

Rezorcinszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek és ezeket tartalmazó készítmények képezik. A találmány szerinti vegyületek és készítmények eredményesen alkalmazhatók a humán bőr színének halványítására vagy a pigmentáció csökkentésére.

Az (I) általános képletben

R^1 jelentése cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrűk 1 - 3 szubsztituenszt hordozhatnak például az alábbiak közül választva: cianocsoport, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos-alkil-, heteroaril-, aril-alkil-csoport; =O; =CHO-alkil-, amino-, hidroxil-, alkoxi-, aril-alkoxi-, acil-, alkil-amino-, aril-alkil-amino-, amino-alkil-, alkoxi-CO-NH-, alkenil-, hidroxil-alkil-, alkoxi-alkil-, nitro-, ciano-alkil-, halogén-alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metil-alkil-, acil-amino-, acil-amino-alkil-, amino-acil-, (alkil)₂-amino-acil-, -CO₂-R²-, alkil-CO₂R²-, -C(O)N(R²)₂, alkil-C(O)N(R²)₂, R²ON=, R²ON=alkil-, R²ON=CR²-alkil-, -NR²(OR²), -alkil-NR²(OR²), -C(O)(NR²OR²), -alkil-C(O)(NR²OR²), -S(O)_mR², R³C(O)O-csoport, R³C(O)O-alkil-, R⁴R⁵N-C(O)-O-, R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴S(O)₂R⁵N-, R⁴S(O)₂R⁵N-alkil-csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, továbbá R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), vagy -(1-6 szénatomos alkil)-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂).

JK

P02 00468

AL 1980

Rezorcinszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát rezorcinszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik; a találmány szerinti vegyületek és készítmények eredményesen alkalmazhatók a bőr színének halványítására.

A leírásban szereplő "halványító szer" és "depigmentáló szer" kifejezések egymással felcserélhetők.

A humán személyek bőrszíne különböző komplex sejtfolyamatok eredménye, ezek a folyamatok egy bizonyos sejtféleségben, az úgynevezett melanocitákban mennek végbe. A melanociták az epidermisz (bőr felhám) alsó részében találhatóak, ezen sejtek feladata, hogy pigmentet és melanint szintetizáljanak, amelyek a testet az ultraibolya sugárzás káros hatásaitól megvédik.

Amikor a bőr ultraibolya sugárzásnak, mint napfénynek van kitéve, a melanociták fokozzák a melanin szintézisét. A melanin a melanoszó-mákban helyezkedik el, ezek sejten belüli vezikulumok. A melanoszó-mák a sejtből kilökődnek, majd keratinociták hatására a bőr felszínére kerülnek; ezen keratinociták internalizálják a melanin tartalmú melanoszó-mákat. A folyamat eredménye, hogy a bőr látható felszínén barna elszíneződés lép fel, amit általában lesült bőrként említenek. A bőrön észlelhető szín intenzitása arányos a melanociták által előállított melanin mennyiségével és a keratinocitákhoz szállított melaninnal.

A bőr pigmentációjának mechanizmusa, az úgynevezett melanogenezis különösen komplex folyamat, sematikusán ezt az alábbi fő lépésekkel írhatjuk le: tirozin \rightarrow L-DOPA \rightarrow dopakinon \rightarrow dopakróm \rightarrow



melaninok. Ezen folyamatban az első két reakciót a tirozináz enzim katalizálja. A tirozináz enzim aktivitását az α -melanocita stimuláló hormon vagy UV fény fokozza, ezek hatására a képződő melanin a bőr elszíneződését idézi elő. Azt találták, hogy valamely anyagnak az esetben van depigmentáló hatása, ha közvetlen hatást fejt ki az epidermális melanociták életképességére azon a helyen, ahol általában a melanogenezis történik és/vagy ezen anyag a melanin bioszintézis valamely lépését gátolja. A találmány szerinti hatóanyagok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények gátolják a tirozinázt és ily módon gátolják vagy csökkentik a melanin bioszintézisét.

Nagy szükség van olyan szerekre, amelyek képesek már kialakult lerakódási foltokat, így bőrfoltokat és szeplőket normális bőr színűvé változtatni. Ebből a célból különböző szereket hoztak forgalomba és számos módszert dolgoztak ki. Ezen módszerekre például megemlítjük (a) azon megoldást, amelynek során orálisan nagy mennyiségben beadott C-vitamin (L-askorbinsav) kedvező redukálóképességet fejt ki; (b) ismert azon módszer, miszerint parenterálisan glutationt adnak a kezelt személynek; (c) az a módszer, amelynek során peroxidot, mint hidrogén-peroxidot, cink-peroxidot, nátrium-peroxidot és hasonlót adnak a kezelés során, feltételezve, hogy ily módon a melanin elhalványítható; továbbá (d) ismert az a módszer, amelynek során C-vitamint vagy ciszteint adnak helyi kezelés formájában kenőcs, krém vagy oldat alakjában. A C-vitaminnal kapcsolatosan stabilitási problémák merülnek fel, a vizes C-vitamin rendszerek kismértékben stabilak, így szag és színváltozás léphet fel. A tiol vegyületek, mint glutation és cisztein nem mutatnak kielégítő depigmentáló hatást minthogy ezen hatás kialakulása igen lassú.



Depigmentáló szerként jelenleg leggyakrabban hidrokinont és ennek származékát alkalmazzák, különösen e vegyület étereit, mint hidrokinton-monometil-étert. Ezen vegyületek ugyan hatásosak, de alkalmazásukkor káros mellékhatások léphetnek fel. A hidrokinton, amelynek alkalmazása 2 %-os koncentrációra van korlátozva, nemcsak irritáló, de a melanocitákra nézve citotoxikus hatású is.

A 4 526 179 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban hidrokinton zsírsav-észtereket ismertetnek, amelyek kedvező hatásúak, kevésbé irritálóak és stabilabbak, mint a hidrokinton.

A 27909/86 számú japán szabadalmi bejelentésben olyan egyéb hidrokinton-származékokat írnak le, amelyek nem mutatják a hidrokinton hátrányos tulajdonságait, azonban e vegyületek viszonylag gyenge hatásúak.

Az 5 449 518 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban 2,5-dihidroxi-fenil-karbonsav-származékokat ismertetnek bőr depigmentálószerként.

Az EP 341 664 A1 számú európai szabadalmi bejelentésben néhány rezorcinszármazékot ismertetnek, amelyek tirozináz inhibitorként és bőr depigmentáló szerként alkalmazhatók.

A WO 99/15148 számú nemzetközi közrebocsátási iratban olyan rezorcinszármazékokat mutatnak be, amelyek tirozináz inhibitorként és bőr depigmentáló szerként alkalmazhatók.

A kedvező hatású és káros hatásoktól mentes, helyileg adható depigmentáló szerek alkalmazása különösen kívánatos a regionális hiperpigmentáció kezelésénél, amely rendellenességet a melanocita hiperaktivitás idézheti elő, ezen rendellenességek közül említhető meg például a spontán fellépő melazma (a bőr sötét elszíneződése), ami a terhesség során lép fel (terhességi maszok vagy májfolt), vagy szekunder



hatásként jelentkezik ösztrogén-progeszteron alkalmazásával történő fogamzásgátlásnál; vagy megemlíthető a jóindulatú melanocita hiperaktivitás és burjánzás nyomán fellépő helyi hiperpigmentáció, mint időskori lencsék vagy májfoltok; sérülés nyomán fellépő hiperpigmentáció, mint a sérülést követő fokozott fényérzékenység és heg képződés; depigmentáló szereket használnak a leukoderma (pigment nélküli bőrfolt) némely formájánál is, mint a vitiligo esetében, amikor amennyiben a sérült bőrnél nem biztosítható az újrapigmentálódás, a normális bőr részek is depigmentálódnak, és az egész bőr felületen homogéneen fehér szín alakul ki.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát az (I) általános képletű rezorcinszármazékok és ezeket tartalmazó készítmények képezik, amelyek eredményesen alkalmazhatók a fentiekben említett dermatológiai állapotok kezelésére, továbbá egyéb dermatológiai állapotoknál, amelyek közül némelyet a leírásban az alábbiakban említünk, amely kezelésre gyógyászati vagy kozmetikai szempontból van szükség annak érdekében, hogy az adott rendellenes állapot által érintett bőr pigmentációját csökkentjük és a bőrszín halványítsuk.

Az (I) általános képletű rezorcinszármazékok ezen kívül eredményesen alkalmazhatók gyulladásos rendellenességek, mint pszoriázis, dermatitisz és akne (faggyúmirigy-gyulladás) és korpásodás kezelésére.

A találmány tárgyát olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói képezik, ahol a képletben

R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrűk 1 - 3 szubsztituenst hordozhatnak egymástól függetlenül az alábbiak közül választva: cianocsoport, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil-, 2 - 9 szénatomos



heteroaril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; =O; =CHO-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos acil-, 1 - 6 szénatomos alkil-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-NH-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-CO-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-, ciano-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-(1-6 szénatomos alkil)-, trifluor-metil-, trifluor-metil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-amino-, (1-6 szénatomos acil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos acil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos)-acil-, amino-(1-6 szénatomos acil)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos acil)-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-(1-6 szénatomos acil)-, -CO₂-R²-, (1-6 szénatomos alkil)-CO₂R², -C(O)N(R²)₂, (1-6 szénatomos alkil)-C(O)N(R²)₂, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, -NR²(OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-NR²(OR²), -C(O)(NR²OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-C(O)(NR²OR²), -S(O)_mR², ahol mindegyik R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-, ahol R³ jelentése (1-6 szénatomos alkil)-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R⁴R⁵N-C(O)-O-, R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N-, R⁴S(O)₂R⁵N(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, továbbá R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-



atom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, vagy $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, ahol R^6 jelentése OR^2 vagy R^2 , ahol R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilgyűrű aromás csoporttól eltérő;

azzal a feltétellel, hogy az R^1 helyén álló csoport legalább egy $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^2ON=CR^2(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NR^2(OR^2)$, $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal van szubsztituálva;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R^1 helyében álló csoport szubsztituensként csak egy $R^2ON=$ csoportot hordoz, úgy R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Amennyiben R^1 jelentése ciklohexil- vagy ciklohexenilcsoport, úgy a gyűrű előnyösen a 3-as vagy 4-es helyzetben, még előnyösebben a 4-es helyzetben van szubsztituálva.

Amennyiben R^1 jelentése ciklopentil- vagy ciklopentenilcsoport, úgy a gyűrű előnyösen a 3-as helyzetben van szubsztituálva.

Egy előnyös megoldás szerint R^1 helyében monoszubsztituált csoport áll.

Egy másik előnyös megoldás szerint R^1 helyében diszubsztituált csoport áll.

Egy előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^3C(O)O-$ csoporttal van szubsztituálva.



Egy másik előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ - vagy $R^2ON=CR^2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva; azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R^1 helyében álló csoport csak egy $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva, úgy R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva, azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R^1 helyében álló csoport csak egy $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva, úgy R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4S(O)_2R^5N-$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy vagy több alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^2ON=$,



$R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-, $-NR^2(OR^2)$, $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^2S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoport, ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilgyűrű nem képez aromás csoportot;

és azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva, úgy R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Egy további előnyös megoldás szerint R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=$ vagy $R^4S(O)_2R^5N-$ csoporttal van szubsztituálva, ahol a képletekben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilcsoport nem képez aromás gyűrűt;

és azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva, úgy R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $R^3C(O)O-$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.



Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $R^2ON=CR^2(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal van szubsztituálva, azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva, úgy R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva, ahol R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $-NR^2(OR^2)-$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $R^4S(O)_2R^5N-$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ csoporttal van szubsztituálva.

Amennyiben 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil szubsztituens van jelen az R^1 helyén álló csoporton, úgy ez (a) általános képlettel írható le, ahol m értéke a fentiekben megadottal azonos és

Z jelentése CH_2 , NR^2 , O , S , SO vagy SO_2 .

A találmány szerinti vegyületek esetében R^1 jelentése előnyösen (b) általános képletű csoport, amely a fentiekben, R^1 -nél leírtak szerint lehet szubsztituálva;

n értéke 0, 1 vagy 2;

a szaggatott vonal jelentése adott esetben ezen helyzetben jelenlévő kettőskötés.

Egy előnyös megoldás szerint n értéke 0 vagy 1.



Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 0 és a szaggatott vonal jelentése ezen a helyen jelenlévő kettőskötés.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 1.

Egy további előnyös megoldás szerint az R¹ helyén álló csoport =O, =NOH, CH₂OH vagy (c) képletű csoporttal vagy ezek kombinációjával van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 0, az R¹ helyében álló csoport =NOH csoporttal van szubsztituálva, és a szaggatott vonal ezen a helyzetben jelenlévő kettőskötést jelöl.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 1; R¹ jelentése =O, =NOH, CH₂OH vagy (c) képletű csoport vagy ezek kombinációja.

A találmány szerinti megoldás eredményeként az alábbi vegyületeket és ezek gyógyászatilag megfelelő sóit mutatjuk be:

O-Benzil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-N-[3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
(±)-O-metil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-O-benzil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim.

A találmány szerinti megoldás eredményeként ezen kívül az alábbi vegyületeket és ezek gyógyászatilag megfelelő sóit mutatjuk be:

O-metil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-4-[3-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-1-butánszulfonamid;
transz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-(dimetil-amino)-
-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-terc-butyl-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-fluor-benzoát;



transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-trifluor-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metoxi-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-klór-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-dimetil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-diklór-benzoát;
[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metil-propionát;
cisz/transz-4-[4-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
transz-4-[4-(metoxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol.

A találmány tárgyát képezik ezen kívül azon helyi kezelésre adható gyógyászati készítmények, amelyek humán személyeknek a bőrszín halványítására vagy a bőr pigmentációjának csökkentésére adhatók; ezen gyógyászati készítmények gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot és bőrszínt halványító vagy pigmentációt csökkentő mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmaznak, ahol a képletben

R¹ jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrűk 1 - 3 szubsztituenst hordozhatnak az alábbiak közül választva: cianocsoport, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, 2 - 9 szénatomos heterociklusos-alkil-, 2 - 9 szénatomos heteroaril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; =O; =CHO-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos acil-, 1 - 6 szénatomos alkil-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-NH-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-CO-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6



szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-, ciano-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-(1-6 szénatomos alkil)-, trifluor-metil-, trifluor-metil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-amino-, (1-6 szénatomos acil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos acil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos)-acil-, amino-(1-6 szénatomos acil)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos acil)-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-(1-6 szénatomos acil)-, -CO₂-R²-, -(1-6 szénatomos alkil)-CO₂R², -C(O)N(R²)₂, (1-6 szénatomos alkil)-C(O)N(R²)₂, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, -NR²(OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-NR²(OR²), -C(O)(NR²OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-C(O)(NR²OR²), -S(O)_mR², ahol mindegyik R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-, ahol R³ jelentése (1-6 szénatomos alkil)-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴R⁵N-C(O)-O-, R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N-, R⁴S(O)₂R⁵N(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, továbbá R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), vagy -(1-6 szénatomos alkil)-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), ahol R⁶ jelentése OR² vagy R², ahol R² jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilgyűrű aromás csoporttól eltérő;

azzal a feltétellel, hogy az R¹ helyén álló csoport legalább egy R³C(O)O-, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=, R²ON=(1-6



szénatomos alkil)-, $R^2ON=CR^2$ (1-6 szénatomos alkil)-, $-NR^2(OR^2)$, $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2$ -(1-6 szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N$ - vagy $R^4S(O)_2R^5N$ (1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Amennyiben R^1 jelentése ciklohexil- vagy ciklohexenilcsoport, úgy a gyűrű előnyösen a 3-as vagy 4-es helyzetben, még előnyösebben a 4-es helyzetben van szubsztituálva.

Amennyiben R^1 jelentése ciklopentil- vagy ciklopentenilcsoport, úgy a gyűrű előnyösen a 3-as helyzetben van szubsztituálva.

Egy előnyös megoldás szerint R^1 helyében monoszubsztituált csoport áll.

Egy másik előnyös megoldás szerint R^1 helyében diszubsztituált csoport áll.

Egy előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^3C(O)O$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy másik előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^3C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^2ON=$, R^2ON =(1-6 szénatomos alkil)- vagy $R^2ON=CR^2$ (1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.



Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4S(O)_2R^5N-$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy vagy több alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-, $-NR^2(OR^2)$, $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoport, ahol a képletekben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilgyűrű nem képez aromás csoportot.

Egy további előnyös megoldás szerint R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=$ vagy $R^4S(O)_2R^5N-$ csoporttal van szubsztituálva, ahol a képletekben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilcsoport nem képez aromás gyűrűt;



Egy előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $R^3C(O)O$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ - vagy $R^2ON=CR^2(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $R^4S(O)_2R^5N-$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $R^4S(O)_2R^5N-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal van szubsztituálva.

Amennyiben az R^1 helyében álló csoporton 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil szubsztituens van jelen, úgy ezen csoport előnyösen (a) általános képletű, ahol a képletben

m értéke a fentiekben megadott és

Z jelentése CH_2 , NR^2 , O , S , SO vagy SO_2 .

A találmány szerinti készítményekben jelenlévő (I) általános képletű vegyületekben az R^1 helyében álló csoport előnyösen (b) általános



képletű, amely csoport a fentiekben R^1 -nél leírtak szerint van szubsztituálva; a képletben

n értéke 0, 1 vagy 2;

a szaggatott vonal egy adott esetben ezen helyzetben jelenlévő kettőskötést jelöl.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 0 vagy 1.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 0; és a szaggatott vonal jelentése egy, ezen helyzetben jelen lévő kettőskötés.

Egy további előnyös megoldás szerint m értéke 1.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport $=O$, $=NOH$, CH_2OH vagy (c) képletű csoporttal vagy ezek kombinációjával van szubsztituálva.

Egy további megoldás szerint n értéke 0; az R^1 helyében álló csoport $=NOH$ -val van szubsztituálva, és a szaggatott vonal jelentése ezen helyzetben jelen lévő kettőskötés.

Egy további előnyös megoldás szerint, az R^1 helyén álló csoport $=O$, $=NOH$, CH_2OH vagy (c) képletű csoporttal vagy ezek kombinációjával van szubsztituálva.

A találmány tárgyaként bemutatunk továbbá olyan helyileg alkalmazható gyógyászati készítményeket humán személyek bőrszínének halványítására vagy a bőr pigmentáció csökkentésére, amely készítmények gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, továbbá a bőrszín halványító vagy pigmentációt csökkentő hatásos mennyiségben valamely alábbi vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazzák:

4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

O-metil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

O-benzil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on-oxim;



(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-N-[3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
(±)-4-[3-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
(±)-O-metil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-O-benzil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklopentanon-oxim;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklopentanon-oxim.

A találmány tárgyaként bemutatunk továbbá olyan helyileg alkalmazható gyógyászati készítményeket humán személyek bőrszínének halványítására vagy a bőr pigmentáció csökkentésére, amely készítmények gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, továbbá a bőrszint halványító vagy pigmentációt csökkentő hatásos mennyiségben valamely alábbi vegületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazzák:

cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-1-butánszulfonamid;
transz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil)-4-(dimetil-amino)-
-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-terc-butil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-fluor-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-trifluor-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metoxi-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-klór-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-dimetil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-diklór-benzoát;
[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metil-propionát;
cisz/transz-4-[4-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;



transz-4-[4-(metoxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol.

Egy további előnyös megoldás szerint a találmány szerinti gyógyászati készítményben lévő (I) általános képletű vegyületek bőrszín halványító vagy pigmentációt csökkentő hatásos mennyisége a vegyület tirozináz-gátló hatásos mennyiségét jelenti.

A találmány szerinti megoldással olyan helyileg, humán személyeknél alkalmazható gyógyászati készítményeket mutatunk be tirozináz gátlására, amely készítmények gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, valamint tirozináz-gátló hatásos mennyiségben valamely találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

A találmány megoldást biztosít a humán bőr színének halványítására, valamint a bőr pigmentációjának csökkentésére, ennek során a kezelt humán személynek a bőrszín halványító vagy bőr pigmentációt csökkentő hatásos mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk, ahol a képletben

R¹ jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrűk 1 - 3 szubsztituenst hordozhatnak egymástól függetlenül az alábbiak közül választva: cianocsoport, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil-, 2 - 9 szénatomos heteroaril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; =O; =CHO-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos acil-, 1 - 6 szénatomos alkil-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-NH-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-CO-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-oxi-(1-6 szénato-



mos alkil)-, nitro-, ciano-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-(1-6 szénatomos alkil)-, trifluor-metil-, trifluor-metil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-amino-, (1-6 szénatomos acil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos acil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos)-acil-, amino-(1-6 szénatomos acil)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos acil)-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-(1-6 szénatomos acil)-, -CO₂-R²-, -(1-6 szénatomos alkil)-CO₂R², -C(O)N(R²)₂, (1-6 szénatomos alkil)-C(O)N(R²)₂, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, -NR²(OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-NR²(OR²), -C(O)(NR²OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-C(O)(NR²OR²), -S(O)_mR², ahol mindegyik R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-, ahol R³ jelentése (1-6 szénatomos alkil)-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴R⁵N-C(O)-O-, R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N-, R⁴S(O)₂R⁵N(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, továbbá R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), vagy -(1-6 szénatomos alkil)-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), ahol R⁶ jelentése OR² vagy R², ahol R² jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben R¹ jelentése 5 - 8 szénatomos cikloalkilgyűrű vagy R¹ jelentése (b) általános képletű 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amelyben n értéke 0, 1, 2 vagy 3, ahol az 5 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport szubsztituálva van hidroxil-, 1 - 6 szénatomos al-



koxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, -OC(O)-(1-6 szénatomos alkil)-, -OC(O)aril-(1-6 szénatomos alkil)-, -OC(O)-fenil-csoporttal, halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, -SH, -S(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-S-, -NH₂, -NH-(1-6 szénatomos alkil)- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-NH-csoporttal, úgy az 5 - 8 szénatomos cikloalkilgyűrű vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilgyűrű di- vagy triszubsztituált kell legyen.

Amennyiben R jelentése ciklohexil- vagy ciklohexenilcsoport, úgy a gyűrű előnyösen a 3- vagy 4-es helyzetben, még előnyösebben a 4-es helyzetben van szubsztituálva.

Amennyiben R¹ jelentése ciklopentil- vagy ciklopentenilcsoport, úgy a gyűrű előnyösen a 3-as helyzetben van szubsztituálva.

Egy előnyös megoldás szerint az R¹ helyében álló csoport monoszubsztituált.

Egy további előnyös megoldás szerint az R¹ helyében álló csoport diszubsztituált.

Egy előnyös megoldás szerint az R¹ helyében álló csoport legalább egy R³C(O)O-, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)- vagy R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, NR²(OR²), R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N- vagy R⁴S(O)₂R⁵N-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R¹ helyében álló csoport legalább egy R³C(O)O- vagy R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R¹ helyében álló csoport legalább egy R³C(O)O-csoporttal van szubsztituálva.



Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^3C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)- vagy $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$, $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4S(O)_2R^5N$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4S(O)_2R^5N$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyében álló csoport legalább egy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint R^1 jelentése olyan 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol a cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-, $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-, $-NR^2(OR^2)$, $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2$ -(1-6 szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-



-csoporttal van szubsztituálva; ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Egy további előnyös megoldás szerint R^1 jelentése olyan 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol a cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=$ vagy $R^4S(O)_2R^5N$ -csoporttal van helyettesítve, ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Egy előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $R^3C(O)O$ -csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)- vagy $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

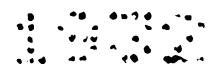
Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N$ - vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $R^4S(O)_2R^5N$ - csoporttal van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.



Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport egy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületben az R^1 helyében álló csoporton 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil-szubsztituens van jelen, úgy ezen szubsztituens előnyösen (a) általános képletű, ahol a képletben

m értéke a fentiekben megadottal azonos és

Z jelentése CH_2 , NR^2 , O, S, SO vagy SO_2 .

A fentiekben bemutatott találmány szerinti megoldásoknál az (I) általános képletben R^1 jelentése (b) általános képletű csoport, amely az R^1 -nél megadottak szerint van szubsztituálva;

n értéke 0, 1 vagy 2;

a szaggatott vonal jelentése egy adott esetben ezen helyzetben jelenlévő kettőskötés.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 0 vagy 1.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 0; és a szaggatott vonal jelentése ezen helyzetben lévő kettőskötés.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 1.

Egy további előnyös megoldás szerint az R^1 helyén álló csoport $=O$, $=NOH$, CH_2OH vagy (c) képletű csoporttal vagy ezek kombinációjával van szubsztituálva.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 0; az R^1 helyében álló csoport $=NOH$ -val van szubsztituálva; és a szaggatott vonal egy ebben a helyzetben lévő kettőskötést jelent.

Egy további előnyös megoldás szerint n értéke 1; és az R^1 helyében álló csoport $=O$, $=NOH$, CH_2OH vagy (c) képletű csoporttal vagy ezek kombinációjával van helyettesítve.

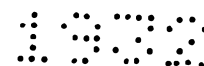


Egy előnyös megoldás szerint a találmány szerinti megoldásnál a kezelt humán személynek bőrszint halványító vagy pigmentációt csökkentő hatásos mennyiségben valamely alábbi vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk:

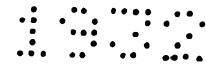
- 4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon;
- 4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
- O-metil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
- O-benzil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
- 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on;
- (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon;
- 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on-oxim;
- (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
- (±)-4-[3-(1-piperazinil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
- (±)-N-[3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
- (±)-4-[3-(hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
- (±)-4-[3-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
- cisz/transz-4-[4-(hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
- cisz/transz-4-(4-hidroxi-4-metil-ciklohexil)-1,3-benzoldiol;
- (±)-O-metil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
- (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-metil-ciklohexanol;
- (±)-O-benzil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
- 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklopentenon-oxim;
- (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklopentanon;
- (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklopentanon-oxim.

Egy további előnyös megoldás szerint humán személynek bőrszint halványító vagy pigmentációt csökkentő hatásos mennyiségben valamely alábbi vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk:

- 4-(2,4-dihidroxi-fenil)-3-ciklohexen-1-on;



cisz/transz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid;
cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-1-butánszulfonamid;
transz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
4-[4-(4-hidroxi-fenil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
cisz/transz-metil-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetát;
transz-metil-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetát;
cisz-metil-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetát;
transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav;
cisz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav;
cisz/transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav;
cisz/transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetonitril;
cisz/transz-4-[4-(2-amino-etil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
(±)-4-(3,3-difluor-ciklohexil)-1,3-benzoldiol;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexán-karboxamid;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-N-hidroxi-ciklohexánkarboxamid;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-N-etil-ciklohexánkarboxamid;
(±)-4-[3-hidroxi-3-(hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
(±)-N-[3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil)-4-(dimetil-amino)-
-benzoát;
cisz/transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexánkarbonsav;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-etil-karbamát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-ciklohexil-karbamát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-terc-butyl-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-fluor-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-trifluor-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metoxi-benzoát;



transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-klór-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-dimetil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-diklór-benzoát;
transz-4-[4-(fenil-szulfanil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
transz-4-[4-(fenil-szulfonil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metil-propionát;
etil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-hidroxi-ciklohexánkarboxilát;
cisz/transz-4-[4-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
transz-4-[4-(metoxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol.

Egy előnyös megoldás szerint a bőrszint halványító vagy pigmentációt csökkentő hatásos mennyiség a találmány szerinti vegyületek tirozinázt gátló hatásos mennyiségét jelenti.

A találmány szerinti megoldáshoz tartozik egy tirozinázt gátló eljárás is, amelynek értelmében a humán személynek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, tirozináz-gátló hatásos mennyiségben valamely fentiekben említett találmány szerinti vegyületet adunk.

A találmány tárgyához tartoznak azon helyi kezelésre adható vagy transzdermális úton alkalmazható gyógyászati készítmények is, amelyek gyulladásoz rendellenességek, mint pszoriázis, dermatitisz vagy akne kezelésére, továbbá humán személyeknél fellépő korpásodás ellen adható; ezen gyógyászati készítmények gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, valamint a kezelendő rendellenesség vagy állapot kezelése szempontjából hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazzák.

A találmány tárgyához tartozó eljárással kezelhető gyulladásoz rendellenességek is, így pszoriázis, dermatitisz vagy akne, vagy humán személyeknél fellépő korpásodás, a kezelési eljárás során a kezelt hu-



mán személynek ezen rendellenesség vagy állapot szempontjából hatásos mennyiségben találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk.

A találmány tárgyát képezi a találmány szerinti vegyületek és gyógyászati készítmények alkalmazása is bőrszín halványító vagy pigmentációt csökkentő gyógyászati készítmények előállítására, amelyek humán személyek kezelésére adhatók.

A leírásban szereplő "alkil" kifejezés - hacsak másképp nincs feltüntetve - egyenesláncú, elágazó vagy gyűrűs, telített, egyértékű szénhidrogéncsoportokat vagy ezek kombinációját jelöli. A fentiekben említett bármely szubsztituens vagy funkciós csoport az alkilcsoport bármely helyzetében jelen lehet.

