48 mmol) metil-2-jód-benzoát 2,4 ml trietil-aminnal készített oldatához argon-atmoszféra alatt hozzáadtunk 0,024 g (0,021 mmol) tetrakis-

(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, 0,0048 g (0,026 mmol) réz(I)-jodidot és egy kristály trifenil-foszfint, majd a keveréket 7 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük. A maradékot a 20. példában ismertetetteknek megfelelően kezeltük, majd szilikagélen kétszer kromatografáltuk, amelynek során eluensként először 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket, ezt követően pedig 2:98 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkeveréket alkalmaztunk. Az így nyert tisztított terméket dietil-éter/hexán oldószerkeverékből átkristályosítottuk, majd vákuum alatt 60 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeként fehér por formájában és 0,051 g mennyiségben (24 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 88,5-90 °C.

Elementáranalízis $C_{28}H_{30}O_5$ összegképletre:

számított (%): C 75,31; H 6,77;

talált (%): C 75,11; H 6,78.

39. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[3,5-bisz(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,075 g (0,24 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,107 g (0,33 mmol) dimetil-5-jód-izoftalát (Trans World Chemicals) 1,9 ml vízmentes trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,012 g (0,010 mmol) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, 0,0025 g (0,013 mmol) réz(I)-jodidot és egy kis

kristály trifenil-foszfint, majd a keveréket egy órán keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:99 → 2:98 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkeveréket alkalmaztunk. A megfelelő frakciókat vákuum alatt betöményítettük, majd a maradékot vákuum alatt 50 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeként cserszínű por formájában és 0,100 g mennyiségben (83 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 133,5-135 °C.

Elementáranalízis $C_{30}H_{33}O_7$ összegképletre:

számított (%): C 71,41; H 6,39;

talált (%): C 71,19; H 6,41.

40. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-klór-fenil)- -etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,075 g (0,24 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil]-1-ciklohexanon és 0,057 g (0,24 mmol) 1-jód-4-klór-benzol 1,7 ml vízmentes trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,012 g (0,010 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst, 0,0025 g (0,013 mmol) réz(I)-jodidot és egy kis kristály trifenil-foszfint, majd a keveréket egy órán keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük. A maradékhoz híg sósavoldatot adtunk, majd a keveréket etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egye-

sítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt betöményítettük. Az így nyert maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 0,05 → 1 % etil-acetátot tartalmazó 3:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A megfelelő frakciók bepárlása után a maradékot vákuum alatt 50 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeként fehér por formájában és 0,051 g mennyiségben (50 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 104-105 °C.

Elementáranalízis $C_{26}H_{27}ClO_3$ összegképletre:

számított (%): C 73,83; H 6,43;

talált (%): C 73,69; H 6,41.

41. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-etinil)-1-ciklohexanon előállítása

41a) 3-(3-Jód-fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

A 3-(3-jód-fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazolt az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 90-91 °C.

41b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-etinil)-1-ciklohexanon

0,200 g (0,64 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,201 g (0,70 mmol) 3-(3-jód-fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol 4,6 ml vízmentes trietil-amin-

nal készített oldatához argónatmoszféra alatt hozzáadtuk 0,032 g (0,0284 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,0067 g (0,035 mmol) réz(I)-jodid és egy kis kristály trifenil-foszfin keverékét, majd a reakciókeveréket 80 percen keresztül 75 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük, a maradékhoz hideg, híg sósavoldatot adtunk, majd az így nyert keveréket metilén-dikloriddal kétszer extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékként kapott nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 3 → 6 % etil-acetátot tartalmazó 4:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán oldószer-elegyeket alkalmaztunk. A tiszta frakciók vákuum alatt végzett bepárlása után a maradékot dietil-éterből átkristályosítottuk, majd vákuum alatt 60 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,235 g mennyiségben (78 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 122,5-123,5 °C.

Elementáranalízis $C_{29}H_{30}N_2O_4$ összegképletre:

számított (%): C 74,02; H 6,43; N 5,95;

talált (%): C 73,94; H 6,37; N 5,96.

42. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon előállítása

42a) 5-(3-Jód-fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

Az 5-(3-jód-fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazolt az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 102-103 °C.

