

99/95

70001

17952

Gyulladásos és immunrendellenességek kezelésére alkalmas
2,5-diaril-tetrahidrotiofének, -furánok és analóg származékok
CytoMed, Inc. Cambridge, MA, US

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya új (I) általános képletű vegyületek - ahol a képletben

Ar¹ jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport;

Ar² jelentése (c) vagy (d) általános képletű csoport;

X jelentése O, S, S(O), S(O)₂, CR⁹ vagy NR¹⁰; és amely csoportokban

W jelentése egymástól függetlenül, többek között

-AN(OM)C(O)N(R³)R⁴, -AN(R³)C(O)N(OM)R⁴,

-AN(OM)C(O)R⁴, -AC(O)N(OM)R⁴, -N(OM)C(O)N(R³)R⁴,

egy amido-hidroxi-karbamid-csoport, oxalkán-csoport,

tio-alkán-csoport vagy kinolil-metoxi-csoport,

n értéke 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

p értéke 0 vagy 1;

A jelentése többek között alkil-, alkenil-, alkinil-csoport vagy ezek halogénezett származékai,

M jelentése hidrogénatom, gyógyászatilag elfogadható

kation vagy metabolikusan hasítható távozó csoport;

Y jelentése egymástól függetlenül többek között

hidrogénatom vagy R¹⁻³, -OR³, R³S-, R³SO-csoport, vagy

heterociklusos csoport,

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül többek között hidrogén- vagy halogénatom, vagy rövidszénláncú alkilcsoport, halo-alkil-csoport,

R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül többek között ciklusos vagy aciklusos alkil-, alkenil-, alkinil- vagy arilcsoport,

R⁹ jelentése egymástól függetlenül többek között hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport,

R¹⁰ jelentése többek között -R³, -C(O)N(OR³)R³, vagy -OR³;

új (II) általános képletű vegyületek - ahol a képletben

Ar³ és Ar⁴ jelentése egymástól függetlenül (I) vagy (m) általános képletű csoport,

X jelentése O, S, S(O), S(O)₂ vagy NR¹⁰, és

m értéke 1, 2 vagy 3,

t értéke 1, 2, 3 vagy 4,

Z jelentése egymástól függetlenül W vagy Y -,

és az összes R csoport jelentése a fentiekben megadottakkal azonos, valamint

új (III) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

Ar⁵ jelentése (n) általános képletű csoport,

Ar⁶ jelentése (o) vagy (p) általános képletű csoport,

v értéke 0, 1 vagy 2; és

az összes Y, R csoport, t, m és n jelentése az 1. és 2.

igénypontban megadottakkal azonos,

Q jelentése többek között adott esetben helyettesített alkilcsoport vagy heterociklusos-alkil-csoport.

A fenti vegyületek, PAF receptor antagonisták és/vagy 5-lipoxigenáz enzim gátló aktivitásuk következtében, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagául szolgálnak.

kef. sz. : (I), (a), (b), (c), (d), (II), (l), (m) } az új
 (III), (n), (o), (p)

99/95

17953

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Gyulladássos és immunrendellenességek kezelésére alkalmas
2,5-diaril-tetrahidrotiofének, -furánok és analóg származékok
CytoMed, Inc. Cambridge, MA, US**

Feltalálók:

CAI Xiong,	Framingham, MA, US
HWANG San-Bao,	Wayland, MA, US
KILLIAN David,	Boston, MA, US
SHEN T.Y.,	Charlottesville, VA, US
HUSSOIN Sajjat,	Lexington, MA, US

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 07. 13.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/ US93/06575

Elsőbbségei: 1992. 07. 13. (07/912,788) US

1992. 08. 24. (07/933,991) US

1993. 05. 12. (08/062,391) US

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/01430

Aktaszám: 80832-6051-TEL/KmO

A találmány tárgya gyógyszerkészítmények és gyulladásos, valamint immun rendellenességek kezelésére szolgáló eljárás, ezen belül is a találmány tárgya olyan új vegyületek, amelyek a gyulladásos vagy immunválasz károsodások csökkentésére alkalmasak. A találmány szerinti vegyületek biológiai aktivitásukat PAF receptor antagonistaként fejtik ki, azáltal, hogy gátolják az 5-lipoxigenáz enzimet vagy azáltal, hogy kettős hatást fejtenek ki, azaz mind PAF receptor antagonistaként, mind 5-lipoxigenáz gátlóként hatnak.

A trombocita aktiváló tényező (platelet activating factor, PAF, 1-O-alkil-2-acetil-sn-glicerín-3-foszforil-kolin) potenciális foszfolipid gyulladás mediátor, melynek sokféle a biológiai hatása van. A PAF-ot kezdetben immunoglobulin E (IgE)-vel érzékenyített nyúl bazofiliák által kibocsátott vízoldható vegyületként azonosították. Manapság az is ismert, hogy a PAF-ot monociták, makrofágok, polimorf magvú leukociták (PMN), eozinofilek, neutrofilek, természetes ölü limfociták, trombociták és endoteliális sejtek is termelik és kibocsátják, csakúgy, mint a megfelelő immunológiai és nem-immunológiai stimuláció alatt vese- és szív-szövetek is [Hwang, "Specific receptors of platelet-activating factor, receptor heterogeneity, and signal transduction mechanisms", Journal of Lipid Mediators, 2, 123 (1990)]. A PAF nagyon kis koncentrációkban is már a trombociták aggregációját és degranulációját okozza. A PAF hatóképessége (10^{-12} - 10^{-9} mol/l-nél hatásos) a szövet szintje (pikomol) és rövid a plazma felezési ideje (2 - 4 perc) hasonló az egyéb lipid mediátorok, mint például tromboxán A_2 , prosztaglandinok és leukotriének megfelelő tulajdonságaihoz.

A PAF a sokféle sejtben és szövetben található sajátos PAF receptorokhoz kötődve a biológiai válaszokat mérsékli (mediálja). A PAF és analógjai szerkezet-hatás vizsgálata azt jelzi, hogy a PAF azon képessége, hogy ezekhez a receptorokhoz kötődjön, nagymértékben szerkezet- és sztereospecifikus. [Shen és munkatársai, "The Chemicals and Biological Properties of PAF Agonists, Antagonist and Biosynthetic Inhibitors", Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators, F. Snyder, Ed. Plenum Press, New York, NY 153 (1987)].

Míg a PAF alapvető biológiai válaszokat mediál, az is világos, hogy szerepet játszik a patológiás immun és gyulladásos válaszokban is. Számos publikált tanulmányban bizonyították a PAF részvételét a humán betegségekben, beleértve az artritist, az akut gyulladásokat, asztmát, endotoxikus sokkot, fájdalmat, pszoriázist, oftalmikus gyulladást, ischémiát, gasztrointesztinális fekélyt, miokardiális infarktust, gyulladásos bélbetegségeket, akut légzőszervi szindrómát. Állatkísérletekkel is demonstrálták, hogy bizonyos patológiás állapotokban PAF termelődik illetve mennyisége nő.

A PAF részvétele a patológiás, gyulladásos és immun állapotokban stimulálta azt az alapvető kutatási erőfeszítést, hogy azonosítsák a PAF receptor antagonistákat. 1983-ban egy foszfolipid analógról, amire CV-3988 [rac-3-(N-n-oktadecil-karbamoil-oxi-w-metoxi-propoxi)-2-tiazolio-etil-foszfát] azt közölték, hogy PAF receptor antagonista tulajdonságokkal rendelkezik [Terashita és munkatársai, Life Sciences, 32, 1975 (1983)]. Egy másik, ugyanezen a területen végzett korai munkában [Shen és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 672

(1985)] azt ismertették, hogy a kadsurenon egy neolignán származék, amit Piper futokadsura Sieb et Zucc-ból (kínai gyógynövény) izoláltak, receptor szinten a PAF hatásnak egy lehetséges, specifikus és kompetitív inhibitora. Hwang és munkatársai 1985-ben a transz-2,5-bisz(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán-ról (L-652 731) azt közölték, hogy gátolja a tríciummal jelzett kezelt PAF kötődését a PAF receptor helyekhez [Hwang és munkatársai, "Trans-2,5-bisz-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán", Journal of Biological Chemistry 260, 15639 (1985)]. Az L-652 731-ről úgy találták, hogy orálisan aktív, és patkányokban gátolja a bőr PAF-által indukált vaszkuláris átjárhatóságát 30 mg/kg testtömeg dózisban. A vegyületről úgy találták, hogy nincs hatással az 5-lipoxigenáz enzimre. Hwang és munkatársai azt is közölték, hogy a transz-L-652 731, ahol az arilcsoportok a 2- és 5-helyzetben a tetrahydrofurán gyűrű síkjának ellentétes oldalain helyezkednek el, körülbelül 1000-szer hatásosabb, mint a cisz-L-652 731, ahol a 2- és 5-aril szubsztituensek a tetrahydrofurán gyűrű síkjának ugyanazon az oldalán helyezkednek el.

1988-ban Hwang és munkatársai azt közölték, hogy az L-659 989 [transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-fenil-5-metil-szulfonil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán] orálisan aktív, hatásos kompetitív PAF receptor antagonist, amelynek egyensúlyi inhibíciós állandója 10-szer nagyobb, mint a transz-L-652 731-é [Hwang és munkatársai, J. Pharmacol. Exp. Ther. 246, 534 (1988)].

Biftu és munkatársai az US 4 996 203, 5 001 123 valamint a 4 539 332 szabadalmakban, valamint a 89202593.3, 90306235.4 és 90306234.7 számú európai szabadalmi bejelen-

tésekben azt ismertetik, hogy a 2,5-diaril-tetrahidrofuránok bizonyos osztálya PAF receptor antagonisták.

A leukotriének, hasonlóan a PAF-hoz, potenciális helyi mediátorok, amelyek fő szerepet játszanak a gyulladásos és allergiás válaszokban, beleértve az artritist, asztmát, pszoriázist és trombotikus betegségeket. A leukotriének egyes szénláncú eikozanoidok, amelyek az arachidonsav lipoxigenázok általi oxidációjával állíthatók elő. Az arachidonsav az 5-lipoxigenázzal oxidálva hidroperoxid-5-hidroperoxi-eikozatetraénsavvá (5-HPETE) oxidálódik, amely leukotrién A₄-gyé alakul, amit aztán leukotrién B₄, C₄, vagy D₄-gyé lehet átalakítani. Az anafilaxis lassan reagáló anyaga jelenleg úgy ismert, hogy leukotrién C₄, D₄ és E₄ elegye, amelyek mindegyike hatásos hörgőösszehúzó szer.

Széles körben folyik kutatómunka specifikus receptor antagonisták vagy leukotrién bioszintézis inhibitorok kifejlesztésére abból a célból, hogy megakadályozzák, illetve minimalizálják az említett vegyületek által kiváltott patogén gyulladásos válaszokat.

A leukotriének a PAF-fal egyidejűleg szabadulnak fel a leukocitákból, valószínűleg egy közös foszfolipid prekursorból, mint például 1-O-hexadecil-2-arachidonil-sn-glicero-foszfokolinból, és sejtes aktiválásra a PAF-fal együtt szinergikusan hatnak számos biológiai modellben. Manapság vált ismertté, hogy az L-652 731 tetrahidrotiofén-származéka, transz-2,5-bisz-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (L-653 150) potenciális PAF antagonisták, és az 5-lipoxigenáz mérsékelt inhibitora. Bizonyos 2,5-diaril-tetrahidrotiofénekről azt ismertették, hogy PAF antagonisták és leukotrién szintézis inhibitorok [Biftu és munka-

társai, Abstr. of 6th Int. Conf. on Prostaglandins and Related Compounds, June 3-6, 1986, Florence, Italy; US 4 757 084 (Biftu)].

A 90117171.0 és 901170171.0 számú európai szabadalmi bejelentésekben indol, benzofurán és benzotiofén lipoxigenáz inhibitor vegyületeket ismertetnek.

A PAF által és leukotriének által mediált patológias immun és gyulladásos válaszok rendkívül nagy száma miatt szükség van arra, hogy olyan új vegyületeket és készítményeket dolgozzunk ki, amelyek PAF receptor antagonistá hatással rendelkeznek, illetve gátolják az 5-lipoxigenáz enzimet.

Célul tűztük ki, hogy olyan új vegyületeket dolgozzunk ki, amelyek csökkentik a gyulladásos- vagy immunválasz folyamán káros oxigén gyökök képződéséhez vezető kemotaxist és a légzőszervi feszülést.

Célunk volt az is, hogy PAF vagy 5-lipoxigenáz termékek által mediált patológias immun, illetve gyulladásos betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményeket dolgozzunk ki.

Fentiekén kívül célunk volt az is, hogy PAF vagy 5-lipoxigenáz termékek által mediált patológias immun vagy gyulladásos betegségek kezelésére szolgáló eljárást dolgozzunk ki.

A találmány tárgya 2,5-diaril-tetrahidrotiofének, -tetrahidrofuránok és -pirrolidinek, 1,3-diaril-ciklopentánok és 2,4-diaril-tetrahidrotiofének, -tetrahidrofuránok és -pirrolidinek patológikus immun vagy gyulladásos rendellenességek kezelésére, amely vegyületek az (I), (II) és (III) általános képlettel jellemezhetők, ahol az (I) általános képletben

Ar¹ jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport;

Ar² jelentése (c) vagy (d) általános képletű csoport;

X jelentése O, S, S(O), S(O)₂, CR⁹ vagy NR¹⁰; és amely csoportokban

W jelentése egymástól függetlenül

(1) -AN(OM)C(O)N(R³)R⁴, -AN(R³)C(O)N(OM)R⁴,
 -AN(OM)C(O)R⁴, -AC(O)N(OM)R⁴, -N(OM)C(O)N(R³)R⁴,
 -N(R³)C(O)N(OM)R⁴, -N(OM)C(O)R⁴, -C(O)N(OM)R⁴,
 -OR⁶N(R⁵)R⁶-(C₅H₄N)R⁶R⁷, -OR⁶N(COR⁵)R⁶-
 -(C₅H₄N)R⁶R⁷, -OR⁶OC(O)N(COR⁵)R⁶-(C₅H₄N)R⁶R⁷,
 -OR⁶O(CO)N(CO₂R⁶)R⁶(C₅H₄N)R⁶R⁷, -A(C₅H₄N)R⁶R⁷,

vagy

-OR⁶N(CO₂R⁵)R⁶-(C₅H₄N)R⁶R⁷;

(2) egy következő képletű amido-hidroxi-karbamid-csoport:

-N(R¹⁹)C(O)C(R¹⁹)₂N(OM)C(O)NHR²⁰,
 -C(O)N(R¹⁹)C(R¹⁹)₂N(OM)C(O)NHR²⁰,
 -AN(R¹⁹)C(O)C(R¹⁹)₂N(OM)C(O)NHR²⁰,
 -AC(O)N(R¹⁹)C(R¹⁹)₂N(OM)C(O)NHR²⁰,
 -NHC(O)N(OM)C(R¹⁹)₂C(O)N(R¹⁹)₂; vagy
 -NHC(O)N(OM)C(R¹⁹)₂N(R¹⁹)C(O)R¹⁹;

(3) (e) általános képletű oxalkán-csoport, ahol n és m értéke egymástól függetlenül 1 - 4;

(4) (f) általános képletű tio-alkán-csoport, vagy

(5) (g) általános képletű kinolil-metoxi-csoport,

n értéke 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

p értéke 0 vagy 1;

A jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, alkaril-, aralkil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, halo-(rövidszénláncú alkenil)-, halo-(rövidszénláncú alkinil), -(1-10 szénatomos alkil)-



-oxi-(1-10 szénatomos alkil), -(1-10 szénatomos alkil)-tio-(1-10 szénatomos alkil), -N(R³)C(O)alkil, -N(R³)C(O)alkenil, -N(R³)C(O)alkinil, -N(R³)C(O)(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(O)(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(O)N(alkil), -N(R³)C(O)N(alkenil), -N(R³)C(O)N(alkinil), -N(R³)C(O)N(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(O)N(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(O₂)alkil, -N(R³)C(O₂)alkenil, -N(R³)C(O₂)alkinil, -N(R³)C(O₂)(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(O₂)(alkil)tio(alkil), -OC(O₂)alkil, -OC(O₂)alkenil, -OC(O₂)alkinil, -OC(O₂)(alkil)oxi(alkil), -OC(O₂)(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(S)alkil, -N(R³)C(S)alkenil, -N(R³)C(S)alkinil, -N(R³)C(S)(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(S)(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(S)N(alkil), -N(R³)C(S)N(alkenil), -N(R³)C(S)N(alkinil), -N(R³)C(S)N(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(S)N(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(S)S(alkil), -N(R³)C(S)S(alkenil), -N(R³)C(S)S(alkinil), -N(R³)C(S)S(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(S)S(alkil)tio(alkil), -SC(S)S(alkil), -SC(S)S(alkenil), -SC(S)S(alkinil), -SC(S)S(alkil)oxi(alkil), vagy -SC(S)S(alkil)tio(alkil);

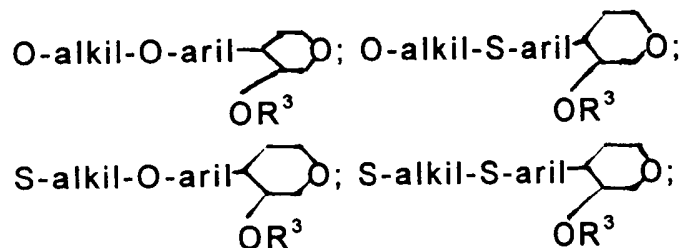
M jelentése hidrogénatom, gyógyászatilag elfogadható kation vagy metabolikusan hasítható távozó csoport;

Y jelentése egymástól függetlenül

(a) hidrogénatom;

(b) R¹⁻⁶, R⁸, R¹⁰, -OR³, -OR¹¹, -OR¹², R³S-, R⁵S-, R³SO-, R⁵SO-, R³SO₂-, R⁵SO₂-, CF₃O-, CF₃S-, CF₃SO-, -CF₃SO₂, -OCH₂-oxi-ciklopropil, -OCH₂C(O)OR³, -OCH₂OR³, -OCH₂C(O)R³, -OCH₂(3-8 szénatomos

cikloalkil), $-OCH_2CH(R^3)R^3$, $-OCH_2$ -ciklopropil, $-OCH_2$ -
 -aril, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, aril- CH_2-SO_2- ,
 $(R^3)_2CHCH_2SO_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, CF_3SO_2- , R^3R^4N- ,
 $-OCH_2CO_2R^3$, $-NR^3COR^3$, $-OCONH_2$, $-OCONR^3R^4$,
 $-CONH_2$, $-CONR^3R^4$, $-CR^3R^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, $-SONR^3R^4$,
 $-CH_3OCH_2NR^3R^6$, $-SNR^3R^4$, $-CO_2R^3$, $-NR^3R^4SO_2R^3$,
 $-NR^3R^4SOR^3$, $-COR^3$, $-CONR^3$, $-NO_2$, $-CN$,
 $-N(R^5)CONR^3R^4$, $-CH_2N(R^5)CONR^3R^4$, $-R^6NR^3R^4$,
 $-OR^6NR^3R^4$, $-O(O)CR^5$, $-O(O)CNR^3R^4$, $-OR^6$ ,
 $-SR^6NR^3R^4$, $-S(O)R^6NR^3R^4$, $-SO_2R^6NR^3R^4$,
 $-SO_2OR^6$ , $-SR^6OH$, $-S(O)R^6OH$, $-SO_2R^6OH$,
 $-OR^6OC(O)N(CO_2R^6)R^6$; O-alkil-N-(aril)-C(O)-
 -heterociklus;



(c) egy heterociklusos csoport, beleértve, de nem korlátozva a következő csoportokra: pirrolil-, furil-, pirdil-; 1,2,4-tia-diazolil-; pirimidil-, tienil-, izotiazolil-, imidazolil-, tetrazolil-, pirazinil-, pirimidil-, kinolil-, izokinolil-, benzotienil-, izobenzofuril-, pirazolil-, indolil-, purinil-, karbazolil-, benzimidazolil-, vagy izoxazolil-csoport, amely csoportok adott esetben Y jelentésénél

(b) alatt megadott csoportokkal helyettesítve lehetnek;

(d) (h) általános képletű csoport, ahol

X' jelentése halogénatom, mint például F, Cl, Br vagy

I; $-C(O)$ aril, CF_3 ; OR^3 ; $-NR^3C(O)R^3$; $-OC(O)NH_2$;

-CR³R³R⁴; -C(O)R³; -CH₂OR³; -CH₂CO₂R³;
 -CH₂OC(O)R³; R³CH(R³)CH₂SO₃; -NHCH₂COOR³;
 N⁺R³R³R⁴R⁷; -NR³SO₂R³; C(O)R³; NO₂; vagy CN;
 vagy (i), (j) vagy (k) általános képletű csoport,
 ahol

R¹³, R¹⁴ és R¹⁵ jelentése egymástól függetlenül
 BO-, ahol B jelentése -CH₂-oxa-ciklopropil,
 -CH₂OR³, -CH₂C(O)R³, -CH₂CH(R³)R³, -CH₂aril,
 -CH₂CH(OH)-CH₂OH; R³C(R³)₂CH₂SO₂; vagy
 R¹³-R¹⁴ vagy R¹⁴-R¹⁵ együtt egy hidat képez, mint
 például -OCHR²CHR²-S(O)_n, ahol n értéke
 0 - 3; vagy (h) általános képletű csoport, ahol
 X' jelentése halogénatom, -C(O)aril, -CF₃, vagy
 -OR³; -CH₂OR³; -CH₂CO₂R³; -CH₂C(O)R³;
 -NHCH₂COOR³; vagy -N⁺R³R³R⁴R⁷;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy
 rövidszénláncú alkilcsoport, különösen beleértve az 1 - 6
 szénatomos alkilcsoportot, mint például metil-, ciklopropil-
 -metil-, etil-, izopropil-, butil-, pentil- vagy hexilcsoportot,
 csakúgy mint a 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoportot, mint
 például ciklopentilcsoportot; halo-(rövidszénláncú alkil)-
 -csoport, különösen halo-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,
 mint például trifluor-metil-csoport; halogénatom, különösen
 fluoratom; -COOH; -CONR¹⁶R¹⁷ általános képletű csoport,
 ahol R¹⁶ és R¹⁷ jelentése egymástól függetlenül 1 - 6 szén-
 atomos alkilcsoport vagy hidrogénatom; -COOR³, rövid-
 szénláncú alkenilcsoport, különösen 2 - 6 szénatomos
 alkenilcsoport, mint például vinilcsoport, allilcsoport,
 CH₃CH=CH-CH₂-CH₂, és CH₃(CH₂)₃-CH=CH-; -C(O)R³;

$-\text{CH}_2\text{OR}^3$; rövidszénláncú alkinilcsoport, különösen 2 - 6 szénatomos alkinilcsoport, mint például $-\text{C}=\text{CH}$;

$-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^3$; $-\text{CH}_2\text{SR}^3$; $=\text{O}$; $-\text{OR}^3$; vagy $-\text{NR}^3\text{R}^4$;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, aralkil-, alkaril-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-10 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-tio-(1-10 szénatomos alkil)- vagy helyettesített 1 - 10 szénatomos alkilcsoport (ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxilcsoport vagy karbonilcsoport, amelyik az 1 - 10 szénatom bármelyikén helyezkedik el); vagy hidrogénatom;

R^5 jelentése rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, hidroxil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, halo-(rövidszénláncú alkenil)-, halo-(rövidszénláncú alkinil)-, aralkil- vagy arilcsoport vagy hidrogénatom;

R^6 jelentése rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, aralkil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, halo-(rövidszénláncú alkenil)-, halo-(rövidszénláncú alkinil)- vagy arilcsoport;

R^7 jelentése szerves vagy szervetlen anion;

R^8 jelentése halo-alkil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, halo-(rövidszénláncú alkenil)-, halo-(rövidszénláncú alkinil)-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, aralkil- vagy arilcsoport;

R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CH}_2\text{OR}^5$, $-\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{CH}_2\text{SR}^5$, $=\text{O}$, $=\text{NR}^5$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^7$, vagy $-\text{OR}^5$;

R^{10} jelentése $-\text{R}^3$, $-\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^3)\text{R}^3$, vagy $-\text{OR}^3$,

R^{11} jelentése 1 - 12 szénatomos alkilcsoport; helyettesített 1 - 12 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituensek a következők: hidroxil-, amino-, alkenil- vagy (rövidszénláncú alkoxi)-alkil-csoport; alkil-karbonil-alkil-, -alkil-amino-, -alkil-amino-(alkil- vagy dialkil)-, (rövidszénláncú alkil)- $(S(O)_m)$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2; imidazolil-(rövidszénláncú alkil)-, morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-, tiazolinil-(rövidszénláncú alkil)-, piperidinil-(rövidszénláncú alkil)-, imidazolil-karbonil-, morfolinil-karbonil-, morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-amino-karbonil-, N-pirril-piridinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; piridil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; hidroxil-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; triazolil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; triazolil-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; amidino-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; fenil- $S(O)_g$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3O)_d$ -fenil- $S(O)_g$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3R^3N)_d$ -fenil- $S(O)_g$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(CN)_d$ -fenil- $S(O)_g$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(halo)_d$ -fenil- $S(O)_g$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3COO)_d$ -fenil- $S(O)_g$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3OCO)_d$ -fenil- $S(O)_g$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3CO)_d$ -fenil- $S(O)_g$ -(rövidszénláncú alkil)-csoport; fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3O)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(CN)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(halo)_d$ -fenil-

-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3COO)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-, $(R^3OCO)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; vagy $(R^3CO)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol d értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, és g értéke 0, 1 vagy 2;

R^{12} jelentése alkilcsoport; helyettesített alkilcsoport, ahol a szubsztituensek hidroxilcsoport vagy aminocsoport lehet;

-(rövidszénláncú alkil)-O- R^{18} általános képletű csoport, ahol R^{18} jelentése $-PO_2(OH)^-M^+$ vagy $-PO_3(M^+)_2$, ahol M^+ jelentése egy gyógyászatilag elfogadható kation;

-C(O)(CH₂)₂CO₂⁻ M⁺, vagy -SO₃⁻M⁺; -(rövidszénláncú alkil)-karbonil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; -karboxi-(rövidszénláncú alkil)-csoport; -(rövidszénláncú alkil)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N,N-di(helyettesített)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport; ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül rövidszénláncú alkil-csoport; piridil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-Y-(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol Y jelentése tio- vagy aminocsoport; morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; pirrolidinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tiazolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; piperidinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; morfolinil-[hidroxil-(rövidszénláncú alkil)]-csoport; N-pirrolil-csoport; piperazinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N-szubsztituált-piperazinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol a szubsztituens rövidszénláncú alkilcsoport; triazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-(rövidszénláncú

alkil)-csoport; tetrazolil-amino-(rövidszénláncú alkil)-
 -csoport; vagy tiazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport;
 R^{19} jelentése H, rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú
 alkenilcsoport; és
 R^{20} jelentése H, halogénatom, rövidszénláncú alkoxi- vagy
 rövidszénláncú alkilcsoport;

a (II) általános képletben

Ar^3 és Ar^4 jelentése egymástól függetlenül (I) vagy (m) általános
 képletű csoport,

X jelentése O, S, S(O), S(O)₂ vagy NR¹⁰, és ahol

m értéke 1, 2 vagy 3,

t értéke 1, 2, 3 vagy 4,

Z jelentése egymástól függetlenül W vagy Y; és

a (III) általános képletben

Ar^5 jelentése (n) általános képletű csoport, ahol

Ar^6 jelentése (o) vagy (p) általános képletű csoport,

v értéke 0, 1 vagy 2;

Q jelentése helyettesített 1 - 12 szénatomos alkilcsoport,
 ahol a szubsztituensek a következők lehetnek: hidroxil-
 -, amino-, alkil-karbonil-alkil- vagy alkilcsoport;
 (rövidszénláncú alkil)-S(O)_m-(rövidszénláncú alkil)-
 -csoport, ahol m értéke 1 vagy 2; imidazolil-
 -(rövidszénláncú alkil)-, morfolinil-(rövidszénláncú
 alkil)-, tiazolinil-(rövidszénláncú alkil)-, piperidinil-
 -(rövidszénláncú alkil)-, imidazolil-karbonil-, morfolinil-
 -karbonil-, morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-amino-
 -karbonil-, N-pirrolil-piridinil-(rövidszénláncú alkil)-
 -csoport; piridil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport;
 morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; hidroxil-fenil-

-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; ciano-fenil-tio-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-tio-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; triazolil-tio-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; triazolil-fenil-tio-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-tio-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-fenil-tio-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; amino-fenil-tio-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; N,N-di(helyettesített)-
 -amino-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; ahol az
 amin szubsztituensek egymástól függetlenül rövidszén-
 láncú alkil-csoport; amidino-fenil-tio-(rövidszénláncú
 alkil)-csoport; fenil-szulfenil-(rövidszénláncú alkil)-
 -csoport; vagy fenil-szulfonil-(rövidszénláncú alkil)-
 -csoport; -(rövidszénláncú alkil)-O-R¹⁸; ahol R¹⁸ jelen-
 tése -PO₂(OH)-M⁺ vagy -PO₃(M⁺)₂, ahol M⁺ jelentése
 gyógyászatilag elfogadható kation; -C(O)(CH₂)₂CO₂-M⁺
 vagy -SO₃-M⁺; -(rövidszénláncú alkil)-karbonil-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; -karboxi-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; -(rövidszénláncú alkil)-
 -amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N,N-
 -di(helyettesített)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport,
 ahol az amincsoport szubsztituensei egymástól függet-
 lenül rövidszénláncú alkilcsoport; piridil-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-Y-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol Y jelentése tio-
 vagy aminocsoport; morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-
 -csoport; pirrolidinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport;
 tiazolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; piperidinil-

-(rövidszénláncú alkil)-csoport; morfolinil-[hidroxi-
 -(rövidszénláncú alkil)]-csoport; N-pirrolil-csoport;
 piperazinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N-
 -(helyettesített piperazinil)-(rövidszénláncú alkil)-
 -csoport, ahol az amin szubsztituens rövidszénláncú
 alkilcsoport; triazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport;
 tetrazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-
 -amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport; vagy tiazolil-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport.

Ezek a vegyületek általában csökkentik a gyulladósos vagy az immunválasz folyamán a kemotaxis és a légzőszervi feszítést, ami a polimorf nukleáris leukociták káros oxigén gyökeinek a képződéséhez vezet. A vegyületek ezt a biológiai aktivitásukat mint PAF receptor antagonisták fejtik ki, azáltal, hogy gátolják az 5-lipoxigenáz enzimet, vagy kettős aktivitást fejtenek ki, azaz mind PAF receptor antagonistaként, mind 5-lipoxigenáz inhibitoroként hatnak.

A találmány tárgya PAF vagy leukotriének által mediált betegségek kezelési eljárása is, amely eljárás során egy vagy több találmány szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját határos mennyiségben, adott esetben egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagban adagoljuk az oxigén gyökök képződésének a csökkentésére.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazni lehet kutató eszközként a PAF receptorok szerkezetének és helyének, valamint a leukotriének részvételével végbemenő biológiai folyamatok kutatásában.

A találmány szerinti vegyületek előállítását az 1-10. ábrán bemutatott reakcióvázlatokon mutatjuk be.

Az ábrák rövid ismertetése

1. ábrán illusztrált reakcióvázlaton a 3,4,5-trimetoxi-fenil-vinil-ke-ton (106. vegyület) előállítását mutatjuk be.

2. ábrán illusztrált reakcióvázlaton a transz-2-(3,4-dimetoxi-5-amino-etil-tiofenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (1. vegyület) és a transz-2-(3,4-dimetoxi-5-amino-etil-szulfonil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (2. vegyület) előállítását mutatjuk be.

A 3. ábrán a transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (122. vegyület), transz-2-(3,4-dimetoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (123. vegyület), és transz-2-(metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (124. vegyület) előállítását mutatjuk be.

A 4. ábrán a transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-benzil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (3. vegyület), transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (4. vegyület), transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-N,N-diallil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (5. vegyület), transz-2-(3,4-dimetoxi-5-benzil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (6. vegyület), transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-benzil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (7. vegyület), transz-2-(3,4-dimetoxi-5-hidroxi-etil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (8. vegyület), transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (9. vegyület),

transz-2-(3,4-dimetoxi-5-N,N-diállil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (10. vegyület), és transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-N,N-diállil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (11. vegyület), és cisz- és transz-2-[N'-hidroxil-N'-(szubsztituált)]-[2-propoxi-3-metoxi-5-{5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-(tetrahidrofurán vagy tetrahidrotiofén)}-fenil]-karbamid (12.-32. és 38-41. vegyületek előállítását mutatjuk be.

Az 5. ábrán a transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-hidroxil-ethyl-szulfonil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (38. vegyület) előállítását mutatjuk be.

A 6. ábrán a transz-2-{5-[N-hidroxil-N-(szubsztituált)-amino-karbonil]-amino-metil-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (33-37. vegyület) előállítását mutatjuk be.