A leírásban szereplő "aril" kifejezés fenil- vagy naftilcsoportot jelöl, amelyek adott esetben egy vagy több szubsztituensre hordozhatnak, a szubsztituensek száma előnyösen 0 - 2, szubsztituensként egymástól függetlenül jelen lehet halogénatom, OH, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoport. Az arilcsoporton lévő, fentiekben említett bármely funkciós csoport az arilcsoport bármely helyzetében lehet jelen.

A leírásban szereplő "egy vagy több szubsztituens" kifejezés nagyszámú szubsztituensre vonatkozik, amelyek száma 1 és a rendelkezésre álló kötési helyek maximális száma között lehet.

A leírásban szereplő "halogén" kifejezés halogénatomra vonatkozik, és hacsak másképp nincs feltüntetve klóratomot, fluoratomot, brómatomot és jódatomot foglal magába.

A leírásban szereplő "acil" kifejezés, hacsak másképp nincs feltüntetve, RCO általános képletű csoportot jelöl, amelyben R jelentése

alkil-, alkoxi-, aril-, aril-alkil- vagy aril-alkil-oxi-csoport, ahol az "alkil" és "aril" kifejezések jelentése a fentiek szerint definiált.

A leírásban szereplő "aciloxi" kifejezés olyan O-acil-csoportokat jelent, amelyekben az "acil" kifejezés fentiek szerint definiált.

A leírásban szereplő "2 - 9 szénatomos heterociklusos alkilcsoport" kifejezés pirrolidin-, tetrahydrofural-, dihydrofural-, tetrahydropyridin-, piridin-, tiopyridin-, aziridin-, oxiridin-, metilén-dioxil-, kromenil-, izoxazolidinil-, 1,3-oxazolidin-3-il-, izotiazolidinil-, 1,3-tiazolidin-3-il-, 1,2-pirazolidin-2-il-, 1,3-pirazolidin-1-il-, piperidinil-, tiomorfolinil-, 1,2-tetrahydrothiazin-2-il-, 1,3-tetrahydrothiazin-3-il-, tetrahydrothiadiazinil-, morfolinil-, 1,2-tetrahydrodiazin-2-il-, 1,3-tetrahydrodiazin-1-il-, tetrahydroazepinil-, piperazinil-, kromanil- és hasonló csoportokat jelöl. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkilcsoport szénatomon, vagy ahol lehetséges egy nitrogén heteroatomon keresztül kapcsolódhat.

A leírásban alkalmazott "2 - 9 szénatomos heteroaril" kifejezés furil-, tienil-, tiazolil-, pirazolil-, izotiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirrolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, 1,3,5-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,3,5-tiadiazolil-, 1,2,3-tiadiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, piridil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil-, 1,2,4-triazinil-, 1,2,3-triazinil-, 1,3,5-triazinil-, pirazolo[3,4-b]piridil-, cinnolinil-, pteridinil-, purinil-, 6,7-dihidro-5H-[1]piridil-, benzo[b]-tiofenil-, 5,6,7,8-tetrahydrokinolin-3-il-, benzoxazolil-, benzotiazolil-, benzizotiazolil-, benzizoxazolil-, benzimidazolil-, tianaftil-, izotianaftil-, benzofuril-, izobenzofuril-, izoindolil-, indolil-, indolizinil-, indazolil-, izokinolil-, kinolil-, ftalazinil-, kinoxalinil-, kinazolinil-, benzoxazinil-csoportot és hasonlókat jelöl. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a 2 - 9 szénatomos heteroaril gyűrűk kapcsolódása szén-



atomon, vagy ahol az lehetséges, egy nitrogén heteroatomon keresztül történhet.

Az (I) általános képletű vegyületekben optikailag aktív központok lehetnek jelen, ezért ezek különböző enantiomerek és diasztereomerek formájában képződhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek optikai izomerjei, sztereoiszomerjei és tautomer alakjai, valamint ezek elegyei, hasonlóképpen az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények is mind a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az (I) általános képletű vegyületekhez tartoznak azon származékok is, amelyekben egy vagy több hidrogénatomot, szénatomot vagy egyéb atomot izotóp helyettesít. Ezen vegyületek kutatási célokra és diagnosztikai eszközként alkalmazhatók a metabolizmus farmakokinetikai vizsgálatokhoz és kötési vizsgálatához.

A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói és bázisokkal képzett sói is. A találmány szerinti fent említett bázikus vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóinak előállításához alkalmazott savakhoz tartoznak a nemtoxikus savaddíciós sók, azaz farmakológiailag megfelelő aniont tartalmazó, sók képzésére használható savak; ezen sók közül említjük meg a hidrokloridot, hidrogén-bromidot, hidrogén-jodidot, nitrátot, szulfátot, hidrogén-szulfátot, foszfátot, savas foszfátot, acetátot, laktátot, citrátot, savas citrátot, tartarátot, hidrogén-tartarátot, szukcinátot, maleátot, fumarátot, glükonátot, szacharátot, benzoátot, metánszulfonátot, etánszulfonátot, benzolszulfonátot, p-toluolszulfonátot és pamoátot (azaz az 1,1-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát)-sókat.



A találmány részletes ismertetése

Az (I) általános képletű vegyületek az alábbi reakcióvázlatok szerint állíthatók elő. Hacsak másképp nincs feltüntetve, a képletekben n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és Z jelentése a fentiek szerint definiált.

A reakcióvázlatokban szereplő Y , Y' , Y'' jelentése egymástól függetlenül bármely fentiekben megadott, R^1 helyében álló csoporton jelen lévő szubsztituens vagy hidrogénatom.

Az 1-12. reakcióvázlat az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásokat szemlélteti. A képletekben szereplő PG rövidítés védőcsoportot jelent.

Az 1. reakcióvázlat szerint a kereskedelmi forgalomban beszerezhető (1) képletű 4-bróm-rezorcinra védőcsoportokat felvive (2) képletű vegyületekhez jutunk. A megfelelő védőcsoportok, így metoxi-metil (MOM) bevitele a szakember számára ismert módszerekkel történhet. Így például a 4-brómrezorcin alkilezése történhet 2 ekvivalens mennyiségű metoxi-metil-kloriddal diizopropil-amin jelenlétében halogénezett oldószerben mintegy $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet között.

A (3) általános képletű vegyületek előállítása szokásos módon történhet. Így például (2) általános képletű vegyületet n -butil-lítiummal reagáltatva N,N,N',N' -tetrametil-etilén-diamin jelenlétében megfelelő oldószerben, mint tetrahidrofuránban, majd az elegyhez triizopropilborátot adva és vizes savval hidrolizálva (3) általános képletű vegyületekhez jutunk.

Az (5) általános képletű vegyületek szokásos módszerekkel állíthatók elő. Így például (4) általános képlet alá tartozó vegyületet trifetilfoszfinnal és brómmal kezelve klórozott oldószerben (5) általános képletű vegyületeket kapunk. Azon (4) általános képletű vegyület,



amelynek képletében n értéke 1, a kereskedelmi forgalomban beszerezhető (Aldrich, Milwaukee, WI, Amerikai Egyesült Államok).

A (3) általános képletű vegyületeket Suzuki kapcsolási körülmények között (5) általános képletű vegyülettel reagáltatva (6) általános képletű vegyületekhez jutunk. Így például a Suzuki reakciónál úgy járhatunk el, hogy palládium-tetrakisz(trifenil-foszfín)-palládiumot (5 mol%-os) és nátrium-karbonátot (2 ekvivalens) alkalmazunk, az elegyet megfelelő oldószerben (így például dimetoxi-etán/víz elegyben) mintegy 80 °C hőmérsékleten hőkezeljük. A (6) általános képletű vegyületeket szokásos redukáló körülmények között alakítjuk át (8) általános képletű vegyületté, így például a műveletet hidrogéngáz és fém katalizátor, mint alumínium-oxidra felvitt ródiom jelenlétében végezzük mintegy szobahőmérsékleten és atmoszféra nyomáson. A (6) vagy (8) általános képletű vegyületekről a védőcsoportot megfelelő körülmények között leszakítva, így például amennyiben védőcsoportként MOM van jelen, az elegyet 50 °C hőmérsékleten metanolos közegben savas Dowex-szel hőkezelve olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében $R^1 = O$ -val van szubsztituálva [(7) vagy (9) képletű vegyületek]. Az így nyert (7) vagy (9) képletű vegyületet szokásos körülmények között további átalakításnak vethetjük alá, amikor is olyan (I) általános képletű rezorcinszármazékhoz jutunk, ahol az R^1 helyében álló csoport $=NOR^2$ -vel van szubsztituálva. Így például egy (7) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben (mint például etanolban) mintegy 80 °C hőmérsékleten a kiválasztott hidroxil-amin-hidroklorid-sóval és trietil-aminnal kezelve analóg (I) általános képletű vegyülethez jutunk. Azon (I) általános képletű vegyületek, ahol az R^1 helyében álló csoport $NHOR^2$ -vel van szubsztituálva, olyan (I) általános képletű vegyületekből állíthatók elő, ahol az R^1 helyében álló csoport $=NOR^2$ -



-vel van szubsztituálva, e vegyületeket szokásos körülmények között redukálva (így például nátrium-ciano-bór-hidriddel ecetsavas közegben mintegy szobahőmérsékleten reagáltatva) a kívánt vegyülethez jutunk.

A (8) általános képletű vegyületek további származékká alakíthatók szokásos körülmények között, amikor is olyan (I) általános képletű vegyületekhez jutunk, ahol az R^1 helyében álló csoport fluoratómmal van diszubsztituálva. Így például (8) általános képletű vegyületet dietil-amino-kén-trifluoriddal kezelve megfelelő oldószerben, így például dimetoxi-etánban, a védőcsoport eltávolítása után analóg (I) általános képletű vegyületeket kapunk.

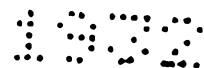
A 2. reakcióvázlaton szereplő (10) általános képletű vegyületek jól ismertek, és szokásos módszerekkel állíthatók elő [lásd például Crombie és munkatársai, J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1485 (1982)]. A (11) általános képletű vegyületek a (2) képletű vegyületekből kiindulva állíthatók elő, e vegyületet n-butil-lítiummal kezelve N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin jelenlétében éteres közegben, majd (10) általános képletű vegyületet adva az elegyhez. A (11) általános képletű vegyületeket standard körülmények között dehidratálva, így például e vegyületeket mintegy 110 °C hőmérsékleten Dean-Stark készülékben kámforszulfonsav jelenlétében megfelelő oldószerben (így például toluolban) hőkezelve, (12) általános képletű vegyületekhez jutunk. Az így kapott vegyületeket standard körülmények között hidrogénezve, így például etanolos közegben aktívszenes palládium jelenlétében hidrogén-gázt alkalmazva (13) általános képletű vegyületeket kapunk. A védőcsoportokat megfelelő körülmények között leszakítva olyan (I) általános képletű rezorcinszármazékokhoz jutunk, ahol az R^1 helyében álló csoport =O-val van szubsztituálva [(14) általános képletű vegyületek]. A (14) általános képletű vegyületeket szokásos körülmények között

egyéb származékká alakíthatjuk át, így olyan (I) általános képletű rezorcin vegyületeket állíthatunk elő, ahol az R^1 helyében álló csoport $=NOR^2$ -vel van szubsztituálva. Így például a (14) általános képletű vegyületeket megfelelő oldószerben (így például etanolban) mintegy $80\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten a kiválasztott hidroxil-amin-hidroklorid-sóval és trietil-amminnal hőkezelve (I) általános képletű analógokhoz jutunk. Szokásos körülmények között redukcióval olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol az R^1 helyében álló csoport $-NHOR^2$ csoporttal van szubsztituálva. A (14) általános képletű vegyületekre kívánt esetben megfelelő védőcsoportot vihetünk fel, így például szokásos körülmények között terc-butil-dimetil-szilil-csoportot felvive (15) általános képletű vegyületeket kapunk.

Az így nyert (15) általános képletű vegyületek szokásos körülmények között egyéb származékokká alakíthatók át. Így például megfelelő Wittig reakciókörülmények között metilénezést végezve (16) általános képletű vegyületet kapunk; így például metil-trifenil-foszfónium-bromidot kálium-terc-butoxiddal kezelve megfelelő oldószerben (így például tetrahidrofuránban) $-78\text{ }^\circ\text{C}$ és $0\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, majd az elegyhez (15) általános képlet alá tartozó vegyületet adva, az előállítani kívánt (16) általános képlet alá tartozó vegyülethez jutunk. E vegyületekből szokásos körülmények között (18) általános képletű vegyületeket képezhetünk, így például hidrobórást végzünk, amikor (17) általános képletű vegyületeket kapunk, majd ezeket tovább oxidálva megfelelő körülmények között, így szobahőmérsékleten dimetil-formamidok közegben a kiindulási vegyületet piridinium-dikromáttal kezelve (18) általános képlet alá tartozó vegyületeket kapunk. A (17) általános képletű vegyületeket alkil-bromiddal kezelve megfelelő oldószerben (így például acetonban) kálium-karbonát jelenlétében olyan (I)

általános képletű vegyületeket kapunk, ahol az R^1 helyében álló csoport étercsoporttal van szubsztituálva, e vegyületeket a védőcsoportok eltávolítása után nyerjük, így például amennyiben védőcsoportként terc-butil-dimetil-szilil-csoport van jelen, tetrahidrofurános közegben tetrabutil-ammónium-fluoriddal végzünk kezelést. Másik megoldásként a (17) általános képletű vegyületek standard körülmények között észterszármazékká alakíthatók át, így például a kiindulási vegyületet klórozott oldószerben mintegy szobahőmérsékleten savkloriddal kezelve trietil-amin jelenlétében. A (18) általános képletű vegyületek egyéb származékká alakíthatók át, így észter és amid analógok állíthatók elő a szakember számára jól ismert körülmények között. Így például az amidszármazékok előállításánál úgy járunk el, hogy (18) általános képletű vegyületeket klór-hangyasav-izobutil-észterrel és trietil-aminnal kezelünk klórozott oldószerben mintegy $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, majd ezután a megfelelő amin vegyületet adjuk az elegyhez. A védőcsoportok megfelelő körülmények között történő eltávolítása után olyan (I) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol R^1 amidcsoporttal van szubsztituálva. A (16), (17) és (18) általános képletű vegyületekről a védőcsoportokat szokásos körülmények között eltávolítva olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R^1 metilén-, hidroximetil-csoporttal vagy karbonsavval van szubsztituálva.

A 3. reakcióvázlat szerint a (20) általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban beszerezhető (19) képletű vegyületből kiindulva állíthatók elő. A (19) képletű vegyületet szokásos körülmények között alakítjuk át (20) általános képletű vegyületekké, így például amennyiben védőcsoportként benzilcsoport szerepel, úgy a (19) képletű vegyületet benzil-alkohollal kondenzáltatjuk, a víz eltávolításához Dean-Stark feltétet használunk jól ismert módszer szerint. A (20) álta-



lános képletű vegyületeket (10) általános képletű vegyületekkel kondenzálva (21) általános képletű vegyületekhez jutunk, az átalakítás során szokásos módszer szerint járunk el, így például a (20) általános képlet alá tartozó vegyületeket bázissal, mint lítium-diizopropil-amiddal kezeljük éteres oldószerben, majd a kiválasztott (10) általános képletű vegyület hozzáadása után (21) általános képletű vegyülethez jutunk. Ezen (21) általános képletű vegyületeket megfelelő reagenssel, mint N-bróm-szukcinimiddal kezelve szobahőmérsékleten klórozott oldószeres közegben, (22) általános képletű vegyületekhez jutunk. Megfelelő körülmények között a (22) általános képletű vegyületekből (23) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő. Ezen körülmények közül említjük meg azt az esetet, amikor a (22) általános képlet alá tartozó vegyületet bázissal, így 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undecén-7-énnel kezeljük megfelelő oldószerben, így N,N-dimetil-formamidban mintegy 140 °C hőmérsékleten. A (23) általános képletű vegyületeket standard hidrogénezési körülmények között, így például aktívszenes palládium jelenlétében hidrogéngázzal etanolos közegben kezelve, (24) általános képletű vegyületet kapunk, amennyiben a védőcsoportként benzilcsoport szerepel. A (24) általános képletű vegyületeket azután savas körülmények között kezelve (14) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A (14) általános képletű vegyületeknek (1) általános képletű vegyületekké való átalakításánál szükség lehet arra, hogy a kiindulási vegyületeket védőcsoportokkal lássuk el, ez a lépés a szakember számára jól ismert. Az (I) általános képletű vegyületek előállítására néhány példát mutat be a 3. reakcióvázlat. A (15) általános képletű vegyületeknek (I) általános képletű vegyületekké történő átalakításánál eljárhatunk úgy, hogy a ketoncsoportot szokásos körülmények között, így például etanolos közegben nátrium-bór-hidriddel redukáljuk. További átalakítás

végezhető, így például a leírás egyéb helyein említett módszerrel előállíthatunk olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol a képletben Y' jelentése alkil-, acil- vagy karbonil-amino-csoport. Azon esetekben, ahol a műveletek során védőcsoportot alkalmazunk, úgy ezek megfelelő módon végzett eltávolításával jutunk az (I) általános képletű vegyületekhez.

Másik lehetőségként a (15) általános képletű vegyületeket olyan (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk át, ahol R¹ amid- vagy szulfonamid-csoporttal van szubsztituálva. A (15) általános képletű vegyületeket benzil-aminnal kezelve redukív aminálási körülmények között, így például 1 ekvivalens nátrium-triacetoxi-bór-hidriddel kezelve megfelelő oldószerben (diklór-etánban), majd standard körülmények között hidrogenolízist végezve, így például aktívszenes palládium jelenlétében hidrogéngázzal etanos közegben, (25) általános képletű vegyületekhez jutunk. Az (I) általános képletű vegyületek előállítását szokásos módszerekkel végezhetjük. Így például (25) általános képletű vegyületeket szulfonil-kloriddal vagy savkloridokkal reagáltathatjuk klórozott oldószerben egy bázis (így például trietil-amin) jelenlétében mintegy szobahőmérsékleten. Megfelelő reakciókörülmények között a védőcsoportokat eltávolítva olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben Y jelentése szulfonamid- vagy amidcsoport.

A 4. reakcióvázlat szerint a (26) általános képletű vegyületek szokásos módszerekkel állíthatók elő. Így például (6) vagy (8) általános képletű vegyületekből homológokat állíthatunk elő Wittig-reakció segítségével, majd a kapott vegyületeket a fentiek szerint további átalakításnak alávetve (I) általános képletű vegyületekhez jutunk. A 2. reakcióvázlatban bemutatott (26) vagy (16) általános képletű vegyületeket szokásos körülmények között dihidroxilhetjük, így például a kiin-



dulási vegyületet katalitikus mennyiségű ozmium-tetroxid jelenlétében N-metil-morfolinnal kezelve éteres oldószerben, majd a védőcsoportokat megfelelő módon leszakítva olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R^1 egy $-OH(CH_2OH)$ csoporttal van szubsztituálva.

Az 5. reakcióvázlat szerint (29) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő (6) vagy (8) általános képletű vegyületekből kiindulva a 3. reakcióvázlatnál leírtak szerint. A (29) és (25) általános képletű vegyületekből további származékokat állíthatunk elő alkilezőszerrel, így például alkil-jodiddal, klórozott oldószerben trietil-amin jelenlétében szobahőmérsékleten végzett kezelés segítségével, így (30) általános képletű vegyületeket kapunk, majd ezeket szulfonilezve vagy amidcsoportot kialakítva és a védőcsoportokat eltávolítva olyan (I) általános képletű vegyületekhez jutunk, amelyek képletében Y jelentése $-N(R^5)SO_2R^4$ vagy ezzel ekvivalens amidcsoport, ahol a képletben R^5 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A 6. reakcióvázlatban bemutatottak szerint a (6), (8) vagy (9), (14) vagy (15) általános képletű vegyületeket megfelelő szerves fém reagenssel, így Grignard-reagenssel éteres oldószerben $-78\text{ }^\circ\text{C}$ és $0\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten kezelve, majd a kapott vegyületről a védőcsoportokat eltávolítva olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyek képletében R^1 egy $(R^2)OR^2$ csoporttal van szubsztituálva.

A 7. reakcióvázlatban bemutatottak szerint a szakember számára jól ismert körülmények között állíthatjuk elő a (31) általános képletű vegyületeket. Így (6) vagy (8) általános képletű vegyületeket amin vegyülettel, így megfelelő oldószerben (így például diklór-etánban) piperidinnel és egy redukálószerrel, mint nátrium-triacetoxi-bór-hidriddel kezelve, majd a képződött vegyületekről a védőcsoportot eltávo-

lítva olyan (I) általános képletű vegyületekhez jutunk, ahol R^1 nitrogéntartalmú heterociklusos csoporttal van szubsztituálva.

A 8. reakcióvázlat szerint a (33) általános képletű vegyületek szokásos módszerekkel állíthatók elő. Így például a (2) általános képletű vegyületeket n-butil-lítiummal reagáltatva N,N,N',N'-tetrametil-etiléndiamin jelenlétében megfelelő oldószerben, így például tetrahydrofuranban, majd az elegyhez (32) képletű ketont adva (e vegyület a kereskedelmi forgalomban beszerezhető, előállító: Aldrich) és vizes savval hidrolizálva (33) általános képletű vegyületek képződnek. A funkciós csoportokat az 1-7. és 8. reakcióvázlatban bemutatottak szerint átalakítva (I) általános képletű vegyületeket kapunk.

A 9. reakcióvázlat szerint a (15), (6) vagy (8) általános képletű vegyületek átalakításával (34) általános képletű vegyületekhez jutunk, ezen műveletek során standard Wittig vagy Wadworths-Emmons műveletet végzünk, majd a keletkezett vegyületekről a védőcsoportot eltávolítjuk. A (34) általános képletű vegyületeket standard hidrogénezési művelettel redukálva a fentiekben leírtak szerint, olyan vegyületekhez jutunk, amelyek képletében Y jelentése OH, O-alkil- vagy amino-alkil-csoport. A szokásos Wadworths-Emmons-féle reakciókörülmények között (35) általános képletű vegyületeket kapunk. A megfelelő körülmények között végzett redukció (36) általános képletű vegyületeket eredményez, ezekből szokásos műveletekkel, a fentiekben leírt átalakítással olyan (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, amelyek képletében NY'Y" jelentése amid-, szulfonamid- vagy amino-alkil-csoport.

A 10. reakcióvázlat szerint a (10) általános képletű vegyületek szokásos alkilezési műveletekkel (37) általános képletű vegyületekké alakíthatók át. Így például a (10) általános képlet tartozó vegyületet megfelelő bázissal, mint lítium-diizopropil-amiddal kezelve megfelelő



oldószerben, mint tetrahydrofuranban, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, majd az elegyhez megfelelő alkilezőszert adva (37) általános képletű vegyületekhez jutunk. Ezen alkilezőszerek a szakember számára jól ismertek, ezekhez tartoznak a klór-, bróm- vagy jód-alkil-vegyületek, epoxidok, aldehidek, aziridin-származékok, α,β -telítetlen észterek, ketonok vagy amidok, savkloridok, elektrofil oxigénforrást képező vegyületek, mint $\text{Mo}(\text{CO})_5$ -piridin [Crimmons, M. T. és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5445 (1992)] vagy elektrofil nitrogén források, mint 2,4,6-triizopropil-benzol-szulfonil-azid [Evans, P. A. és munkatársai, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6959 (1992)]. Ezen alkilezőszerek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy a szakember számára jól ismert módszerekkel előállíthatók.

A (37) általános képletű vegyületek további átalakításoknak vetődhetnek alá a fentiekben ismertetett módszerekhez hasonlóan. Így például a (37) általános képletű vegyületeket kinetikus deprotonezési körülmények között alkilezve [lásd például Kopka, I. és Rathke, M. W., *J. Org. Chem.* **46**, 3771 (1981)], majd a fentiekben leírtak szerint alkilezve (38) általános képletű vegyületekhez jutunk. Másik lehetőségként a (37) általános képletű vegyületeket termodinamikus deprotonezési körülmények között alkilezve [lásd: Kopka, és Rathke fentiek szerinti közleményét (1981)], majd a fentiekben leírtak szerint alkilezve, (45) általános képletű vegyületeket kapunk. E vegyületek további alkilezésével, vagy a funkciós csoportokat ismert módon és a leírásban másutt bemutatott megoldással átalakítva, majd a karbonil védőcsoportot szokásos körülmények között eltávolítva (így például vizes sósavas kezeléssel mintegy $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ között) (40), (46) és (49) általános képletű vegyületeket kapunk.

A (37) általános képletű vegyületek szintén védhetők megfelelő védőcsoporttal, így például etilén-ditioketál formájában, majd a ketál védőcsoportot szokásos reakciókörülmények között, így például vizes sósavas kezeléssel mintegy 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten eltávolítva, a cikloalkilgyűrűt további átalakításnak lehet alávetni a fentiekben ismertetett módszerek szerint, így (44) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A 11. reakcióvázlat szerint (50) általános képletű vegyületek állíthatók elő (10) általános képletű vegyületekből kiindulva ismert módszer szerint [lásd például Adam, W. és munkatársai: *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6497 (1989)] ($T_s = \text{tozil}$). A funkciós csoportok szokásos átalakításával (55) és (57) általános képletű vegyületeket kapunk. Az oxirángyűrűt egy aminnal felszakítva (51) általános képletű vegyületeket nyerünk. Másik lehetőségként savas hidrolízissel (52) általános képletű vegyületekhez jutunk. A megfelelő alkoholt kilépőcsoporttá, így para-toluol-szulfonil-csoporttá alakítva ez lehetőséget nyújt jól ismert körülmények között történő nukleofil átrendeződésre. Ezen átalakításokhoz nukleofilként alkalmazhatók aminok, tiolátok, alkoxidok és szén alapú nukleofilek, mint cianidok, e vegyületek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy a szakember számára jól ismert módszerekkel előállíthatók.

A (40), (44) és (49) általános képletű vegyületek fentiekben ismertetett módszerekkel vagy a szakirodalomból ismert egyéb eljárásokkal állíthatók elő, így olyan vegyületeket kapunk, ahol az R^1 -en lévő szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A 10. és 11. reakcióvázlatban szereplő (37), (38), (40), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (49), (51), (54), (55) és (57) általános képletű vegyületek az 1-9. reakcióvázlatban bemutatottak szerint további átala-



kításnak vethetők alá, és így a 2. és 3. reakcióvázlatban ismertetett (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók.

A 12. reakcióvázlat szerint is (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő a fentiekben ismertetett módszerekkel. Az (58) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületté alakíthatók át az 1-11. reakcióvázlattal kapcsolatosan ismertetett eljárásokkal.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a fentiekben ismertetett módszereknél az alkalmazott kiindulási vegyületek esetében szükség lehet arra, hogy a funkciós csoportokat védőcsoporttal lássuk el. A védőcsoportok alkalmazása a szakirodalomban jól ismert, és egyéb helyen részletesen ismertetve van [Protecting Groups in Organic Chemistry, McOmie, J. W. F. (szerkesztő), Plenum Press (1973); továbbá: Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás, Greene T. W. és Wutz P. G. M., Wiley-Interscience (1991)].

Azon (I) általános képletű vegyületek, amelyek bázikus jellegűek, különböző szervetlen vagy szerves savakkal igen sokféle sót képezhetnek. Ezen savaktól ugyan élőlényeknek való beadás esetében elvárjuk, hogy gyógyászatilag megfelelőek legyenek, azonban a gyakorlatban gyakran kívánatos a reakcióelegyből az (I) általános képletű vegyületet előbb gyógyászatilag meg nem felelő sók formájában elkülöníteni, majd a kapott só később egy lúgos reagenssel való kezelés révén szabad bázissá visszaalakítani; az így kapott szabad bázist ezt követően gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóvá lehet alakítani. A találmány szerinti vegyületek hatásos bázis alakjából a savaddíciós sók egyszerű megoldással oly módon állíthatók elő, hogy a bázikus vegyületet lényegében ekvivalens mennyiségű kiválasztott szervetlen vagy szerves savval kezeljük vizes oldószeres közegben vagy megfelelő szerves oldó-



szerben, így metanolban vagy etanolban. Az oldószert óvatosan ledesztillálva az előállítani kívánt sötét szilárd termék formájában kapjuk.