42b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon

0,200 g (0,64 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,201 g (0,70 mmol) 5-(3-jód-fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol 4,6 ml vízmentes trietil-ammónium-nal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtuk 0,032 g (0,028 mmol) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagens, 0,0067 g (0,035 mmol) réz(I)-jodid és egy kis kristály trifenil-foszfín keverékét, majd a reakciókeveréket 60 percen keresztül 70 °C hőmérsékleten, majd 15 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük, a maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldatot hideg, híg sósavoldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt betöményítettük. A maradékként kapott nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 5 → 10 % etil-acetátot tartalmazó 1:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. A tiszta frakciók vákuum alatt végzett bepárlása után a maradékot dietil-éterből átkristályosítottuk, majd vákuum alatt 60 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeként szürkésfehér por formájában és 0,235 g mennyiségben (78 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 99-91 °C.

Elementáranalízis $C_{29}H_{30}N_2O_4$ összegképletre:

számított (%): C 74,02; H 6,43; N 5,95;

talált (%): C 73,77; H 6,53; N 5,78.

43. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3-ciano-fenil)- -etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,100 g (0,32 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,088 g (0,38 mmol) 3-jód-benzonitril 2,5 ml vízmentes trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtuk 0,016 g (0,013 mmol) tetra-kisz(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,0033 g (0,017 mmol) réz(I)-jodid és egy kis kristály trifenil-foszfin keverékét, a reakciókeveréket 15 percen át 75 °C hőmérsékleten, majd 15 órán keresztül környezeti hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldatot híg sósavoldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt betöményítettük. Az így nyert maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 3 % etil-acetátot tartalmazó 4:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A megfelelő frakciók bepárlása után a maradékot vákuum alatt 60 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,075 g mennyiségben (47 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 123,5-125,5 °C.

Elementáranalízis $C_{27}H_{27}NO_3$ összegképletre:

számított (%): C 78,42; H 6,58; N 3,39;

talált (%): C 78,13; H 6,67; N 3,40.

44. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3,5-diciano-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

44a) 3,5-Diciano-fenil-jodid

A 3,5-diciano-fenil-jodidot az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 145,5-146,5 °C.

44b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3,5-diciano-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon

0,150 g (0,48 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil]-1-ciklohexanon és 0,171 g (0,67 mmol) 3,5-diciano-fenil-jodid 7,5 ml vízmentes trietil-aminnal készített oldathoz argonatmoszféra alatt hozzáadtuk 0,024 g (0,021 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,005 g (0,026 mmol) réz(I)-jodid és egy kis kristály trifenil-foszfin keverékét, a reakciókeveréket 30 percen át 80 °C hőmérsékleten, majd 15 órán keresztül 25 °C-on kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldatot híg sósavoldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmen-

tes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt betöményítettük. Az így nyert maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 2 → 3 % etil-acetátot tartalmazó 9:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A megfelelő frakciók bepárlása után a maradékot vákuum alatt szárítottuk. Ennek eredményeként fehér por formájában és 0,177 g mennyiségben (84 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 147,5-148,5 °C.

Elementáranalízis $C_{28}H_{26}N_2O_3$ összegképletre:

számított (%): C 76,69; H 5,98; N 6,39;

talált (%): C 76,41; H 5,92; N 6,39.

45. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-hidroxi-fenil)- -etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,090 g (0,29 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,076 g (0,35 mmol) 3-jód-fenol 3 ml vízmentes trietil-aminnal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtuk 0,013 g (0,012 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,003 g (0,016 mmol) réz(I)-jodid és egy kis kristály trifenil-foszfin keverékét, majd a reakciókeveréket 40 percen keresztül 75 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldatot híg sósavoldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és

vákuum alatt betöményítettük. Az így nyert maradékot szilikagél-
len kromatografáltuk, amelynek során eluensként 4 → 7 % etil-
-acetátot tartalmazó 4:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán
oldószerkeletet alkalmaztunk. A megfelelő frakciók bepárlása
után a maradékot metanolból átkristályosítottuk. Ennek eredmé-
nyeként fehér por formájában és 0,035 g mennyiségben (30 %-os
kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 144-146 °C.

Elementáranalízis $C_{26}H_{28}O_4 \cdot 0,20H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 76,52; H 7,01;

talált (%): C 76,57; H 6,97.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d,
 $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,12 (d-d, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,86
(d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,22 (s, 1H),
4,80 (p, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (d-t, $J = 6,0$ Hz,
 $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,47 (széles d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 2,4-2,1 (m,
4H), 2,0-1,5 (m, 12H + H_2O).

46. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(5-metil-1,3,4-
-tiadiazol-2-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon előállítása

46a) 2-(3-Jód-fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol

A 2-(3-jód-fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazolt az ezen a terü-
leten jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai el-
járással állítottuk elő.