A 7. ábrán az 1-(3-nitro-4-propoxi-5-metoxi-fenil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ciklopentán (143. vegyület), 1-(3-amino-4-propoxi-5-metoxi-fenil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ciklopentán (144. vegyület), és 2-(N'-hidroxil-N'-(szubsztituált)-N-{2-propoxi-3-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ciklopentán]}-fenil)-karbamid (145. vegyület) előállítását mutatjuk be.

A 8. ábrán a 2-[5-(N-hidroxil-N-metil-amino-karbonil)-amino(szubsztituált)-3-metoxi-4-propoxi]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ciklopentán (158. vegyület) előállítását mutatjuk be.

A 9. ábrán a 2-[5-(N-hidroxil-N-metil-amino-karbonil)-amino(szubsztituált)-3-metoxi-4-propoxi]-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (167. vegyület), és 2-[5-(N-hidroxil-N-

-metil-amino-karbonil)-amino(szubsztituált)-3-metoxi-4-propoxi]-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (168. vegyület) előállítását mutatjuk be.

A 10a. és a 10b. ábrán a transz-2-[5-(N'-metil-N'-hidroxid-ureidil-metil)-3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán előállítását mutatjuk be.

A találmány szerinti vegyületek részletes leírását és előállítását a következőkben ismertetjük

A. Vegyületek

Leírásunkban alkilcsoport alatt, hacsak másként nem jelezzük, telített egyenes, elágazó vagy ciklusos 1 - 10 szénatomos szénhidrogént értünk, mint például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, ciklopentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, ciklohexil-, 3-metil-pentil-, 2,2-dimetil-butil- és 2,3-dimetil-butil-csoport.

Leírásunkban rövidszénláncú alkilcsoport alatt, hacsak másként nem jelezzük, 1 - 6 szénatomos telített, egyenes, elágazó vagy ciklusos (ebben az esetben 5 - 6 szénatomos) szénhidrogéneket értünk, mint például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, ciklopentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, ciklohexil-, 3-metil-pentil-, 2,2-dimetil-butil- és 2,3-dimetil-butil-csoport.

Leírásunkban alkenilcsoport alatt, hacsak másként nem jelezzük, 2 - 10 szénatomos, egyenes, elágazó vagy ciklusos (ez esetben 5 - 6 szénatomos) szénhidrogént értünk, amelyben legalább egy kettőskötés van.

Leírásunkban rövidszénláncú alkenilcsoport alatt, hacsak másként nem jelezzük, 2 - 6 szénatomos alkenilcsoportot értünk, mint például vinil- és allilcsoport.

Leírásunkban (rövidszénláncú alkil)-amino-csoport alatt olyan aminocsoportot értünk, amely egy vagy két rövidszénláncú alkilcsoport szubsztituenszt tartalmaz.

Leírásunkban alkinilcsoport alatt, hacsak másként nem jelezzük, 2 - 10 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogént értünk, amely legalább egy hármaskötést tartalmaz.

Leírásunkban rövidszénláncú alkinilcsoport alatt, hacsak másként nem jelezzük, 2 - 6 szénatomos alkinilcsoportot értünk, mint például acetilenil- és propinilcsoport.

Leírásunkban arilcsoport alatt, hacsak másként nem jelezzük, fenil- vagy szubsztituált fenilcsoportot értünk, amely utóbbi esetben a szubsztituens halogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

Halo vagy halogénatom alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomot értünk.

Leírásunkban halo-alkil-, halo-alkenil- vagy halo-alkinil-csoport alatt olyan alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot értünk, amelyekben legalább egy hidrogénatom halogénatommal van helyettesítve.

Leírásunkban heterociklusos vagy heteroaromás kifejezés alatt olyan aromás csoportot értünk, amelyik legalább egy kén-, oxigén- vagy nitrogénatomot tartalmaz az aromás gyűrűben. Nem korlátozó jellegű példaként az ilyen csoportokra megemlítjük a pirrolil-, furil-, piridil-, 1,2,4-tia-diazolil-, pirimidil-, tienil-, izotiazolil-, imidazolil-, tetrazolil-, pirazinil-, pirimidil-, kinolil-,

izokinolil-, benzo-tienil-, izobenzofuril-, pirazolil-, indolil-, purinil-, karbazolil-, benzimidazolil- és izoxazolilcsoportot.

Leírásunkban aralkilcsoport alatt olyan arilcsoportot értünk, amelyek egy alkil szubsztituenst tartalmaz.

Leírásunkban alkarilcsoport alatt olyan alkilcsoportot értünk, amelyek aril szubsztituenst tartalmaz.

Leírásunkban szerves vagy szervetlen anion alatt olyan szerves vagy szervetlen csoportot értünk, amelyek negatív töltést hordoz, és amely csoportot egy só negatív részeként lehet alkalmazni.

Leírásunkban "gyógyászatiilag elfogadható kation" kifejezés alatt egy szerves vagy szervetlen csoportot értünk, amelyek pozitív töltést hordoz, és amelyet egy gyógyszerészeti szerrel, mint például egy só ellen-kationjával társítva lehet beadagolni. Gyógyászatiilag elfogadható kationok a technika állásában járatos szakemberek számára jól ismertek, és magukban foglalják például a nátrium-, kálium- és kvaterner amin kationokat.

Leírásunkban "metabolikusan hasítható távozó csoport" kifejezés alatt olyan csoportot értünk, amelyet a molekuláról, amelyhez csatlakozik, in vivo le lehet hasítani. Az ilyen csoportra példaként megemlítjük a szerves vagy szervetlen anionokat, a gyógyászatiilag elfogadható kationokat, acilcsoportot (mint például alkil-C(O), úgy mint acetil-, propionil- és butirilcsoportot), alkil-, foszfát-, szulfát- és szulfonátcsoporthoz.

Leírásunkban "enantiomerben dúsított készítmény vagy vegyület" kifejezés alatt olyan készítményt vagy vegyületet értünk, amely legalább 95 tömeg%-ban a vegyület egyik enantiomerjét tartalmazza.

Leírásunkban "PAF receptor antagonist" kifejezés alatt olyan vegyületet értünk, amely vegyület egy PAF receptorhoz kötődik 30 $\mu\text{mol/l}$ vagy ennél kisebb kötődési állandóval.

Leírásunkban 5-lipoxigenáz inhibitor alatt olyan vegyületet értünk, amely 30 $\mu\text{mol/l}$ vagy ennél kisebb koncentrációban egy összetört sejt rendszerben gátolja az enzimet.

Leírásunkban gyógyászatilag aktív származékon bármilyen olyan vegyületet értünk, amely a beadagolás után direkt vagy indirekt módon képes szolgáltatni a találmány szerinti vegyületeket.

A fentiekben definiált általános képletű 2,5-diaril-tetrahidrotiofének, -pirrolidinek és -tetrahydrofuránok, 1,3-diaril-ciklopentánok és 2,4-diaril-tetrahidrotiofének, -pirrolidinek és -tetrahydrofuránok PAF receptor antagonist hatást mutatnak, vagy gátolják az 5-lipoxigenáz enzimet, vagy kettős hatással rendelkeznek, és ily módon hatásosak PAF vagy 5-lipoxigenáz termékek által mediált immun és allergiás rendellenességekben szenvedő emberek kezelésében.

A találmány szerinti (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületekre nem korlátozó jelleggel a következő vegyületeket példaként soroljuk fel.

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületek:

A következő vegyületek cisz- és transz-izomerei:

N-alkil/aril-hidroxi-karbamidok:

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-metoxi-etoxi-fenil]-
-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-metoxi-tioetoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-hidroxi-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(N-nikotinoil-N-fenil-amino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(N-3-piridinium-karbonil- N-fenil-amino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán-propil-jodid,
- 2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(N-3-piridinium-karbonil- N-fenil-amino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán-propil-jodid,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(N-3-piridinium-karbonil- N-fenil-amino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán-etil-jodid,
- 2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(N-3-piridinium-karbonil- N-fenil-amino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán-etil-jodid,
- 2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-metoxi-etoxi-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-metil-tio-etoxi-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-p-hidroxi-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(N-nikotinoil-N-fenil-
-amino-etoxi)-3-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-p-ciano-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-p-ciano-fenil-tio-etoxi)-
-3-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-p-metoxi-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-p-metoxi-fenil-tio-
-etoxi)-3-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-terc-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-
-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-n-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-
-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-
-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-
-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-
-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-(5-hidroxi-ureidil-3-metoxi-4-propoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-
-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-
-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-izopropil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-szek-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-n-pentil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-oktil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-metoxi-etil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-decil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-n-pentil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

- 2-[5-(N'-hexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-[5-(N'-hidroxi-N'-oktil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-[5-(N'-hidroxi-N'-metoxi-etil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-[5-(N'-decil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-
-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-szulfonil-
-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-terc-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-terc-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-terc-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-szulfonil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-szulfonil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-szek-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-szek-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-n-pentil-ureidil)-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hexil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-oktil-ureidil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-metoxi-etil-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-decil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-oktil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(2-bróm-fenil-szulfonil-
-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil-metil)-4-(p-bróm-fenil-tio-
-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-oktil-ureidil-metil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-hidroxi-N'-izopropil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-
-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

2-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén.

Hármas kötésű hidroxamátok

2-{5-[1-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-propanoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-butanol-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-i-propanoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-ciklohexán-karbonil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-benzoil-N-hidroxil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-3-fenoxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-4-metoxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-3-benzoil-benzoil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-4-hidroxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-propanoil-amino)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-butanol-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-ciklohexán-karbonil-amino)-propin-3-il]-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-3-fenoxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-metoxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N-hidroxi-N-hidroxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán.

Hármas kötésű karbamidok:

2-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-n-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-terc-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-ciklopropil-metil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-allil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-hidroxi-etil-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-n-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-terc-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[1-(N'-ciklopropil-metil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-allil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán.

Kettős kötésű hidroxamátok: a tetrahidrofurán gyűrűnél cisz- és transz-izomerek

2-{5-[transz-1-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-propanoil-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-butanoil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-nikotinoil-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-fenil-acetil-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-3-fenoxi-benzoil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-3-klór-benzoil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-2,4-difluor-benzoil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-3,4-metilén-dioxi-benzoil-N-hidroxi-amino)-
-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahidrofurán,

és a megfelelő telített hidroxamátok, például

2-{5-[1-(N-3,4-metilén-dioxi-benzoil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-4-(p-
-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-propanoil-amino)-propén-3-il]-4-(p-
-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-butanoil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-4-(3,4-
-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-ciklohexán-karbonil-amino)-propén-
-3-il]-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-
-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-fenoxi-benzoil-amino)-propén-3-il]-
-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-
-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-metoxi-benzoil-amino)-propen-3-il]-
-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-
-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-hidroxi-benzoil-amino)-propen-3-il]-
-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-
-fenil)-tetrahidrofurán.

**Kettős kötésű karbamidok: a tetrahidrofurán gyűrűnél cisz-
és transz-izomerek**

2-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-propen-3-il]-3-metoxi-
-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-3-metoxi-
-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-propen-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-3-metoxi-
-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-propen-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-t-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-N-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-allil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-3-metoxi-
-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-metil-tio-etil-ureidil)-propen-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

és a megfelelő telített karbamidok, például

2-{5-[1-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-propil]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-
-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-
-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-
-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-n-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-
-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-
-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-terc-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-
-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-ciklopropil-metil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-allil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

2-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-hidroxi-etil-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán.

(II) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületek

A következő vegyületek cisz- és transz-izomerei

N-alkil/aryl-hidroxi-karbamidok:

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-metoxi-etoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-metil-tio-etoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-hidroxi-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-(N-nikotinoil-N-fenil-amino-etoxi)-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-{{N-(N-propil-3-piridinium-karbonil)}-N-fenil-amino-etoxi)-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán-jodid,

4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-{{N-(N-propil-3-piridinium-karbonil)}-N-fenil-amino-etoxi)-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán-jodid,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-{N-[N-etil-3-piridinium-karbonil]-N-fenil-amino-etoxi)-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán-jodid,

4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-{N-[N-etil-3-piridinium-karbonil]-N-fenil-amino-etoxi)-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán-jodid,

4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-metoxi-etoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-metil-tio-etoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-p-hidroxi-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-(N-nikotinoil-N-fenil-amino-etoxi)-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-p-ciano-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-p-ciano-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-p-metoxi-fenil-tio-etoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

- 4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-p-metoxi-fenil-tio-etoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 4-[5-(N'-terc-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrothiophen,
- 4-[5-(N'-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 4-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 4-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 4-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 4-[5-(N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrothiophen,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrothiophen,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrothiophen,
- 4-[5-(N'-szek-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrothiophen,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-propil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrothiophen,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-propil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-pentil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-pentil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-pentil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-n-hexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-n-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-oktil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-metoxi-etil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-n-decil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-pentil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 4-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 4-[5-(N'-n-hexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-oktil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-metoxi-etil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,

4-[5-(N'-n-decil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrotiofén,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-p-klór-fenil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-terc-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-terc-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-terc-butil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,
- 4-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-szek-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-szek-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-n-pentil-ureidil)-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-hexil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-oktil-ureidil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-metoxi-etil-ureidil)-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-decil-N'-hidroxi-ureidil)-4-(2,3,4,5-tetrafluor-fenil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-oktil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(2-bróm-fenil-szulfonil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil-metil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-oktil-ureidil-metil)-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil]-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(3-bróm-fenil-tio-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-
-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-
-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-[5-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-
-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

Hármas kötésű hidroxamátok:

4-{5-[1-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-propanoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-butanoil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-i-propanoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-ciklohexán-karbonil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-benzoil-N-hidroxil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-3-fenoxi-oxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-4-metoxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-3-benzoil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-4-hidroxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-propanoil-amino)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-butanoil-N-hidroxi-amino)-propin-3-il]-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-ciklohexán-karbonil-amino)-propin-3-il]-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-fenoxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-metoxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-hidroxi-benzoil-amino)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán.

Hármas kötésű karbamidok:

4-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-n-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-t-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-ciklopropil-metil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-allil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-hidroxi-etil-ureidil)-propin-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-n-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-terc-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-ciklopropil-metil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-allil-N'-hidroxi-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[1-(N'-hidroxi-N'-hidroxi-etil-ureidil)-propin-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán.

**Kettős kötésű hidroxamátok: a tetrahidrofurán gyűrűnél
cisz- és transz-izomerek**

4-{5-[transz-1-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-propanoil-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-butil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-nikotinoil-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-fenil-acetil-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-3-fenoxi-benzoil-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-3-klór-benzoil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-2,4-difluor-benzoil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-3,4-metilén-dioxi-benzoil-amino)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

és a megfelelő telített hidroxamátok, például

4-{5-[1-(N-hidroxi-N-3,4-metilén-dioxi-benzoil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-4-(p-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-propanoil-amino)-propén-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-butanol-N-hidroxi-amino)-propén-3-il]-4-(3,4-diklór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-ciklohexán-karbonil-amino)-propén-3-il]-4-(p-fluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-fenoxi-benzoil-amino)-propén-3-il]-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-metoxi-benzoil-amino)-propén-3-il]-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

4-{5-[transz-1-(N-hidroxi-N-hidroxi-benzoil-amino)-propén-3-il]-
-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-
-fenil)-tetrahydrofuran.

**Hármas kötésű karbamidok: a tetrahydrofuran gyűrűnél cisz-
és transz-izomerek**

4-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-propén-3-il]-3-metoxi-
-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-propén-3-il]-3-metoxi-
-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-propén-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propén-3-il]-3-metoxi-
-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-propén-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-t-butil-N'-hidroxi-ureidil)-propén-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-propén-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-allil-N'-hidroxi-ureidil)-propén-3-il]-3-metoxi-
-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-propén-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-metil-tio-etil-ureidil)-propén-3-il]-3-
-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-propén-3-il]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

és a megfelelő telített karbamidok, például

4-{5-[1-(N'-ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-propil]-3-metoxi-4-propoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-metil-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-etil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-propil-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-n-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-i-propil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-terc-butyl-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-benzil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil}-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-ciklopropil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-allil-N'-hidroxi-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

4-{5-[transz-1-(N'-hidroxi-N'-hidroxi-etil-ureidil)-propen-3-il]-4-(p-klór-fenil-tio-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

(III) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületek

A következő vegyületek cisz- és transz-izomerei:

2-(3-metoxi-4-metoxi-etoxi-5-N-metil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrotiofén,

2-(3-metoxi-4-metoxi-etoxi-5-N-etil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrotiofén,

2-(3-metoxi-4-metoxi-etoxi-5-N,N-dipropil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrotiofén,

2-(3-metoxi-4-metil-tio-etoxi-5-N-metil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

2-(4-p-hidroxi-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-5-N-metil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,

2-[3-metoxi-4-metoxi-etoxi-5-(1-pirrolidinil)-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrotiofén,

2-[3-metoxi-4-metoxi-etoxi-5-N,N-dietil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrotiofén,

- 2-[4-p-ciano-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-5-(1-pirrolidinil)-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-(3-metoxi-4-p-metoxi-fenil-tio-etoxi-5-N,N-dimetil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-(3-metoxi-4-p-ciano-fenil-tio-etoxi-5-N,N-dietil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-(4-p-hidroxi-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-5-N-metil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-(4-p-ciano-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-5-N,N-dimetil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-[3-(4-metoxi-4-p-metoxi-fenil-tio-etoxi-5-(4-morfolinil)-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-(3-metoxi-4-p-metoxi-fenil-tio-etoxi-5-N,N-dimetil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-(4-p-ciano-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-5-N-metil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-(4-p-ciano-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-5-N-metil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-[4-p-ciano-fenil-tio-etoxi-3-metoxi-5-(4-morfolinil)-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,
- 2-(3-metoxi-4-metoxi-etoxi-5-N,N-dibutil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-(3-metoxi-4-metil-tio-etoxi-5-N-metil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén,
- 2-(3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-N-metil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán,

- 2-(3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-N-etil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-(3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-N,N-dipropil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-(3-metoxi-4-p-bróm-fenil-tio-etoxi-5-N,N-dipropil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-[3-metoxi-4-(3,4-diklór-fenil)-tio-etoxi-5-N,N-dipropil-amino-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-(3-metoxi-4-p-fluor-fenil-tio-etoxi-5-N,N-dipropil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-[3-metoxi-4-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil-tio-etoxi)-5-N,N-dipropil-amino-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-[3-metoxi-4-(2-bróm-fenil-tio-etoxi)-5-N,N-dipropil-amino-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-[3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-(1-pirrolidinil)-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-(3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-N,N-dietyl-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-[3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-(4-morfolinil)-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran,
- 2-(3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-N,N-dibutil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran.

B. Sztereoekémia

A találmány szerinti 2,5-diaril-tetrahydrofuranok, -tetrahydrotiofének és -pirrolidinek, 1,3-ciklopentánok és 2,4-diaril-

-tetrahidrofuránok, -tetrahidrotiofének és pirrolidinek több sztereokémiai konfigurációban létezhetnek. A központi gyűrűben lévő 2- és 5-ös szénatom (vagy a (II) általános képletű vegyületekben a 2-es és 4-es szénatom) királis, tehát a központi gyűrű minimum egy diasztereomer párban létezik. Minden egyes diasztereomer egy sor enantiomerként fordulhat elő. Ha csupán a C_2 és C_5 (vagy a (II) általános képletű vegyületekben a C_2 és C_4) királis szénatomokat tekintjük, már ezek alapján is a vegyület négy enantiomer elegyének tekinthető.

Ha a központi gyűrűben a 3-as és 4-es szénatomon (vagy a (II) általános képletű vegyületekben a 3-as és 5-ös szénatomon) hidrogénatomtól eltérő szubsztituensek helyezkednek el, akkor a C_3 és C_4 szénatomok szintén királisok, és diasztereomer párként létezhetnek, azaz négy enantiomer elegyként.

A találmány szerinti hatóanyagokban az R csoportok is hasonlóképpen királis szénatomokat és ily módon optikailag aktív központokat is tartalmazhatnak.

Bizonyos esetekben úgy találtuk, hogy a biológiailag hatásos vegyület egy vagy több enantiomerje még hatásosabb, és talán kevésbé toxikus, mint a vegyület egyéb enantiomerjei. Az ilyen enantiomerekben gazdagított vegyületek gyakran előnyösebbek emberek számára gyógyászati adagolásra. Felismertük például, hogy a transz-2,5-diaril-tetrahidrotiofén és a transz-2,5-diaril-tetrahidrofurán sokkal hatásosabb PAF receptor antagonisták, mint ezek cisz ellenpárjai.

A technika állásában járatos szakember a találmány szerinti vegyületek enantiomerjeit könnyen szintetizálhatja és elválaszthatja királis reagensek és ismert eljárások alkalmazásával. Az izolált enantiomerek biológiai hatásosságát a leírásunkban is-

mertetett módszerekkel, vagy ismert módszerek alkalmazásával vizsgálhatjuk. Királis NMR eltolódási reagens, polarimetria vagy királis nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer alkalmazásával a vegyület valamely optikai izomerben történő dúsulását meg lehet határozni.

A rezolválás klasszikus módszerei, fizikai és kémiai technikák változatait foglalják magukban. Gyakran a legegyszerűbb és leghatásosabb technika az ismételt átkristályosítás. Az átkristályosítást a vegyületek előállításának bármelyik fázisában el lehet végezni, vagy a végső enantiomer termék esetében. Ha sikeres, ezt az egyszerű módszert választhatjuk.

Abban az esetben, ha a kívánt anyagot nem megfelelő optikai tisztasággal kapjuk az átkristályosítás folyamán, egyéb módszerekhez kell folyamodni. Így ha a vegyület bázikus, akkor királis savakat lehet alkalmazni, amelyekkel kialakított diasztereomer származékok alapvetően eltérő oldhatósági tulajdonságokkal rendelkezhetnek. Ilyen királis savakra példaként megemlítjük a következő savakat: almasav, mandulasav, dibenzoil-borkősav, 3-bróm-kámfor-8-szulfonsav, 10-kámfor-szulfonsav, és di(p-toluoil-borkősav). Hasonló módon egy szabad hidroxilcsoport acilezése egy királis savval szintén olyan diasztereomer származékok képződéséhez vezet, amelyek fizikai tulajdonságai alapvetően eltérnek, és ily módon lehetővé teszi az elválasztást. Enantiomeresen tiszta vagy enantiomerekben dúsított vegyületeket állíthatunk elő oly módon, hogy a racém elegyet királis elválasztásra alkalmas kromatográfiás oszlopon, beleértve a ciklodextrinnel összekötött oszlopokat, mint amelyet a Rainin Corporation forgalmaz, vezetjük át.

Különböző kémiai reagenseket és kísérleti eljárásokat fejlesztettek ki az utóbbi években, az enantiomerekre nézve tiszta, vagy enantiomerben dúsított termékek előállítására. Így például a 2,5-diaril-tetrahidrofuránok 2S,5S vagy 2R,5R enantiomerjeit Corey E.J. és munkatársai által a Tetrahedron Letters, 29, 2899 (1988) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő.

C. Az aktív vegyületek szintézise

A találmány szerinti 2,5-diaril-tetrahidrofuránokat és -tetrahidrotioféneket a technika állásából ismert eljárásokkal lehet előállítani, így például az US 4 539 332, 4 757 084, 4 996 084, 4 996 203 és 5 001 123, valamint a 90306234.7, 90306235.4 és 89202593.3 európai szabadalmi bejelentésekben ismertetett, illetve ezen eljárások ismeretében nyilvánvaló eljárásokkal.

Az 1,3-diaril-ciklopentánokat Graham és munkatársai által az 1,3-diaril-ciklopentánok: A New Class of Potent PAF Receptor Antagonists. 197th ACS National Meeting, Dallas, Texas, April 9-14, 1989, Division of Medicinal Chemistry, poster szám 25 (kivonat) irodalmi helyen ismertetett eljárással, vagy egyéb ismert módszerek szerint lehet előállítani.

A 2,5-diaril-pirrolidineket a technika állásából ismert eljárásokkal, így például Boekvall és munkatársai által a J. Org. Chem. 55, 826 (1990) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint lehet előállítani.

A 2,4-diaril-tetrahidrofuránokat és -tetrahidrotioféneket, valamint a 2,4-diaril-pirrolidineket az itt ismertetett módszerek adaptációjával lehet előállítani, vagy egyéb ismert módszerekkel.

A hidroxikarbamid-származékok előállítására egy általánosan ismert eljárást az A) reakcióvázlaton mutatunk be, ahol a képletekben R jelentése 2,5-diaril-tetrahidrotiofén, -tetrahidrofurán vagy -pirrolidin; 1,3-diaril-ciklopentán; vagy 2,4-diaril-tetrahidrotiofén, -tetrahidrofurán vagy -pirrolidin; egy kapcsolódó csoporttal vagy anélkül, és R' jelentése a fentiekben jellemzett csoport.

Ellentétes hidroxikarbamidok előállítására szolgáló általános eljárásváltozatot a B) reakcióvázlaton mutatunk be.

Hidroxámsavak általános előállítási eljárását a C) reakcióvázlaton mutatjuk be, míg az ellentétes hidroxámsavak általános előállítási eljárását a D) reakcióvázlaton mutatjuk be.

Amido-hidroxikarbamid-csoportok előállítására szolgáló általános eljárást az E) reakcióvázlaton mutatjuk be.

Oxalkánokat és tio-alkánokat Crawley és munkatársai, a J. Med. Chem. 35, 2600-2609 (1992) irodalmi helyen, és az F), G) H) és I) reakcióvázlatokon bemutatott eljárásokkal állíthatjuk elő, oly módon, hogy a kívánt csoportot Grignard reagenssé vagy lítiumsóvá alakítjuk, és ezt követően a megfelelő ciklusos ketonnal reagáltatjuk.

A kinolil-metoxi-csoportokat Musser és munkatársai által a J. Med. Chem. 35, 2501-2524 (1992) irodalmi helyen ismertették, és a J) reakcióvázlaton bemutatott eljárással állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek előállítását és a vegyületek jellemzőit az alábbi nem korlátozó jellegű példákon keresztül mutatjuk be.

1. példa

transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-amino-etil-tiofenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén előállítása (1. vegyület, 2. ábra)

N,N-Dibenzil-oxi-karbonil-cisztamin (101. vegyület, 1. ábra)

18 g (79,93 mmol) cisztamin-dikloridot feloldunk 180 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatban (14,4 g, 360 mmol). Az oldathoz 0 °C hőmérsékleten 29,72 g (174,21 mmol) benzil-klór-formiátot csepegtetünk. Csapadék képződik. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 10 órán át kevertetjük, majd ezután a csapadékot kiszűrjük, vízzel és metanollal mossuk, majd CHCl₃/CH₃OH elegyből átkristályosítjuk. 30,1 g (89,6 %) fehér színű kristályos szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 2,78 (t, 4H), 3,48 (q, 4H), 5,10 (s, 4H), 5,24 (széles s, 2H), 7,34 (s, 10H).

3,4-Dimetoxi-5-jód-benzaldehyd (102. vegyület, 1. ábra)

7 g (25,18 mmol) 5-jód-vvaniliint, 8,78 g (63,53 mmol) kálium-karbonátot és 6,43 g (45,30 mmol) jód-metánt 60 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 14 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután vízzel hígítjuk, majd dietil-éterrel extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A kapott szilárd anyagot hexán/etil-acetát (2:1) elegyből átkristályosítjuk. 6,28 g (85,4 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

**3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-tio-benzaldehid
(103. vegyület, 1. ábra)**

6,18 g (21,16 mmol) 3,4-dimetoxi-5-jód-beenzaldehidet, 11,55 g (181,74 mmol) rezet és 50 ml dimetil-formamidot tartalmazó reakcióelegyet 140 °C hőmérsékleten 2 órán át melegítünk, majd 14,19 g (33,78 mmol) N,N-dibenzil-oxi-karbonil-cisztamint adunk hozzá. Az oldatot 140 °C hőmérsékleten 40 órán át melegítjük, majd szűrjük, és a maradékot etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szűrletet bepároljuk, majd a maradék szilárd anyagot etil-acetátból és hexánból átkristályosítjuk. 7,05 g (88,5 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

**3-(N,N-Dimetil-amino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-propanon
(104. vegyület, 1. ábra)**

50 g (237,8 mmol) 3,4,5-trimetoxi-acetofenont, 9,75 g (304,7 mmol) paraformaldehidet, 26,42 g (324,0 mmol) dimetilamin-hidrokloridot és 5 ml koncentrált sósavat feloldunk 200 ml abszolút etanolban, majd az oldatot 10 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegybe ezután további 13,21 g (162,0 mmol) dimetilamin-hidrokloridot, 9,75 g (304,7 mmol) paraformaldehidet adunk, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával tovább forraljuk. 54 óra eltelte után (összes reakcióidő) a reakcióelegyhez 80 ml 10 tömeg%-os sósavoldatot és 500 ml vizet adunk, majd az oldatot dietil-éterrel extraháljuk. A savas, vizes réteg pH-értékét 10 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal 10-re állítjuk be. A lúgos oldatot etil-acetáttal extraháljuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük és vákuumban alkalmazásával bepároljuk. 57,5 g

(92 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olajos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 2,30 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,91 (s, 9H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H).

3-(N,N,N-Trimetil-amino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-propanon-jodid (105. vegyület, 1. ábra)

57 g (213,5 mmol) 3-(N,N-dimetil-amino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-propanont feloldunk 200 ml vízmentes dietil-éterben. Az oldathoz 57,6 g (405,7 mmol) metil-jodidot adunk. Azonnal fehér színű csapadék képződik. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 2 órán át kevertetjük. A terméket vízszugár szivattyú alkalmazásával szűrjük. 83,8 g (96 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

3,4,5-Trimetoxi-fenil-vinil-keton (106. vegyület, 1. ábra)

30 g (73,3 mmol) 3-(N,N,N-trimetil-amino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-propanon-jodidot és 16,0 g (115,9 mmol) kálium-karbonátot 500 ml acetonban szuszpendálunk. Az oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután szűrjük, bepároljuk. A kapott olajos anyagot gyorskromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 9,2 g (56,4 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,92 (s, 9H), 5,92 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,22 (s, 2H).

1-(3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-tiofenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-dion (107. vegyület, 2. ábra)

8,46 g (38,11 mmol) 3,4,5-trimetoxi-fenil-vinil-ke-ton, 7,05 g (18,8 mmol) 3,4-dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-tio-benzaldehydet, 2,0 g (7,41 mmol) 3-benzil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazólium-kloridot és 32 ml trimetil-amint tartalmazó reakcióelegyet 65 °C hőmérsékleten egy éjszakán át kevertetünk. A reakcióelegyet ezután vízzel hígítjuk, majd 10 tömeg%-os só-savoldattal megsavanyítjuk, és ezután kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget telített vizes nátrium-karbonát-oldattal mos-suk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A szűrés után vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos anyagot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 8,36 g (76,7 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,10 (t, 2H), 3,45 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 9H), 3,94 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 5,30 (bt, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,33 (s, 5H), 7,46 (d, 1H), 7,72 (d, 1H).

1-(3,4-Dimetoxi-fenil-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-tiofenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diol (109. vegyület, 2. ábra)

2,26 g (5,16 mmol) 1-(3,4-dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-tiofenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont feloldunk 23 ml tetrahidrofuránban, majd az oldatot 36 ml metanollal hígítjuk. Az oldathoz 264,9 mg (9,29 mmol) nátrium-bór-hidridet és 10 ml vizet tartalmazó oldatot csepegtetünk, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át kevertetjük. A re-

akcióelegyet ezután lehűtjük, vízzel hígítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. 2,21 g (97,6 %) diol-vegyületet kapunk.

2-(3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-tiofenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (111. vegyület, 2. ábra)

2,66 g (4,547 mmol) 1-(3,4-dimetoxi-fenil-5-N-benziloxi-karbonil-etil-tiofenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diolt és 2,6 g P_4S_{10} -et feloldunk 30 ml piridinben, majd az oldatot 90 °C hőmérsékleten 16 órán át melegítjük. Az oldószert vákuum desztillációval eltávolítjuk, és a maradékot 10 tömeg%-os sósav-oldattal megsavanyítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget 10 tömeg%-os sósav-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot szűrjük, és bepároljuk. Gumyszerű maradékot kapunk, amit flash-kromatográfiás módszerrel tisztítunk, eluensként hexán/etil-acetát (2:1) elegyet alkalmazva, majd nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel eluensként hexánt és etil-acetátot alkalmazva tisztítjuk.

transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-N-amino-etil-tiofenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (1. vegyület, 2. ábra)

Az 1. vegyületet 2-(3,4-dimetoxi-5-N-benziloxi-karbonil-etil-tiofenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofénből állítjuk elő kálium-hidroxiddal (5 molekvivalens) történő kezeléssel etilén-glikolban, 100 °C hőmérsékleten 24 órán át. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd szerves oldószerezrel extraháljuk. A szerves

réteget vízmentesítjük, bepároljuk. A szilárd anyagot kromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

2. Példa

transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-amino-etil-szulfonil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén előállítása (2. vegyület, 2. ábra)

1-(3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-dion (108. vegyület, 3. ábra)

5,98 g (9,68 mmol) magnézium-monoperoxi-ftálsavat (MMPP) és 15 ml vizet tartalmazó oldatot 3 g (5,16 mmol) 1-(3,4-dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-tiofenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont és 40 ml acetonitrilt tartalmazó oldathoz adjuk szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vizet adunk hozzá, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A szilárd maradékot etil-acetátból és hexánból átkristályosítjuk. 2,97 g (93,7 %) dion-vegyületet kapunk.

