



HU000228457B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **228 457**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 99 01590**(22) A bejelentés napja: **1997. 01. 10.**(40) A közzététel napja: **1999. 08. 30.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 03. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 403/12** (2006.01)**A61K 315/05** (2006.01)**C07D 213/73** (2006.01)**C07D 243/08** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**C07D 403/14** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 97/00106

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9725324

(30) Elsőbbségi adatok:

196 00 934.0**1996. 01. 12.****DE**

(73) Jogosult(ak):

Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden (DE)

(72) Feltalálók(k):

dr. Unger, Liliane, Ludwigshafen/Rhein (DE)**dr. Teschendorf, Hans-Jürgen, Dudenhofen (DE)****dr. Treiber, Hans-Jörg, Brühl (DE)****dr. Wicke, Karsten, Altrip (DE)****Blank, Stefan, Ludwigshafen/Rhein (DE)****Starck, Dorothea, Ludwigshafen/Rhein (DE)**

(74) Képviselő:

Ráthonyi Zoltán, S.B.G. & K. Szabadalmi**Ügyvivői Iroda, Budapest**(54) **Szubsztituált aza- és diaza-cikloheptán- és -ciklooktán-származékok, alkalmazásuk és ezeket tartalmazó
gyógyászati készítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát (I) általános képletű, a dopamin-D₃-receptorokkal szemben nagy és szelektív affinitást mutató, a D₃-receptorok ligandumaival befolyásolható betegségek kezelésében hasznosítható szubsztituált aza- és diaza-cikloheptán- vagy -ciklooktán-származékok — ahol

Ar¹ adott esetben szubsztituált benzoil-amino-, benzo[b]tenoil-amino- vagy 5-6-tagú heterociklusos csoport;

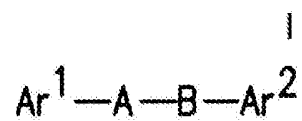
R¹ hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R² ugyanaz, mint R¹, továbbá -COR¹ vagy -CO₂R¹ általános képletű csoport;

A adott esetben a láncban oxigén- vagy kénatomot vagy -NR¹- általános képletű csoportot tartalmazó alkilén-csoport;

B 7- vagy 8-tagú, egy vagy 1,4- vagy 1,5-helyzetben két nitrogénatomot és adott esetben kettős kötést tartalmazó, kétértékű ciklusos csoport; és

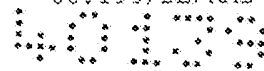
Ar² adott esetben szubsztituált és/vagy egy karbociklussal kondenzált fenil-, piridil-, pirimidinil- vagy triazinilcsoport, azzal a fenntartással, hogy Ar² eltérő két hidroxicsoporthal szubsztituált pirimidinilcsoporttól — és alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.



P99 0 1590

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvédi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

66.190/BE/RA2



MEGADÁS ALAPJÁN
SZOLGÁLTATÁS SZÁRMAZÉKOK,
SZOLGÁLTATÁS VÁLTOZAT

**Szubsztituált aza- és diaza-cikloheptán- és -ciklooktán-származékok,
alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

B

A találmány tárgyát új szubsztituált aza- és diaza-cikloheptán- és -ciklooktán-származékok és ilyen vegyületek alkalmazása képezik. Az említett új vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek, és különösen alkalmasak olyan betegségek kezelésére, amelyek dopamin D_3 -ligandumokra reagálnak.

Egyes, a bevezetőben megadott típusú vegyületek, amelyeknek van valamiféle fiziológiás hatásuk, már régóta ismertek. Így a DE 21 39 082 és DE 22 58 561 számú szabadalmi iratokban olyan, az (A) és (B) általános képletekkel ábrázolható, bázisos szubsztituenseket hordozó pirimidin- és pirimidinon-származékokat hoztak nyilvánosságra, amelyek vérnyomáscsökkentő gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók. Az (A) általános képletben X jelentése többek között kénatom, A jelentése 1-6 szénatomos alkilénecsoport, R^1 , R^2 , R^3 és Z pedig különféle szubsztituenseket jelentenek. A (B) általános képletben X és Y jelentése oxigén- vagy kénatom, A jelentése 2-6 szénatomos alkilénecsoport, és W vinilénecsoportot, R és Z pedig különféle szubsztituenseket jelent.

A EP-A-361 271 számú szabadalmi iratból ismertek a (C) általános képletű piridil- és pirimidinil-származékok, amelyek képletében R^1 jelentése halogén- vagy hidrogénatom, R^2 jelentése halogénatom, R^3 és R^4 jelentése, amely lehet azonos vagy különböző, hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, n értéke 2 vagy 3, és A jelentése adott esetben szubsztituált 2-pirimidinil-, illetve 2- vagy 3-piridilcsoport.

Ezek a vegyületek mentális zavarok kezelésére alkalmazhatók.

Az EP-A-454 498 számú szabadalmi iratban nyilvánosságra ho-

zott vegyületek a (D) általános képlettel ábrázolhatók, amelyben A jelentése többek között $-(CH_2)_m-$ vagy $-B-(CH_2)_k-$ általános képletű csoport, ahol B jelenthet oxigén- vagy kénatomot, szubsztituált vagy szubsztituálatlan iminocsoportot, $-CO-NH-$ vagy $-COO-$ képletű csoportot, R^1 és R^2 együttesen többek között egy alkilén-láncot képezhetnek, R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, X^1 , X^2 és X^3 jelentése pedig különféle szubsztituensek közül kerülhet ki. Ezek a vegyületek szívritmuszavarok kezelésére alkalmazhatók.

Ugyancsak szívritmuszavarok kezelésére alkalmas, szerkezeti-
leg hasonló vegyületeket írnak le az EP-A-452 107 és EP-A-369 627
számú szabadalmi iratokban.

A fentiekén kívül még a BE-A-628 766 számú szabadalmi iratot
kell megemlítenünk, amelyben az (E) általános képletű vegyülete-
ket — a képletben X jelentése halogénatom vagy rövid szénláncú
alkilcsoport, T jelentése piperazindiil-, metil-piperazindiil-,
homopiperazindiil- vagy metil-homopiperazindiil-csoport, Z je-
lentése alkilén- vagy alkeniléncsoport, A jelentése oxigén- vagy
kénatom, és Y jelentése adott esetben halogénatommal szubsztit-
uált naftilcsoport, valamint mono-, di- vagy triszubsztituált
fenilcsoport — mint a schistosomiasis kezelésére alkalmas ható-
anyagokat hozták nyilvánosságra.

Az idegsejtek a működésükhöz szükséges információkat többek
között a G-proteinhez kapcsolódó receptorokon keresztül kapják.
Számos olyan hatóanyagot ismerünk, amelyek hatásukat ezeknek a
receptoroknak a közreműködésével fejtik ki, és ezeknek a ható-
anyagoknak egyike a dopamin.

A dopamin jelenléte és neurotranszmitter szerepe bizonyos fi-
ziológias folyamatokban ma már több oldalról is megerősítést

nyert. A dopaminra reagáló sejtekről tudjuk, hogy ezek kapcsolatba hozhatók a szkizofrénia és a Parkinson-betegség kialakulásával, következésképpen ezek és még más betegségek is kezelhetők olyan hatóanyagokkal, amelyek a dopamin-receptorokkal kölcsönhatásra lépnek.

1990-ig a dopamin-receptoroknak két, farmakológiailag világosan megkülönböztethető altípusát ismerték, ezeket nevezik D_1 - és D_2 -receptornak.

Legújabban fedezték fel a dopamin-receptorok harmadik altípusát, amely a D_3 -receptor nevet kapta, és amelyről úgy gondolják, hogy az antipszichotikumok egyes hatásainak közvetítésében játszik szerepet (J.C. Schwartz et al.: The Dopamine D_3 Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed., Raven Press, New York 1992, 135-144. old.).

D_3 -receptorok főleg a limbikus rendszerben fejeződnek ki. Ezért feltételezik, hogy a szelektív D_3 -antagonisták valószínűleg rendelkeznek a D_2 -antagonisták antipszichotikus tulajdonságaival, de nem mutatják azok neurológiai mellékhatásait [P. Sokoloff et al.: Localization and Function of the D_3 Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **42**(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al.: Molecular Cloning and Characterization of Novel Dopamine Receptor (D_3) as a Target for Neuroleptics, *Nature* **347**, 146 (1990)].

P.J. Murray és munkatársai [lásd *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **5**, 219-222 (1995)] a dopamin D_3 -receptorokkal szemben nagyobb affinitást és szelektivitást mutató vegyületekként írták le az (F) általános képletű aril-piperazinokat, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport, és X jelentése brómatom, 4-acetil-fenil-, 4-(metil-szulfonil)-fenil- vagy 4-amino-fenilcsoport.

Meglepő módon azt találtuk, hogy bizonyos aza- és diaza-

-cikloheptán- és -ciklooktán-származékoknak a dopamin D_3 -receptorokhoz nagy, ezzel szemben a D_2 -receptorokhoz kicsi az affinitásuk. Ezek szelektív D_3 -ligandumoknak tekinthetők.

A találmány tehát az (I) általános képletű vegyületekre és fiziológiásan elviselhető savakkal képzett sóikra vonatkozik, amelyek képletében és a szubsztituenseket leíró általános képletekben Ar^1 jelentése (a) képletű benzoil-amino-csoport vagy (a') képletű benzo[b]tenoil-amino-csoport vagy 5- vagy 6-tagú, egymástól függetlenül az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választható 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmazó, heteroaromás csoport, amely csoportok adott esetben 1, 2, 3 vagy 4, az $-OR^1$ általános képletű csoport, adott esetben hidroxicsoporttal, 1-8 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatomok, cianocsoport, $-CO_2R^1$ általános képletű csoport, nitrocsoport, $-NR^1R^2$ vagy $-SR^1$ általános képletű csoport, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, formil-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-, fenil-, amino-, nitro- vagy cianocsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenoxicsoport, 1-6 szénatomos alkanoilcsoport vagy benzoilcsoport közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy fenilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése azonos az R^1 jelentéseként megadottakkal, továbbá $-COR^1$ vagy $-CO_2R^1$ általános képletű csoport;

- A jelentése 3-15 szénatomos alkilénecsoporth, amikor Ar^1 jelentése benzoil-amino-csoport, vagy 4-15 szénatomos alkilénecsoporth vagy olyan 3-15 szénatomos alkilénecsoporth, amely legalább egy Z szimbólummal jelölt csoportot (Z az oxigénatom, kénatom, $-NR^1$ - általános képletű csoport — amelyben R^1 jelentése a fentebb megadott — és egy kettős kötés vagy egy hármas kötés közül kiválasztott) foglal magában, amikor Ar^1 jelentése 5- vagy 6-tagú heteroaromás csoport;
- B jelentése 7- vagy 8-tagú, 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó, telített gyűrűs vegyületből származtatható, kétértékű csoport, amelyben a nitrogénatomok 1,4- vagy 1,5-helyzetűek, és a gyűrűhöz 1-helyzetben az A szimbólumnak megfelelő csoport, 4- vagy 5-helyzetben pedig az Ar^2 szimbólummal jelölt csoport kapcsolódik, azonfelül a gyűrűben adott esetben kettős kötés is lehet, amely monoaza-vegyület esetében 3- vagy 4-helyzetű, és 1,4-diaza-vegyület esetében 6-helyzetű; és
- Ar^2 jelentése fenil-, piridil-, pirimidinil- vagy triazinil-csoport, amelyek adott esetben 1, 2, 3 vagy 4, az $-OR^1$ általános képletű csoportok, 1-8 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, (1-8 szénatomos alkoxi)- (1-8 szénatomos alkil)- vagy halogénezett 1-8 szénatomos alkilcsoportok, halogénatomok, ciano-, nitrocsoport, $-CO_2R^1$, $-SO_2R^1$, $-NR^1R^2$, $-SO_2NR^1R^2$ vagy $-SR^1$ általános képletű csoportok (amelyekben R^1 és R^2 jelentése az előbbieken megadottakkal azonos), 5- vagy 6-tagú karbociklusos, aromás vagy nemaromás csoportok, 5- vagy 6-tagú aromás vagy nemaromás, az oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül választható 1-3 heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportok — ahol a karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű adott esetben 1-8

szénatomos alkil-, fenil- vagy fenoxicsoporttal, halogén-atommal, 1-8 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy trifluor-metilcsoporttal szubsztituált — közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak, és az Ar^2 jelentésének megfelelő csoport adott esetben egy, az előbbieken meghatározott típusú karbociklusos gyűrűvel is lehet kondenzálva, de Ar^2 mindenképpen 2 hidroxicsoporttal szubsztituált pirimidinilcsoporttól eltérő jelentésű.

A találmány szerinti vegyületek szelektív dopamin D_2 -receptor ligandumok, amelyek hatásukat regioszelektíven a limbikus rendszerben fejtik ki, és mivel a D_2 -receptorokhoz kicsi az affinitásuk, kevesebb a mellékhatásuk, mint a klasszikus neuroleptikumoknak, amelyek D_2 -receptor antagonisták. A találmány szerinti vegyületek ennél fogva dopamin D_2 -receptor agonistákkal vagy antagonistákkal befolyásolható betegségek, például a központi idegrendszer betegségei, de különösen a szkizofrénia, a depresszió, valamint neurózisok és pszichózisok kezelésére alkalmazhatók.

A találmány ismertetése során használt különböző szakkifejezések pontos értelmezése az alábbiakban megadott:

Az 1-8 szénatomos alkilcsoport (más csoportokban így alkoxi-, alkil-amino- vagy hasonló csoportokban is) értelmezésünk szerint 1-8, előnyösen 1-6, de kiváltképpen 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogénekből származtatható csoport. Az 1-8 szénatomos alkilcsoport egy vagy több, a hidroxil- és 1-8 szénatomos alkoxicsoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhat.

Az 1-8 szénatomos alkilcsoportokra példák a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- és terc-butil-csoport és hasonló.

A 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot jelenthet.

Az alkiléncsoport egyenes vagy elágazó láncú, előnyösen 4-15, de különösen előnyösen 4-10 szénatomos, illetve olyan esetben, amikor az alkiléncsoportban megtalálható legalább egy, a korábban említett Z szimbólumnak megfelelő csoport, 3-15 vagy különösen előnyösen 3-10 szénatomos szénhidrogénből származtatható kétértékű csoport.

Az alkiléncsoportok adott esetben legalább egy, az A szimbólum jelentésénél megadott Z szimbólumnak megfelelő csoportot tartalmazhatnak. Ez — éppúgy, mint az említett kettős vagy hármas kötés is — az alkilénláncban bárhol, vagy az A csoportban az (Ar^1 csoporttól számított) 1- vagy 2-helyzetben lehet. Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A jelentése $-Z-(3-6 \text{ szénatomos alkilén})-$, kiváltképpen $-Z-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-Z-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-Z-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-Z-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-Z-CH_2-C(=CH_2)-CH_2-$ vagy $-Z-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ vagy $-Z-(\text{lineáris } 7-10 \text{ szénatomos alkilén})-$ általános képletű csoport. Olyan esetben, amikor Ar^1 adott esetben szubsztituált pirimidinil- vagy triazolil-csoportot jelent, A jelentése különösen előnyösen egy $-Z-(3-6 \text{ szénatomos alkilén})-$ csoport, és olyan esetben, amikor Ar^1 jelentése adott esetben szubsztituált tiadiazolil-csoport, A jelentése különösen előnyösen egy $-Z-(\text{lineáris } 7-10 \text{ szénatomos alkilén})-$ csoport. Ezekben az általános képletekben Z jelentése metiléncsoport ($-CH_2-$) is lehet, és előnyös jelentése metiléncsoport vagy oxigénatom, és különösen előnyösen kénatom.

A halogénatom fluor-, klór-, bróm vagy jódatomot jelent.

A halogénezett 1-8 szénatomos alkilcsoport egy vagy több,

különösen 1, 2 vagy 3 halogénatomot — ezek lehetnek azonos vagy különböző szénatomokon, előnyösen α - vagy ω -helyzetben — hordozó alkilcsoport. Különösen előnyös a trifluor-metil-, difluor-metil-, difluor-klór-metil- és fluor-metilcsoport.

Az (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, kiváltképpen acetilcsoport.

Olyan esetben, amikor az Ar^1 szimbólumnak megfelelő csoport szubsztituált, a szubsztituens kapcsolódhat a nitrogénatomhoz is.

Előnyösen Ar^1 jelentése (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) vagy (n) általános képletű csoport — amely képletekben

R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom vagy az Ar^1 meghatározásánál szubsztituensként felsorolt csoportok valamelyike,

R^7 jelentése az előbbieken R^2 jelentéseként megadottak közül kerülhet ki, és

X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport ($=CH-$).

Olyan esetben, amikor a benzoil-amino-csoport szubsztituált, a szubsztituensek előnyösen meta- vagy para-helyzetben vannak.

Különösen előnyösen Ar^1 jelentése (c), (c), (d), (p), (g), (l), (m) vagy (n) általános képletű csoport, amelyekben R^3 , R^4 , R^5 , R^7 és X jelentése a fentebb megadott, és kiváltképpen előnyösen Ar^1 jelentése (d), (l), (m), (n), (o) és (p') általános képletű csoport — amelyekben R^3 , R^4 , R^5 , R^7 és X itt is a korábban meghatározott jelentésűek. Előnyösen R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^1$, $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, halogénatom, fenoxi-, ciano-csoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkil-, formil-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport vagy $-COOR^1$ általános képletű csoport; R^1

és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport; R^7 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport; és X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport ($=CH-$).

Előnyösen R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-SR^1$ általános képletű csoport, adott esetben 1-8 szénatomos alkil-, formil-, (1-8 szénatomos alkil)-karbonil-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport és halogénatom, ahol R^1 és R^2 jelentése az előbbieken meghatározott.

A találmány egy előnyös kiviteli formájában R^3 , R^4 , R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^1$, $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, adott esetben 1-8 szénatomos alkil-, formil-, (1-8 szénatomos alkil)-karbonil-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport és halogénatom közül kiválasztott, ahol R^1 és R^2 jelentése az előbbieken meghatározott, R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, és X jelentése nitrogénatom.

A találmány egy további előnyös kiviteli alakjában Ar^1 jelentése adott esetben hidroxil-, 1-8 szénatomos alkil- vagy benzil-oxi-csoporttal szubsztituált pirimidinilcsoport.

A találmány egy még további előnyös kiviteli formájában Ar^1 jelentése (1) általános képletű csoport, amelyben R^3 jelentése $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, ahol R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport, és R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport.

A találmány egy további előnyös kiviteli alakjában Ar^1 jelentése adott esetben $-NR^1R^2$ általános képletű csoporttal szubsztitu-

tuált tiadiazolil-csoport, ahol R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport.

A találmány egy még további előnyös kiviteli formájában Ar^1 jelentése (b') vagy (p'') általános képletű csoport, amelyben R^3 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy halogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport.

A találmány egy további előnyös kiviteli formájában A jelentése $-Z-(3-6 \text{ szénatomos alkilén})-$, különösen $-Z-CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH=CHCH_2-$, $-Z-CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$, $-Z-CH_2C(=CH_2)CH_2-$, $-Z-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ általános képletű csoport vagy egy egyenesláncú $-Z-(7-10 \text{ szénatomos alkilén})-$ általános képletű csoport, ahol Z az Ar^1 csoporthoz kapcsolódik, és jelentése metiléncsoport $(-CH_2-)$, oxigén- vagy kénatom.

A B szimbólummal jelölt kétértékű csoport jelentése előnyösen 1,4-diaza-cikloheptán-1,4-diil-, 1-aza-3-cikloheptán-1,4-diil-, 1,4-diaza-ciklooktán-1,4-diil-, 1,5-diaza-ciklooktán-1,5-diil-, 1-aza-4-cikloheptán-1,4-diil-, 1-aza-3-ciklooktán-1,4-diil-, 1-aza-4-ciklooktán-1,4-diil- vagy 1-aza-4-ciklooktán-1,5-diil-csoport.

Az Ar^2 jelentésének megfelelő csoportok 1, 2, 3 vagy 4, előnyösen 1 vagy 2 szubsztituenszt hordozhatnak, amelyek elsősorban meta- és/vagy para-helyzetűek. Ezek a szubsztituensek egymástól függetlenül előnyösen az 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-8 szénatomos alkilcsoportok, nitrocsoport, halogénatomok, mindezekelőtt klóratom, továbbá a fenil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, tienil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportok közül választhatók. Amennyiben a szubsztituensek egyike 1-8 szénatomos alkilcsoport, akkor előnyös, ha ez egy elágazó láncú csoport, és különösen izopropil- vagy terc-butilcsoport.

A találmány egy további előnyös kiviteli formájában B jelen-

tése 1,4-diaza-cikloheptán-1,4-diil-, 1-aza-3-cikloheptén-1,4-diil-, 1,4-diaza-ciklooktán-1,4-diil- vagy 1,5-diaza-ciklooktán-1,5-diil-csoport.

A találmány egy még további előnyös kiviteli formájában Ar^2 jelentése fenil-, piridil- vagy pirimidinil-csoport, amely adott esetben egy vagy két, egymástól függetlenül az 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkinilcsoportok, halogénatomok, ciano-, halogénezett 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, nitro-, fenil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, tienil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportok közül kiválasztott szubsztituenset hordoz. Előnyösen a szubsztituens vagy szubsztituensek egymástól függetlenül az 1-6 szénatomos alkil-, nitro- és halogénezett 1-8 szénatomos alkilcsoportok, különösen trifluor-metil-, difluor-metil- és difluor-klór-metilcsoportok közül kiválasztott(ak).

Előnyösen Ar^2 adott esetben szubsztituált fenil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy 2-, 4(6)- vagy 5-pirimidinil-csoportot jelent.

Olyan esetben, amikor az Ar^2 jelentésének megfelelő csoport szubsztituenseinek egyike egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos vegyületből származtatható csoport, akkor a heterociklusos vegyület lehet például pirrolidin, piperidin, morfolin, piperazin, piridin, 1,4-dihidro-piridin, pirimidin, triazin, pirrol, tiofén, tiazol, imidazol, oxazol, izoxazol, pirazol vagy tiazol, előnyös a pirrolil-, imidazolil-, pirrazolil- és tienil-csoport.

Amennyiben az Ar^2 szimbólumnak megfelelő csoport valamely szubsztituense egy karbociklusos csoport, akkor az elsősorban fenil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

Amennyiben Ar^2 egy karbociklusos csoporttal kondenzált, akkor különösen naftalínból, di- vagy tetrahidronaftalínból származtatható csoportról van szó.

A találmány oltalmi körébe beletartoznak a találmány szerinti vegyületek fiziológiásan elviselhető savakkal képzett savaddíciós sói is. Fiziológiásan elviselhető szerves vagy szervetlen savaként például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, foszforsav, kénsav, oxálsav, maleinsav, fumársav, tejsav, borkősav, adipinsav vagy benzoésav jönnek számításba. További alkalmas savakat a Fortschritte der Arzneimittelforschung (Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966) 10. kötet 224. és azt követő oldalain írnak le.

Az (I) általános képletű vegyületeknek egy vagy több aszimmetriacentrumuk lehet. A találmány nem csak a racémátokra, hanem az illető enantiomerekre és diasztereomerekre is vonatkozik. Ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak az egyes tautomer alakok is.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás abból áll, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet — amelynek képletében Y^1 jelentése egy szokásos kilépő csoport, például halogénatom, (alkil-szulfonil)-oxi- vagy (aril-szulfonil)-oxi-csoport, és Z jelentése azonos az előbbieken — egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet — amelynek képletében Z^1 jelentése oxigénatom, $-NR^1-$ általános képletű csoport vagy kénatom, és A^1 jelentése 1-15 szénatomos alkilénecsoporthoz vagy kémiai kötés — egy (V) általános képletű vegyülettel — a képletben Y^1 az előbbieken megadott jelentésű, és A^2 jelentése 2-15 szénatomos alkilénecsoporthoz, azzal a megkötéssel, hogy A^1 és A^2 együttesen 3-15 szénatomot tartalmazhatnak — reagáltatunk; vagy

c) egy (VI) általános képletű vegyületet — amelynek képletében Y^1 az előbbieken megadott jelentésű — egy (VII) általános képletű vegyülettel — amely képletben Z^1 jelentése a fenti-

ekben megadott — reagáltatunk; vagy

d) egy (VIII) általános képletű vegyületet átalakítunk egy (IX) általános képletnek megfelelő típusú vegyületté, és ezt ismert módon egy dikarbonil-vegyülettel reagáltatjuk; vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyület előállításánál esetén — amelynek képletében Ar^1 benzoil-aminocsoportot jelent — egy (X) általános képletű vegyületet — amelynek képletében Y^2 jelentése hidroxicsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport vagy klóratom, vagy Y^2 a karbonilcsoporttal együtt egy aktivált észtercsoportot jelent — egy (XI) általános képletű vegyülettel — amely képletben A^2 jelentése az előbbieken megadottal azonos, és Z^2 jelentése hidroxil- vagy aminocsoport — reagáltatunk.

A (III) általános képletű vegyületek kiindulási vegyületek az (V), (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek előállításához, és úgy állíthatók elő, hogy

a) egy (XII) általános képletű vegyületet — amelynek képletében B^1 jelentése 1,4-diaza-3-ciklooktán-1-il-, 1,4-diaza-cikloheptán-1-il-, 1,5-diaza-ciklooktán-1-il- vagy 1,4-diaza-ciklooktán-1-il-csoport — ismert módon egy (XIII) általános képletű vegyülettel — a képletben Y^1 egy előbbieken megadott kilépő csoportot jelent, és Ar^2 jelentése az előbbieken megadott — reagáltatunk; vagy

b) egy (XIV) általános képletű vegyületet — amelynek képletében B^2 jelentése olyan (q), (r) vagy (s) általános képletű csoport, amelyekben n értéke 1 vagy 2 — ismert módon, a szakirodalomban [lásd például S.C. Buchwald et al.: Angew. Chem. **107**, 1456 (1995); J. F. Hartweg et al.: Tetrahedron Lett. **36**, 3604 (1995); J. K. Stille et al.: Angew. Chem. **98**, 504 (1986); és M. Pereyre et al.: Tin in Organic Synthesis, Butterworth, 1987] le-

írtak szerint eljárva, egy (XV) általános képletű vegyülettel — a képletben Y^2 jelentése bróm-, klór- vagy jódatom, és Ar^2 az előbbieken meghatározott jelentésű — reagáltatunk; vagy

c) egy (XVI) általános képletű vegyületet — a képletben n értéke 1 vagy 2 — vagy 4-aza-ciklooktanont egy $M-Ar^2$ általános képletű vegyülettel — amelynek képletében M jelentése fématom, például lítiumatom, MgY^2 — reagáltatunk. $M-Ar^2$ a szakirodalomból ismert eljárásokat követve (XV) általános képletű vegyületekből állítható elő.