46b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(5-metil-
-1,3,4-tiadiazol-2-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon

0,100 g (0,32 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,097 g (0,32 mmol) 2-(3-jód-fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol 2,5 ml vízmentes trietil-ammal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtuk 0,016 g (0,013 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,0033 g (0,017 mmol) réz(I)-jodid és egy kis kristály trifenil-foszfin keverékét, a reakciókeveréket 60 percen keresztül 75 °C-on, majd 15 órán át 25 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük, a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és hideg, híg sósavoldat között, majd a szerves fázist szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 → 20:80 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkeveréket alkalmaztunk. A tiszta frakciók vákuum alatt végzett bepárlása után a maradékot vákuum alatt 60 °C hőmérsékleten szárítottuk, majd a rideg gyantát eldörzsöltük. Ennek eredményeként sárga por formájában és 0,128 g mennyiségben (79 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Elementáranalízis $C_{29}H_{30}N_2O_3S \cdot H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 69,02; H 6,39; N 5,55;

talált (%): C 68,91; H 6,21; N 5,35.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,88 (d-t, $J = 1,4$ Hz, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,58 (d-d, $J = 1,2$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz), 7,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (d-d, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,82 (p, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (d-t, $J = 6,1$ Hz, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,50 (széles d, $J = 14,9$

Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,27 (d-t, $J = 2,8$ Hz, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,00-1,5 (m, 12H + H₂O).

47. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenil}-etinil}-1-ciklohexanon előállítás

47a) 2-(3-Jód-fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

A 2-(3-jód-fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazolt az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard kémiai eljárással állítottuk elő. A címvegyületet fehér, szilárd anyag formájában nyertük.

Olvadáspont: 112,5-113,5 °C.

47b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenil}-etinil}-1-ciklohexanon

0,100 g (0,32 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil)-4-etinil-1-ciklohexanon és 0,0915 g (0,32 mmol) 5-(3-jód-fenil)-2-metil-1,3,4-oxadiazol 3,5 ml vízmentes trietil-ammal készített oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtuk 0,016 g (0,013 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 0,0033 g (0,017 mmol) réz(I)-jodid és egy kis kristály trifenil-foszfin keverékét, majd a reakciókeveréket 60 percen keresztül 75 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük, a maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldatot hideg, híg sósavoldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt betöményítettük. A maradékként kapott nyers terméket szilikagé-

len kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 10:90 → 20:80 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkelegyet alkalmaztunk. A tiszta frakciók vákuum alatt végzett bepárlása után a maradékot vákuum alatt 60 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeként fehér por formájában és 0,068 g mennyiségben (45 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 139-141 °C.

Elementáranalízis $C_{29}H_{30}N_2O_4 \cdot 0,33H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 73,09; H 6,49; N 5,88;

talált (%): C 73,07; H 6,35; N 5,79.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (d-t, $J = 1,4$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (d-d, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz), 7,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,14 (d-d, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,82 (p, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (d-t, $J = 6,1$ Hz, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,51 (széles d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,27 (d-t, $J = 2,8$ Hz, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,00-1,5 (m, 9H + H_2O).

48. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[2(E)-(3-ciano-fenil)-vinil]-1-ciklohexanon előállítás

48a) Dietil-(3-ciano-benzil)-foszfonát

0,500 g (2,95 mmol) trietil-foszfát és 0,609 g (2,95 mmol) 3-ciano-benzil-bromid keverékét argonatmoszféra alatt, keverés közben 140 °C hőmérsékleten 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő

alatt forraltuk. Ezt követően a képződött illékony anyagot vákuum alatt szobahőmérsékleten eltávolítottuk. Ennek eredményeként színtelen olaj formájában és 0,62 g mennyiségben (84 %-os kitermeléssel) nyertük a címben meghatározott intermediert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,7-7,5 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (p, J = 7,6 Hz, 4H), 3,17 (d, J = 21,8 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

48b) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[2(E)-(3-ciano-fenil)-vinil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán

0,54 g (2,13 mmol) dietil-(3-ciano-benzil)-foszfonát 7 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát argonatmoszféra alatt fecskendőn keresztül hozzáadtuk 0,237 g (2,11 mmol) kálium-terc-butoxid 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített, 0 °C hőmérsékletre hűtött oldatához. Az így nyert keverékhez cseppenként hozzáadtuk 0,38 g (1,06 mmol) 4-[(3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,1-(etilén-dioxi)-4-formil-ciklohexán 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 15 órán keresztül kevertettük. A reakciót vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk, majd a keveréket betöményítettük. A maradékot megosztottuk metilén-diklorid és vizes ammónium-klorid-oldat között, a szerves oldatokat egyesítettük, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuum alatt betöményítettük. Ennek eredményeként nyers gyanta formájában egy, a kívánt címvegyületből és a foszfonátészter feleslegéből álló keveréket nyertünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62-7,4 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s és d, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,75 (p, J = 4,4 Hz, 1H), 4,06 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 3,3 Hz, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,17 (d, J = 21,8 Hz, 0,3H), 2,35-1,5 (m, 20H + H_2O), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 1,3H).