1-(3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diol (110. vegyület, 2. ábra)

2,87 g (4,68 mmol) 1-(3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont feloldunk 20 ml tetrahidrofuránban, majd az oldatot 32 ml metanollal hígítjuk. Az oldathoz 318,8 mg (8,43 mmol) nátrium-bór-hidridet és 9 ml vizet tartalmazó oldatot csepegtetünk, majd a

reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, vízzel hígítjuk, majd a vizes réteget diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. 2,86 g (99 %) diol-vegyületet kapunk.

transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-szulfonil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (112. vegyület, 2. ábra)

2,8 g (4,54 mmol) 1-(3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diolt feloldunk 25 ml piridinben majd az oldatot 2,82 g P₄S₁₀-zel kezeljük, majd ezután 90 °C hőmérsékleten 16 órán át melegítjük. Az oldószert vákuum desztillációval eltávolítjuk, majd a maradékot 10 tömeg%-os sósav-oldattal megsavanyítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget 10 tömeg%-os sósav-oldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott gumyszerű maradékot flash-kromatográfiás módszerrel, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva, majd nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel, eluensként hexánt és etil-acetátot alkalmazva tisztítjuk. 34 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,09 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,81 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,49 (bs, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,56 (d, 1H).

transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-amino-etil-szulfonil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (2. vegyület, 2. ábra)

32,6 mg (0,052 mmol) transz-2-(3,4-dimetoxi-5-N-benzil-oxi-karbonil-etil-szulfonil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofént 3 ml etanolban feloldunk. Az oldathoz 1,2 ml ciklohexént és 46,9 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium katalizátort adunk. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd a katalizátort kiszűrjük. A katalizátort etanollal mossuk, majd az egyesített szűrletet vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot flash-kromatográfiás módszerrel, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet, majd ezt követően kloroform/aceton (4:1) elegyet alkalmazva. 4,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,09 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,68 (t, 2H); 3,10 (bs, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,89 (s, 6H); 3,93 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 4,81 (m, 2H); 6,70 (s, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,50 (s, 1H).

3. példa

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-N-benzil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán előállítása (3. vegyület, 4. ábra)

3-Metoxi-4-propoxi-5-nitro-benzaldehyd (114. vegyület, 3. ábra)

6,09 g (152,3 mmol) nátrium-hidridet és 20 ml vízmentes dimetil-formamidot tartalmazó reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre hűtünk, majd 25 g (126,8 mmol) 5-nitro-fanillint és 41 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldatot csepegtetünk hozzá. 30

perc elteltével a reakcióelegybe 0 °C hőmérsékleten 25,87 g (152,0 mmol) propil-jodidot csepegtetünk. A beadagolás után a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd egy éjszakán át 70 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegybe ezután vizet adunk, majd az oldatot dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot 10 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük és ezután vákuum alkalmazásával bepároljuk. 19 g (62,7 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olajos anyag formájában.

1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-dion (116. vegyület, 3. ábra)

13,25 g (59,64 mmol) 3,4,5-trimetoxi-fenil-vinil-ketont, 11,95 g (50 mmol) 3-metoxi-4-propoxi-5-nitro-benzaldehydet, 5,36 g (19,91 mmol) 3-benzil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazólium-kloridot és 50 ml trietil-amint tartalmazó oldatot 60 °C hőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. A reakcióelegyet ezután vízzel hígítjuk, majd 10 tömeg%-os sósav-oldattal megsavanyítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradék sárga színű olajos anyagot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (2:1) elegyet alkalmazva. 9,59 g (41,6 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (t, 3H); 1,86 (m, 2H); 3,40 (d, 4H); 3,88 (s, 3H); 3,92 (s, 9H); 4,04 (t, 2H); 7,29 (s, 2H); 7,54 (d, 1H); 8,07 (d, 1H).

1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diol (118. vegyület, 3. ábra)

11,53 g (25 mmol) 1-(3-nmetoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont, 350 ml metanolt és 250 ml tetrahidrofuránt tartalmazó oldathoz 3,076 g (81,34 mmol) nátrium-bór-hidridet és 140 ml vizet tartalmazó oldatot csepegtetünk. A beadagolás után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük, majd vízzel hígítjuk és ezután diklórmetánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd bepároljuk. 11,53 g (99,24 %) cím szerinti vegyületet kapunk habos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (t, 3H); 1,80-1,95 (m, 6H); 3,80-3,98 (m, 12H); 4,1 (t, 2H); 4,72 (m, 2H); 6,6 (s, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,35 (s, 1H).

2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (119. vegyület, 3. ábra)

19,25 g (43,3 mmol) P_4S_{10} -et és 250 ml piridint tartalmazó szuszpenziót 120 °C hőmérsékleten, 75 percen át melegítünk. A szuszpenzióba ezután 4,65 g (10 mmol) 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diolt és 50 ml piridint tartalmazó oldatot adunk. A reakcióelegy hőmérsékletét 90 °C-ra csökkentjük, majd ezen a hőmérsékleten további 90 percen át kevertetjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, jeget és vizet adunk hozzá, majd diklórmetánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel, 5 tömeg%-os sósav-oldattal, vízzel, nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd telített vizes nátrium-kloriddal mossuk, ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd bepároljuk.

A cisz- és transz-vegyületek elegyét nagynyomású folyadék-kromatográfiás módszerrel, Water's prep Nova-Pak HR szilícium-dioxid töltet alkalmazásával [hexán/etil-acetát (9:1)] alkalmazásával. 300 mg (6,5 %) transz- és 250 mg (5,42 %) cisz-izomert kapunk. A transz-izomer $^1\text{H-NMR}$ spektruma: (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (t, 3H); 1,80-1,90 (m, 2H); 2,10-2,20 (m, 2H); 2,60-2,70 (m, 2H); 3,85-3,95 (m, 12H); 4,10 (t, 2H); 4,85 (m, 2H); 6,75 (s, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,45 (d, 1H). A cisz-izomer $^1\text{H-NMR}$ spektruma: (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (t, 3H); 1,80-1,90 (m, 2H); 2,10-2,20 (m, 2H); 2,60-2,70 (m, 2H); 3,85-3,95 (m, 12H); 4,10 (t, 2H); 4,70 (m, 2H); 6,75 (s, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,45 (d, 1H).

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán (122. vegyület, 3. ábra)

2,235 g (5 mmol) 2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt feloldunk 45 ml abszolút etanolban. Az oldathoz 0,5 g (5 mmol) kalcium-kloridot és 10 ml vizet tartalmazó oldatot adunk, majd ezt követően 7,5 g frissen aktivált cinkport. A reakcióelegyet 12 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd a szilárd anyagot vákuum szűréssel Celiten át eltávolítjuk. A szűrletet vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. 2,085 g (97,28 g) cím szerinti vegyületet kapunk, fehér színű habos anyag formájában.

transz-izomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (t, 3H); 1,80-1,90 (m, 2H); 2,00-2,15 (m, 2H); 2,50-2,60 (m, 2H); 3,80-3,97 (m, 12H); 4,10 (t, 2H); 5,20-5,35 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,75 (s, 2H).

A cisz-vegyületet hasonló módon kapjuk cisz-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-tetrahydrofurán kiindulási anyag alkalmazásával.

cisz-izomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (t, 3H); 1,80-1,90 (m, 2H); 2,00-2,15 (m, 2H); 2,50-2,60 (m, 2H); 3,80-3,97 (m, 12H); 4,10 (t, 2H); 5,10-5,20 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,765 (s, 2H).

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-benzil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán (3. vegyület, 4 ábra)

50 mg (0,12 mmol) transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt és 1,0 g kálium-karbonátot 2 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 205,1 mg (1,2 mmol) benzil-bromidot adunk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez ezután vizet adunk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát oldószer alkalmazásával (50,2 mg, 82,6 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (t, 3H); 1,83 (m, 4H); 2,32 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,90 (s, 6H); 3,91 (s, 3H); 4,05 (t, 2H); 4,28 (d, 2H); 4,67 (bs, 1H); 5,08 (m, 2H); 6,42 (s, 1H); 6,57 (s, 2H); 6,65 (s, 1H); 7,20 (m, 5H).

4. Példa

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran előállítása (4. vegyület, 4. ábra)

20 mg (0,048 mmol) transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt, 0,4 g kálium-karbonátot és 82,47 mg (0,48 mmol) 2-jód-etanolat 2 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óráig át kevertetjük, majd vizet adunk hozzá, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradék olajat oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (3:1) elegyet alkalmazva. 12,8 mg (57,9 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,02 (t, 3H); 1,79 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,33 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,83 (s, 6H); 3,90 (t, 2H); 5,18 (m, 2H); 6,40 (d, 2H); 6,61 (s, 2H).

5. Példa

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-N,N-diallil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran előállítása (5. vegyület, 4. ábra)

20 mg (0,048 mmol) transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt, 0,4 g kálium-karbonátot és 80,56 mg (0,48 mmol) 2-allil-jodidot 10 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 óráig át kevertetjük, majd vízzel hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-

-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (4:1) elegyet alkalmazva. 5,1 mg (21,4 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,02 (t, 3H); 1,79 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 6H); 3,89 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,90 (m, 2H); 5,10-5,20 (m, 6H); 5,80 (m, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,63 (s, 2H); 6,63 (s, 1H).

6. Példa

transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-N-benzil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén előállítása (6. vegyület, 4. ábra)

3,4-Dimetoxi-5-nitro-benzaldehyd (113. vegyület, 3. ábra)

4,87 g (121,7 mmol) nátrium-hidridet és 18 ml vízmentes dimetil-formamidot tartalmazó szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre lehütünk, majd 20 g (101,4 mmol) 5-nitro-vanillint és 30 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldatot csepegtetünk hozzá. 30 perc eltelte után a reakcióelegybe 43,18 g (304,2 mmol) metil-jodidot csepegtetünk 0 °C hőmérsékleten. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd egy éjszakán át kevertetjük. A reakcióelegybe vizet adunk, és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves réteget 10 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, és bepároljuk. 8,7 g (40,7 %) cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag formájában.

**1-(3,4-Dimetoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-1,4-bután-dion (115. vegyület, 3. ábra)**

7,12 g (32,08 mmol) 3,4,5-trimetoxi-fenil-vinil-ke-tonból, 5,64 g (26,73 mmol) 3,4-dimetoxi-5-nitro-benzaldehidből, 2,79 g (10,69 mmol) 3-benzil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazólium-kloridból és 28 ml trietil-aminből frissen készített elegyet 65 °C hőmérsékleten egy éjszakán át kevertetünk. A reakcióelegyet ezután vízzel hígítjuk, majd 10 tömeg%-os sósav-oldattal megsavanyítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, és bepároljuk. Az olajos maradékot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 4,71 g (40,7 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

**1-(3,4-Dimetoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-1,4-bután-diol (117. vegyület, 3. ábra)**

4,65 g (10,74 mmol) 1-(3,4-Dimetoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont feloldunk 40 ml tetrahidrofuránban, majd az oldatot 75 ml metanollal hígítjuk. Az oldatban 0,73 g (19,33 mmol) nátrium-bór-hidridet és 20 ml vizet tartalmazó oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át kevertetjük, majd lehűtjük, és vízzel hígítjuk. A vizes réteget diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. 4,61 g (98,3 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

**2-(3,4-Dimetoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
-tetrahidrotiofén (120. vegyület, 3. ábra)**

4,61 g (10,55 mmol) 1-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diolt és 6,57 g P_4S_{10} -et 60 ml piridinben szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 90 °C hőmérsékleten 16 órán át melegítjük. Az oldószert vákuum desztillációval eltávolítjuk. A maradékot 10 tömeg%-os sósav-oldattal megsavanyítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget 10 tömeg%-os sósav-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd evaporáljuk. Gumyszerű maradékot kapunk, amit flash oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítunk, eluensként hexán/etil-acetát (3:1) elegyet alkalmazva. 335,6 mg (7,3 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,08 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,90 (s, 6H); 3,95 (s, 3H); 3,98 (s, 6H); 4,81 (m, 2H); 6,70 (s, 2H); 7,22 (d, 1H); 7,44 (d, 1H).

transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (123. vegyület, 3. ábra)

0,3 g (0,69 mmol) transz-2-(3,4-dimetoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofént 10 ml etanolban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 72,63 mg (0,65 mmol) kalciumkloridot és 2 ml vizet tartalmazó oldatot, majd ezt követően 1,01 g fém cinket adunk. A kapott szuszpenziót 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd szűrjük, és a maradékot etanollal mossuk. Az egyesített szűrletet 10 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton

vízmentesítjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A kapott olajos maradékot flash oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 30 mg (10,8 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,10 (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,89 (s, 6H); 4,80 (m, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,51 (d, 1H); 6,70 (s, 2H).

transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-benzil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (6. vegyület, 4. ábra)

10 mg (0,025 mmol) transz-2-(3,4-dimetoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofuránt és 0,2 g kálium-karbonátot 1 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk. Az oldathoz 42,23 mg (0,25 mmol) benzil-bromidot adunk. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át kevertetjük, majd vízzel hígítjuk és ezután diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (3:1) elegyet alkalmazva.

7. Példa

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-benzil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén előállítása (7. vegyület, 4. ábra)

3-metoxi-4-propoxi-5-nitro-benzaldehydet (114. vegyület, 4. ábra), 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont (116. vegyület, 4. ábra) és 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diol

(118. vegyület, 4. ábra) a 3. példában ismertetett módon állítjuk elő.

2-(3-metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (121. vegyület, 3. ábra)

A 121. vegyületet a 120. vegyülethez hasonló módon, a 6. példában ismertetett eljárással állítjuk elő, kiindulási anyagként 118. vegyületet alkalmazva.

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (124. vegyület, 3. ábra)

A 124. vegyületet a 123. vegyülethez hasonló módon, a 6. példában ismertetett eljárással állítjuk elő, kiindulási anyagként 121. vegyületet alkalmazva.

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-benzil-amino-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (7. vegyület, 4. ábra)

10 mg (0,023 mmol) transz-1-(3-metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofént és 0,2 g kálium-karbonátot 1 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 39,50 mg (0,23 mmol) benzil-bromidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át kevertetjük, majd vízzel hígítjuk és ezután diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot oszlop-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (3:1) elegyet alkalmazva.

8. példa

**transz-2-(3,4-Dimetoxi-5,5-N,N-dihidroxi-etil-amino-
-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén előállítás
sa (8. vegyület, 4. ábra)**

A 8. vegyületet a 4. vegyületnél ismertetett eljárással állítottuk elő, kiindulási anyagként 123. vegyületet alkalmazva.

9. példa

**transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-N-hidroxi-etil-amino-
-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén előállítás
sa (9. vegyület, 4. ábra)**

A 9. vegyületet a 4. vegyületnél ismertetett eljárással állítottuk elő, kiindulási anyagként 122. vegyületet alkalmazva.

10. példa

**transz-2-(3,4-Dimetoxi-5-N,N-diallil-amino-fenil)-5-(3,4,5-
-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén előállítása (10. vegyü-
let, 5. ábra)**

A 10. vegyületet az 5. vegyületnél ismertetett eljárással állítottuk elő, kiindulási anyagként 123. vegyületet alkalmazva.

11. példa

**(Diallil-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidro-
tiofén előállítása (11. vegyület, 4. ábra)**

A 11. vegyületet az 5. vegyületnél ismertetett eljárással állítottuk elő, kiindulási anyagként 124. vegyületet alkalmazva.

12. példa

**cisz- és transz-2-[N'-hidroxil-N'-(szubsztituált)-N-[2-
-propoxi-3-metoxi-5-{5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)}-(tetrahidro-**

**furán vagy tetrahidrotiofén)-fenil]-karbamid előállítása
(12-32. vegyületek és 38-41. vegyületek, 4. ábra)**

**3-Metoxi-4-propoxi-5-nitro-benzaldehyd (114. vegyület,
3. ábra)**

19,72 g (100 mmol) 5-nitro-vanillint, 35 g (253,23 mmol) kálium-karbonátot és 32,86 ml (335,83 mmol) propil-jodidot 160 ml N,N-dimetil-formamidban elegyítünk, majd a kapott reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten 12 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, vízzel hígítjuk majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget többször vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (230-400 mesh) tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát 2:1 arányú elegyet alkalmazva. 13,54 g (57 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,85 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 9,95 (s, 1H).

A 122. és 124. vegyületet a fentiekben ismertetett módon állítottuk elő.

**cisz- és transz-2-[N'-Hidroxil]-N-{2-propoxi-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán]-fenil]-karbamid
(12. vegyület, 4. ábra)**

41,7 mg (0,1 mmol) transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-amino-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofuránt, 20 ml trietil-amint, 10 mg (0,034 mmol) trifoszfént és 5 ml vízmentes diklór-metánt tartalmazó reakcióelegyet 2 órán át, argongáz atmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiás módszerrel figyeljük.

Amikor a vékonyrétegekromatográfiás analízis azt jelzi, hogy az amin-vegyület izocianáttá alakult át, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 10,5 mg (0,15 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot és 0,5 ml tetrahidrofuránt, majd 29 ml trietil-amint és 0,1 ml vizet adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át argongáz atmoszférában kevertetjük. Az oldószert ezután vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, majd a maradék olajos anyagot diklór-metánban feloldjuk. A szerves réteget vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A kapott olajos anyagot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1,5) elegyet alkalmazva. 38 mg (79,83 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,20 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (br, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz- és transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-nitro-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (119. vegyület, 3. ábra)

A 119. vegyületet a 3. példában ismertetett módon állítottuk elő.

A 119. vegyület nitrocsoportját redukálhatjuk a megfelelő amincsoporttá (3. ábrán, 122. vegyület). A redukciót hasonló módon végezzük, mint ahogy a 121. vegyület nitrocsoportjának redukálásával a 124. vegyületet állítottuk elő.

A 2,5-diaril-tetrahidrofuránok és -tetrahidrotiofénok hidroxil-karbamid-származékainak széles változatát állíthatjuk elő a

fentiekben a 12. vegyületnél ismertetett általános eljárás alkalmazásával oly módon, hogy a megfelelően szubsztituált hidroxil-amint egy 2,5-diaril-tetrahidrofuránnal vagy -tetrahidrotiofénnel, amely egy megfelelően elhelyezett amincsoportot tartalmaz, reagáltatjuk. Ezt az általános módszert alkalmazva a következő vegyületeket állítottuk elő:

transz-2-[N'-Hidroxil-N'-metil]-N-2-propoxi-3-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán]-fenil-karbamid (13. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,20 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (s, H); 8,50 (s, 1H).

transz-2-[N'-Hidroxil-N'-izopropil]-N-2-propoxi-3-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán]-fenil-karbamid (14. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (d, 6H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 4,6 (m, 1H); 5,20 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

transz-2-[5-(N'-terc-Butil-N'-hidroxil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (15. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,4 (s, 9H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,20 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

transz-2-[5-(N'-Ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (16. vegyület, 4. ábra)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,30 (m, 2H); 1,6 (m, 4H); 1,75 (m, 5H); 2,00 (m, 3H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,20 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

transz-2-[5-(N'-Benzil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (17. vegyület, 4. ábra)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 4,7 (s, 2H); 5,20 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,2-7,5 (m, 6H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-Hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (18. vegyület, 4. ábra)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,00 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (s, H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-Hidroxi-N'-metil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (19. vegyület, 4. ábra)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,00 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,85 (br, H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-Hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran
(20. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (d, 6H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 4,6 (m, 1H); 5,00 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-terc-Butil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran
(21. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,4 (s, 9H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,00 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-Ciklohexil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran
(22. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,30 (m, 2H); 1,6 (m, 4H) 1,75 (m, 5H); 2,00 (m, 3H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,00 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-Benzil-N'-hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran
(23. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 4,7 (s, 2H); 5,0 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,2-7,5 (m, 6H); 8,00 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

**transz-2-[5-(N'-Hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-
-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (24. vegyület,
4. ábra)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,80 (m, 2H); 2,12 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 12H); 4,01 (t, 2H); 4,75 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (s, 2H); 8,50 (s, 1H).

**transz-2-[5-(N'-Hidroxi-N'-metil-ureidil)-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén
(25. vegyület, 4. ábra)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,80-4,00 (m, 12H); 4,1 (t, 2H); 4,80 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

**transz-2-[5-(N'-Hidroxi-N'-i-propil-ureidil)-3-metoxi-4-
-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén
(26. vegyület, 4. ábra)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (d, 6H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 12H); 4,1 (t, 2H); 4,60 (m, 1H); 4,8 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

**transz-2-(N'-Hidroxi-N'-terc-butyl-N-[2-propoxi-3-metoxi-
-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén]-fenil-karbamid
(27. vegyület, 4. ábra)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,4 (s, 9H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 12H); 4,1 (t, 2H); 4,8 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (s, H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-Hidroxi-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (28. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,80-4,00 (m, 12H); 4,1 (t, 2H); 4,65 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-Hidroxi-N'-metil-ureidil)-3-metoxi-4-propoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén (29. vegyület, 4. ábra)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,80-4,00 (m, 12H); 4,1 (t, 2H); 4,65 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-[5-(N'-Hidroxi-N'-izopropil-N-[2-propoxi-3-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén]-fenil]-karbamid (30. vegyület, 2. táblázat)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (d, 6H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 4,60 (m, 1H); 4,65 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

transz-2-(N'-Hidroxi-N'-etil-N-(2-propoxi-3-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán]-fenil)-karbamid (38. vegyület, 2. táblázat)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,75 (q, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,20 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

**transz-2-(N'-Hidroxil-N'-n-butyl-N-(2-propoxi-3-metoxi-[5-
-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran]-fenil-karbamid
(39. vegyület, 2. táblázat)**

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,20 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

**cisz-2-(N'-Hidroxil-N'-izopropil-N-(2-propoxi-3-metoxi-[5-
-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrotiofén]-fenil-karbamid
(30. vegyület, 2. táblázat)**

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (d, 6H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 4,60 (m, 1H); 4,65 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

**cisz-2-(N'-Hidroxil-N'-terc-butyl-N-(2-propoxi-3-metoxi-5-
-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrotiofén]-fenil-karba-
mid (31. vegyület, 2. táblázat)**

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,4 (s, 9H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 12H); 4,1 (t, 2H); 4,65 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

**cisz-2-(N'-Hidroxil-N'-ciklohexil-N-(2-propoxi-3-metoxi-5-
-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrotiofén]-fenil-
-karbamid (32. vegyület, 2. táblázat)**

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,30 (m, 2H); 1,6 (m, 4H) 1,75 (m, 5H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 4,6 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-(N'-Hidroxil-N'-terc-butil-N-(2-propoxi-3-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén]-fenil)-karbamid (31. vegyület, 2. táblázat)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,4 (s, 9H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 12H); 4,1 (t, 2H); 4,65 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-(N'-Hidroxil-N'-ciklohexil-N-(2-propoxi-3-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrotiofén]-fenil)-karbamid (32. vegyület, 2. táblázat)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,30 (m, 2H); 1,6 (m, 4H) 1,75 (m, 5H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 4,6 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-(N'-Hidroxil-N'-etil-N-(2-propoxi-3-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán]-fenil)-karbamid (40. vegyület, 2. táblázat)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,75 (q, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,00 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

cisz-2-(N'-Hidroxil-N'-n-butil-N-(2-propoxi-3-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán]-fenil)-karbamid (41. vegyület, 2. táblázat)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,80-4,00 (m, 14H); 5,00 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

13. Példa

transz-2-[5-(N-Hidroxi-N-szubsztituált-amino-karbonil)-amino-metil-4-propoxi-3-metoxi]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán előállítása (33-37. vegyületek, 8. ábra)

3-Metoxi-4-propoxi-5-jód-benzaldehid

(125. vegyület, 5. ábra)

25 g (0,09 mol) 5-Jód-vanillint és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldatot 32 g (0,23 mol) kálium-karbonáttal és 52 g (80,3 mol, 31 ml) n-propil-jodiddal kezelünk, és a kapott reakcióelegyet 16 órán át melegítjük. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hőmérséklet, majd 500 ml vízbe öntjük és 3 x 250 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, és vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A szerves réteget szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon kromatografáljuk, eluensként petroléter/etil-acetát (7:3) elegyet alkalmazva. 26,9 g (93 %) borostyánszínű szilárd anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,07 (t, 3H); 1,85 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,06 (t, 3H); 7,39 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 9,81 (s, 1H).

1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-dion (126. vegyület, 5. ábra)

11,6 g (0,052 mol) 3,45-trimetoxi-fenil-vinil-ketont, 13,8 g (0,043 mol) 3-metoxi-4-propoxi-5-jód-benzaldehidet és 4,6 g (0,017 mol) 3-benzil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazólium-kloridot 35 ml trietil-aminnal 60 °C hőmérsékleten 16 órán át elkeverünk. Az oldatot ezután megsavanyítjuk, majd 500 ml kloroformba öntjük, és 10 tömeg%-os sósav-oldattal, vízzel, majd telített

vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, vákuumban alkalmazásával bepároljuk, és a terméket petroléter/etil-acetátból izoláljuk. 27 g (92 %) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga mikrokristályos anyag formájában. Olvadáspont: 119-121 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (t, 3H); 1,86 (m, 2H); 3,40 (dd, 4H), 3,88 (s, 3H); 3,92 (s, 9H); 4,04 (t, 2H); 7,29 (d, 1H); 8,07 (d, 1H).

1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-dion (132. vegyület, 6. ábra)

10,0 g (18,4 mmol), 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont és 16,6 g (0,184 mol) CuCN-t, valamint 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó reakcióelegyet 140 °C hőmérsékleten 10 órán át melegítünk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd 500 ml vízbe öntjük. A vizes fázist 3 x 250 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A kapott anyagot bepároljuk, majd a terméket hexán/etil-acetát elegyből izoláljuk. 7,75 g (95 %) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű mikrokristályos anyag formájában.

1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diol (133. vegyület, 6. ábra)

4,0 g (9,06 mmol) 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont és 125 ml metanol/tetrahidrofurán (5:1) elegyet tartalmazó oldatba 617 mg (16,3 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk, majd a kapott oldatot egy éjszakán át kevertetjük. Az oldószert ezután vákuum alkal-

mazásával eltávolítjuk, és a nyersterméket 250 ml diklór-metánban oldjuk. Az oldatot vízzel és sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, és ezután vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az így kapott anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-ciano)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán (134. vegyület, 6. ábra)

9,0 mmol 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diolt és 100 ml kloroformot tartalmazó reakcióelegyhez 0 °C hőmérsékleten 2,8 ml (36 mmol) trifluor-ecetsavat és 50 ml kloroformot tartalmazó oldatot csepegtetünk. A kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. Az oldatot ezután 10 tömeg%-os kálium-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldatot vákuum alkalmazásával bepároljuk. A transz-izomert petroléter/etil-acetát elegyből izoláljuk. 3,06 g (79 %) transz-izomert kapunk színtelen tűkristályos anyag formájában.

transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-amino-metil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán (135. vegyület, 6. ábra)

500 mg (1,17 mmol) transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-ciano)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt és 25 ml tetrahydrofuránt tartalmazó reakcióelegybe 80 mg (2,1 mmol) nátrium-bór-hidridet és 400 mg (2,8 mmol) bór-trifluorid-éterátot csepegtetünk 30 perc alatt. A kapott reakcióelegyet ezután 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd lehűtjük és néhány csepp 10 tömeg%-os sósav-oldattal kezeljük. Az oldatot ezután vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves

rétegeket egyesítjük, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A vízmentesített oldatot bepároljuk, majd oszlopkromatográfiás módszerrel (szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon) tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol (9:1) elegyet alkalmazva. 207 mg (41 %) terméket kapunk, borostyánszínű olajos anyag formájában.

transz-2-[3-Metoxi-4-propoxi-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil)-amino-metil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (136. vegyület, 6. ábra)

207 mg (0,048 mmol) transz-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-amino-metil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt, 106 mg (0,53 mmol) nitro-fenil-klór-formiátot és 69 mg (0,53 mmol) diizopropil-etil-amint 3 ml diklór-metánnal elkeverünk 12 órán át. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, és szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként diklór-metán/dietil-éter (85:15) elegyet alkalmazva. 251 mg (88 %) cím szerinti vegyületet kapunk, sárga színű olajos anyag formájában.

transz-2-[3-Metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-amino-karbonil)-amino-metil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (33. vegyület, 6. ábra)

57 mg (0,096 mmol) transz-2-[3-metoxi-4-propoxi-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil)-amino-metil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt, 10 mg (0,15 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot és 40 mg (0,3 mmol) diizopropil-etil-amint 3 ml diklór-metánnal 24 órán át elkeverünk. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal hígítjuk, majd 10 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-

-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mosuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, majd preparatív vékonyrétegekromatográfiás módszerrel szilícium-dioxidon tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol (95:5) elegyet alkalmazva. 16 mg (34 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen olajos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 (t, 3H); 1,75 (m, 2H);, 2,0 (m, 2H); 2,44 (m, 2H); 3,86 (m, 12H); 3,91 (t, 2H); 4,42 (d, 2H); 5,13 (t, 2H); 6,3-7,1 (m, 4H).

transz-2-[3-Metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-N-metil-amino-karbonil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (34. vegyület, 6. ábra)

42 mg (0,070 mmol) transz-2-[3-Metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-amino-karbonil)-amino-metil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt, 9 mg (0,11 mmol) N-metil-hidroxi-amin-hidrokloridot, 0,33 mmol diizopropil-etil-amint és 3 ml diklór-metánt tartalmazó reakcióelegyet 24 órán át kevertetünk. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal hígítjuk, majd 10 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A szerves réteget ezután bepároljuk, majd szilícium-dioxidon preparatív vékonyrétegekromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol (95:5) elegyet alkalmazva. 14 mg (40 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen olajos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,44 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 3,86 (m, 12H); 3,91 (t, 2H); 4,42 (d, 2H); 5,13 (m, 2H); 6,3-7,1 (m, 4H).

transz-2-[3-Metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-N-izopropil-amino-karbonil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (35. vegyület, 6. ábra)

40 mg (0,067 mmol) transz-2-3-Metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-N-metil-amino-karbonil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofuránt, 11 mg (0,1 mmol) N-izopropil-hidroxiil-amin-hidrokloridot, 0,2 mmol diizopropil-etil-amint és 3 ml diklór-metánt tartalmazó reakcióelegyet 24 órán át kevertetünk. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal hígítjuk, 10 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A szerves réteget bepároljuk, és szilícium-dioxidon preparatív vékonyrétegekromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol (95:5) elegyet alkalmazva. 16 mg (45 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 (t, 3H); 1,1 (d, 6H); 1,75 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,44 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 3,86 (m, 12H); 3,91 (t, 2H); 4,40 (m, 1H); 4,42 (d, 2H);, 5,13 (m, 2H); 6,3-7,1 (m, 4H).

transz-2-[3-metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-N-ciklohexil-amino-karbonil)]-amino-metil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (36. vegyület, 6. ábra)

59 mg (0,1 mmol) transz-2-3-metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-N-izopropil-amino-karbonil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-

-tetrahydrofuránt, 23 mg (0,15 mmol) N-ciklohexil-hidroxi-amin-hidrokloridot és 0,2 mmol diizopropil-etil-amint diklór-metánban keverünk 24 órán át. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal hígítjuk, 10 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A szerves réteget bepároljuk, és szilícium-dioxidon preparatív vékonyrétegekromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol (95:5) elegyet alkalmazva. 24 mg (42 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 (t, 3H); 1,1-1,8 (m, 10H); 1,75 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,44 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 3,86 (m, 13H); 3,91 (t, 2H); 4,42 (d, 2H); 5,13 (m, 2H); 6,3-7,1 (m, 4H).

transz-2-[3-metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-N-benzil-amino-karbonil)]-amino-metil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofurán (37. vegyület, 6. ábra)

53 mg (0,089 mmol) transz-2-3-metoxi-4-propoxi-5-(N-hidroxi-N-ciklohexil-amino-karbonil)-amino-metil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt, 21 mg (0,133 mmol) N-benzil-hidroxi-amin-hidrokloridot, 0,27 mmol diizopropil-etil-amint és 3 ml diklór-metánt tartalmazó reakcióelegyet 24 órán át kevertünk. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal hígítjuk, majd a szerves réteget 10 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük. A szerves réteget bepároljuk, és szilícium-dioxidon preparatív vékonyrétegekromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol

(95:5) elegyet alkalmazva. 22 mg (42 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen olajos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,44 (m, 2H); 3,86 (m, 12H); 3,91 (t, 2H); 4,42 (d, 2H); 4,65 (s, 2H); 5,13 (t, 2H); 6,3-7,1 (m, 4H) 7,3-7,5 (m, 5H).

14. példa

Cisz- és transz-5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-szulfonil)-tetrahidrotiofén előállítása (42. vegyület, 5. ábra)

A 125. és 126. vegyületeket a fentiekben ismertetett módszer szerint állítottuk elő.