A savas jellegű (I) általános képletű vegyületekből különböző gyógyászatilag megfelelő kationokkal bázikus sók képezhetők. Ezen sókra példaként említhetők meg az alkálifémek és alkáliföldfémek sói, különösen a nátrium- és káliumsók. Ezen sók szokásos módszerekkel állíthatók elő. A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag megfelelő bázikus sóinak előállításához alkalmazott bázisokkal az (I) általános képletű savas vegyületekből nemtoxikus bázikus sókat képezünk. Ezen nemtoxikus bázikus sókhoz tartoznak a gyógyászatilag megfelelő kationokból, így nátrium-, kálium-, kalcium- és magnéziumionokból, valamint hasonlókból képzett nemtoxikus bázikus sók. Ezen sók egyszerű módon előállíthatók a szóban forgó savas vegyületből, e vegyületet a kívánt, gyógyászatilag megfelelő kationt tartalmazó vizes oldattal kezelve, majd az így kapott oldatot szárazra betöményítve, előnyösen csökkentett nyomáson végzett művelettel. Másik megoldásként e vegyületek előállíthatók oly módon is, hogy a savas vegyület rövid szénláncú alkoholos oldatát a kiválasztott alkálifém-alkoxiddal keverjük össze, majd az így kapott oldatot fentiek szerint szárazra bepároljuk. Mindegyik esetben előnyösen sztöchiometrikus mennyiségű reagenst alkalmazunk annak érdekében, hogy a reakciót teljessé tegyünk, és a kívánt végterméket maximális hozammal nyerjük.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói (amelyeket az alábbiakban "találmány szerinti vegyületeknek" vagy "hatóanyagoknak" nevezünk) eredményesen alkalmazhatók a humán pigmentáció rendellenességeinek kezelésére, ideértve a nap hatására fellépő foltokat, valamint az egyszerű szeplőket (ideértve az időskorban fellépő/májfoltokat), a melazmát (a bőr sötét elszíneződé-



sét)/kloazmát (májfoltosságot), valamint a gyulladásokat követő túlzott mértékű pigmentációt.

A találmány szerinti vegyületek csökkentik a bőr melaninszintjét a melanintermelés gátlása révén, a melanin termelődése akár a szervezet hatására, akár UV besugárzás nyomán (így például napnak kitéve) következhet be. Így a találmány szerinti hatóanyagok hasznosíthatók a bőr melanintartalmának csökkentésére nem patológiás állapotokban, a kezelés eredményeként halványabb bőrszín lép fel a felhasználó kívánsága szerint, vagy pedig megakadályozható az UV-sugárzásnak kitett bőrben a melanin felhalmozódása. E vegyületek alkalmazhatók bőrhámlást előidéző szerekkel együtt is (ideértve a glikolsav vagy triklór-ecetsav tartalmú arcbőr-hámlasztó szereket), így halványabb bőrszín érhető el, és megakadályozható az újra pigmentáció. A kezelésnél az alkalmazott dózisok beadásának rendje, a beadott dózis mennyisége, valamint a hatóanyagtartalmú dózisok beadása közötti szünetek a választott hatóanyagtól, a kezelt személy állapotától, a rendellenesség jellegétől és súlyosságától, valamint a kezelt állapot jellegétől függenek. Előnyösen a hatóanyagot olyan mennyiségben és időközökben adjuk, ami az elérni kívánt eredményt, vagy a kezelt állapot vagy rendellenesség javulását biztosítja.

A találmány szerinti hatóanyagok alkalmazhatók napvédő krémekkel kombinálva is (UVA vagy UVB blokkolószer) annak érdekében, hogy az ismételt pigmentációt megakadályozzuk, továbbá a nap hatására vagy az UV besugárzás hatására fellépő bőrszín elsötétedést kivédjük, vagy fokozzuk a bőr melanin szintjét csökkentő és bőrszín halványító képességet. A találmány szerinti hatóanyagok alkalmazhatók retinsavval vagy ennek származékaival kombinálva, vagy bármely olyan vegyülettel együtt, amelyek a retinsav receptorokkal kölcsönhatásba lépnek, vagy



felgyorsítják vagy fokozzák a találmány szerinti hatóanyagoknak a bőr melanin szint csökkentő és bőrszint halványító képességét, vagy fokozzák a találmány szerinti hatóanyagoknak a bőr melanin akkumulációra kifejtett gátló hatását. A találmány szerinti hatóanyagok 4-hidroxi-anizollal kombinálva is alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók aszkorbinsavval, ennek származékaival, valamint aszkorbinsav alapú termékekkel (mint magnézium-aszkorbát) vagy egyéb antioxidáns hatású termékekkel (mint rezveratrollal) együtt, amelyek fokozzák vagy elősegítik a hatóanyagoknak bőr melanin szint csökkentő és bőrszint halványító képességét.

A találmány szerinti megoldás a bőrszín világosítására és a bőr pigmentáció csökkentésére irányul, ennek során (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját és egy vagy több fentiekben említett hatóanyagot adunk együtt egy adott gyógyászati készítmény részeként, de a találmány szerinti megoldáshoz tartozik azon kezelés is, amikor ezen komponenseket külön-külön adjuk megfelelő dózisban a kombinációs terápia előnyeit kihasználva. A megfelelő dózisos beadási rendje, valamint az egyes dózisos mennyisége, a hatóanyagtartalmú dózisos beadása közötti szünetek nagysága függ a választott hatóanyag kombinációtól, a kezelt személy állapotától, valamint a kezelt rendellenesség vagy állapot súlyosságától és jellegétől. Ezen további hatóanyagok mennyisége általában azonos (vagy kisebb) azzal a mennyiséggel, amit hatásos dózisként alkalmaznak az önmagában, egyedül adott, helyi kezelésre szánt gyógyászati szer esetében. (Az FDA által jóváhagyott dózis értékek nyilvánosan hozzáférhetők azon hatóanyagok esetében, amelyeknél az FDA már korábban jóváhagyta a humán személyek kezelésére való alkalmazást).



A találmány szerinti hatóanyagokat általában gyógyászati készítmények formájában adjuk; a készítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal vagy hígítószerrel együtt. Ezen készítményeket általában szokásos módon készítjük el helyi kezelésre alkalmas szilárd vagy folyékony vivőanyagokat vagy hígítószeret alkalmazva; ezen készítmények készülhetnek oldatok, gélek, krémek, zselék, paszták, lemosószer, kenőcsök, kenetek, aereoszolok és hasonló formájában.

A találmány szerinti hatóanyagokkal együtt alkalmazható vivőanyagok közül megemlíthetők a vizes vagy vizes-alkoholos oldatok, az olaj/víz vagy víz/olaj típusú emulziók, emulgeált gélek vagy kétfázisú rendszerek. Előnyösen a találmány szerinti készítmények oldatok, krémek, tejek, gélek, maszkok, mikroszférák vagy nanoszférák vagy vezikuláris diszperziók formájában készülhetnek. A vezikuláris diszperziók esetében a vezikulumokhoz használt lipidek lehetnek ionos vagy nemionos típusúak, vagy ezek elegyei.

A leírásban szereplő "bőrszint halványító vagy pigmentációt csökkentő mennyiségű (I) általános képletű vegyület" kifejezés és ehhez hasonló a vegyületek azon mennyiségét vagy koncentrációját jelentik, amelyek képesek humán személyeknél észlelhető mértékben a bőrszint halványítani, vagy a pigmentációt csökkenteni, ahol is az elért eredményt standard vizsgálati módszerekkel lehet meghatározni. A hatóanyagot általában gyógyászati készítmény formájában adjuk, a kezelés szokásos ideig tart, amely kezelés alatt a bőr depigmentációja kívánt mértékűvé válik.

A leírásban alkalmazott "tirozináz-gátló hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyület" kifejezés és hasonló a vegyületnek azon mennyiségét vagy koncentrációját jelentik, amely képes észlelhető



mértékben humán személynél a tirozináz aktivitást gátolni, ahol a gátlás mértéke standard vizsgálati módszerekkel határozható meg.

A leírásban alkalmazott kifejezés: "az (I) általános képletű vegyületeknek azon mennyisége, amely képes gyulladáshoz vezető rendellenességek, mint pszoriázis, dermatitisz vagy akne vagy korpásodás kezelésére" és ehhez hasonló kifejezések a vegyületeknek azon mennyiségét vagy koncentrációját jelenti, amely képes észlelhető mértékben javítani, csökkenteni, kiküszöbölni, lassítani vagy az előrehaladást gátolni azon szimptomák vagy állapotok esetében, amelyek humán személyeknél ezen rendellenességeket vagy állapotokat előidézik, vagy azzal együtt lépnek fel; ahol az eredményességet standard vizsgálati módszerrel határozzuk meg.

A depigmentálásra adható találmány szerinti készítmények esetében a találmány szerinti hatóanyag koncentrációja általában 0,01 és 10 % között van, ez az érték előnyösen 0,1 - 10 % a készítmény össztömegére számítva.

A találmány szerinti készítmények adott esetben tartalmazhatnak nedvesítőszert, felületaktív anyagokat, keratolitikus anyagot, gyulladásgátló szert, komplexképző szert, antioxidánst, konzerválószeret, illatanyagot vagy fényszűrő anyagot.

Az (I) általános képletű vegyületeknek tirozinát gátló képességét az alábbi módszerekkel határozhatjuk meg.

1. Tirozináz (DOPA oxidáz) vizsgálat sejt lizátum alkalmazásával

SKMEL 188 jelzésű humán melanoma sejt vonalat (forrás: Memorial Sloan-Kettering) alkalmazunk a sejt lizátum vizsgálatokhoz. Az eljárás során a vizsgált vegyületeket, valamint L-dihidroxi-fenil-alanint (L-DOPA) (100 µg/ml) humán tirozináz tartalmú sejt lizátummal együtt



inkubálunk 8 óra hosszat, majd a lemezeket 405 nm-nél leolvassuk. A vizsgált vegyületeknek a DOPA oxidáz vizsgálatnál mutatott hatása jó összhangban áll azon tirozin hidroxiláz vizsgálatnál kapott eredményekkel, ahol szubsztrátumként ^3H -tirozint alkalmazunk. A vizsgálatnak alávetett (I) általános képletű vegyületek legtöbbje $10 \mu\text{mol/l}$ -nél kisebb IC_{50} értéket mutat. Megemlítjük például a 23. példa szerinti vegyületet, azaz a (\pm) -3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklopentanon-oximot, amely ezen vizsgálat során mintegy $2 \mu\text{mol/l}$ IC_{50} értéket mutatott.

2. Melanin vizsgálat humán primer pigment sejtek alkalmazásával

A vizsgált vegyületeket humán primer pigment sejtekkel együtt inkubáljuk 2-3 napig α -pigmentsejtet stimuláló hormon (α -MSH) jelenlétében. A sejteket ezután nátrium-hidroxiddal és nátrium-dodecilszulfáttal (SDS) együtt lizáljuk, majd a melanin jeleket 405 nm-nél leolvassuk. Másik megoldásként a sejtekhez ^{14}C -DOPA-t adunk tirozináz inhibitorral kombinálva, majd a savban oldhatatlan ^{14}C -melanint szcintillációs számlálással határozzuk meg. Az α -MSH-val stimulált új melanin szintézisét a találmány szerinti vegyületek gátolják, a vegyületek ezen inhibitor képességét az IC_{50} értékek tükrözik.

3. Tirozin kináz vizsgálat (TK)

A TK vizsgálatokhoz c-met, erb-B2 vagy IGF-r tisztított tirozin kináz domain-eket használunk. A vizsgálatához foszforilezett tirozinnal szemben specifikus antitestet használunk. Az antitesthez kapcsolt retek peroxidázzal kolorimetriás jeleket képezünk.

4. Humán bőrrel ekvivalens modell

Humán pigmentsejteket és szarusejteket tenyésztünk levegő/folyadék interfázisban. A szövettenyészet olyan háromdimenziós



szerkezetet képez, amely szövettani szempontból és mikroszkopikus vizsgálat szerint a humán bőr epidermiszére hasonlít. A vizsgált vegyületeket a sejtek felszínére helyezük a helyi gyógyszerkezelést utánozva. A vizsgált vegyülettel (10 $\mu\text{mol/l}$) 3 napig inkubálást végzünk, majd a sejteket alaposan átmoszuk, és a DOPA-oxidáz vizsgálatához előkészítve lizáljuk.

5. IL-1 vizsgálat (interleukin-1 vizsgálat)

IL-1 α ELISA vizsgálatot (R+D rendszer) végzünk a találmány szerinti vegyületek által az IL-1 kiválasztásra kifejtett hatás értékelésére; a vizsgálatot humán bőrrel ekvivalens modellen végezzük. Az IL-1 α egy gyulladáskeltő citokin és az UV fény által előidézett bőrgyulladásnál játszik szerepet.

6. In vivo vizsgálatok

Fekete vagy sötétbarna homogén bőrszínű tengerimalacokat alkalmazunk ezen vizsgálatokhoz. Az (I) általános képlet alá tartozó vegyület oldatát (5 %-os, etanol/propilénglikol, 70:30 elegyben), illetőleg a vivőanyagot tartalmazó kontrollt adjuk az állatoknak naponta két alkalommal, hetente ötször 4-8 hétig. A vizsgálat végén a depigmentálódást oly módon határozzuk meg, hogy a kezeletlen bőr fény visszaverését levonjuk a kezelt bőr által mutatott fény visszaverésből.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik. Nyilvánvaló, hogy a találmány nem korlátozódik ezen példák speciális részleteire. A leírásban szereplő olvadáspont értékeket korrekció nélkül tüntetjük fel. A proton mágneses mag-rezonancia spektrumot (400 MHz, $^1\text{H-NMR}$) $d_6\text{-DMSO}$, CDCl_3 vagy $d_4\text{-MeOH}$ oldatokban mérjük, a csúcs értékeket rész/millióban (ppm) fejezzük ki tetrametilszilántól



(TMS) lefele. A csúcs alakját a következőképpen jelöljük: s: szingulett; d: dublett; t: triplett; q: kvartett; m: multipllett; b vagy br: széles.

Az alábbi példák a szemléltetés célját szolgálják anélkül, hogy a találmány oltalmi körét korlátoznánk.

Példák

1. közbenső termék

1-Bróm-2,4-bisz(metoxi-metoxi)-benzol

Szárítószekrényben szárított 250 ml térfogatú gömblombikot mágneses keverővel látunk el, majd argon atmoszférában a lombikba 9,45 g (50 mmol) 4-bróm-rezorcint és 50 ml CH_2Cl_2 -t töltünk. Keverés közben a szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre lehütjük, majd fecskendőn keresztül egy adagban 19,1 ml (110 mmol) diizopropil-amint adunk hozzá. A vörös színű oldatot további 10 percig keverjük, majd fecskendő segítségével 10,7 ml (120 mmol) metil-klór-metil-étert csepegtetünk hozzá ügyelve arra, hogy az elegy belső hőmérséklete 10 °C fölé ne emelkedjen. Az így nyert sárga színű oldatot ezután hagyjuk egy éjszakán át szobahőmérsékletre felmelegedni. Ezt követően 50 ml 50 %-os ammónium-hidroxid-oldatot öntünk a lombikba, majd a keverést 1 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet választótölcsérbe töltjük, a fázisokat elkülönítjük. A vizes fázist 3x30 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat ezután 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így narancssárga színű olajhoz jutunk. A kapott olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 -vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 1:1 térfogat/térfogat) 10,7 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű olaj formájában (77 %-os hozam).

δ_{H} (CDCl_3): 7,42 (1H, d); 6,88 (1H, d); 6,64 (1H, dd), 5,24 (2H, s), 5,15 (2H, s), 3,53 (3H, s), 3,48 (3H, s).

2. közbenső termék

8-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-ol

Mágneses keverővel felszerelt gömblombikba argon atmoszférában 2,00 g (7,2 mmol) 1-bróm-2,4-bisz(metoxi-metoxi)-benzolt és 50 ml THF-et töltünk. Ehhez fecskendő segítségével egy adagban 2,3 ml (15,2 mmol) N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamint adunk, majd keverés közben az oldatot -78 °C hőmérsékletre lehűtjük. Fecskendő segítségével 9,5 ml (15,2 mmol) n-butil-lítium-oldatot (hexánnal készült, 1,6 mol/l koncentrációjú) csepegtetünk az oldathoz. Az így nyert sárga színű oldatot -78 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd fecskendő segítségével 1,35 g (8,7 mmol) 1,4-ciklohexán-dion-monoetilén-ketál 25 ml THF-fel készült oldatát adagoljuk hozzá. Az így nyert oldatot -78 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre egy éjszaka alatt felmelegedni. Ezután 20 ml 2 n sósavoldatot adunk az elegyhez, és ezt 15 percig erélyesen keverjük. 100 ml etil-acetát hozzáadása után az elegyet választótölcsérbe öntjük. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük; így narancssárga színű olajat kapunk, amit flash-kromatográfiás művelettel tisztítunk (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 45:55 térfogat/térfogat). 1,42 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában (56 %-os hozam); m/z (ES') 337 (M - H₂O + H');

δ_H (CDCl₃): 1,61-1,64 (2H, m); 2,00-2,18 (6H, m), 3,44 (3H, s), 3,90-3,97 (4H, m), 5,11 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,64 (1H, dd), 6,82 (1H, d); 7,20 (1H, d).

3. közbenső termék

8-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]-dec-7-én



1,40 g (3,95 mmol) 8-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán-8-olt mágneses keverővel és Dean-Stark-féle feltétellel ellátott 50 ml térfogatú gömblombikba töltünk. A lombikba 30 ml toluolt és ezután 10 mg kámforszulfonsavat adunk. Keverés közben visszafolyatós hűtő alkalmazásával az oldatot 1 óra hosszat forraljuk, majd lehűtjük és 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az elegyet választótölcsérbe töltve a fázisokat elkülönítjük. A vizes fázist 2x15 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 15 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; az így nyert narancssárga színű olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 45:55 térfogat/térfogat) 0,94 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában.

δ_H (CDCl₃): 1,84 (2H, t); 2,41-2,43 (2H, m); 2,56-2,62 (2H, m); 3,47 (6H, s), 3,98-4,02 (4H, m), 5,13 (4H, s), 5,58-5,63 (1H, m), 6,64 (1H, dd), 6,78 (1H, d); 7,08 (1H, d).

4. közbenső termék

8-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán

0,950 g (2,83 mmol) 8-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]-dec-7-ént és 200 mg 10 %-os, aktívszénre felvitt palládiumot hidrogén atmoszférában 15 óra hosszat keverünk. Az elegyet ezután Celittel töltött szűrőn átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot etil-acetáttal mossuk. A szűrletet szárazra bepárolva 0,955 g előállítani kívánt termékhez jutunk szintelen olaj formájában (100 %).

δ_H (CDCl₃): 1,67-1,87 (8H, m), 2,90-2,99 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,97 (4H, s), 5,12 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,65 (1H, dd), 6,78 (1H, d); 7,12 (1H, d).



5. közbenső termék

4-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 3,20 g (9,47 mmol) 8-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekánt és 50 ml metanolt töltünk. 20 perc eltelte után 50 ml vizes normál sósavoldatot adunk keverés közben az oldathoz, majd szobahőmérsékleten a reakcióelegyet további 1,5 óra hosszat keverjük. Ezután szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adunk az elegyhez, amíg az semlegessé nem válik, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 30 ml etil-acetát és 10 ml víz elegyével kirázzuk, majd a vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A nyers terméket flash oszlop-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 1:4 térfogat/térfogat) 2,20 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű por formájában (60 %).

δ_H (CDCl₃): 1,85-1,96 (2H, m); 2,14-2,22 (2H, m); 2,46-2,59 (4H, m), 3,39 (1H, tt); 3,49 (3H, s), 3,52 (3H, s), 5,16 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,67-6,71 (1H, m), 6,85 (1H, m), 7,08 (1H, d).

6. közbenső termék

3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-2-ciklohexen-1-on

57 mg palládium-tetrakisz(trifenil-foszfin) és 87 mg 3-bróm-2-ciklohexen-1-on 3 ml dimetoxi-etánnal készült oldatához 2 ml vizes 6 normál nátrium-karbonát-oldatot és 120 mg 2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil-bórsav 2 ml etanollal készült oldatát adagoljuk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. 6 óra eltelte után az elegyet 50 ml víz és 100 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, az így nyert



olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:3 t/t), ily módon 120 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában (83 %).

δ_H (CDCl₃): 2,0 (2H, kvintett), 2,47 (2H, t); 2,74 (2H, m); 3,476 (3H, s), 3,484 (3H, s), 5,185 (2H, s), 5,190 (2H, s), 6,21 (1H, m), 6,71 (1H, dd), 6,85 (1H, d); 7,16 (1H, d).

7. közbenső termék

(±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon

300 mg 3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-2-ciklohexen-1-on és 50 mg palládium-katalizátor (10 %-os, aktívszénen) etanollal készült szuszpenzióját 1×10^5 Pa hidrogénnyomáson szobahőmérsékleten keverjük. 16 óra eltelté után az elegyet Celiten átszűrjük, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük. Az így nyert terméket 15 ml diklór-metánban feloldjuk. Celite és 430 mg piridinium-klór-kromát hozzáadása után az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. 3 óra eltelté után az elegyet szilícium-dioxiddal töltött szűrőn átszűrjük, majd petroléter/etil-acetáttal (10:3, térfogat/térfogat) eluáljuk, ezután flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (SiO₂-vel töltött oszlop, petroléter/etil-acetát 4:1 t/t), így 200 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában (70 %).

δ_H (CDCl₃): 1,7-1,9 (2H, átfedés m), 2,05 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,35-2,60 (4H, átfedés m), 3,37 (1H, m), 3,490 (3H, s), 3,492 (3H, s), 5,15 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,70 (1H, dd), 6,82 (1H, d); 7,09 (1H, d);

8. közbenső termék

3-(2,4-Dimetoxi-metoxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on-oxim

200 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-2-ciklohexen-1-ont, 72 mg hidroxil-amin-hidrokloridot és 0,14 ml trietil-amint 10 ml etanollal elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. 3 óra eltelté után a reakcióelegyet lehűtjük, majd víz és etil-



-acetát elegyével kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítva és vákuumban bepárolva 206 mg cím szerinti vegyülethez jutunk olaj formájában (99 %); m/z (ES^+) 308 ($M+H$)⁺.

9. közbenső termék

(±)-1-{3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-piperazin

80 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanont és 24 mg piperazint 5 ml diklór-etánban feloldunk, majd az oldatot argongáz védelme alatt szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. 79 mg tetrametil-ammónium-triacetoxi-bórhidrid hozzáadása után a keverést argongáz atmoszférában folytatjuk. 16 óra eltelte után újabb 24 mg piperazin és 79 mg tetrametil-ammónium-triacetoxi-bórhidrid adagok hozzáadása után a keverést argongáz atmoszférában folytatjuk. 16 óra eltelte után újabb 24 mg piperazin és 79 mg tetrametil-ammónium-triacetoxi-bórhidrid adagok hozzáadása után a keverést folytatjuk. További 6 óra eltelte után jégecetet csepegtetünk az elegyhez mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk, majd a keverést szobahőmérsékleten folytatjuk. 16 óra eltelte után a reakcióelegyet 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 -vel töltött oszlop, diklór-metán/metanol 9:1 t/t) 52 mg cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (53 %-os hozam). A kapott termék a diasztereoizomerek elegyéből áll; m/z (ES^+) 365 ($M+H$)⁺.

10. közbenső termék

(±)-3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil-amin



50 mg (\pm)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon-oxim 2 ml metanollal készült oldatához keverés közben 77 mg nikkell-klorid-hexahidrátot és 24 mg nátrium-bór-hidridet adunk. 0,5 óra eltelté után vizet adunk az elegyhez, amíg a habzás meg nem szűnik, majd a reakcióelegyet leszűrjük, az így nyert maradékot metanollal alaposan átmoszuk. Az egyesített szűrleteket és mosófolyadékokat vákuumban betöményítve, majd a nyers maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 -vel töltött oszlop, diklór-metán/metanol, 9:1 t/t) 31 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában (65 %); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll; m/z (ES^+) 295 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

11. közbenső termék

(\pm)-N-{3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-metánszulfonamid

27 mg (\pm)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil-amin 1 ml diklór-metánnal készült oldatához 0,014 ml trietil-amint és 8 μl metánszulfonil-kloridot adunk, majd az elegyet argon atmoszféra védelme alatt szobahőmérsékleten keverjük. 1 óra eltelté után az elegyet 20 ml etil-acetát és 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban betöményítjük; így a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában; a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll; m/z (ES^+) 374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

12. közbenső termék

(\pm)-2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-1-(3-metilén-ciklohexil)-benzol

Metil-trifenil-foszfónium-bromid 4 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten 50 mg kálium-terc-butoxidot adunk. 0,5 óra elteltével 100 mg (\pm)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-



-ciklohexanon 1 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát adagoljuk, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 16 óra eltelté után a reakcióelegyet 30 ml telített vizes ammónium-klorid-oldat és etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x30 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumokat 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 4:1 t/t) 80 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű olaj formájában (81 %-os hozam).

δ_H (CDCl₃): 1,50 (2H, m); 1,90 (2H, m); 2,05 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,64 (1H, s); 4,69 (1H, s); 5,13 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,68 (1H, m), 6,77 (1H, m), 7,12 (1H, d).

13. közbenső termék

(±)-{3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-metanol

80 mg (±)-2,4-bisz(metoxi-metoxi)-1-(3-metilén-ciklohexil)-benzol 2 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten argon atmoszférában keverés közben 2,7 ml 9-bórabiciklononán tetrahydrofuránnal készült oldatát (0,5 mol/l) adagoljuk. Az elegyet 1 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten tartjuk, ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, miközben a keverést folytatjuk. 2 óra eltelté után a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, és 0,1 ml vizet adunk hozzá. A habzás befejeződése után 1 ml 30 tömeg/térfogat%-os hidrogén-peroxidot és 1 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez, majd hagyjuk ezt szobahőmérsékletre felmelegedni. További 16 óra eltelté után a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. Telített vizes nátrium-metabiszulfid-oldatot adunk az elegyhez mindaddig, amíg az



oxidálóanyagok el nem tűnnek (a vizsgálatot keményítős jodid papírral végezzük), majd a reakcióelegyet 3x30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 20 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat) 0,46 mg cím szerinti vegyülethez jutunk halványbarna színű olaj formájában (54 %-os hozam); m/z (ES⁺) 311 (M+H)⁺.

14. közbenső termék

(±)-3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon-oxim

71 mg hidroxil-amin-hidroklorid, 0,17 ml trietil-amin és 200 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon 8 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. 0,75 óra eltelte után a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, majd a maradékot 100 ml etil-acetát és 100 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk. A nyers maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat) 197 mg cím szerinti vegyülethez jutunk halványsárga színű olaj formájában (94 %); m/z (ES⁺) 310 (M+H)⁺.

15. közbenső termék

(±)-N-{3-[2,4-Bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}- -hidroxil-amin

85 mg (±)-3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon-oxim 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten keverés közben argongáz bevezetése mellett 0,412 ml borán oldatot (tetrahidrofuránnal készült 1 mol/l koncentrációjú) adagolunk. 2 óra eltelte után 1



ml ecetsavat adunk az elegyhez, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 16 óra eltelte után 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk az elegyhez, majd 3x20 ml etil-acetát adagokkal extraháljuk; az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot oszlop-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, diklórmetán/metanol 9:1 térfogat/térfogat) két vegyületet kapunk tiszta gumiszerű anyag formájában, a két vegyületről megállapítottuk, hogy ezek a cím szerinti vegyület diasztereoizomerjei; 12 mg transz-izomer (14 %) m/z (ES⁺) 312 (M+H)⁺; 0,017 g cisz-izomer (20 %) m/z (ES⁺) 312 (M+H)⁺.

16. közbenső termék

4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanon

400 mg 4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanont 3 ml dimetil-formamidban feloldunk. Egymást követően az oldathoz 704 mg terc-butil-dimetil-szilil-kloridot, 660 mg imidazolt és 3 mg 4-dimetil-amino-piridint adunk. 4 óra eltelte után az oldószert vákuumban eltávolítva a maradékot 20 ml etil-acetát és 5 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x10 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; így barna színű olajhoz jutunk. Az olajat flash-kromatográfiás tisztításnak alávetve (SiO₂-vel töltött oszlop, eluens: etil-acetát/petroléter, 1:9 térfogat/térfogat) 750 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű pelyhes anyag formájában (89 %).

δ_H (CDCl₃): 0,18 (6H, s), 0,20 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,03 (9H, s), 1,72-1,87 (2H, m); 2,15-2,17 (2H, m); 2,42-2,48 (4H, m), 3,33 (1H, tt), 6,32 (1H, d); 6,39 (1H, dd), 6,94 (1H, d); m/z (ES⁺) 435 (M+1)⁺.

17. közbenső termék**terc-Butil-[3-{{[terc-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}}-4-(4-methyl-cyclohexyl)-phenoxy]-dimethyl-silane**

329 mg methyl-triphenyl-phosphonium-bromide to 10 ml anhydrous tetrahydrofuran prepared suspension to which 0 °C temperature stirring in the course of one portion 103 mg potassium-tert-butoxide added. The mixture 30 minutes stirred, then 200 mg 4-(2,4-bis{{[terc-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}}-phenyl)-cyclohexane 5 ml tetrahydrofuran prepared solution added. The reaction mixture 0 °C temperature further 30 minutes stirred, then 20 ml saturated aqueous ammonium-chloride solution added. The phases separated, the aqueous phase 3x20 ml ethyl-acetate extracted. The combined organic phases 20 ml saturated sodium-chloride solution washed, anhydrous magnesium-sulfate dried, then vacuum distilled. Flash-chromatography purification (SiO₂-filled column, eluent: diethyl-ether/petroleum ether 1:4 volume/volume) 135 mg according to the title compound obtained as colorless oil (68 %).