48c) 4-[3-(Ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[2(E)-(3-ciano-fenil)-vinil]-1-ciklohexanon

0,58 g (1,06 mmol) nyers 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[2(E)-(3-ciano-fenil)-vinil]-1,1-(etilén-dioxi)-ciklohexán 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadtunk 2,3 ml 3 M sósavoldat elegyével készített oldatát argonatmoszféra alatt egy órán keresztül 75-80 °C hőmérsékleten melegítettük. Ezt követően további 13 ml sósavat adtunk a reakciókeverékhez, majd a keveréket újabb 15 percen át 75 °C hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket vákuum alatt betöményítettük, a maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldatot vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuum alatt betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:99 → 2:98 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkeveréket alkalmaztunk. Az így kapott nyers terméket dietil-éterből kristályosítottuk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,329 g mennyiségben (74 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 116-117 °C.

Elementáranalízis $C_{27}H_{29}NO_3 \cdot 1/6H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 77,48; H 7,06; N 3,35;

talált (%): C 77,63; H 6,94; N 3,33.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,97 (d-d, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,77 (p, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,6-1,5 (m, 18H + H_2O).

49. példa

A 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(acetil-amino)-5-pirimidinil]-etinil]-1-ciklohexanon előállítása

0,288 g (1,34 mmol) piridinium-klór-kromát és 4 ml vízmentes metilén-diklorid kevertetett szuszpenziójához argonatmoszféra alatt fecskendőn keresztül hozzáadtuk 0,20 g (0,445 mmol) *cisz*-4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[2-(acetil-amino)-5-pirimidinil]-etinil]-1-ciklohexanol (a vegyületet a jelen bejelentéssel azonos elsőbbségi és bejelentési nappal rendelkező, WO 96/19988. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő) 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát, majd a keveréket 2 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően 20 ml etil-acetátot adtunk a reakciókeverékhez, majd a keveréket szűrtük, és a kiszűrt csapadékot további 10 ml etil-acetáttal mostuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítettük, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként először 1:9 térfogat-

arányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkelegyet, majd a termék elúciójához 20:80 → 30:70 térfogatarányú etil-acetát/-metilén-diklorid oldószerkelegyeket alkalmaztunk. Ennek eredményeként szintelen fehér, szilárd anyag formájában és 0,033 g mennyiségben (5,5 %-os kitermeléssel) nyertük a 4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{2-(acetyl-amino)-5-pirimidinil}-etinil}-1-ciklohexanont.

Olvasáspont: 170-171 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,80 (p, J = 4,7, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (dt, J = 23 Hz, J = 8,8 Hz, 2H), 2,6-2,2 (m, 9H), 2,50 (s), 2,0-1,5 (m + H₂O).

50. példa

Az előbbi példákban ismertetett eljárásoknak megfelelően állíthatjuk elő a következő vegyületeket is:

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-fenil}-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-fenil}-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-3-il]-fenil}-etinil}-1-ciklohexanon; és

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{2-(acetyl-amino)-5-pirimidinil}-etinil}-1-ciklohexanon.

ALKALMAZÁSI PÉLDÁK

A. példa

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek gátló hatása humán monociták *in vitro* TNF termelésére

Az (I) és (II) általános képletű vegyületeknek a humán monociták TNF termelésére kifejtett gátló hatását a 0 411 754. számú európai szabadalmi bejelentésben és a WO 90/15534. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismerttetetteknek megfelelően határozhatjuk meg.

B. példa

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek esetén az *in vivo* TNF aktivitás meghatározásához két endotoxikus sokk modellt használtunk fel. Az ezekben a modellekben alkalmazott protokoll leírása a 0 411 754. számú európai szabadalmi bejelentésben és a WO 90/15534. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben található.

Az endotoxin injekció által indukált TNF szérumszintek csökkentésében az 1. példa szerinti vegyület pozitív *in vivo* választ eredményezett.