1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-tiofenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-dion (127. vegyület, 5. ábra)

13,55 g (25 mmol) 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-diont és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldatba 13,5 g (212,43 mmol) rézport adunk. A kapott szuszpenziót 130 °C hőmérsékleten 2 órán át melegítjük, majd 4,88 ml (40 mmol) 2-hidroxi-etil-diszulfidot és 25 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldatot adunk hozzá. A melegítést további 20 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, szűrjük, majd etil-acetáttal mossuk. A reakcióelegybe 125 ml vizet adunk, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget többször vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, és ezután evaporáljuk. A nyersterméket flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 7,5 g (61 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,07 (t, 3H); 1,895 (m, 2H); 2,38 (t, 1H); 3,13 (t, 2H); 3,41 (s, 4H); 3,72 (q, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,93 (s, 9H); 4,07 (t, 2H); 7,29 (s, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,73 (d, 1H).

1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-dion (128. vegyület, 5. ábra)

9,84 g (20 mmol) 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-tiofenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-diont és 180 ml acetonitrilt tartalmazó oldathoz 18,51 g (37,42 mmol) magnézium-monoperoxi-ftálsavat és 60 ml vizet tartalmazó szuszpenziót adunk. A kapott reakcióelegyet 2 órán át kevertetjük, majd 600 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet ezután diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mosuk, és ezután magnézium-szulfáton vízmentesítjük, majd bepároljuk. A kapott fehér színű szilárd anyagot flash oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetát/hexán (2:1) elegyet alkalmazva. 7,98 g (76 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,04 (t, 3H); 1,88 (m, 2H); 2,77 (bs, 1H); 3,43 (s, 4H); 3,66 (t, 2H); 3,91 (s, 9H); 3,94 (s, 3H); 3,99 (m, 2H); 4,21 (t, 2H); 7,27 (s, 2H); 7,83 (d, 1H); 8,21 (d, 1H).

**1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-dimetil-terc-butil-sziloxi-etil-
-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-dion
(129. vegyület, 5. ábra)**

5,24 g (10 mmol) 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-tio-
-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-diont, 1,81 g
(12 mmol) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot, 0,82 g (12,05 mmol)
imidazolt és 55 ml diklór-metánt tartalmazó szuszpenziót szo-
bahőmérsékleten 12 órán át kevertetünk. A reakcióelegyet
ezután szűrjük, majd evaporáljuk. Olajos anyagot kapunk, amit
szilikagélen flash-kromatográfiás módszerrel tisztítunk,
eluensként/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 5,42 g (85 %)
cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): -0,07 (s, 6H); 0,75 (s, 9H); 1,06
(t, 3H); 1,90 (m, 2H); 3,43 (s, 4H); 3,68 (t, 2H); 4,00 (t, 2H);
4,22 (t, 2H); 7,29 (s, 2H); 7,80 (d, 1H); 8,20 (d, 1H).

**1-(3-Metoxi-4-propoxi-5-dimetil-terc-butil-sziloxi-etil-
-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-diol
(130. vegyület, 5. ábra)**

6,38 g (10 mmol) 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-dimetil-terc-butil-
-sziloxi-etil-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-
-diont, 90 ml metanolt és 25 ml tetrahidrofuránt tartalmazó ol-
datba 903 mg (23,88 mmol) nátrium-bór-hidridet és 40 ml vizet
tartalmazó oldatot csepegtetünk. A beadagolás befejezése után
a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 3 órán át kevertetjük,
majd vízzel hígítjuk és ezután diklór-metánnal extraháljuk. A
szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük,
majd bepároljuk. 4,57 g (71 %) cím szerinti vegyületet kapunk
habos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): -0,05 (s, 6H); 0,77 (s, 9H); 1,04 (t, 3H); 1,86 (m, 6H); 3,65 (m, 2H); 3,74 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 6H); 3,89 (s, 3H); 3,97 (t, 2H); 4,11 (t, 2H); 4,72 (m, 2H); 6,57 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,43 (s, 1H).

**transz-2-(3-Metoxi-4-propoxi-5-dimetil-terc-butyl-sziloxi-
-etil-szulfonil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydro-
tiofén (131. vegyület, 5. ábra)**

2,90 g (6,53 mmol) P4S_{10} -et és 48 ml piridint tartalmazó szuszpenziót 120 °C hőmérsékleten 75 percen át melegítünk. A szuszpenzióba 3,21 g (5 mmol) 1-(3-metoxi-4-propoxi-5-dimetil-terc-butyl-sziloxi-etil-szulfonil-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bután-1,4-diól és 20 ml piridint tartalmazó oldatot adunk. A reakcióelegy hőmérsékletét 90 °C hőmérsékletre csökkentjük, majd a kevertetést további 90 percen át folytatjuk. A reakcióelegybe ezután jeget és vizet adunk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel, 5 tömeg%-os sósav-oldattal, nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük és evaporáljuk. A kapott cisz- és transz-tioféneket nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel elválasztjuk, töltésként Water's prep Nova-Pak HR szilícium-dioxid töltetet és eluensként hexán/etil-acetát (9:1) elegyet alkalmazva. 580 mg (20 %) transz-izomert és 145 mg (5 %) cisz-izomert kapunk.

Transz-izomer. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): -0,05 (s, 6H); 0,80 (s, 9H); 1,10 (t, 3H); 1,95 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,6 (m, 2H); 3,7 (t, 3H); 3,95 (m, 12H); 4,00 (t, 3H); 4,2 (t, 3H); 4,9 (m, 2H); 6,8 (s, 2H); 7,40 (d, 1H); 7,60 (d, 1H).

cisz- és transz-5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-2-(3-metoxi-4-propoxi-5-hidroxi-etil-szulfonil)-tetrahidrotiofén (38. vegyület, 5. ábra)

80 mg (0,125 mmol) transz-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-metoxi-4-propoxi-5-dimetil-terc-butyl-sziloxi-etil-szulfonil)-tetrahidrotiofént és 4 ml vízmentes tetrahidrofuránt tartalmazó jeges vízzel hűtött oldatba 2 ml tetrahidrofuránban oldott tetrabutyl-ammónium-fluoridot csepegtetünk. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük, majd vákuum alkalmazásával evaporáljuk. A maradékot szilikagéllal töltött kis kromatográfiás oszlopon bocsátjuk keresztül, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 60 mg (91 %) cím szerinti vegyületet kapunk, fehér színű szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (t, 3H); 1,95 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,6 (m, 2H); 3,7 (t, 3H); 3,95 (m, 12H); 4,00 (t, 3H); 4,15 (t, 3H); 4,9 (m, 2H); 6,8 (s, 2H); 7,40 (d, 1H); 7,60 (d, 1H).

15. Példa

1-(3-Nitro-4-propoxi-5-metoxi-fenil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ciklopentán előállítás (143. vegyület, 7. ábra)

A cím szerinti vegyületet a 7. ábrán bemutatott reakcióútnak megfelelően szintetizáltuk Graham, D.W. és munkatársai által az "1,3-diaril Cyclopentanes: A New Class of Potent PAF Receptor Antagonists", 197th ACS National Meeting, Dallas, Texas, April 9-14, 1989, Division of Medicinal Chemistry, poster szám 25. irodalmi helyen ismertetett eljárást követve a 7. ábrán bemutatott 114. vegyületet alkalmazva kiindulási anyagként. Ennek a vegyületnek a redukcióját és funkcionalizálását a 3. ábrán, a 119-121. vegyületeknél ismertettekhez hasonló mó-

don kiviteleztük.

16. példa

**2-[5-(N-hidroxi-N-metil-amino-karbonil)-amino-
-(szubsztituált)-3-metoxi-4-propoxi]-5-(3,4,5-trimetoxi-
-fenil)-ciklopentán előállítása (158. vegyület, 8. ábra)**

3,4,5-Trimetoxi-acetofenont a megfelelő acetilén-vegyületté (146. vegyület, 8. ábra) alakítunk Negishi és munkatársai, J. Org. Chem. 45, 2526 (1980) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás alkalmazásával dietil-klór-foszfátot és lítium-diizopropil-amidot alkalmazva. 5-jód-vanillint N-propil-jodiddal alkilezünk a 6. példában ismertetett eljárás szerint. A kapott alkilezett aldehidet (125. vegyület, 8. ábra) a megfelelő nitril-vegyületté (148. vegyület, 8. ábra) a 13. példában ismertetett módon. A 148. vegyületet terminális alkin-vegyületté (149. vegyület, 8. ábra) alakítjuk Corey-Fuchs eljárással [Corey és munkatársai, Tetra. Lett. 3769 (1972)]. Az E-vinil-jodid-vegyületet (150. vegyület, 8. ábra) a 149. vegyületből szintetizáljuk katechol-boránt és -jódot alkalmazva. Az acetilén-vegyületet és a katechol-boránt 60 °C hőmérsékleten 3 órán át melegítjük. A kapott boronát-észter-vegyületet vízzel 2 órán át elkeverjük. A boronsavat szűrjük a katechol eltávolítására. A boronsavat tetrahidrofuránban feloldjuk és 3 molekvivalens nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 molekvivalens jódal kezeljük, és 30 percen át kevertetjük. A terméket szabványos extrakciós feldolgozással és oszlopkromatográfias módszerrel izoláljuk. A jód-vegyületet (150. vegyület) és a vinil-alán-vegyületet (147. vegyület) kapcsoljuk palládium-katalizátor alkalmazásával. A 151. vegyületet kapjuk, amit allil-

-klór-acetát-vegyületté (152. vegyület) alakítunk palládium katalizátor alkalmazásával. A 152. vegyületet BOC védett amin-vegyületté alakítjuk, és az acetátot elszappanosítással eltávolítjuk. 153. vegyületet kapjuk, amit hidrogénezéssel telítünk, és az alkohol csoportokat mezilát csoportokká alakítjuk (154. vegyület). A 154. vegyületet pirrol-vegyületté (155. vegyület) ciklizáljuk enyhe bázis alkalmazásával. A 155. vegyületet ezután redukáljuk, és a kapott amin-vegyületet (156. vegyület) hidroxikarbamid-vegyületté (157. vegyület) alakítjuk. Végül, a pirrol-vegyület védőcsoportját eltávolítjuk trifluor-ecetsav és anizol alkalmazásával, diklór-metán oldószerben, 0 °C hőmérsékleten. Ily módon a 158. vegyületet kapjuk.

17. Példa

2,4-Diaril-tetrahidrofurán és -tetrahidrotiofén előállítása (167. és 168. vegyület, 9. ábra)

3,4,5-trimetoxi-acetofenont a megfelelő hidroxiketon-vegyületté (159. vegyület, 9. ábra) oxidáljuk, majd ezután szilil-éterrel védjük (160. vegyület, 9. ábra). A 160. vegyületet Wittig reakció alkalmazásával a megfelelő olefin-vegyületté (161. vegyület, 9. ábra) alakítjuk. A 161. vegyületet 9-BBN-nel (9-borabiciklo[3.3.1]nonán primer bromid-vegyületté (162. vegyület) alakítjuk. A 162. vegyületet Grignard reagenssé alakítjuk, majd 148. vegyülettel kezeljük. Ily módon a 163. vegyületet kapjuk, amelyből alkohol védőcsoportot TBAF-fel (tetrabutil-ammónium-fluorid) eltávolítjuk, és a kapott diol-vegyületet (164. vegyület) tetrahidrofurán-vegyületté (165. vegyület) vagy tetrahidrotiofén-vegyületté (166. vegyület) alakítjuk a fentiekben ismertetett eljárások alkalmazásával. A 167. és 168. vegyü-

leteket hidroxikarbamid-vegyületté (167. és 169. vegyület) alakítjuk a fentiekben ismertetett eljárások alkalmazásával.

18. Példa

transz-2-[5-(N'-metil-N'-hidroxikarbamidilmetil)-3-metoxi-4-p-klór-feniltioetoxifenil]-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-tetrahydrofuran előállítás (229. vegyület, 10b. ábra)

3-(N,N-dimetilamino)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-propanon (301. vegyület, 10a. ábra)

237,8 mmol 3,4,5-trimetoxiacetofenont, 9,75 g (304,7 mmol) paraformaldehidet, 26,42 g (324,0 mmol) dimetilaminhidrokloridot és 5 ml koncentrált sósavat feloldunk 200 ml abszolút etanolban, majd a kapott oldatot 10 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegybe további 13,21 g (162,0 mmol) dimetilaminhidrokloridot és 9,75 g (304,7 mmol) paraformaldehidet adunk, és a kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. 54 óra eltelte után (összes reakcióidő) a reakcióelegybe 80 ml 10 tömeg%-os sósav-oldatot és 500 ml vizet adunk, majd az oldatot dietiléterrel extraháljuk. A savas vizes réteg pH-értékét 10 tömeg%-os nátriumhidroxid-oldattal 10-re állítjuk be. A lúgos oldatot etil-acetáttal extraháljuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. 57,5 g (92 %) sárga színű olajos anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,30 (s, 6H); 2,74 (t, 2H); 3,11 (t, 3H); 3,91 (s, 9H); 7,23 (s, 1H); 7,3 (s, 1H).

3-(N,N,N-Trimetil-amino)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-propanon-jodid (302. vegyület, 1. ábra)

57 g (213,5 mmol) 3-(N,N-dimetil-amino)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-propanont feloldunk 200 ml vízmentes dietil-éterben. Az oldathoz 57,6 g (405,7 mmol) metil-jodidot adunk. Az oldatban azonnal fehér színű csapadék képződik. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 2 órán át kevertetjük. A terméket vízszugár szivattyú alkalmazásával szűrjük. 83,8 g (96 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

3,4,5-Trimetoxi-fenil-vinil-ke-ton (303. vegyület, 1. ábra)

50 g (120 mmol) 3-(N,N,N-Trimetil-amino)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-propanon-jodidot feloldunk 500 ml vízben, majd az oldathoz 500 ml etil-acetátot adunk. A kapott reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával és élénk keverés közben forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd a rétegeket elválasztjuk. A vizes fázishoz 200 ml etil-acetátot adunk, majd az oldatot 1,6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és elválasztjuk. Az egyesített szerves rétegeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük és vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot flash oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (3:1) elegyet alkalmazva. 14,7 g (54 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,92 (s, 9H); 5,92 (d, 1H); 6,44 (d, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,22 (s, 2H).

3-Metoxi-4-hidroxi-etoxi-5-jód-benzaldehid (304. vegyület, 1. ábra)

25 g (90 mmol) 5-jód-vanillint és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldatot 18,6 g (135 mmol) kálium-karbonáthoz adunk. A kapott reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten 16 órán át melegítjük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, majd 500 ml vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel szilícium-dioxidon tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (2:1) elegyet alkalmazva. 16,6 g (57 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,70 (t, 1H); 3,92 (t, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 9,85 (s, 1H).

1-(3-Metoxi-4-hidroxi-etoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil-1,4-bután-dion (305. vegyület, 1. ábra)

4,8 g (21,6 mmol) trimetoxi-fenil-vinil-ketont, 5,7 g (17,8 mmol) 3-Metoxi-4-hidroxi-etoxi-5-jód-benzaldehidet és 1,9 g (7,0 mmol) 3-benzil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazólium-kloridot 20 ml trietil-aminnal 60 °C hőmérsékleten 16 órán át kevertetünk. A reakcióelegyet ezután 10 tömeg%-os sósav-oldattal megsavanyítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A terméket szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 9,7 g (51 %) cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,41 (m, 4H), 3,90 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,93 (s, 9H); 4,26 (t, 2H); 7,29 (s, 2H); 7,57 (d, 1H); 8,08 (d, 1H).

1-(3-Metoxi-4-hidroxi-etoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diol (306. vegyület, 1. ábra)

11,6 g (21,3 mmol) 1-(3-metoxi-4-hidroxi-etoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diont 120 ml tetrahidrofurán és 240 ml metanol elegyéhez adjuk. A kapott oldathoz 1,45 g (38,4 mmol) nátrium-bór-hidridet és 60 ml vizet tartalmazó oldatot csepegtetünk. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át kevertetjük, majd lehűtjük, és vízzel hígítjuk, majd a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. 11,8 g (98,8 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,84 (m, 4H) 3,84 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,87 (s, 9H); 4,15 (t, 2H); 4,68 (m, 2H); 6,57 (s, 2H); 6,91 (s, 1H); 7,32 (s, 1H).

transz-2-(3-Metoxi-4-hidroxi-etoxi-5-jód-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (307. vegyület, 1. ábra)

11,8 g (21,5 mmol) 1-(3-metoxi-4-hidroxi-etoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,4-bután-diolt és 100 ml kloroformot tartalmazó oldathoz 0 °C hőmérsékleten 9,82 g (86,1 mmol) trifluor-ecetsavat és 100 ml kloroformot tartalmazó oldatot csepegtetünk. A kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 2 órán át, majd szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. A reakciót 1 n nátrium-hidroxid-oldattal kioltjuk, majd az oldathoz 100 ml kloroformot adunk. A szerves réteget 1 n nátrium-hidroxid-

-oldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradék a cím szerinti vegyület cisz- és transz-izomereinek elegye. A transz-izomert szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon a gyorsabban eluálódó izomert izoláljuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 4,7 g (41,4 %) transz-izomert kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,99 (m, 2H); 2,47 (m, 2H); 3,83 (t, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,89 (s, 6H); 4,16 (t, 2H); 5,18 (m, 2H); 6,62 (s, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,39 (d, 1H).

transz-2-(3-Metoxi-4-metil-szulfoxi-etoxi-5-jód-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (308. vegyület, 1. ábra)

4,7 g (8,87 mmol) transz-2-(3-Metoxi-4-hidroxi-etoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuránt és 50 ml diklórmetánt tartalmazó oldathoz 0 °C hőmérsékleten 3,05 g (26,6 mmol) metil-szulfonil-kloridot és 2,69 g (26,60 mmol) trietil-amint adunk. A kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 2 órán át, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (1:1) elegyet alkalmazva. 4,17 g (77,3 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,98 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 3,15 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 9H); 4,26 (t, 2H); 4,61 (t, 2H); 5,17 (m, 2H); 6,62 (s, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,38 (d, 1H).

transz-2-(3-Metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-jód-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (309. vegyület, 1. ábra)

2,5 g (4,11 mmol) 2-(3-Metoxi-4-metil-szulfoxi-etoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran feloldunk 50 ml etanolban. Az oldathoz 1,19 g (8,22 mmol) 4-klór-tio-fenolt és 0,831 g (8,22 mmol) trietil-amint adunk. A kapott reakcióelegyet 16 óráén át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (3:1) elegyet alkalmazva. 2,35 g (87 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,97 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 6H); 4,11 (t, 2H); 5,17 (m, 2H); 6,61 (s, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,35 (s, 1H).

transz-2-(3-Metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-ciano-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran (310. vegyület, 1. ábra)

2,35 g (3,58 mmol) transz-2-(3-metoxi-4-(p-klór-fenil-tio)-etoxi-5-jód-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahydrofuran, 0,358 g (4,30 mmol) CuCN -t és 20 ml dimetil-formamidot tartalmazó reakcióelegyet 140°C hőmérsékleten, 16 órán át melegítünk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, vízzel hígítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon

tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát (2:1) elegyet alkalmazva. 1,79 g (90,0 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,99 (m, 2H); 2,47 (m, 2H); 3,32 (t, 2H); 3,85 (s, 6H); 3,89 (s, 6H); 4,27 (t, 2H); 5,17 (m, 2H); 6,61 (s, 2H); 7,16 (s, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,32 (d, 2H).

transz-2-(3-Metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-amino-metil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (311. vegyület, 1. ábra)

300 mg (0,5405 mmol) transz-2-(3-metoxi-4-(p-klór-fenil-tio)-etoxi-5-ciano-fenil)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofuránt és 10 ml tetrahidrofuránt tartalmazó reakcióelegybe 36,8 mg (0,9729 mmol) nátrium-bór-hidridet és 191,8 mg (1,3512 mmol) bór-trifluorid-éterátot csepegtetünk. A kapott reakcióelegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd lehűtjük, és néhány csepp 10 tömeg%-os sósav-oldattal kezeljük. A reakcióelegyet ezután 10 tömeg%-os kálium-karbonát-oldatba öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, és vákuum alkalmazásával bepároljuk. Az olajos maradékot szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként diklór-metán/metanol (93:7) elegyet alkalmazva. 64 mg (21,2 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,99 (m, 2H); 2,46 (m, 2H); 3,28 (t, 2H); 3,84 (s, 6H); 3,88 (s, 6H); 4,26 (t, 2H); 5,19 (m, 2H); 6,71 (s, 2H); 6,90 (s, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,32 (d, 2H).

transz-2-[5-(N'-Metil-N'-hidroxi-ureidil-metil)-3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán (229. vegyület, 1. ábra)

54 mg (0,0966 mmol) transz-2-(3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-5-amino-metil-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofuránt feloldunk 4 ml vízmentes diklór-metánban. Az oldathoz 9,46 mg (0,0319 mmol) trifoszgént és 9,77 mg (0,0966 mmol) trietil-amint adunk. A kapott reakcióelegyet 10 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A lehűtött reakcióelegybe 35,2 mg (0,3478 mmol) trietil-amint és 24,2 mg (0,2898 mmol) metil-hidroxi-amin-hidrokloridot adunk. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük, majd vízzel hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton vízmentesítjük, szűrjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A terméket szilícium-dioxiddal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként etil-acetátot alkalmazva. 49 mg (80,1 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,97 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,08 (s, 3H); 3,27 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,87 (s, 6H); 4,15 (t, 2H); 4,39 (d, 2H); 5,17 (m, 2H); 6,41 (t, 1H); 6,51 (s, 2H); 6,78 (széles s, 1H); 6,9 (s, 2H); 7,24 (d, 2H); 7,31 (d, 2H).

II. Gyógyszerkészítmények

Gyulladásos betegségekben, és különösen PAF vagy 5-lipoxigenáz termékei által indukált rendellenességekben szenvedő ember, ló, kutya, szarvasmarha és egyéb állatok, különösen emlősök kezelhetők oly módon, hogy a paciensek egy

vagy több, a fentiekben definiált találmány szerinti vegyületet vagy ezek gyógyászatilag elfogadható származékait vagy sóit egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagban vagy hígítóanyagban hatásos mennyiségben beadagoljuk az oxigén gyökök képződésének csökkentésére. A hatóanyagot bármilyen megfelelő módon, például orálisan, parenterálisan, intravénásan, intradermálisan, szubkután vagy topikusan adagolhatjuk folyadék, krém, gél vagy szilárd formában.

Gyógyászatilag elfogadható só vagy komplexek kifejezés alatt olyan sókat vagy komplexeket értünk, amelyek a fentiekben meghatározott vegyületek kívánt biológiai hatást nem rontják, és minimális, nemkívánatos toxikus hatást fejtenek csak ki. Sókra nem korlátozó jelleggel példaként megemlítjük (a) a savaddíciós sókat, amelyeket szerves savakkal, mint például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, salétromsavval alakítunk ki; szerves savakkal, mint például ecetsavval, oxálsavval, borkősavval, borostyánkősavval, maleinsavval, aszkorbinsavval, benzooesavval, csersavval, palmitinsavval, alginasavval, poliglutánsavval, naftalin-szulfonsavval, naftalin-diszulfonsavval és poligalakturonsavval kialakított sókat; (b) fém kationokkal, mint például cinkkel, kalciummal, bizmuttal, báriummal, magnéziummal, alumíniummal, rézzel, kobalttal, nikkellel, kadmiummal, nátriummal vagy káliummal vagy ammóniából, N,N-dibenzil-etilén-diaminból, D-glükózaminból, tetraetil-ammóniumból vagy etilén-diaminból képződött kationokkal kialakított bázisos addíciós sók; vagy (c) (a) és (b) kombinációi; mint például cink-tannát só.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászatilag elfogadható kvaterner sók formájában is beadagolhatjuk, amely kvaterner

sók a technika állásában járatos szakemberek számára jól ismertek, és magukba foglalják a $-NR^+Z^-$ általános képletű kvaterner ammóniumsókat is, ahol a képletben R jelentése alkil- vagy benzilcsoport, és Z jelentése ellenion, mint például klorid-, jodid-, bromid-, -O-alkil-, toluolszulfonát-, metilszulfonát-, szulfonát-, foszfát- vagy karboxilát- (ezen belül is benzoát-, szukcinát-, acetát-, glikolát-, maleát-, malát-, citrát-, tartarát-, aszkorbát-, benzoát-, cinnamoát-, mandeloát-, benziloát- és difenil-acetát-ion.

A gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagban a hatóanyag megfelelő mennyiségben kell legyen ahhoz, hogy a paciensnek terápiásan megfelelő mennyiségű hatóanyagot biztosítson, anélkül, hogy súlyos toxikus hatást okozna. A fentiekben említett állapotok kezelésére a hatóanyag előnyös dózisa naponta 0,01 - 300 mg/kg testtömeg, még előnyösebben 0,1 - 100 mg/kg testtömeg, és legáltalánosabban 0,5 - 25 mg/kg testtömeg. A topikális dózis 0,01 - 3 tömeg% a megfelelő hordozóanyagban. Gyógyászatilag elfogadható származékok hatásos dózistartományát a beadagolandó szülővegyület tömege alapján számíthatjuk. Ha a származék maga is hatásos, a hatásos dózist a származék tömegét alkalmazva a fentiek alapján becsülhetjük, vagy egyéb, a technika állásában járatos szakemberek számára ismert módszerek szerint határozhatjuk meg.

A találmány szerinti vegyületeket bármilyen megfelelő dóziségség formában adagolhatjuk, beleértve az olyan dózisformát, amely dóziségségenként 1 - 3000 mg, előnyösen 5 - 500 mg hatóanyagot tartalmaz. Az orális dózis megfelelően 25 - 250 mg közötti. A hatóanyagot oly módon kell adagolni, hogy 0,01 -

30 mmol/l, előnyösen 0,1 - 10 mmol/l hatóanyag maximális plazma koncentrációt érjünk el. Ezt elérhetjük például a hatóanyag oldat vagy készítményének intravénás injektálásával, előnyösen sóoldatban, vagy vizes közegben, vagy a hatóanyag-nak bolusként történő adagolásával.

A gyógyszerkészítményben a hatóanyag koncentrációja a gyógyszer abszorpciójától, eloszlásától, inaktiválódásától és kiválasztódási sebességétől, valamint egyéb, a technika állásából jólismert tényezőktől függ. A dózisértékek természetesen változnak a kezelendő állapot súlyosságával is. Természetesen egy adott beteg esetében az alkalmazott dózistartományt az egyén szükségletének megfelelően a készítmény beadagolását elrendelő, illetve felügyelő szakember megítélésének megfelelően kell beállítani. A leírásunkban említett koncentráció tartományokat csak példaértékűnek szánjuk, és nem kívánjuk készítményünket ezen példákban megadott értékekre korlátozni. A hatóanyagot adagolhatjuk egyszerre vagy több kisebb dózissra szétosztva, változó idő intervallumokban adagolhatjuk be.

Az orális készítmények általában egy inert hígító vagy egy emészthető hordozóanyagot is tartalmaznak. Ezeket bezárhatjuk zselatin kapszulákba, vagy tablettákká préselhetjük. Orális terápiás beadagolás céljára a hatóanyagot gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal együtt tablettá, pasztilla vagy kapszula formában adagolhatjuk. Gyógyászatilag összeférhető kö-tőanyagokat és/vagy segédanyagokat is tartalmazhat a készítmény.

A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák vagy egyéb szilárd készítmények tartalmazhatnak a következőkben felsorolt adalékanyagokat vagy ezekkel hasonló természetű vegyülete-

ket: kötőanyagokat, mint például mikrokristályos cellulózt, tragantmézgát vagy zselatint; gyógyszerészeti segédanyagokat, mint például keményítőt vagy laktózt; diszpergálószeret, mint például alginsavat, primogélt vagy kukoricakeményítőt; csúsztatószert, mint például magnézium-sztearátot vagy Sterotes-t; glidánt, mint például kolloidális szilícium-dioxidot; édesítőszeret, mint például szacharózt, vagy szacharint; ízesítőszeret, mint például borsmentát, metil-szalicilátot vagy narancs ízesítőanyagot. Abban az esetben, ha a dózisegységet egy kapszula tartalmazza, ez tartalmazhat a fenti anyagokon kívül egy folyékony hordozóanyagot, mint például zsírsavolajat. Ezen kívül a dózisegység formák tartalmazhatnak különböző egyéb anyagokat is, amelyek módosítják a dózisegység fizikai megjelenési formáját, mint például cukor, sellak vagy bevonóanyagokat, vagy bélben oldódó bevonószereket.

A találmány szerinti vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóit vagy származékait elixír, szuszpenzió, szirup, ostya, vagy rágógumi komponenseként is beadagolhatjuk. A szirupok a hatóanyagon kívül tartalmazhatnak még szacharózt, így édesítőszeret és bizonyos konzerválószeret, festékanyagokat, színesítő- és ízesítőanyagokat is.

A találmány szerinti vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható származékaikat és sóit egyéb hatóanyagokkal is, amelyek nem befolyásolják kedvezőtlenül a hatásukat, illetve olyan anyagokkal, amelyek a kívánt hatáshoz hozzájárulnak, elkeverhetjük. Így például antibiotikumokkal, gomba elleni szerekkel, egyéb gyulladásgátlókkal vagy antivirális vegyületekkel.

Parenterális, intradermális, szubkután vagy topikus felhasználásra alkalmas oldatok vagy szuszpenziók a következő

komponenseket is tartalmazhatják: steril hígítóanyagot, mint például vizet az injekciós készítmények esetében, sóoldatot, állandó olajokat, poli(etilén-glikol)-okat, glicerint, propilén-glikolt vagy egyéb szintetikus oldószereket; antibakteriális szereket, mint például benzil-alkoholt vagy metil-parabént; antioxidánsokat, mint például aszkorbinsavat vagy nátrium-hidrogén-szulfidot; kelátképzőszereket, mint például etilén-diamin-tetraecetsavat; puffereket, mint például acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat, és egyéb szereket, amelyek a tonicitás beállítására szolgálnak, mint például nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítményeket kiszerezhetjük ampullákba, eldobható fecskendőkbe, vagy több dózisegységet tartalmazó üveg vagy műanyag fiolába.

Intravénás adagolásnál előnyös hordozóanyag a fiziológias sóoldat vagy foszfáttal pufferolt sóoldat (PBF).

A találmány egyik megvalósítási formájában a hatóanyagot a hordozóanyagokkal oly módon készítjük el, hogy azok gátolják a vegyületnek a testből történő gyors kiürülését. Ilyen készítmények például a szabályozott hatóanyag kibocsátású készítmények, beleértve az implantátumokat és a mikrokapszulázott szereket is. Biodegradábilis és biokompatibilis polimereket alkalmazhatunk ilyen célokra, mint például etilén-vinil-acetátot, polianhidrideket, poliglikolsavat, kollagént, polioritoésztereket és politejsavat. Az ilyen készítményeket a szakemberek előtt jól ismert módszerekkel készíthetjük el. Ilyen készítmények elkészítéséhez szükséges anyagokat az Alza Corporation (CA) és a Scios Nova (Baltimore, MD) gyártócégektől szerezhethetjük be.

A gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok lehetnek liposzomás szuszpenziók is. Ezeket a technika állásában jára-

tos szakemberek számára jól ismert módszerek szerint, mint például a US 4 522 811 számú szabadalmi leírásból ismert módszerrel állíthatjuk elő. Például a liposzómás készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő lipide(ke)t, mint például sztearoil-foszfatidil-etanol-amint, sztearoil-foszfatidil-kolint, arachadoil-foszfatidil-kolint vagy koleszterolt egy szerves oldószerben feloldjuk, majd az oldatot bepároljuk, ezáltal a tárolóedény felületén a megszáradt lipid vékony filmje alakul ki. A hatóanyag vagy a hatóanyag monofoszfát-, difoszfát- és/vagy trifoszfát-származékának vizes oldatát ezután a tárolóedénybe vezetjük. A tárolóedényt ezután kézzel forgatjuk és ily módon a lipid anyagot a tárolóedény falairól elszabadítjuk és a lipid aggregátumokat diszpergáljuk. Ezáltal liposzómát vagy szuszpenziót készítünk.

III. Biológiai hatásosság

Számos biológiai vizsgálati módszer ismeretes annak a képességnek a meghatározására, hogy hatásos-e egy vegyület PAF receptor antagonistaként, beleértve a vegyület PAF receptorhoz történő kötődésének a képességét, valamint a vegyület hatását különböző PAF által mediált biológiai folyamatokra. Az ismert vizsgálatok közül bármelyiket alkalmazhatjuk annak meghatározására, hogy a találmány szerinti vegyületek PAF receptor antagonistaként hatnak-e.

Például ismert, hogy a PAF kiváltja a vérbesűrűsödést és a mikrocirkuláció fokozott permeabilitását, ami a plazma térfogat csökkenéséhez vezet. A PAF által mediált akut keringési kollapszust viszonyítási alapként alkalmazhatjuk az olyan vizsgálatoknál, melyekkel meghatározhatjuk egy vegyület PAF

antagonista hatását. A vizsgálatban egy modell állatban, mint például egérben analizáljuk a vegyület hatását a PAF által indukált plazma térfogat csökkenésre.