Az Ar^1 és Ar^2 szimbólumoknak megfelelő típusú vegyületek vagy ismertek, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. Ilyen eljárások leírását megtalálhatjuk például az A. R. Katritzky és C. W. Rees szerkesztésében, a Pergamon Press kiadónál megjelentetett "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" című szakkönyvben, vagy a J. Wiley & Sons Inc. (NY) által "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" címen kiadott összefoglaló műben, illetve az ott idézett közleményekben.

A B jelentésének megfelelő típusú vegyületek vagy ismertek, vagy ismert eljárások analógiájára állíthatók elő, mint például az 1,4- és 1,5-diaza-cikloalkánok [L. Börjeson et al.: Acta Chem. Scand. **45**, 621 (1991) és Majahrzah et al.: Acta Pol. Pharm. **32**, 145 (1975)], az 1,4-diaza-6-ciklooktének [W. Schroth et al.: Z. Chem. **9**, 143 (1969)], az 1-aza-ciklooktanonok [N. J. Leonard et al.: J. Org. Chem. **34**, 1066 (1964)] és az 1-aza-cikloheptanonok [A. Yokoo et al.: Bull. Chem. Soc. Jpn. **29**, 631 (1956)].

A találmány szerinti vegyületek és a kiindulási vegyületek és köztitermékek előállítása a bevezetőben felsorolt szabadalmi iratokban leírt vagy azokhoz hasonló eljárások analógiájára is történhet.

Az előzőekben ismertetett eljárások kivitelezése során a re-

agáltatást általában valamilyen oldószerben, szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. Alkalmas oldószeres példák: etil-acetát, tetrahydrofurán, N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfid, dimetoxi-etán, toluol, xilol, ketonok, így acetone vagy 2-butanone vagy alkohols, így etanol vagy butanol.

Kivánt esetben valamilyen savmegkötő szer jelenlétében dolgozunk. Alkalmas savmegkötő szerek például szervetlen bázisok, így nátrium- vagy kálium-karbonát, nátrium-metilát, nátrium-etilát vagy nátrium-hidrid, fémorganikus vegyületek, például butil-lítium vagy alkil-magnézium-vegyületek, továbbá szerves bázisok, például trietil-amin vagy piridin. Az utóbbiak egyidejűleg oldószerként is szolgálhatnak.

A reakciók adott esetben katalizátorok, például átmeneti fémek és azok komplexei, például $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [tetraakis(trifenil-foszfín)-palládium(0)], $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [palládium(II)-acetát] vagy $\text{Pd}[\text{P}(\text{oTol})_3]_4$ [tetraakis(tri(o-tolil)-foszfín)-palládium(0)] vagy fázistranszfer-katalizátorok, például (tetra-butil-ammónium)-klorid vagy (tetra-propil-ammónium)-bromid jelenlétében mennek végbe.

A nyers termék izolálása rendszerint hagyományos eljárásokkal, például szűréssel, az oldószer elpárologtatásával, extrakcióval vagy hasonló módon történik. A nyers terméket azután általában ugyancsak hagyományos módszerekkel, például megfelelő oldószerből történő átkristályosítással, kromatográfiás eljárásokkal vagy savaddíciós sóvá alakítással tisztíthatjuk.

A savaddíciós sókat szokásos módon, a szabad bázisnak a megfelelő savval, adott esetben valamilyen szerves oldószerrel, például egy övid szénláncú alkohollal, így metanollal, etanollal vagy propanollal, valamilyen éterrel, így (terc-butil)-metil-

-éterrel, ketonokkal, például acetonnal vagy 2-butanonnal vagy valamilyen észterrel, így etil-acetáttal készített oldatban való összekeverésével állíthatjuk elő.

A már korábban említett betegségek kezelésére a találmány szerinti vegyületeket a szokásos módon, orálisan vagy parenterálisan, például bőr alá, vénába vagy izomba fecskendezve vagy intraperitoneális injekció formájában alkalmazhatjuk. Az alkalmazás egyik módja lehet továbbá, hogy a vegyületeket gőzök vagy permet formájában az orr-garat-űrbe juttatjuk.

Az adagolás függ a páciens korától, általános állapotától és testtömegétől, valamint a beadás módjától. Általában a hatóanyag napi adagja egy páciensre számítva, orális beadásnál 10-től 1000 mg-ig, parenterális alkalmazásnál pedig 1-től 500 mg-ig terjed.

A találmány tárgyát képezik továbbá a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények is. Ezek a gyógyszerkészítmények a hatóanyagok beadására szolgáló, különféle hagyományos, szilárd vagy folyékony gyógyszerformák — például bevonat nélküli tabletta, filmtabletta, drazsé, kapszula, por, granulátum, végbélkúp, oldat vagy permet — alakját ölthetik. A gyógyszerkészítmények előállításához a hatóanyagot a gyógyszerészeten általánosan ismert és alkalmazott vivő-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal, így a tablettázáshoz szükséges kötőanyagokkal, terjedelmesítő anyagokkal, tartósítószerrel, a szét-estést elősegítő szerekkel, a folyási tulajdonságokat befolyásoló adalékokkal, lágyító-, nedvesítő- és diszpergálószerrel, emulgeátorokkal, oldószerrel, a kioldódást késleltető anyagokkal, antioxidánsokkal és hajtógázokkal dolgozhatjuk össze (lásd H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978) Az előállított gyógyszerformák hatóanyagtar-

talma normális esetben az 1 és 99% közötti tartományba esik.

A következőkben a találmány szemléltetése végett példákat adunk meg, amelyek azonban semmiképpen nem lehetnek korlátozó érvényűek.

1. példa:

1-[2-(terc-Butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-4-(3-[(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-tio]-propil)-hexahidro-1H-1,4-diazepin-fumarát (1)

A kiindulási vegyületek előállítása:

a) 2-(terc-Butil)-4-hidroxi-6-(trifluor-metil)-pirimidin

A címben megnevezett pirimidinszármazékot a szakirodalomban közölt hagyományos eljárással (lásd Heterocyclic Compounds, 52. kötet: The Pyrimidines, 189. és azt követő oldalak, szerkesztő: D.J. Brown et al., John Wiley and Sons, 1994), etanolban 2,2-dimetil-propionsavamidint etil-(trifluor-acetát)-ot és nátrium-etilátot reagáltatva állítjuk elő. A kapott termék olvadáspontja: 187-188 °C.

Azonos módon eljárva állítjuk elő a (2) általános képletű 4-hidroxi-pirimidineket, amelyek képletében:

R = terc-butil-csoport; a termék olvadáspontja: 169 °C;

R = propilcsoport; a termék olvadáspontja: 120 °C;

R = difluor-klór-metil-csoport; a termék olvadáspontja: 135-136 °C.

b) 2-(terc-Butil)-4-klór-6-(trifluor-metil)-pirimidin

A fenti a) pontban leírtak szerint kapott hidroxi-pirimidint a szokásos eljárást követve (lásd Heterocyclic Compounds, 52.

kötet: The Pyrimidines, 329. és azt követő oldalak, John Wiley and Sons, 1994) foszfor-triklorid-oxiddal vagy szulfinil-kloriddal reagáltatjuk, így alakítjuk át a megfelelő klórvegyületté. A termék sárgás olaj.

Azonos módon eljárva állítjuk elő a (3) általános képletű 4-klór-pirimidineket, amelyek képletében:

R = terc-butil-csoport, a termék olaj;

R = propilcsoport, a termék olaj;

R = difluor-klór-metil-csoport, a termék olaj.

c) 1-[2-(terc-Butil-)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-hexahidro-1H-1,4-diazepin

18 g (0,18 mol) homopiperazint feloldunk 25 ml etanolban, az oldatot visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, és közben, cseppenként beadagoljuk 7,2 g (0,03 mol), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított klórvegyület 10 ml etanollal készített oldatát. Az adagolás hozzávetőleg 1 órát vesz igénybe, utána a reagáltatást még 30 percig folytatjuk, majd a reakcióelegyet lehűtjük, 200 ml vizet adunk hozzá, azután a vizes keveréket több részletben, összesen 200 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, izzított nátrium-szulfáton szárítjuk, végül bepároljuk. A várt vegyületet így sárgás olajként kapjuk, a kitermelés 98%-a az elméletileg számítottnak. A nyersterméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

Azonos módon eljárva állítjuk elő a (4) általános képletű 1-aril-1,4-diazepineket, amelyek képletében:

Ar² = 2-(terc-butil)-6-(difluor-klór-metil)-pirimidin-4-il-

-csoport, a termék olaj;

Ar^2 = 2,6-di(terc-butyl)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

Ar^2 = 2-(terc-butyl)-6-propil-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

Ar^2 = 4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil-csoport, a termék olvadáspontja: 74-75 °C.

d) 1-[2-(terc-Butyl)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-4-(3-klór-propil)-hexahidro-1H-1,4-diazepin

5 g (0,0165 mol), a fenti c) pontban leírtak szerint előállított vegyület, 2,5 g (0,025 mol) trietil-amin, 3,15 g (0,02 mol) 1-bróm-3-klór-propán és 50 ml tetrahidrofuran elegyét visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 10 órán át, utána az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot vízzel elkeverjük, és a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot szárítjuk, bepároljuk, és a visszamaradó nyerste-terméket flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. A termék sárga olaj, a tömege 4,8 g, a kitermelés 77%-a az elméletileg számítotttnak.

Azonos módon eljárva állítjuk elő az (5) általános képletű 1-aril-4-(halogén-alkil)-1,4-diazepineket, amelyek képletében:

Hal = klóratom, alk = $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ képletű csoport, és Ar^2 = 2-(terc-butyl)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

Hal = klóratom, alk = $-CH_2-C(=CH_2)-CH_2-$ képletű csoport, és Ar^2 = 2-(terc-butyl)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

Hal = klóratom, alk = trimetilén csoport, és Ar^1 = 2,6-di(terc-butil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

Hal = klóratom, alk = trimetiléncsoport, és Ar^1 = 2-(terc-butil)-6-propil-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

Hal = klóratom, alk = trimetiléncsoport, és Ar^1 = 2-(terc-butil)-6-(difluor-klór-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

Hal = klóratom, alk = $-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$ képletű csoport, és Ar^1 = 2-(terc-butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

Hal = klóratom, alk = trimetiléncsoport, és Ar^1 = 3-(trifluor-metil)-fenil-csoport, a termék olaj;

Hal = klóratom, alk = trimetiléncsoport, és Ar^1 = 4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil-csoport, a termék olaj.

A végtermék előállítása:

Bemérünk 2,03 g (0,016 mol) 2-tiouracilt, 0,38 g (0,016 mol) lítium-hidroxidot, 1 g nátrium-jodidot és 50 ml N,N-dimetil-formamidot, az elegyet 100 °C-on keverjük, és közben, hozzávetőleg 1 óra alatt, cseppenként beadagoljuk 5 g (0,013 mol), a fenti d) pontban leírtak szerint előállított vegyület 25 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát. A reagáltatást még 3 órán át folytatjuk, utána az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a párlási maradékot 150 ml vízzel elkeverjük, és a vizes keveréket etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, végül a visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 2,5-5% meta-

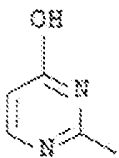
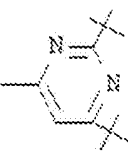
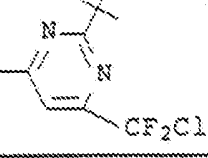
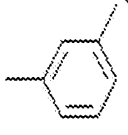
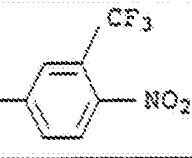
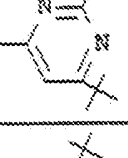
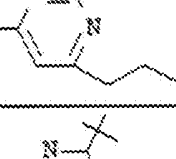
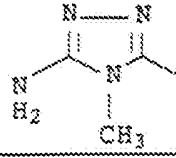
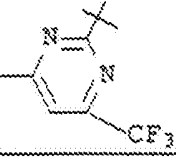
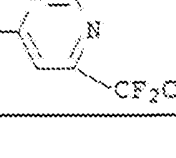
nolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel elnálva az oszlopot. Az így kapott halványsárga olaj tömege 4 g.

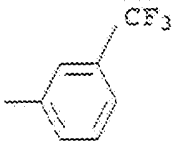
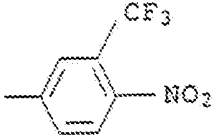
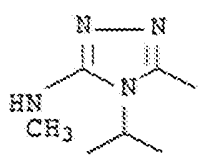
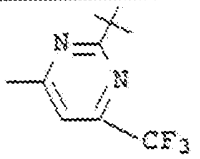
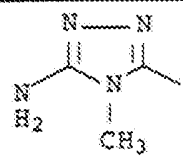
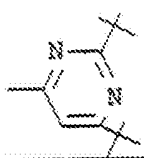
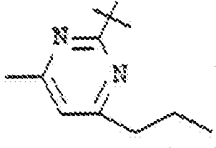
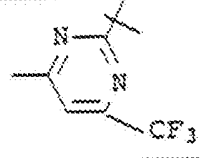
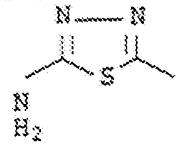
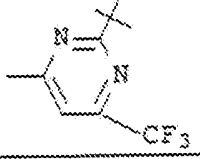
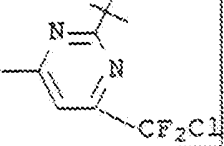
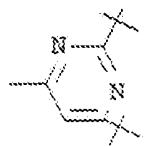
^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 1,3 (s, 9H); 1,85-2,25 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,5 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,8 (d, 1H).

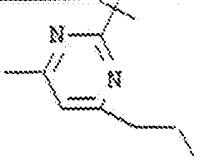
A bázist fumársav etanolos oldatával reagáltatva, a vegyületet fumarátsó formájában kapjuk. A $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ összegképletű és 586,6 relatív molekulatömegű termék olvadáspontja: 188-189 °C.

Azonos módon eljárva, a fenti d) pontban leírtak szerint kapott különböző (halogén-alkil)-1,4-diazepinekből, valamint merkaptocsoporttal szubsztituált heterociklusos vegyületekből, így tiouracilból, 5-amino-2-merkaptotriazolokból és 5-amino-2-merkaptotiazolidinből állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt (6) általános képletű vegyületeket.

1. táblázat

Példaszám	Ar ¹	alk	Ar ²	O.p. [°C]
2		$-(CH_2)_3-$		155-162 oxalát
3	"	"		83-85 oxalát
4	"	"		177-182 fumarát
5	"	"		72-74
6	"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$		116-119
7	"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		174-180 oxalát
8	"	"		60-70 oxalát
9		$-(CH_2)_3-$		166-167 fumarát
10	"	"		55-60
11	"	"		110-115 oxalát

Példaszám	Ar ¹	alk	Ar ²	O.p. [°C]
12	"	"		136-140 hidroklorid
13	"	"		95-98
14		"		142-144
15		$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$		125-128
16	"	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)=\text{CH}_2-$		113-119 oxalát
17	"	"		230-232 hidroklorid
18		$-(\text{CH}_2)_3-$		olaj
19	"	"		109-110
20	"	"		60-67
21	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	"	180-190 hidroklorid

Példaszám	Ar ¹	alk	Ar ²	O.p. [°C]
22	"	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	"	119-122
23	"	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		92-97 oxalát

24. példa:

4-Bróm-N-[4-(4-[2,6-di(terc-butil)-pirimidin-4-il]-hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-butil]-benzamid (7)

A kiindulási vegyületek előállítása:

a) 1-[2-(terc-Butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-4-(4-ftálimido-butil)-hexahidro-1H-1,4-diazepin

10 g (0,033 mol), az 1. példa c) pontjában leírtak szerint előállított diazepin, 9,8 g (0,035 mol) N-(4-bróm-butil)-ftálimid, 9,1 g (0,066 mol) kálium-karbonát és 120 ml acetonitril elegyét 8 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióidő letelte után az elegyet megsűrjűk, a szűrletet bepároljuk, és a párlási maradékot, amelynek a tömege 16,2 g (98%-a az elméletileg számítotttnak), minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez. Egy kis mintát etanolból átkristályosítva 97-99 °C olvadáspontú terméket kapunk.

Azonos módon eljárva állítjuk elő a (8) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében:

alk = trimetilénecsopót, és Ar² = 2-(terc-butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olvadáspontja: 89-92 °C;

alk = -CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂- képletű csoport, és Ar² = 2-(terc-

-butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olvadáspontja: 130-132 °C;

alk = trimetiléncsoport, és Ar^2 = 2,6-di(terc-butil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olvadáspontja: 119-121 °C;

alk = tetrametiléncsoport, és Ar^2 = 2,6-di(terc-butil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olvadáspontja: 207-209 °C;

alk = tetrametiléncsoport, és Ar^2 = 2-(terc-butil)-6-(difluor-klór-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olvadáspontja: 190-192 °C.

b) 1-(4-Amino-butil)-4-[2-(terc-butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-hexahidro-1H-1,4-diazepin

15 g (0,03 mol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyület, 6 g hidrazin-hidrát és 200 ml etanol elegyét 2 óra hosszáig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd a levált csapadékot szívatással kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk etil-acetátban, az oldatot ismét megsűrjük, utána vízzel összerázzuk, szárítjuk, végül az oldószert elpárolgottatjuk. Az így kapott olaj tömege 9,2 g, a kitermelés 83%-a az elméletileg számítotttnak.

Azonos módon eljárva állítjuk elő a (9) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében:

alk = tetrametiléncsoport, és Ar^2 = 2,6-di(terc-butil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

alk = trimetiléncsoport, és Ar^2 = 2,6-di(terc-butil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

alk = tetrametiléncsoport, és Ar^2 = 2-(terc-butil)-6-(difluor-klór-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék olaj;

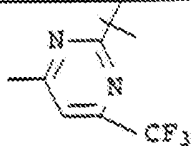
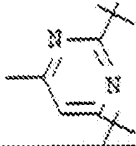
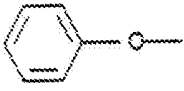
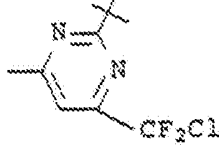
alk = trimetiléncsoport, és Ar^2 = 2-(terc-butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il-csoport, a termék dihidrokloridsójának az olvadáspontja: 241-245 °C;

A végtermék előállítása:

3 g (0,0083 mol), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított vegyületet 0,9 g (0,009 mol) trietil-ammal együtt feloldunk 60 ml tetrahidrofuranban, majd szobahőmérsékleten, mintegy 10 perc alatt, cseppenként beadagoljuk 2 g (0,009 mol) 4-bróm-benzoil-klorid 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 1 óra múlva vákuumban bepároljuk, a párlási maradékot vízzel elkeverjük, és a vizes keveréket metilén-dikloriddal kétszer egymás után extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 3% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Ilyen módon $C_{26}H_{42}BrN_5O$ összegképletű és 544,6 relatív molekulatömegű vegyületet kapunk, a kitermelés 93%-a az elméletileg számítottnak. A diizopropil-éter és izopropil-alkohol elegyéből átkristályosított termék olvadáspontja: 125-127 °C.

A fenti eljárást követve, a b) pontban leírtak szerint kapott különböző aminovegyületeket ismert benzoil-kloridokkal reagáltatva állítjuk elő a 2. táblázatban felsorolt (10) általános képletű vegyületeket.

2. táblázat

Példaszám	R	n	Ar ²	O.p. [°C]
25	Br	3	"	169-171
26	"	4		74-76 oxalát
27	terc-butil	4		165-167 oxalát
28		4	"	104-107 oxalát
29	Br	4		92-94 oxalát
30	I	4	"	110-115 oxalát

31. példa:

1-[4-([4-(Benzil-oxi)-pirimidin-2-il]-amino)-butil]-4-[2-(terc-butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-hexahidro-1H-1,4-diazepin-oxalát (11)

Bemérünk 2,7 g (0,007 mol), a 24. példa b) pontjában leírtak szerint előállított vegyületet, 0,3 g (0,009 mol) nátrium-

-hidridet és 20 ml N,N-dimetil-formamidot, majd 1 órányi reagáltatás után beadagoljuk 1,6 g (0,006 mol) 4-(benzil-oxi)-2-(metil-szulfonil)-pirimidin [a vegyületet 4-(benzil-oxi)-2-(metil-tio)-pirimidin oxidációjával állíthatjuk elő] 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 72 órán át, utána vizet adunk hozzá, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot szárítjuk és bepároljuk, azután a párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 4% metanolt és metiléndikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott tiszta termék tömege 1,0 g, a kitermelés az elméletileg számítotttnak 30%-a. A $C_{23}H_{28}F_3N_3O_4$ összegképletű és 647,7 relatív molekulatömegű oxalátsó olvadáspontja: 145-150 °C.

32. példa:

1-[2-(terc-Butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-4-[4-[(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-butil]-hexahidro-1H-1,4-diazepin (12)

0,7 g (0,001 mol), a 31. példában leírtak szerint előállított vegyületet a szokásos módon, metanolban, 10%-os csontszénés palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A termék tömege 0,6 g (100%), az olvadáspontja: 111-115 °C. A $C_{22}H_{22}F_3N_3O$ összegképletű vegyület relatív molekulatömege: 557,5.

33. példa:

1-[2-(terc-Butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-4-[4-(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-butil]-hexahidro-1H-1,4-diazepin (13)

a) 1-[2-(*terc*-Butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-4-(4-ciano-butil)-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin

9,1 g (0,03 mol), az 1. példa c) pontjában leírtak szerint előállított diazepint 3,5 g (0,03 mol) 5-klór-valeronitrillel és 9,1 g (0,09 mol) trietil-aminnal együtt feloldunk 100 ml *N,N*-dimetil-formamidban, az oldatot 100 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 24 óra hosszáig. A reagáltatás végeztével az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, majd a vizes keveréket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket, amely barna olaj, és a tömege 9,1 g, minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

b) 1-(4-Amidino-butil)-4-[2-(*terc*-Butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-hidroklorid

9,1 g (0,024 mol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított nitrilt feloldunk 2 ml vízmentes etanol és 50-ml vízmentes metilén-diklorid elegyében, az oldatot 0 és 10 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, azután addig vezetünk bele vízmentes hidrogén-klorid-gázt, amíg telítődik. Éjszakán át keverjük az elegyet, majd másnap a levált csapadékot kiszűrjük, leszivatjuk, végül a szűrletet bepároljuk. Az így kapott termék tömege 7,6 g, a kitermelés 58%-a az elméletileg számítotttnak.

c) 1-[2-(*terc*-Butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-4-[4-(4-hidroxi-pirimidini-2-il)-butil]-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin (13)

Bemérünk 4,4 g (0,01 mol), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított amidint, 2,8 g (0,02 mol) etil-(formil-acetát)-

-nátrium-vegyületet [előállítását lásd J. Org. Chem. **35**, 215 (1970)], 50 ml vizet és 20 ml tetrahidrofuránt. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, másnap többször egymás után etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szílikagélen tisztítjuk, 4% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 1,9 g olaj a címben megnevezett, $C_{22}H_{11}FN_4O$ összegképletű és 425,5 relatív molekulatömegű vegyület, a kitermelés 42%-a az elméletileg számítottnak.

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,3 (s, 9H); 1,8-2,0 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 2,4-2,6 (széles m, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,5 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,8 (d, 1H).

A $C_{22}H_{11}FN_4O \cdot C_2H_2O_4$ összegképletű és 542,5 relatív molekulatömegű oxalátsó 173-177 °C-on bomlás közben olvad.

34. példa:

1-[3-([4-(Benzil-oxi)-pirimidin-2-il]-oxi)-propil]-4-[2-(terc-butyl)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-hexahidro-1H-1,4-diazepin (14)

a) A kiindulási vegyület előállítása

8,9 g (64,5 mmol) 3-bróm-propán-1-olt feloldunk 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban, az oldathoz egymás után 6,52 g (6,54 mmol) trietil-amint, katalitikus mennyiségű nátrium-jodidot és 16,2 g (53,7 mmol), az 1. példa c) pontjában leírtak szerint előállított diazepint adunk, majd az elegyet 26 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet úgy dolgozzuk

fel, hogy a levált sót kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat feloldjuk metilén-dikloridban, az oldatot vízzel összerázzuk, azután a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd a nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 98:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott szintelen olaj tömege 10,11 g, a kitermelés 53%.

b) A végtermék előállítása

2,45 g, a fent leírtak szerint kapott vegyületet feloldunk 25 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban, majd szobahőmérsékleten, védőgáz alatt, részletekben beadagolunk 0,26 g (8,52 mmol) 80%-os nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, azután cseppenként hozzáadjuk 1,5 g (5,68 mmol), a szakirodalomban leírt eljárással [lásd W.E. Barnett, R.F. Koebel: Tetrahedron Lett. 20, 2867 (1971)] előállított 4-(benzil-oxi)-2-(metil-szulfonil)-pirimidin 15 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát. További 7 órányi reagáltatás után az elegyet vízre öntjük, (terc-butil)-metil-éterrel extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 98:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék olaj, a tömege 1,6 g (2,9 mmol), a kitermelés 52%.

A fenti terméket úgy alakítjuk át hidrokloriddá, hogy az olajat feloldjuk etil-acetát és dietil-éter elegyében, azután védőgáz alatt dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá.

Az így leválasztott söt kiszűrjük és leszívátjuk. A $C_{21}H_{20}ClF_3N_4O_2$ összegképletű és 581,1 relatív molekulatömegű hidroklorid olvadáspontja: 110-112 °C

35. példa:

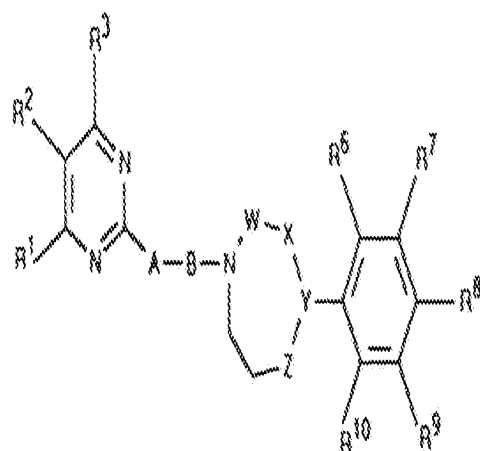
1-[2-(terc-Butil)-6-(trifluor-metil)-pirimidin-4-il]-4-(3-
-[(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-oxi]-propil)-hexahidro-1H-1,4-
-diazepin (15)

1,4 g (2,6 mmol), a 34. példában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 40 ml etil-acetátban, és az oldathoz szobahőmérsékleten 0,2 g 10%-os csontszenes palládiumkatalizátort adunk. Az elegyet légköri nyomáson, 40-50 °C-on hidrogénezzük, majd amikor a reakció teljessé vált, a katalizátort kiszűrjük, leszívátjuk és etil-acetáttal mossuk. A szűrletet vákuumban bepárolva 1,2 g terméket kapunk, a kitermelés 100%.