C. példa

A PDE izozimek izolálása

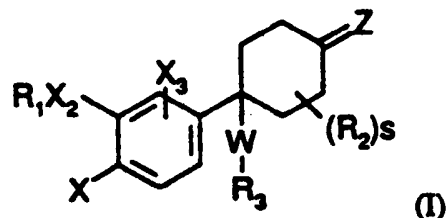
Az (I) és (II) általános képletű vegyületek foszfodiészteráz inhibitor aktivitását és szelektivitását egy öt különböző PDE izozimból álló sorozat alkalmazásával határozhatjuk meg. A

különböző izozimek forrásaként alkalmazott szövetek a következők: 1) PDE Ib, sertés aorta; 2) PDE Ic, tengerimalac szív; 3) PDE III, tengerimalac szív; 4) PDE IV humán monocita; és 5) PDE V (más néven PDE Ia), kutya trachealis. A PDE Ia-t, Ib-t, Ic-t és III-at standard kromatográfiás módszerekkel [Torphy and Cieslinski, MOL. PHARMACOL., 37, 206-214 (1990)] részlegesen tisztítottuk. A PDE IV-et egymást követő anioncserés, majd heparin-Sepharose kromatográfiával [Torphy et al., J. BIOL. CHEM., 267, 1798-1804 (1992)] kinetikus homogenitás eléréséig tisztítottuk.

A foszfodiészteráz aktivitást Torphy és Cieslinski módszerének [Torphy and Cieslinski, MOL. PHARMACOL., 37, 206-214 (1990)] megfelelően vizsgáltuk. Az előállítási példákban bemutatott (I) és (II) általános képletű vegyületek esetén a nanomoláris és mikromoláris tartományba eső pozitív IC₅₀ értékeket nyertünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület



— amelynek képletében

R_1 jelentése $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$, $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$, $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$ vagy $-(CR_4R_5)_r R_6$ általános képletű csoport, amelyekben az alkilcsoportok adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituáltak;

m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport;

R_6 jelentése hidrogénatom, metil-, hidroxicsoport, adott esetben halogénatómmal szubsztituált arilcsoport, adott esetben halogénatómmal szubsztituált aril-oxi- (1-3 szénatomos alkil)-csoport, indanil-, indenilcsoport, 7-11 szénatomos policikloalkil-csoport, tetrahydrofuril-, furil-, tetrahidropiranil-, piranil-, tetrahidrotienil-, tienil-, tetrahidrotiopiranil-, tiopiranilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport

és egy vagy két telítetlen kötést tartalmazó 4-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoportok vagy a heterociklusos csoportok adott esetben metilcsoporttal egy-háromszorosan és/vagy etil- vagy hidroxicssoporttal egyszeresen szubsztituáltak;

azzal a megkötéssel, hogy

- a) ha R_6 jelentése hidroxicssoport, akkor m értéke 2; vagy
- b) ha R_6 jelentése hidroxicssoport, akkor m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy
- c) ha R_6 jelentése 2-tetrahidropiranyl-, 2-tetrahidrotiopiranyl-, 2-tetrahidrofuril- vagy 2-tetrahidrotienilcsoport, akkor m értéke 1 vagy 2; vagy
- d) ha R_6 jelentése 2-tetrahidropiranyl-, 2-tetrahidrotiopiranyl-, 2-tetrahidrofuril- vagy 2-tetrahidrotienilcsoport, akkor r értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy
- e) ha n értéke 1, és m értéke 0, akkor a $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ általános képletű csoportban R_6 jelentése hidrogénatomtól eltérő;

X jelentése YR_2 általános képletű csoport, fluoratom, NR_4R_5 általános képletű csoport vagy formil-amino-csoport;

Y jelentése oxigénatom vagy $S(O)_{m'}$ általános képletű csoport;

m' értéke 0, 1 vagy 2;

X_2 jelentése oxigénatom vagy NR_8 általános képletű csoport;

X_3 jelentése hidrogénatom vagy azonos X jelentésével;

R_2 jelentése adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituált;