Az endotoxémia kémiai mediátorok, így az eikozanoidok, PAF és tumor nekrosis tényező (TNF) felszabadulását okozza, amelyek különböző fiziológiai válaszokat, mint például láz, alacsony vérnyomás, leukocitózis, és glukóz- valamint lipid metabolizmus zavart stimulálnak. Az endotoxémia súlyos sokkot és halált eredményezhet. Az endotoxin által indukált egér halálozás vizsgálata, mint állat modell jól alkalmazható egy vegyület endotoxikus sokkra kifejtett farmakológiai hatásának a vizsgálatára.

Két, egyéb, szokásosan alkalmazott módszer egy vegyület PAF receptor antagonistaként való hatásának a vizsgálatára az in vitro trombocita aggregáció és a vérnyomáscsökkenés vizsgálata patkányokban, amint azt a következő irodalmi helyen ismertetik: Shen és munkatársai, "The Chemical and Biological Properties of PAF Agonists, Antagonists, and Biosynthetic Inhibitors", Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators, F. Snyder, Plenum Press kiadó, New York, NY 153 (1987).

Számos különböző biológiai vizsgálat alkalmazható annak a meghatározására hogy egy vegyület milyen mértékben gátolja az 5-lipoxigenáz enzimet. Így például patkány bazofil leukémia sejtek (RBL) egy citozol 5-lipoxigenázát széles körben használják a leukotrién bioszintézisének a tanulmányozásában. Azok a vegyületek, amelyek gátolják az 5-lipoxigenázt, csökkentik a leukotriének szintjét.

Egy másik biológiai vizsgálati módszer egy vegyület 5-lipoxigenáz enzim gátló sajátosságának a meghatározására az a klasszikus farmakológiai modell, amelyben egér fülön arachidonsav helyi alkalmazásával indukálnak gyulladást. Az alkalmazásnál az arachidonsav 5-lipoxigenáz hatására különböző leukotriénekké (és egyéb mediátorokká) alakul, amelyek a véráramban, az eritémában változásokat váltanak ki, és növelik az értágulatot, valamint az ér permeabilitást. Az ennek következtében képződő ödémát mérik oly módon, hogy a kezelt és a kontroll fül vastagságát összehasonlítják. A szerek, amellyel gátolják az 5-lipoxigenázt, csökkentik az ödémás választ, azáltal, hogy csökkentik az arachidonsavból képződő biokémiai mediátorok mennyiségét.

19. példa

A vegyület PAF receptorokhoz történő kötődési képességének meghatározása

a) Humán trombocita membránok készítése

Humán trombocita membránokat készítettünk az Amerikai Vörös Kereszt Vérszolgálatától (American Red Cross Blood Services (Dedham, MA) kapott trombocita koncentrátumokból. A trombocita készítményt 150 mmol/liter NaCl, 10 mmol Tris, és 2 mmol/l EDTA koncentrációjú, 7,5 pH-értékű mosó oldattal többször átmoszuk, majd a trombocita pelleteket 5 mmol/liter MgCl₂, 10 mmol/l Tris és 2 mmol/l EDTA koncentrációjú, 7,0 pH-értékű oldatban újraszuszpendáltuk. A sejteket ezután folyékony nitrogénnel gyorsan kifagyasztottuk, majd lassan szobahőmérsékleten felengedni hagytuk. A kifagyasztó és felengedő eljárást legalább háromszor megismételtük. A memb-

rán fragmentumok további frakcionálására a roncsolódott membrán szuszpenziót 10 mmol/l $MgCl_2$, 10 mmol/l Tris és 2 mmol/l EDTA koncentrációjú, 7,0 pH-értékű oldattal készített, 0,25 mol/l, 1,03 mol/l és 1,5 mol/l koncentrációjú nem folytonos szacharóz sűrűségű gradiens oldat tetejére rétegeztük, és 63 500 g-vel 2 órán át centrifugáltuk. A 0,25 mol/l és 1,03 mol/l (A membrán) koncentráció között, valamint az 1,03 és 1,5 mol/l (B membrán) koncentráció között összegyűlt membrán frakciókat külön-külön elválasztottuk. A membrán készítmények fehérje koncentrációját Lowry-módszerével marha szérum albumin (BSA) standard alkalmazásával határoztuk meg. A membránokat ezután 4 kisebb frakcióra (mindegyik 4 ml) választottuk, és $-80^\circ C$ hőmérsékleten tároltuk, majd alkalmazás előtt felmelegedni hagytuk.

(b) [3H]PAF kötődés gátlása

A [3H]PAF kötődésének képességét humán trombocita membránokon lévő specifikus receptorokhoz, optimális körülmények között pH = 7,0 értéknél és 10 mmol/liter $MgCl_2$ koncentrációnál határoztuk meg. 100 μg membrán proteint adtunk 0,5 ml végső oldathoz, ami 0,15 pmol (0,3 nmol/l koncentráció) [3H]PAF-ot és ismert mennyiségben nem jelzett PAF-ot vagy PAF receptor antagonistát tartalmazott 10 mmol/l $MgCl_2$, 10 mmol/l Tris és 0,25 tömeg% BSA koncentrációjú oldatban, melynek pH-értéke 7,0. A kapott oldatot $0^\circ C$ hőmérsékleten 4 órán át inkubáltuk, majd a kötött és nem kötött [3H]PAF-ot Whatman GF/C üvegszál szűrőn vákuum alkalmazásával elválasztottuk. Ilyen vizsgálati körülmények mellett a kötött [3H]PAF szűrlet nem degradálódott. A nem specifikus kötődést, mint a teljes

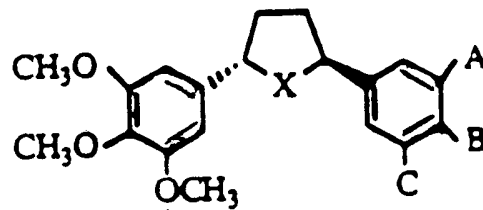
kötődést definiáltuk, feleslegben lévő nem jelzett PAF (1 mmol/l) jelenlétében, ahol további helyettesítést találtunk magasabb koncentrációknál akár nem jelzett PAF vagy PAF analógok, vagy PAF receptor antagonisták nagyobb koncentrációinál. A specifikus kötődést a teljes kötődés és a nem specifikus kötődés különbségeként definiáltuk.

A vizsgálati vegyületek relatív hatásosságának a meghatározásához a [³H]PAF kötődést inhibitorok jelenlétében százalékos inhibíciós hatásként fejezzük ki, oly módon, hogy az inhibitorok távollétében a teljes kötődéshez 0 % gátlást, és 1 mmol/liter koncentrációban jelenlévő nem jelzett PAF jelenlétében a teljes kötődést 100 %-os gátlásnak fogadjuk el. A vegyület százalékos gátlását a következő összefüggéssel számíthatjuk:

$$\text{Gátlás \% -ban} = \left[\frac{\text{teljes kötődés} - \text{teljes kötődés a vegyület jelenlétében}}{\text{teljes kötődés}} \right] \times 100 \%$$

Az IC₅₀ értékeket az inhibitor azon koncentrációjával fejezzük ki, amely ahhoz szükséges, hogy a specifikus [³H]PAF kötődés 50 %-os gátlását kapjuk. Az IC₅₀ értékeket nem lineáris regressziós számítógép software program (GraphPad Inplot, 3,0 változat (Graph Pad software, San Diego, CA) segítségével számítottuk ki. Az 1-6. táblázatokban bizonyos találmány szerinti vegyületek IC₅₀ értékeit foglaljuk össze.

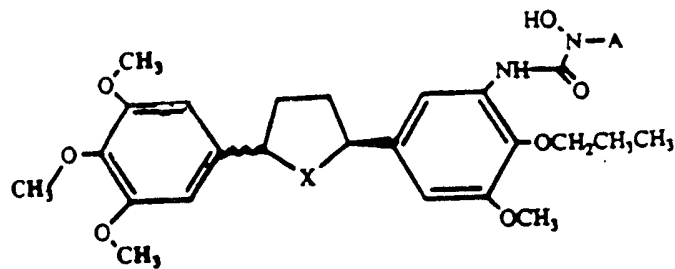
1. Táblázat



A vegyület száma	X	A	B	C	PAF	*5-LQ
					IC ₅₀	
1	S	SCH ₂ CH ₂ NH ₂	OCH ₃	OCH ₃		
2	S	O ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	OCH ₃	OCH ₃	>1000	0.0%
3	O	HCH ₂ Ph	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃		21.5%
4	O	NHCH ₂ CH ₂ OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	136	0.0%
5	O	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	OCH ₃ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	98	10.0
6	S	NHCH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	>1000	4.1%
7	S	NHCH ₂ Ph	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	>1000	16.2%
8	S	NHCH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃	OCH ₃	157	6.0%
9	S	NCH ₂ CH ₂ OH ₂	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	91.5	18.8%
10	S	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	OCH ₃	OCH ₃		
11	S	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃		

* 10 μmol/l-nél mért %-os gátlás

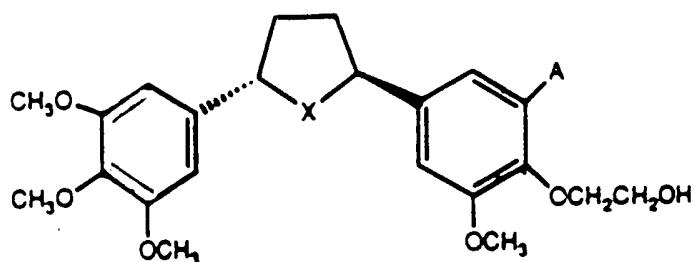
2. Táblázat



A vegyület száma	Izomer	X	A	IC ₅₀		5-LO gátlás*
				PAF (nmol/l)	5LO (μmol/l)	
12.	transz	O	H	30		22%
13.	transz	O	CH ₃	17	6.9	
38.	cisz	O	CH ₂ CH ₃	5.1	0.48	
14.	transz	O	CH(CH ₃) ₂	57		40%
39.	transz	O	CH ₂ (CH ₂) ₃	34.5	0.3	
15.	transz	O	C(CH ₃) ₃	25	2.9	
16.	transz	O	C ₆ H ₁₁	278		24%
17.	transz	O	CH ₂ ⊙	423	2.24	
18.	cisz	O	H	300		28%
19.	cisz	O	CH ₃	514		56%
40.	cisz	O	CH ₂ CH ₃	382	3	
20.	cisz	O	CH(CH ₃) ₂	858	2.83	
41.	cisz	O	CH ₂ (CH ₂) ₃	1313	0.5	
21.	cisz	O	C(CH ₃) ₃	456		54%
22.	cisz	O	C ₆ H ₁₁	>1000	2.5	
23.	cisz	O	CH ₂ ⊙	585	8	
24.	transz	S	H	14	1	
25.	transz	S	CH ₃	46	1	
26.	transz	S	CH(CH ₃) ₂	96.5	0.5	
27.	transz	S	C(CH ₃) ₃	46	0.5	
28.	cisz	S	H	496	3	
29.	cisz	S	CH ₃	300	0.64	
30.	cisz	S	CH(CH ₃) ₂	828	2	
31.	cisz	S	C(CH ₃) ₃	334	1.5	
32.	cisz	S	C ₆ H ₁₁	1287	2	

* Valamennyi %-ban kifejezett gátlást 10 μmol/l-nél mértük.

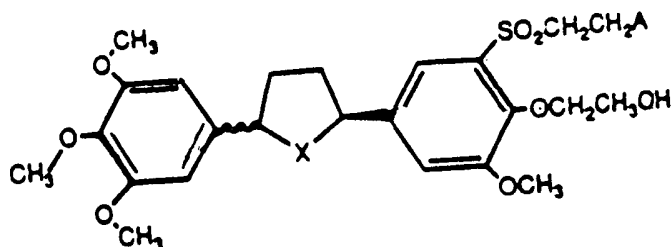
3. Táblázat



A vegyület száma	X	A	PAF		5-LO gátlás*
			IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ μmol/l	
33.	O	CH ₂ NHCONH(OH)	280		32,9 %
34.	O	CH ₂ NHCONCH ₃ (OH)	16,7	1,6	
35.	O	CH ₂ NHCONi-Pr(OH)	284	2,5	
36.	O	CH ₂ NHCONC ₆ H ₁₁ (OH)	420	1,7	
37.	O	CH ₂ NHCOBn(OH)	73,6	0,4	

* 10 μmol/l-nél mért %-os gátlás

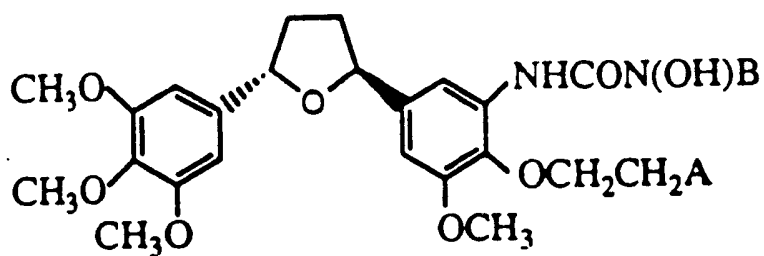
4. Táblázat



A vegyület száma	Izomer	X	A	PAF	5-LO gátlás*
				IC ₅₀ (nmol/l)	
42.	transz	S	CH	30	10,5 %

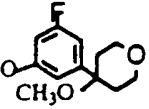
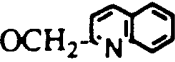
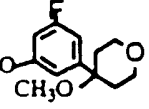
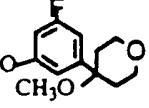
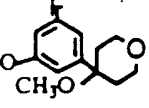

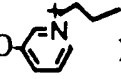

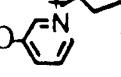
* 10 μmol/l-nél mért %-os gátlás

5. Táblázat



A vegyület száma	A	B	IC ₅₀	
			PAF	5-LO (nmol/l)
201	S-Ph-p-Br*	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	20.9	18.7
202	SO ₂ -Ph-p-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	38.3	
203	S-Ph-2-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	23.0	33.0
204	SO ₂ -Ph-2-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	25.0	161.0
205	S-Ph-3-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	16.0	43.3
206	S-Ph-p-F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	45.0	63.8
207	S-Ph-2,3,5,6-F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.2	118.4
208	SO ₂ -Ph-2,3,5,6-F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	285.3	520.2
209	O-Ph-2,3,5,6-F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	55.3	132.8
210	S-Ph-p-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	10.0	58.5
211	S-Ph-3,4-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	45.0	17.4
212	S-Ph-p-OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	5.53	180.0
213	S-Ph-p-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	39.2	71.2
214	S-Ph-p-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	62.6	62.3

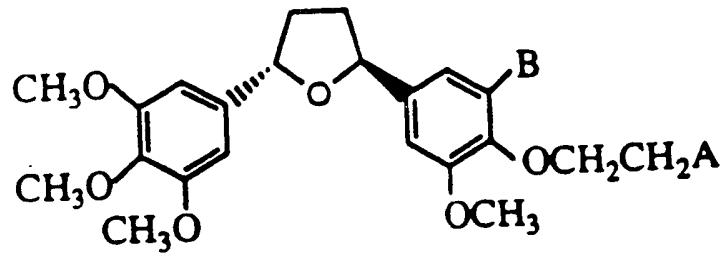
* Ph = fenil

215	SCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	13.5	190.0
216	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		195.2
217		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	281.0	87.0
218	 .HCl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		390.6
219		CH ₃	321.2	719.0
220		CH ₂ Ph	622.7	900.9
221		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	321.8	366.3
222	N(Ph)CO- 	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	16.3	479.0
223	N(Ph)CO-  I ⁻	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	197.4	
224	N(Ph)CO- 	Ph-p-Cl	84.2	
225	N(Ph)CO-  I ⁻	Ph-p-Cl	6285	670.0
226	CH ₃	Ph-p-Cl	217.6	533.0



227	S-Ph-p-OH	Ph-p-Cl	26.9	3000
228	SCH ₃	Ph-p-Cl	317.7	3000

6. Táblázat



A vegyület száma	A	B	IC ₅₀ (nmol/l)	
			PAF	5-LO
229	S-Ph-p-Cl	CH ₂ NHCON(OH)CH ₃	7.60	22.2
230	S-Ph-p-Cl	CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃)CON(OH)CH ₃	7.40	
231	S-Ph-p-Cl	CH ₂ N(OH)CONH ₂	33.2	34.2
232	S-Ph-p-Cl	CH ₂ N(OH)CONHCH ₃	7.06	185.0
233	S-Ph-p-Cl	NHCOCH ₂ N(OH)CONH ₂	47.5	318.0
234	S-Ph-p-Cl	NHCOCH ₂ N(OH)CONHCH ₃	3318.8	
235	O-Ph-p-F	■ — CH ₂ N(OH)CONH ₂	73.9	828.2
236	S-Ph-p-Cl	■ — CH ₂ N(OH)CONH ₂		11.3

20. Példa

A találmány szerinti vegyületek hatása PAF által indukált vérbesűrűsödésre

a) Vizsgálati állatok

16-20 g testtömegű, nőtény CD-1 egerek, amelyeket Charles River Laboratory (Wilmington, MA) laboratóriumtól szereztünk be. Csapvizet és rágcsáló laboratóriumi táplálékot (5001, Purina Mills, St. Louis, MO) az állatok igénye szerint biztosítottunk. Az egereket átlagosan 4 nap tartás után vizsgáltuk.

b) Hematokrit mérés

PAF-ot (1-O-alkil-2-acetil-sn-glicerín-3-foszfóril-kolint, Sigma Chemical Co.) feloldottunk 0,25 tömeg% marha szérum albumint (BSA) és 0,9 tömeg% nátrium-klorid-oldatot tartalmazó oldatban. A farki vénába, kivéve a dózis-válasz vizsgálatoknál számára, 10 µg (10 ml/kg) PAF oldatot injektáltunk. Az összes vizsgálati vegyületet 0,5 DMSO sóoldatban feloldottuk, és intravénásan injektáltuk 15 perccel a PAF provokáció előtt 3 mg/kg testtömeg dózisban. A PAF beadagolása után 15 perccel 30-50 µl vért gyűjtöttünk a fark vég bevágásával egy heparinizált mikro-hematokrit csőbe (belső átmérő 1,50 mm). A 7. táblázatban összefoglaltuk a vizsgálati eredményeket, vagyis az egér hematokrit választ különböző PAF koncentrációknál 15 perccel a PAF injekció beadása után. A 8-10. táblázatokban bemutatjuk a különböző vizsgálati vegyületek hatását a PAF által indukált vérbesűrűsödésre (egérben). A referencia vegyület MK287 transz-2-(3,4,5-trimetoxi)-5-[3-metoxi-4-oxi-allil-(2-hidroxi-etil-szulfonil)]-tetrahidrofurán. (Sahoo és munkatársai, Bioorganic Medicinal Chem. Letters, 1, 327 (1991)).

7. Táblázat

Egér hematokrit válasz különböző PAF koncentrációknál, 15 perccel a PAF beinjektálása után

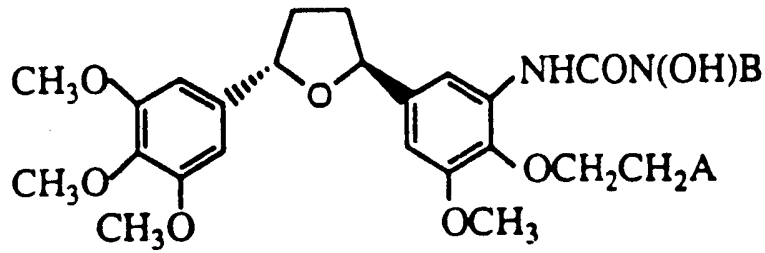
PAF dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Állatok száma	Hematokrit (%)	
		Átlag	SEM
0	5	45,4	0,5
0,049	5	45,2	0,3
0,195	5	48,2	0,6
0,781	5	52,0	2,5
3,125	5	62,0	1,8
12,5	5	68,0	1,2
50	5	72,4	1,2
200	5	75,8	1,2

8. Táblázat

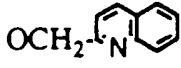
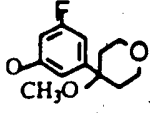
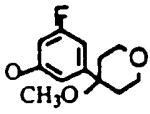
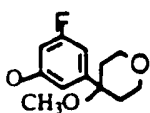
A vizsgálati vegyületek hatása PAF által indukált egér vér-
besűrűsődésre (egérben)

Vizsgálati vegyület	Állatok száma	Hematokrit (%)	
		Átlag	SEM
Hordozóanyag	11	66,5	1,5
Vegyület			
42	5	45,2	0,6
14	5	54,5	2,4
12	5	61,1	1,2
13	5	62,3	2,1
15	5	64,6	1,5

9. Táblázat

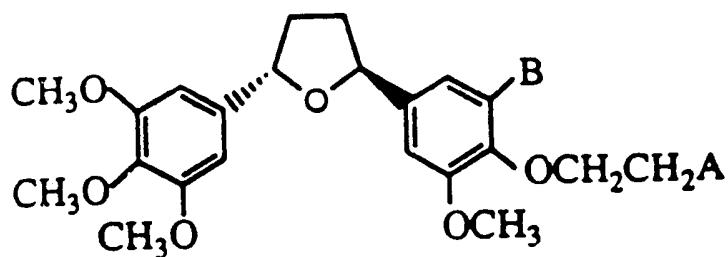


A vegyület száma	A	B	Gátlás (%)*	
			PAF-Htc	Arachidon-sav (AA) ödéma
201	S-Ph-p-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-10.5	-2.7
202	SO ₂ -Ph-p-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	29.3	34.5
203	S-Ph-2-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	34.2	26.3
204	SO ₂ -Ph-2-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	60.4	-9.1
205	S-Ph-3-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	28.2	40.2
206	S-Ph-p-F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	33.6	
207	S-Ph-2,3,5,6-F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	58.8	30.4
208	SO ₂ -Ph-2,3,5,6-F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	50.4	11.9
209	O-Ph-2,3,5,6-F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	59.1	29.2
210	S-Ph-p-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	25.3	39.2
211	S-Ph-3,4-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	26.1	26.3
212	S-Ph-p-OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	33.5	49.9
213	S-Ph-p-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	23.6	2.7
214	S-Ph-p-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-12.4	46.5
215	SCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	11.1	41.1

216	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	11.2	
217		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	26.1	57.0
219		CH ₃	49.6	47.8
220		CH ₂ Ph	63.1	49.9
221		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	70.4	57.0
226	CH ₃	Ph-p-Cl		23.7

* A vizsgálati vegyületeket egereknek intravénásan adagoljuk 3 mg/kg dózisban, a PAF (intravénásan, 10 µg/kg) vagy AA (0,5 mg/fül) beadagolása előtt 15 perccel.

10. Táblázat



A vegyület száma	A	B	Gátlás (%)*	
			PAF-Htc	Arachidon- sav ödéma
229	S-Ph-p-Cl	CH ₂ NHCON(OH)CH ₃	55.7	45.
231	S-Ph-p-Cl	CH ₂ N(OH)CONH ₂	57.9	23.
232	S-Ph-p-Cl	CH ₂ N(OH)CONHCH ₃	41.1	10.
233	S-Ph-p-Cl	NHCOCH ₂ N(OH)CONH ₂	2.1	51.
234	S-Ph-p-Cl	NHCOCH ₂ N(OH)CONHCH ₃	-9.8	31.0
235	O-Ph-p-F	■ — CH ₂ N(OH)CONH ₂	99.5	24.5

* A vizsgálati vegyületeket egereknek intravénásan adagoljuk 3 mg/kg dózisban, a PAF (intravénásan, 10 µg/kg) vagy AA (0,5 mg/fül) beadagolása előtt 15 perccel.

Ph = fenilcsoport

21. Példa

2,5-Diaril-tetrahidrotiofének és -tetrahidrofuránok hatása arachidonsav által indukált egérfül ödémára

a) Vizsgálati állatok

Az állatok a 20. példában ismertetett állatokkal azonosak, és kezelésük is a 20. példában ismertetteknek megfelelően történik.

b) Ödéma mérése

Arachidonsavat 0,025 ml frissen elkészített vivőanyagban (aceton/piridin/víz (97:2:1) térfogatarányú elegyben) a vizsgálati egér mindkét fülére alkalmazzuk. Ezután az oldatot Sun-Lite Hitensity körte alatt megszáritjuk. A dózis-válasz vizsgálatokat kivéve, minden esetben 0,5 mg arachidonsavat alkalmazunk. A vizsgálati vegyületeket 0,5 tömeg% DMSO sóoldatban oldjuk fel, és intravénásan injektáljuk az arachidonsav kezelés előtt 15 perccel, 3 mg/kg testtömeg dózisban. Az állatokat a nyaki csigolya elmozdításával elpusztítjuk, az arachidonsav helyi alkalmazása után 1 órával. Egy fém lyukasztó szerszámmal minden vizsgált fülből 7 mm átmérőjű szövetlemezt távolítunk el. Az ödémát megmérjük oly módon, hogy mindkét fül szövet átlagos nedves testtömegét meghatározzuk.

A 9, 10, és 12. táblázatban bemutatjuk a különböző vizsgálati vegyületek hatását az arachidonsavval kiváltott egérfül ödémára. A 11. táblázatban bemutatjuk az egérfül ödémás választ különböző arachidonsav koncentrációknál, 1 órával a helyi alkalmazás után.

11. Táblázat

Egérfül ödéma válasz különböző arachidonsav koncentrációknál, 1 órával a helyi alkalmazás után

Arachidonsav (mg/fül)	Fülszám	A fül szövet tömege (mg)	
		Átlag	SEM
0	4	12,4	0,08
0,125	4	15,8	0,63
0,25	4	14,9	1,05
0,5	4	25,1	2,88
1,0	4	29,8	2,56
2,0	4	30,3	1,67

12. Táblázat

A vizsgálati vegyületek hatása arachidonsav által kiváltott egérfül ödémára

A vegyület száma	Állatok száma	Gátlás (%)
15.	8	54,5
13.	8	29,0
42.	4	18,0

22. Példa

2,5-Diaril-tetrahidrotiofének és -tetrahidrofuránok hatása endotoxin által kiváltott halálózásra

a) Vizsgálati állatok

Az állatok a 20. példában ismertetett állatokkal azonosak, és kezelésük is a 20. példában ismertetteknek megfelelően történik.

b) A halálózás mérése

Endotoxint (*E. coli* serotype 0127:B8, lipopoliszacharid, Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) feloldunk frissen készített 0,9 tömeg%-os nátrium-klorid-oldatban. A dózis válasz vizsgálatokat kivéve az endotoxint 50 mg/kg dózisban a farki vénába injektáljuk. A vizsgálati vegyületeket 0,5 tömeg%-os DMSO só-oldatban oldjuk, és intravénásan injektáljuk a PAF provokáció előtt 15 perccel. A halál általában 12-36 órán belül következik be. A halálózást 48 órával az endotoxin provokáció után rögzítettük, mivel 48 óra eltelte után elhalálózás már ritkán fordul elő. A vizsgálati eredményeket a 13. és 14. táblázatban foglaljuk össze.

23. Példa

A vizsgálati vegyületek hatása patkány bazofil leukémia sejteknek 5-lipoxigenáz citozoljára

a) Az enzim elkészítése

Mosott patkány RBL sejteket (4×10^8) 20 ml 50 mol/l koncentrációjú kálium-foszfát pufferben, melynek pH-értéke 7,4, és mely 10 tömeg%-os etilén-glikol/1 mmol/liter EDTA-t (A puffer) tartalmaz, szuszpendálunk. A sejtuszuspenziót ultrahanggal kezeljük 20 KHz-nél 30 másodpercen át, majd az ultrahanggal ke-

zelt szuszpenziót 10 000 g-vel 10 percen át centrifugáljuk, majd 105 000 g-vel 1 órán át tovább centrifugáljuk. A felülúszót (citozol frakció), ami 5-lipoxigenázt tartalmaz, -70 °C hőmérsékleten tároljuk. A fehérje koncentrációt Bradford eljárás szerint (Bradford Dye Reagent) marha szérum albuminnal, mint standarddal határozzuk meg.

b) Enzim próba

Az 5-LO rutin próbához az elegy 50 mmol/l kálium-foszfát puffert, pH = 7,4, 2 mmol/liter CaCl_2 -t, 2 mmol/l ATP-t, 25 mmol/liter arachidonsavat (0,1 Ci) és enzimet (50-100 mg fehérje) tartalmaz 200 μl végső térfogatban. A reakciót 24 °C hőmérsékleten 3 percen át játszadjuk le. Az elegyet 0,2 ml jéghideg dietil-éter/metanol/0,2 mol/liter citromsav (30:4:1) eleggyel extraháljuk. Az elegyet vékonyrétegen kromatografáljuk, -10 °C hőmérsékleten, petroléter/dietil-éter/ecetsav (15:85:0,1) oldószer rendszert alkalmazva. Az arachidonsavnak és metabolitjainak megfelelő szilikagél foltokat szcintillációs fiolákba gyűjtjük össze számlálás céljára. Az enzim aktivitást a 3 percen át oxigénnel kezelt arachidonsav mennyiségével fejezzük ki.

A találmány szerinti vegyületek módosításai, illetve variációi abból a célból, hogy az oxigén gyökök képződését csökkentsék egy gyulladáshoz vagy immun válasz folyamán, a technika állásában járatos szakemberek számára a leírásunkból nyilvánvaló. Az ilyen módosítások és variációk az igénypontjaink által meghatározott oltalmi körön belül vannak.