A fenti terméket úgy alakítjuk át hidrokloriddá, hogy feloldjuk etil-acetát és dietil-éter elegyében, ezután védőgáz alatt dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. Az így leválasztott söt kiszűrjük és leszívátjuk. A $C_{21}H_{20}ClF_3N_4O_2$ összegképletű és 491 relatív molekulatömegű hidroklorid olvadáspontja: 78-80 °C.

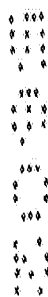
Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az itt következő 3-17. táblázatokban felsorolt, 36-449. példa szerinti vegyületeket.

3. táblázat

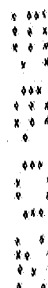


Példaszám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	W	X-Y-Z	A	B
36	H	H	OH	H	iBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
37	H	H	OH	H	iBut	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
38	Me	H	OH	H	iBut	H	1-pirrolil	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
39	H	H	NH ₂	H	iProp	H	2-naftil	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
40	H	Me	OH	H	Et	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
41	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
42	H	H	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
43	H	H	OH	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
44	H	H	NHMe	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₄ -
45	Me	H	OH	H	H	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
46	H	H	OH	H	H	F	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
47	H	Me	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
48	H	H	NHMe	H	iBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
49	H	H	OH	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -

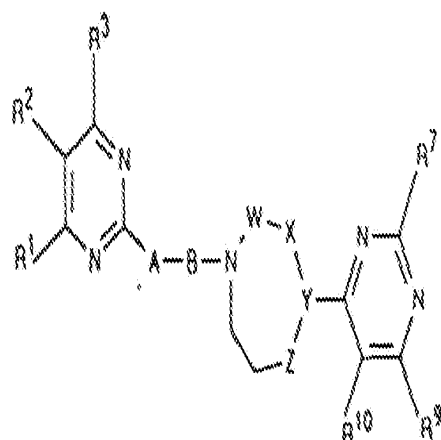
50	H	H	OH	H	CHF ₂	H	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
51	H	H	OH	OMe	iBul	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
52	Me	H	OH	H	CF ₃	H	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₅
53	H	H	NH ₂	H	nProp	CN	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
54	H	Me	OH	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
55	H	H	OH	H	Ph	C=CH	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
56	H	H	NH ₂	H	iBul	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
57	H	H	NHMe	H	iBul	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₅
58	H	H	OH	OMe	nProp	F	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₄
59	H	H	OH	H	Ph	CN	iBul	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
60	H	H	OH	OMe	iBul	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
61	H	H	OH	H	iBul	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
62	H	H	OH	H	iBul	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
63	Me	H	OH	H	iBul	H	1-pirrolil	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
64	H	H	NH ₂	H	iProp	H	2-naftil	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
65	H	Me	OH	H	Et	H	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
66	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
67	H	H	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
68	H	H	OH	H	CF ₃	H	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
69	H	H	NHMe	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
70	Me	H	OH	H	H	CN	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂



71	H	H	OH	H	H	F	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
72	H	Me	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
73	H	H	NHMe	H	iBul	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
74	H	H	OH	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
75	H	H	OH	H	CHF ₂	H	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
76	H	H	OH	OMe	iBul	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
77	Me	H	OH	OMe	CF ₃	H	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
78	H	H	NH ₂	H	nProp	CN	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
79	H	Me	OH	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
80	H	H	OH	H	Ph	C=CH	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
81	H	H	NH ₂	H	iBul	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
82	H	H	NHMe	H	iBul	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
83	H	H	OH	H	nProp	F	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
84	H	H	OH	H	Ph	CN	iBul	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
85	H	H	OH	H	iBul	F	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

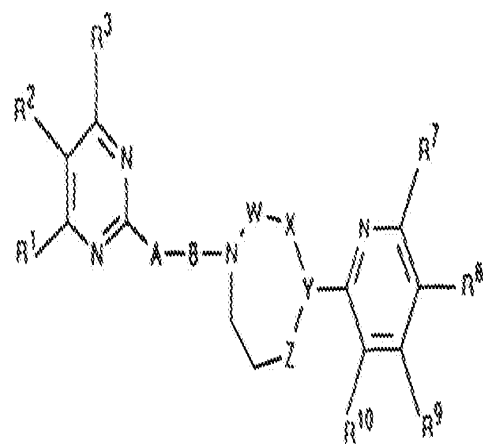


4. táblázat



Példaszám	R1	R2	R3	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
86	H	H	OH	iBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
87	H	H	OH	iBu	2-naftil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
88	Me	H	OH	iBu	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
89	H	H	NH ₂	iBu	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
90	H	H	OH	iBu	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
91	H	H	OH	iBu	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
92	H	Me	OH	iProp	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
93	H	H	NH ₂	CH ₃	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -C=CH	NH	-(CH ₂) ₃ -
94	H	H	OH	OMe	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
95	H	H	OH	iBu	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
96	H	H	OH	iBu	iBu	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
97	Me	H	OH	iBu	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
98	H	H	NH ₂	Ph	iBu	Cl	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
99	H	H	OH	2-naftil	iBu	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
100	H	H	OH	iBu	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -

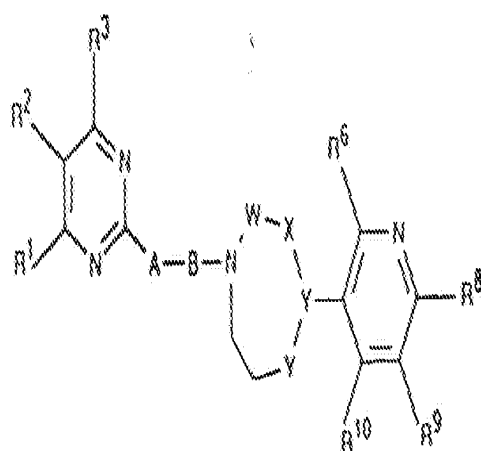
5. táblázat



Példaszám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	W	X-Y-Z	A	B
101	H	H	OH	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
102	H	H	OH	iBu	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
103	Me	H	OH	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
104	H	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
105	H	H	NH ₂	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
106	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
107	H	Me	OH	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
108	H	H	OH	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
109	H	H	OH	iBu	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
110	H	H	NH ₂	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
111	Me	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
112	H	H	OH	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
113	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

114	H	H	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	(CH ₂) ₃
115	H	H	OH	nProp	CN	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	(CH ₂) ₄
116	H	H	OH	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	(CH ₂) ₃
117	Me	H	OH	Ph	C=CH	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
118	H	H	OH	iBul	CN	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
119	H	H	NH ₂	iBul	H	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	(CH ₂) ₃
120	H	H	OH	Ph	H	iBul	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	(CH ₂) ₅
121	H	Me	OH	CF ₃	H	iBul	F	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
122	H	H	OH	iBul	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	CH ₂ -CH=CH-CH ₂
123	H	H	OH	nProp	CN	iBul	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
124	H	H	NH ₂	nProp	C=CH	iBul	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
125	H	H	OH	iBul	CN	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	(CH ₂) ₄

6. táblázat

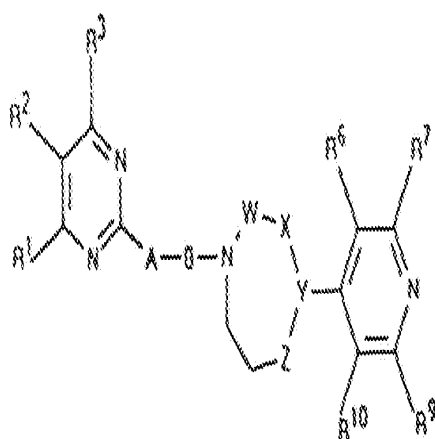


Példaszám	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
126	H	H	OH	OMe	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
127	H	H	OH	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
128	Me	H	OH	OMe	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
129	H	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
130	H	H	NH ₂	H	F	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
131	H	H	OH	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
132	H	Me	OH	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
133	H	H	OH	H	H	iBu	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
134	H	H	OH	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
135	H	H	NH ₂	H	CN	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
136	Me	H	OH	H	H	iBu	F	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
137	H	H	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
138	H	H	OH	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
139	H	H	NHMe	OMe	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂

140	H	H	OH	OMe	CN	iBul	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
141	H	H	OH	OMe	Me	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
142	Me	H	OH	H	CN	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
143	H	H	OH	Me	H	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
144	H	H	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
145	H	H	OH	OMe	CN	iBul	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
146	H	Me	OH	Me	Me	iProp	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -

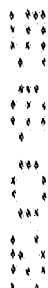


7. táblázat

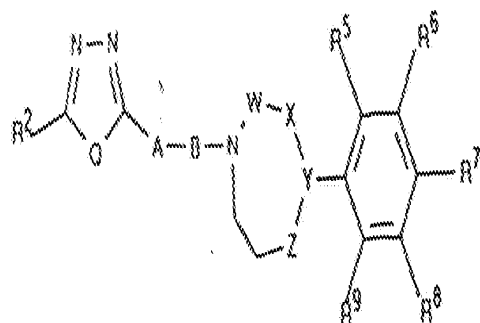


Példaszám	R_1	R_2	R_3	R_6	R_7	R_9	R_{10}	W	X-Y-Z	A	B
147	H	H	OH	H	tBut	tBut	H	CH_2	CH_2-N-CH_2	S	$-(CH_2)_3-$
148	H	H	OH	H	tBut	Ph	H	CH_2	CH_2-N-CH_2	S	$-(CH_2)_3-$
149	Me	H	OH	H	tBut	1-pirrolil	H	CH_2	CH_2-N-CH_2	NH	$-CH_2-C(=CH_2)-CH_2-$
150	H	H	OH	H	nPropil	tBut	H	CH_2-CH_2	$CH_2-CH=C$	$-CH_2-$	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
151	H	H	NH_2	H	CF_3	tBut	H	CH_2	CH_2-N-CH_2	S	$-(CH_2)_3-$
152	H	H	OH	H	2-naftil	tBut	H	CH_2-CH_2	$CH=C-CH_2$	$-CH_2-$	$-CH_2-C(=CH_2)-CH_2-$
153	H	Me	OH	OMe	tBut	H	H	CH_2-CH_2	$CH_2-CH=C$	S	$-(CH_2)_3-$
154	H	H	OH	OMe	iProp	H	H	CH_2	CH_2-N-CH_2	NH	$-CH_2-C(=CH_2)-CH_2-$
155	H	H	OH	OMe	H	CF_3	H	CH_2-CH_2	CH_2-N-CH_2	S	$-(CH_2)_4-$
156	H	H	NH_2	H	tBut	H	H	CH_2	CH_2-N-CH_2	O	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$
157	Me	H	OH	H	iProp	H	Me	CH_2	$CH=C-CH_2$	S	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
158	H	H	OH	CN	tBut	H	H	CH_2-CH_2	CH_2-N-CH_2	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
159	H	H	OH	H	H	CF_3	Me	CH_2	CH_2-N-CH_2	S	$-(CH_2)_3-$
160	H	H	NHMe	H	nProp	tBut	H	CH_2	CH_2-N-CH_2	S	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$

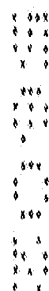
161	H	H	OH	OMe	iBut	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
162	H	H	OH	OMe	CF ₃	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃ -
163	Me	H	OH	Me	iBut	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
164	H	H	OH	Me	iBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
165	H	H	NH ₂	H	iBut	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
166	H	H	OH	Me	CF ₃	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -



8. táblázat



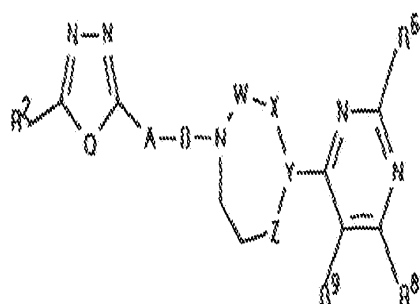
Példaszám	Q	R2	R5	R6	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
167	NCH ₃	NH ₂	H	tBu	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
168	S	NH ₂	H	tBu	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
169	NCH ₃	NH ₂	H	tBu	H	1-pirrolil	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
170	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	H	2-naftil	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
171	S	NH ₂	H	Et	H	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
172	S	NH ₂	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₈
173	NCH ₃	NH ₂	H	CHF ₂	H	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₁₀
174	NCH ₃	NH ₂	H	CF ₃	H	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
175	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
176	NCH ₃	NH ₂	H	H	CN	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
177	S	NH ₂	H	H	F	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
178	NCH ₃	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
179	NCH ₃	NH ₂	H	tBu	H	H	OMe	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
180	S	NH ₂	H	nProp	CN	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
181	NCH ₃	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
182	NCH ₃	NH ₂	H	Ph	C≡CH	tBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃



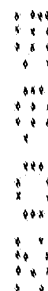
183	NCH ₃	NH ₂	OMe	iBuI	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
184	S	NH ₂	H	iBuI	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
185	NCH ₃	NH ₂	H	Ph	CN	iBuI	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
186	NCH ₃	NH ₂	Me	iBuI	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
187	S	NH ₂	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
188	N(iProp)	NH ₂	H	iBuI	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
189	N(iProp)	NH ₂	H	iBuI	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₄
190	S	NH ₂	H	iBuI	H	1-pirrolil	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
191	N(iProp)	H ₂	H	iProp	H	2-naftil	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
192	S	NH ₂	H	Et	H	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
193	N(iProp)	NH ₂	H	CF ₃	H	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₄
194	N(iProp)	NH ₂	H	H	CN	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
195	N(iProp)	NH ₂	H	H	F	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
196	N(iProp)	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
197	S	NH ₂	H	iBuI	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
198	N(iProp)	NH ₂	H	nProp	CN	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
199	S	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
200	N(iProp)	NH ₂	H	Ph	C=CH	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
201	N(iProp)	NH ₂	H	iBuI	CN	CF ₃	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
202	N(iProp)	NH ₂	H	Ph	CN	iBuI	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
203	S	NH ₂	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
204	N(iProp)	NHMe	H	iBuI	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

205	N(iProp)	NHMe	H	iBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
206	S	NHMe	H	iBut	H	1-pyrrolil	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
207	N(iProp)	NHMe	H	iProp	H	2-nafilil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
208	N(iProp)	NHMe	H	Et	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
209	N(iProp)	OH	H	iBut	H	Cl	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
210	N(iProp)	OH	H	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
211	N(iProp)	OH	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
212	S	OH	H	iProp	CN	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
213	N(iProp)	OMe	H	H	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
214	N(iProp)	OMe	H	H	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
215	S	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
216	N(iProp)	OMe	H	iBut	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
217	N(iProp)	NHMe	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
218	S	NHMe	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
219	N(iProp)	OH	H	Ph	C=CH	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
220	N(iProp)	OH	OMe	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
221	N(iProp)	OH	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
222	S	OH	H	nProp	F	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
223	S	OMe	H	Ph	CN	iBut	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
224	N(iProp)	OMe	OMe	iBut	F	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
225	N(iProp)	OMe	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂

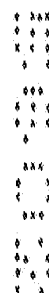
9. táblázat



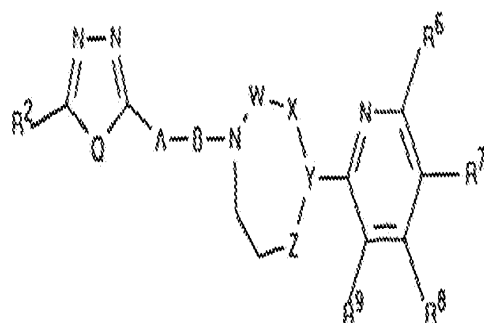
Példaszám	Q	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X-Y-Z	A	B
226	NCH ₃	NH ₂	iBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
227	NCH ₃	NH ₂	iBu	2-naftil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
228	NCH ₃	NH ₂	iBu	1-pirrolil	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
229	NCH ₃	NHMe	iBu	CHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
230	NCH ₃	NH ₂	iBu	nHex	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅ -
231	S	NH ₂	iBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₈ -
232	S	NHMe	iProp	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
233	S	NH ₂	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	NH	-(CH ₂) ₃ -
234	NCH ₃	NH ₂	H	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
235	S	NH ₂	iBu	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₀ -
236	S	NHMe	iBu	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
237	NCH ₃	NH ₂	iBu	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
238	NCH ₃	NH ₂	2-naftil	iBu	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
239	S	NH ₂	iBu	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH-C	S	-(CH ₂) ₈ -
240	NCH ₃	NH ₂	iBu	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -



241	N(iProp)	NH ₂	iBut	Ph	H	CH ₂ CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂
242	N(iProp)	NH ₂	iBut	2-natfil	H	CH ₂	CH ₂ -CH-C	NH	-(CH ₂) ₃
243	N(iProp)	NH ₂	iBut	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₂)-CH ₂
244	N(iProp)	NH ₂	iBut	chlex	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
245	S	NH ₂	iBut	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(-CH ₂)-CH ₂
246	S	OH	iBut	F	H	CH ₂ CH ₂	CH-C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
247	N(nProp)	OMe	iProp	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
248	N(nProp)	OMe	CH ₃	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
249	N(nProp)	NCH ₂ Ph	H	iProp	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₂)-CH-CH ₂
250	N(iProp)	OH	iBut	iBut	H	CH ₂	CH-C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₄
251	N(iProp)	OH	iBut	Prop	F	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
252	N(iProp)	OMe	Ph	iBut	Cl	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅
253	N(nProp)	OMe	2-natfil	iBut	Me	CH ₂	CH-C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
254	N(nProp)	NCH ₂ Ph	iBut	CF ₃	OMe	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
255	N(nProp)	NHMe	iBut	H	CH ₃	CH ₂	CH-C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₂)-CH ₂



10. táblázat

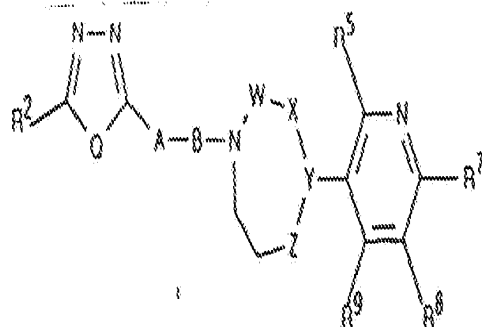


Példaszám	O	R2	R6	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
256	NCH ₃	NH ₂	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
257	S	OH	iBu	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
258	N(iProp)	NHMe	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
259	NCH ₃	NH ₂	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
260	NCH ₃	NHMe	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
261	N(cProp)	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
262	S	NHMe	H	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₁₀
263	NCH ₃	NH ₂	iBu	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
264	N(iProp)	NH ₂	iBu	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
265	NOH	NHMe	iBu	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
266	NCH ₃	OH	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
267	NEt	NH ₂	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
268	S	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
269	NCH ₃	NH ₂	nProp	CN	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
270	NCH ₃	OH	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

40

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿
 一 二 三 四 五 六 七 八 九 十 十一 十二 十三 十四 十五 十六 十七 十八 十九 二十 二十一 二十二 二十三 二十四 二十五 二十六 二十七 二十八 二十九 三十 三十一 三十二 三十三 三十四 三十五 三十六 三十七 三十八 三十九 四十 四十一 四十二 四十三 四十四 四十五 四十六 四十七 四十八 四十九 五十 五十一 五十二 五十三 五十四 五十五 五十六 五十七 五十八 五十九 六十 六十一 六十二 六十三 六十四 六十五 六十六 六十七 六十八 六十九 七十 七十一 七十二 七十三 七十四 七十五 七十六 七十七 七十八 七十九 八十 八十一 八十二 八十三 八十四 八十五 八十六 八十七 八十八 八十九 九十 九十一 九十二 九十三 九十四 九十五 九十六 九十七 九十八 九十九 一百

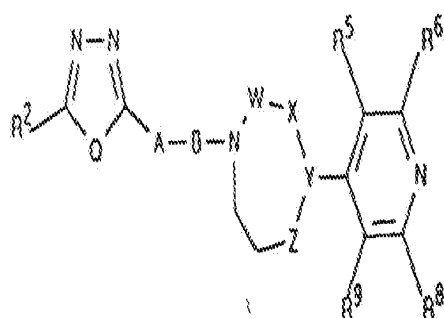
11. táblázat



Példaszám	Q	R ²	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	W	X-Y-Z	A	B
281	NCH ₃	NH ₂	H	CN	iBul	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
282	NCH ₃	NHMe	H	F	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
283	N(iProp)	NH ₂	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
284	S	NHMe	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀ -
285	NCH ₃	NH ₂	H	H	iBul	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
286	N(iProp)	NH ₂	CN	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
287	S	NHMe	H	CN	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₈ -
288	S	OH	H	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
289	NEt	NH ₂	H	CN	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
290	NCH ₃	NH ₂	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
291	N(iProp)	NH ₂	F	CN	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
292	S	NH ₂	OMe	Me	iBul	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀ -
293	NCH ₃	NHMe	H	CN	iBul	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
294	NCH ₃	NH ₂	H	C=CH	iBul	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
295	N(iProp)	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅ -

296	NEt	NHMe	H	CN	iBul	Me	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH=C	(CH ₂)	·CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ ·
297	S	OH	H	C=CH	iProp	Me	CH ₂	CH ₂ CH=C	S	·(CH ₂) ₈ ·
298	NCH ₃	OH	Cl	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ NCH ₂	S	·(CH ₂) ₃ ·

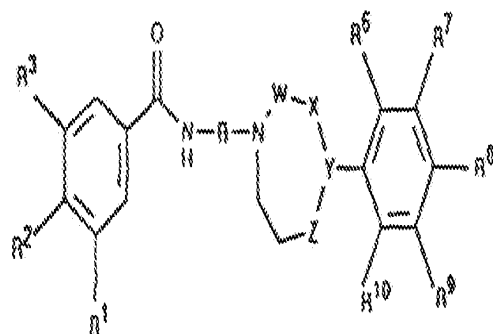
12. táblázat



Példaszám	O	R ²	R ⁵	R ⁶	R ⁸	R ⁹	W	X-Y-Z	A	B
299	NCH ₃	NH ₂	H	iBut	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
300	S	OH	H	iBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
301	N(iProp)	NHMe	H	iBut	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
302	NCH ₃	NH ₂	H	nProp	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
303	NCH ₃	NHMe	H	CF ₃	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
304	N(cProp)	NH ₂	H	2-naftil	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
305	S	NHMe	H	iBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₈
306	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
307	N(iProp)	NH ₂	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
308	NOH	NHMe	H	iBut	H	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
309	NCH ₃	OH	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
310	NEt	NH ₂	CN	iBut	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
311	NCH ₃	NH ₂	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
312	S	NHMe	H	1-pirrolil	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
313	NCH ₃	OH	H	CF ₃	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

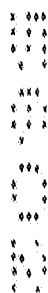
314	NEt	NH ₂	Me	iBuI	nProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
315	NCH ₃	NH ₂	Me	iBuI	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅ -
316	c	NH ₂	H	iBuI	iBuI	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
317	N(iProp)	NH ₂	Me	CF ₃	iBuI	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
318	NCH ₃	OH	H	nProp	iBuI	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -

13. táblázat

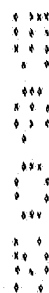


Példaszám	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	D
319	H	Br	H	H	iBu	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
320	H	I	H	H	iBu	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
321	H	Ph	H	H	iBu	H	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
322	H	p(iProp)-Ph	H	H	iProp	H	2-naftil	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-(CH ₂) ₄
323	H	pAcetil-Ph	H	H	Et	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
324	H	pBr-Ph	H	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-(CH ₂) ₄
325	H	pI-Ph	H	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
326	H	iProp	H	H	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
327	H	iBu	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
328	H	CN	H	H	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
329	H	COOEt	H	H	H	F	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-(CH ₂) ₄
330	H	OPh	H	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
331	Me	Br	H	H	iBu	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	-(CH ₂) ₄
332	CN	I	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
333	Me	Ph	H	H	CHF ₂	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -C-CH ₂	-(CH ₂) ₃

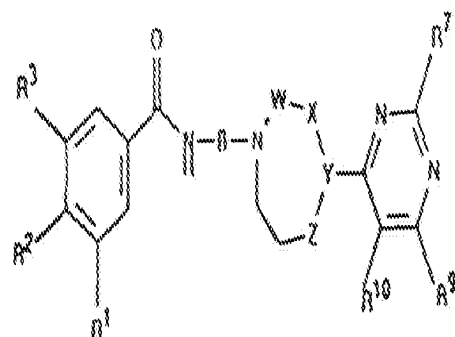
334	F	p(iProp)-Ph	H	OMe	iBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
335	Me	pAcetil-Ph	H	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₅
336	H	pBr-Ph	Me	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
337	H	pI-Ph	F	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
338	H	iProp	Me	H	Ph	CaCl	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
339	H	iBut	CN	H	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
340	H	CN	Me	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₅
341	H	COOEt	Me	H	nProp	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
342	H	OPh	F	H	Ph	CN	iBut	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₃
343	Cl	F	H	H	iBut	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
344	H	Br	H	H	iBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH ₂
345	H	I	H	H	iBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH ₂
346	H	Ph	H	H	iBut	H	1-pirrolil	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH ₂
347	H	NEt ₂	H	H	iProp	H	2-naftil	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH-CH ₂
348	H	pAcetil-Ph	H	H	Et	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH ₂
349	H	pBr-Ph	H	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH ₂
350	H	pI-Ph	H	F	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
351	H	iProp	H	H	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH ₂
352	H	iBut	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH ₂
353	H	CN	H	H	H	CN	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
354	H	COOEt	H	H	H	F	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -Cl-(CH ₂)-CH-CH ₂



355	H	OPh	H	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
356	Me	Br	H	H	iBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
357	Me	I	H	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
358	Cl	Ph	H	H	CHF ₂	H	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
359	CN	p(iProp)-Ph	H	OMe	iBut	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
360	F	pAcetil-Ph	H	OMe	CF ₃	H	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
361	Me	pBr-Ph	H	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
362	H	pI-Ph	CN	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
363	H	iProp	Cl	H	Ph	C=CH	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
364	H	iBut	F	H	iBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
365	H	CN	Cl	H	iBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
366	H	COOEt	CN	H	nProp	F	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
367	H	OPh	Cl	H	Ph	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
368	H	F	Me	H	iBut	F	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂



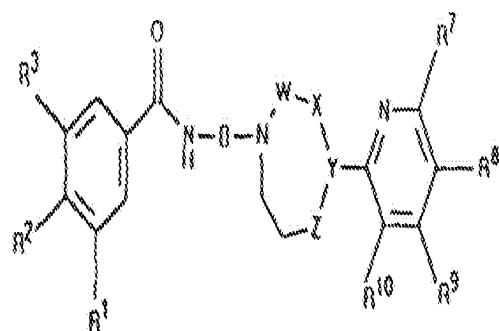
14. táblázat



Példaszám	R1	R2	R3	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	B
369	H	Br	H	iBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
370	H	I	H	iBu	2-naftil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
371	H	Ph	H	iBu	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
372	H	p(Prop)-Ph	H	iBu	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
373	H	pAcetil-Ph	H	iBu	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
374	H	pBr-Ph	H	iBu	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
375	H	pI-Ph	H	iProp	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
376	H	iProp	H	CH ₃	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-(CH ₂) ₄
377	H	iBu	H	OMe	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
378	H	CN	H	iBu	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH-C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
379	H	COOEt	H	iBu	iBu	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
380	H	OPh	H	iBu	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
381	Me	Br	H	Ph	iBu	Cl	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂
382	CN	I	H	2-naftil	But	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
383	Me	Ph	H	iBu	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂



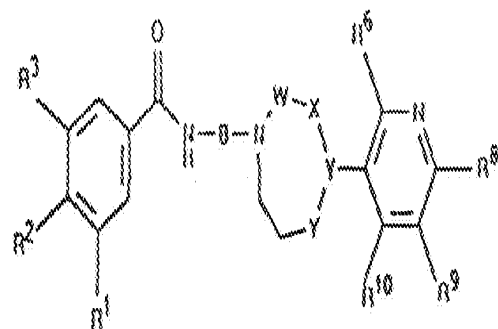
15. táblázat



Példaszám	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	B
384	H	Br	H	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
385	H	I	H	iBu	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
386	H	Ph	H	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
387	H	p(iProp)-Ph	H	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
388	H	pAcetil-Ph	H	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
389	H	pBr-Ph	H	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
390	H	pI-Ph	H	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
391	H	iProp	H	iBu	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
392	H	iBu	H	iBu	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
393	H	CN	H	iBu	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
394	H	COOEt	H	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
395	H	OPh	H	CF ₃	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
396	Me	Br	H	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
397	CN	I	H	H	H	iProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄

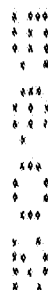
398	Me	Ph	H	nProp	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
399	F	p(iProp)-Ph	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
400	Me	pAcetil-Ph	H	Ph	C=CH	iBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
401	H	pBr-Ph	Me	iBut	CN	iBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
402	H	pI-Ph	F	iBut	H	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
403	H	iProp	Me	Ph	H	iBut	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₅
404	H	iBut	CN	CF ₃	H	iBut	F	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
405	H	CN	Me	iBut	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
406	H	COOEt	Me	nProp	CN	iBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(-CH ₂)-CH ₂
407	H	pAcetil-Ph	F	nProp	C=CH	iBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH-CH ₂
408	Cl	F	H	iBut	CN	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄

16. táblázat

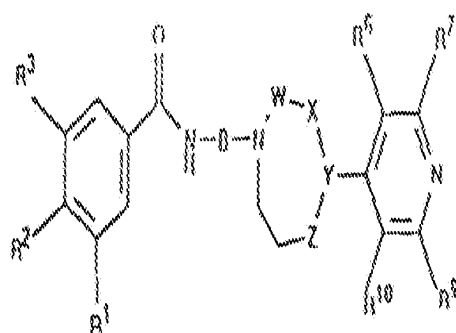


Példaszám	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	B
409	H	Br	H	OMe	H	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
410	H	I	H	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
411	H	Ph	H	OMe	H	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
412	H	p(Prop)-Ph	H	H	CN	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
413	H	pAcetil-Ph	H	H	F	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
414	H	pBr-Ph	H	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
415	H	pI-Ph	H	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
416	H	iProp	H	H	H	iBu	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
417	H	iBu	H	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
418	H	CN	H	H	CN	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
419	H	COOEt	H	H	H	iBu	F	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
420	H	OPh	H	H	CN	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
421	Me	Br	H	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
422	CN	I	H	OMe	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
423	Me	Ph	H	OMe	CN	iBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄

424	F	p(Prop)-Ph	H	OMe	Me	IBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
425	Me	pAcetill-Ph	H	H	CN	IBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
426	H	pOr-Ph	Me	Me	H	IBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
427	H	pI-Ph	F	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
428	H	Prop	Me	OMe	CN	IBut	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
429	H	IBut	CN	Me	Me	IProp	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄



17. táblázat



Példaszám	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	B
430	H	Br	H	H	iBu	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	{CH ₂ } ₄
431	H	I	H	H	iBu	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	{CH ₂ } ₄
432	H	Ph	H	H	iBu	1-pirrolil	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
433	H	p(Prop)-Ph	H	H	nProp	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
434	H	pAcetil-Ph	H	H	CF ₃	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	{CH ₂ } ₄
435	H	pBr-Ph	H	H	2-naftil	iBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
436	H	pI-Ph	H	OMe	iBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	{CH ₂ } ₄
437	H	iProp	H	OMe	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
438	H	iBu	H	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	{CH ₂ } ₄
439	H	CN	H	H	iBu	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
440	H	COOEt	H	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
441	H	OPh	H	CN	iBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	{CH ₂ } ₅
442	Me	Br	H	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	{CH ₂ } ₄
443	CN	I	H	H	nProp	iBu	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
444	Me	Ph	H	OMe	iBu	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	{CH ₂ } ₄

445	F	p(Prop)-Ph	H	OMe	CF ₃	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
446	Me	pAcetil-Ph	H	Me	tBu	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
447	H	pBr-Ph	Me	Me	tBu	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₃)-CH ₂ -
448	H	pI-Ph	F	H	tBu	tBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₃
449	H	iProp	Me	Me	CF ₃	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -

[illegible]

Példák gyógyszerkészítmények előállítására**a) Tabletta**

A szokásos eljárással előkészített keveréket tablettázógépen az alábbi összetételű tablettává préseljük:

1. példa szerinti hatóanyag	40 mg
Kukoricakeményítő	120 mg
Zselatin	13,5 mg
Laktóz	45 mg
Aerosil® (szubmikroszkópikusan finom eloszlású kémiaailag tiszta szilikagél)	2,25 mg
Burgonyakeményítő (6%-os pép formájában)	6,75 mg

b) Drazsé

4. példa szerinti hatóanyag	20 mg
Drazsémag-keverék	60 mg
Cukorbevonat-keverék	70 mg

A drazsémag-keverék összetétele: 9 rész kukoricakeményítő, 3 rész laktóz és 1 rész 60:40 arányú vinil-pirrolidon/vinil-acetát kopolimer.

A cukorbevonat-keverék összetétele: 5 rész szacharóz, 2 rész kukoricakeményítő, 2 rész kalcium-karbonát és 1 rész talkum.

Az ilyen módon előállított drazsét a következő lépésben enteroszolvens bevonattal látjuk el.

Biológiai vizsgálatok — receptorkötődés**a) D₂-receptorokhoz való kötődés vizsgálata**

Ezekhez a receptorkötődési vizsgálatokhoz a humán D₂-receptorokat expresszáló, klónozott CCL 1,3 egérfibroblasztokat

(beszerezhető: Res. Biochemicals Internat. One Srathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA) használtunk.

Sejtpreparátum előállítása:

A D₂-receptorokat expresszáló sejteket 10% magzati borjúsérummal (GIBCO No. 041-32400 N) és 0,2% sztreptomomicinnel (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) adalékolt RPMI-1460 tápoldatban tenyésztjük. 48 óra elteltével a sejteket foszfáttal pufferolt fiziológiás nátrium-klorid-oldattal (PBS) mossuk, majd 0,5% tripszint tartalmazó foszfáttal pufferolt fiziológiás nátrium-klorid-oldattal 5 percig inkubáljuk. A tápoldat semlegesítése után a sejteket centrifugálással (300 g) elkülönítjük, majd a pelletet először lízis-pufferoldattal (5 mM TRIS-HCl, pH = 7,4 + 10% glicerín) leöblítjük, azután lízis-pufferoldatban 10⁷ sejt/ml koncentrációjú szuszpenziót készítve, 4 °C-on, 30 percig inkubáljuk. A sejtsuszpenziót ezt követően 200 g-val 10 percig centrifugáljuk, és a kiülepedett sejttörmelékét cseppfolyós nitrogénben tároljuk.

Kötődési vizsgálat:

A D₂-receptorokhoz való kötődés vizsgálatához a membránokat inkubációs pufferoldatban (50 mM TRIS-HCl, pH = 7,4, 120 mM nátrium-klorid, 5 mM kálium-klorid, 2 mM kalcium-klorid, 2 mM magnézium-klorid, 10 µM hidroxikinolin, 0,1% aszkorbinsav és 0,1% szarvasmarha-szérumalbumin), hozzávetőleg 10⁶ sejt/250 µl koncentrációjú reakcióelegyben, 0,1 nM ¹²⁵I-szulpiriddel 30 °C-on inkubáljuk, a vizsgálati anyag távollétében és jelenlétében. A nonspecifikus kötődés meghatározását 10⁻⁶ M spiperon jelenlétében végezzük.

60 perc múlva egy Skatron készülékben (Skatron, Lier, Norvégia) a reakcióelegyet GF/B üvegszál aszűrőn (Whatman, Anglia) megsűrjűk, miáltal elválasztjuk a kötött és szabad radioaktív ligandot, a szűrőt jéghideg, 7,4 pH-jú TRIS-HCl pufferoldattal mossuk, végűl a szűrőn maradt radioaktivitást egy Packard 2200 CA folyadékszintillációs számlálóban megmérjűk.

A K_i -értékeket, nemlineáris regressziós analízissel határozzuk meg, amihez a LIGAND számítógépprogramot használjuk.

b) D_2 -receptorokhoz való kötődés vizsgálata

Sejttenyészet:

A humán dopamin D_{2A} -receptorokat stabilan expresszáló HEK-23 sejteket Glutamax I[™] és 25 mM HEPES, valamint 10% magzati borjúszérum jelenlétében, RPMI 1640 tápoldatban tenyésztjűk. A tápoldatokhoz azonfelűl milliliterenként 100 egység penicillint és 100 μ g sztreptomícint is adunk. A sejttenyészetet 37 °C-on, nagy relatív nedevességtartalmú, 5% szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában tartjuk.

A kötődési vizsgálatokhoz a sejteket szobahőmérsékleten, 3-5 percig 0,05%-os tripszínoldattal kezeljűk, utána a sejtsuszpenziót 250 g-vel 10 percig centrifugáljuk, majd a kiülepedett sejteket 4 °C-on, 30 percig lízis-pufferoldatban (5 mM TRIS-HCl, 10% glicerin, pH = 7,4) roncsoljuk. Ismét 250 g-vel centrifugáljuk 10 percig az elegyet, és a kiülepedett sejtrészeket felhasználásig -20 °C-on tároljuk.

Kötődési vizsgálat:

A kis affinitású dopamin D_2 -receptorokhoz való kötődést [¹²⁵I]-spiperon radioligand (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

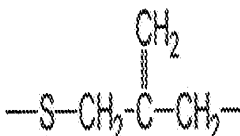
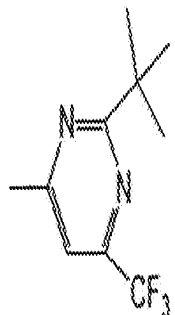
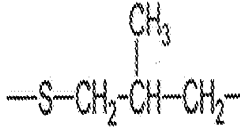
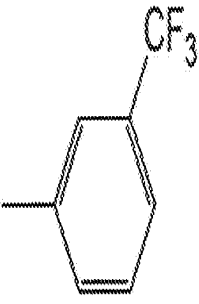
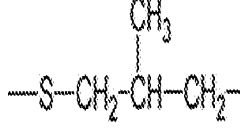
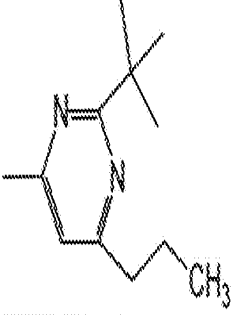
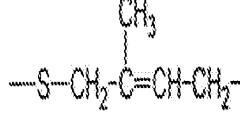
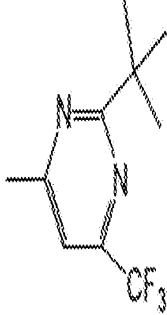
segítségével határozzuk meg. A reakcióelegy 10^5 sejtet tartalmaz 1 ml inkubációs pufferoldatban (50 mM TRIS, 120 mM nátrium-klorid, 5 mM kálium-klorid, 2 mM magnézium-klorid, 2 mM kalcium-klorid, az oldat pH-ját sósavval 7,4-re állítjuk). A teljes kötődés meghatározásához a vizsgálati anyag jelenlétében vagy távollétében 0,1 nM 125 I-spiperont adunk az elegyhez. A nonspecifikus kötődést 1 μ M haloperidol jelenlétében határozzuk meg.

A reakcióelegyet 60 percnyi, 25 °C-on folytatott inkubálás után egy Skatron készülékben (Zinsser, Frankfurt) GF/B üvegszálas szűrőn (Whatman, Anglia) megszűrjük, a szűrőt jéghideg, 7,4 pH-jú, 50 mM TRIS-HCl pufferoldattal mossuk, végül a szűrőn maradt radioaktivitást egy Packard 2200 CA folyadékszintillációs számlálóban megmérjük.

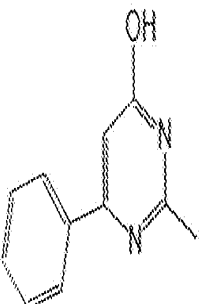
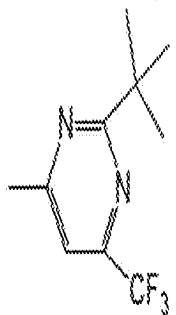
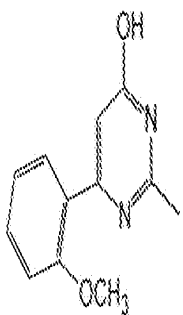
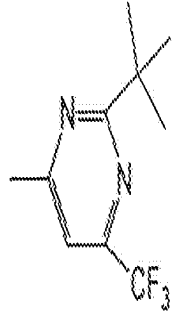
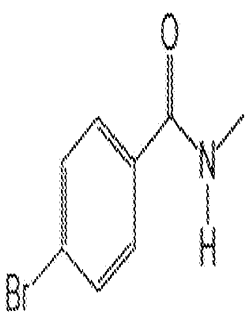
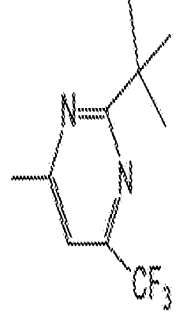
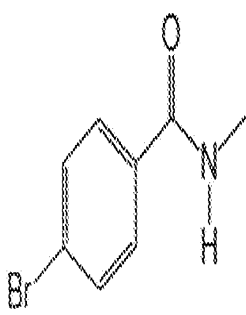
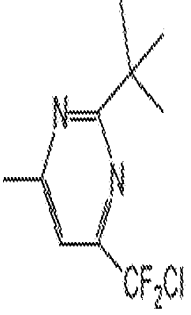
A kísérlet kiértékelése azonos módon történik, mint ahogyan azt az a) pont alatt megadtuk, azaz a K_i -értékeket nemlineáris regressziós analízissel, a LIGAND számítógépprogramot használva határozzuk meg, vagy az IC_{50} -értékeket a Cheng-Prusoff-egyenlet segítségével konvertáljuk.

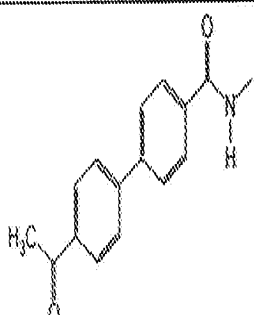
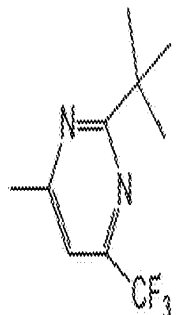
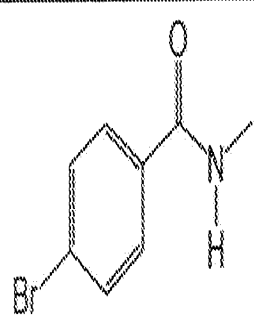
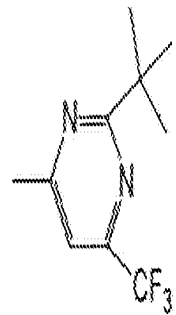
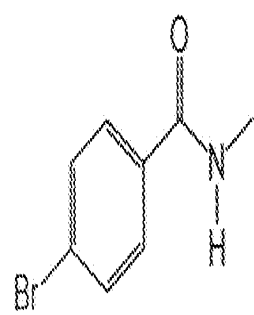
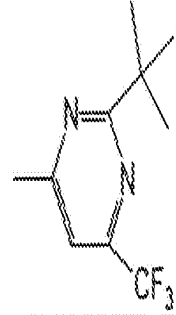
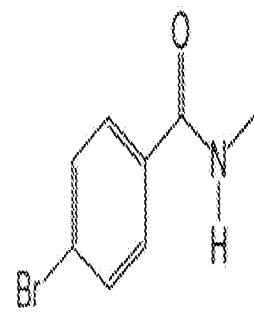
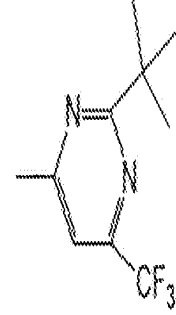
A fent ismertetett receptorkötődési vizsgálat alapján megállapítottuk, hogy a találmány szerinti vegyületek nagyon jó affinitást mutatnak a D_2 -receptorokkal szemben, és nagy szelektivitással kötődnek a D_2 -receptorokhoz.

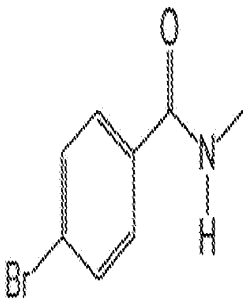
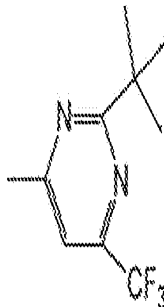
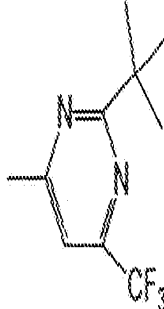
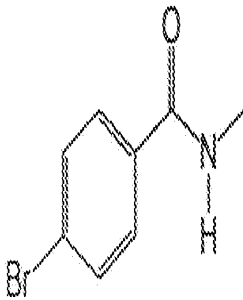
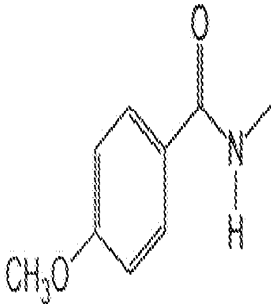
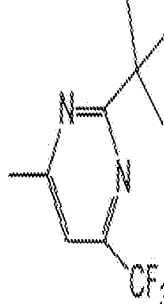
Az itt következő 18. táblázatban a találmány szerinti vegyületek egy további, az ismertetett eljárásokkal előállított sorozatát (450-656. példák) mutatjuk be. A (31) általános képletű vegyületek szerkezetét és fizikai állandóit a 18. táblázat tartalmazza.

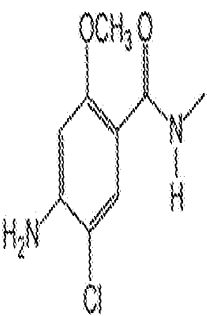
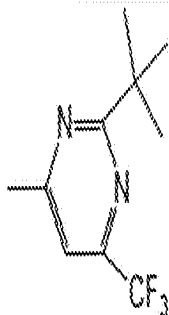
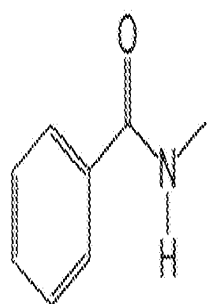
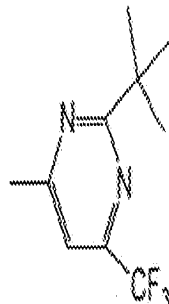
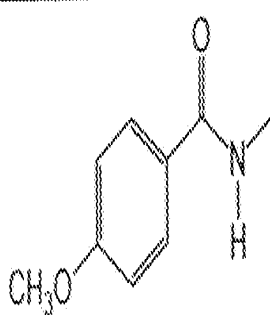
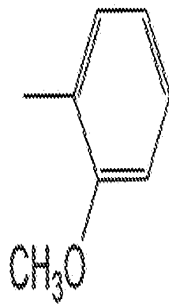
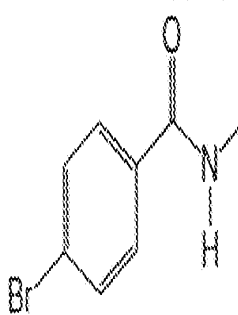
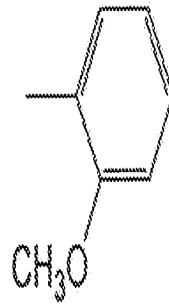
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
450				80 - 90 (oxalát)
451				110 - 113
452				106 - 108
453				129 - 131

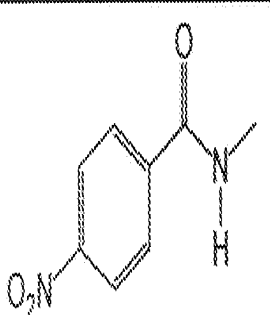
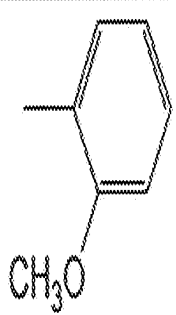
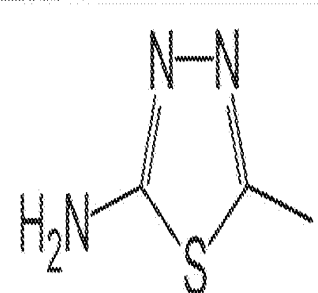
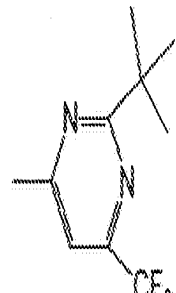
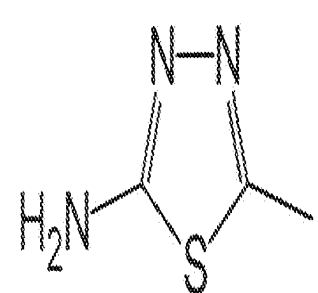
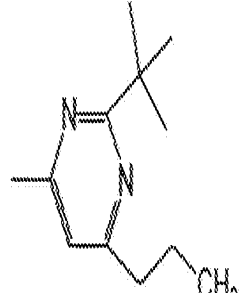
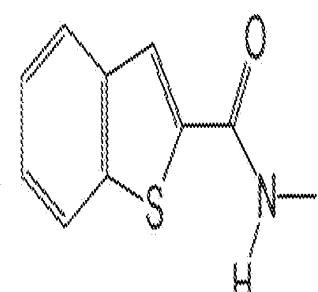
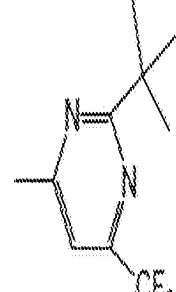
18. táblázat

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
454		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		227 - 131 (hidroklorid)
455		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		165 - 166 (hidroklorid)
456		$-(\text{CH}_2)_5-$		115 - 118 (oxalát)
457		$-(\text{CH}_2)_4-$		94 - 97 (hidroklorid)

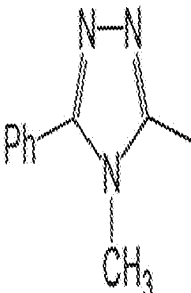
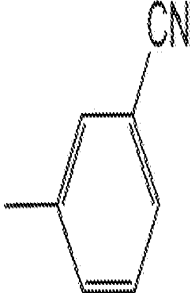
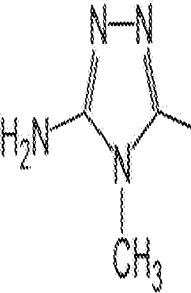
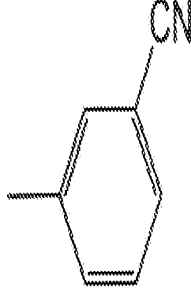
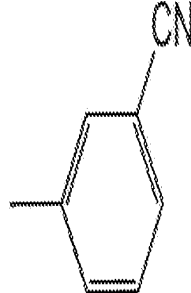
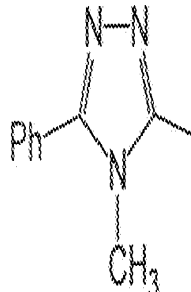
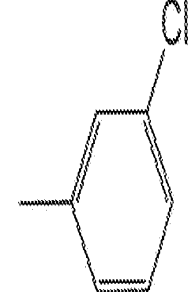
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
458		$-(CH_2)_4-$		123 - 126 (fumarát)
459		$-(CH_2)_3-CH(CH_3)-$		130 - 133 (fumarát)
460		$-CH_2-CH=CH-CH_2-$		118 - 125 (fumarát)
461		$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$		130 - 132 (oxalát)

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
462		$-(CH_2)_6-$		144 - 150 (fumarát)
463		$-(CH_2)_4-$		148 - 154 (oxalát)
464		$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$		171 - 176 (fumarát)
465		$-(CH_2)_4-$		122 - 124 (fumarát)

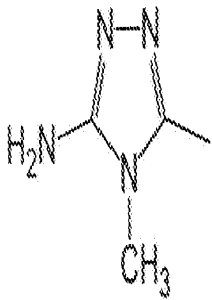
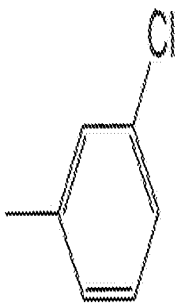
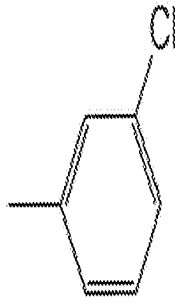
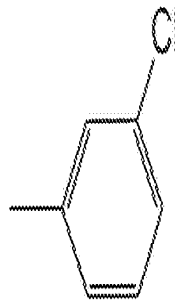
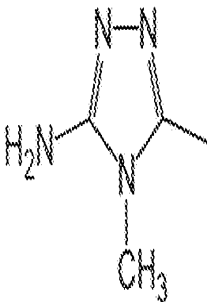
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
466		$-(CH_2)_4-$		108 - 112 (oxalát)
467		$-(CH_2)_4-$		140 - 142 (oxalát)
468		$-(CH_2)_4-$		149 - 152 (fumarát)
469		$-(CH_2)_4-$		147 - 149 (hidroklorid)