- tituált metil- vagy etilcsoport;
- s értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- R₃ jelentése COOR₁₄, C(O)NR₄R₁₄ vagy R₇ általános képletű csoport;
- W jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport; és
- Z jelentése oxigénatom, NR₇, NCR₄R₅ (2-6 szénatomos alkenil), NOR₁₄, NOR₁₅, NOCR₄R₅ (2-6 szénatomos alkenil), NNR₄R₁₄, NNR₄R₁₅ általános képletű csoport, NCN képletű csoport, NNR₈C(O)NR₈R₁₄, NNR₈C(S)NR₈R₁₄ általános képletű csoport; vagy
- Z= jelentése 2-(1,3-ditián), 2-(1,3-ditiolán), dimetil-tio-
-ketál, dietil-tio-ketál, 2-(1,3-dioxolán), 2-(1,3-oxatio-
lán), dimetil-ketál vagy dietil-ketál;
- R₇ jelentése -(CR₄R₅)_qR₁₂ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a -(CR₄R₅)_qR₁₂ általános képletű csoport vagy az 1-6 szénatomos alkilcsoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált, fluor-, bróm-, klóratom, nitrocsoport, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₈, -CO₂R₈, -O(CH₂)₂₋₄OR₈, -O(CH₂)_qR₈ általános képletű csoport, cianocsoport, -C(O)NR₁₀R₁₁, -O(CH₂)_qC(O)NR₁₀R₁₁, -O(CH₂)_qC(O)R₉, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)OR₉, -NR₁₀C(O)R₁₃, -C(NR₁₀)NR₁₀R₁₁, -C(NCN)NR₁₀R₁₁, -C(NCN)SR₉, -NR₁₀C(NCN)SR₉, -NR₁₀C(NCN)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)₂R₉, -S(O)_mR₉,

$-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$ vagy R_{13} általános képletű csoport;

q értéke 0, 1 vagy 2;

R_{12} jelentése azonos R_{13} jelentésével vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, pirimidil-, pirazolilcsoport, 1- vagy 2-imidazolilcsoport, pirrolil-, piperazinil-, piperidil-, morfolinil-, furilcsoport, 2- vagy 3-tienilcsoport, kinolil-, naftil- vagy fenilcsoport;

R_8 jelentése hidrogénatom vagy azonos R_9 jelentésével;

R_9 jelentése adott esetben 1-3 fluoratommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_{10} jelentése OR_8 vagy R_{11} általános képletű csoport;

R_{11} jelentése adott esetben 1-3 fluoratommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

ha R_{10} és R_{11} jelentése $NR_{10}R_{11}$ általános képletű csoport, a nitrogénatommal együtt egy 5-7 tagú, csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képezhet;

R_{13} jelentése egy adott esetben szubsztituált, a következők közül kiválasztott heteroarilcsoport:

oxazolidinil-, oxazolil-, tiazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, imidazolidinil-, tiazolidinil-, izoxazolil-, oxadiazolil- és tiadiazolilcsoport; és ahol az R_{13} az R_{12} -n vagy az R_{13} -on szubsztituált, a gyűrűk egy szénatomon keresztül kapcsolódnak, és valamennyi második R_{13} gyűrűs csoport adott esetben egy vagy két olyan 1-2 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, amelyekben a metilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált;

R_{14} jelentése hidrogénatom vagy azonos R_7 jelentésével; vagy

ha R_8 és R_{14} jelentése NR_8R_{14} általános képletű csoport, a nitrogénatommal együtt egy 5-7 tagú, csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képezhet;

azzal a megkötéssel, hogy

(f) R_7 nem jelent adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot —

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

R_1 jelentése ciklopropil-metil-, ciklopentil-, 3-hidroxi-ciklopentil-, metil- vagy difluor-metil-csoport;

X jelentése YR_2 általános képletű csoport;

- Y jelentése oxigénatom;
- X₂ jelentése oxigénatom;
- X₃ jelentése hidrogénatom;
- R₂ jelentése difluor-metil- vagy metilcsoport;
- W jelentése etinil- vagy 1,3-butadiinilcsoport;
- R₃ jelentése adott esetben szubsztituált pirimidinilcsoport;
- és
- Z jelentése oxigénatom vagy NR₇ általános képletű csoport.

3. Egy 2. igénypont igénypont szerinti vegyület a következők közül kiválasztva:

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([2-(metil-szulfonil)-4-pirimidinil]-etinil)-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-amino-4-pirimidinil)-etinil]-1-ciklohexanon; vagy

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-([2-(acetyl-amino)-5-pirimidinil]-etinil)-1-ciklohexanon.

4. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

R₁ jelentése ciklopropil-metil-, ciklopentil-, 3-hidroxi-ciklopentil-, metil- vagy difluor-metil-csoport;

X jelentése YR₂ általános képletű csoport;

Y jelentése oxigénatom;

X₂ jelentése oxigénatom;

X₃ jelentése hidrogénatom;

R₂ jelentése difluor-metil- vagy metilcsoport;

W jelentése etinil- vagy 1,3-butadiinilcsoport;

R₃ jelentése R₇, ahol

R₇ jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy he-

teroarilcsoport; és

Z jelentése oxigénatom.