13. Táblázat

Egér halálozás válasz különböző endotoxin koncentrációknál, az endotoxin intravénás beinjektálása utáni 48. órában

Endotoxin dózis (mg/kg)	Állatszám	Túlélés (%)
12,5	10	100
25	10	80
37,5	10	50
50	10	0
75	10	0

14. Táblázat

A vizsgálati vegyületek hatása endotoxin által kiváltott egér halálozásra

A vegyület száma	Állatszám	Túlélés (%)
13	6	83
15	5	17

Szabadalmi igénypontok

1. (l) általános képletű vegyületek - ahol a képletben

Ar¹ jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport;

Ar² jelentése (c) vagy (d) általános képletű csoport;

X jelentése O, S, S(O), S(O)₂, CR⁹ vagy NR¹⁰; és amely csoportokban

W jelentése egymástól függetlenül

(1) -AN(OM)C(O)N(R³)R⁴, -AN(R³)C(O)N(OM)R⁴,
 -AN(OM)C(O)R⁴, -AC(O)N(OM)R⁴, -N(OM)C(O)N(R³)R⁴,
 -N(R³)C(O)N(OM)R⁴, -N(OM)C(O)R⁴, -C(O)N(OM)R⁴,
 -OR⁶N(R⁵)R⁶-(C₅H₄N)R⁶R⁷, -OR⁶N(COR⁵)R⁶-
 -(C₅H₄N)R⁶R⁷, -OR⁶OC(O)N(COR⁵)R⁶-(C₅H₄N)R⁶R⁷,
 -OR⁶O(CO)N(CO₂R⁶)R⁶(C₅H₄N)R⁶R⁷, -A(C₅H₄N)R⁶R⁷,

vagy

-OR⁶N(CO₂R⁵)R⁶-(C₅H₄N)R⁶R⁷;

(2) egy következő képletű amido-hidroxi-karbamid-csoport:

-N(R¹⁹)C(O)C(R¹⁹)₂N(OM)C(O)NHR²⁰,
 -C(O)N(R¹⁹)C(R¹⁹)₂N(OM)C(O)NHR²⁰,
 -AN(R¹⁹)C(O)C(R¹⁹)₂N(OM)C(O)NHR²⁰,
 -AC(O)N(R¹⁹)C(R¹⁹)₂N(OM)C(O)NHR²⁰,
 -NHC(O)N(OM)C(R¹⁹)₂C(O)N(R¹⁹)₂; vagy
 -NHC(O)N(OM)C(R¹⁹)₂N(R¹⁹)C(O)R¹⁹;

(3) (e) általános képletű oxalkán-csoport, ahol n és m értéke egymástól függetlenül 1 - 4;

(4) (f) általános képletű tio-alkán-csoport, vagy

(5) (g) általános képletű kinolil-metoxi-csoport,

n értéke 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;



p értéke 0 vagy 1;

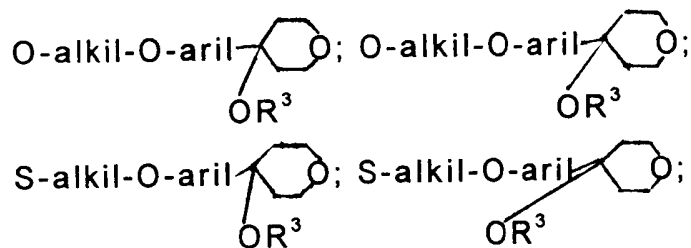
A jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, alkaril-, aralkil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, halo-(rövidszénláncú alkenil)-, halo-(rövidszénláncú alkinil), -(1-10 szénatomos alkil)-oxi-(1-10 szénatomos alkil), -(1-10 szénatomos alkil)-tio-(1-10 szénatomos alkil), -N(R³)C(O)alkil, -N(R³)C(O)alkenil, -N(R³)C(O)alkinil, -N(R³)C(O)(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(O)(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(O)N(alkil), -N(R³)C(O)N(alkenil), -N(R³)C(O)N(alkinil), -N(R³)C(O)N(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(O)N(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(O₂)alkil, -N(R³)C(O₂)alkenil, -N(R³)C(O₂)alkinil, -N(R³)C(O₂)(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(O₂)(alkil)tio(alkil), -OC(O₂)alkil, -OC(O₂)alkenil, -OC(O₂)alkinil, -OC(O₂)(alkil)oxi(alkil), -OC(O₂)(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(S)alkil, -N(R³)C(S)alkenil, -N(R³)C(S)alkinil, -N(R³)C(S)(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(S)(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(S)N(alkil), -N(R³)C(S)N(alkenil), -N(R³)C(S)N(alkinil), -N(R³)C(S)N(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(S)N(alkil)tio(alkil), -N(R³)C(S)S(alkil), -N(R³)C(S)S(alkenil), -N(R³)C(S)S(alkinil), -N(R³)C(S)S(alkil)oxi(alkil), -N(R³)C(S)S(alkil)tio(alkil), -SC(S)S(alkil), -SC(S)S(alkenil), -SC(S)S(alkinil), -SC(S)S(alkil)oxi(alkil), vagy -SC(S)S(alkil)tio(alkil);

M jelentése hidrogénatom, gyógyászatilag elfogadható kation vagy metabolikusan hasítható távozó csoport;

Y jelentése egymástól függetlenül

(a) hidrogénatom;

(b) R^{1-6} , R^8 , R^{10} , $-OR^3$, $-OR^{11}$, $-OR^{12}$, R^3S- , R^5S- , R^3SO- , R^5SO- , R^3SO_2- , R^5SO_2- , CF_3O- , CF_3S- , CF_3SO- , $-CF_3SO_2$, $-OCH_2$ -oxi-ciklopropil, $-OCH_2C(O)OR^3$, $-OCH_2OR^3$, $-OCH_2C(O)R^3$, $-OCH_2$ -(3-8 szénatomos cikloalkil), $-OCH_2CH(R)R^3$, $-OCH_2$ -ciklopropil, $-OCH_2$ -aril, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, aril- CH_2-SO_2- , $(R^3)_2CHCH_2SO_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, CF_3SO_2- , R^3R^4N- , $-OCH_2CO_2R^3$, $-NR^3COR^3$, $-OCONH_2$, $-OCONR^3R^4$, $-CONH_2$, $-CONR^3R^4$, $-CR^3R^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, $-SONR^3R^4$, $-CH_3OCH_2NR^3R^6$, $-SNR^3R^4$, $-CO_2R^3$, $-NR^3R^4SO_2R^3$, $-NR^3R^4SOR$, $-COR^3$, $-CONR^3$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^5)CONR^3R^4$, $-CH_2N(R^5)CONR^3R^4$, $-R^6NR^3R^4$, $-OR^6NR^3R^4$, $-O(O)CR^5$, $-O(O)CNR^3R^4$, $-OR^6$ , $-SR^6NR^3R^4$, $-S(O)R^6NR^3R^4$, $-SO_2R^6NR^3R^4$, $-SO_2OR^6CON$ , $-SR^6OH$, $-S(O)R^6OH$, $-SO_2R^6OH$, $-OR^6OC(O)N(CO_2R^6)R^6$; O-alkil-N-(aril)-C(O)-heterociklus;



(c) egy heterociklusos csoport, beleértve, de nem korlátozva a következő csoportokra: pirrolil-, furil-, piri-

dil-; 1,2,4-tia-diazolil-; pirimidil-, tienil-, izotiazolil-, imidazolil-, tetrazolil-, pirazinil-, pirimidil-, kinolil-, izokinolil-, benzotienil-, izobenzofuril-, pirazolil-, indolil-, purinil-, karbazolil-, benzimidazolil-, vagy izoxazolilcsoport, amely csoportok adott esetben Y jelentésénél (b) alatt megadott csoportokkal helyettesítve lehetnek;

(d) (h) általános képletű csoport, ahol

X' jelentése halogénatom, mint például F, Cl, Br vagy

I; -C(O)aril, CF₃; OR³; -NR³C(O)R³; -OC(O)NH₂; -
-CR³R³R⁴; -C(O)R³; -CH₂OR³; -CH₂CO₂R³; -
-CH₂OC(O)R³; R³CH(R³)CH₂SO₃; -NHCH₂COOR³;
N⁺R³R³R⁴R⁷; -NR³SO₂R³; C(O)R³; NO₂; vagy CN;

vagy (i), (j) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

R¹³, R¹⁴ és R¹⁵ jelentése egymástól függetlenül

BO-, ahol B jelentése -CH₂-oxa-ciklopropil,
-CH₂OR³, -CH₂C(O)R³, -CH₂CH(R³)R³,
-CH₂-aril, -CH₂CH(OH)-CH₂OH;

R³C(R³)₂CH₂SO₂; vagy

R¹³-R¹⁴ vagy R¹⁴-R¹⁵ együtt egy hidat képez, mint

például -OCHR²CHR²-S(O)_n, ahol n értéke 0-3;

vagy (j) általános képletű csoport, ahol

X' jelentése halogénatom, -C(O)aril, -CF₃, vagy

-OR³; -CH₂OR³; -CH₂CO₂R³; -CH₂C(O)R³;
-NHCH₂COOR³; vagy -N⁺R³R³R⁴R⁷.

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, vagy rövidszénláncú alkilcsoport, halo-(rövidszénláncú alkil)-csoport; -COOH; -CONR¹⁶R¹⁷ általános

képletű csoport, ahol R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül 1 - 6 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom;
 $-\text{COOR}^3$, alkenilcsoport, $-\text{C(O)R}^3$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; rövidszénláncú alkinilcsoport, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^3$; $-\text{CH}_2\text{SR}^3$; $=\text{O}$; $-\text{OR}^3$; vagy $-\text{NR}^3\text{R}^4$;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül ciklusos vagy aciklusos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, aralkil-, alkaril-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-10 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-tio-(1-10 szénatomos alkil)- vagy helyettesített 1 - 10 szénatomos alkilcsoport (ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxilcsoport vagy karbonilcsoport, amelyik az 1 - 10 szénatom bármelyikén helyezkedik el); vagy hidrogénatom;

R^5 jelentése rövidszénláncú ciklusos vagy aciklusos alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, halo-(rövidszénláncú alkenil)-, halo-(rövidszénláncú alkinil)-, aralkil- vagy arilcsoport;

R^6 jelentése ciklusos vagy aciklusos alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, aralkil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, halo-(rövidszénláncú alkenil)-, halo-(rövidszénláncú alkinil)- vagy arilcsoport;

R^7 jelentése szerves vagy szervetlen anion;

R^8 jelentése halo-alkil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, halo-(rövidszénláncú alkenil)-, halo-(rövidszénláncú alkinil)-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, aralkil- vagy arilcsoport;

R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkil-, halo-(rövidszénláncú alkil)-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,

$-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CH_2OR^5$, $-CH_2NR^5R^5$, $-CH_2SR^5$, $=O$, $=NR^5$,
 $-NR^3R^4$, $-NR^3R^4R^7$, vagy $-OR^5$;

R^{10} jelentése $-R^3$, $-R^8$, $-C(O)N(OR^3)R^3$, vagy $-OR^3$,

R^{11} jelentése 1 - 12 szénatomos alkilcsoport; helyettesített 1 -
 - 12 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituensek a kö-
 vetkezők: hidroxil-, amino-, alkenil- vagy (rövidszénláncú
 alkoxi)-alkil-csoport; alkil-karbonil-alkil-, -alkil-amino-,
 -alkil-amino-(alkil- vagy dialkil)-, (rövidszénláncú alkil)-
 $-(S(O)_m-$ (rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol m értéke 0, 1
 vagy 2; imidazolil-(rövidszénláncú alkil)-, morfolinil-
 $-($ rövidszénláncú alkil)-, tiazolinil-(rövidszénláncú alkil)-,
 piperidinil-(rövidszénláncú alkil)-, imidazolil-karbonil-,
 morfolinil-karbonil-, morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-amino-
 -karbonil-, N-pirril-piridinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport;
 piridil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; morfolinil-
 $-($ rövidszénláncú alkil)-csoport; hidroxil-fenil-tio-(rövid-
 szénláncú alkil)-csoport; imidazolil-tio-(rövidszénláncú
 alkil)-csoport; triazolil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport;
 triazolil-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-
 $-($ tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-fenil-tio-
 $-($ rövidszénláncú alkil)-csoport; amidino-fenil-tio-
 $-($ rövidszénláncú alkil)-csoport; fenil- $S(O)_g-$ (rövidszénláncú
 alkil)-csoport; $(R^3O)_d$ -fenil- $S(O)_g-$ (rövidszénláncú alkil)-
 -csoport;
 $(CN)_d$ -fenil- $S(O)_g-$ (rövidszénláncú alkil)-csoport; $(halo)_d$ -
 $-($ fenil- $S(O)_g-$ (rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3COO)_d$ -fenil-
 $-($ $S(O)_g-$ (rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3OCO)_d$ -fenil- $S(O)_g-$
 $-($ rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3CO)_d$ -fenil- $S(O)_g-$
 $-($ rövidszénláncú alkil)-csoport; fenil-O-(rövidszénláncú

alkil)-csoport; $(R^3O)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(CN)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(halo)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; $(R^3COO)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; vagy $(R^3OCO)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport, $(R^3R^3N)_d$ -fenil-S(O)_g-(rövidszénláncú alkil)-csoport vagy $(R^3CO)_d$ -fenil-O-(rövidszénláncú alkil)-csoport; ahol d értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, és g értéke 0, 1 vagy 2;

R^{12} jelentése alkilcsoport; helyettesített alkilcsoport, ahol a szubsztituensek hidroxilcsoport vagy aminocsoport lehet; -
 -(rövidszénláncú alkil)-O- R^{18} általános képletű csoport, ahol R^{18} jelentése $-PO_2(OH)-M^+$ vagy $-PO_3(M^+)_2$, ahol M^+ jelentése egy gyógyászatilag elfogadható kation;
 -C(O)(CH₂)₂CO₂-M⁺, vagy -SO₃-M⁺; -(rövidszénláncú alkil)-
 -karbonil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; -karboxi-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; -(rövidszénláncú alkil)-
 -amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N,N-di(helyettesített amino)-(rövidszénláncú alkil)-csoport; ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül rövidszénláncú alkil-
 -csoport; piridil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-Y-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol Y jelentése tio- vagy aminocsoport; morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; pirrolidinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tiazolinil-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; piperidinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; morfolinil-[hidroxi-(rövidszénláncú alkil)]-
 -csoport; N-pirrolil-csoport; piperazinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N-szubsztituált-piperazinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol a szubsztituens rövidszénláncú

alkilcsoport; triazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport;
 tetrazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-amino-
 -(rövidszénláncú alkil)-csoport; vagy tiazolil-(rövidszén-
 láncú alkil)-csoport;

R¹⁹ jelentése H, rövidszénláncú alkil-, vagy rövidszénláncú
 alkenilcsoport; és

R²⁰ jelentése H, halogénatom, rövidszénláncú alkoxi-, vagy
 rövidszénláncú alkilcsoport.

2. (II) általános képletű vegyületek - ahol a képletben

Ar³ és Ar⁴ jelentése egymástól függetlenül (l) vagy (m) általános
 képletű csoport,

X jelentése O, S, S(O), S(O)₂ vagy NR¹⁰, és

m értéke 1, 2 vagy 3,

t értéke 1, 2, 3 vagy 4,

Z jelentése egymástól függetlenül W vagy Y -,

és az összes R csoport jelentése az 1. igénypontban megadot-
 takkal azonos.

3. (III) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

Ar⁵ jelentése (n) általános képletű csoport, ahol

Ar⁶ jelentése (o) vagy (p) általános képletű csoport,

v értéke 0, 1 vagy 2; és

az összes R csoport, t, m és n jelentése az 1. és 2. igénypont-
 ban megadottakkal azonos,

Q jelentése helyettesített 1 - 12 szénatomos alkilcsoport,
 ahol a szubsztituensek a következők lehetnek: hidroxil-, amino-,
 alkil-karbonil-alkil-, vagy alkilcsoport; (rövidszénláncú alkil)-
 -S(O)_m-(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol m értéke 1 vagy 2;
 imidazolil-(rövidszénláncú alkil)-, morfolinil-(rövidszénláncú
 alkil)-, tiazolinil-(rövidszénláncú alkil)-, piperidinil-(rövidszén-

láncú alkil)-, imidazolil-karbonil-, morfolinil-karbonil-, morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-amino-karbonil-, N-pirril-piridinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; piridil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; hidroxifenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; cianofenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; triazolil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; triazolil-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; amino-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N,N-di(helyettesített)-amino-fenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; ahol az amin szubsztituensek egymástól függetlenül rövidszénláncú alkil-csoport; amidinofenil-tio-(rövidszénláncú alkil)-csoport; fenil-szulfonil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; vagy fenil-szulfonil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; -(rövidszénláncú alkil)-O-R¹⁸; ahol R¹⁸ jelentése -PO₂(OH)-M⁺ vagy -PO₃(M⁺)₂, ahol M⁺ jelentése gyógyászatilag elfogadható kation; -C(O)(CH₂)₂CO₂-M⁺ vagy -SO₃-M⁺; -(rövidszénláncú alkil)-karbonil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; -karboxi-(rövidszénláncú alkil)-csoport; -(rövidszénláncú alkil)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N,N-di(helyettesített)-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol az amincsoport szubsztituensei egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoport; piridil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; imidazolil-Y-(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol Y jelentése tio- vagy aminocsoport; morfolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; pirrolidinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tiazolinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; piperidinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; morfolinil-

-[hidroxi-(rövidszénláncú alkil)]-csoport; N-pirrolil-csoport; piperazinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; N-(helyettesített)-piperazinil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, ahol az amin szubsztituens rövidszénláncú alkilcsoport; triazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport; tetrazolil-amino-(rövidszénláncú alkil)-csoport; vagy tiazolil-(rövidszénláncú alkil)-csoport.

4. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagban, hatásos mennyiségben egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

5. A 2. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy továbbá egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

6. A 3. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy továbbá egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

7. Eljárás trombocita aktiváló tényező vagy 5-lipoxigenáz termékek által állatokban kiváltott rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az oxigén gyökök képződésének csökkentésére hatásos mennyiségben egy 1. igénypont szerinti vegyületet egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagban beadagolunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás emlősök kezelésére.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás ember kezelésére.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás ló kezelésére.

11. A 8. igénypont szerinti eljárás kutya kezelésére.

12. A 8. igénypont szerinti eljárás szarvasmarha kezelésére.

13. Eljárás trombocita aktiváló tényező vagy 5-lipoxigenáz termékek által állatokban kiváltott rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az oxigén gyökök képződésének csökkentésére hatásos mennyiségben egy 2. igénypont szerinti vegyületet egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagban beadagolunk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás emlősök kezelésére.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás ember kezelésére.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás ló kezelésére.

17. A 14. igénypont szerinti eljárás kutya kezelésére.

18. A 14. igénypont szerinti eljárás szarvasmarha kezelésére.

19. Eljárás trombocita aktiváló tényező vagy 5-lipoxigenáz termékek által állatokban kiváltott rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az oxigén gyökök képződésének csökkentésére hatásos mennyiségben egy 3. igénypont szerinti vegyületet egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagban beadagolunk.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás emlősök kezelésére.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás ember kezelésére.

22. A 20. igénypont szerinti eljárás ló kezelésére.

23. A 20. igénypont szerinti eljárás kutya kezelésére.

24. A 20. igénypont szerinti eljárás szarvasmarha kezelésére.

25. transz-2-[5-N'-metil-N'-hidroxi-ureidil-metil]-3-metoxi-4-p-klór-fenil-tio-etoxi-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tetrahidrofurán.

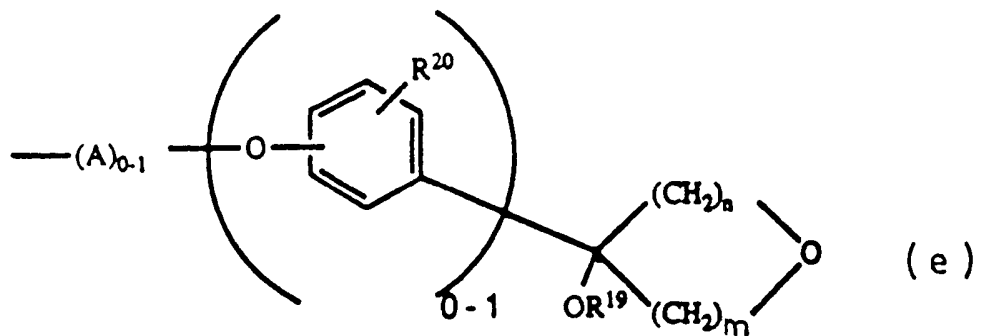
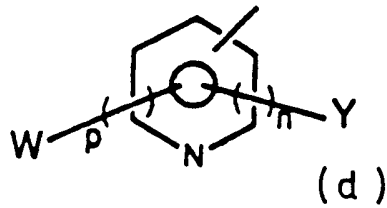
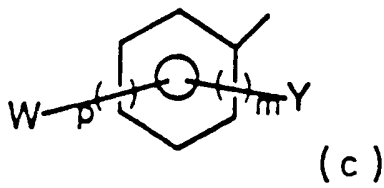
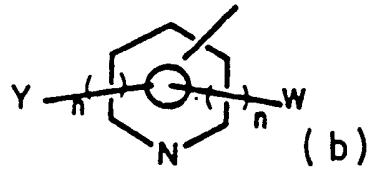
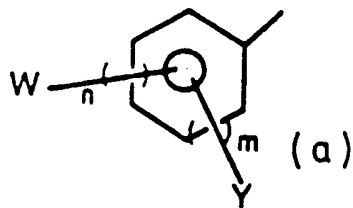
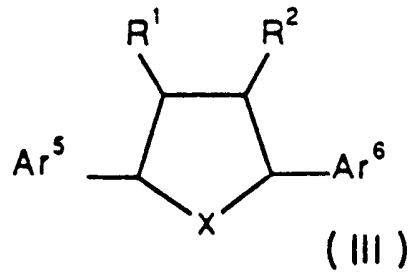
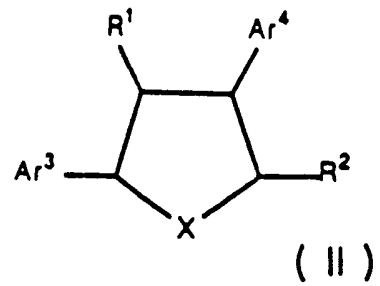
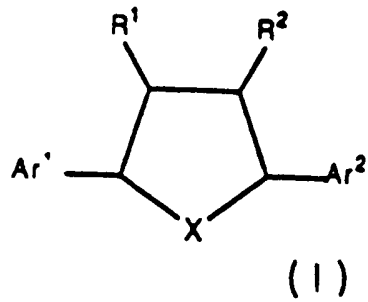
A meghatalmazott:

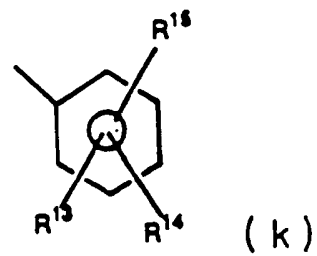
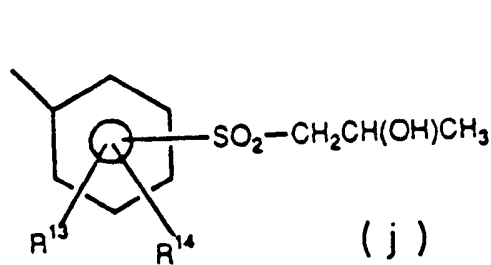
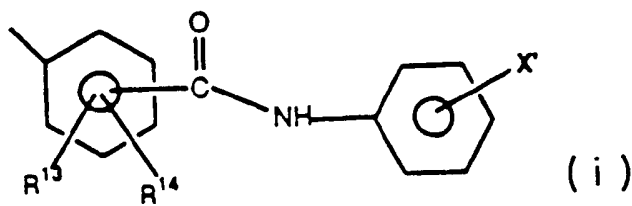
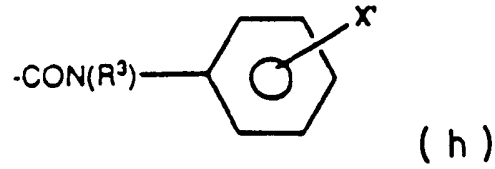
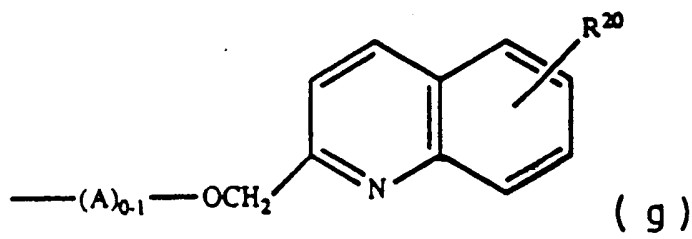
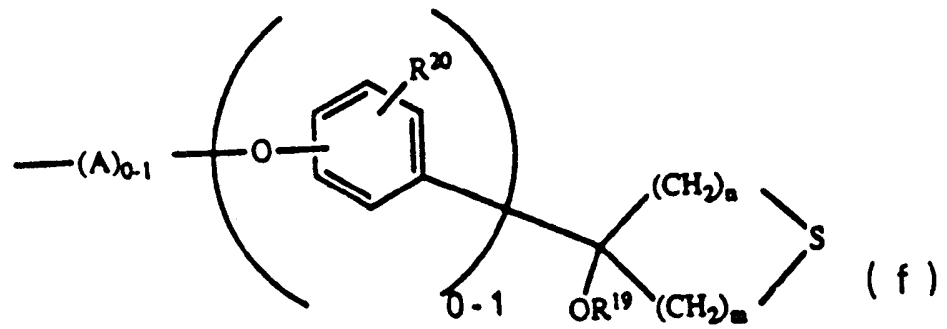
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.

Dr. Valyónné T. Elvira

szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

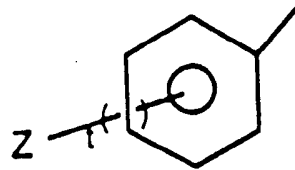




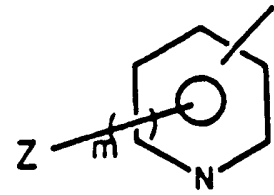
P95 00099

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

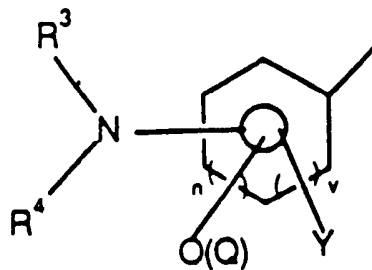
23/3



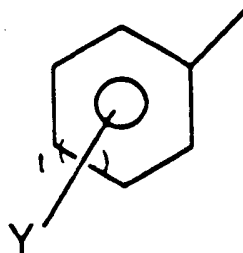
(l)



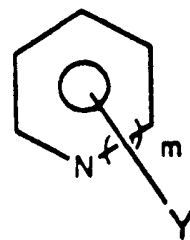
(m)



(n)

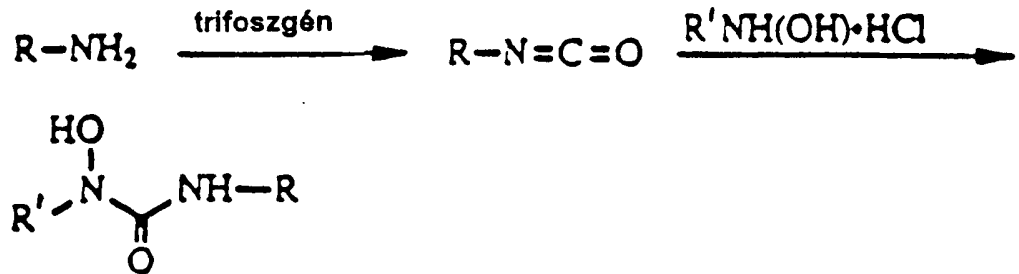


(o)

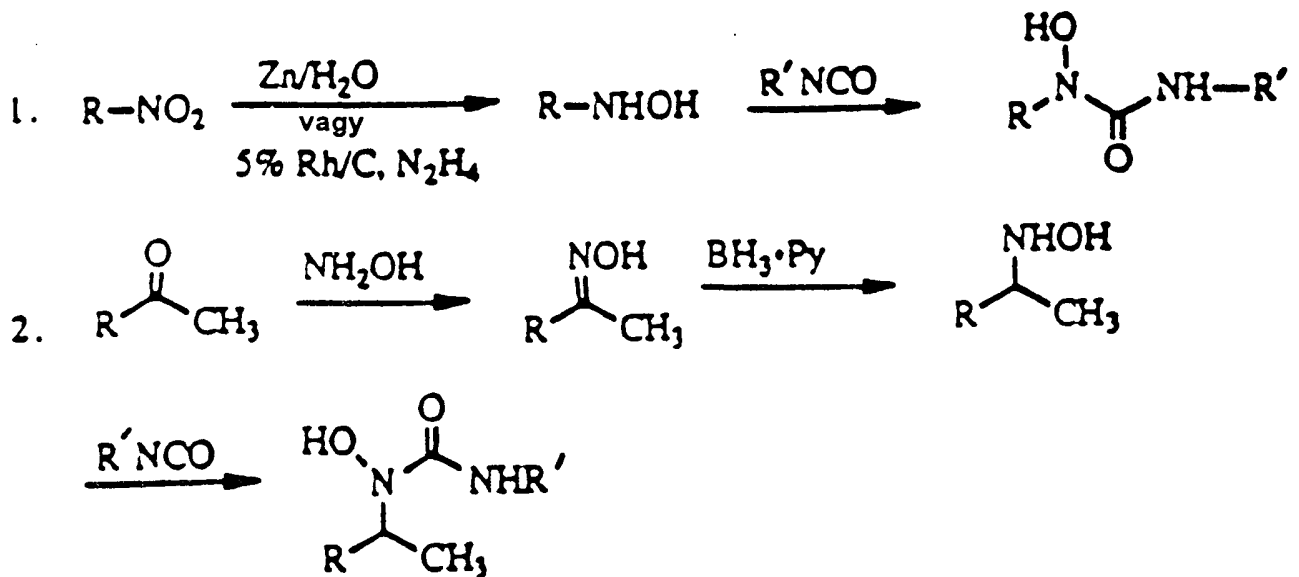


(p)

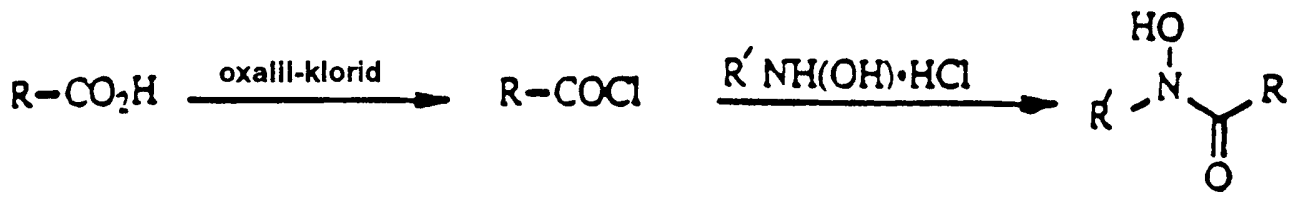
A) reakcióvázlat



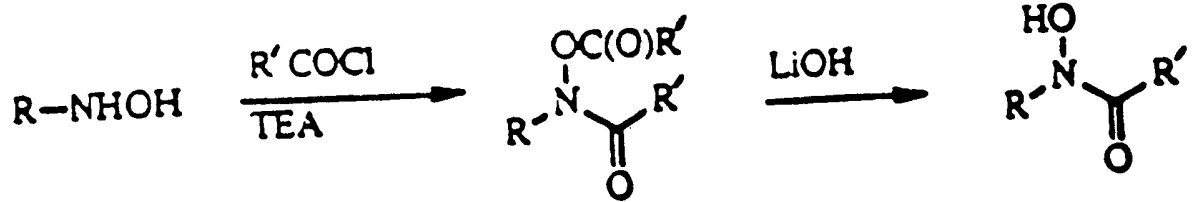
B) reakcióvázlat



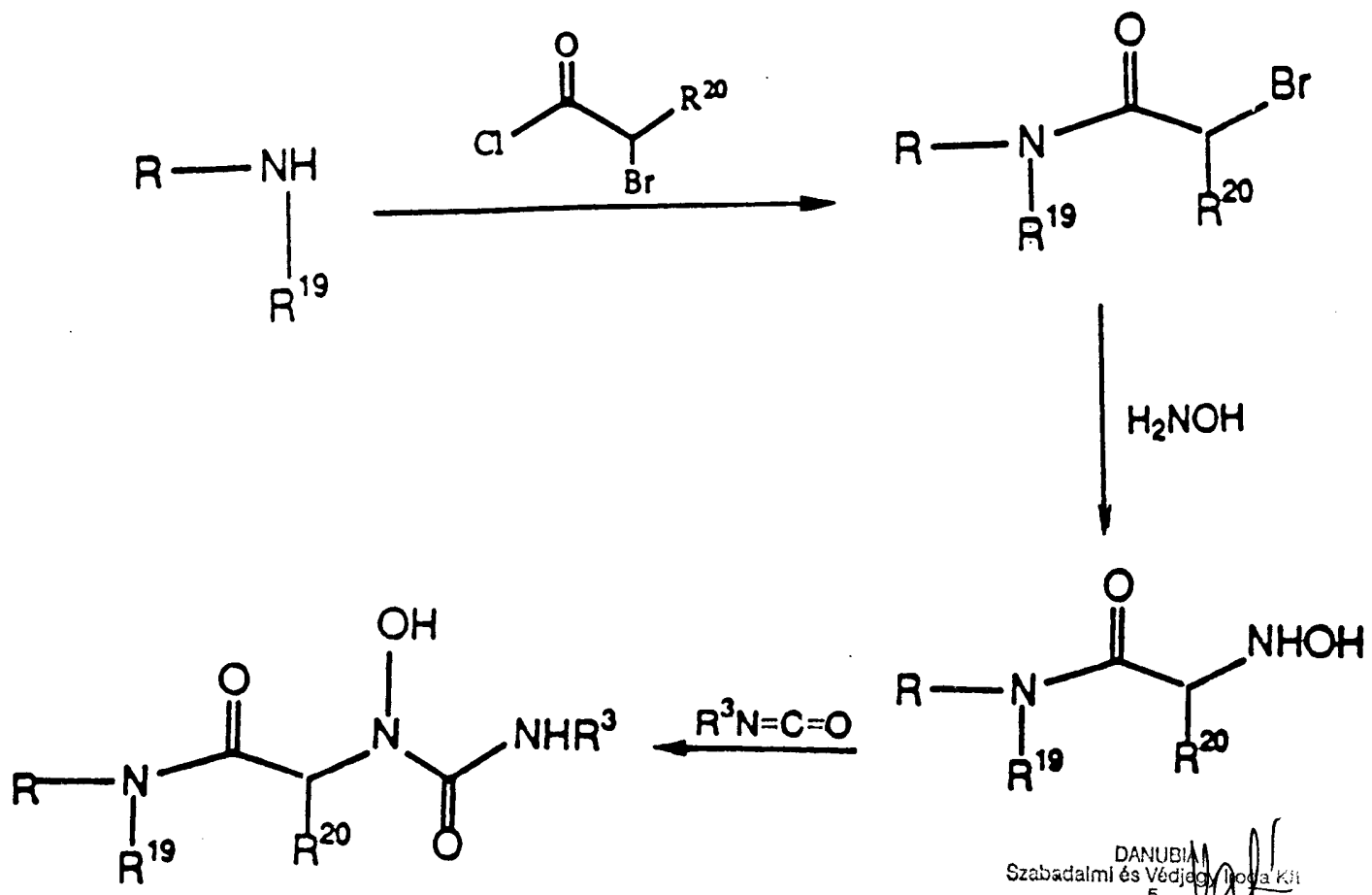
C) reakcióvázlat



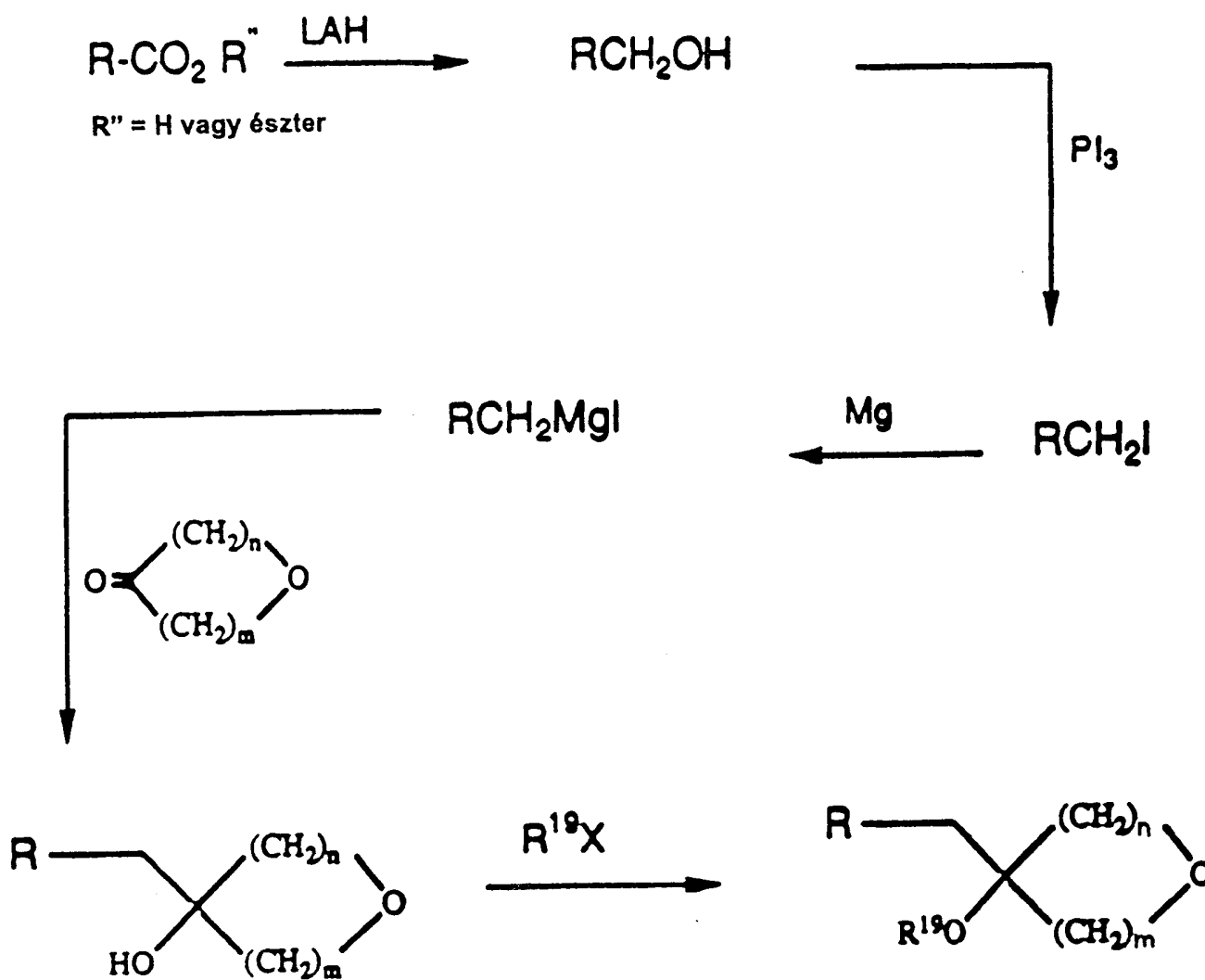
D) reakcióvázlat



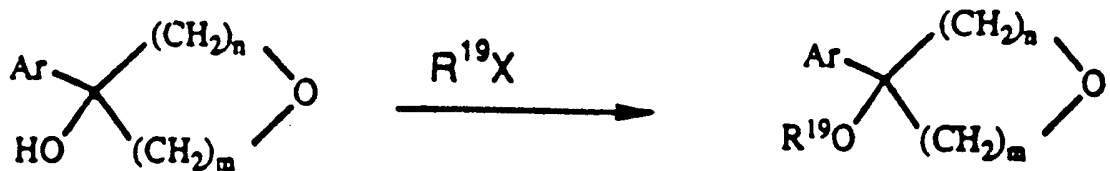
E) reakcióvázlat



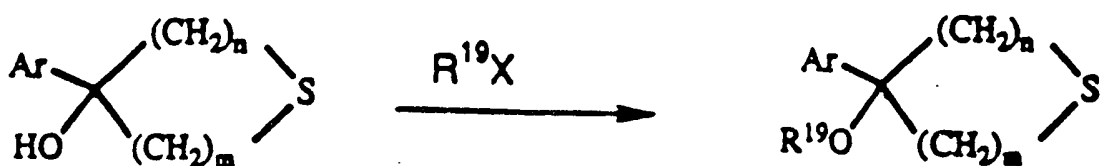
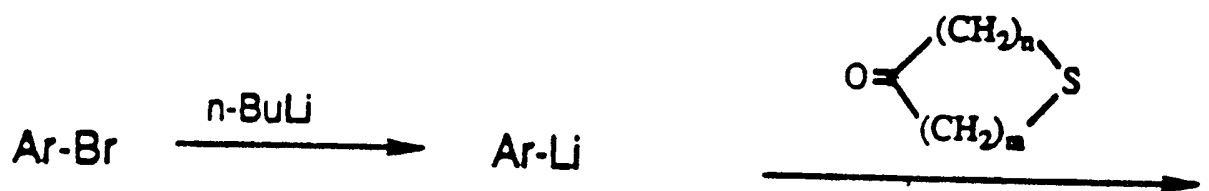
F) reakcióvázlat