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
470		$-(CH_2)_4-$		235 - 236 (fumarát)
471		$-S-CH_2-\overset{\overset{CH_2}{\parallel}}{C}-CH_2-$		92 - 98
472		$-S-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH}-CH_2-$		87 - 90
473		$-(CH_2)_4-$		112 - 115 (fumarát)

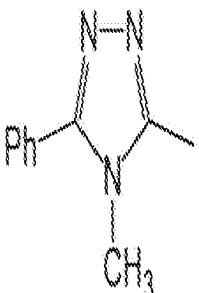
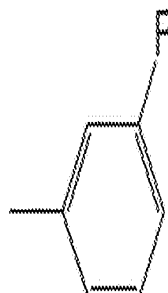
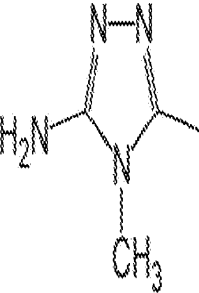
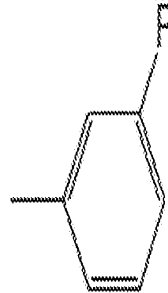
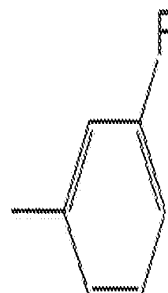
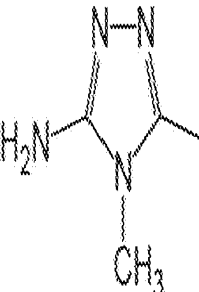
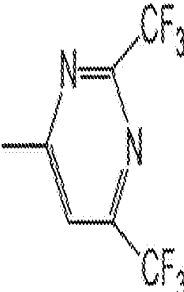
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
474		$-(CH_2)_6-$		101 - 105 (oxalát)
475		$-(CH_2)_4-$		127 - 129 (oxalát)
476		$-S-(CH_2)_3-$		
477		$-S-(CH_2)_3-$		

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
478		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		126 - 128 (fumarát)
479		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		150 - 156 (fumarát)
480		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		158 - 165 (fumarát)
481		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

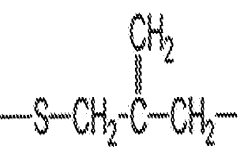
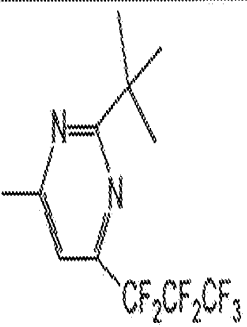
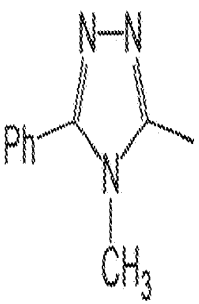
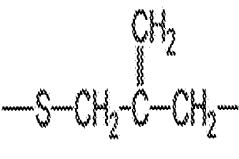
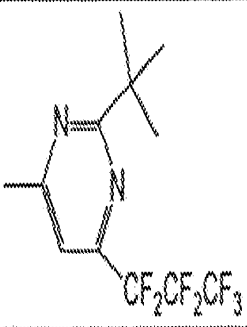
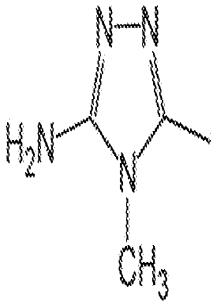
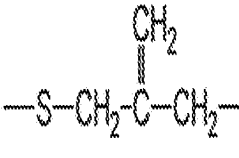
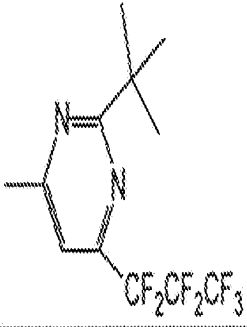
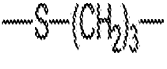
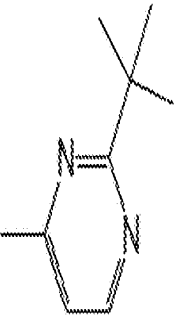
Ph = fenil

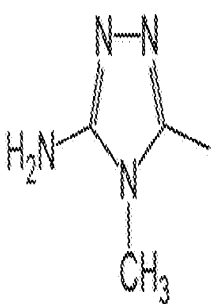
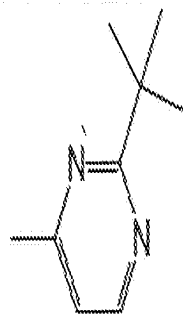
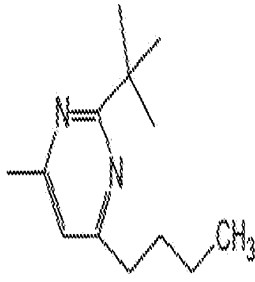
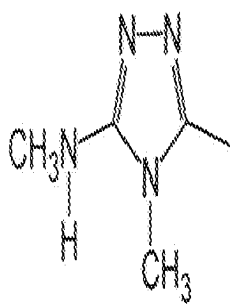
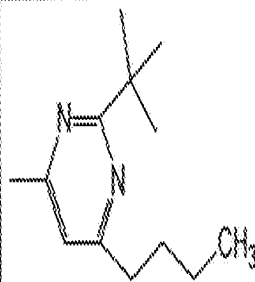
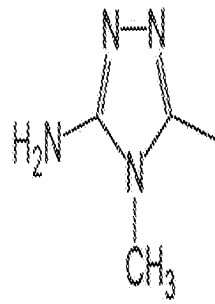
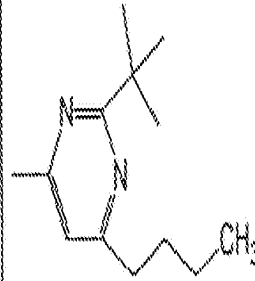
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
482		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		184 - 188 (oxalát)
483		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		185 - 187 (oxalát)
484		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
485		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		127

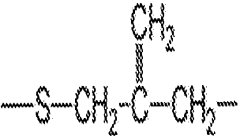
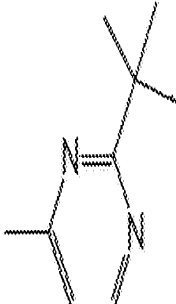
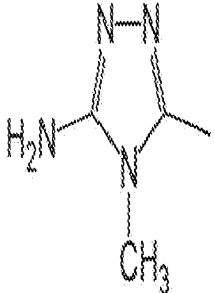
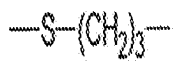
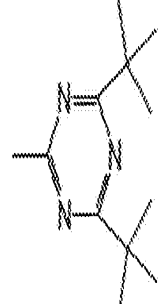
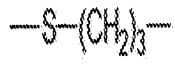
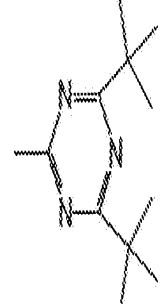
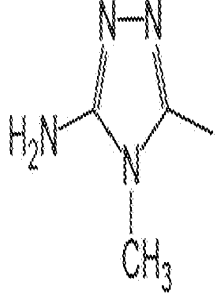
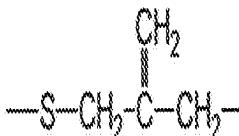
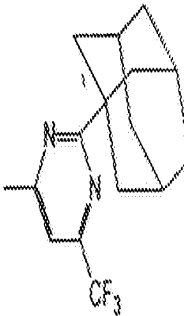
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
490		$-S-(CH_2)_3-$		187 - 191 (oxalát)
491		$-S-(CH_2)_3-$		
492		$-S-(CH_2)_3-$		
493		$-S-(CH_2)_3-$		

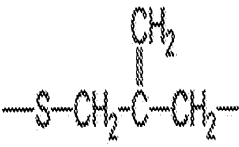
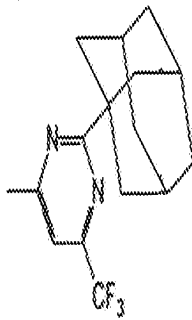
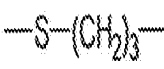
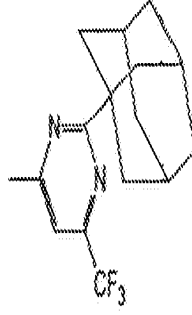
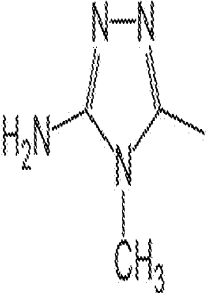
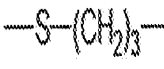
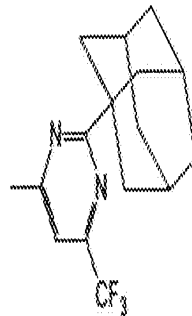
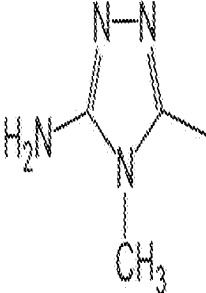
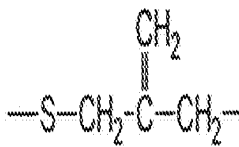
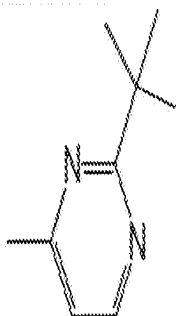
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
494		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		93 - 94 (oxalát)
495		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
496		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		168 - 170 (fumarát)
497		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

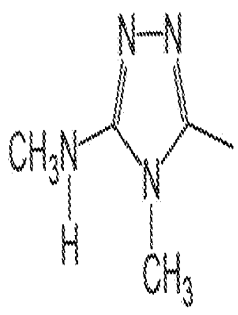
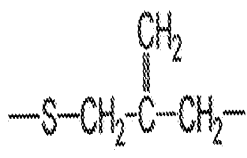
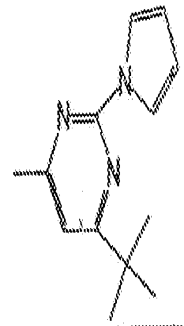
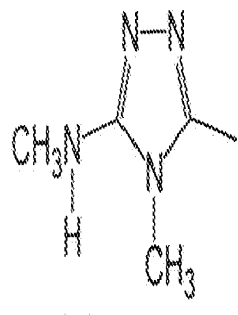
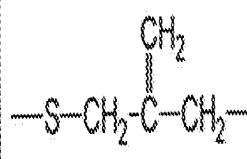
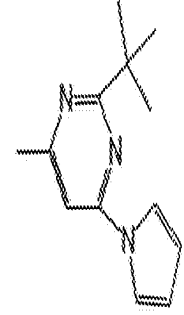
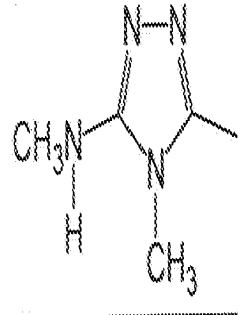
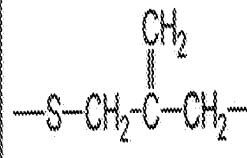
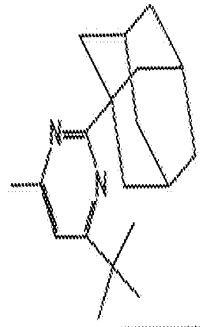
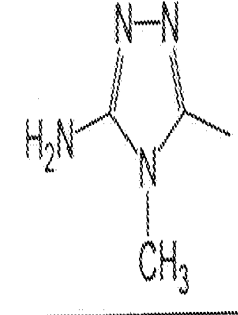
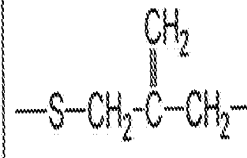
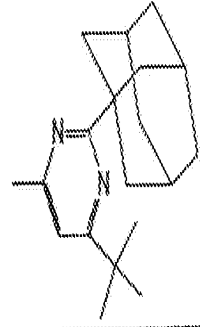
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
498		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
499		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
500		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
501		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

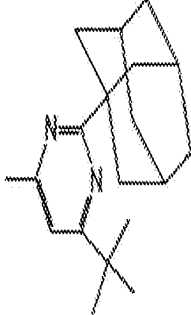
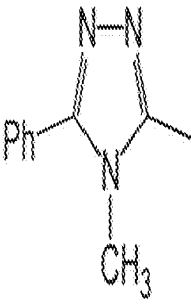
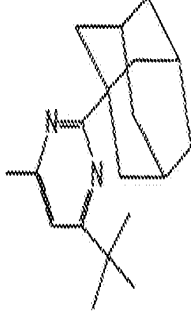
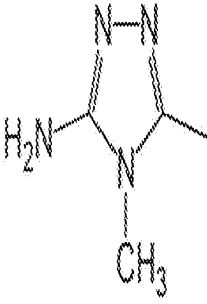
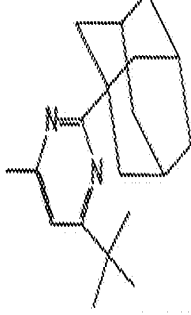
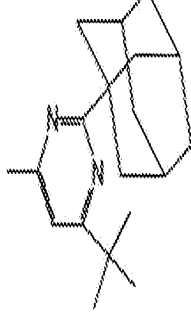
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
502				
503				
504				
505				

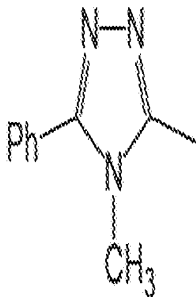
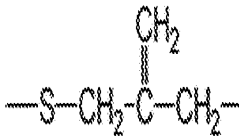
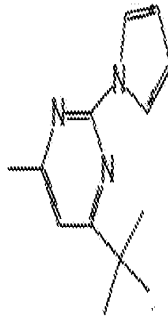
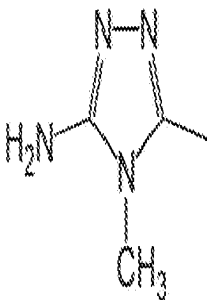
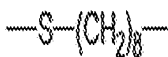
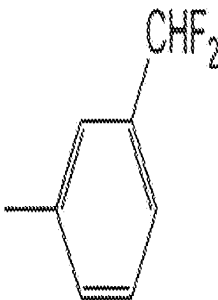
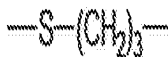
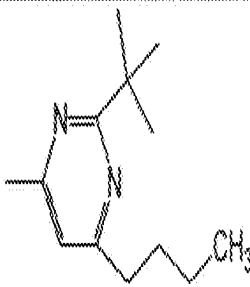
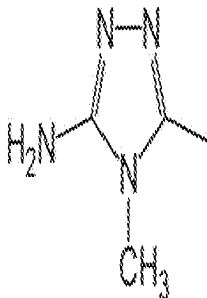
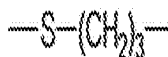
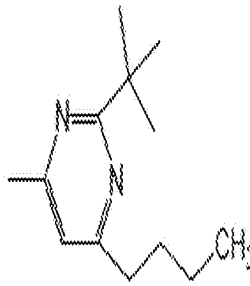
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
506		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
507		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
508		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
509		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		

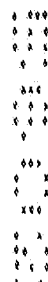
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
510				
511				
512				
513				

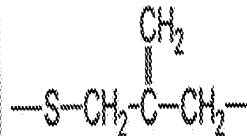
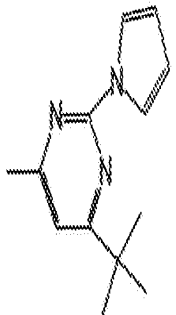
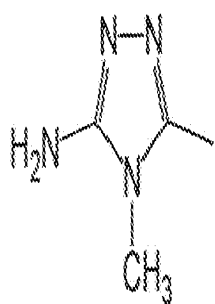
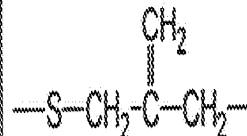
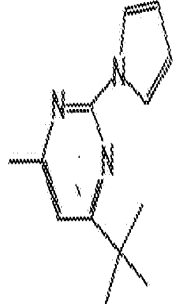
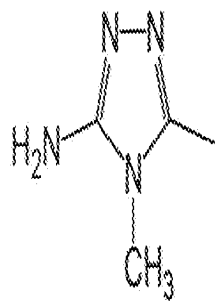
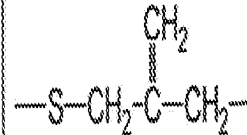
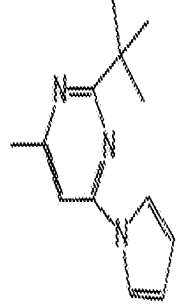
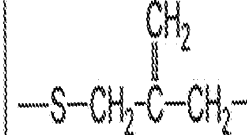
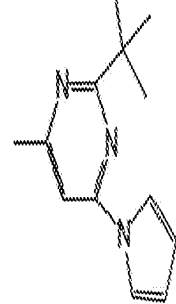
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
514				
515				
516				81 - 85
517				

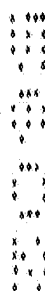
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
518				
519				
520				75 - 80
521				110 - 112 (hidroklorid)

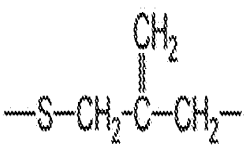
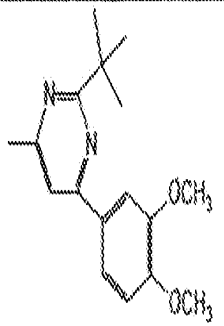
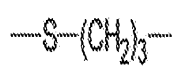
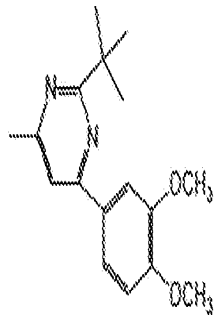
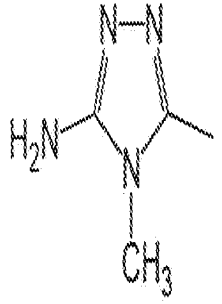
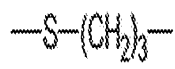
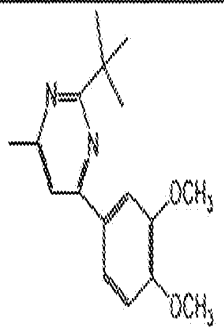
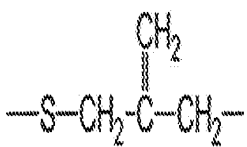
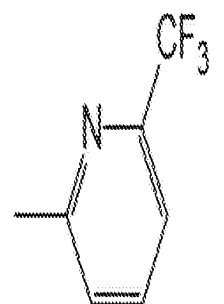
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
522		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		78 - 80
523		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		95 - 97 (hidroklorid)
524		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		142 - 145
525		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		80 - 91

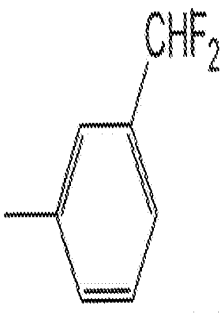
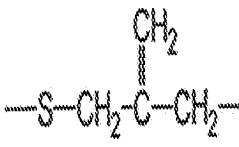
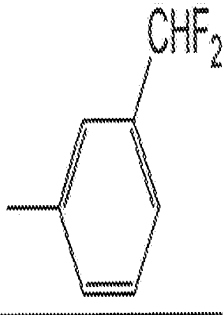
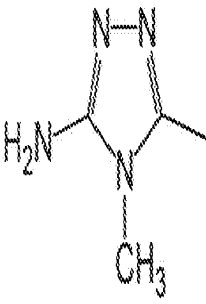
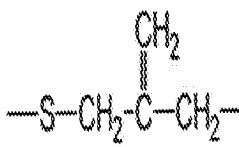
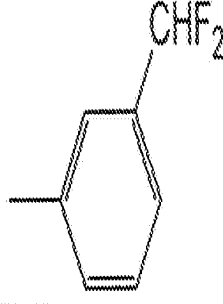
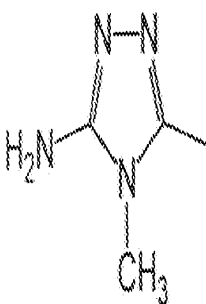
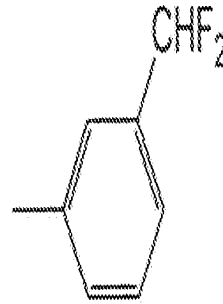
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
526				oxalát
527				hidroklorid
528				oxalát
529				dihidroklorid

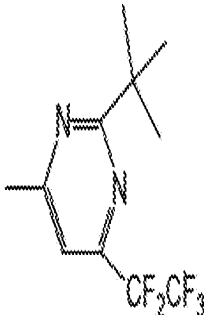
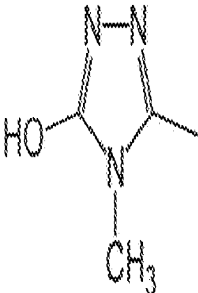
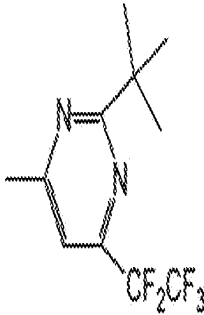
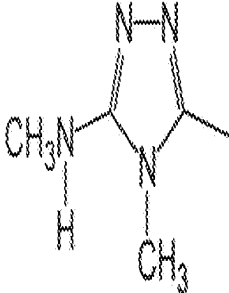
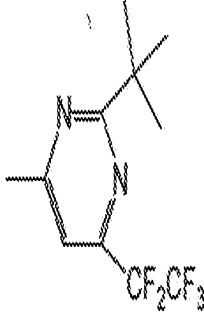
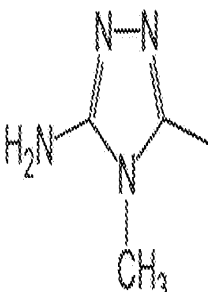
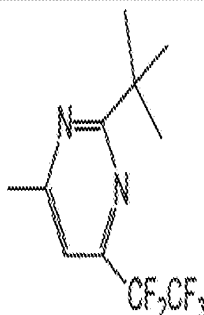


Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
530				oxalát
531				
532				
533				

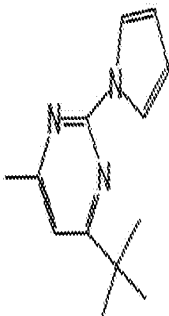
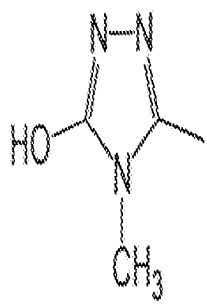
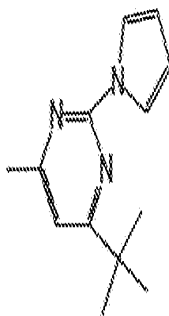
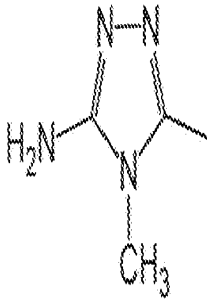
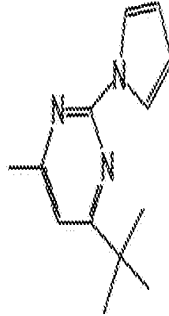
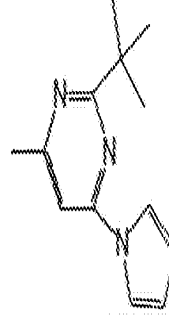


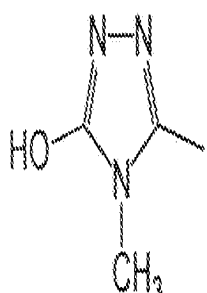
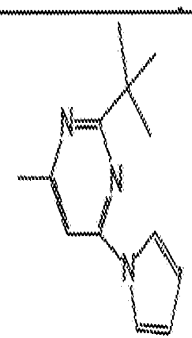
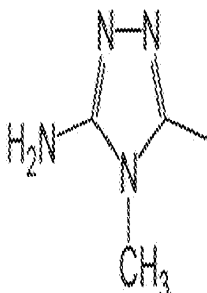
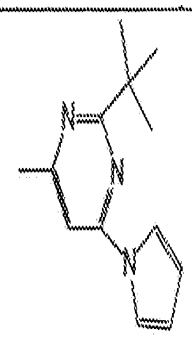
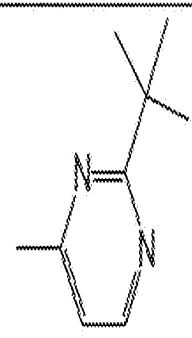
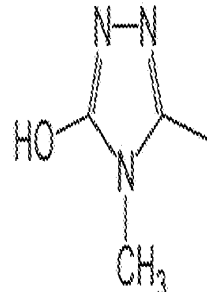
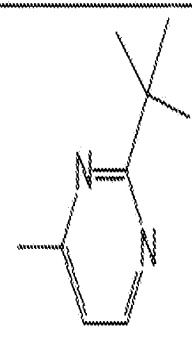
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
534				95 - 96
535				92
536				90
537				97

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
538		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		98 - 100
539				
540				
541		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		66 - 72

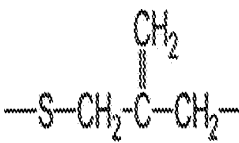
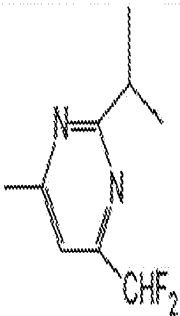
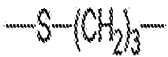
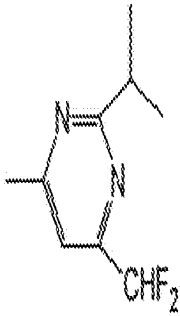
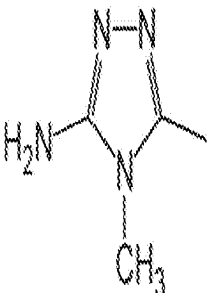
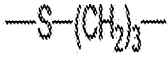
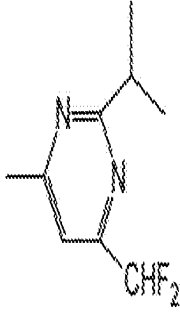
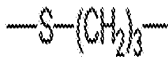
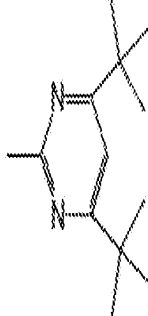
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
542		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
543		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
544		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
545		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