δ_H (CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,24 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,03 (9H, s), 1,41 (2H, dq), 1,84-1,93 (2H, m); 2,16 (2H, dt), 2,33-2,42 (2H, m); 3,01 (1H, tt), 4,66 (2H, s), 6,29 (1H, dd), 6,40 (1H, dd), 6,94 (1H, d).

18. közbenső termék**trans/cis-[4-(2,4-bis{{[terc-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}}-phenyl)-cyclohexyl]-methanol synthesis**

Mixture in the course of 135 mg tert-butyl-[3-{{[terc-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}}-4-(4-methyl-cyclohexyl)-phenoxy]-dimethyl-silane 5 ml anhydrous tetrahydrofuran dissolved, then the solution -78 °C temperature cooled. Mixture in the course of the solution 3,13 ml borabicyclo[3.3.1]nonane (tetrahydrofuran prepared 0,5 mol/l concentration solution) added to the mixture, then the reaction mixture 3 hours left at room temperature

felmelegedni, ezután 3 napig keverjük. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre lehűtve ehhez 1 ml 30 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot és 1 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet keverés közben 1 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, ezután 0 °C hőmérsékletre lehűtjük és 30 ml telített vizes nátrium-metabiszulfát-oldatot adunk hozzá. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (SiO₂-vel töltött oszlop, eluens: petroléter/dietil-éter 3:17 térfogat/térfogat) 73 mg előállítani kívánt termékhez jutunk sárga színű olaj formájában (52 %).

δ_H (CDCl₃): 0,18 (6H, s), 0,22 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,00 (9H, s), 1,03-1,15 (0,5H, m), 1,22-1,33 (0,5H, m), 1,43-1,61 (4H, m), 1,77-1,94 (4H, m), 2,75-2,92 (1H, m), 3,47 (1H, d); 3,70 (1H, d); 6,26-6,29 (1H, m), 6,37-6,40 (1H, m), 6,93-6,97 (1H, m).

19. közbenső termék

transz/cisz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-1-metil-ciklohexanol

50 mg 4-(2,4-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-fenil-ciklohexanont 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk, majd az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. 59 mg metil-magnézium-klorid-oldat (tetrahidrofuránnal készült 22 tömeg/térfogat%-os) hozzáadása után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 2 napig keverjük. A reakcióelegyet 10 ml 0,5 n vizes sósavoldat és 10 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist ezután 2x10 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal

mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva olajat kapunk, ezt flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (SiO₂-vel töltött oszlop, eluens: etil-acetát/petroléter, 1:4 térfogat/térfogat), így 29 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (56 %); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_H (CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,23 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,02 (9H, s), 1,26 (1,5H, s), 1,32 (1,5H, s), 1,36-1,82 (8H, m), 2,73-2,91 (1H, m), 6,29-6,31 (1H, m), 6,39-6,42 (1H, m), 6,80 (0,5H, d), 7,20 (0,5H, d).

20. közbenső termék

transz/cisz-4-(2,4-bisz-{{terc-butil-(dimetil)-szilil}-oxi}-fenil)-ciklohexil-amin

120 mg 4-[2,4-bisz(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-fenil]-ciklohexanon-oximot keverés közben 10 ml vízmentes metanolban feloldunk. Az oldatot -40 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 133 mg nikkell-klorid-hexahidráttal adunk hozzá. A keverést 10 percig folytatjuk, majd egy adagban 42 mg nátrium-bór-hidridet adunk az elegyhez. A reakcióelegyet ezután -40 °C hőmérsékleten 20 percig keverjük, majd 0,5 ml vizet adunk hozzá. Keverés közben a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Szilikagél hozzáadása után az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Flash-kromatográfiás tisztítás után (SiO₂-vel töltött oszlop, eluens: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 44:50:6 térfogat/térfogat) 83 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk halványbarna színű olaj formájában (71 %); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_H (CD₃OD): 0,22 (6H, s), 0,27 (6H, s), 1,02 (9H, s), 1,08 (9H, s), 1,24 - 1,40 (1H, m), 1,42-1,57 (1H, m), 1,57-1,68 (1H, m), 1,71-1,90 (4H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,84-2,98 (1H, m), 4,28-4,40 (1H,



m), 6,34 (1H, d); 6,44 (1H, t); 7,04 (0,5H, d), 7,16 (0,5H, d); m/z (ES⁺) 436 (M+1)⁺.

21. közbenső termék

transz/cisz-N-[4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-acetamid

27 mg transz/cisz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-amint 0,5 ml piridinben feloldunk. 6 µl acetyl-klorid és 2 mg 4-dimetil-amino-piridin hozzáadása után a reakcióelegyet 24 óra hosszat keverjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 10 ml etil-acetát és 2 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x5 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük, így barna színű olajhoz jutunk. A kapott olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, eluens: etil-acetát/petroléter 7:3 térfogat/térfogat) 15 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (50 %); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_H (CDCl₃): 0,17 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,21 (3H, s), 0,22 (3H, s), 0,96 (9H, s), 1,02 (2H, m), 1,06-1,20 (2H, m); 1,36-1,54 (2H, m); 1,60-1,75 (2H, m); 1,80-1,92 (2H, m); 1,95 (1,5H,s), 2,00 (1,5H, s), 2,75-2,90 (1H, m), 3,76-3,87 (1H, m), 5,34-5,39 (0,5H, d), 5,72-5,77 (0,5H, d), 6,26-6,29 (1H, m), 6,38-6,41 (1H, m), 6,93 (0,5H, d), 6,95 (0,5H, d); m/z (ES⁺) 478 (M+1)⁺.

22. közbenső termék

3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-2-ciklopenten-1-on

1,0 g 1,3-bisz(metoxi-metoxi)-4-bróm-benzolt 20 ml tetrahidrofuranban feloldunk, majd argongáz védelme alatt -78 °C hőmérséklete lehűtjük. N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin hozzáadása után 10 perc



alatt 3,4 ml n-BuLi oldatot (hexánnal készült 2,2 mol/l) adunk az elegyhez. Ezt -78 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd lassan 605 mg 3-metoxi-2-ciklopenten-1-on 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1 óra hosszat -78 °C hőmérsékleten keverjük, majd 0 °C hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. 20 ml normál HCl oldat hozzáadása után 10 perc elteltével az elegyet 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat) 128 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában (13 %); m/z (ES⁺) 279 (M+1)⁺.

23. közbenső termék

(±)-3-[2,4-bisz(Metoxi-metoxi)-fenil]-ciklopentanon

50 mg 3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-2-ciklopentén-1-ont és 10 mg 10 %-os aktívszenes palládiumot hidrogén atmoszférában 15 óra hosszat keverünk. Az elegyet ezután Celittel töltött szűrőn átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot etil-acetáttal átmoszuk, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat) 8 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában (16 %); m/z (ES⁺) 583 (2M + Na)⁺.

24. közbenső termék

3-(Benzil-oxi)-2-ciklohexen-1-on

Mágneses keverővel és Dean-Stark feltétellel ellátott gömblombikba 60,0 g (535 mmol) 1,3-ciklohexán-diont, 450 ml toluolt, 1,35 g (5,20 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot és 52,6 g (487 mmol) benzil-alkoholt töltünk. Az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 12 óra

hosszat forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 2x100 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Így 94,9 g barna színű olajat kapunk, az olajat 17 óra hosszat állni hagyva ez ki-kristályosodik. A nyers kristályos anyagot 20 ml izopropil-éterben szuszpendáljuk. Az elegyet szűrjük, majd a kristályos anyagot 3x30 ml jéghideg izopropil-éterrel és 2x20 ml hideg petroléterrel mossuk. Az így kapott barack színű kristályos szilárd anyagot egy éjszakán át csökkentett nyomáson szárítva 74,4 g előállítani kívánt vegyületet kapunk (76 %-os hozam). m/z (ES^+) 203 ($M+H^+$).

25. közbenső termék

(±)-3-(Benzil-oxi)-6-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5-dec]-8-il)-2-ciklohexen-1-on

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 600 ml vízmentes tetrahidrofuránt és 38,1 ml (272 mmol) diizopropil-amint töltünk. Keverés közben az oldatot $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre lehűtjük, majd fecskendőn keresztül 20 ml-es adagokban 113,4 ml n-butillítium oldatot (272 mmol, ciklohexánnal készült 2,4 mol/l koncentrációjú) csepegtetünk hozzá. Az így kapott sárga színű oldatot $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 35 percig keverjük, majd 50,0 g (248 mmol) 3-(benzil-oxi)-2-ciklohexen-1-on 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk hozzá. Az oldatot ezután 1 óra hosszat keverjük, majd 38,7 g (248 mmol) ciklohexán-1,4-dion-monoetilén-ketál 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk hozzá. Az oldatot $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd 1 óra alatt hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni. 80 ml telített vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadása után 700 ml diklór-metánt adunk az elegyhez, majd ezt mindaddig keverjük, amíg



a szilárd anyag el nem tűnik. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 2x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradék szilárd anyagot metanollal eldörzsölve 78,4 g cím szerinti vegyületet kapunk (88 %-os hozam). m/z (ES^+) 359 ($M+H^+$).

26. közbenső termék

(±)-1-(Benzil-oxi)-6-bróm-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]oktán-5-on

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 78,4 g (219 mmol) (±)-3-(benzil-oxi)-6-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-2-ciklohexen-1-ont és 600 ml diklór-metánt töltünk. Keverés közben az oldathoz egy adagban 40,9 g (230 mmol) N-bróm-szukcinimidet adunk, majd a szilárd anyag eltűnése után 3 csepp 48 %-os vizes hidrogén-bromid-oldatot adunk az elegyhez. A keletkezett oldatot szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd 150 ml vizes nátrium-metabiszulfit-oldatot és 200 ml diklór-metánt tartalmazó választótölcsérbe töltjük, ezután a választótölcsért erélyesen keverjük. A fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így szilárd anyaghoz jutunk. A kapott anyagot 500 ml metanollal eldörzsölve 82,8 g előállítani kívánt vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (86 %). m/z (ES^+) 437 és 439 [(1:1), $M+H^+$].

27. közbenső termék

5-(Benzil-oxi)-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-fenol

13,8 g (31,6 mmol) (±)-1-(benzil-oxi)-6-bróm-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]oktán-5-ont és 140 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidot töltünk egy gömblombikba. Keverés közben az ol-



dathoz egy adagban 9,92 ml (66,3 mmol) 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént adunk. Az oldat azonnal barna színűvé válik, majd erélyes keverés közben 12 óra hosszat 140 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd az oldószer nagy részét csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó olajat 200 ml etil-acetát és 100 ml víz elegyével kirázzuk, a fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 3x30 ml vízzel visszaextraháljuk a maradék N,N-dimetil-formamid eltávolítására. A szerves fázist 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük, így barna színű olajos szilárd anyagot kapunk, amit szilikagélen adszorbeáltatunk. Flash-kromatográfiás tisztítás után (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat) 7,1 g előállítani kívánt vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (66 %). m/z (ES⁺)339 (M+H⁺).

28. közbenső termék

4-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-1,3-benzoldiol

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 6,90 g (20,4 mmol) 5-(benzil-oxi)-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-fenolt, 300 ml etanolt és 2,00 g 10 %-os aktívszenes palládiumot töltünk. A lombikot ezután vákuummal kiszívátjuk, majd hidrogéngázt vezetünk az elegyhez. E műveletet 15-ször megismételjük, mielőtt hidrogén atmoszférában erélyes keverést kezdenénk, a keverést hidrogén atmoszférában 64 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet Celittel töltött szűrőn átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot etil-acetáttal mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve 5,10 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (100 %). m/z (ES⁺) 251 (M+H⁺).



29. közbenső termék

cisz-N-Benzil-N-[4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-amin

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 3,20 g (7,36 mmol) 4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanont töltünk. Ehhez 85 ml vízmentes 1,2-diklór-etánt adunk, ezután keverés közben az oldathoz 0,97 ml (8,83 mmol) benzil-amin 20 ml 1,2-diklór-etánnal készült oldatát adagoljuk. 5,80 g elporított aktivált 4 Å molekulaszűrőt adva az elegyhez a reakcióelegyet 2,5 óra hosszat erélyesen keverjük. Egy adagban 2,90 g (11,0 mmol) tetrametil-ammónium-triacetoxi-bór-hidridet adva az elegyhez ezt szobahőmérsékleten 64 óra hosszat keverjük. 30 ml 0,4 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után az elegy erélyes keverését 0,5 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet ekkor Celiten átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot 100 ml diklór-metánnal mossuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 2x50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így nyers termékhez jutunk. A kapott anyagot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, gradienssel végzett eluálás: 1:9, 1:4, majd 3:7 térfogat/térfogat) 2,69 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű olaj formájában (70 %).

δ_{H} (CDCl₃): 0,01 (6H, s), 0,05 (6H, s), 0,77 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,31 (1H, br), 1,39 (4H, m), 1,52 (2H, m); 1,70 (2H, m); 2,69 (1H, m), 2,75 (1H, m), 6,10 (1H, d); 6,23 (1H, dd), 6,84 (1H, d); 7,15 (5H, m).

30. közbenső termék

N-Benzil-N-[4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexilidén]-amin



Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 817 mg (1,88 mmol) 4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanont töltünk. Ehhez 50 ml vízmentes diklór-metánt, majd ezután 0,82 ml (7,52 mmol) benzil-amint és 10,0 g aktivált 4 Å molekulaszűrőt adunk. A reakcióelegyet 15 óra hosszat erélyesen keverjük, majd 50 ml diklór-metán hozzáadása után az elegyet Celiten átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot 50 ml diklór-metánnal mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve 1,00 g előállítani kívánt termékhez jutunk sárga színű olaj formájában (86 %).

δ_H (CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,26 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,03 (9H, s), 1,51 (1H, m), 1,72 (1H, m), 2,03 (2H, m); 2,45 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,22 (1H, m), 4,55 (1H, d); 4,60 (1H, d); 6,31 (1H, d); 6,41 (1H, dd), 6,93 (1H, d); 7,33 (5H, m).

31. közbenső termék

transz-N-Benzil-N-[4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-amin

Mágneses keverővel ellátott lombikba 4,00 g (7,63 mmol) N-benzil-N-[4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexilidén]-amint és 480 ml vízmentes tetrahidrofuránt, majd ezután 120 ml vízmentes metanolt töltünk. Az oldathoz 1,16 g (30,5 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk, majd a reakcióelegyet 17 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután 600 ml dietil-éterrel meghígítjuk, és 400 ml 0,4 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet 10 percig keverjük, majd a fázisokat elkülönítjük; a vizes fázist 3x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük, így sárga színű olajat kapunk. A kapott anyagot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-



-acetát/petroléter, gradiens eluálás: 1:9, 1:4, majd 3:7 térfogat/térfogat) 2,09 g előállítani kívánt vegyületet kapunk krémszínű szilárd anyag formájában (54 %).

δ_H (CDCl₃): 0,01 (6H, s), 0,05 (6H, s), 0,80 (9H, s), 0,85 (9H, s), 1,18 (4H, m), 1,66 (2H, m); 1,87 (2H, m); 2,19 (1H, m), 2,68 (1H, m), 6,12 (1H, d); 6,23 (1H, dd), 6,77 (1H, d); 7,17 (5H, m).

32. közbenső termék

transz-4-(2,4-Bisz-{{terc-butil-(dimetil)-szilil}-oxi}-fenil)-ciklohexil-amin

Egy gömblombikba 500 mg (0,95 mmol) transz-N-benzil-N-[4-(2,4-bisz{{terc-butil-(dimetil)-szilil}-oxi}-fenil)-ciklohexil]-amint és 20 ml etanolt töltünk. Keverés közben az oldathoz palládiumnak (200 mg, 10 tömeg/tömeg%-os aktív-szenes, 0,19 mmol) 5 ml etanollal készült szuszpenzióját adjuk. A reakcióedényt vákuummal leszívátjuk, majd hidrogéngázt vezetünk be (10 ciklus). A reakcióelegyet hidrogén atmoszférában 18 óra hosszat erélyesen keverjük, majd Celittel töltött szűrőn átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot 100 ml metanollal mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 402 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk szintelen olaj formájában (97 %-os hozam).

δ_H (CDCl₃): 0,01 (6H, s), 0,05 (6H, s), 0,78 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,08 (2H, m); 1,21 (2H, m); 1,62 (2H, m); 1,78 (2H, m); 2,59 (2H, m); 6,11 (1H, d); 6,22 (1H, dd), 6,78 (1H, d).

33. közbenső termék

cisz-4-(2,4-bisz{{terc-butil-(dimetil)-szilil}-oxi}-fenil)-ciklohexil-amin

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 700 mg (1,33 mmol) cisz-N-benzil-N-[4-(2,4-bisz{{terc-butil-(dimetil)-szilil}-oxi}-fenil)-ciklohexil]-amint és 30 ml etanolt adunk. Keverés közben 283 mg palládi-



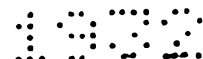
um (0,27 mmol, 10 tömeg/tömeg%-os aktív-szenes) 5 ml etanollal készült szuszpenzióját adjuk. A reakcióelegyet tartalmazó lombikot vákuummal leszivatjuk, majd hidrogéngázt töltünk be (10 ciklus). A reakcióelegyet hidrogén atmoszférában 18 óra hosszat erélyesen keverjük, majd Celittel töltött szűrőn átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot 100 ml metanollal mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 561 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk szintelen olaj formájában (97 %-os hozam).

δ_H (CDCl₃): 0,01 (6H, s), 0,04 (6H, s), 0,78 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,21-1,55 (10H, m), 2,64 (1H, m), 3,05 (1H, m), 6,11 (1H, d); 6,22 (1H, dd), 6,84 (1H, d).

34. közbenső termék

cisz-N-[4-(2,4-Bisz{[terc-butyl-(dimethyl)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid

Mágneses keverővel ellátott lombikba 47 mg (0,108 mmol) cisz-4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimethyl)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-amint és 4 ml 1,2-diklór-etánt töltünk. Keverés közben az oldathoz 10 μ l (0,12 mmol) metánszulfonil-kloridot, 30 μ l (0,22 mmol) trietil-amint és katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridint adunk. Az oldatot 17 óra hosszat keverjük, majd 5 ml 0,2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat és 5 ml diklór-metán elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x5 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 8 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers terméket szilikagélen abszorbeáltatva, majd flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, gradiens eluálás: 1:9, 1:4, majd 1:3 térfogat/térfogat) 39 mg cím szerinti vegyületet kapunk, ami állás közben megszilárdul (70 %).



δ_H (CDCl₃): 0,17 (6H, s), 0,23 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,00 (9H, s), 1,53 (2H, m); 1,71 (4H, m), 1,94 (2H, m); 2,85 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,78 (1H, m), 4,83 (1H, d); 6,28 (1H, d); 6,42 (1H, dd), 6,97 (1H, d).

35. közbenső termék

transz-N-[4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-metán-szulfonamid

Mágneses keverővel ellátott lombikba 248 mg (0,57 mmol) transz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-amint és 25 ml 1,2-diklór-etánt adunk. Keverés közben az oldathoz 191 μ l (1,37 mmol) trietil-amint, 53 μ l (0,68 mmol) metánszulfonil-kloridot és 4-dimetil-amino-piridint (három kristályt) adunk. Az így nyert oldatot szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, majd 100 ml diklór-metánt és 20 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe töltjük. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 1x50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mosuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 320 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű olaj formájában (100 %).

δ_H (CDCl₃): 0,02 (6H, s), 0,05 (6H, s), 0,78 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,22 (4H, m), 1,70 (2H, m); 1,99 (2H, m); 2,61 (1H, m), 2,81 (3H, s), 3,19 (1H, m), 3,92 (1H, d); 6,13 (1H, d); 6,22 (1H, dd), 6,66 (1H, d).

36. közbenső termék

4-(4-{[terc-Butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanon

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 1,00 g (5,26 mmol) 4-(4-hidroxi)-fenil-ciklohexanont (kereskedelemben beszerezhető, Aldrich) és 5 ml N,N-dimetil-formamidot adunk. Keverés közben az oldathoz 0,90 g (13,20 mmol) imidazolt, 1,19 g (7,89 mmol) terc-butil-(dimetil)-szilil-kloridot és 4-dimetil-amino-piridint (katalitikus meny-



nyiségben) töltünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 óra hossz-
szat keverjük, majd az N,N-dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk.
A maradékot 100 ml etil-acetát és 5 ml víz elegyével kirázzuk. A fázis-
sokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal
extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-ol-
dattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuum-
ban betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (SiO₂-vel töltött
oszlop, etil-acetát/petroléter, 2:3 térfogat/térfogat) 1,39 g cím szerinti
vegyületet kapunk halványsárga színű szilárd anyag formájában (87 %).

δ_H (CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,87 (2H, m); 2,20 (2H,
m); 2,46 (4H, m), 2,99 (1H, m), 6,77 (2H, d); 7,07 (2H, d).

37. közbenső termék

4-(4-{{[terc-Butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil}-1-[2,4-bisz(metoxi- -metoxi)-fenil]-ciklohexanol

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 277 mg (1,00 mmol) 1-
-bróm-2,4-bisz(metoxi-metoxi)-benzolt és 5 ml vízmentes tetrahidrofur-
ánt töltünk. Az oldatot keverés közben -78 °C hőmérsékletre lehütjük,
majd 0,32 ml (2,10 mmol) N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin hozzáadá-
sa után 0,88 ml (2,10 mmol), ciklohexánnal készült 2,4 mol/l koncent-
rációjú n-butyl-lítium oldatot csepegtetünk hozzá. Az így nyert oldatot
-78 °C hőmérsékleten 40 percig keverjük, fecskendő segítségével 304
mg (1,00 mmol) 4-(4-{{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklo-
hexanon 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk hozzá, majd
a reakcióelegyet -78 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, ezután 3
órán át hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakciót 5 ml 0,1 n
vizes sósavoldat hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet 50 ml etil-
-acetátot és 10 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe öntjük. A fázis-
okat elkülönítjük, a vizes fázist 3x5 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az



egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mosuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 3:7 térfogat/térfogat) 127 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 25 %); a termék diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_{H} (CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,98 (6H, s), 1,63 (2H, m); 1,84 (2H, m); 1,96 (2H, m); 2,56 (2H, m); 2,70 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,85 (1H, s); 5,15 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,68 (1H, dd), 6,73 (2H, d); 6,85 (1H, d); 7,05 (2H, d); 7,33 (1H, d).

38. közbenső termék

terc-Butil-(4-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-3-ciklohexen-1-il}-fenoxi)-dimetil-szilán

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 125 mg (0,25 mmol) 4-(4-{{terc-butil-(dimetil)-szilil}-oxi}-fenil)-1-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanolt és 10 ml toluolt töltünk, az elegyhez p-toluolszulfonsav-monohidrátból 3 kristályt adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percig forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtve 5 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 3x10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A cím szerinti vegyületet további tisztítás nélkül olaj formájában különítjük el (118 mg, 98 %); a termék diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_{H} (CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,84 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,44 (2H, m); 2,56 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,49 (3H,



s), 5,15 (2x2H, s), 5,79 (1H, m), 6,67 (1H, dd), 6,77 (2H, d); 6,78 (1H, d); 7,07 (2H, d); 7,11 (1H, d).

39. közbenső termék

terc-Butil-(4-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}- -fenoxi)-dimetil-szilán

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 118 mg (0,24 mmol) terc-butil-(4-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-3-ciklohexen-1-il}-fenoxi)-dimetil-szilánt és 15 ml etanolt töltünk. Keverés közben az oldathoz egy adagban katalitikus mennyiségű palládiumot (10 %-os aktív-szenes) adunk. A lombik tartalmát ezután vákuummal kezeljük, majd hidrogén atmoszférát létesítünk. E műveletet tízszer megismételjük, majd az elegyet hidrogén atmoszférában tartjuk. Az elegyet 17 óra hosszat erélyesen keverjük, ezután Celiten átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot etil-acetáttal mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve 118 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában (100 %); a termék diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_H (CDCl₃): 0,15 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,51 (2H, m); 1,63 (2H, m); 1,81 (2H, m); 1,94 (2H, m); 2,43 és 2,90 (1H, m), 2,84 és 3,02 (1H, m), 3,38 és 3,39 (3H, s), 3,40 (2x1,5H, s), 5,04 és 5,06 (2H, s), 5,08 és 5,10 (2H, s), 6,56 és 6,61 (1H, m), 6,70 (3H, m), 7,03 (2H, m); 7,11 (1H, d).

40. közbenső termék

(±)-Metil-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexilidén]- -acetát

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 0,20 g (5,10 mmol) nátrium-hidridet (ásványolajjal készült 60 %-os diszperzió) töltünk, majd ezt 4x20 ml petroléterrel mossuk. A petroléter felesleget ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk. 120 ml vízmentes tetrahidrofurán

hozzáadása után keverés közben az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehütjük. Fecskendő segítségével 756 µl (5,10 mmol) trimetil-foszfono-acetátot adunk az oldathoz, majd az elegyet hagyjuk 1 óra alatt szobahőmérsékletre felmelegedni. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre lehütve 1,00 g (3,40 mmol) 4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanont aduk hozzá 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldat formájában. A halványsárga színű elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 0,75 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérséklete lehütjük, ezután 100 ml etil-acetát és 30 ml telített vizes ammónium-klorid-oldat elegyével kirázzuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 3x30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mosva, magnézium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve sárga színű olajat kapunk. Az így nyert olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 1:2 térfogat/térfogat) 1,13 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában (hozam: 95 %).

d_H (CD₃OD) 1,53-1,70 (2H, m); 2,00-2,13 (4H, m), 2,45 (2H, m); 3,26 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,17 (2H, s), 5,24 (2H, s), 5,73 (1H, s); 6,67 és 6,68 (1H, d); 6,83 (1H, d); 7,08 (1H, d).

41. közbenső termék

cisz/transz-Metil-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-acetát

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 1,13 g (3,23 mmol) (±)-metil-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexilidén]-acetátot és 50 ml etanolt töltünk. Keverés közben az oldathoz egy adagban katalitikus mennyiségű 10 %-os aktívszenes palládiumot adunk. A lombikot vákuummal kezeljük, majd hidrogén atmoszférát létesítünk. E műveletet

tízszer megismételjük mielőtt a hidrogénezést elkezdenénk, majd az elegyet hidrogén atmoszférában 17 óra hosszat erélyesen keverjük. A reakcióelegyet Celiten átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot etanollal mossuk; a szűrletet szárazra betöményítve 1,13 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában (99 %); a termék diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_H (CD₃OD) 1,53 (2H, m); 1,62-1,78 (2H, m); 1,87 (4H, m), 2,93 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,71 és 3,72 (3H, s), 5,16 és 5,17 (2H, s), 5,22 és 5,23 (2H, s), 6,66 és 6,68 (1H, d); 6,79 és 6,80 (1H, s); 7,12 és 7,15 (1H, d).

42. közbenső termék

(±)-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexilidén}-ecetsav

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 1,08 ml (3,83 mmol) trimetil-szilil-dietil-foszfono-acetátot és 25 ml vízmentes tetrahidrofuránt adunk. Keverés közben az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd fecskendő segítségével 5 perc alatt az oldathoz 1,80 ml (3,83 mmol), ciklohexánnal készült 2,2 mol/l koncentrációjú n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 17 óra hosszat keverjük. Ekkor fecskendő segítségével 750 mg (2,55 mmol) 4-[(2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 ml 10 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot tartalmazó választótölcsérbe öntjük. A vizes fázist 10 ml dietil-éter adaggal egyszer extraháljuk, majd 10 ml koncentrált sósavval a vizes fázist megsavanyítva ezt 3x20 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük,

majd vákuumban betöményítjük; így 422 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában (52 %).

δ_H (CDCl₃): 1,86 (2H, m); 2,00-2,13 (4H, m), 2,42 (2H, m); 3,19 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,51 (3H, s), 5,14 (2H, s), 5,21 (2H, s), 5,71 (1H, s); 6,67 (1H, dd), 6,81 (1H, d); 7,05 (1H, d).

43. közbenső termék

(±)-{4-[2,4-Dihidroxi-fenil]-ciklohexilidén}-ecetsav

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 25 mg (74 μ mol) (±)-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexilidén}-ecetsavat, 75 mg savas Dowex gyantát és 15 ml metanolt töltünk, majd az elegyet 60 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet Celittel töltött szűrőn átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot metanollal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva 15 mg sárga színű olajat kapunk, amit preparatív TLC művelettel tisztítunk (etil-acetát/petroléter, 3:1 tömeg/tömeg); így 6,5 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában (35 %). m/z (ES⁺) 339 (M+H⁺).

44. közbenső termék

(±)-{4-[2,4-Bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexilidén}-acetonitril

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 40 mg nátrium-hidridet töltünk (0,95 mmol, ásványolajjal készült 60 %-os diszperzió). A nátrium-hidridet 2x20 ml petroléterrel mossuk, majd a felesleges mennyiségű oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. 10 ml 1,2-dimetoxi-etán hozzáadása után keverés közben a szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. A szuszpenzióhoz ezután 102 μ l (0,95 mmol) dietil-ciano-metil-foszfónátot csepegtetünk. A reakcióelegyet hagyjuk lassan 2 óra alatt szobahőmérsékletre felmelegedni, ezután 200 mg (0,68 mmol) 4-[(2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanonnak 10 ml 1,2-dimetoxi-

-etánnal készült oldatát adagoljuk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 17 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 50 ml vizet és 50 ml dietil-étert tartalmazó választótölcsérbe töltjük. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 2x20 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mosva, magnézium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve olajhoz jutunk. Az így nyert olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:2 térfogat/térfogat) 141 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj formájában (66 %).