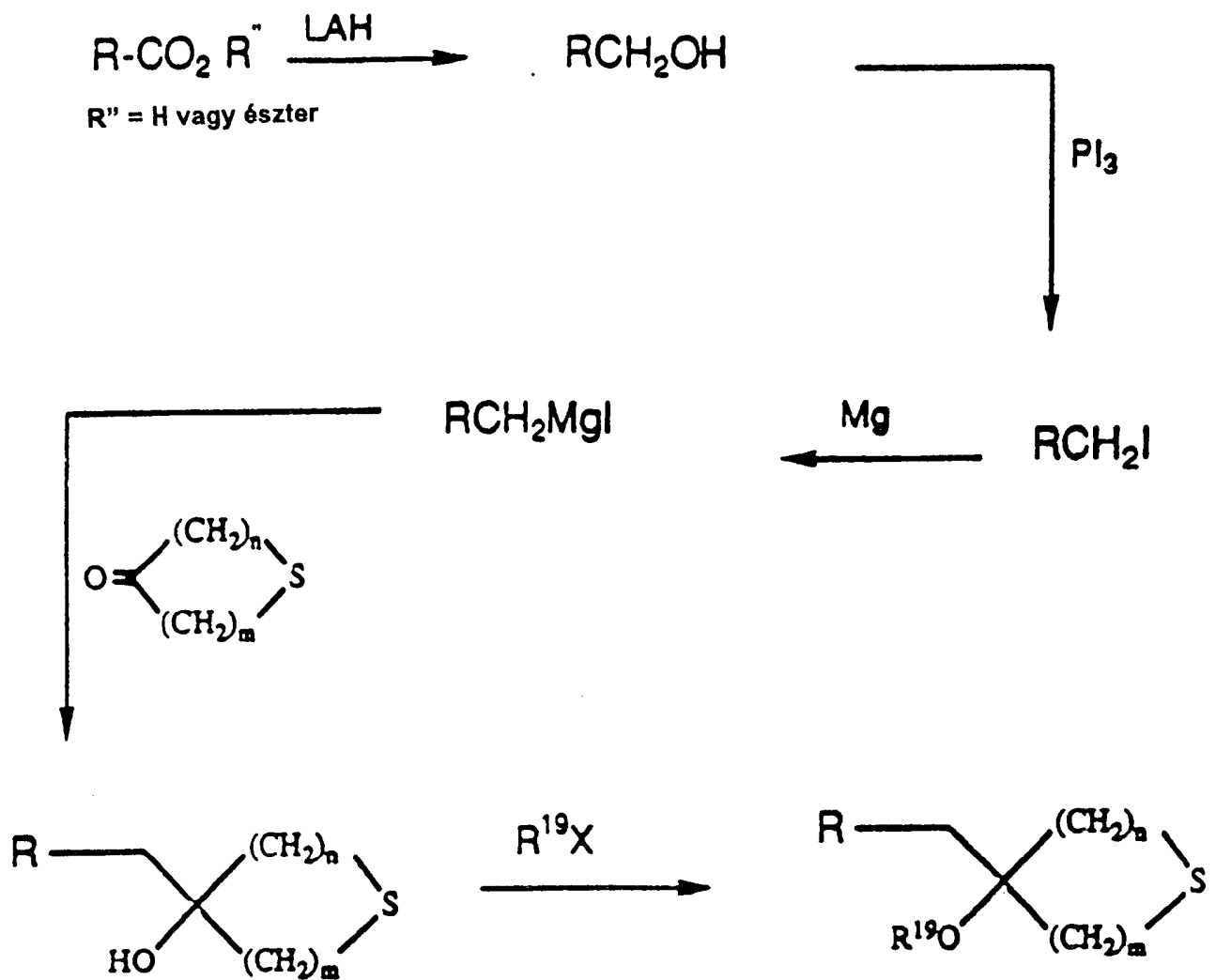
G) reakcióvázlat



H) reakcióvázlat



I) reakcióvázlat

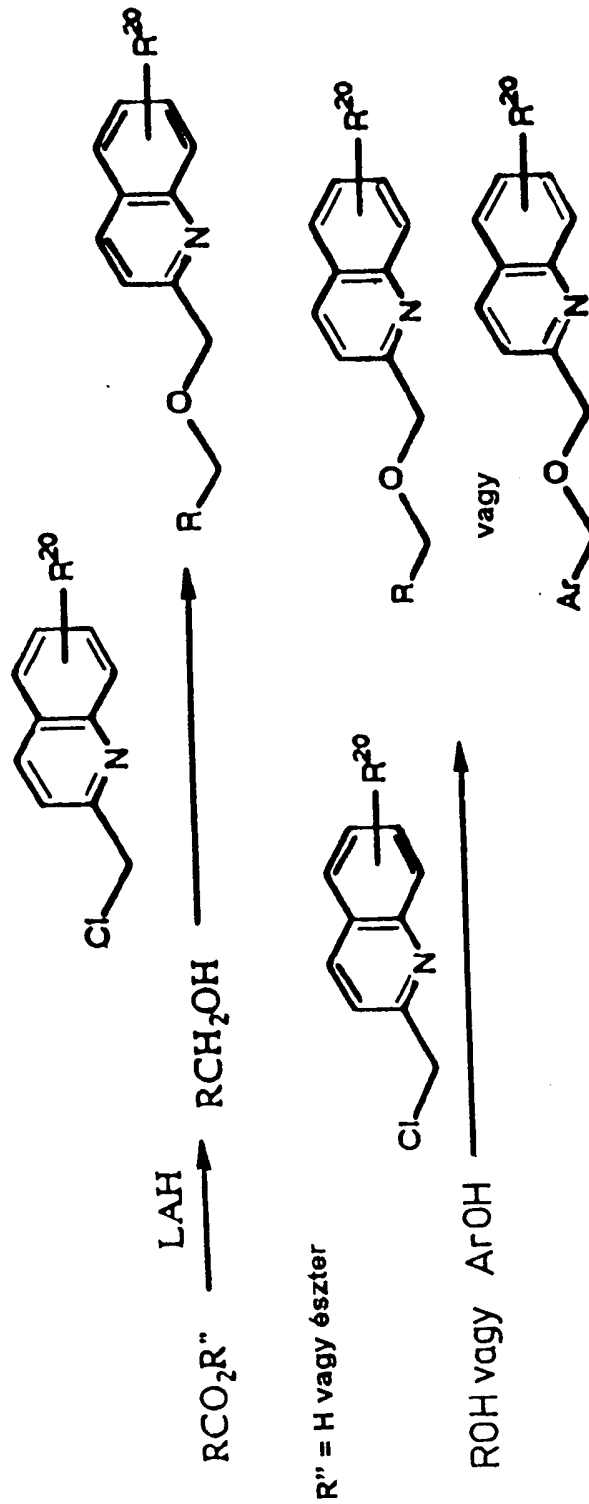


P95 00099

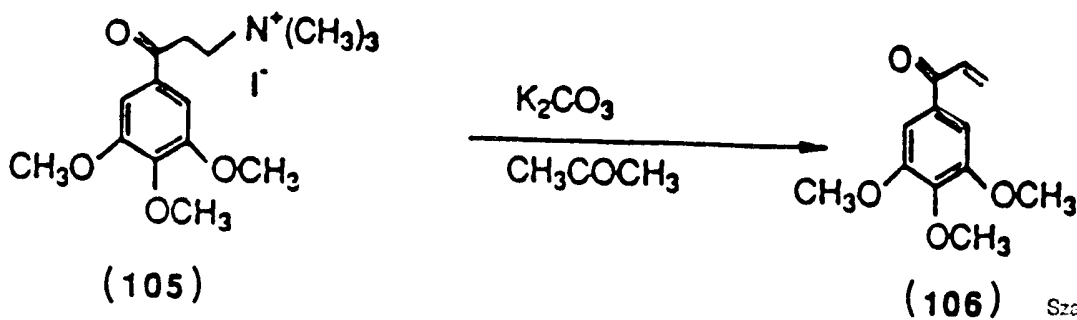
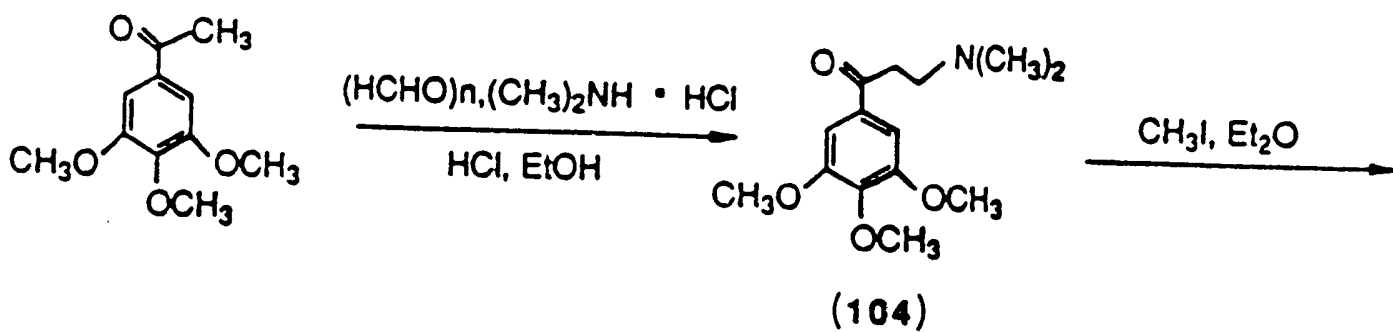
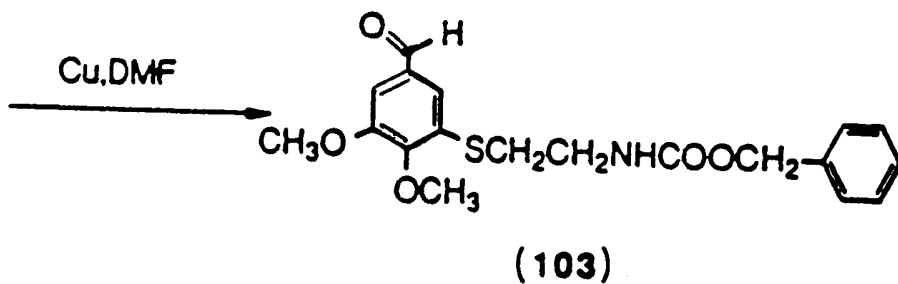
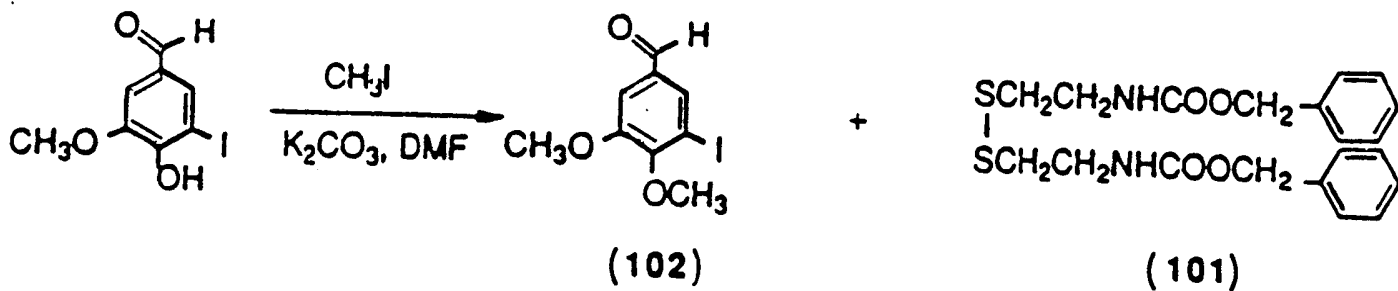
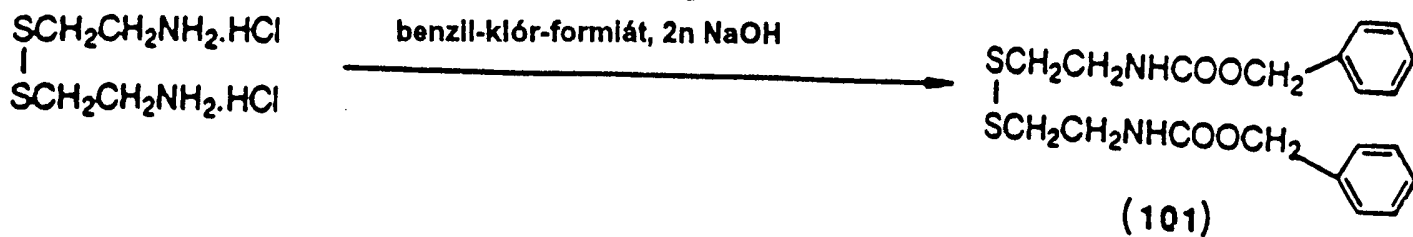
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

23/9

J) reakcióvázlat

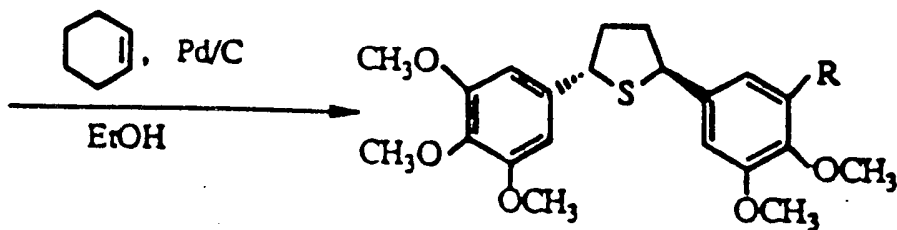
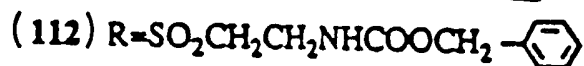
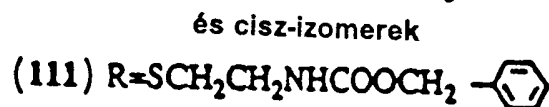
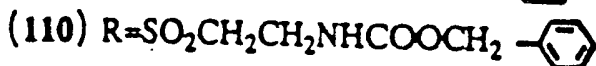
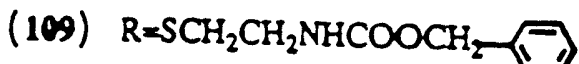
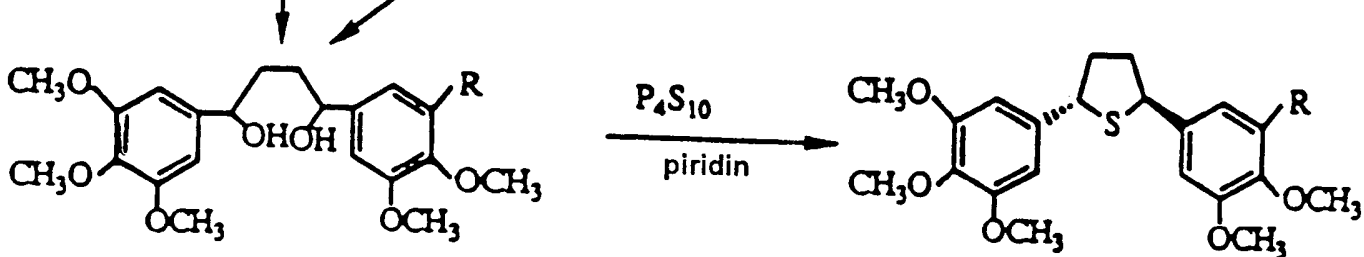
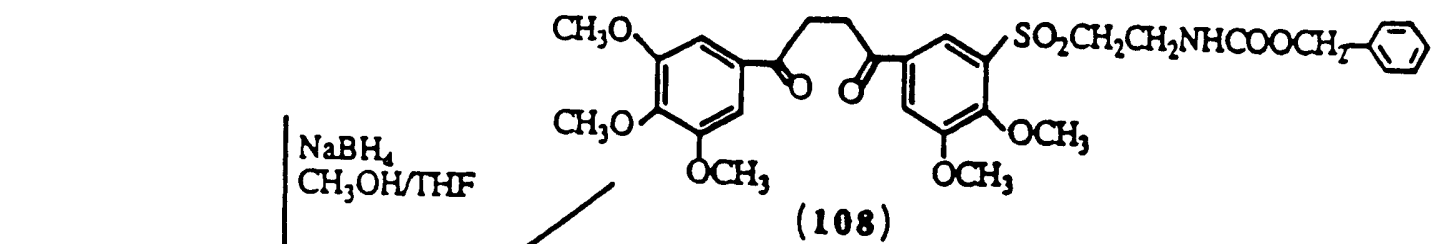
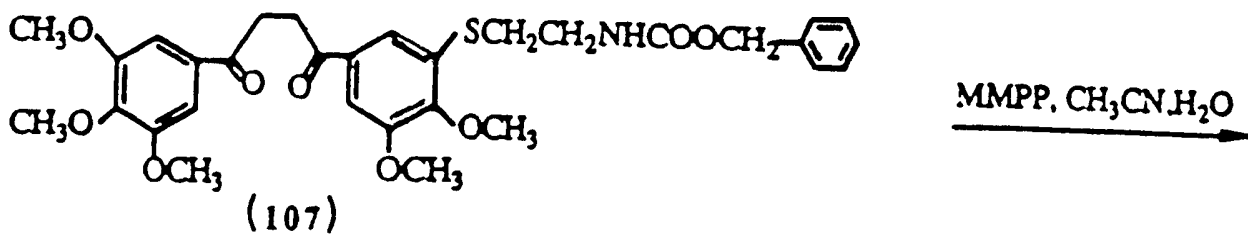
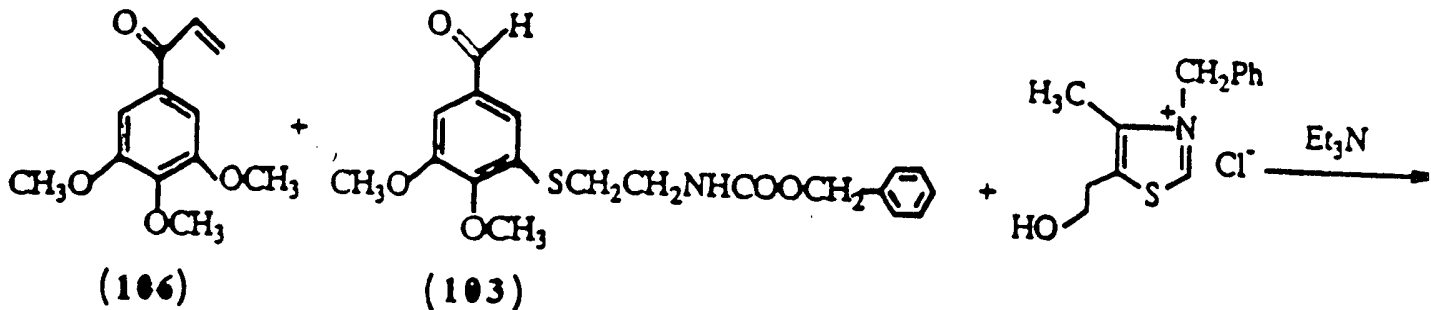


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



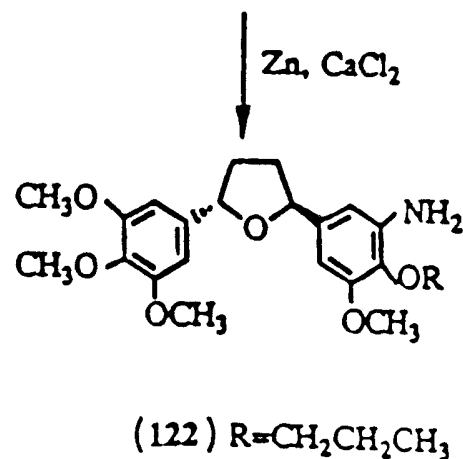
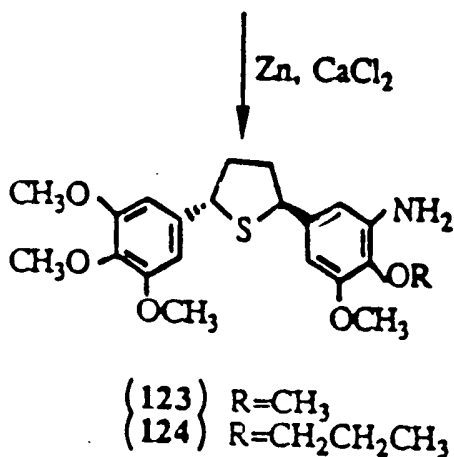
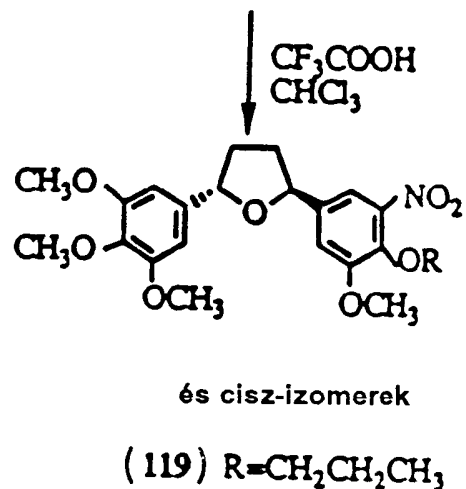
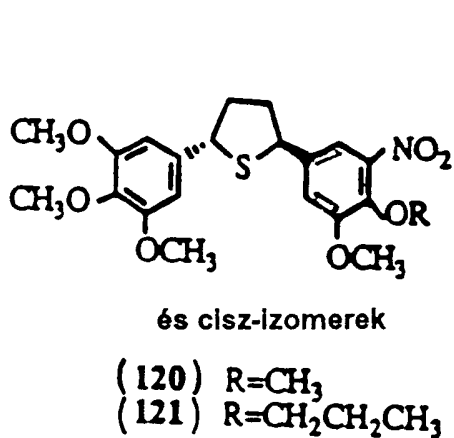
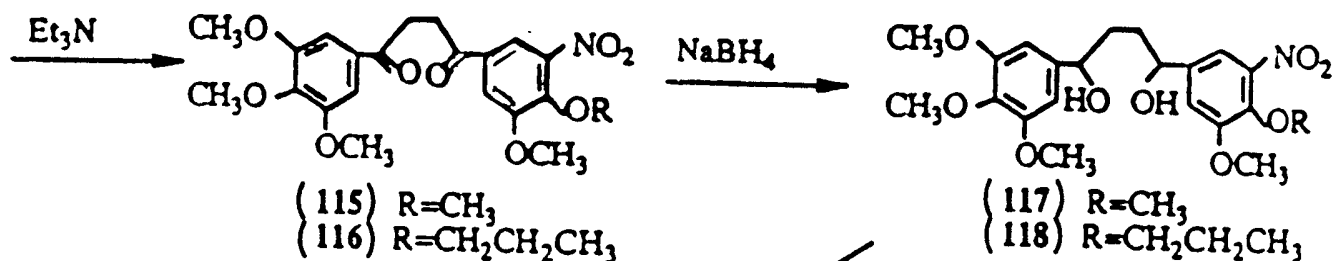
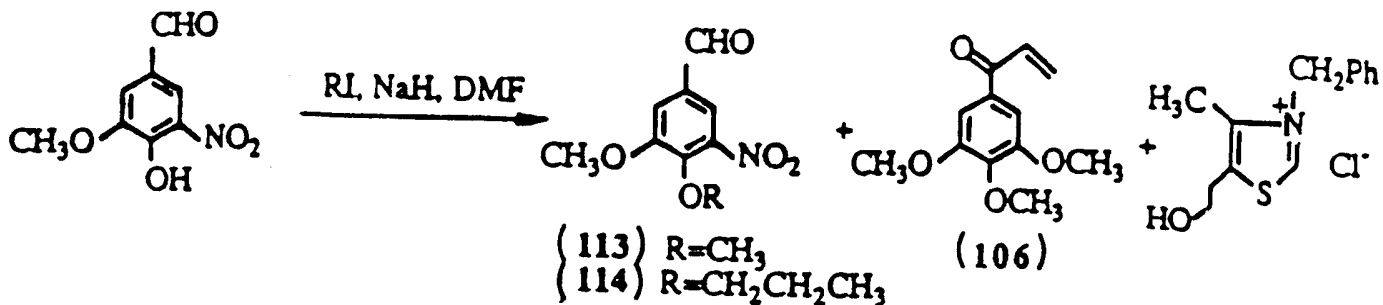
51
Val

2. ábra KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



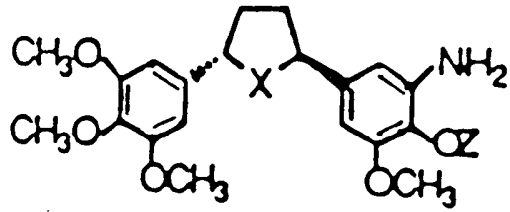
3. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

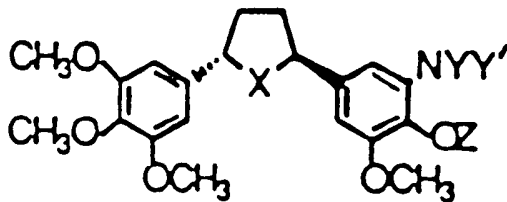
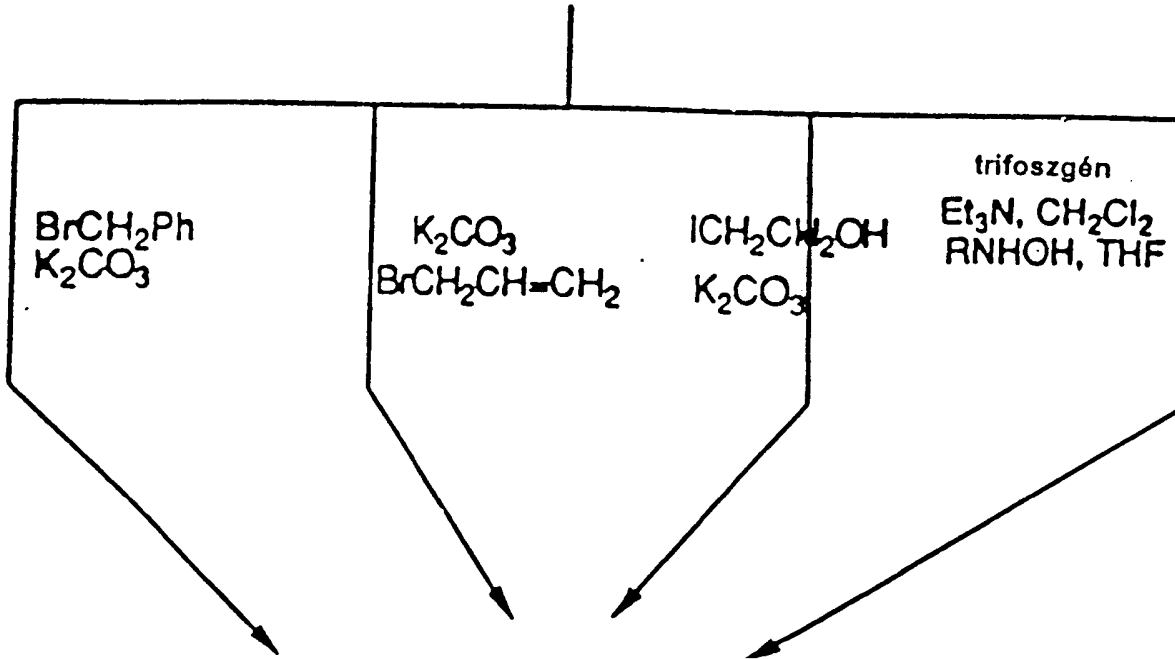


4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



X=O, Z=CH₂CH₂CH₃ (122)
 X=S, Z=CH₃ (123)
 X=S, Z=CH₂CH₂CH₃ (124)

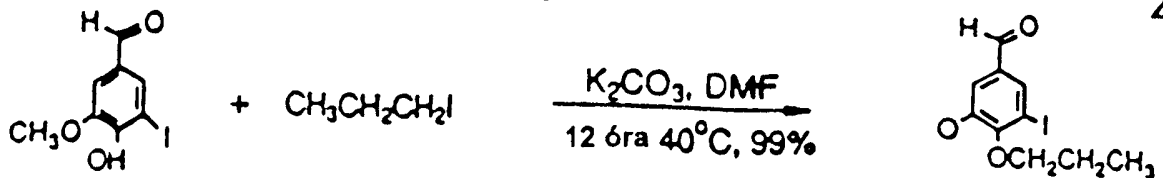


X=O, Z=CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y=CH ₂ Ph	Y=H	3
X=O, Z=CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y=CH ₂ CH ₂ OH	Y=H	4
X=O, Z=CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y=CH ₂ CH=CH ₂	Y=CH ₂ CH=CH ₂	5
X=S, Z=CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y=CH ₂ Ph	Y=H	7
X=S, Z=CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y=CH ₂ CH ₂ OH	Y=H	9
X=S, Z=CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y=CH ₂ CH=CH ₂	Y=CH ₂ CH=CH ₂	11
X=S, Z=CH ₃	Y=CH ₂ Ph	Y=H	6
X=S, Z=CH ₃	Y=CH ₂ CH ₂ OH	Y=H	8
X=S, Z=CH ₃	Y=CH ₂ CH=CH ₂	Y=CH ₂ CH=CH ₂	10
X=O,S; Z=CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y=CONAHOH	Y=H A=H, alkilek	12-32
			38-41