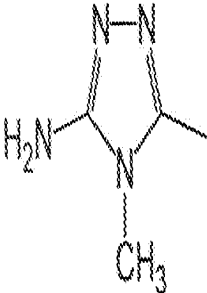
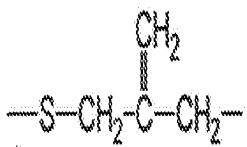
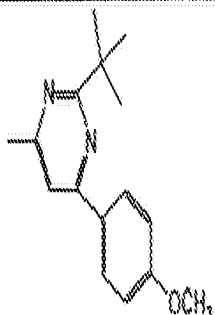
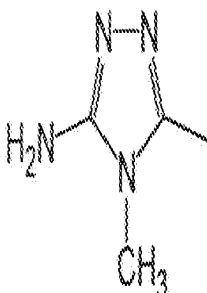
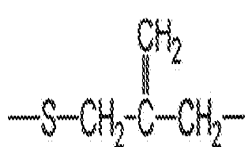
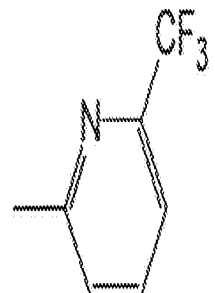
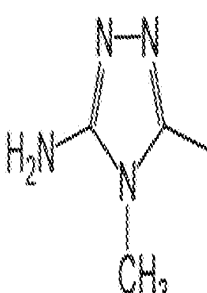
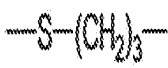
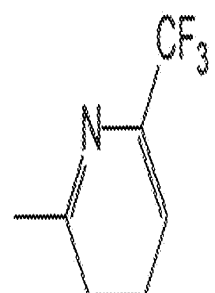
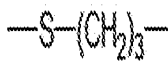
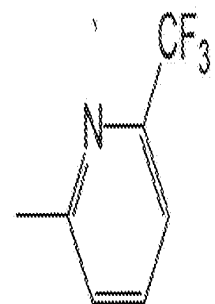


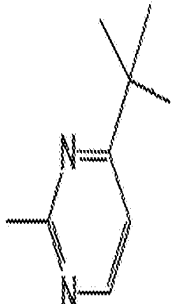
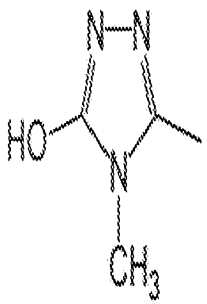
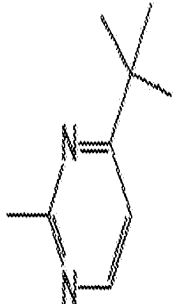
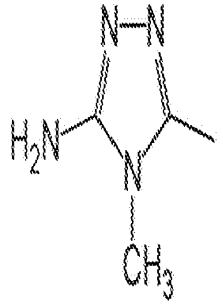
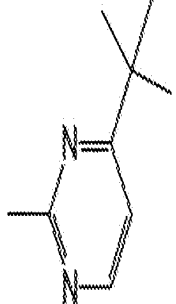
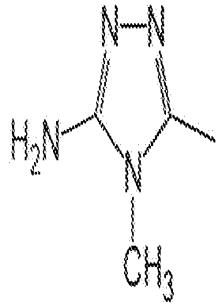
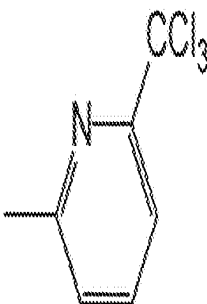
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
546		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
547		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
548		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
549		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
550		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
551		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
552		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		
553		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		

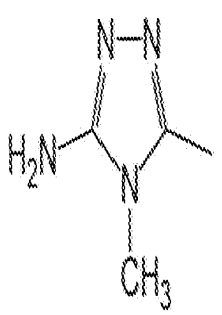
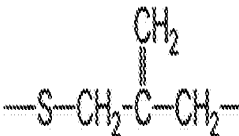
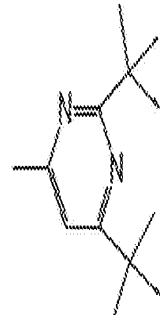
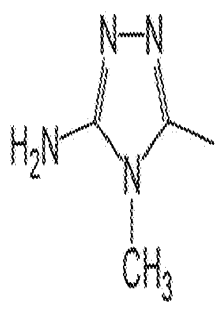
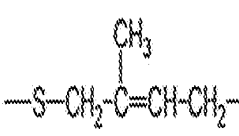
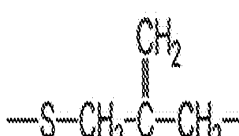
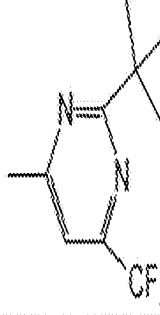
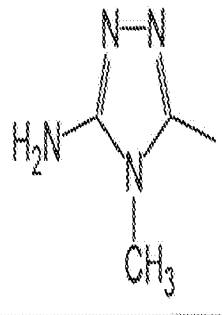
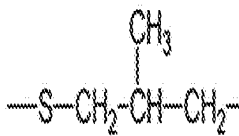
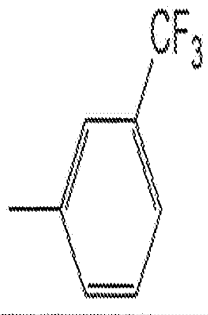
[illegible]

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
558				100 - 103
559				
560				109 - 112
561				

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
566				
567				
568				
569				

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
570		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
571		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
572		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
573		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		185 - 190

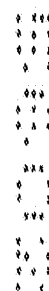


Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
574				145 - 148
575				120 - 122
576				70 - 80 (oxalát)
577				155 - 160 (hidroklorid)

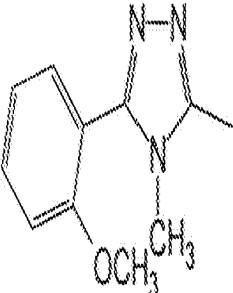
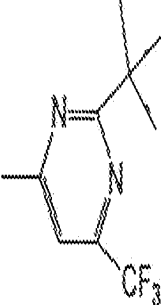
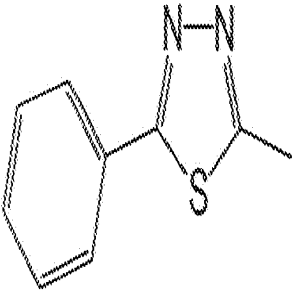
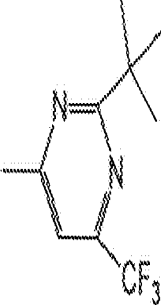
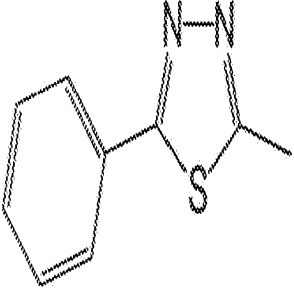
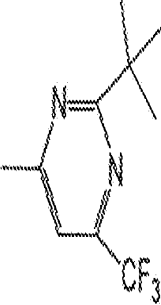
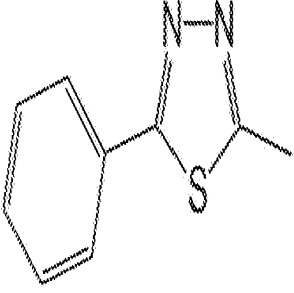
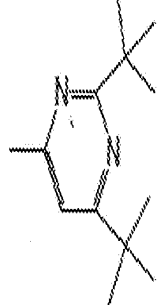
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
578		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		97 - 98 (hidroklorid)
579		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		141 - 143 (fumarát)
580		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$		105 - 108 (hidroklorid)
581		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$		139 - 143 (hidroklorid)

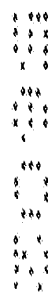


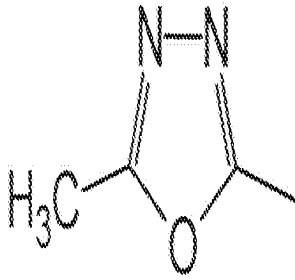
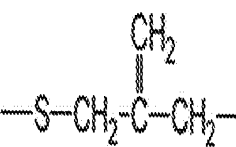
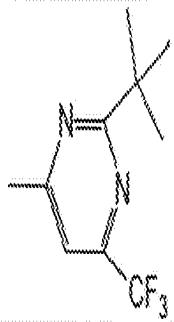
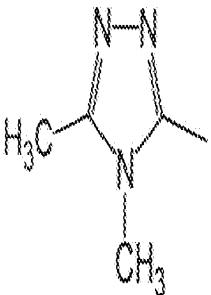
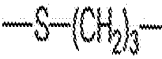
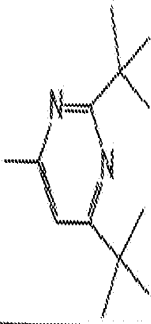
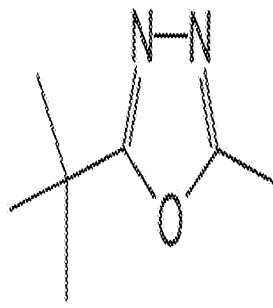
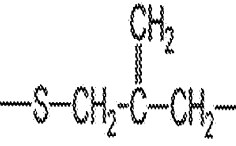
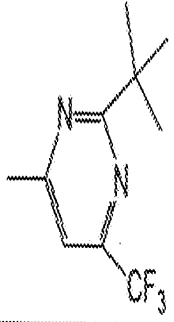
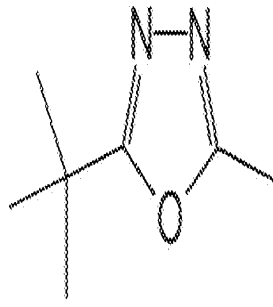
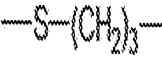
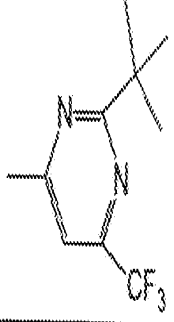
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
582				89 - 95
583				160 - 165 (oxalát)
584				62 - 64
585				148 - 149

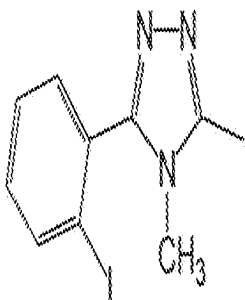
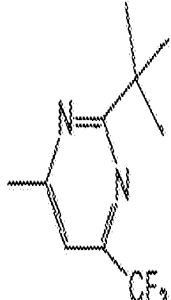
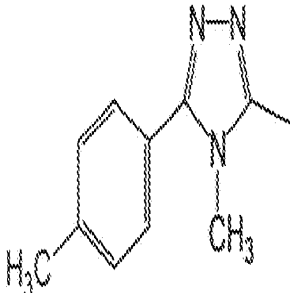
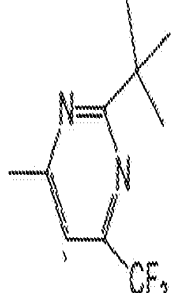
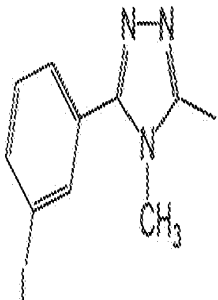
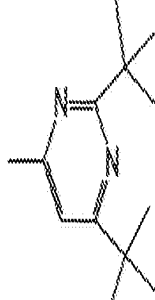
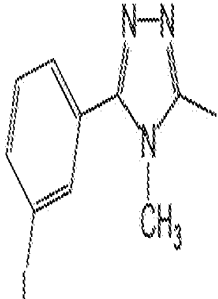


Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
586		$-(CH_2)_4-$		38 - 41
587		$-CH=CH-(CH_2)_2-$		olaj
588		$-S-(CH_2)_3-$		90 (bomlás) (hidroklorid)
589		$-S-(CH_2)_3-$		90 - 93 (fumarát)

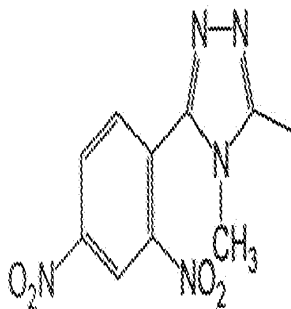
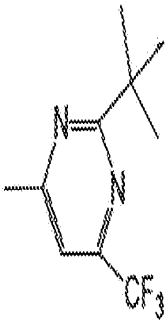
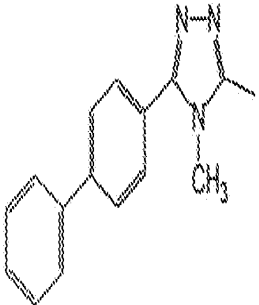
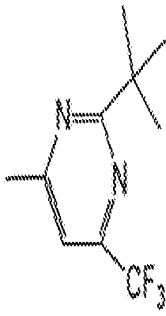
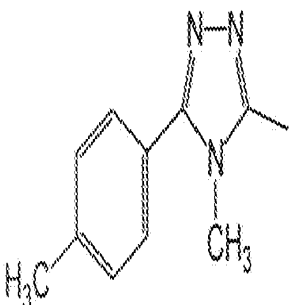
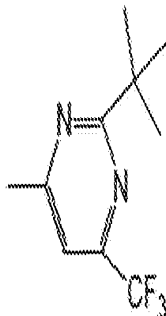
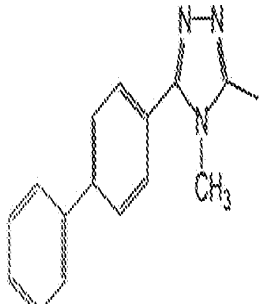
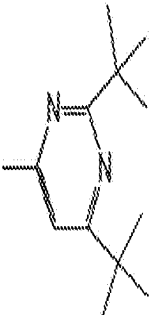
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
590		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		75 - 78 (fumarát)
591		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		Oil
592		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		130 - 133 (hidroklorid)
593		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		Oil

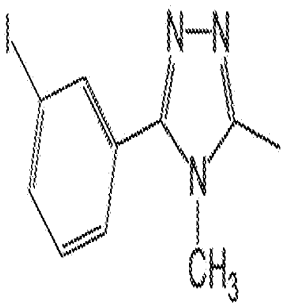
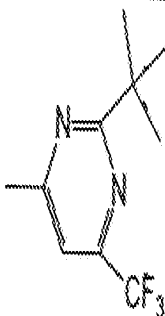
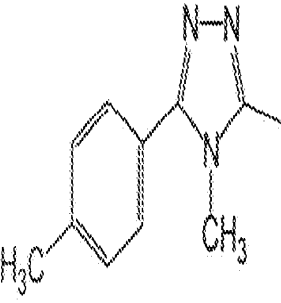
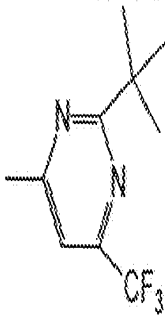
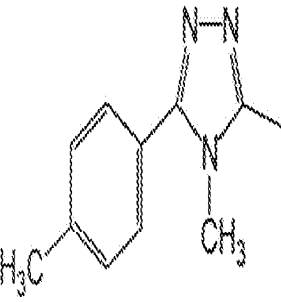
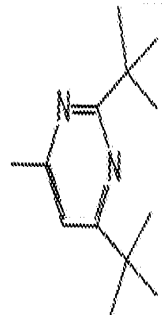
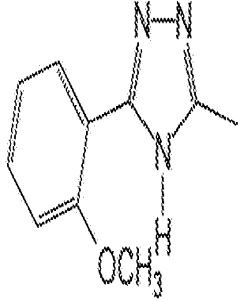
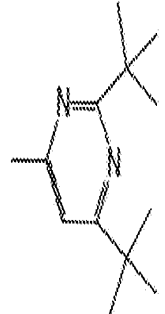


Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
594				126 - 130 (hidroklorid)
595				90 - 95 (bomlás) (hidroklorid)
596				olaj
597				olaj

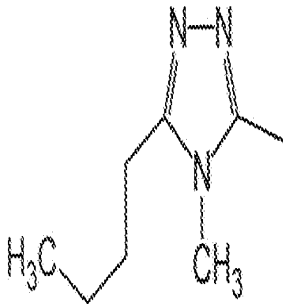
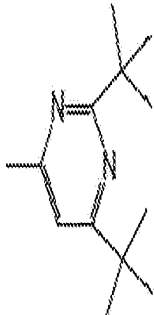
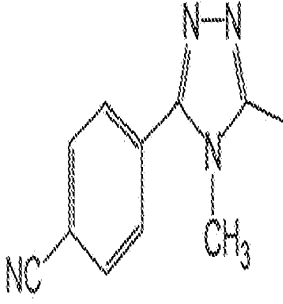
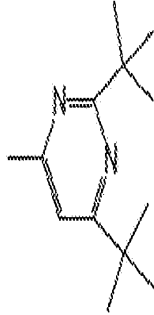
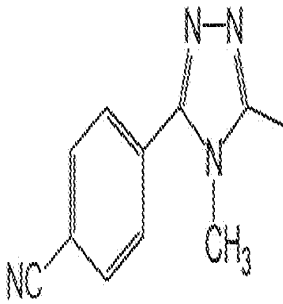
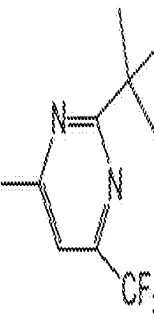
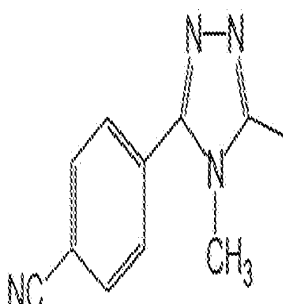
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
598		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		106 (hidroklorid)
599		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		148 (hidroklorid)
600		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		137 - 139 (hidroklorid)
601		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		109 - 115 (hidroklorid)

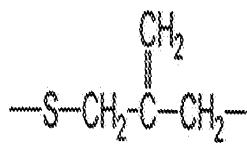
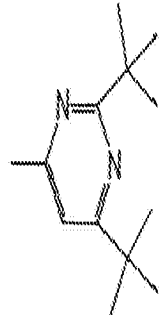
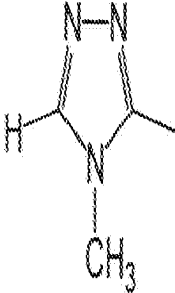
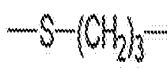
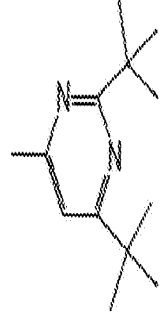
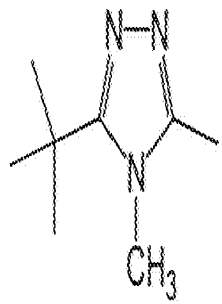
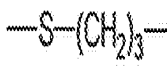
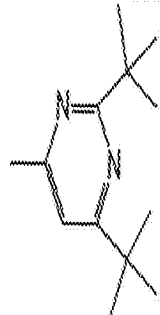
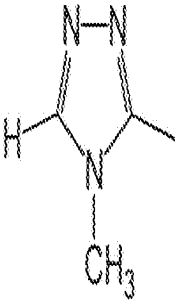
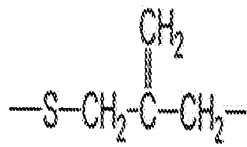
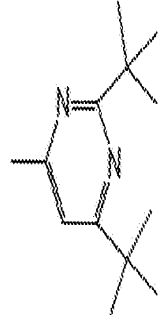


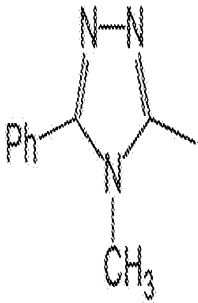
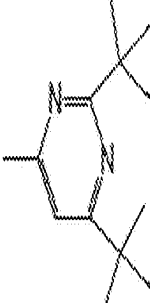
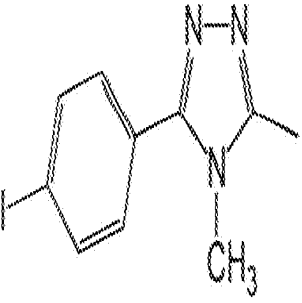
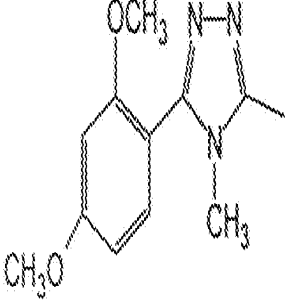
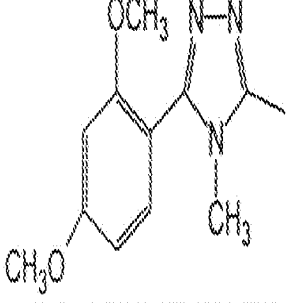
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
602		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		90 (bomlás) (hidroklorid)
603		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		132 (bomlás) (hidroklorid)
604		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		103 - 105 (hidroklorid)
605		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		142 - 144

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
606		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		olaj
607		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		olaj
608		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		120 - 123 (hidroklorid)
609		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		187 - 189 (fumarát)

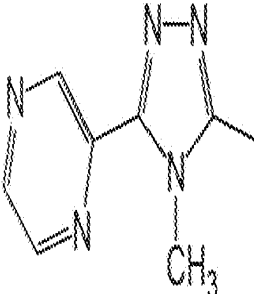
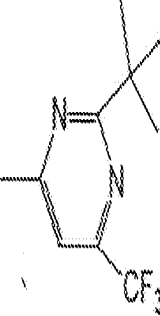
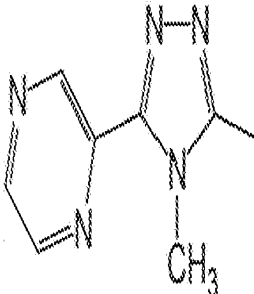
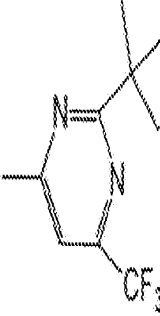
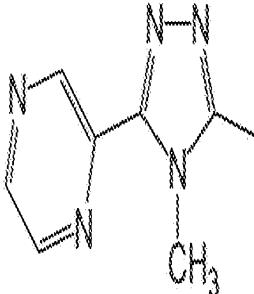
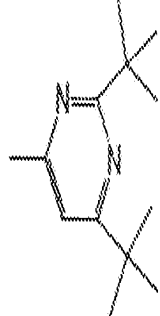
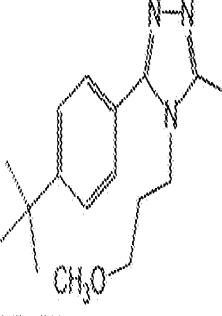
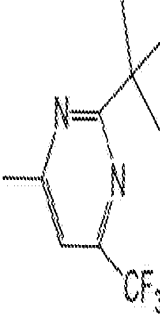
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
610				95 - 98 (fumarát)
611				68 - 72 (fumarát)
612				240 (hidroklorid)
613				190 (hidroklorid)

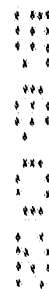
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
614		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		243 (hidroklorid)
615		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		101 - 104
616		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		olaj
617		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		90 - 94 (bomlás) (hidroklorid)

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
618				152 (hidroklorid)
619				olaj
620				olaj
621				152 (hidroklorid)

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
622		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		110 (hidroklorid)
623		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		126 - 131 (hidroklorid)
624		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		91 (hidroklorid)
625		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		116 - 120 (hidroklorid)

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
626				103 (hidroklorid)
627				150 (hidroklorid)
628				140 (hidroklorid)
629				130 (hidroklorid)

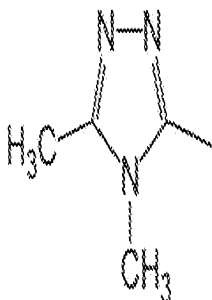
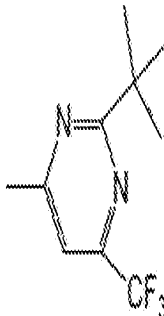
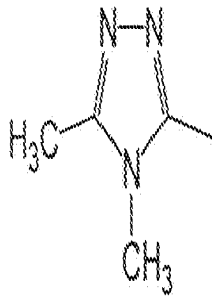
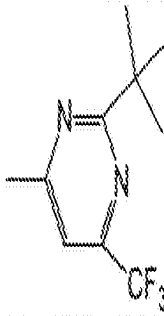
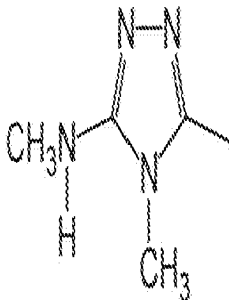
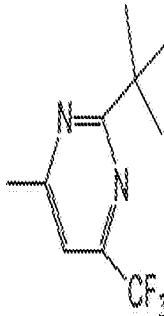
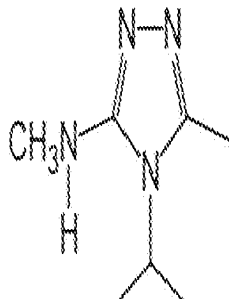
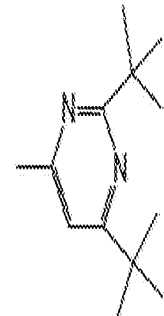
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
630		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		98 - 104 (hidroklorid)
631		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		65 - 68 (hidroklorid)
632		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		131 - 136 (hidroklorid)
633		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		105 (hidroklorid)



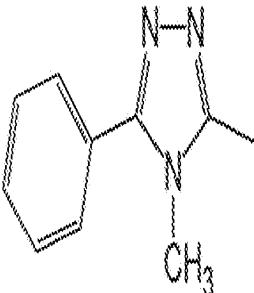
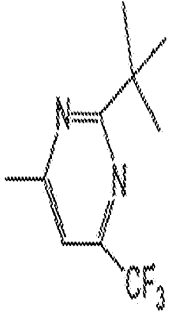
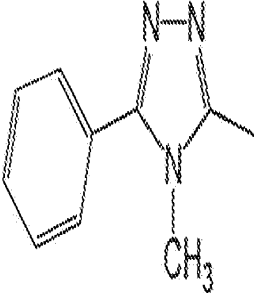
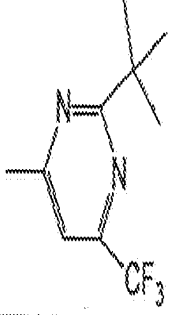
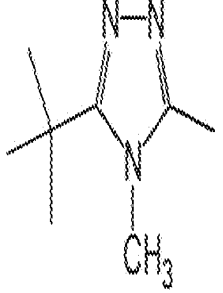
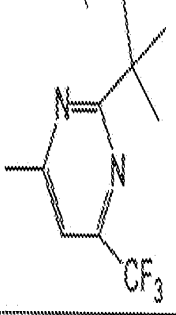
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
634				132 (hidroklorid)
635				92 (hidroklorid)
636				95 (hidroklorid)
637				102 (hidroklorid)

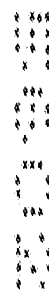
Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
638		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		214 - 216 (hidroklorid)
639		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		160 - 162 (hidroklorid)
640		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		73 - 75 (fumarát)
641		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		178

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
642		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		155
643		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		125 - 128 (hidroklorid)
644		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		102 (hidroklorid)
645		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		88 (hidroklorid)

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
646		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		132 (hidroklorid)
647		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		190 (hidroklorid)
648		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		134 - 138 (hidroklorid)
649		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		170 - 174 (hidroklorid)

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
650		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		115 (hidroklorid)
651		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		117 (hidroklorid)
652		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		151 - 155
653		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		158 - 161 (hidroklorid)

Példaszám	Ar ¹	A	Ar ²	O.p. [°C]
654		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		184 - 185 (hidroklorid)
655		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		194 - 195 (hidroklorid)
656		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		114 (hidroklorid)



Az előbbi 18. táblázatban felsorolt vegyületek között több olyat találunk, amelyeknél nem adtunk meg olvadáspontot, ezeknek az itt következő részben közöljük az ^1H -NMR-spektrumait ($\text{DMSO}-d_6$):

476. példa: 1,8-2,1 (m, 4H); 2,6-2,7 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,5-3,7 (széles, 2H); 3,7-3,9 (széles, 2H); 4,5 (d, 2H); 5,1 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,3 (m, 5H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (d, 1H).