δ_H (CD₃OD) 1,57-1,70 (2H, m); 2,02-2,25 (2H, m); 2,34-2,49 (2H, m); 2,60 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,24 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,52 (3H, s), 5,17 (2H, s), 5,23 (2H, s), 5,33 (1H, s); 6,66 és 6,69 (1H, d); 6,83 (1H, d); 7,09 (1H, d).

45. közbenső termék

(±)-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexilidén]-acetonitril

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 141 mg (0,45 mmol) (±)-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexilidén}-acetonitrilt és 5 ml metanolt töltünk. A reakcióelegyet keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával forráspontig melegítjük, majd lassan 5 ml 1,0 n vizes sósavoldatot adunk hozzá. A forralást 1 óra hosszat folytatjuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, ekkor 12 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután 30 ml etil-acetát és 10 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 3x15 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat) 90 mg cím szerinti vegyületet ka-

punk fehér színű szilárd anyag formájában (88 %). m/z (ES^+) 228 ($M-H^+$); δ_H (CD_3OD) 1,56-1,68 (2H, m); 2,02-2,14 (2H, m); 2,33-2,48 (2H, m); 2,57 (1H, m), 3,01 (1H, m), 3,14 (1H, m), 5,31 (1H, s); 6,26 és 6,28 (1H, d); 6,32 (1H, d); 6,80 (1H, d).

46. közbenső termék

(\pm)-1-(3,3-Difluor-ciklohexil)-2,4-bisz(metoxi-metoxi)-benzol

40 mg (\pm)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon vízmentes 1,2-dimetoxi-etánnal készült oldatához szobahőmérsékleten keverés közben argongáz bevezetése közben 34 μ l dietil-amino-kéntrifluoridot adunk. 1 óra eltelte után újabb 170 μ l dietil-amino-kéntrifluoridot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 48 óra eltelte után 20 ml víz és 20 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 -vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat) 31 mg cím szerinti vegyületet kapunk gumiszerű anyag formájában; m/z (ES^+) 317 ($M+H$)⁺, R_f =etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat): 0,5.

47. közbenső termék

(\pm)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexánkarbonsav

64 mg króm(VI)-oxid 0,64 ml 2 n kénsavval készült oldatához 0 °C hőmérsékleten keverés közben 3 óra alatt 50 mg (\pm)-{3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-metanol 1 ml acetonnal készült oldatát adagoljuk. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, ezután 10 ml víz és 20 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 20 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd

vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 4:1 térfogat/térfogat) 15 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában (29 %). R_f (etil-acetát/petroléter 4:1 térfogat/térfogat): 0,5.

48. közbenső termék

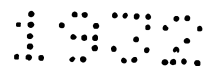
(±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexánkarboxamid

(±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexánkarbonsav 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten keverés argongáz bevezetése közben 16 µl trietil-amint és 14 µl klór-hangyasav-izobutil-észtert adunk. 30 perc eltelte után 0,5 ml 28 tömeg/tömeg%-os vizes ammónia oldatot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet ezután 20 ml víz és 50 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extrahálva, majd az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítva és vákuumban betöményítve 26 mg cím szerinti vegyületet kapunk a diasztereoizomerek elegyeként (87 %-os hozam); m/z (ES⁺) 324 (M+H)⁺.

49. közbenső termék

(±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-N-hidroxi-ciklohexánkarboxamid

(±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexánkarbonsav 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten keverés és argongáz bevezetése és keverés közben 11 µl trietil-amint és 10 µl klór-hangyasav-izobutil-észtert adunk. 30 perc eltelte után 0,5 ml 50 tömeg%-os vizes hidroxil-amin oldatot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 20 ml víz és 50 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extrahálva, majd az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítva és vákuumban betöményítve 26 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (kvan-



titatív hozam); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll; m/z (ES^+) 340 ($M+H$)⁺.

50. közbenső termék

(±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-N-etil-ciklohexánkarboxamid

(±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexánkarbonsav 2 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten argongáz bevezetése és keverés közben 11 µl trietil-amint és 10 µl klór-hangyasav-izobutil-észtert adunk. 30 perc eltelte után etil-amin oldatot (0,5 ml, tetrahydrofuránnal készült 2 mol/l koncentrációjú) adagolunk az elegyhez. A reakcióelegyet ezután 20 ml víz és 50 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extrahálva, majd az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítva és vákuumban betöményítve 24 mg cím szerinti vegyülethez jutunk szilárd anyag formájában (kvantitatív hozam); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll; m/z (ES^+) 352 ($M+H$)⁺.

51. közbenső termék

(±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-1-(hidroxi-metil)-ciklohexanol

30 mg (±)-2,4-bisz(metoxi-metoxi)-1-(3-metilén-ciklohexil)-benzol 0,7 ml tetrahydrofuránnal és 0,3 ml vízzel készült oldatához szobahőmérsékleten 120 mg N-metil-morfolin-N-oxidot és 100 µl ozmium-tetroxid oldatot (terc-butanollal készült 2,5 tömeg%-os) adunk. 16 óra eltelte után Celitet, majd ezt követően 5 ml vizet és 20 mg nátrium-per-szulfitot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrlet pH-ját 2 n sósavoldattal 4-es értékre állítjuk, majd a vizes oldat térfogatát 20 ml-re kiegészítjük. A vizes oldatot 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat 20 ml telített nátrium-klorid-



-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát) 30 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (89 %); a termék diasztereoizomerek elegyéből áll; m/z (ES⁺) 327 (M+H)⁺.

52. közbenső termék

(±)-N-{3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-acetamid

29 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil-amin 2 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 15 µl trietil-amint és 10 ml ecetsav-anhidridet adunk. 0,5 óra eltelte után a reakcióelegyet 20 ml víz és 50 ml etil-acetát elegyével kirázzuk, majd a vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítva majd vákuumban betöményítve 22 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (66 %-os hozam); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll; m/z (ES⁺) 338 (M+H)⁺.

53. és 54. közbenső termék

transz-4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanol

cisz-4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanol

1,57 g 4-(2,4-bisz{(terc-butyl-(dimetil)-szilil)-oxi}-fenil)-ciklohexanon 50 ml etanollal készült oldatához keverés közben 0 °C hőmérsékleten 164 mg nátrium-bór-hidridet adunk. Az elegyet 2 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten, majd 18 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, ezután 20 ml 2 n sósavoldat, 40 ml víz, és 50 ml etil-acetát elegyével kirázzuk, a vizes fázist 2x50 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 40 ml telített nátrium-klorid-oldattal mos-



suk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 3:17 térfogat/térfogat) 546 mg cím szerinti transz vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (35 %), ezen kívül 83 mg cím szerinti cisz vegyülethez jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (5 %-os hozam).

transz - δ_H (CDCl₃): 0,18 (6H, s), 0,22 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,02 (9H, s), 1,18-1,22 (4H, m), 1,80-1,84 (3H, m), 2,00-2,05 (2H, m); 2,78-2,86 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 6,28 (1H, d); 6,39 (1H, dd), 6,94 (1H, d).

cisz - δ_H (CDCl₃): 0,18 (6H, s), 0,22 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,02 (9H, s), 1,58-1,78 (6H, m), 1,84-1,92 (2H, m); 2,70-2,80 (1H, m), 4,12 (1H, bs); 6,28 (1H, d); 6,40 (1H, dd), 7,02 (1H, d).

55. közbenső termék

transz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-4-(dimetil-amino)-benzoát

Szobahőmérsékleten argongáz bevezetése közben 20 μ l trietil-amint, katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridint és 26 mg 4-dimetil-amino-benzoil-kloridot adunk 30 mg transz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanol 2 ml vízmentes diklórmetánnal készült oldatához; 24 óra eltelte után az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot 10 ml víz és 20 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:24 térfogat/térfogat)



18 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (45 %-os hozam); m/z (ES^+) 585 ($M+H$)⁺.

56. közbenső termék

**cisz/transz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-
-ciklohexánkarbonsav**

Szobahőmérsékleten, argongáz bevezetése és keverés közben 146 mg piridinium-dikromátot adunk 50 mg cisz/transz-[4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-metanol 1 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához. 24 óra eltelte után a reakcióelegyet 20 ml víz és 30 ml dietil-éter elegyével kirázzuk. A vizes fázist elkülönítjük, majd 2x30 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 -vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 1:9 térfogat/térfogat) 23 mg cím szerinti vegyülethez jutunk krémszínű szilárd anyag formájában (44 %); m/z (ES^+) 465 ($M+H$)⁺.

57. közbenső termék

**transz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-
etil-karbamát**

Szobahőmérsékleten argongáz bevezetése és keverés közben 199 μ l N,N-diizopropil-etil-amint és 90 μ l etil-izocianátot adunk 50 mg transz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanol 1 ml vízmentes diklór-etánnal készült oldatához. A reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten 120 óra hosszat hőkezeljük, majd 50 ml víz és 50 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 -vel töltött oszlop,



etil-acetát/petroléter 1:2 térfogat/térfogat) 55 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (95 %); R_f (etil-acetát/petroléter 1:2 térfogat/térfogat): 0,65.

58. közbenső termék

transz-4-(2,4-bisz{[terc-Butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-karbamát

Szobahőmérsékleten, argongáz bevezetése és keverés közben 199 μ l N,N-diizopropil-etil-amint és 128 μ l ciklohexil-izocianátot adunk 50 mg 4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexanol 1 ml vízmentes diklór-etánnal készült oldatához. A reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten 120 óra hosszat hőkezeljük, majd 50 ml víz és 50 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 -vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:2 térfogat/térfogat) 30 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű szilárd anyag formájában (47 %); δ_H (CDCl_3): 0,12 (6H, s), 0,18 (6H, s), 0,90 (9H, s), 0,95 (9H, s), 1,00-2,10 (18H, m); 2,70-2,80 (1H, m), 3,36-3,50 (1H, m), 4,40-4,48 (1H, m), 4,50-4,62 (1H, m), 6,20 (1H, d); 6,32 (1H, dd), 6,86 (1H, d).

59. közbenső termék

transz-4-(2,4-Dihidroxifenil)-ciklohexanol

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 18 mg 4-(2,4-dihidroxifenil)-ciklohexanont töltünk. Ehhez 5 ml etanolt, ezután 3,3 mg nátrium-bór-hidridet adunk, majd az elegyet 16 óra hosszat keverjük. Ekkor 20 ml normál vizes HCl oldatot és 20 ml etil-acetátot adunk az elegyhez, a szerves fázist elkülönítjük, 15 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk,

szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 60:40 térfogat/térfogat) 14 mg cím szerinti vegyületet kapunk 78 %-os hozammal fehér színű szilárd anyag formájában.

δ_H (CD₃OD) 1,38-1,56 (4H, m), 1,85-1,88 (2H, m); 2,04-2,07 (2H, m); 2,80 (1H, tt), 3,58-3,65 (1H, m), 6,24-6,29 (2H, m); 6,90 (1H, d); m/z (ES⁺) 267 ((M+AcOH) - 1).

60. közbenső termék

cisz-4-(2,4-bisz{[terc-Butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-metánszulfonát

200 mg (0,46 mmol) cisz-4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}-phenyl)-cyclohexanol tartalmú gömblombikba 10 ml diklór-metánt, majd 96 μ l (0,69 mmol) trietil-amint és katalitikus mennyiségű dimetil-amino-piridint töltünk. A lombikot argongázzal átöblítjük, majd keverés közben 53 μ l (0,69 mmol) metánszulfonil-kloridot adunk hozzá. A keverést további 24 óra hosszat folytatjuk, ezután az elegyet vízhez öntjük és 4x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-sulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:9) 194 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában (82 %).

δ_H (CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,22 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,01 (9H, s), 1,20-1,35 (2H, m); 1,65-1,78 (4H, m), 2,15-2,22 (2H, m); 2,85-2,95 (1H, m), 3,02 (3H, s), 5,06 (1H, s); 6,30 (1H, d); 6,43 (1H, dd), 7,00 (1H, d).

61. közbenső termék

[4-(2,4-Bisz{[terc-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}-phenyl)-cyclohexyl]-methyl-propionát



Szobahőmérsékleten argongáz bevezetése és keverés közben katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridint, 68 µl trietil-amint és 42 µl propionil-kloridot adunk [4-(2,4-bisz[terc/butil-(dimetil)-szilil]-oxi)-fenil]-ciklohexil]-metanol 3 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához. 16 óra eltelte után a reakcióelegyet 10 ml víz és 20 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:19 térfogat/térfogat) 114 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában (92 %-os hozam); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_H (CDCl₃): - 0,04 (6H, s), 0,22 (6H, s), 0,96 (9H, s), 1,00 (9H, s), 1,08 - 1,18 (3H, m), 1,20 - 2,10 (9H, m), 2,24 - 2,40 (2H, m); 2,76 - 2,92 (1H, m), 3,94 (0,6H, d), 4,18 (0,4H, d), 6,26 (1H, m), 6,40 (1H, dd), 6,94 - 6,98 (1H, m).

62. és 63. közbenső termékek

4-(2,4-bisz[terc/butil-(dimetil)-szilil]-oxi)-fenil)-1-hidroxi-ciklohexánkarbonsav-etil-észter diasztereoizomerjei

Keverővel ellátott gömblombikba 6 ml tetrahidrofuránt, valamint 0,28 ml (2,92 mmol) etil-vinil-étert töltünk, majd az elegyet -78 °C hőmérsékletre lehűtjük. Ekkor 1 ml terc-butil-lítium oldatot (1,7 mmol, 1,7 mol/l) csepegtetünk az elegyhez, majd hagyjuk 0 °C hőmérsékletre felmelegedni. Az elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk, amíg az erős sárga szín el nem tűnik. Ezután az elegyet -78 °C hőmérsékletre lehűtjük, és 250 mg (0,58 mmol) 4-(4-{{terc-butil(dimetil)-szilil]-oxi)-fenil)-ciklohexanon 4 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük hozzá. 30 perc eltelte után a reakcióelegyet vizes tetrahidrofuránnal (0,5



ml víz/5 ml tetrahydrofuran) meghígítjuk, majd 10 ml vízhez öntjük és 3x10 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot 40 ml metanolban feloldjuk, -78 °C hőmérsékletre lehűtjük, ezután 10 percig ózonnal dúsított oxigént engedünk át az oldaton. Ekkor az oldaton oxigéngázt átengedve a felesleges ózont eltávolítjuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd vákuumban betöményítjük. Flash-kromatográfiás tisztítás után (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:6) a cím szerinti vegyülethez jutunk.

Az elsőként eluálódó diasztereoizomer hozama: 31 mg (11 %).

δ_H (CDCl₃): 0,18 (6H, s), 0,25 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,02 (9H, s), 1,30 (3H, t); 1,80-1,95 (8H, m), 2,82-2,95 (2H, m); 4,23 (2H, q); 6,28 (1H, d); 6,42 (1H, dd), 7,05 (1H, d).

A másodikként eluálódó diasztereoizomer hozama: 32 mg (12 %).

δ_H (CDCl₃): 0,20 (6H, s), 0,25 (6H, s), 0,95 (9H, s), 1,00 (9H, s), 1,36 (3H, t); 1,62-1,85 (6H, m), 2,10-2,22 (2H, m); 2,87 -2,98 (2H, m); 4,28 (2H, q); 6,28 (1H, d); 6,42 (1H, dd), 6,97 (1H, d).

64. közbenső termék

4-{2,4-bisz[terc-butyl-(dimetil)-szilil-oxi]-fenil-ciklohexanon-oxim

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 100 mg (0,23 mmol) 4-{2,4-bisz[terc-butyl-(dimetil)-szilil-oxi]-fenil-ciklohexanont és 5 ml etanolt töltünk. Keverés közben a szuszpenzióhoz 32 mg (0,46 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot és 103 μ l (0,74 mmol) trietil-amint adunk, majd az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 2,5 óra hosszat forraljuk. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd vákuumban szárásra betöményítjük. A maradékot 20 ml etil-acetát és 10 ml víz ele-



gyével kirázzuk, majd a fázisokat elkülönítjük. A vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extrahálva, és az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mosva, magnézium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve 103 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű termék formájában (100 %).

δ_H (CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,24 (6H, s), 1,95 (9H, s), 1,02 (9H, s), 1,43-1,62 (2H, m); 1,77-1,87 (1H, m), 1,93-2,04 (2H, m); 2,18-2,24 (1H, m), 2,46-2,53 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 6,30 (1H, d); 6,40 (1H, dd), 6,79 (1H, br), 6,92 (1H, d).

1. példa

4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-3-ciklohexen-1-on

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 1,50 g (4,24 mmol) 8-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-ént és 30 ml metanolt töltünk. Az oldathoz keverés közben 30 ml 1,0 n vizes sósav-oldatot adunk, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával az elegyet 1,5 óra hosszat forraljuk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadása után a fázisokat elkülönítjük. A vizes fázist 4x20 ml etil-acetáttal extrahálva, majd az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mosva, magnézium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve olajat kapunk. Az így nyert olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 1:3 térfogat/térfogat) 323 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű szilárd anyag formájában (37 %). m/z (ES⁺) 203 (M+H⁺).

δ_H (CD₃OD) 2,62 (2H, t); 2,85 (2H, t); 3,04 (2H, m); 5,78 (1H, m), 6,28 (1H, m), 6,32 (1H, m), 6,96 (1H, d).

**2a. példa****4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexanon**

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 1,30 g (3,9 mmol) 8-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekánt és 15 ml metanolt töltünk. Az így elkészített oldathoz keverés közben egy adagban 15 ml normál vizes HCl oldatot adunk. Szobahőmérsékleten az oldatot 1 óra hosszat keverjük, majd 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 percig erélyesen keverjük, ezután választótölcsérbe töltjük, a fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. Az enyhén nedves nyers termékhez 30 ml metanolt és 4 g savas ioncserélő gyantát adunk. Az így kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 5 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet Celittel töltött szűrőn átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot etil-acetáttal mossuk, ezután az oldószert vákuumban eltávolítva narancssárga színű olajhoz jutunk. Az olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1, térfogat/térfogat) 0,54 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű por formájában (68 %). m/z (ES⁺) 411 (2M - 1); δ_H (CD₃OD) 1,94 (2H, ddd); 2,16-2,23 (2H, m); 2,41 (2H, dt), 2,62 (1H, t); 2,63 (1H, t); 6,24 (1H, dd), 6,31 (1H, d); 6,92 (1H, d).

2b. példa**4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexanon**

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 11,3 g (45,2 mmol) 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-1,3-benzoldiol, 250 ml acetont és 50 ml vizet töltünk. Keverés közben az oldathoz egy adagban 1,14 g (4,52 mmol) piridinium-p-toluol-szulfonátot adunk, majd a reakcióelegyet

visszafolyatós hűtő alkalmazásával 8 óra hosszat forraljuk. Ezután az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Vákuumban az acetont nagy részét eltávolítjuk, a visszamaradó elegyet 200 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 3x50 ml etil-acetáttal extrahálva, majd az egyesített szerves fázisokat 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mosva, magnézium-szulfáttal szárítva, szűrve és csökkentett nyomáson betöményítve csaknem fehér színű port kapunk. A terméket 100 ml diklór-metánnal mosva és a felesleges mennyiségű oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva 9,30 g előállítani kívánt vegyületet kapunk csaknem fehér színű por formájában (100 %); m/z (ES^+) 207 ($M+H^+$). δ_H (CD_3OD) 1,84-1,97 (2H, m); 2,15-2,23 (2H, m); 2,36-2,45 (2H, m); 2,58-2,68 (2H, m); 3,39 (1H, tt), 6,26 (1H, dd), 6,34 (1H, d); 6,96 (1H, d).

3. példa

4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 100 mg (0,49 mmol) 4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanont, 5 ml vízmentes etanolt, 102 ml trietil-amint és 51 mg (0,73 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot töltünk. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert szilárd anyagot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 -vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter, 35:65, térfogat/térfogat) 107 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű rövid kristályok formájában (100 %).

δ_H (CD_3OD) 1,44-1,61 (2H, m); 1,81-1,88 (1H, m), 1,94-2,00 (2H, m); 2,19-2,27 (1H, m), 2,43 (1H, d); 3,04-3,10 (1H, m), 3,38 (1H, m), 6,22-6,25 (1H, m), 6,28 (1H, d); 6,85-6,86 (1H, m); m/z (EI^-) 220.

4. példa

O-Metil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 21 mg (0,10 mmol) 4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanont, 3 ml vízmentes etanolt, 16 mg (0,20 mmol) nátrium-acetátot és 9 mg (0,22 mmol) O-metil-hidroxi-amin-hidrokloridot töltünk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat forraljuk, majd 10 ml etil-acetát és 10 ml víz elegyével kirázzuk. A szerves fázist vízmentes kalcium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve színtelen olajhoz jutunk. Az olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter, 1:1 térfogat/térfogat) 11 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (47 %); δ_H (CD₃OD) 1,43-1,63 (2H, m); 1,81-1,92 (2H, m); 1,93-2,20 (2H, m); 2,24 (1H, dt); 2,38-2,44 (1H, m), 3,07 (1H, tt), 3,78 (3H, s), 6,20-6,23 (1H, m), 6,26 (1H, d); 6,85 (1H, d); m/z (ES⁺) 234.

5. példa

O-Benzil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 21 mg (0,10 mmol) 4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanont, 3 ml vízmentes etanolt, 17 mg (0,21 mmol) nátrium-acetátot és 18 mg (0,21 mmol) O-benzil-hidroxi-amin-hidrokloridot töltünk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat forraljuk, majd 10 ml etil-acetát és 10 ml víz elegyével kirázzuk. A szerves fázist vízmentes kalcium-szulfáttal szárítva, szűrve, majd vákuumban betöményítve halvány rózsaszín olajat kapunk, ezt flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, etil-acetát/petroléter 1:1 térfogat/térfogat) 11 mg cím szerinti vegyülethez jutunk színtelen olaj formájában (32 %).

δ_H (400, CDCl₃): 1,47-1,68 (2H, m); 1,86-1,95 (1H, m), 1,97-2,08 (2H, m); 2,25 (1H, dt); 2,49-2,57 (1H, m), 3,02 (1H, tt), 3,42-3,50



(1H, m), 4,78 (1H, s); 4,89 (1H, s); 6,25-6,29 (1H, m), 6,33-6,37 (1H, m), 6,94 (1H, d); 7,26-7,39 (5H, m).

m/z (ES⁺) 310.

6. példa

3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on

50 mg 3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-2-ciklohexen-1-on 4 ml metanollal készült oldatához 500 mg savas ioncserélő gyantát adunk, majd az elegyet 50 °C hőmérsékleten hőkezeljük. 2 óra eltelte után az elegyet leszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítve és a maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, dietil-éter/petroléter, 9:1, térfogat/térfogat) 31 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű szilárd termék formájában (76 %).

δ_H (DMSO) 1,96 (2H, kvintett), 2,30 (2H, t); 2,69 (2H, t); 6,26 (2H, átfedés m) , 6,35 (1H, m), 7,10 (1H, d); 9,67 (1H, bs); 9,86 (1H, bs); m/z (ES⁺) 407 (2M-H)⁻.

7. példa

(±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexanon

35 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexanon 4 ml metanollal készült oldatához 300 mg savas ioncserélő gyantát adunk, az elegyet 50 °C hőmérsékleten 6 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük. Az elegyet vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 2 csepp vizet tartalmazó 4 ml acetonban újra feloldjuk, az oldatot 50 °C hőmérsékleten 8 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten 64 óra hosszat keverjük. Az elegyet Celiten átszűrve és flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂-vel töltött oszlop, petroléter/etil-acetát, 1:1, térfogat/térfogat) 31 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában, a termék a gyűrűs és nem-gyűrűs alakok egyensúlyi elegyéből áll (76 %).



δ_H (DMSO) 1,1-2,3 (8H, átfedés m), 3,0 (1H, m), 6,08 (0,5H, bs), 6,16 (1H, bd), 6,25 (0,5H, bs), 6,53 (0,5H, bs), 6,75 (0,5H, d), 6,89 (0,5H, b), 8,98 (0,5H, bs), 9,02 (0,5H, bs), 9,17 (0,5H, bs); m/z (ES⁻) 205 (M-H)⁻.

8. példa

3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on-oxim

0,1 g 3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-2-ciklohexen-1-on-oximot 5 ml metanolban feloldunk; az oldathoz 0,3 g savas ioncserélő gyantát adva az oldatot 50 °C hőmérsékletre felmelegítjük. 4 óra eltelte után az elegyet leszűrjük, a gyantát 50 ml ammónia oldattal mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítve és a maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter, 3:2, térfogat/térfogat) 0,058 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű szilárd anyag formájában (81 %).

δ_H (DMSO) (sztereoizomerek elegye) 1,68 (2H, m, nagyobb arányban jelenlévő komponens), 1,76 (2H, m, kisebb arányban jelenlévő komponens), 2,26 (2H, m, kisebb arányban jelenlévő komponens), 2,40-2,54 (4H nagyobb arányban jelenlévő komponens + 2H kisebb arányban jelenlévő komponens, átfedés m), 6,15-6,30 (3H nagyobb arányban jelenlévő komponens + 2 H kisebb arányban jelenlévő komponens, átfedés m), 6,85-6,95 (1H nagyobb arányban jelenlévő komponens + 2H kisebb arányban jelenlévő komponens, átfedés m), 9,26 (1H, bs, nagyobb arányban jelenlévő komponens), 9,32 (1H, bs, kisebb arányban jelenlévő komponens), 9,35 (1H, bs, nagyobb arányban jelenlévő komponens), 9,40 (1H, bs, kisebb arányban jelenlévő komponens), 10,17 (1H, s, kisebb arányban jelenlévő komponens), 10,49 (1H, s, nagyobb arányban jelenlévő komponens); m/z (ES⁻) 437 (2M-H)⁻.

9. példa**(±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim**

13 mg (±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexanont, 0,0065 g hidroxil-amin-hidrokloridot és 16 µl trietil-amint 3 ml dimetil-formamiddal elegyítünk, majd az elegyet 80 °C hőmérsékleten hőkezeljük. 3 óra eltelte után a reakcióelegyet etil-acetát és víz elegyével kirázzuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, petroléter/etil-acetát 3:2, térfogat/térfogat) 12 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (86 %).

δ_{H} (CD₃OD) 1,4-2,0 (6H, átfedés m), 2,10 (0,5H, m), 2,20 (0,5H, m), 2,35 (0,5H, m), 2,46 (0,5H, m), 2,94 (1H, m), 6,22-6,26 (2H, átfedés m), 6,92-6,95 (1H, átfedés m); m/z (ES⁺) 222 (M+H)⁺.

10. példa**(±)-4-[3-(1-Piperazinil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol-trifluorecetsav**

35 mg (±)-1-{3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-piperazint 0,3 g ioncserélő gyantát tartalmazó metanolban feloldunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük, a gyantát metanollal és vizes ammóniaoldattal átmoszuk, majd az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 14 mg cím szerinti vegyülethez jutunk csaknem fehér színű szilárd termék formájában (38 %).

δ_{H} (d₄-MeOH) 1,7-1,9 (6H, átfedés m), 2,05 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,20 (1H, m), 3,1-3,5 (10H, átfedés m), 6,26 (2H, átfedés m), 6,94 (1H, d); m/z (ES⁺) 277 (M+H)⁺.



11. példa

(±)-N-[3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid

34 mg (±)-N-{3-[2,4-Bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-metánszulfonamidot 0,3 g savas ioncserélő gyantát tartalmazó 2 ml metanolban feloldunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a gyantát metanollal átmoszuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítve, majd a nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 10 mg cím szerinti vegyületet kapunk halvány rózsaszín szilárd anyag formájában; a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll.

δ_H (d_4 -MeOH) 1,20-2,00 (7H, átfedés m), 2,07 (1H, m), 2,90 (0,5H, m), 2,93 (1,5H, s), 2,97 (1,5H, s), 3,13 (0,5H, m), 3,30 (0,5H, m), 3,80 (0,5H, m), 6,21-6,26 (1H, dd), 6,87 (0,5H, d), 6,89 (0,5H, d); m/z (ES^+) 284 (M-H) $^-$.

12. példa

(±)-4-[3-(Hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol

35 mg (±)-{3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-metanolt 350 mg savas ioncserélő gyantát tartalmazó 3,5 ml metanolhoz adunk, majd az elegyet 50 °C hőmérsékleten hőkezeljük. 6 óra eltelte után az elegyet leszűrjük, a gyantát etil-acetáttal mossuk; az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 , etil-acetát/petroléter, 1:1, térfogat/térfogat) 2 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában; a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll (8 %).