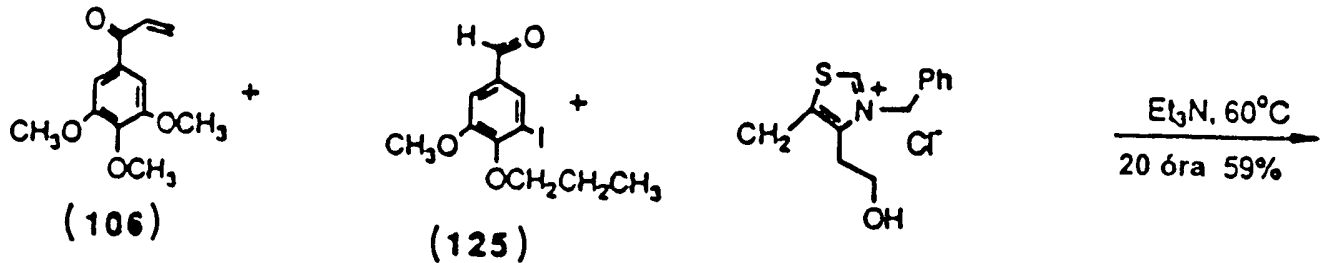
P95 00099

5. KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

23/14

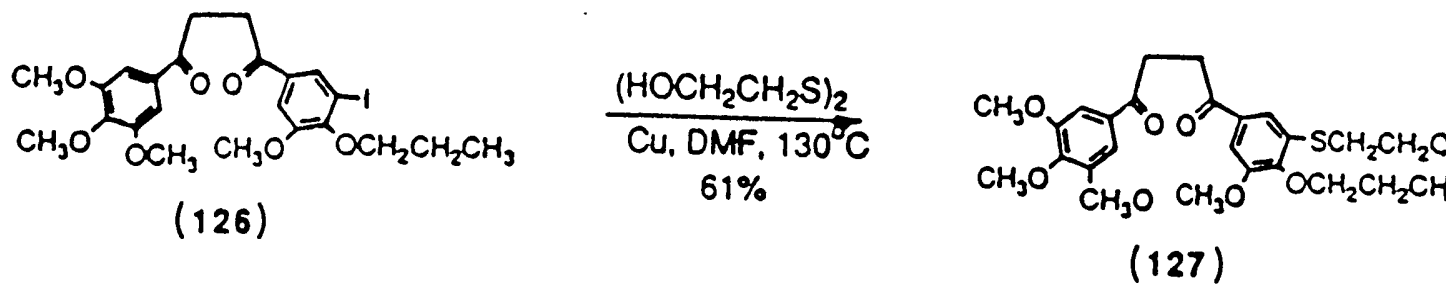


(125)



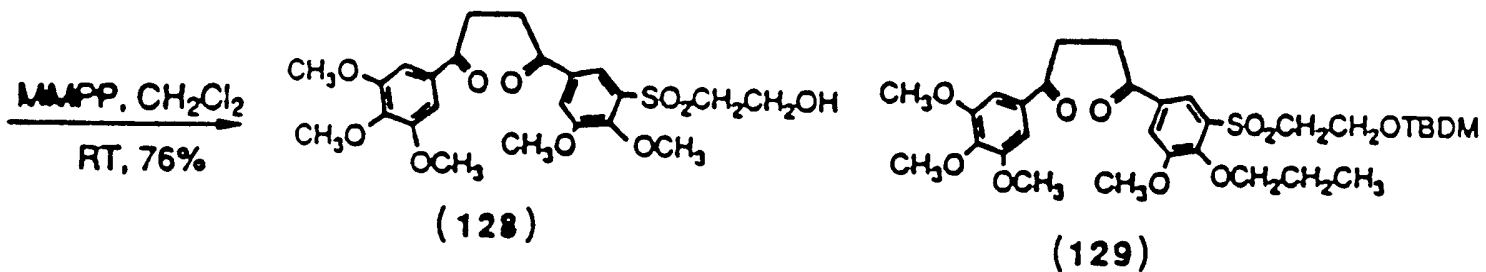
(106)

(125)



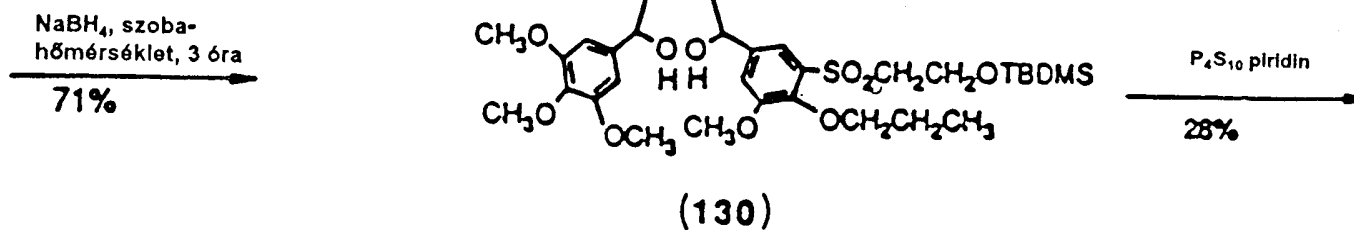
(126)

(127)



(128)

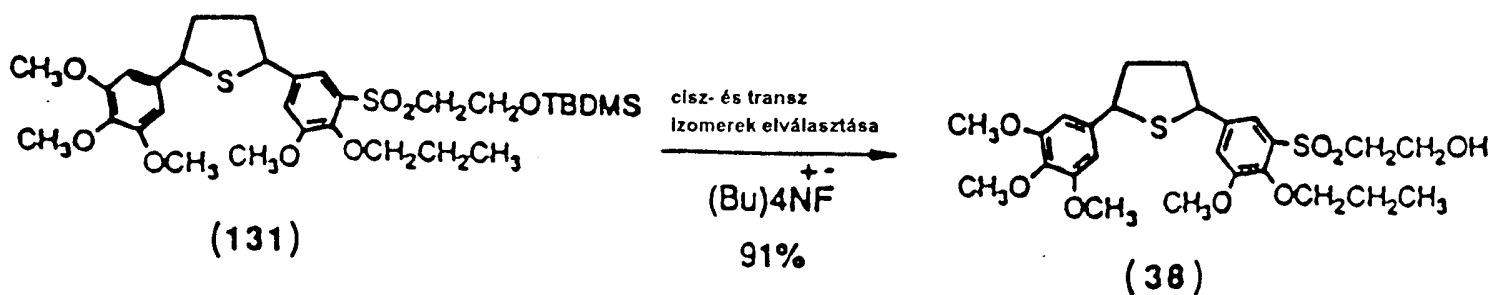
(129)



(130)

P₄S₁₀ piridin

28%



(131)

(38)

cisz- és transz
izomerek elválasztása
(Bu)⁺4NF⁻

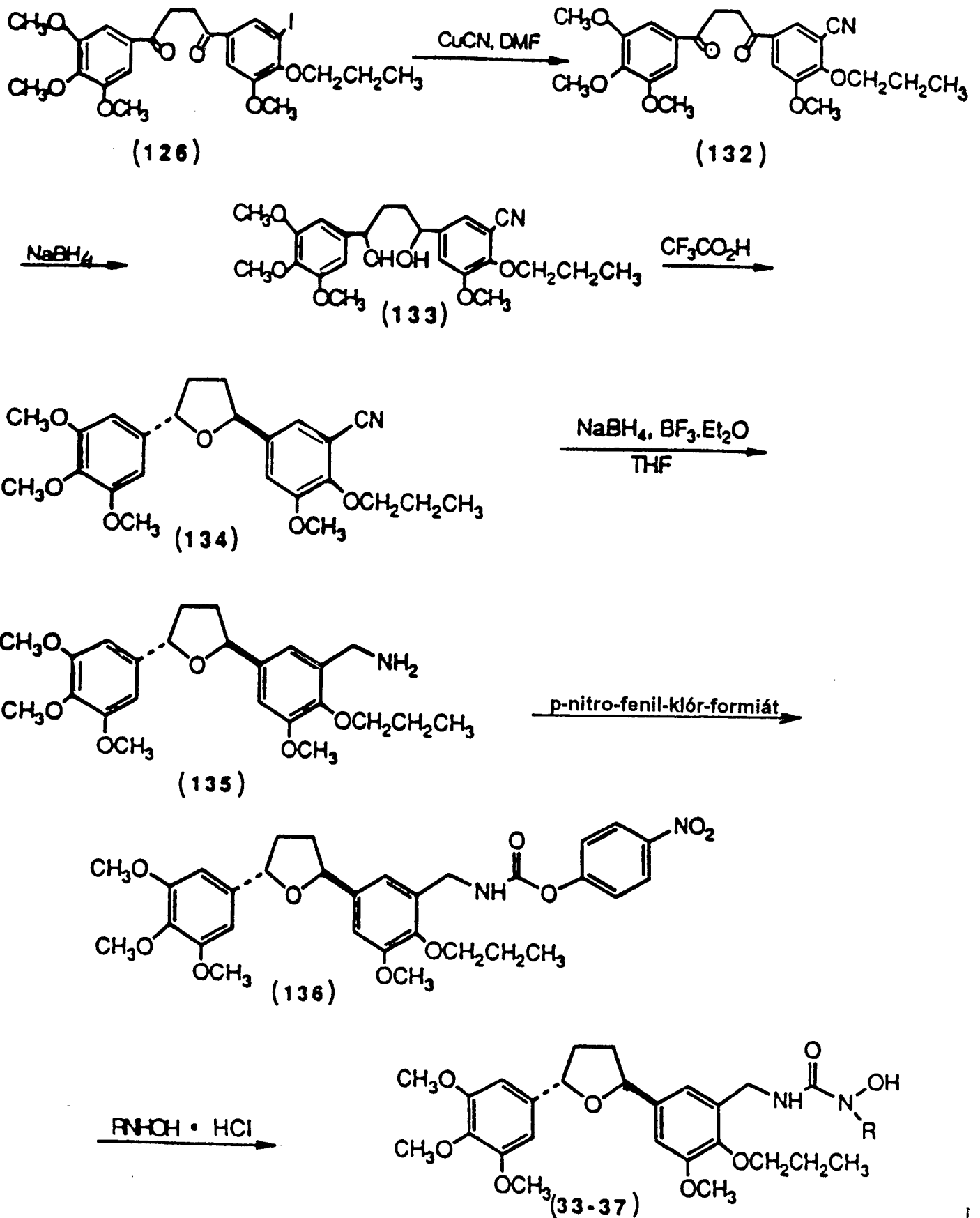
91%

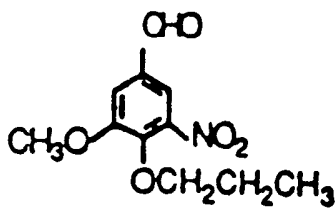
P95 00099

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

23/15

6. ábra





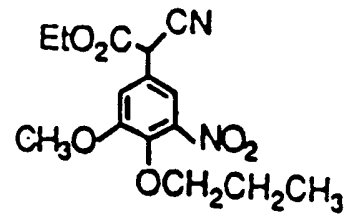
(114)

1) NaBH₄, MeOH

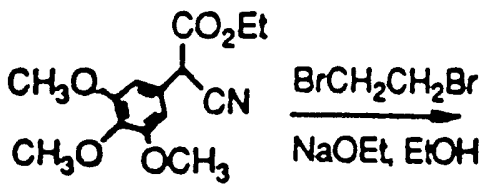
2) SOCl₂, CH₂Cl₂

3) NaCN, DMF

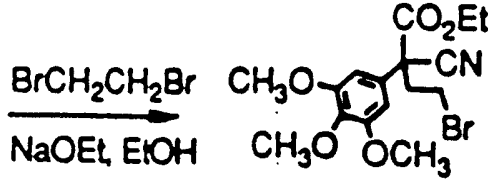
4) (EtO)₂CO, NaOEt, EtOH



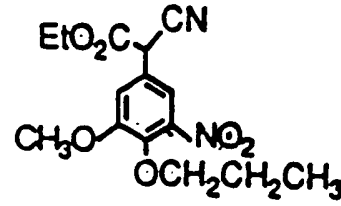
(137)



(138)



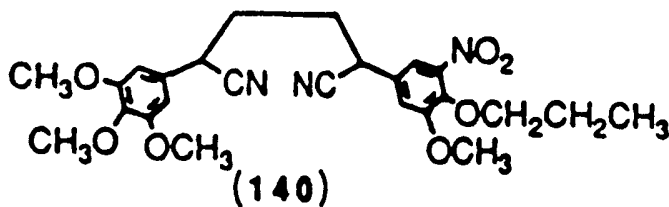
(139)



(137)

1) NaH, DMF

2) KOH, EtOH

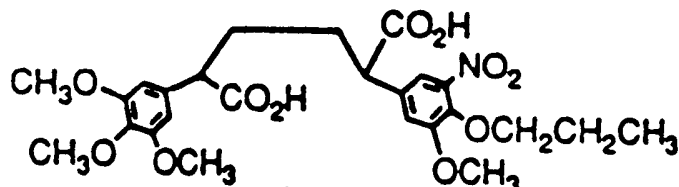


(140)

1) HCl, MeOH

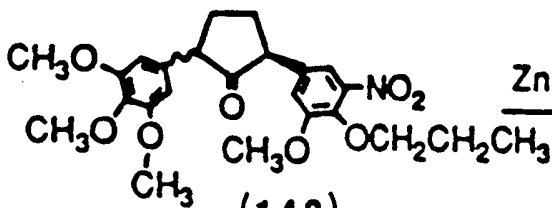
2) H₂O

3) KOH, EtOH, H₂O



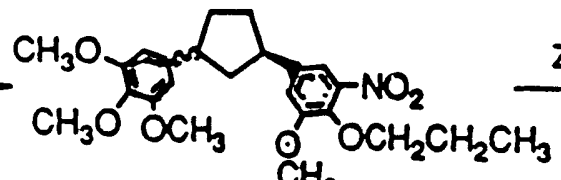
(141)

Ac₂O, 280 °C



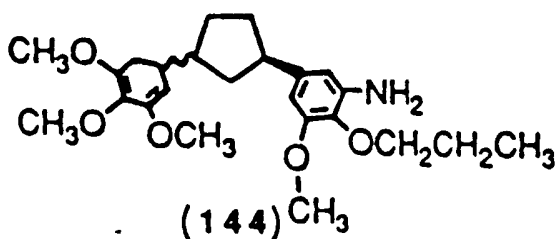
(142)

Zn-Hg/HCl



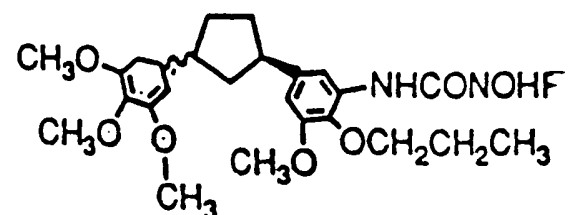
(143)

Zn, CaCl₂



(144)

trifoszfén NEt₃
RNHOH, CH₂Cl₂



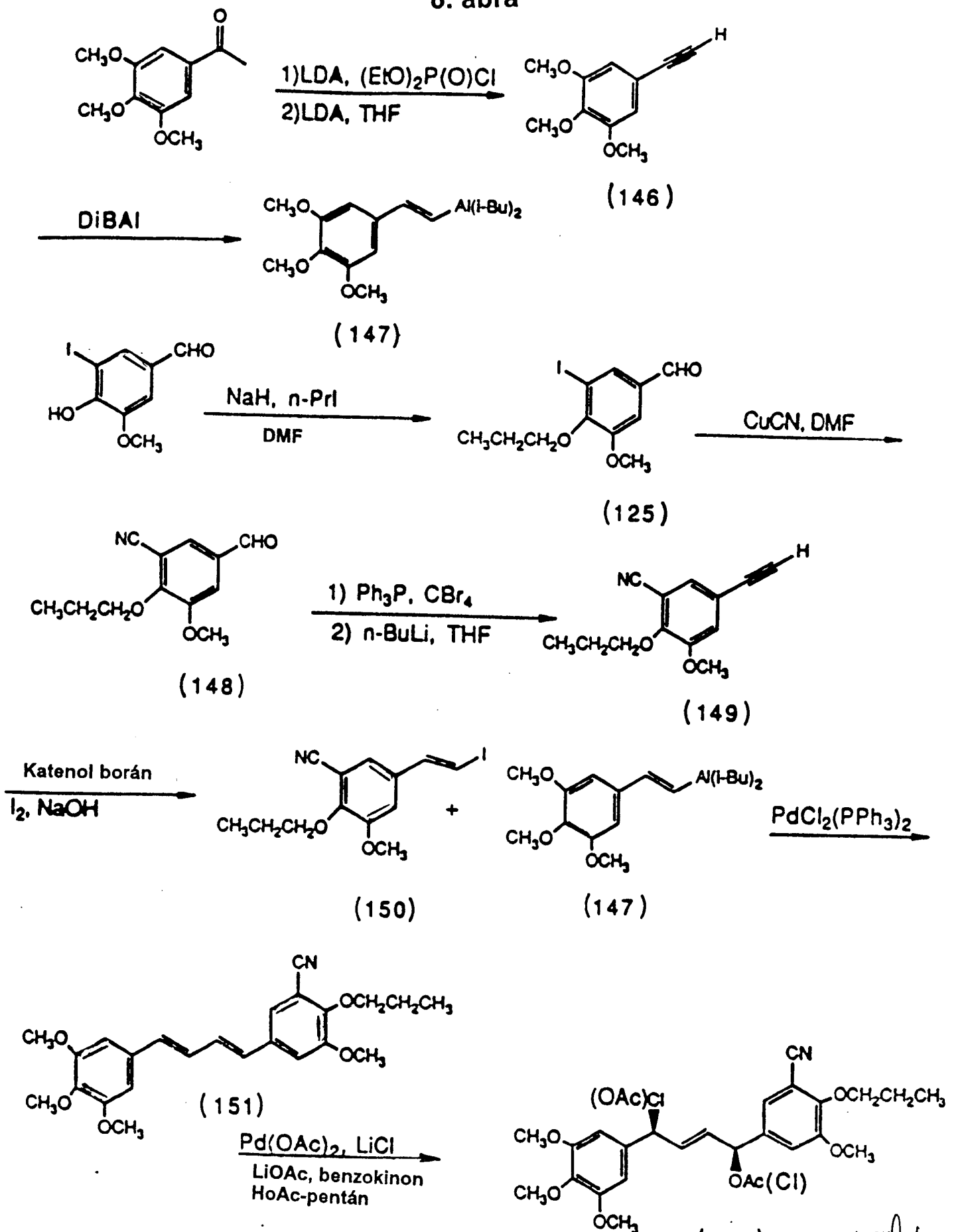
(145)

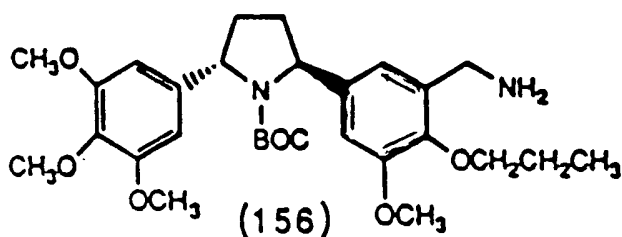
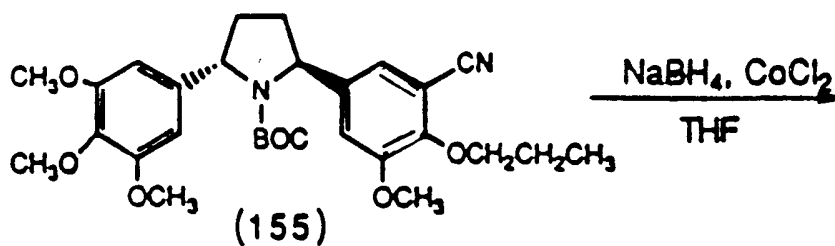
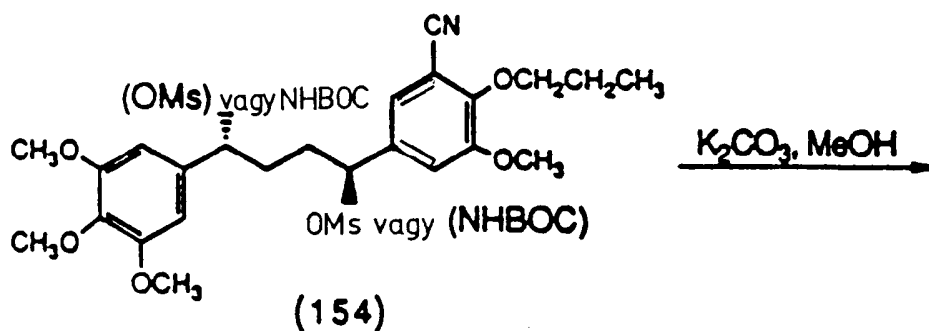
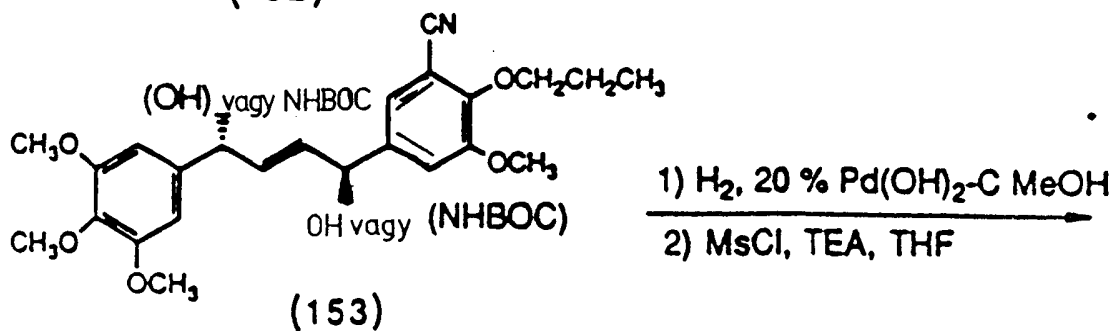
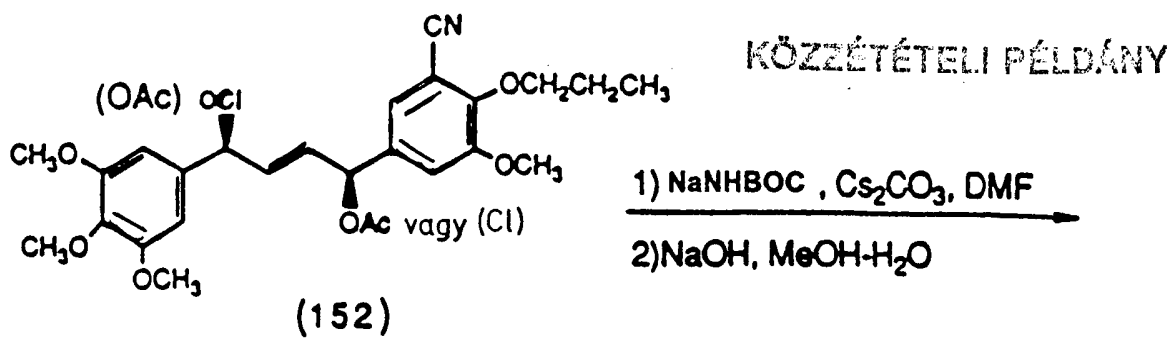
P95 00099

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

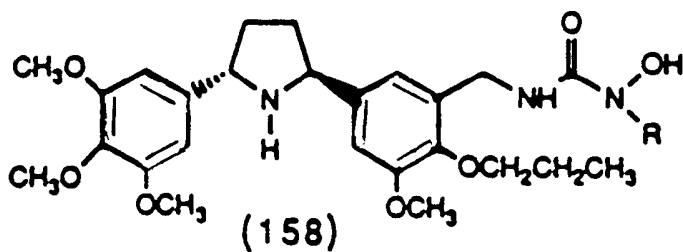
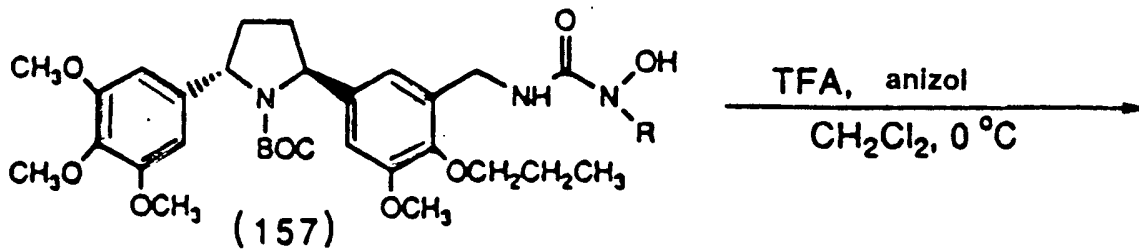
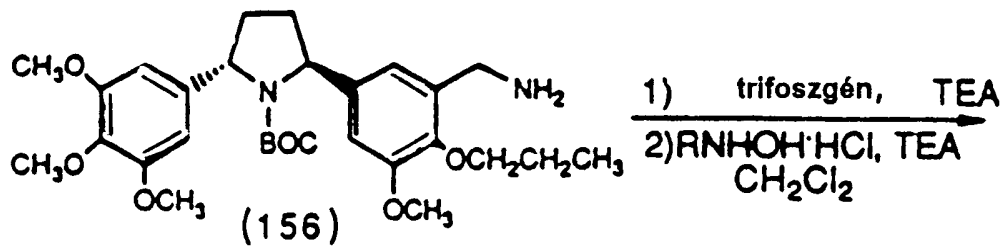
23/17

8. ábra





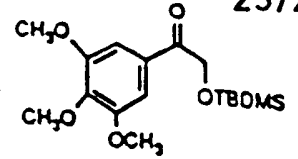
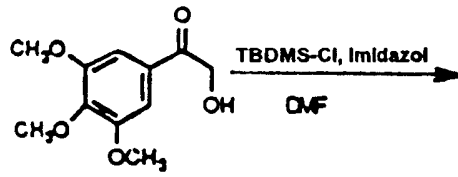
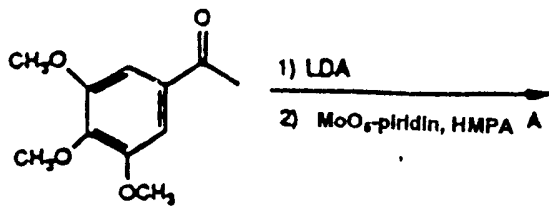
8. ábra folytatása



9. ábra

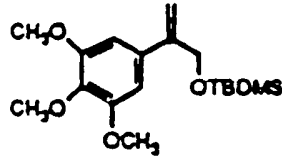
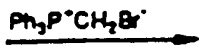
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P95 00099

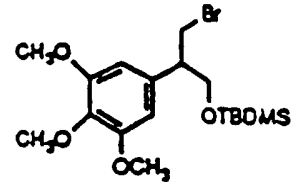
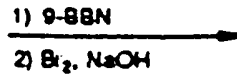


(159)

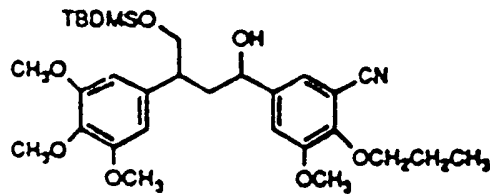
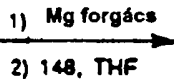
(160)



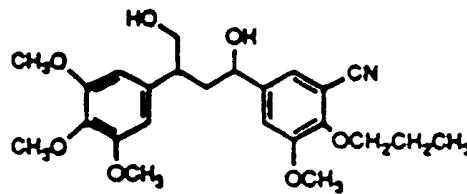
(161)



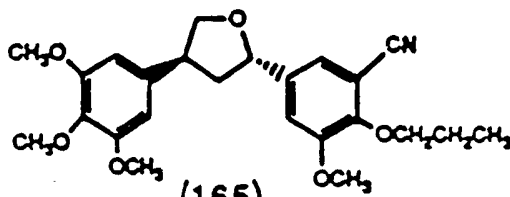
(162)



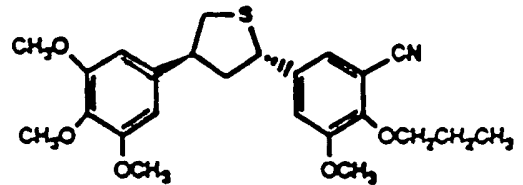
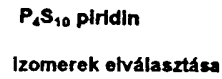
(163)



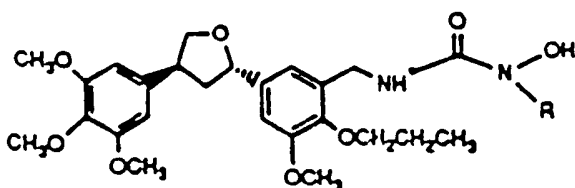
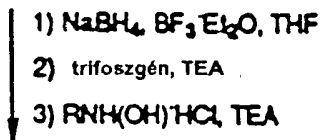
(164)



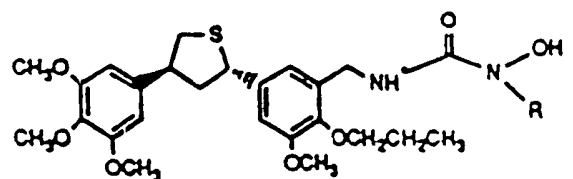
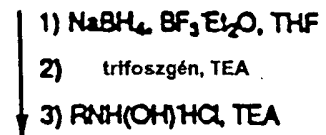
(165)



(166)

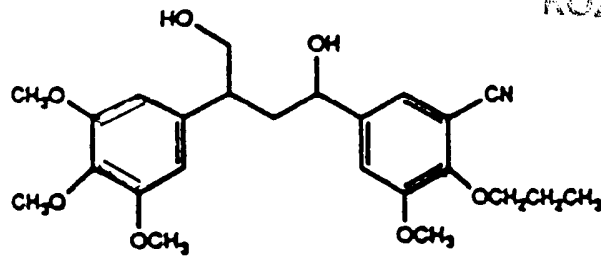


(167)



(178)

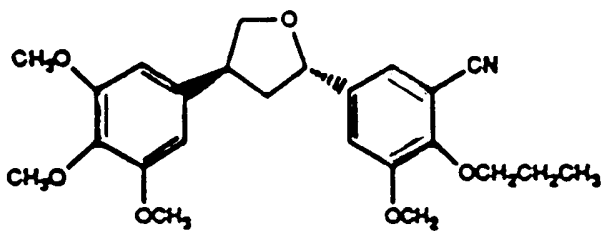
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



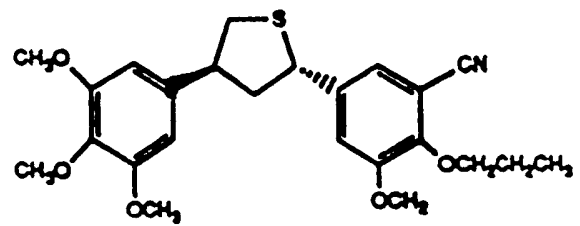
(164)

TFA, CHCl₃
Izomerek elválasztása

P₄S₁₀ piridin
Izomerek elválasztása



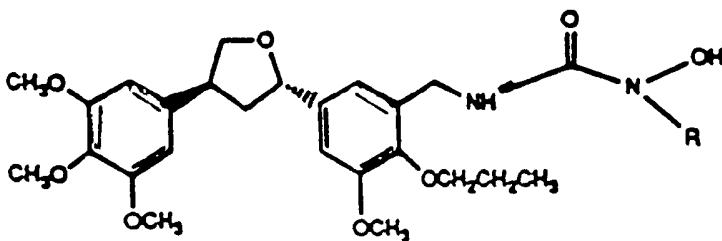
(165)



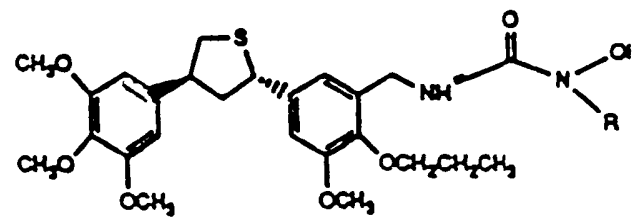
(166)

1) NaBH₄, BF₃·Et₂O, THF
2) trifoszfén, TEA
3) RNH(OH)HCl, TEA

1) NaBH₄, BF₃·Et₂O, THF
2) trifoszfén, TEA
3) RNH(OH)HCl, TEA



(167)



(168)

P95 00099

10a ábra

23/22