477. példa: 1,8-1,9 (m, 4H); 2,5-2,6 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,5-3,8 (b, 4H); 4,2 (s, 2H); 4,5 (d, 2H); 5,1 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,3-7,4 (m, 5H); 7,7 (m, 2H).

481. példa: (oxalát) 2,1 (széles, 4H); 3,2-3,4 (m, 8H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (széles, 2H); 6,6-6,8 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

484. példa: (oxalát) 2,0 (széles, 2H); 2,8-3,0 (széles, 4H); 3,4-3,5 (m, 4H); 3,6-3,7 (széles, 2H); 3,9 (s, 2H); 5,3 (d, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,5-6,8 (m, 3H); 7,21 (t, 1H); 7,9 (d, 1H).

491. példa: (oxalát) 2,0-2,3 (széles, 4H); 3,0-3,4 (széles, 8H); 3,6 (s, 3H); 3,9 (széles, 2H); 4,1 (széles, 2H); 7,1-7,3 (széles, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,6 (m, 2H); 8,6 (s, 1H).

492. példa: 1,7-1,9 (m, 4H); 2,6 (széles, 2H); 2,8 (széles, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,6-3,9 (széles, 4H); 6,1 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,5 (s, 1H).

493. példa: (oxalát) 1,9-2,1 (széles, 4H); 2,7 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,0-3,3 (széles, 6H); 3,3 (s, 3H); 3,4 (t, 2H); 3,7 (széles, 2H); 6,3 (széles, 1H); 6,4-6,5 (m, 3H); 7,0 (m, 1H).

495. példa: (fumarát) 1,6-1,8 (széles, 4H); 2,6 (m, 2H); 2,7

(t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,3-3,5 (m, 4H); 5,9 (s, 2H); 6,2-6,5 (m, 3H); 7,0 (m, 1H).

497. példa: (fumarát) 1,6-1,8 (m, 2H); 1,8-2,0 (széles, 2H); 2,5-2,7 (széles, 4H); 2,8-2,9 (m, 4H); 3,2 (s, 3H); 3,7-3,9 (m, 4H); 5,9 (széles, 2H); 6,5 (s, 2H); 7,4 (d, 1H).

498. példa: (fumarát) 1,3 (s, 9H); 1,8-2,1 (széles, 4H); 2,7-3,0 (széles, 6H); 3,3 (s, 3H); 3,5-3,8 (széles, 6H); 6,1 (széles, 2H); 6,6 (s, 2H); 6,7 (s, 1H).

499. példa: (hidroklorid) 1,3 (s, 9H); 1,9 (széles, 2H); 2,2 (s, 2H); 2,5 (széles, 2H); 2,7 (széles, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 5,0 (d, 2H); 6,5 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 11,3 (széles, 1H).

500. példa: (fumarát) 1,3 (s, 9H); 1,7-1,9 (széles, 4H); 2,5-2,7 (széles, 4H); 2,8-2,9 (széles, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,6-3,7 (széles, 2H); 3,8-4,0 (széles, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,9 (d, 1H); 7,8 (d, 1H).

501. példa: 1,3 (s, 9H); 1,8-2,0 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (széles, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (széles, 2H); 3,9-4,1 (széles, 2H); 4,4 (széles, 2H); 6,5 (s, 1H).

502. példa: (fumarát) 1,3 (s, 9H); 1,8-1,9 (széles, 2H); 2,5-2,6 (széles, 2H); 2,7 (széles, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,6-3,7 (széles, 2H); 3,7-4,0 (m, 4H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,9 (d, 1H); 7,8 (d, 1H).

503. példa: (fumarát) 1,3 (s, 9H); 1,8-1,9 (széles, 2H); 2,5-2,6 (széles, 2H); 2,7-2,8 (széles, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,6-3,7 (széles, 2H); 3,7 (s, 2H); 3,8-4,0 (széles, 2H);

5,0 (s, 1H); 5,1 (s, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,9 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

504. példa: (fumarát) 1,3 (s, 9H); 1,8-1,9 (széles, 2H); 2,5 (széles, 2H); 2,6-2,7 (széles, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,4 (s, 2H); 3,5-3,7 (széles, 2H); 3,8-4,0 (széles, 2H); 4,9 (d, 2H); 6,0 (s, 2H); 6,6 (s, 2H); 6,9 (d, 1H).

505. példa: (fumarát) 1,3 (s, 9H); 1,7-1,9 (széles, 4H); 2,5-2,7 (széles, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,4-4,0 (széles, 4H); 6,1 (d, 1H); 6,5 (d, 1H); 6,6 (s, 2H); 7,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H).

506. példa: 1,4 (s, 9H); 1,8 (m, 2H); 2,1-2,2 (széles, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5-4,0 (széles, 4H); 4,6 (széles, 2H); 6,2 (d, 1H); 8,2 (d, 1H).

507. példa: 0,9 (t, 3H); 1,3 (s, 9H); 1,4 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 2,1 (széles, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,6-3,7 (széles, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9-4,0 (széles, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 7,8 (d, 1H).

508. példa: 0,9 (t, 3H); 1,3 (s, 9H); 1,4 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 3,1 (d, 3H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,6 (m, 1H); 3,7 (s, 2H); 3,6-3,8 (széles, 4H); 5,0 (d, 2H); 6,0 (s, 1H).

509. példa: (dihidroklorid) 0,9 (t, 3H); 1,3 (m, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,7 (m, 2H); 2,4-2,5 (széles, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,2-3,4 (széles, 4H); 3,5 (s, 3H); 3,7-3,8 (széles, 2H); 3,9 (s, 2H); 3,9-4,2 (széles, 2H); 4,1 (s, 2H); 5,4 (s, 2H); 6,9 (s, 1H); 8,5 (s, 2H); 11,7 (széles, 1H); 14,0 (széles, 1H).

510. példa: 1,3 (s, 9H); 2,0-2,1 (széles, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,5-3,8 (széles, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,8-4,1 (széles, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H).

511. példa: 1,3 (s, 18H); 1,6-1,9 (széles, 4H); 2,4 (széles, 2H); 2,7 (széles, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,7 (m, 4H); 5,8 (s, 1H).

512. példa: 1,3 (s, 18H); 1,7-1,8 (m, 4H); 2,5 (széles, 2H); 2,7 (széles, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,7-3,8 (m, 4H); 6,0 (d, 1H); 7,8 (d, 1H).

513. példa: 1,6-2,1 (m, 17H); 2,7 (s, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,3-3,6 (széles, 6H); 3,4 (s, 3H); 3,8-3,9 (széles, 2H); 4,8 (széles, 2H); 6,0 (széles, 2H); 6,8 (s, 1H);.

514. példa: 1,6-2,0 (m, 17H); 2,5 (s, 2H); 2,6 (s, 2H); 3,0 (s, 2H); 3,5-3,9 (széles, 6H); 5,0 (d, 2H); 6,0 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,8 (d, 1H).

515. példa: 1,7-2,0 (m, 19H); 2,5 (széles, 2H); 2,7 (s, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,5-3,8 (széles, 4H); 6,0 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,8 (d, 1H).

517. példa: (dihidroklorid) 1,4 (s, 9H); 2,4-2,5 (széles, 2H); 3,3-3,6 (széles, 4H); 3,5 (s, 3H); 3,7-3,8 (széles, 2H); 3,8-3,9 (széles, 2H); 3,9-4,2 (széles, 4H); 5,4 (s, 2H); 7,1 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 8,5 (s, 2H); 11,7 (széles, 1H); 14,5 (széles, 1H).

518. példa: 1,3 (s, 9H); 1,8-2,0 (széles, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (d, 3H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,6-3,9 (széles, 5H); 5,0 (d, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,8

(m, 2H).

519. példa: 1,4 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (d, 3H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,6-3,9 (széles, 5H); 5,0 (d, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,6 (m, 2H).

527. példa: (hidroklorid) 1,2-1,5 (széles, 10H); 1,5-1,8 (széles, 4H); 3,1 (m, 4H); 3,5 (m, 4H); 3,8-4,0 (széles, 4H); 6,8 (t, 1H); 6,9 (széles, 3H); 7,1 (t, 1H); 10,5 (széles, 1H).

526. példa: (oxalát) 1,3 (s, 9H); 1,9-2,1 (széles, 2H); 2,7-3,0 (széles, 4H); 3,4 (széles, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,6-3,8 (széles, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9-4,1 (széles, 2H); 5,2 (d, 2H); 6,2 (m, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 4H).

528. példa: (oxalát) 0,9 (t, 3H); 1,3 (s, 9H); 1,4 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,9-2,2 (széles, 4H); 2,5 (m, 2H); 3,0-3,2 (széles, 4H); 3,2-3,4 (széles, 4H); 3,5-3,7 (széles, 2H); 3,9-4,1 (széles, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,4 (s, 1H); 7,8 (d, 1H).

529. példa: (dihidroklorid) 0,9 (t, 3H); 1,3 (m, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,7 (m, 2H); 2,2 (széles, 3H); 3,0 (t, 2H); 3,2 (széles, 5H); 3,5 (s, 3H); 3,5-4,2 (széles, 7H); 4,5-4,7 (széles, 1H); 7,0 (d, 1H); 8,6 (s, 2H); 11,7 (széles, 1H); 14,2 (széles, 1H).

530. példa: (oxalát) 1,3 (s, 9H); 1,9-2,1 (széles, 2H); 2,7-3,0 (széles, 4H); 2,3-2,4 (széles, 2H); 2,6-4,1 (széles, 4H); 3,9 (s, 2H); 5,2 (s, 1H); 5,3 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,2 (m, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (d, 1H).

531. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,6-3,9 (széles,

4H); 4,3 (s, 2H); 5,0 (d, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m, 2H).

533. példa: 1,3 (s, 9H); 2,1 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,6-3,8 (széles, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9-4,1 (széles, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,8 (d, 1H).

532. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,6-3,6 (széles, 4H); 4,3 (s, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,6 (m, 2H).

539. példa: (hidroklorid) 2,2-2,3 (széles, 2H); 3,0-3,2 (széles, 2H); 3,5-4,0 (széles, 8H); 4,2 (s, 2H); 5,5 (d, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,0 (t, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 1H); 10,9 (széles, 1H).

540. példa: (hidroklorid) 2,4 (széles, 2H); 3,2 (széles, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,7 (széles, 4H); 4,0 (s, 2H); 5,3 (d, 2H); 6,8-7,1 (m, 4H); 7,2-7,4 (m, 3H).

542. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 1,9-2,1 (széles, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (széles, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,5-3,7 (széles, 2H); 3,9-4,2 (széles, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,8 (d, 1H).

543. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 1,9-2,0 (széles, 2H); 2,6-2,7 (széles, 4H); 2,8 (széles, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,5-3,6 (széles, 2H); 3,9-4,1 (széles, 2H); 6,5 (s, 1H); 10,8 (széles, 1H).

544. példa: 1,3 (s, 9H); 1,8-2,0 (széles, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,7-2,8 (széles, 2H); 3,0 (m, 5H); 3,3 (s, 3H); 3,5-3,6 (széles,

2H); 3,9-4,1 (széles, 3H); 6,5 (s, 1H).

545. példa: (hidroklorid) 1,3 (s, 9H); 2,1-2,2 (széles, 3H); 2,5-2,6 (széles, 1H); 3,1-3,3 (széles, 6H); 3,4 (s, 3H); 3,4-3,8 (széles, 4H); 4,0-4,1 (széles, 1H); 4,6-4,7 (széles, 1H); 7,0 (s, 1H); 8,6 (s, 2H); 11,3 (széles, 1H).

546. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,7 (m, 4H); 2,9 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,8-3,9 (széles, 2H); 3,9-4,0 (széles, 2H); 6,2 (d, 2H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m, 3H).

547. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,6-4,0 (széles, 4H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 9,2 (s, 1H).

548. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (t, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,5-3,9 (széles, 4H); 4,1 (s, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m, 2H).

549. példa: 1,4 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,0-2,1 (széles, 2H); 2,7 (m, 4H); 2,9 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,6-3,8 (széles, 2H); 3,8-4,1 (széles, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,6 (m, 2H); 7,8 (d, 1H).

550. példa: 1,4 (s, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (széles, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,6-4,0 (széles, 4H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 10,0 (széles, 1H).

551. példa: 1,4 (s, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (széles, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5-4,0 (széles, 4H); 4,3 (s, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,5 (m, 2H).

552. példa: 1,3 (s, 9H); 2,1 (m, 2H); 2,8 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,1 (széles, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (d, 1H); 7,8 (d, 1H);

8,2 (d, 1H).

553. példa: (hidroklorid) 1,3 (s, 9H); 2,2-2,3 (széles, 1H); 2,5-2,7 (széles, 1H); 3,1 (s, 3H); 3,0-3,2 (széles, 2H); 3,5-3,7 (széles, 3H); 3,8-4,1 (m, 6H); 4,4-4,5 (széles, 1H); 5,4 (d, 2H); 6,8 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 11,2 (széles, 1H); 11,9 (s, 1H).

554. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,8 (m, 4H); 4,4 (s, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,5 (d, 1H); 8,2 (d, 1H).

555. példa: 1,3 (s, 18H); 2,1 (m, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,8 (d, 1H).

556. példa: 1,3 (s, 18H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,9 (m, 4H); 4,2 (s, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,5 (s, 1H).

557. példa: (hidroklorid) 1,3 (d, 6H); 2,2 (széles, 1H); 2,6 (széles, 1H); 3,0 (széles, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,7 (széles, 4H); 3,8 (s, 2H); 4,1 (s, 2H); 5,4 (s, 2H); 6,8 (t, 1H); 6,9 (s, 1H); 8,5 (széles, 2H); 11,6 (széles, 1H).

559. példa: (hidroklorid) 1,2 (d, 6H); 2,1 (széles, 4H); 3,0-3,2 (széles, 8H); 3,5-4,2 (széles, 4H); 6,1 (d, 1H); 6,8 (t, 1H); 6,9 (széles, 1H); 7,8 (d, 1H); 11,3 (széles, 1H).

561. példa: 1,3 (s, 18H); 1,9 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,0 (t, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,8 (d, 1H).

562. példa: 1,3 (s, 18H); 1,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,8 (t, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,3 (s, 2H); 6,5 (s, 1H).

564. példa: (oxalát) 1,3 (s, 9H); 2,0 (széles, 2H); 2,2 (széles, 2H); 3,1-3,4 (széles, 8H); 3,3 (széles, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,0 (széles, 2H); 6,1 (d, 2H); 6,9 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,1 (d, 1H).

563. példa: (oxalát) 1,3 (s, 9H); 1,9 (széles, 2H); 2,2 (széles, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,3 (széles, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,7 (széles, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,0 (széles, 2H); 5,3 (széles, 2H); 6,8 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 8,0 (d, 1H).

566. példa: 1,4 (s, 9H); 1,9 (széles, 2H); 2,5 (széles, 2H); 2,8 (széles, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,6-3,8 (széles, 4H); 3,8 (s, 3H); 4,8 (széles, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 8,0 (d, 1H)

567. példa: (oxalát) 2,0 (széles, 2H); 2,8 (széles, 2H); 3,0 (széles, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,4 (s, 2H); 3,6 (széles, 4H); 3,8 (széles, 2H); 5,1 (s, 2H); 5,5 (széles, 2H); 7,0 (m, 2H); 7,7 (t, 1H).

568. példa: (oxalát) 2,0 (széles, 2H); 2,2 (széles, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,1 (m, 2H); 3,2 (széles, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 3,9 (széles, 2H); 6,7 (széles, 2H); 7,0 (t, 2H); 7,7 (t, 1H).

569. példa: (oxalát) 2,0-2,2 (széles, 4H); 3,0-3,4 (m, 8H); 3,5 (m, 2H); 3,9 (széles, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,5 (széles, 2H); 7,0 (t, 2H); 7,7 (t, 1H); 7,8 (d, 1H).

570. példa: (hidroklorid) 1,3 (s, 9H); 2,0-2,2 (széles, 3H); 2,3-2,4 (széles, 1H); 3,2 (m, 6H); 3,4-4,0 (széles, 5H); 4,3-4,5 (széles, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,9 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 10,8 (széles, 1H).

571. példa: (hidroklorid) 1,3 (s, 9H); 2,0-2,2 (széles, 3H); 2,3-2,4 (széles, 1H); 3,1 (s, 3H); 3,0-3,2 (m, 6H); 3,4-4,0 (széles, 5H); 4,3-4,5 (széles, 1H); 6,8 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 10,9 (széles, 1H); 11,9 (s, 1H).

572. példa: 1,3 (s, 9H); 1,9-2,0 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,8 (t, 2H); 3,9 (széles, 2H); 4,6 (széles, 2H); 6,5 (d, 1H); 8,2 (d, 1H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek — a képletben Ar^1 jelentése (a) képletű benzoil-amino-csoport, (a') általános képletű benzo[b']tenoil-amino-csoport vagy 5- vagy 6-tagú, egymástól függetlenül az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választható 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmazó, aromás heterociklusos csoport, amely adott esetben 1, 2, 3 vagy 4, egymástól függetlenül az $-OR^1$ általános képletű csoportok, adott esetben hidroxicsoporttal, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoportok, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportok, halogénatomok, cianocsoport, $-CO_2R^1$ általános képletű csoportok, nitro-csoport, $-NR^1R^2$, $-SR^1$ általános képletű csoportok, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoportok, adott esetben 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, formil-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-, fenil-, amino-, nitro-, ciano-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoportok, adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenoxi-csoportok közül választott szubsztituenst hordoz, 1-6 szénatomos alkanoilcsoport vagy benzoilcsoport;
- R^1 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, fenilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport;
- R^2 jelentése az R^1 jelentéseként megadottakkal azonos vagy $-COR^1$ vagy $-CO_2R^1$ általános képletű csoport;

- A jelentése 3-15 szénatomos alkiléncsoport, amikor Ar^1 benzoil-
-amino-csoportot jelent, vagy 4-15 szénatomos alkiléncsoport
vagy legalább egy, az oxigénatom, kénatom, $-NR^1-$ általános
képletű csoport — amelyben R^1 jelentése az előbbiekben meg-
adott — és kettős kötés vagy hármas kötés közül választható
Z csoportot magában foglaló, 3-15 szénatomos alkiléncsoport,
amikor Ar^1 5- vagy 6-tagú heteroaromás csoportot jelent;
- B jelentése 7- vagy 8-tagú, 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalma-
zó, telített gyűrűs vegyületből származtatható, kétértékű
csoport, amelyben a nitrogénatomok 1,4- vagy 1,5-helyzetűek,
és a gyűrű 1-helyzetben az A szimbólumnak megfelelő csoport-
hoz, 4- vagy 5-helyzetben pedig az Ar^2 szimbólummal jelölt
csoportához kapcsolódik, és a gyűrű ezen kívül 3- vagy 4-
-helyzetben egy kettős kötést is tartalmazhat;
- Ar^2 jelentése fenil-, piridil-, pirimidinil- vagy triazinil-cso-
port, amelyek adott esetben 1, 2, 3 vagy 4, az $-OR^1$ általá-
nos képletű csoportok, 1-8 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos
alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, (1-8 szénatomos alkoxi)-
-(1-8 szénatomos alkil)- vagy halogénezett 1-8 szénatomos
alkilcsoportok, halogénatomok, ciano-, nitrocsoport, $-CO_2R^1$,
 $-SO_2R^1$, $-NR^1R^2$, $-SO_2NR^1R^2$ vagy $-SR^1$ általános képletű csopor-
tok (amelyekben R^1 és R^2 jelentése az előbbiekben megadot-
takkal azonos), 5- vagy 6-tagú karbociklusos, aromás vagy
nemaromás csoportok, 5- vagy 6-tagú aromás vagy nemaromás,
az oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül választható 1-3
heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportok — amely
csoportokban a karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű adott

esetben 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, fenilcsoporttal, halogénatommal, 1-8 szénatomos alkoxi-, hidrox-, nitro- vagy trifluor-metilcsoporttal szubsztituált — közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak, és az Ar^2 jelentésének megfelelő csoport adott esetben egy, az előbbieken meghatározott típusú karbociklusos gyűrűvel is lehet kondenzálva, de Ar^2 jelentése mindenképpen 2 hidroxicsoporttal szubsztituált pirimidinilcsoporttól eltérő — és fiziológiásan elviselhető savakkal képzett sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Ar^1 jelentése (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) vagy (n) általános képletű csoport, ahol az általános képletekben

R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy Ar^1 meghatározásánál az 1. igénypontban megadott szubsztituens;

R^7 jelentése az 1. igénypontban R^2 jelentéseként megadott vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport; és

X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport ($=CH-$).

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Ar^1 (o), (c), (d), (p), (g), (l), (m) vagy (n) általános képletű csoportot jelent, ahol is R^3 , R^4 , R^5 , R^7 és X jelentése a 2. igénypontban megadott.

4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében az Ar^1 szimbólum megfelelője a (d), (l), (m), (n'), (o) vagy (p) általános képletű csoport, amelyekben R^3 , R^4 , R^5 , R^7 és X jelentése a 2. igénypontban meghatározott.

5. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-OR^1$ általános képletű csoport, 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, halogénatom, fenoxi- vagy cianocsoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkil-, formil-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport vagy $-COOR^1$ általános képletű csoport; ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport; és

X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport ($=CH-$).

6. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-OR^1$ vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkil-, formil-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport vagy halogénatom; ahol

R^1 és R^2 jelentése az előbbiekben megadott;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport; és

X jelentése nitrogénatom.

7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Ar^1 jelentése adott esetben hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxil- vagy benzil-oxil-csoporttal szubsztituált pirimidinilcsoport.

8. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyüle-

tek, amelyek képletében Ar^1 jelentése (1) általános képletű csoport, amelyben R^3 jelentése $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, ahol R^1 és R^2 az 5. igénypontban megadott jelentésűek; és R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport.

9. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Ar^1 jelentése adott esetben $-NR^1R^2$ általános képletű csoporttal szubsztituált tiadiazolil-csoport, ahol R^1 és R^2 az 5. igénypontban megadott jelentésűek.

10. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Ar^1 jelentése (b') vagy (p'') általános képletű csoport, ahol R^3 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A jelentése $-Z-(3-6 \text{ szénatomos alkilén})-$, különösen $-Z-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-Z-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-Z-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-Z-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-Z-CH_2-C(=CH_2)-CH_2-$, $-Z-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ vagy $-Z-(\text{lineáris } 7-10 \text{ szénatomos alkilén})-$ általános képletű csoport, ahol Z az Ar^1 szimbólumnak megfelelő csoporthoz kapcsolódik, és jelentése metilénecsoporthoz ($=CH-$), oxigénatom vagy kénatom.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B jelentése 1,4-diaza-cikloheptán-1,4-diil-, 1-aza-3-cikloheptén-1,4-diil-, 1,4-diaza-ciklooktán-1,4-diil- vagy 1,5-diaza-ciklooktán-1,5-diil-csoport.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Ar^2 jelentése adott esetben egy vagy két, egymástól függetlenül az 1-6 szénatomos alkil-

vagy 1-6 szénatomos alkinilcsoportok, halogénatomok, ciano-, halogénezett 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, nitro-, fenil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, tienil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportok közül kiválasztott szubsztituenszt hordozó fenil-, piridil- vagy pirimidinil-csoport.

14. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül az 1-6 szénatomos alkil-, nitro- és halogénezett 1-8 szénatomos alkil-, különösen trifluor-metil-, difluor-metil- és difluor-klór-metil-csoport közül kerülnek kiválasztásra.

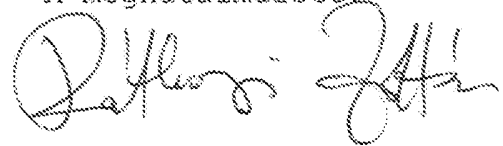
15. A (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40) képletű vegyületek közül kiválasztott vegyület és fiziológiásan elviselhető savakkal képzett sói.