δ_H (d_4 -MeOH) 0,9-1,9 (9H, átfedés m), 2,80 (0,5H, m), 2,90 (0,5H, m), 3,20-3,41 (2H, m); 6,15 (2H, m); 6,80 (0,5H, d), 6,85 (0,5H, d), m/z 221 (M-H) $^-$.

13. példa

(±)-4-[3-(Hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol- -trifluorecetsav

0,015 g *cisz*-N-{3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-
-hidroxil-amint 0,3 g savas ioncserélő gyantát tartalmazó 2 ml meta-
nolban feloldunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 5
óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a gyantát vi-
zes ammónia-oldattal és metanollal mossuk, majd az egyesített szűrletet
és mosófolyadékot vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot pre-
paratív HPLC művelettel tisztítva a cím szerinti vegyülethez jutunk
csaknem fehér színű szilárd termék formájában (0,005 g, 46 %).

δ_H (d_4 -MeOH) 1,25-1,60 (4H, átfedés m), 1,82 (1H, bd), 2,02 (1H,
m), 2,17 (2H, átfedés m), 2,93 (1H, m), 3,36 (1H, m), 6,24 (1H, dd),
6,27 (1H, d); 6,88 (1H, d); m/z (ES^+) 224 ($M+H$)⁺.

14. példa

4-(4-Metilén-ciklohexil)-1,3-benzoldiol

40 mg *terc*-butil-[3-{{*terc*-butil-(dimetil)-szilil}-oxi}-2-(4-metilén-
-ciklohexil)-fenoxi]-(*izopropil*)-dimetil-szilán 2 ml tetrahidrofuránnal
készült oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 230 μ l tetrabutil-
-ammónium-fluoridot adunk. 24 óra eltelte után 50 μ l tetrabutil-
-ammónium-fluoridot adunk az elegyhez, majd 2 óra eltelte után az ol-
dószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 20 ml víz és
20 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes
fázist 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves ex-
traktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szul-
fáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash osz-
lop-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 , etil-acetát/petroléter, 2:3,



térfogat/térfogat) 17 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (90 %).

δ_H (CD₃OD) 1,25-1,40 (2H, m); 1,75-1,82 (2H, m); 2,04-2,15 (2H, m); 2,22-2,30 (2H, m); 2,86 (1H, tt), 3,20 (1H, m), 4,50 (2H, s), 6,10-6,16 (2H, m); 6,72 (1H, d); m/z (ES⁺) 205 (M+H)⁺.

15. példa

cisz/transz-4-[4-(Hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol

24 mg cisz/transz-[4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-metanolt 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk, majd 0,12 ml tetrabutil-ammónium-fluorid oldatot (THF-fel készült 1,0 mol/l koncentrációjú) adunk hozzá. Az így nyert oldatot szobahőmérsékleten 15 óra hosszat keverjük, majd 20 ml etil-acetát és 2 ml víz elegyével kizrázzuk. A vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, eluens: etil-acetát/petroléter, 1:1, térfogat/térfogat) 7 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (59 %).

δ_H (CD₃OD) 0,95-1,06 (0,5H, m), 1,24-1,38 (0,5H, m), 1,43-1,60 (4H, m), 1,69-1,83 (4H, m), 2,62-2,77 (1H, m), 3,30 (1H, d); 3,56 (1H, d); 6,11-6,17 (2H, m); 6,76-7,01 (1H, m), m/z (ES⁺) 281 (M - 1 + 60).

16. példa

cisz/transz-4-(4-Hidroxi-4-metil-ciklohexil)-1,3-benzoldiol

29 mg cisz/transz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-1-metil-ciklohexanolt 8 ml tetrahidrofuránban feloldunk, majd az oldathoz keverés közben egy adagban 0,14 ml tetrabutil-ammónium-fluorid oldatot (THF-fel készült, 1,0 mol/l koncentrációjú) adunk. Az így nyert oldatot 17 óra hosszat keverjük, majd 30 ml etil-acetát és 5

ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x10 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, eluens: etil-acetát/petroléter, 1:19, térfogat/térfogat → 3:7, térfogat/térfogat, fokozatosan növekvő polaritás) a cím szerinti vegyülethez jutunk; 5 mg 1,4-cisz diasztereoizomert (36 %) és 9 mg 1,4-transz diasztereoizomert (64 %) kapunk fehér színű szilárd anyag formájában. Cisz izomer: δ_H (CD₃OD) 1,30 (3H, s), 1,50-1,66 (4H, m), 1,69-1,77 (4H, m), 2,74-2,82 (1H, m), 6,20-6,26 (2H, m); 6,89 (1H, d); m/z (ES⁺) 281 (M - 1 + 60). Transz izomer: δ_H (CD₃OD) 1,22 (3H, s), 1,46-1,60 (4H, m), 1,69-1,82 (4H, m), 2,75 (1H, tt), 6,22-6,26 (2H, m); 6,93 (1H, d); m/z (ES⁺) 281 (M - 1 + 60).

17. példa

cisz/transz - N-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 15 mg (31 μ mol) cisz/transz-N-[4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-acetamidot, 3 ml tetrahydrofuránt és 93 μ l (93 μ mol) tetra-n-butyl-ammónium-fluorid oldatot (tetrahydrofuránnal készült 1,0 mol/l) töltünk. Az így nyert oldatot 3 óra hosszat keverjük. 90 μ l (90 μ mol) tetra-n-butyl-ammónium-fluorid oldat (tetrahydrofuránnal készült 1,0 mol/l) hozzáadása után az oldatot további 64 óra hosszat keverjük. 3 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadása után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 20 ml etil-acetát és 5 ml víz elegyével kirázzuk, majd a vizes fázist 3x10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás

művelettel tisztítva (SiO₂, metanol/diklórmetán, 1:9, térfogat/térfogat) 6 mg olajos szilárd anyagot kapunk; ez az NMR vizsgálat szerint izomerek elegyéből áll. HPLC művelettel további tisztítást végezve 0,5 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában (6 %); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll. m/z (ES⁺) 308 (M-1+60 {acetát}); δ_H (CD₃OD) 1,41 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,70 (2H, m); 1,83 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,96 (1,5H, m), 2,04 (1,5H, m), 2,05 (1H, m), 2,82 (1H, m), 3,72 (0,5H, m), 4,14 (0,5H, m), 6,28 (2H, m); 6,92 (0,5H, dd), 6,97 (0,5H, dd).

18. példa

(±)-O-Metil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim

22 mg (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon, 18 mg metoxi-amin-hidroklorid és 18 mg nátrium-acetát etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat forraljuk. Ekkor újabb 36 mg metoxi-amin és 36 mg nátrium-acetát adagot adunk az elegyhez, majd ezt visszafolyató hűtő alkalmazásával további 1 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban ledesztilláljuk, majd a maradékot 20 ml etil-acetát és 20 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 1:1, térfogat/térfogat) 18 mg cím szerinti vegyületet kapunk (72 %); a termék az izomerek elegyéből áll.

δ_H (CDCl₃): 1,5-2,2 (6H, átfedés m), 2,42 (0,5H, bd), 2,69 (0,5H, bd), 2,92 (0,5H, m), 3,06 (0,5H, m), 3,24-3,38 (1H, m), 3,81 (1,5H, s), 3,88 (1,5H, s), 5,42 (0,5H, bs), 5,47 (0,5H, bs), 6,28-6,42 (2H, átfedés m), 6,86 (0,5H, bs), 6,98 (1H, m), 7,06 (0,5H, bs), m/z (ES⁻) 469 (2M-1)⁻.

19. példa

(±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-1-metil-ciklohexanol

20 mg (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon 3 ml tetrahidrofuránal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten argongáz védelme alatt 0,132 ml metil-magnézium-klorid-oldatot (tetrahidrofuránal készült, 22 tömeg%-os) adunk. 16 óra eltelte után 1 ml híg sósavat csepegtünk a reakcióelegyhez, majd ezt 50 ml etil-acetát és 50 ml telített nátrium-klorid-oldat elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 6 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában (28 %).

δ_H (d_4 -MeOH) 1,20 (3H, s), 1,22-1,39 (2H, átfedés m), 1,46 (1H, t); 1,54-1,87 (5H, átfedés m), 3,22 (1H, m), 6,19-6,25 (2H, átfedés m), 6,86 (1H, d).

m/z (ES⁺) 281 (M+60-H)⁻.

20. példa

(±)-O-Benzil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim

30 mg (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanont, 46 mg O-benzil-hidroxil-amin-hidrokloridot és 24 mg nátrium-acetátot 3 ml etanollal elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk. Ekkor a reakcióelegyet vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 50 ml etil-acetát és 50 ml telített nátrium-klorid-oldat elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk. A nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 12 mg cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér szí-

nű szilárd anyag formájában (26 %); a termék a geometriai izomerek elegyéből áll.

δ_H (d_4 -MeOH) 1,42-2,06 (6H, átfedés m), 2,12 (0,5H, dt), 2,22 (0,5H, t), 2,34 (0,5H, m), 2,46 (0,5H, m), 2,96 (1H, m), 5,02 (2H, s), 6,20-6,27 (2H, átfedés m), 6,92 (1H, m), 7,22-7,34 (5H, átfedés m),
m/z (ES⁻) 310 (M-H)⁻.

21. példa

3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-2-ciklopentenon-oxim

20 mg 3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-2-ciklopenten-1-ont 100 mg savas ioncserélő gyantát tartalmazó 4 ml MeOH-ban feloldunk, majd az elegyet 50 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a gyantát 20 ml etil-acetáttal átmoszuk. A szűrletet vákuumban betöményítve és a maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter, 7:3, térfogat/térfogat) 11 mg 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklopentén-1-ont kapunk (79 %). 6 mg 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklopentén-1-on, 3,3 mg hidroxil-amin-hidroklorid és 6,6 µl trietil-amin 3 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ekkor 20 ml etil-acetát és 20 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 10 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 1:1, térfogat/térfogat) 4 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű szilárd anyag formájában (62 %); a termék egy nagyobb arányban jelenlévő izomerből áll. Erre vonatkozó adatok: δ_H (d_4 -MeOH) 2,74-2,77 (2H, m); 2,96-2,99 (2H, m); 6,34 (1H, dd), 6,38 (1H, d); 6,96 (1H, t); 7,22 (1H, d); m/z (ES⁻) 204 (M-H)⁻.

**22. példa****(±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklopentanon**

8 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklopentanont 0,1 g savas ioncserélő gyantát tartalmazó 3 ml MeOH-ban feloldunk, majd az oldatot 50 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a gyantát 20 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve, majd a maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát) 3,8 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (70 %).

δ_H (d₄-MeOH) 2,52-2,13 (1H, m), 2,26-2,48 (4H, átfedés m), 2,53-2,60 (1H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 6,29 (1H, dd), 6,33 (1H, d); 6,96 (1H, d). m/z (ES⁺) 251 ((M+60)-1)⁻.

23. példa**(±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklopentanon-oxim**

5 mg (±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklopentanon, 2,7 mg hidroxil-amin-hidroklorid és 5,4 μ mol trietil-amin 4 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet 20 ml etil-acetát és 20 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 10 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 4:1, térfogat/térfogat) 3,8 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (71 %); a termék az izomerek elegyéből áll.

δ_H (d₄-MeOH) 1,80-1,93 (1H, átfedés m), 2,05-2,20 (0,5H, m), 2,39-2,55 (3H, átfedés m), 2,68-2,74 (1H, átfedés m), 2,94 (0,5H, br dd), 6,26-6,33 (2H, átfedés m), 6,94 (0,5H, d), 6,96 (0,5H, d), m/z (ES⁻) 266 ((M + 60)-1)⁻.

**24. példa****cisz-N-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-1-butánszulfonamid**

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 150 mg (0,34 mmol) cisz-4-(2,4-bisz{{terc-butil-(dimetil)-szilil}-oxi}-fenil)-ciklohexil-amint és 8 ml 1,2-diklór-etánt töltünk, ehhez szobahőmérsékleten 96 μ l (0,70 mmol) trietil-amint és 55 μ l (0,40 mmol) n-butil-szulfonil-kloridot adunk. 3 darabka 4-dimetil-amino-piridin kristály hozzáadása után az elegyet 17 óra hosszat keverjük. 15 ml vizes 0,40 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után az elegyet 10 percig keverjük. A fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 15 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 15 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A keletkezett szilárd anyagot 10 ml tetrahidrofurán és 0,15 ml ecetsav elegyében feloldjuk, majd 360 mg (1,4 mmol) tetra-n-butil-ammónium-fluorid-hidrátot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, ezután 10 ml etil-acetátot és 15 ml vizet adunk hozzá. Kirázás után a fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük, így olajat kapunk. Az olajat flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 , etil-acetát/petroléter 1:10, majd 1:1 térfogat/térfogat) 40 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (35 %); m/z (ES^-) 326 ($\text{M}-\text{H}^+$); δ_{H} (CD_3OD) 0,95 (3H, t); 1,45-1,55 (2H, m); 1,55-1,95 (10H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,00-3,20 (2H, m); 3,65 (1H, m), 6,22-6,26 (2H, m); 6,96 (1H, d).

25. példa**transz-N-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid**



Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 320 mg (0,57 mmol) transz-N-[4-(2,4-bisz{terc-butil-(dimetil)-szilil}-oxi)-fenil]-ciklohexil]-metán-szulfonamidot és 50 ml 1,2-diklór-etánt adunk. Keverés közben az oldathoz 20 ml trifluor-ecetsavat és 20 ml vizet adunk. Visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben az elegyet 18 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Ekkor 70 ml toluolt adunk az elegyhez, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 50 ml metanolt adva az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A keletkezett olajat oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 1:3, 1:2, majd 1:1 térfogat/térfogat) 115 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (71 %); m/z (ES⁺) 286 (M+H⁺); δ_H (CD₃OD) 1,52 (4H, m), 1,89 (2H, m); 2,13 (2H, m); 2,80 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,28 (1H, m), 6,27 (1H, d); 6,29 (1H, dd), 6,92 (1H, d).

26. példa

cisz-N-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 44 mg (100 μmol) cisz-N-[4-(2,4-bisz{terc-butil(dimetil)-szilil}-oxi)-fenil]-ciklohexil]-metán-szulfonamidot és 4 ml 1,2-diklór-etánt adunk. Keverés közben az oldathoz 10 μl (120 μmol) metánszulfonil-kloridot, 28 μl (200 μmol) trietil-amint és három darabka 4-dimetil-amino-piridin kristályt adunk. A reakcióelegyet 17 óra hosszat keverjük, majd 5 ml 0,2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat és 5 ml diklór-metán elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x5 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 7 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így gumi-szerű terméket kapunk. A képződött gumiszerű terméket 6 ml diklór-metánban feloldjuk, majd az oldathoz 3 ml vizet és 3 ml trifluor-ecet-



savat adunk, ezután az elegyet 17 óra hosszat keverjük. 15 ml toluollal végzett hígítás után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Újabb toluol adagot (15 ml) adunk az elegyhez, majd csökkentett nyomáson desztillációt végzünk. A maradékból a trifluor-ecetsavat metanolos azeotrópos desztillációval eltávolítva 38 mg gumyszerű terméket kapunk. A maradékot 4,5 ml diklór-metán és 4,5 ml metanol elegyében feloldjuk, majd 3 ml vizet és 3 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 64 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 15 ml toluollal meghígítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Újabb adag toluol (15 ml) hozzáadása után az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradék trifluor-ecetsavat metanolos azeotrópos desztillációval eltávolítva 28 mg olajhoz jutunk, ezt flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 , etil-acetát/petroléter, gradiens eluálás: 1:3, 1:2, majd 1:1 térfogat/térfogat) 13 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (81 %); m/z (ES^+) 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

δ_{H} (CD_3OD) 1,71 (6H, m), 1,90 (2H, m); 2,87 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,72 (1H, m), 6,28 (1H, d); 6,30 (1H, dd), 7,01 (1H, d).

27. példa

4-[4-(4-Hidroxi-fenil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 118 mg (0,24 mmol) terc-butil-(4-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-fenoxi)-dimetil-szilánt, 10 ml metanolt és 500 mg savas Dowex[®] gyantát töltünk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 óra hosszat forraljuk, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, Celittel töltött szűrőn átszűrjük, majd a szűrőn maradt anyagot etil-acetáttal mossuk. A szűrletet szilikagélen abszorbeáltatjuk, majd flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítást végzünk (SiO_2 , etil-acetát/petroléter, 2:3 térfo-



gat/térfogat) így 44 mg fehér színű szilárd terméket kapunk, ezt HPLC művelettel tovább tisztítjuk. Így 12 mg cím szerinti vegyületet különítünk el fehér színű szilárd anyag formájában (17 %). m/z (ES^-) 283 ($M-H^+$); δ_H (CD_3OD) 1,52-1,96 (6H, m), 2,11 (2H, m); 2,53 és 3,07 (1H, m), 2,90 (1H, m), 6,28 (2H, m); 6,75 (2H, m); 6,95 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,19 (1H, m).

28. példa

cisz/transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav-metil-észter

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 1,00 g (2,84 mmol) cisz/transz-metil-{4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-acetátot és 20 ml metanolt töltünk. Visszafolyató hűtő alkalmazásával az oldatot keverés közben forrásig melegítjük, majd 10 perces időközökben 4x5 ml adag normál sósavoldatot (összesen 20 ml) adunk az elegyhez. 2 óra eltelte után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehütjük, majd 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 100 ml etil-acetátot és 30 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe töltjük. A fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 3x30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így fehér színű szilárd termékhez jutunk. Flash oszlopkromatográfiás művelettel (SiO_2 , etil-acetát/petroléter, 1:2, térfogat/térfogat) 0,51 g cím szerinti vegyületet kapunk (69 %); a termék a diasztereoizomerek elegyéből áll; m/z (ES^+) 265 ($M+H^+$). δ_H (CD_3OD) 1,33-1,91 (9H, m), 2,30 (2H, m); 2,79 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,28 (2H, m); 6,95 (1H, m).

29. példa

transz-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav-metil-észter



25 mg cisz/transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav-metil-észtert HPLC művelettel tisztítunk (acetonitril/víz 30:70 → 80:20, 20 perc izokratikus); így a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű szilárd anyag formájában; m/z (ES^+) 265 ($M+H^+$). δ_H (CD_3OD) 1,21 (2H, m); 1,47 (2H, m); 1,64 (1H, m), 1,88 (4H, m), 2,29 (2H, d); 2,79 (1H, m), 3,70 (3H, s), 6,28 (2H, m); 6,92 (1H, d).

30. példa

cisz-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav-metil-észter

25 mg cisz/transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav-metil-észtert HPLC művelettel tisztítva (acetonitril/víz, 30:70 → 80:20, 20 perc izokratikus) a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű szilárd anyag formájában; m/z (ES^+) 265 ($M+H^+$). δ_H (CD_3OD) 1,60-1,79 (8H, m), 2,31 (1H, m), 2,54 (2H, d); 2,84 (1H, m), 3,71 (3H, s), 6,27 (2H, m); 6,95 (1H, d).

31. példa

transz-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav

60 mg (0,23 mmol) transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav-metil-észtert tartalmazó 25 ml térfogatú gömblombikba 4 ml vizet, majd 32 mg (0,78 mmol) nátrium-hidroxidot töltünk, az oldatot ezután 40 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat hőkezeljük, ezután 15 ml etil-acetát és 10 ml víz elegyét tartalmazó választótölcsérbe öntjük. A vizes fázis-hoz 10 ml normál vizes sósavoldatot és 20 ml etil-acetátot adagolunk. A fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 3x10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 15 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 34 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (60 %); m/z (ES^+) 251 ($M+H^+$); δ_H (CD_3OD)



1,20 (2H, m); 1,48 (2H, m); 1,89 (4H, m), 2,25 (2H, d); 2,81 (1H, m), 6,27 (2H, m); 6,91 (1H, m).

32. példa

cisz-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav

10 mg (0,038 mmol) cisz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav-metil-észtert és 4 ml vizet tartalmazó 25 ml térfogatú gömblombikba 5 mg (0,13 mmol) nátrium-hidroxidot töltünk, majd az oldatot 40 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat hőkezeljük. Az oldatot ezután 15 ml etil-acetát és 10 ml víz elegyét tartalmazó választótölcsérbe öntjük. A vizes fázishoz 10 ml normál vizes sósavoldatot és 20 ml etil-acetátot adagolunk. A fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 3x10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 15 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 5 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (55 %); m/z (ES⁺) 251 (M+H⁺); δ_H (CD₃OD) 1,61-1,77 (8H, m), 2,30 (1H, m), 2,49 (2H, d); 2,84 (1H, m), 6,27 (2H, m); 6,96 (1H, d).

33. példa

cisz/transz-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 50 mg (0,20 mmol) {4-[2,4-dihidroxi-fenil]-ciklohexilidén}-ecetsavat és 15 ml etanolt töltünk. Keverés közben az oldathoz egy adagban katalitikus mennyiségű 10 %-os, aktívszenes palládiumot adunk. A lombikot vákuummal kezeljük, majd hidrogén atmoszféra alá helyezzük. E műveletet tízszer megismételjük, majd az elegyet hidrogén atmoszférában szobahőmérsékleten 17 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet Celittel töltött szűrőn átszűrjük, majd etanollal mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 50 mg cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj formájában (100 %); m/z



(ES⁺) 251 (M+H⁺). δ_H (CD₃OD) 1,33-1,91 (9H, m), 2,30 (2H, m); 2,81 (1H, m), 6,28 (2H, m); 6,94 (1H, m).

34. példa

cisz/transz-[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetonitril

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 408 mg (1,3 mmol) {4-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexilidén}-acetonitrilt és 20 ml metanolt töltünk. Az így kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával forrásig melegítjük, majd 20 ml normál vizes sósavoldatot adunk hozzá. Az oldatot 1 óra hosszat forraljuk, majd lehűtjük és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az elegyet 100 ml etil-acetát és 20 ml víz elegyével kirázzuk, a vizes fázist 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük, amikor is olajhoz jutunk. Mágneses keverővel ellátott 50 ml térfogatú gömblombikba mintegy 224 mg (0,98 mmol) nyers [4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexilidén]-acetonitrilt és 15 ml etanolt töltünk. Keverés közben az oldathoz egy adagban katalitikus mennyiségű 10 %-os aktívszenes palládiumot adunk. A lombik tartalmát vákuummal kezeljük, majd hidrogén atmoszférát létesítünk. E műveletet tízszer megismételjük, majd ezután hidrogén atmoszférában az elegyet 17 óra hosszat erélyesen keverjük, ezután Celiten átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot metanollal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva, és a maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 1:1, térfogat/térfogat) 226 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában (80 % a két lépésre számítva); m/z (ES⁺) 232 (M+H⁺). δ_H (CD₃OD) 1,31 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,77 (0,6H, m), 1,83 (1H, m), 1,92 (2H,



m); 1,98 (2H, m); 2,22 (0,5H), 2,44 és 2,67 (2H, d); 2,84 (1H, m), 6,28 (2H, m); 6,96 (1H, m).

35. példa

cisz/transz-4-[4-(2-Amino-etil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol- -hidroklorid

214 mg (0,95 mmol) (cisz/transz)-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetonitrilt, 25 ml etanolt és 1 ml kloroformot töltünk hidrogénező bombába, majd az elegyhez 25 mg (0,11 mmol) platina(IV)-oxidot adunk. A bombát nagynyomású hidrogénező berendezéshez kapcsoljuk, majd $3,45 \cdot 10^5$ Pa nyomáson hidrogén atmoszférában 4 óra hosszat rázatjuk. A reakcióelegyet ezután Celittel töltött szűrőn átszűrjük, a szűrőn maradt anyagot 30 ml metanollal átmoszuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva, és a maradékot 3x10 ml etil-acetáttal mosva 161 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában (64 %); m/z (ES⁺) 236 (M+H⁺). δ_H (CD₃OD) 1,08-1,93 (11H, m), 2,79 és 2,97 (1H, m), 2,99 (2H, m); 6,22 (2H, m); 6,88 (1H, m).

36. példa

(±)-4-(3,3-Difluor-ciklohexil)-1,3-benzoldiol

30 mg (±)-1-(3,3-difluor-ciklohexil)-2,4-bisz(metoxi-metoxi)-benzol, 2 ml metanol és 200 mg savas ioncserélő gyanta elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a szűrőn maradt gyantát metanollal átmoszuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban ledesztillálva és a nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 5 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd termék formájában (23 %); δ_H (CD₃OD) 1,2-2,2 (8H, m), 3,08 (1H, m), 6,23-6,27 (2H, m); 6,87 (1H, d); m/z (ES⁻) 287 (M-1+AcOH)⁻.



37. példa

(±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexánkarboxamid

22 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexán-karboxamidot, 2 ml metanolt és 300 mg savas ioncserélő gyantát elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a szűrőn maradt gyantát metanollal átmoszuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítve és a nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 5 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (31 %); δ_H (CD₃OD) 1,45-1,82 (6H, m), 2,07-2,19 (2H, m); 2,62-2,69 (1H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 6,20-6,28 (2H, m); 6,89 (1H, d); m/z (ES⁺) 236 (M+H)⁺.

38. példa

(±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-N-hidroxi-ciklohexánkarboxamid

25 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-metanol, 2 ml metanol és 300 mg savas ioncserélő gyanta elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a szűrőn maradt gyantát metanollal átmoszuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítve és a nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 5 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd termék formájában (27 %); δ_H (CD₃OD) 1,28-2,40 (8H, m), 2,08-2,20 (0,5H, m), 2,78-2,94 (1H, m), 3,60-3,72 (2H, m); 6,20-6,28 (2H, m); 6,80-6,90 (1H, m), m/z (ES⁻) 250 (M-H)⁻.

39. példa

(±)-3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-N-etil-ciklohexánkarboxamid

25 mg (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-N-etil-ciklohexánkarboxamid, 2 ml metanol és 300 mg savas ioncserélő gyanta elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk. A reakcióele-



gyet leszűrjük, a gyantát metanollal mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítve és a nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 2 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd termék formájában (12 %); δ_H (CD_3OD) 1,80 (3H, t); 1,30-1,60 (4H, m), 1,74-1,94 (4H, m), 2,26-2,36 (1H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 3,16 (2H, q); 6,21-6,26 (2H, m); 6,88 (1H, d); m/z (ES^+) 264 ($M+H$)⁺.

40. példa

(±)-4-[3-Hidroxi-3-(hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol

29 m (±)-3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-1-(hidroxi-metil)-ciklohexanol, 2 ml metanol és 300 mg savas ioncserélő gyanta elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük, a gyantát metanollal mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítve és a nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 5 mg cím szerinti vegyületet kapunk krémszínű szilárd termék formájában (24 %). δ_H (CD_3OD) 1,20-2,00 (8H, m), 2,89 (1H, tt), 3,61 (1H, d); 3,69 (1H, d); 6,20-6,26 (2H, m); 6,90 (1H, d); m/z (ES^-) 237 ($M-H$)⁻.

41. példa

(±)-N-[3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid

20 mg (±)-N-{3-[2,4-bisz(metoxi-metoxi)-fenil]-ciklohexil}-acetamid, 2 ml metanol és 300 mg savas ioncserélő gyanta elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük, a gyantát metanollal mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban betöményítve és a nyers maradékot preparatív HPLC művelettel tisztítva 5 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd termék formájában (34 %); δ_H (CD_3OD) 1,10-2,00 (11H, m), 2,90 (0,3H, tt), 3,08 (0,6H, tt), 3,70-3,80 (0,3H, m), 4,16 (0,7H, m), 6,20-6,28 (2H, m); 6,84-6,90 (1H, m); m/z (ES^+) 250 ($M+H$)⁺.

**42. példa****4-(dimetil-amino)-benzoesav-transz-4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil)-észter**

18 mg 4-(dimetil-amino)-benzoesav-transz-4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil)-észter, 5 ml metanol és 0,5 g Amberlyst fluorid gyanta elegyét szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 2:3, térfogat/térfogat) 8 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (73 %); δ_H (CD₃OD) 1,56-1,70 (4H, m), 1,88-1,94 (2H, m); 2,16-2,20 (2H, m); 2,80-2,90 (1H, m), 3,00 (6H, s), 6,20-2,26 (2H, m); 6,70 (2H, d); 6,92 (1H, d); 7,62 (2H, d); m/z (ES⁺) 356 (M+H)⁺.

43. példa**cisz/transz-4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexánkarbonsav**

22 mg 4-(2,4-bisz{[terc-butil-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexánkarbonsav 1 ml tetrahydrofuranal készült oldatához szobahőmérsékleten argongáz védelme alatt 0,12 ml tetrabutil-ammónium-fluoridot adunk. 24 óra eltelte után a reakcióelegyet 30 ml etil-acetát és 30 ml víz elegyével kirázzuk. A fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 2x30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 7:1, térfogat/térfogat, <1 % ecetsav) 10 mg cím szerinti vegyülethez jutunk narancssárga színű szilárd termék formájában (89 %); δ_H (CD₃OD) 1,40-1,65 (4H, m), 1,88-1,95 (2H, m); 2,06-2,14 (2H, m); 2,35 (1H, tt), 2,82 (1H, tt), 6,25-6,30 (2H, m); 6,90 (1H, d); m/z (ES⁻) 235 (M-H)⁻.