5. Egy 2. igénypont igénypont szerinti vegyület a következők közül kiválasztva:

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-amino-fenil)-
-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(acetyl-
-amino)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[3-(acetyl-
-amino)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[3-(metoxi-
-karbonil)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3-karboxi-
-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3-amino-fenil)-
-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(4-piridil-
-etinil)-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(2-hidroxi-
-etoxi)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-(3-piridil-
-etinil)-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[4-(metoxi-
-karbonil)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-karboxi-
-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[4-[[piperidino-

-karbonil)-metoxi]-fenil}-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{4-(karboxi-
-metoxi)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{4-[(metoxi-
-karbonil)-metoxi]-fenil}-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{2-(metoxi-
-karbonil)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3,5-
-bisz(metoxi-karbonil)-fenil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-klór-fenil)-
-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{2-(metoxi-kar-
bonil)-5-tienil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3-ciano-fenil)-
-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(4-hidroxi-
-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[2(E)-(3-ciano-
-fenil)-vinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(3,5-diciano-
-fenil)-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-karboxi-5-
-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon-nátrium-só;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(2-ciano-5-
-tienil)-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{5-(5-metil-
-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil]-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-2-tienil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{2-(metoksi-karbonil)-4-tienil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{2-karboxi-4-tienil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{2-ciano-4-tienil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-4-tienil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{4-(metoksi-karbonil)-2-tienil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{4-karboxi-2-tienil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{1-metil-2-imidazolil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoksi-fenil]-4-{{2-imidazolil}-

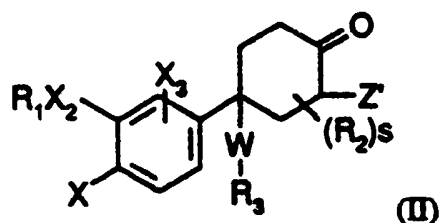
-etinil]-1-ciklohexanon-hidroklorid;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{2-(acetyl-
-amino)-5-pirimidinil]-etinil}-1-ciklohexanon;

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(5-metil-
-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon; vagy

4-[3-(ciklopentil-oxi)-4-metoxi-fenil]-4-{{3-(5-metil-
-1,3,4-tiadiazol-2-il)-fenil]-etinil}-1-ciklohexanon.

6. Egy (II) általános képletű vegyület



— amelynek képletében

R_1 jelentése $-(CR_4R_5)_nC(O)O(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$,
 $-(CR_4R_5)_nC(O)NR_4(CR_4R_5)_mR_6$ vagy $-(CR_4R_5)_rR_6$ általános kép-
 letű csoport, amelyekben az alkilcsoportok adott esetben
 egy vagy több fluoratómmal szubsztituáltak;

m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
 1-2 szénatomos alkilcsoport;

R_6 jelentése hidrogénatom, metil-, hidroxicssoport, adott
 esetben halogénatómmal szubsztituált arilcsoport,
 adott esetben halogénatómmal szubsztituált aril-oxi-

(1-3 szénatomos alkil)-csoport, indanil-, indenilcsoport, 7-11 szénatomos policikloalkilcsoport, tetrahidrofuril-, furil-, tetrahidropiranil-, piranil-, tetrahidrotienil-, tienil-, tetrahidrotiopiranil-, tiopiranilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és egy vagy két telítetlen kötést tartalmazó 4-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoportok vagy a heterociklusos csoportok adott esetben metilcsoporttal egy-háromszorosan és/vagy etil- vagy hidroxicssoporttal egyszeresen szubsztituáltak;

azzal a megkötéssel, hogy

- a) ha R_6 jelentése hidroxicssoport, akkor m értéke 2; vagy
- b) ha R_6 jelentése hidroxicssoport, akkor m értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy
- c) ha R_6 jelentése 2-tetrahidropiranil-, 2-tetrahidrotiopiranil-, 2-tetrahidrofuril- vagy 2-tetrahidrotienil-csoport, akkor m értéke 1 vagy 2; vagy
- d) ha R_6 jelentése 2-tetrahidropiranil-, 2-tetrahidrotiopiranil-, 2-tetrahidrofuril- vagy 2-tetrahidrotienilcsoport, akkor r értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6; vagy
- e) ha n értéke 1, és m értéke 0, akkor a $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ általános képletű csoportban R_6 jelentése hidrogénatomtól eltérő;

X jelentése YR_2 általános képletű csoport, fluoratom, NR_4R_5 általános képletű csoport vagy formil-amino-csoport;

Y jelentése oxigénatom vagy $S(O)_m$ általános képletű cso-

port;

m' értéke 0, 1 vagy 2;

X_2 jelentése oxigénatom vagy NR_8 általános képletű csoport;

X_3 jelentése hidrogénatom vagy azonos X jelentésével;