16. A (41), (42), (43) képletű vegyületek közül kiválasztott vegyület és fiziológiásan elviselhető savakkal képzett sói.

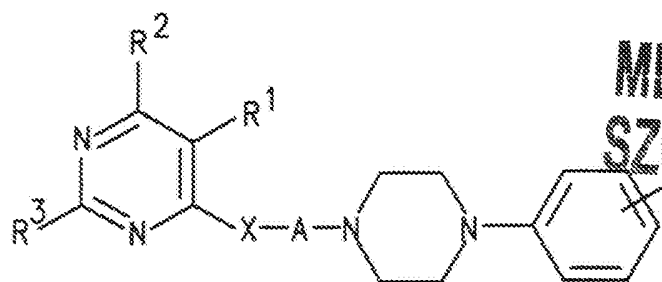
17. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz adott esetben fiziológiásan elfogadható hordozókkal és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

18. Legalább egy, az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása dopamin-D₂-receptor-antagonistákra, illetve -agonistákra reagáló betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

A meghatalmazott:

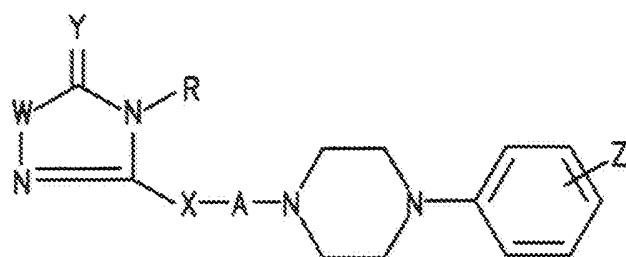


Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvéd
az S.R.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda
névén
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1141 Fax: 461-1194

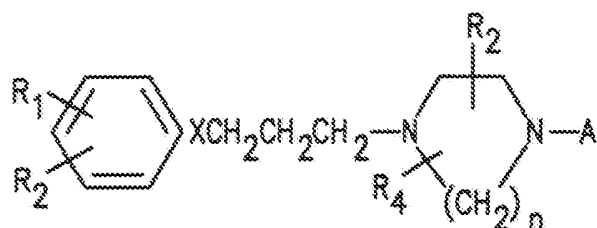


MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTÓZAT

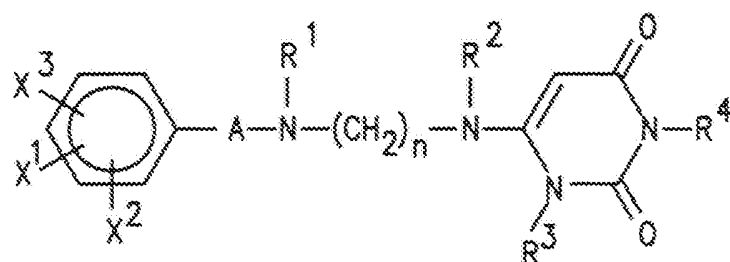
B



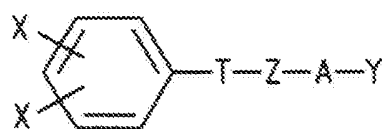
(B)



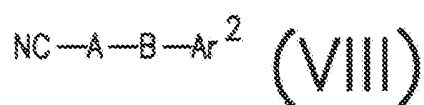
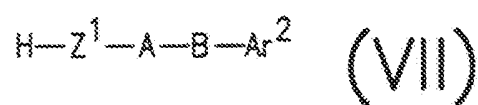
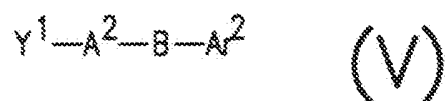
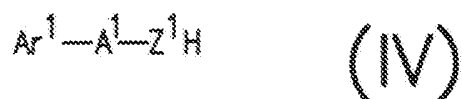
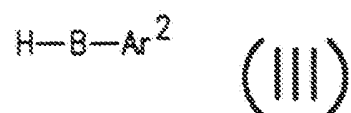
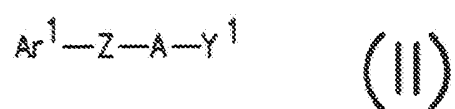
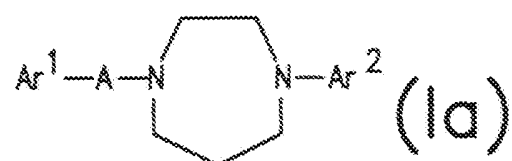
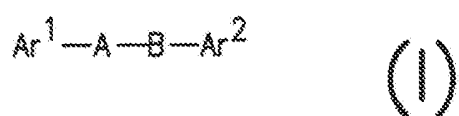
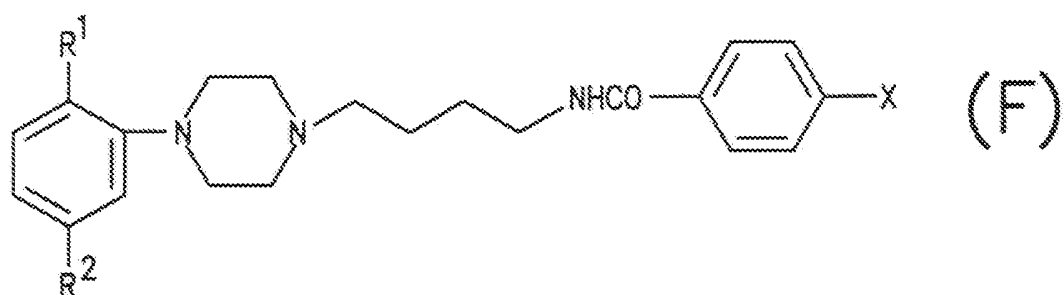
(C)

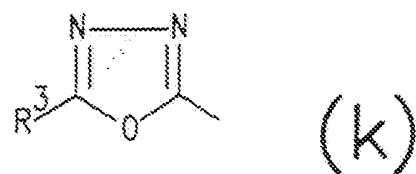
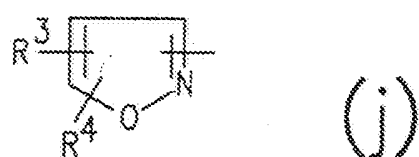
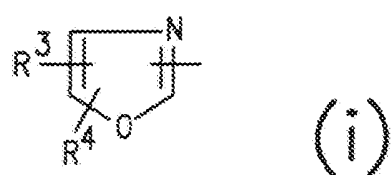
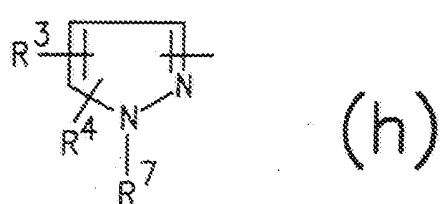
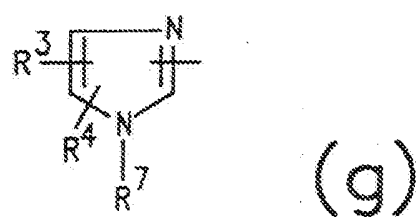
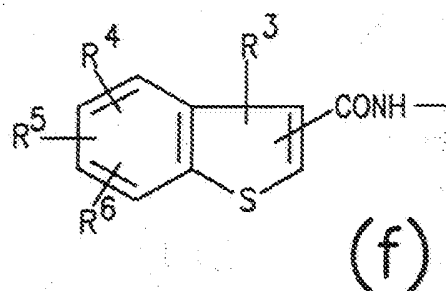
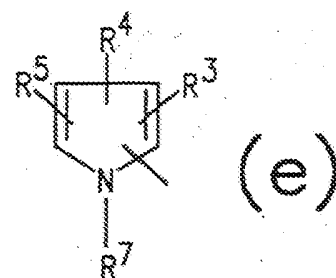
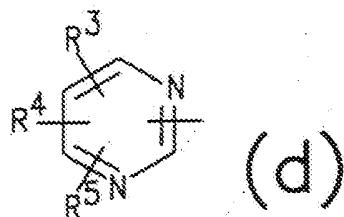
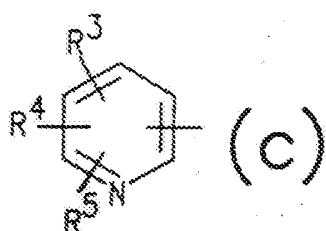
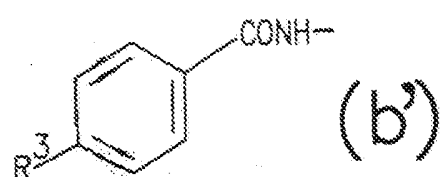
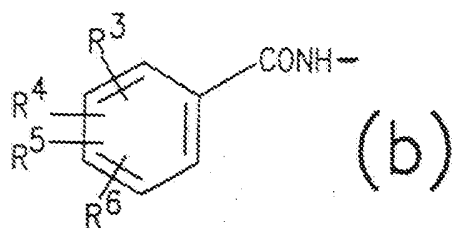


(D)



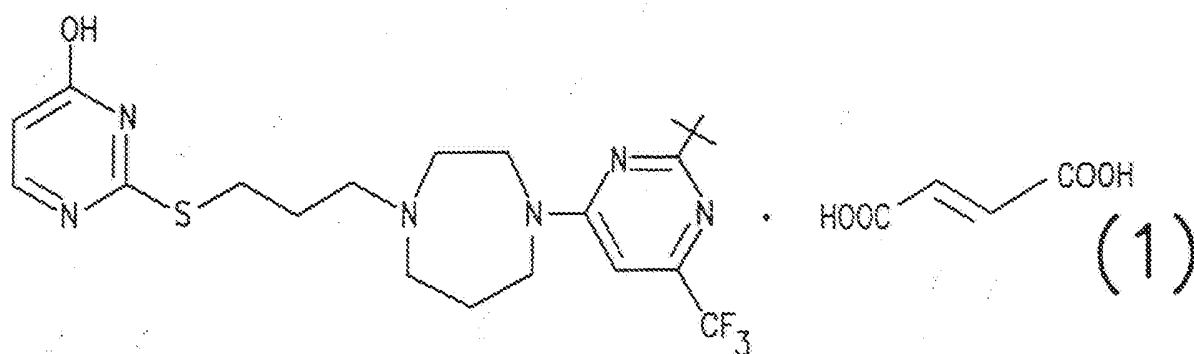
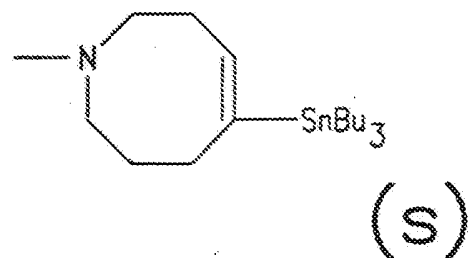
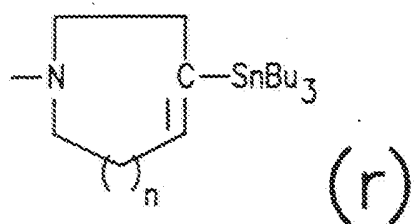
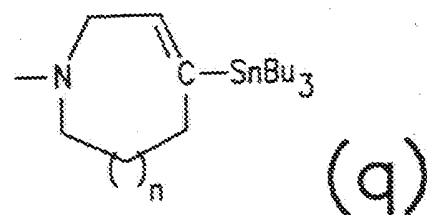
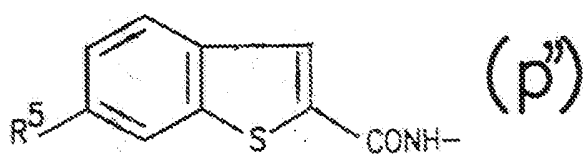
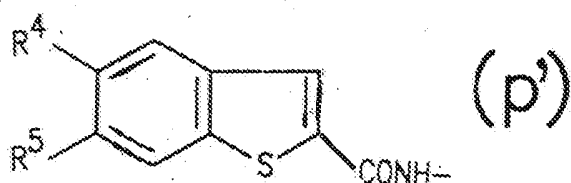
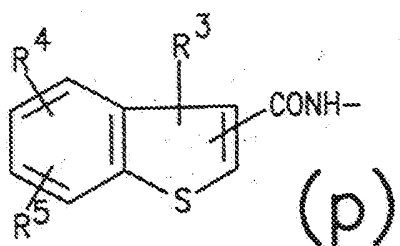
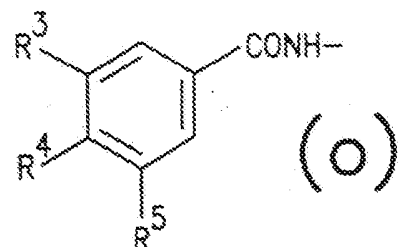
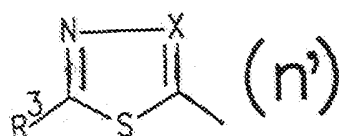
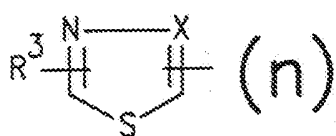
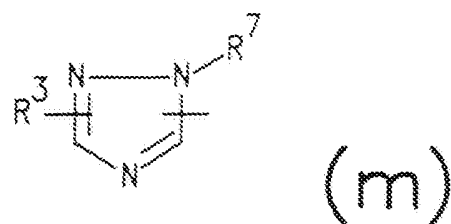
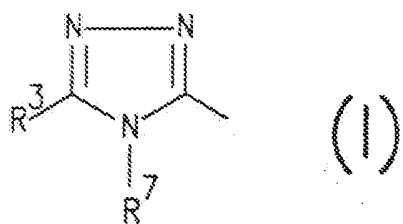
(E)





5/13

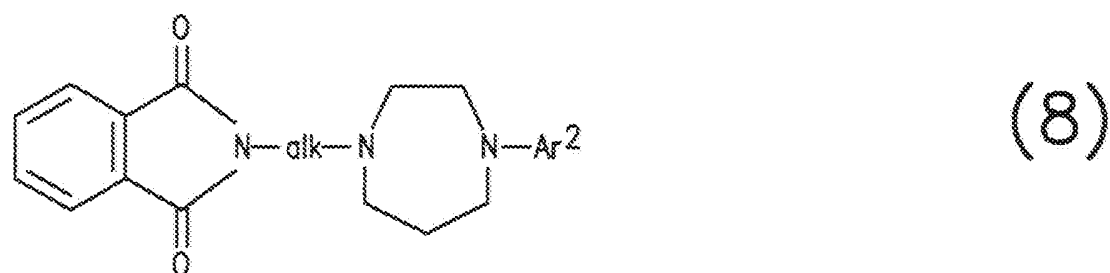
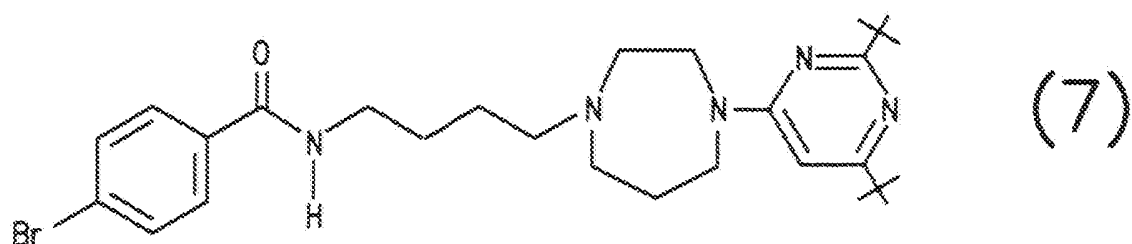
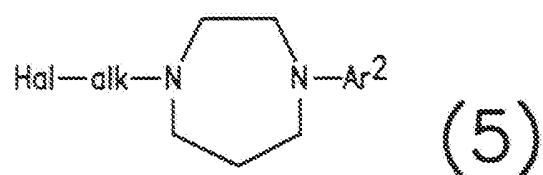
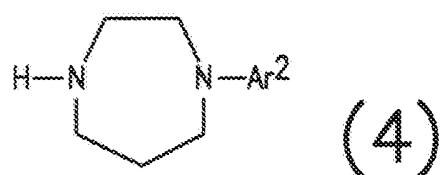
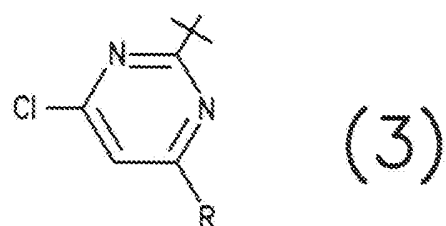
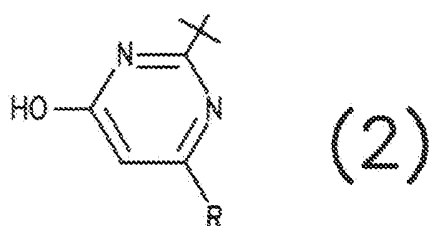
40309

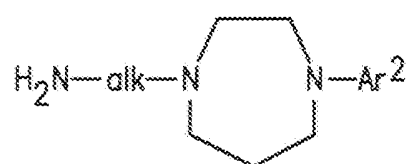


6/13

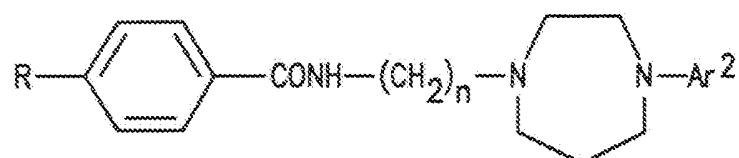
~~6/11~~

66.190 / BE

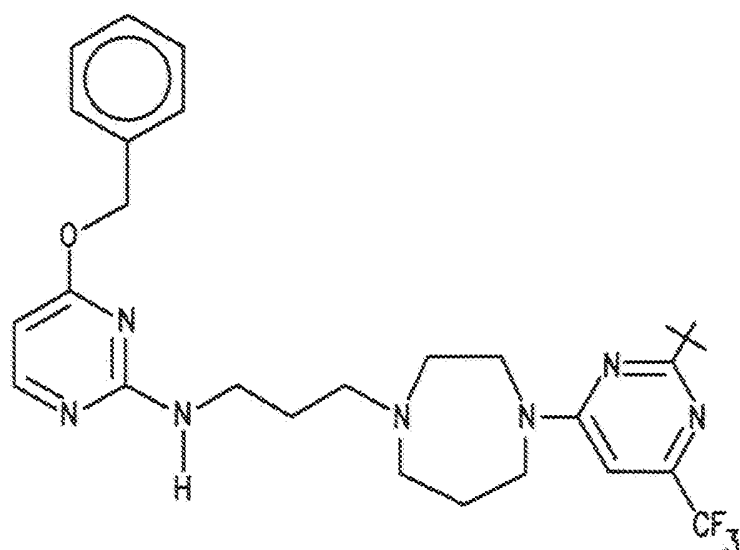




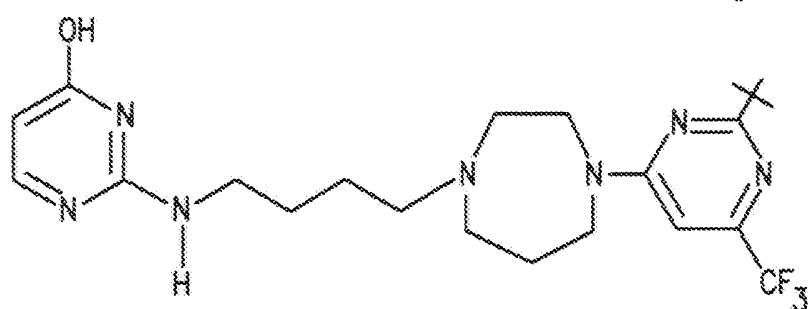
(9)



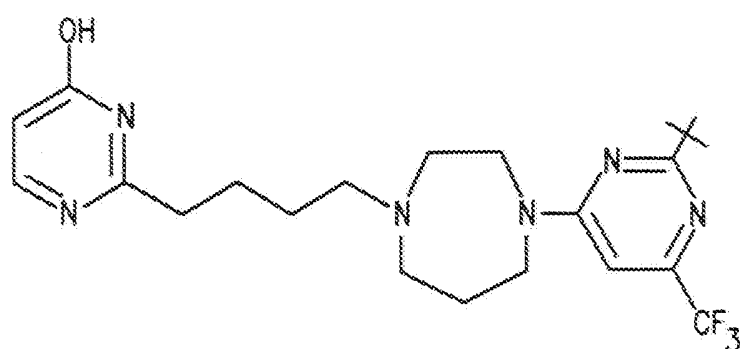
(10)



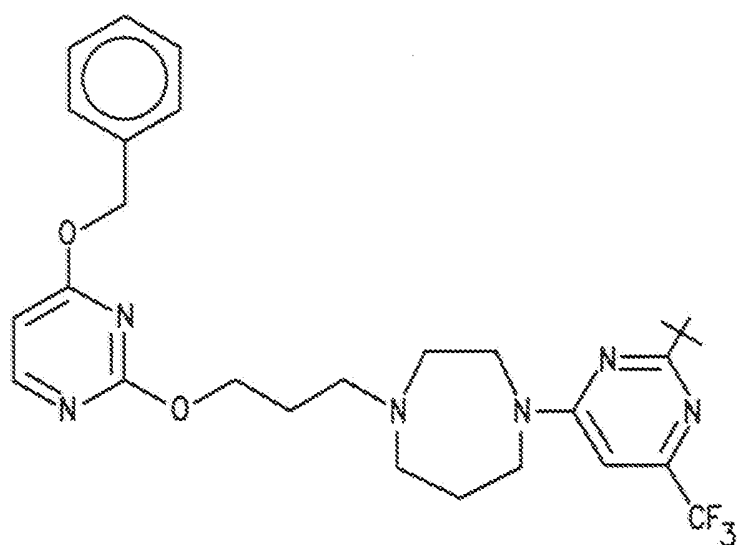
(11)



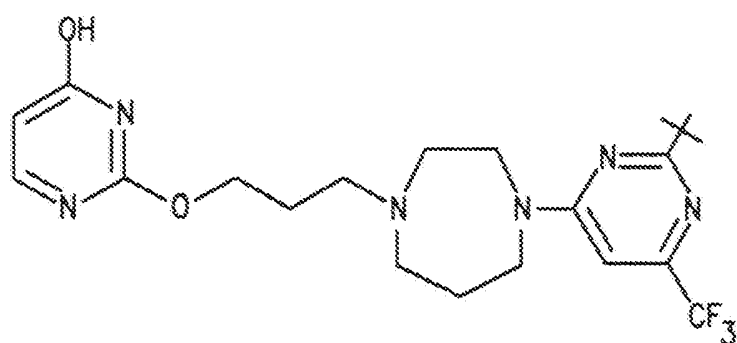
(12)



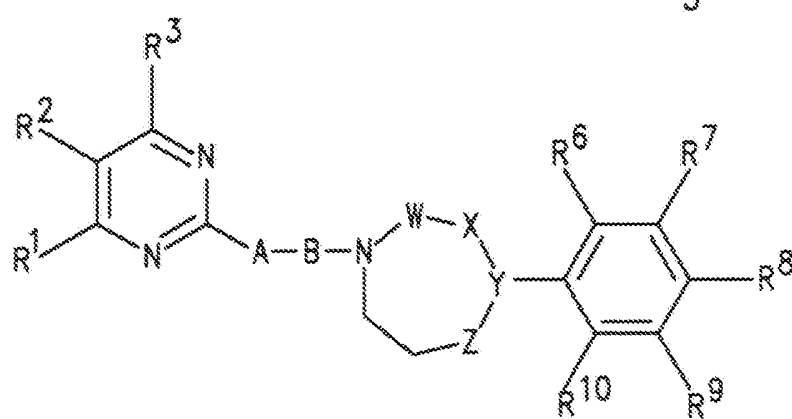
(13)



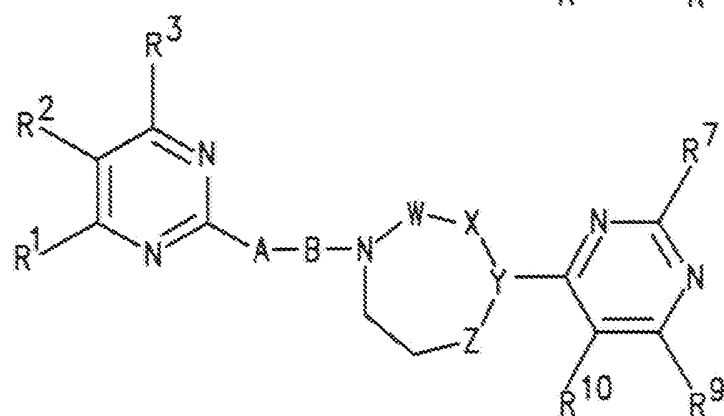
(14)



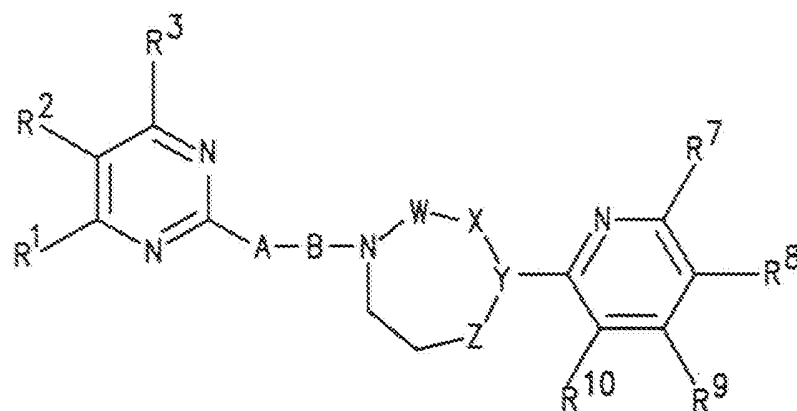
(15)



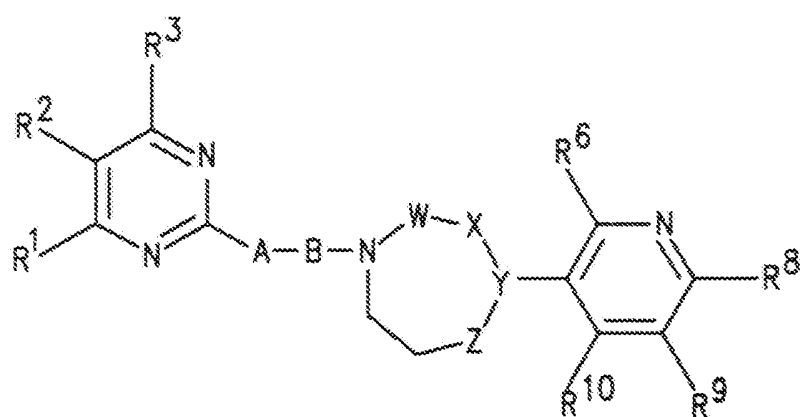
(16)



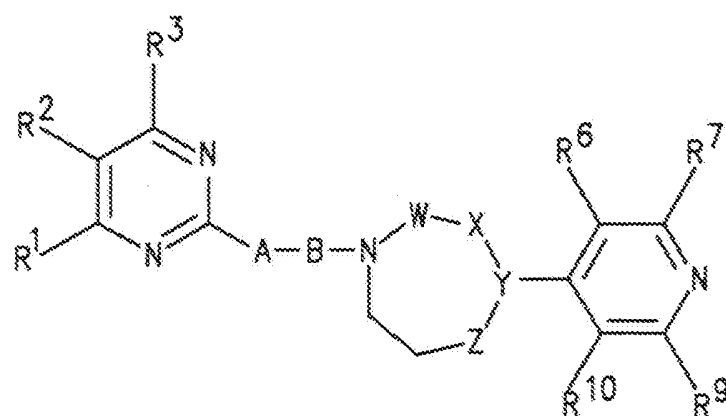
(17)



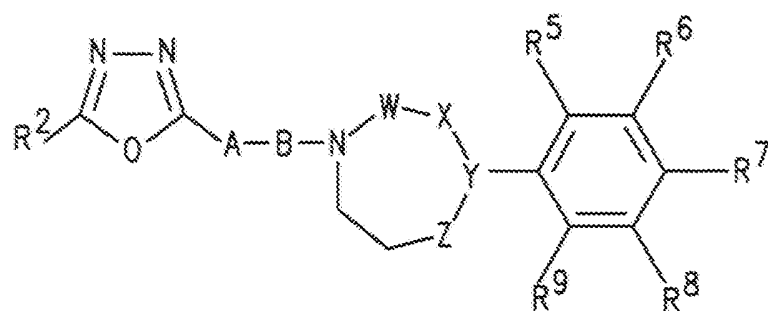
(18)



(19)



(20)



(21)