44. példa

transz-4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil-etil-karbamát

18 mg transz-4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-etil-karbamát, 10 ml metanol és 0,3 g Amberlyst fluorid gyanta elegyét szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter, 1:3 térfogat/térfogat) 24 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (87 %); δ_H (CD₃OD) 1,10 (3H, t); 1,40-1,60 (4H, m), 1,80-1,90 (2H, m); 2,00-2,10 (2H, m); 2,72-2,80 (1H, m), 3,10 (2H, t); 4,50-4,60 (1H, m), 6,20-6,26 (2H, m); 6,88 (1H, d); m/z (ES⁺) 280 (M+H)⁺.

45. példa

transz-4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil-ciklohexil-karbamát

28 mg transz-4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-ciklohexil-karbamát, 10 ml metanol és 0,3 g Amberlyst fluorid gyanta elegyét szobahőmérsékleten 72 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 1:3 térfogat/térfogat) 6 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (36 %); δ_H (CD₃OD) 1,10-2,12 (18H, m); 2,70-2,82 (1H, m), 4,46-4,60 (1H, m), 6,18-6,30 (2H, m); 6,80-6,92 (1H, m), m/z (ES⁺) 334 (M+H)⁺.

Általános előállítási módszer a 46-53. példák vegyületeinek előállítására

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 208 mg (1 mmol) transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanolt, 20 ml diklór-metánt, 1,4 ml (10 mmol) trietil-amint és katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-



-piridint töltünk. A lombik tartalmát argongázzal átöblítjük, majd keverés közben 5 mmol megfelelő savkloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet ezután 24 óra hosszat állni hagyjuk, majd 20 ml diklór-metánnal meghígítjuk és egymást követően 10 ml 2 n sósavoldattal, 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert maradékot 20 ml tetrahydrofuran és 5 ml metanol elegyében szuszpendáljuk, majd 685 mg (2,1 mmol) cézium-karbonátnak 5 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 50 °C hőmérsékleten hőkezeljük mindaddig, amíg a kiindulási vegyület teljes mértékben át nem alakul a címszerinti vegyületté; a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük. Az oldatot ezután eredeti térfogatának mintegy negyed részére betöményítjük, a maradékot 10 ml vízzel meghígítjuk és 3x10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítjuk (SiO₂, etil-acetát/petroléter).

46. példa

4-terc-Butil-benzoésav-transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-észter

A fenti általános művelet szerint eljárva 180 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő 49 %-os hozammal; a terméket olaj formájában kapjuk. δ_H (d₄-MeOH) 1,34 (9H, s), 1,54-1,71 (4H, m), 1,87-1,94 (2H, m); 2,14-2,21 (2H, m); 2,86 (1H, m), 4,95 (1H, m), 6,24 (1H, dd), 6,27 (1H, d); 6,91 (1H, d); 7,50 (2H, d); 7,94 (2H, d); m/z (ES⁺) 369 (M+H)⁺.



47. példa

**4-Fluor-benzoésav-transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-
-észter**

Az általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (133 mg, 40 %); a terméket fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk. δ_H (d_4 -MeOH) 1,54-1,72 (4H, m), 1,86-1,95 (2H, m); 2,13-2,20 (2H, m); 2,86 (1H, m), 4,96 (1H, m), 6,24 (1H, dd), 6,26 (1H, d); 6,91 (1H, d); 7,18 (2H, m); 8,06 (2H, m); m/z (ES^+) 331 ($M+H$)⁺.

48. példa

**4-Trifluor-metil-benzoésav-transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-
észter**

Az általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (261 mg, 69 %); a terméket fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk; δ_H (d_4 -MeOH) 1,54-1,74 (4H, m), 1,88-1,96 (2H, m); 2,16-2,24 (2H, m); 2,88 (1H, m), 5,01 (1H, m), 6,25 (1H, dd), 6,28 (1H, d); 6,91 (1H, d); 7,79 (2H, m); 8,17 (2H, m); m/z (ES^+) 381 ($M+H$)⁺.

49. példa

**4-Metoxi-benzoésav-transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-
-észter**

Az általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (248 mg, 73 %); a terméket fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk; δ_H (d_4 -MeOH) 1,54-1,74 (4H, m), 1,88-1,96 (2H, m); 2,16-2,24 (2H, m); 2,88 (1H, m), 5,01 (1H, m), 6,25 (1H, dd), 6,28 (1H, d); 6,91 (1H, d); 7,79 (2H, m); 8,17 (2H, m); m/z (ES^+) 381 ($M+H$)⁺.

50. példa

**4-Metil-benzoésav-transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-
-észter**



Az általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (75 mg, 23 %); a terméket fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk; δ_H (d_4 -MeOH) 1,53-1,75 (4H, m), 1,89-1,96 (2H, m); 2,12-2,23 (2H, m); 2,40 (3H, s), 2,86 (1H, m), 4,98 (1H, m), 6,25 (2H, m); 6,92 (1H, d); 7,25 (2H, m); 7,90 (2H, m); m/z (ES^+) 653 ($2M+H$)⁺.

51. példa

4-Klór-benzoészter-transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-észter

Az általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (230 mg, 67 %); a terméket fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk; δ_H (d_4 -MeOH) 1,54-1,75 (4H, m), 1,88-1,97 (2H, m); 2,15-2,24 (2H, m); 2,87 (1H, m), 4,98 (1H, m), 6,22-6,29 (2H, m); 6,92 (1H, d); 7,49 (2H, d); 8,00 (2H, d); m/z (ES^+) 347 ($M+H$)⁺.

52. példa

3,4-Dimetil-benzoészter-transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-észter

Az általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (84 mg, 25 %); a terméket fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk; δ_H (d_4 -MeOH) 1,55-1,72 (4H, m), 1,88-1,95 (2H, m); 2,14-2,21 (2H, m); 2,32 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,85 (1H, m), 4,95 (1H, m), 6,22-6,28 (2H, m); 6,92 (1H, d); 7,21 (1H, d); 7,75 (1H, d); 7,79 (1H, s); m/z (ES^+) 341 ($M+H$)⁺.

53. példa

3,4-Diklór-benzoészter-transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-észter

Az általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (304 mg, 80 %); a terméket fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk;



ban kapjuk; δ_H (d_4 -MeOH) 1,56-1,78 (4H, m), 1,86-1,98 (2H, m); 2,12-2,23 (2H, m); 2,84 (1H, m), 4,99 (1H, m), 6,20-6,30 (2H, m); 6,92 (1H, d); 7,64 (1H, d); 7,92 (1H, d); 8,12 (1H, s); m/z (ES^-) 379 ($M-H$)⁻

54. példa

transz-4-[4-(Fenil-szulfanil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol

30 μ l (0,29 mmol) tiofenolt, 44 mg (0,29 mmol) cézium-fluoridot és 3 ml N,N-dimetil-formamidot gömblombikba töltünk, majd az elegyet 40 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat hőkezeljük. Az elegyhez ezután 100 mg (0,19 mmol) cisz-4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil-metánszulfonát 1 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk, majd az elegyet 50 °C hőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntjük, majd 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 , etil-acetát/petroléter 1:3) 23 mg cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (40 %); δ_H (d_4 -MeOH) 1,40-1,57 (4H, m), 1,82-1,90 (2H, m); 2,04-2,16 (2H, m); 2,80 (1H, m), 3,13 (1H, m), 6,19-6,28 (2H, m); 6,88 (1H, d); 7,23 (1H, m), 7,30 (2H, m); 7,40 (2H, m); m/z (ES^+) 301 ($M+H$)⁺.

55. példa

transz-4-[4-(Fenil-szulfonil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol

18 mg (0,06 mmol) transz-4-[4-(fenil-szulfanil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiolt és 2 ml diklór-metánt gömblombikba töltünk, majd a 0 °C hőmérsékletre lehűtött elegyhez keverés közben 41 mg (0,24 mmol) 50-60 %-os m-klor-perbenzoesavat adunk. Az elegyet 30 percig 0 °C hő-



mérsékleten keverjük, ezután 5 ml telített nátrium-tioszulfát-oldathoz öntjük, majd 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 10 ml diklór-metán elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x10 ml diklór-metánnal újra extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 30:70) 6 mg cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű szilárd termék formájában (30 %); δ_H (d₄-MeOH) 1,40-1,62 (4H, m), 1,88-1,95 (2H, m); 2,05-2,13 (2H, m); 2,72 (1H, m), 3,18 (1H, m), 6,08-6,13 (2H, m); 6,82 (1H, d); 7,64 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,90 (2H, m); m/z (ES⁺) 333 (M+H)⁺.

56. példa

[4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metil-propionát

110 mg [4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-ciklohexil]-metil-propionát, 10 ml metanol és 0,4 g Amberlyst fluorid gyanta elegyét szobahőmérsékleten 72 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 1:2 térfogat/térfogat) a cím szerinti vegyülethez jutunk krémszínű szilárd anyag formájában; a termék diasztereoizomerek elegyből áll (44 mg, 73 %). δ_H (CDCl₃): 1,17 (3H, t); 1,38-2,14 (9H, m), 2,34-2,40 (2H, q); 2,64-2,80 (1H, m), 3,96 (0,6H, d), 4,20 (0,4H, d), 5,10-5,24 (2H, m); 6,28-6,33 (1H, m), 6,36-6,40 (1H, m), 6,98 (1H, dd); m/z (ES⁺) 279 (M+H)⁺.

57. és 58. példa

4-(2,4-Dihidroxi-fenil)-1-hidroxi-ciklohexánkarbonsav-etil-észter diasztereoizomerjei



25 mg (0,05 mmol) 4-(2,4-bisz[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-1-hidroxi-ciklohexánkarbonsav-etil-észter egyik izomerjét 2 ml metanolban feloldjuk, majd 100 mg Amberlyst A-26 hozzáadása után az oldatot 18 óra hosszat erélyesen keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet leszűrjük. A gyantát 2 ml metanol és 5 csepp jégcet oldatához adjuk, majd 1 óra hosszat az elegyet erélyesen keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük, az egyesített szűrleteket vákuumban betöményítjük. Flash oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, etil-acetát/petroléter 2:1) 3 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (21 %). δ_H (d₄-MeOH) 1,29 (3H, t); 1,61-1,69 (2H, m); 1,73-1,98 (6H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 4,18 (2H, q); 6,21-6,72 (2H, m); 6,91 (1H, d); m/z (ES⁻) 279 (M-H)⁻.

25 mg (0,05 mmol) 4-(2,4-bisz{[terc-butyl-(dimetil)-szilil]-oxi}-fenil)-1-hidroxi-ciklohexán-karbonsav-etil-észter másik izomerjének 2 ml metanollal készült oldatát 100 mg Amberlyst A-26 hozzáadása után 18 óra hosszat erélyesen keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet leszűrjük. A gyantát 2 ml metanol és 5 csepp jégcet oldatához adjuk, majd 1 óra hosszat az elegyet erélyesen keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük, az egyesített szűrleteket vákuumban betöményítjük. Flash oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, etil-acetát/petroléter 2:1) 5 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (34 %). δ_H (d₄-MeOH) 1,22 (3H, t); 1,40-1,54 (4H, m), 1,63-1,74 (2H, m); 2,18-2,25 (2H, m); 2,68-2,78 (1H, m), 4,14 (2H, q); 6,11 (1H, dd), 6,15 (1H, d); 6,71 (1H, d); m/z (ES⁻) 279 (M-H)⁻.

59. példa

cisz/transz-4-[4-(Hidroxi-imino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol

90 mg (0,41 mmol) 4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim 3 ml ecetsavval készült oldatához keverés közben egy adagban 28 mg (0,45

mmol) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk. Az elegyet 16 óra hosszat keverjük, ezután egy adagban 28 mg nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá, majd a keverést további 48 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet 3 ml víz és 25 ml etil-acetát elegyéhez öntjük, majd 30 percig keverjük. A fázisokat szétválasztjuk, majd a vizes fázist 5x10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 15 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. HPLC művelettel tisztítást végezve 62 mg cím szerinti vegyülethez jutunk halványrózsaszín színű szilárd anyag formájában (68 %).

δ_H (CD₃OD) 1,57-1,77 (3H, m), 1,78-1,84 (1H, m), 1,90-2,09 (2H, m); 2,27-2,12 (2H, m); 2,87 (0,6H, m), 3,03 (0,4H, m), 3,58 (0,4H, m), 3,68 (0,6H, m), 6,25-6,32 (2H, m); 6,92 (0,6H, d), 6,99 (0,4H, d), m/z (ES⁻) 222 (M-H)⁻.

60. példa

Transz-4-[4-(metoxi-imino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol

18 mg (0,076 mmol) O-metil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim 1 ml ecetsavval készült oldatához egy adagban 25 mg (0,4 mmol) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, ezután 10 ml víz és 10 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist 10 ml etil-acetáttal ismét extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, etil-acetát/petroléter 2:3) 12 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (66 %). δ_H (CDCl₃): 1,13-1,26 (2H, m); 1,30-1,45 (2H, m); 1,80-1,89 (2H, m); 1,90-2,00 (2H, m); 2,68-2,78 (1H, m), 2,80-2,90



(1H, m), 3,49 (3H, s), 6,19 (1H, d); 6,24 (1H, dd), 6,86 (1H, d); m/z (ES⁺) 279 (MH+CH₃CN)⁺.

A leírásban említett szabadalmi leírásokat és bejelentéseket és egyéb közleményeket találmányunk vonatkozásában mind referenciaként tekintjük.

A találmányt nem korlátozzuk a fentiekben bemutatott speciális megoldásokra, amelyek kizárólag a találmány egyes aspektusainak szemléltetését szolgálják. Az ekvivalens módszerek és komponensek mind a találmány oltalmi körébe tartoznak. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti megoldás vonatkozásában különböző módosítások végezhetők a fenti leírással összhangban. Mindezen módosítások szintén az igénypontok oltalmi körébe tartoznak.



Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrűk 1 - 3 szubsztituenst hordozhatnak egymástól függetlenül az alábbiak közül választva: cianocsoport, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil-, 2 - 9 szénatomos heteroaril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; =O; =CHO-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos acil-, 1 - 6 szénatomos alkil-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-NH-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-CO-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-, ciano-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-(1-6 szénatomos alkil)-, trifluor-metil-, trifluor-metil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-amino-, (1-6 szénatomos acil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos acil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos)-acil-, amino-(1-6 szénatomos acil)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos acil)-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-(1-6 szénatomos acil)-, -CO₂-R²-, -(1-6 szénatomos alkil)-CO₂R², -C(O)N(R²)₂, (1-6 szénatomos alkil)-C(O)N(R²)₂, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, -NR²(OR²), -(1-6 szénatomos



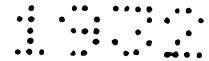
alkil)-NR²(OR²), -C(O)(NR²OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-C(O)(NR²OR²), -S(O)_mR², ahol mindegyik R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-, ahol R³ jelentése (1-6 szénatomos alkil)-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴R⁵N-C(O)-O-, R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N-, R⁴S(O)₂R⁵N(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, továbbá R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), vagy -(1-6 szénatomos alkil)-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), ahol R⁶ jelentése OR² vagy R², ahol R² jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilgyűrű aromás csoporttól eltérő;

azzal a feltétellel, hogy az R¹ helyén álló csoport legalább egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: R³C(O)O-, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, -NR²(OR²), R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N- vagy R⁴S(O)₂R⁵N(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R¹ helyében álló csoport szubsztituensként csak egy R²ON= csoportot hordoz, úgy R² jelentése hidrogénatomtól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹ jelentése 3- vagy 4-helyzetben szubsztituált ciklohexilcsoport vagy ciklohexenilcsoport vagy 3-helyzetben szubsztituált ciklopentilcsoport vagy ciklopentenilcsoport.



3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport monoszubsztituált.
4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport diszubsztituált.
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.
6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport legalább egy $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)-vagy $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.
7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport legalább egy $NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.
8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben az R^1 helyén álló csoport legalább egy $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N-(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.
9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben az R^1 helyén álló csoport legalább egy $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N-(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.
10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-, $-NR^2(OR^2)$, $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoport.



11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^2ON=$ vagy $R^4S(O)_2R^5N$.

12. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben az R^1 helyén álló csoport $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal van szubsztituálva.

13. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $R^2ON=CR^2(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal van szubsztituálva.

14. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva.

15. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.

16. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal van szubsztituálva.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 helyén álló csoport $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal van szubsztituálva.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a 2 - 9 szénatomos heterociklusos-alkil-szubsztituens (a) általános képlettel írható le, ahol a képletben

m értéke 0, 1 vagy 2 és

Z jelentése CH_2 , NR^2 , O, S, SO vagy SO_2 .



19. 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sója az alábbiak közül választva:

O-Benzil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

(±)-N-[3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;

(±)-O-metil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

(±)-O-benzil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim.

20. 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sója az alábbiak közül választva:

O-metil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

(±)-4-[3-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;

cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-1-butánszulfonamid;

transz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;

cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil)-4-(dimetil-amino)-

-benzoát;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-terc-butyl-benzoát;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-fluor-benzoát;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-trifluor-metil-benzoát;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metoxi-benzoát;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metil-benzoát;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-klór-benzoát;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-dimetil-benzoát;

transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-diklór-benzoát;

[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metil-propionát;

cisz/transz-4-[4-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;

transz-4-[4-(metoxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol.

21. Helyi kezelésre alkalmas gyógyászati készítmény a bőr színének halványítására vagy a humán bőr pigmentációjának csökkentésére,



ahol a készítmény gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot és hatóanyagként a bőr színének halványítására vagy pigmentáció csökkentésére elegendő mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazza, ahol a képletben

R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrűk 1 - 3 szubsztituenst hordozhatnak egymástól függetlenül az alábbiak közül választva: cianocsoport, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil-, 2 - 9 szénatomos heteroaril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; =O; =CHO-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos acil-, 1 - 6 szénatomos alkil-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-NH-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-CO-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-, ciano-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-(1-6 szénatomos alkil)-, trifluor-metil-, trifluor-metil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-amino-, (1-6 szénatomos acil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos acil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos)-acil-, amino-(1-6 szénatomos acil)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos acil)-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-(1-6 szénatomos acil)-, -CO₂-R²-, -(1-6 szénatomos alkil)-CO₂R², -C(O)N(R²)₂, (1-6 szénatomos alkil)-C(O)N(R²)₂, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, -NR²(OR²), -(1-6 szénatomos



alkil)-NR²(OR²), -C(O)(NR²OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-C(O)(NR²OR²), -S(O)_mR², ahol mindegyik R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-, ahol R³ jelentése (1-6 szénatomos alkil)-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴R⁵N-C(O)-O-, R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N-, R⁴S(O)₂R⁵N(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, továbbá R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), vagy -(1-6 szénatomos alkil)-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), ahol R⁶ jelentése OR² vagy R², ahol R² jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilgyűrű aromás csoporttól eltérő;

azzal a feltétellel, hogy az R¹ helyén álló csoport legalább egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: R³C(O)O-, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, -NR²(OR²), R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N- vagy R⁴S(O)₂R⁵N(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

22. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében R¹ jelentése 3- vagy 4-helyzetben szubsztituált ciklohexilcsoport vagy ciklohexenilcsoport vagy vagy 3-helyzetben szubsztituált ciklopentilcsoport vagy ciklopentenilcsoport.

23. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R¹ helyén álló csoport monoszubsztituált.

24. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R¹ helyén álló csoport diszubsztituált.



25. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyében álló csoport legalább egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-csoport.

26. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyében álló csoport legalább egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)- vagy $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-csoport.

27. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyében álló csoport legalább egy $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.

28. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyében álló csoport legalább egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N-(1-6$ szénatomos alkil)-csoport.

29. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyében álló csoport legalább egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N-(1-6$ szénatomos alkil)-csoport.

30. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-, $-NR^2(OR^2)$, $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2-(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoport.

31. A 30. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos



cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: $R^3C(O)O-$, $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^2ON=$ vagy $R^4S(O)_2R^5N$.

32. A 30. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyén álló csoport $R^3C(O)O-$ vagy $R^3C(O)O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal van szubsztituálva.

33. A 30. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $R^2ON=CR^2(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal van szubsztituálva.

34. A 30. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva.

35. A 30. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyén álló csoport $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.

36. A 30. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyén álló csoport: $R^4R^5NS(O)_2-$, $R^4R^5NS(O)_2(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal van szubsztituálva.

37. A 30. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében az R^1 helyén álló csoport $R^4S(O)_2R^5N-$ vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ -csoporttal van szubsztituálva.

38. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag képletében a 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil-szubsztituens (a) általános képletű, ahol a képletben

m értéke 0, 1 vagy 2 és

Z jelentése CH_2 , NR^2 , O, S, SO vagy SO_2 .

39. A 21. igénypont szerinti készítmény, amely hatóanyagként valamely alábbi vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazza:



4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
O-metil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
O-benzil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on-oxim;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-N-[3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
(±)-4-[3-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
(±)-O-metil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-O-benzil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklopentanon-oxim;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklopentanon-oxim.

40. A 21. igénypont szerinti készítmény, amely hatóanyagként valamely alábbi vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazza:

cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-1-butánszulfonamid;
transz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil)-4-(dimetil-amino)-
-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-terc-butyl-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-fluor-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-trifluor-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metoxi-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-klór-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-dimetil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-diklór-benzoát;
[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metil-propionát;



cisz/transz-4-[4-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;

transz-4-[4-(metoxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol.

41. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol az (I) általános képletű vegyület bőrszint halványító vagy pigmentációt csökkentő hatásos mennyisége a vegyület tirozinázt gátló hatásos mennyiségét jelenti.

42. Eljárás a humán bőr színének halványítására, vagy a humán bőr pigmentációjának csökkentésére, azzal jellemezve, hogy a kezelt humán személynek a bőrszint halványító vagy a bőr pigmentációt csökkentő, hatásos mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk, ahol a képletben

R¹ jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrűk 1 - 3 szubsztituenst hordozhatnak egymástól függetlenül az alábbiak közül választva: cianocsoport, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, 2 - 9 szénatomos heterociklusos-alkil-, 2 - 9 szénatomos heteroaril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; =O; =CHO-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos acil-, 1 - 6 szénatomos alkil-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-NH-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-CO-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-, ciano-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, nitro-(1-6 szénatomos alkil)-, trifluor-metil-, trifluor-metil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos acil)-amino-, (1-6 szénatomos acil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos acil)-amino-, amino-(1-6

szénatomos)-acil-, amino-(1-6 szénatomos acil)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos acil)-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-(1-6 szénatomos acil)-, -CO₂-R²-, -(1-6 szénatomos alkil)-CO₂R², -C(O)N(R²)₂, (1-6 szénatomos alkil)-C(O)N(R²)₂, R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)-, R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-, -NR²(OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-NR²(OR²), -C(O)(NR²OR²), -(1-6 szénatomos alkil)-C(O)(NR²OR²), -S(O)_mR², ahol mindegyik R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-, ahol R³ jelentése (1-6 szénatomos alkil)-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴R⁵N-C(O)-O-, R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N-, R⁴S(O)₂R⁵N(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, továbbá R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), vagy -(1-6 szénatomos alkil)-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), ahol R⁶ jelentése OR² vagy R², ahol R² jelentése a fentiekben megadottal azonos;

azzal a feltétellel, hogy a cikloalkenilgyűrű aromás csoporttól eltérő; továbbá

azzal a feltétellel, hogy amennyiben R¹ jelentése 5 - 8 szénatomos cikloalkilgyűrű vagy R¹ jelentése (b) általános képletű 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amelyben n értéke 0, 1, 2 vagy 3, ahol az 5 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport szubsztituálva van hidroxil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, -OC(O)-(1-6 szénatomos alkil)-, -OC(O)aril-(1-6 szénatomos alkil)-, -OC(O)-fenil-csoporttal, halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, -SH, -S(1-6 szénatomos

alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-S-, -NH₂, -NH-(1-6 szénatomos alkil)- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-NH-csoporttal, úgy az 5 - 8 szénatomos cikloalkilgyűrű vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilgyűrű di- vagy triszubsztituált kell legyen.

43. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R¹ jelentése 3- vagy 4-helyzetben szubsztituált ciklohexilcsoport vagy ciklohexenilcsoport vagy 3-helyzetben szubsztituált ciklopentilcsoport vagy ciklopentenilcsoport.

44. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R¹ helyében álló csoport monoszubsztituált.

45. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R¹ helyében álló csoport diszubsztituált.

46. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R¹ helyében álló csoport legalább egy R³C(O)O- vagy R³C(O)O-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

47. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R¹ helyében álló csoport legalább egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: R²ON=, R²ON=(1-6 szénatomos alkil)- vagy R²ON=CR²(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

48. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R¹ helyében álló csoport legalább egy -NR²(OR²) csoporttal van szubsztituálva.

49. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R¹ helyében álló csoport legalább egy alábbi csoporttal van szubsztituálva: R⁴R⁵NS(O)₂-, R⁴R⁵NS(O)₂-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁴S(O)₂R⁵N- vagy R⁴S(O)₂R⁵N-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.



50. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 helyében álló csoport legalább egy $R^4S(O)_2R^5N$ - vagy $R^4S(O)_2R^5N$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva:.

51. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilgyűrű egy $R^3C(O)O$ -, $R^3C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-, $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)-, $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-, $-NR^2(OR^2)$, $R^4R^5NS(O)_2$ -, $R^4R^5NS(O)_2$ -(1-6 szénatomos alkil)-, $R^4S(O)_2R^5N$ - vagy $R^4S(O)_2R^5N(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva,

52. Az 51. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése olyan 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, ahol ezen cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport egy $R^3C(O)O$ -, $R^3C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-, $R^2ON=$ vagy $R^4S(O)_2R^5N$ -csoporttal van szubsztituálva.

53. Az 51. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 helyén álló csoport $R^3C(O)$ - vagy $R^3C(O)O$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

54. Az 51. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$, $R^2ON=(1-6$ szénatomos alkil)- vagy $R^2ON=CR^2(1-6$ szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

55. Az 51. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 helyén álló csoport $R^2ON=$ csoporttal van szubsztituálva.

56. Az 51. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 helyén álló csoport $-NR^2(OR^2)$ csoporttal van szubsztituálva.

57. Az 51. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 helyén álló csoport $R^4R^5NS(O)_2$ -, $R^4R^5NS(O)_2$ -(1-6 szénatomos al-

kil)-, $R^4S(O)_2R^5N$ - vagy $R^4S(O)_2R^5N$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

58. Az 51. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 helyén álló csoport $R^4S(O)_2R^5N$ - vagy $R^4S(O)_2R^5N$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva.

59. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 2 - 9 szénatomos heterociklusos alkil szubsztituens (a) általános képletű, ahol a képletben

m értéke 0, 1 vagy 2 és

Z jelentése CH_2 , NR^2 , O, S, SO vagy SO_2 .

60. A 46. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése (b) általános képletű csoport, amely az 1. igénypont szerint lehet szubsztituálva, ahol a képletben

n értéke 0, 1 vagy 2, és

a szaggatott vonal jelentése ezen helyzetben adott esetben jelenlévő kettőskötés.

61. A 60. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^1 helyén álló csoport $=O$, $=NOH$, CO_2OH vagy (c) képletű csoporttal vagy ezek kombinációjával van szubsztituálva.

62. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy valamely alábbi vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk:

4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon;

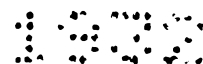
4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

O-metil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

O-benzil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;

3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on;

(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon;



3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklohexen-1-on-oxim;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-4-[3-(1-piperazinil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
(±)-N-[3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
(±)-4-[3-(hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
(±)-4-[3-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
cisz/transz-4-[4-(hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
cisz/transz-4-(4-hidroxi-4-metil-ciklohexil)-1,3-benzoldiol;
(±)-O-metil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-metil-ciklohexanol;
(±)-O-benzil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexanon-oxim;
3-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-ciklopentenon-oxim;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklopentanon;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklopentanon-oxim.

63. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy valamely alábbi vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk:

4-(2,4-dihidroxi-fenil)-3-ciklohexen-1-on;
cisz/transz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid;
cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-1-butánszulfonamid;
transz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
cisz-N-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metánszulfonamid;
4-[4-(4-hidroxi-fenil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
cisz/transz-metil-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetát;
transz-metil-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetát;
cisz-metil-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetát;
transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav;
cisz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav;

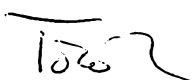
cisz/transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-ecetsav;
cisz/transz-[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetonitril;
cisz/transz-4-[4-(2-amino-etil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
(±)-4-(3,3-difluor-ciklohexil)-1,3-benzoldiol;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexánkarboxamid;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-N-hidroxi-ciklohexánkarboxamid;
(±)-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-N-etil-ciklohexánkarboxamid;
(±)-4-[3-hidroxi-3-(hidroxi-metil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
(±)-N-[3-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-acetamid;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil)-4-(dimetil-amino)-
-benzoát;
cisz/transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexánkarbonsav;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-etil-karbamát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-ciklohexilkarbamát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-terc-butyl-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-fluor-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-trifluor-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metoxi-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-metil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-4-klór-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-dimetil-benzoát;
transz-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil-3,4-diklór-benzoát;
transz-4-[4-(fenil-szulfanil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
transz-4-[4-(fenil-szulfonil)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
[4-(2,4-dihidroxi-fenil)-ciklohexil]-metil-propionát;
etil-4-(2,4-dihidroxi-fenil)-1-hidroxi-ciklohexánkarboxilát;
cisz/transz-4-[4-(hidroxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol;
transz-4-[4-(metoxi-amino)-ciklohexil]-1,3-benzoldiol.

64. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület bőrszint halványító vagy pigmentációt csökkentő hatásos mennyisége a vegyület tirozináz-gátló hatásos mennyiségét jelenti.

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

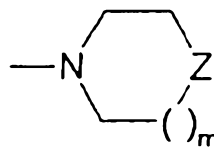
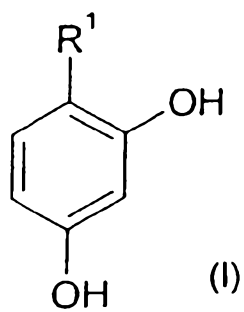
Védjegy Iroda Kft.


dr. Török Ferenc

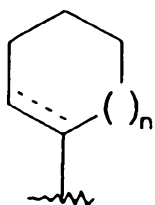
szabadalmi ügyvivő

Goldal rapzal
2002.04.26
PK

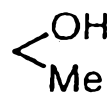
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY ^{1/9}



(a)

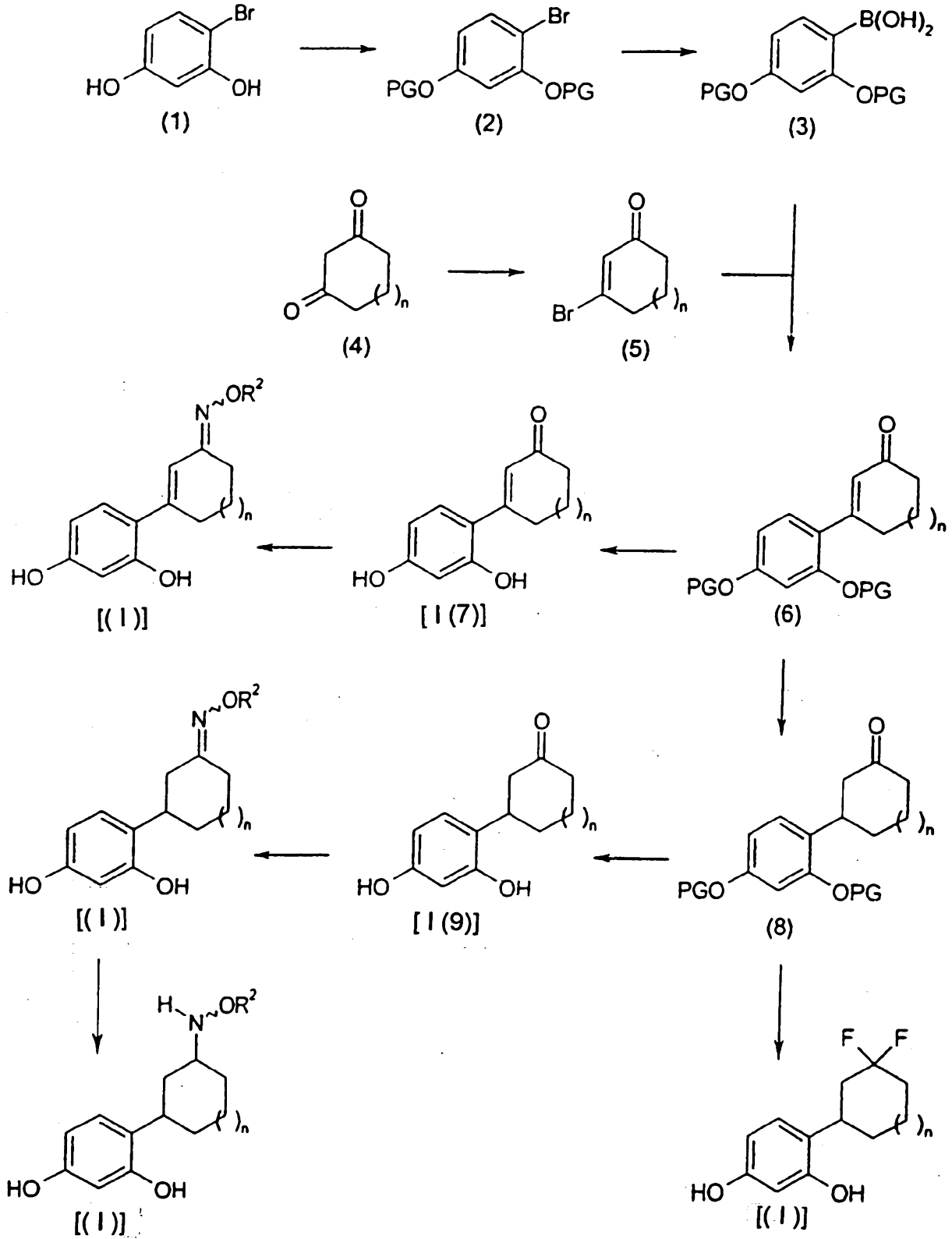


(b)

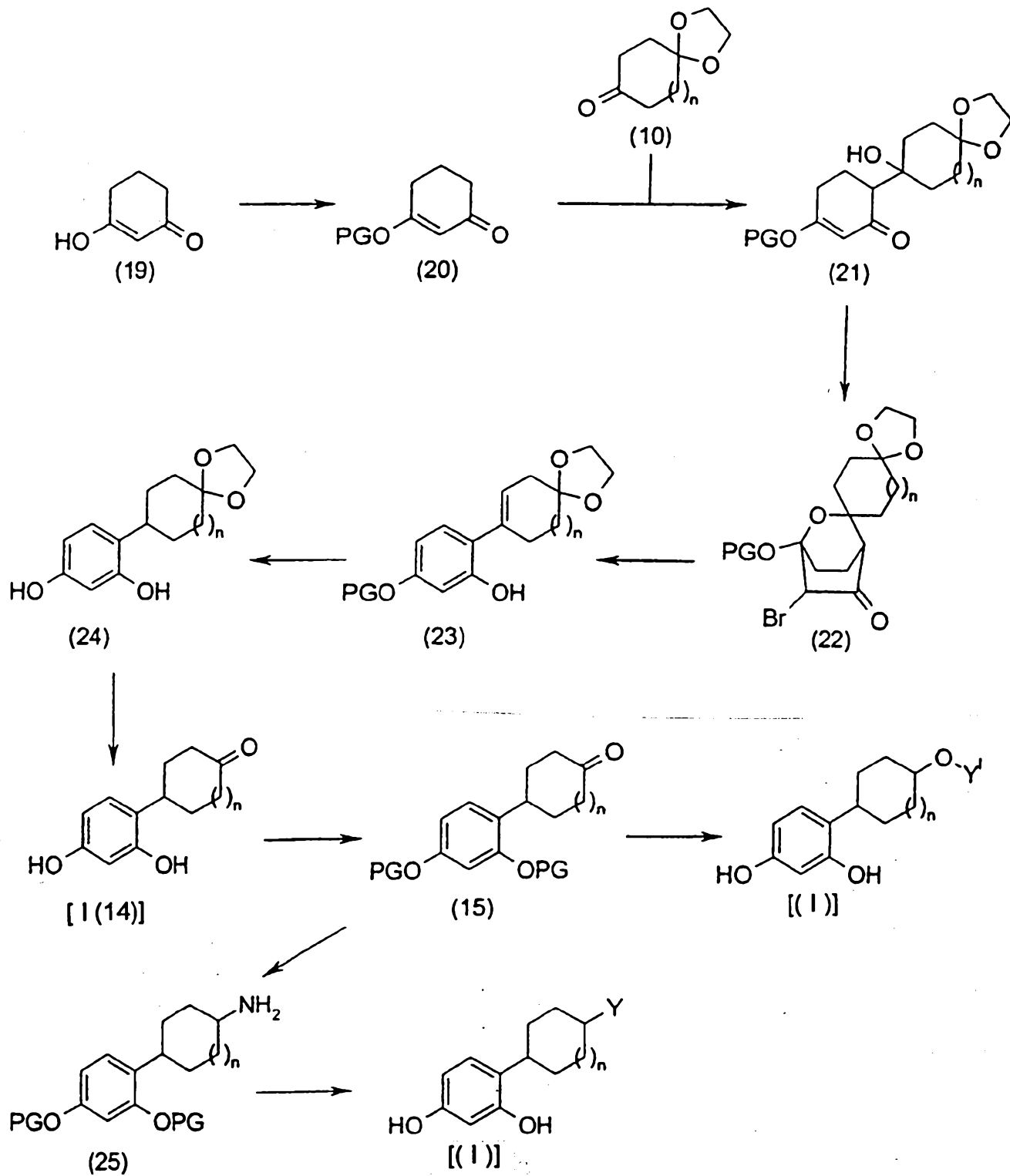


(c)

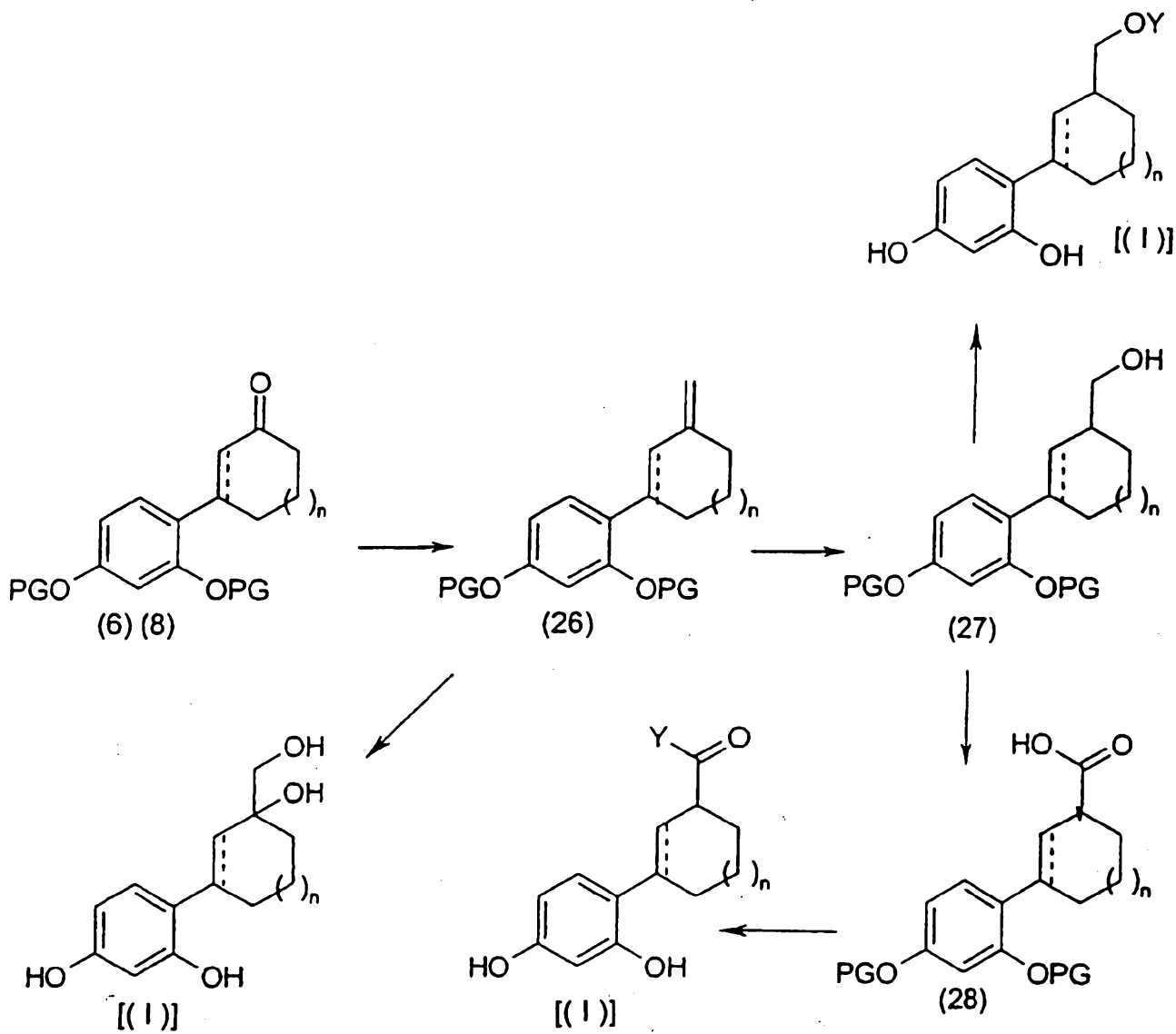
1. reakcióvázlat



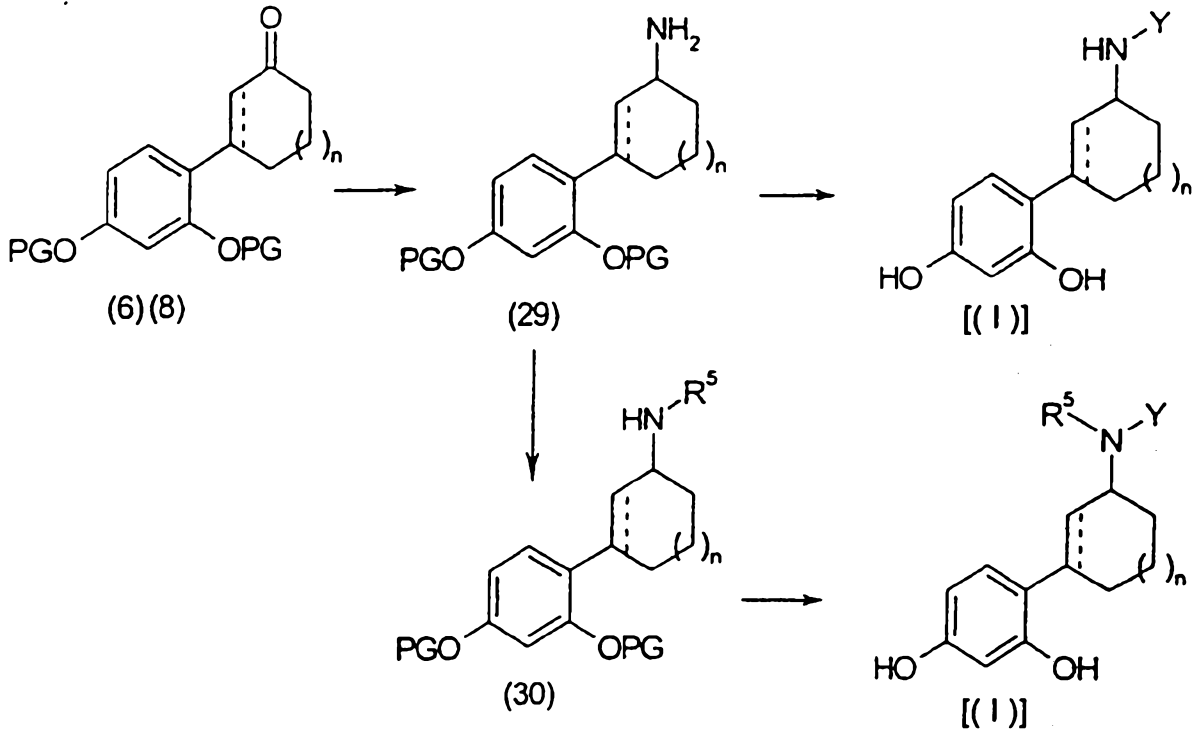
3. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



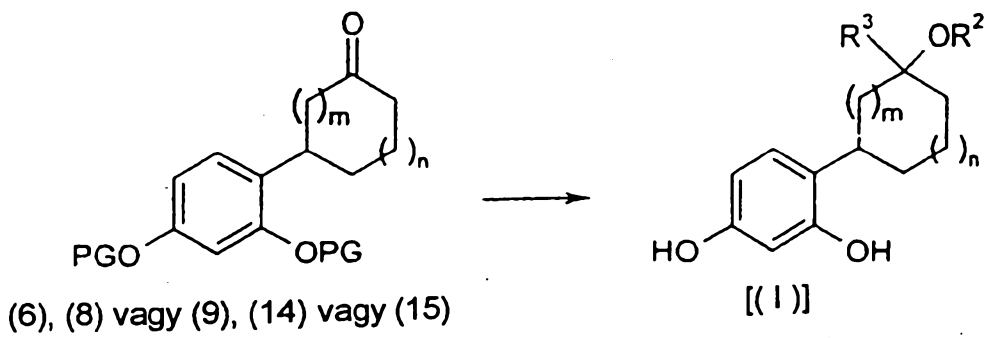
4. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



5. reakcióvázlat

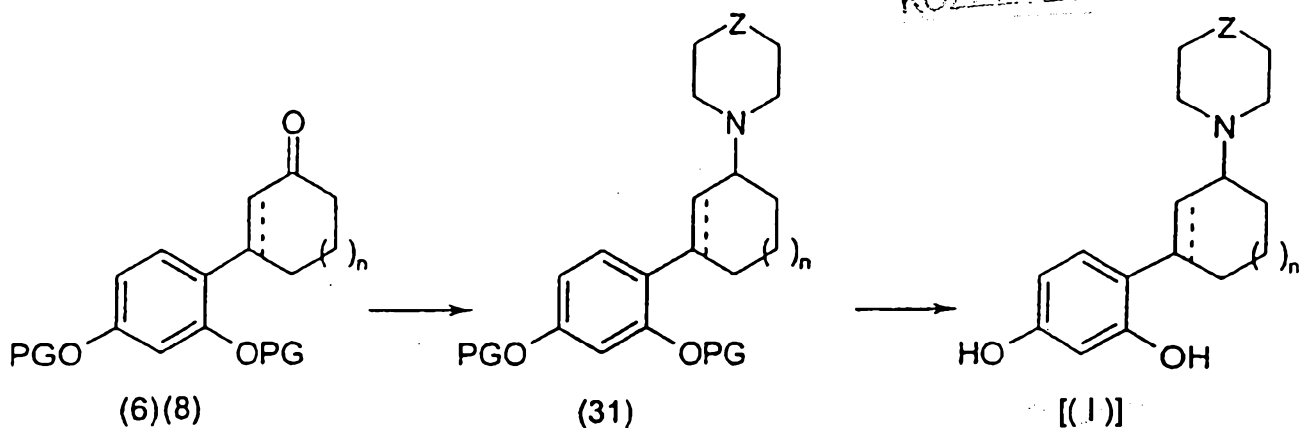


6. reakcióvázlat

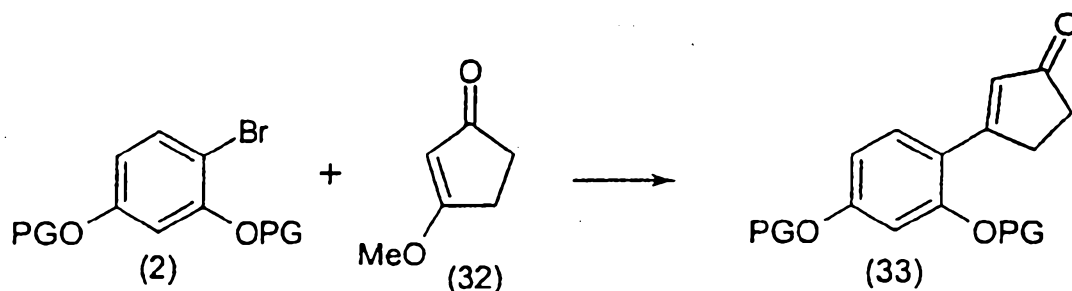


7. reakcióvázlat

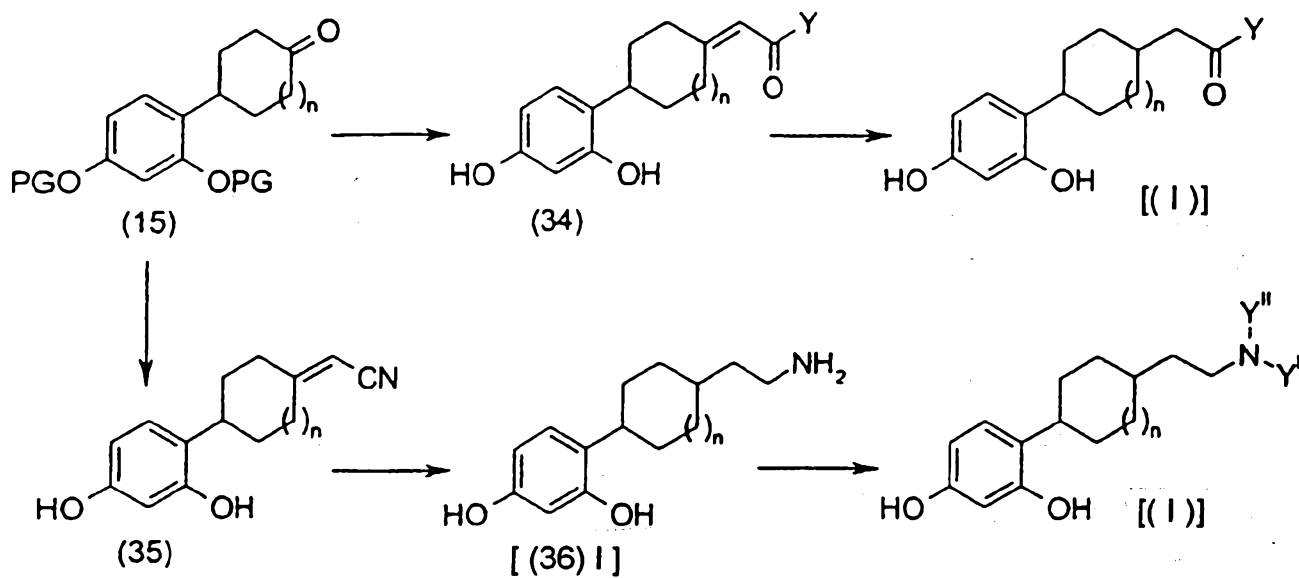
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



8. reakcióvázlat

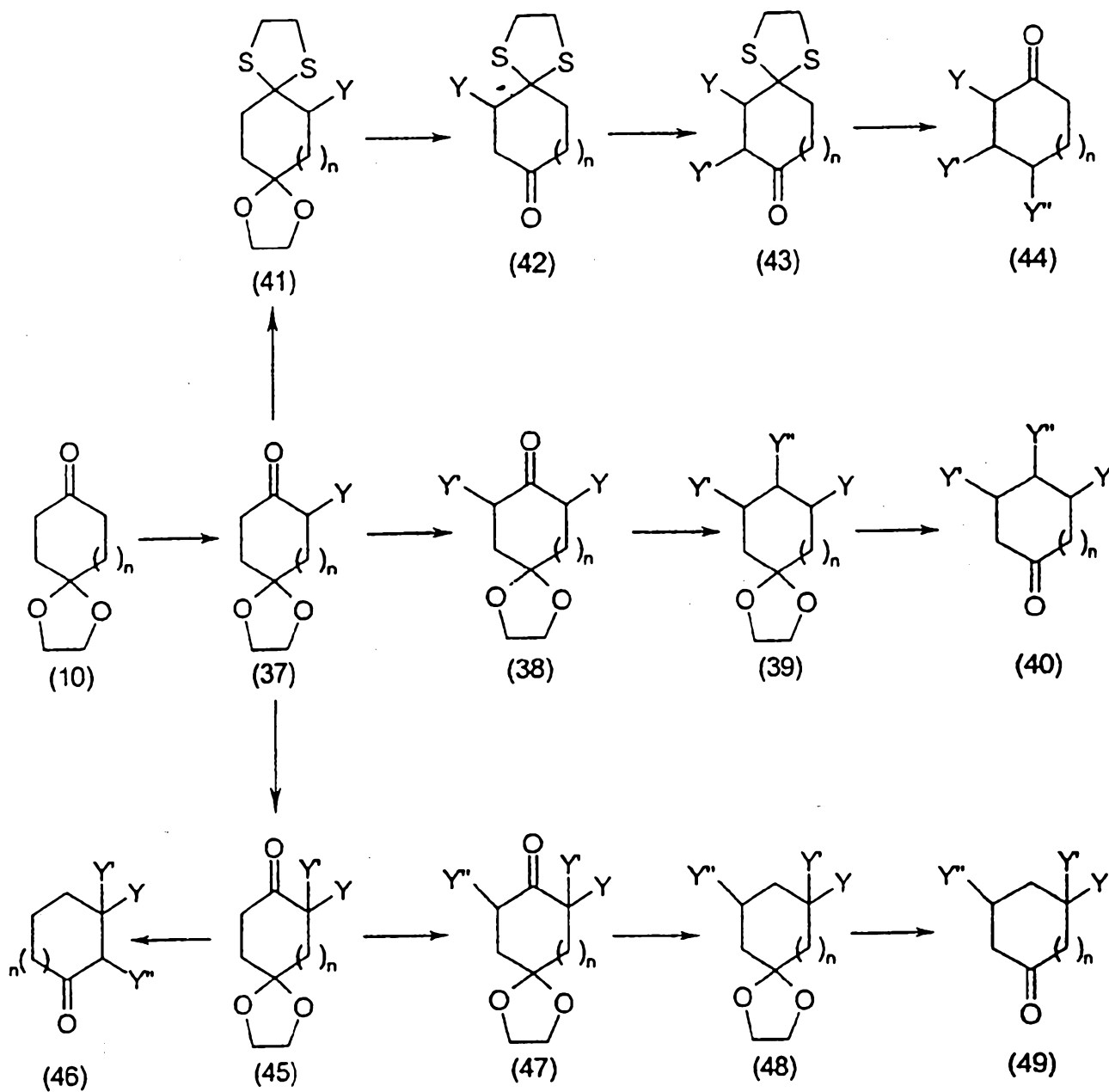


9. reakcióvázlat



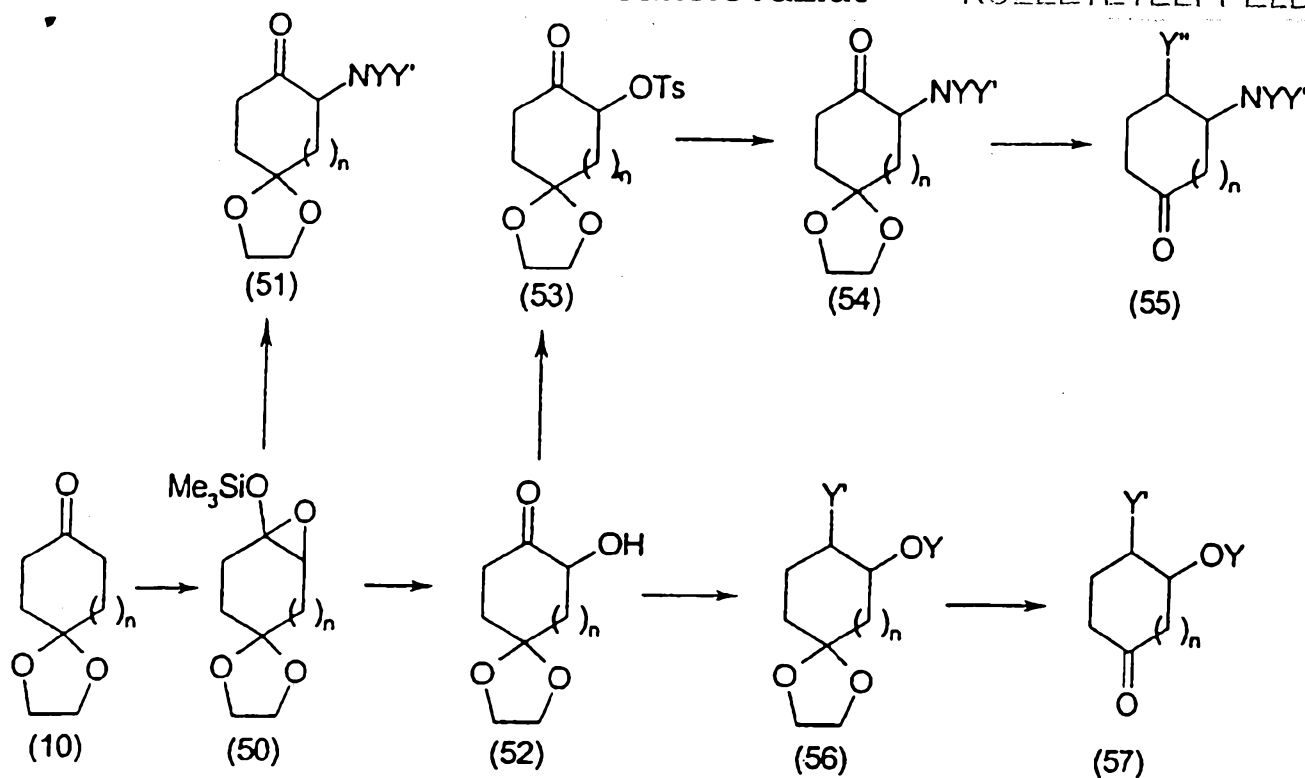
10. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



11. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



12. reakcióvázlat