R_2 jelentése adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituált metil- vagy etilcsoport;

s értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R_3 jelentése $COOR_{14}$, $C(O)NR_4R_{14}$ vagy R_7 általános képletű csoport;

W jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport; és

Z' jelentése $C(Y')R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, $C(Y')NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$ általános képletű csoport, cianocsoport, $C(NOR_8)R_{14}$, $C(O)NR_8NR_8C(O)R_8$, $C(O)NR_8NR_{10}R_{14}$, $C(NOR_{14})R_8$, $C(NR_8)NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{14})NR_8R_8$, $C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $C(NCN)SR_9$ általános képletű csoport, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport, 1,2,3-triazol-4- vagy -5-il-csoport, 1,2,4-triazol-3- vagy -5-il-csoport, 5-tetrazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-csoport, 1,3,4-oxadiazol-2-il-csoport, 1,3,4-tiadiazol-2-il-csoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolidinilcsoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolidinilcsoport vagy 2-, 4- vagy 5-imidazolidinilcsoport, ahol valamennyi heterociklusos csoport adott esetben egy vagy több R_{14} általános képletű csoporttal szubsztituált;

Y' jelentése oxigén- vagy kénatom;

R_7 jelentése $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ általános képletű csoport vagy

1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ általános képletű csoport vagy az 1-6 szénatomos alkilcsoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált, fluor-, bróm-, klóratom, nitrocsoport, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-O(CH_2)_{2-4}OR_8$, $-O(CH_2)_qR_8$ általános képletű csoport, cianocsoport, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)R_9$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-S(O)_mR_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$ vagy R_{13} általános képletű csoport;

q értéke 0, 1 vagy 2;

R_{12} jelentése azonos R_{13} jelentésével vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, pirimidil-, pirazolilcsoport, 1- vagy 2-imidazolilcsoport, pirrolil-, piperazinil-, piperidil-, morfolinil-, furilcsoport, 2- vagy 3-tienilcsoport, kinolil-, naftil- vagy fenilcsoport;

R_8 jelentése hidrogénatom vagy azonos R_9 jelentésével;

R_9 jelentése adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_{10} jelentése OR_8 vagy R_{11} általános képletű cso-

- port;
- R_{11} jelentése adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy
- ha R_{10} és R_{11} jelentése $NR_{10}R_{11}$ általános képletű csoport, a nitrogénatómmal együtt egy 5-7 tagú, csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képezhet;
- R_{13} jelentése egy adott esetben szubsztituált, a következők közül kiválasztott heteroarilcsoport: oxazolidinil-, oxazolil-, tiazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, imidazolidinil-, tiazolidinil-, izoxazolil-, oxadiazolil- és tiadiazolilcsoport; és ahol az R_{13} az R_{12} -n vagy az R_{13} -on szubsztituált, a gyűrűk egy szénatomon keresztül kapcsolódnak, és valamennyi második R_{13} gyűrűs csoport adott esetben egy vagy két olyan 1-2 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, amelyekben a metilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált;
- R_{14} jelentése hidrogénatom vagy azonos R_7 jelentésével; vagy
- ha R_8 és R_{14} jelentése NR_8R_{14} általános képletű csoport, a nitrogénatómmal együtt egy 5-7 tagú, csak szénatomot tartalmazó gyűrűs csoportot vagy

egy 5-7 tagú, szénatomokat és legalább egy, az oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képezhet;

azzal a megkötéssel, hogy

(f) R_7 nem jelent adott esetben 1-3 fluoratommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot —

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói.

7. Egy 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben

R_1 jelentése ciklopropil-metil-, ciklopentil-, 3-hidroxi-ciklopentil-, metil- vagy difluor-metil-csoport;

X jelentése YR_2 általános képletű csoport;

Y jelentése oxigénatom;

X_2 jelentése oxigénatom;

X_3 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése difluor-metil- vagy metilcsoport;

W jelentése etinil- vagy 1,3-butadiinilcsoport;

R_3 jelentése R_7 , ahol

R_7 jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;

Z jelentése oxigénatom; és

Z' jelentése $COOR_{14}$ általános képletű csoport.

8. Egy 7. igénypont szerinti vegyület, amelyben

W jelentése 1,3-butadiinilcsoport; és

R_3 jelentése adott esetben szubsztituált 5-pirimidinilcsoport.

9. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy egy,

az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

10. Eljárás asztma kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelésre rászoruló emlősnek, például embernek beadjuk egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület hatásos mennyiségét.

A meghatalmazott:

+hoz nélkül

MR

Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-325