

P04 0683

HER2 inhibitorot tartalmazó  
fokozott felszívódású gyógyászati készítmény

MOI  
A.2

## KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya egy körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitor, továbbá körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitor vízben vagy vizes oldatban diszpergálva. A találmány tárgya az előző HER2-inhibitorot tartalmazó készítmény. A találmány tárgya eljárás a fenti HER2-inhibitor előállítására, amely szerint a HER2-inhibitor vízben vagy vizes oldatban aprítják fel.

A találmány szerinti körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitor vagy annak készítménye a HER2-inhibitor jelentősen jobb felszívódási képességével rendelkezik.

- A fenti HER2-inhibitor,  
amely az (I) általános képletű vegyület, ahol a képletben
- R jelentése egy adott esetben helyettesített aromás heterociklusos csoport,
- 15 X jelentése oxigénatom, adott esetben oxidált kénatom, -C(=O)- vagy -CH(OH)-csoport,
- Y jelentése CH csoport vagy N-atom,
- p jelentése 0-10 értékű egész szám,
- q jelentése 1-5 értékű egész szám,
- 20 a (I/a) általános képletű csoport jelentése adott esetben helyettesített aromás azol-csoport és az A-gyűrű tovább lehet helyettesítve,  
vagy annak sója vagy elővegyülete,

Jelölés az (I), (I/a) általános képletű

HER2 inhibitorot tartalmazó  
**fokozott felszívódású gyógyászati készítmény**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű, fokozott felszívódási képességű HER2-inhibitorra, az azt tartalmazó készítményre és azok előállítási eljárásaira vonatkozik.

A JP 11-60571 A számú japán közzétételi irat az (I) általános képletű HER2-inhibitor aktivitással rendelkező vegyületeket és azok sóját ismerteti, ahol a képletben

10 R jelentése egy adott esetben helyettesített aromás heterociklusos csoport,  
 X jelentése oxigénatom, adott esetben oxidált kénatom, -C(=O)- vagy -CH(OH)-csoport,  
 Y jelentése CH csoport vagy N-atom,  
 15 p jelentése 0-10 értékű egész szám,  
 q jelentése 1-5 értékű egész szám,  
 a (I/a) általános képletű csoport jelentése adott esetben helyettesített aromás azol csoport és az A-gyűrű tovább lehet helyettesítve.

20

A találmányunk által megoldandó probléma olyan HER2-inhibitor biztosítása, amely a HER2-inhibitor fokozott felszívódási képességével rendelkezik, továbbá az ezt tartalmazó készítmény, és ezeknek az előállítására irányuló eljárások biztosítása.

25

Kiterjedt vizsgálatokat végeztünk a fenti probléma megoldására, és azt találtuk, hogy egy kevésbé vízoldékony vagy kevésbé oldékony HER2-inhibitor körülbelül 3  $\mu\text{m}$ -es vagy annál kisebb részecskeméretűre történő felaprításakor - amely nem

30 érhető el hagyományos eljárással, így például sugármalomban történő porítással stb., egy vizes oldatban - így finom részecs-

kék képzésekor, a HER2-inhibitor felszívódási képessége jelentősen és váratlanul fokozható. E tapasztalatunkat tovább vizsgáltuk, és így megalkottuk találmányunkat.

Nevezetesen, találmányunk tárgyát képezik a következők:

- 5 (1) körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű HER2-inhibitor,
- (2) vízben vagy vizes oldatban diszpergálásakor körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű HER2-inhibitor,
- (3) a fenti (1) vagy (2) pontok szerinti HER2-inhibitor,
- 10 amely finom kristályos részecskék formájában van,
- (4) a fenti (1) vagy (2) pontok szerinti HER2-inhibitor, amely az (I) általános képletű vegyület, ahol a képletben
- R jelentése egy adott esetben helyettesített aromás heterociklusos csoport,
- 15 X jelentése oxigénatom, adott esetben oxidált kénatom, -C(=O)- vagy -CH(OH)-csoport,
- Y jelentése CH csoport vagy N-atom,
- p jelentése 0-10 értékű egész szám,
- q jelentése 1-5 értékű egész szám,
- 20 a (I/a) általános képletű csoport jelentése adott esetben helyettesített aromás azol-csoport és az A-gyűrű tovább lehet helyettesítve,
- vagy annak sója vagy elővegyülete,
- (5) a fenti (1) vagy (2) pontok szerinti HER2-inhibitor,
- 25 amely a (I') általános képletű vegyület, ahol a képletben
- m jelentése 1 vagy 2,
- R<sup>1</sup> jelentése halogénatom vagy adott esetben halogénezett 1-2 szénatomos alkilcsoport és
- R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> közül egy jelentése hidrogénatom és a másik jelentése
- 30 (II/a) vagy (II/b) általános képletű csoport, ahol a képletben n értéke 3 vagy 4 és R<sup>4</sup> jelentése 1-4 szénatomos, 1-2

hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, vagy azok sója vagy elővegyülete,

(6) a fenti (1) vagy (2) pontok szerinti HER2-inhibitor, amely a következő vegyület: (i) 1-(4-{4-[(2-[(E)-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-butil)-1H-  
5 -1,2,3-triazol, (ii) 1-(3-{3-[(2-[(E)-2-[4-(trifluormetil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-butil)-1H-1,2,3-triazol vagy (iii) 3-(1-{4-[4-[(2-[(E)-2-(2,4-difluor-fenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil]-butil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propán-  
10 diol, vagy azok sója vagy elővegyülete,

(7) a fenti (1) vagy (2) pontok szerinti HER2-inhibitorot tartalmazó készítmény,

(8) a fenti (7) pont szerinti készítmény, amely egy stabilizátort tartalmaz,

15 (9) a fenti (7) pont szerinti készítmény, amelyben a stabilizátor egy (a) felületaktív anyag, (b) hidrofil polimer és (c) egy vízben könnyen oldódó ciklodextrin-származék közül kiválasztott legalább egy anyag,

(10) a fenti (7) pont szerinti készítmény, ahol a stabilizátor nátrium-dezoxikolát, hidroxipropil-cellulóz és polivinil-pirrolidon közül kiválasztott legalább egy anyag,  
20

(11) a fenti (8) pont szerinti készítmény, amely stabilizátorként mind egy felületaktív anyagot, mind egy hidrofil polimert tartalmaz,

25 (12) a fenti (11) pont szerinti készítmény, ahol a felületaktív anyag egy anionos felületaktív anyag vagy egy nemionos felületaktív anyag,

(13) a fenti (11) pont szerinti készítmény, ahol a felületaktív anyag egy alkil-szulfát-só vagy egy szacharóz-zsír-sav-észter,  
30

(14) a fenti (11) pont szerinti készítmény, ahol a felületaktív anyag nátrium-lauril-szulfát vagy szacharóz-sztearát-észter,

(15) a fenti (11) pont szerinti készítmény, ahol a hidrofíli polimer hidroxil-propil-cellulóz,

(16) a fenti (11) pont szerinti készítmény, ahol a felületaktív anyag nátrium-lauril-szulfát vagy szacharóz-zsírsvészter és a hidrofíli polimer hidroxil-propil-cellulóz,

(17) a fenti (7) pont szerinti készítmény, amelyet orális beadásra használunk fel,

(18) a fenti (7) pont szerinti készítmény, amely egy rák elleni gyógyszer,

(19) a fenti (7) pont szerinti készítmény, amely mellrák vagy prosztatárák kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer,

(20) eljárás a fenti (1) vagy (2) pontok szerinti HER2-inhibitor előállítására, amely szerint a HER2-inhibitor vízbén vagy vízes oldatbén felaprítjuk,

(21) eljárás a fenti (7) pont szerinti készítmény előállítására, amely szerint egy HER2-inhibitor vízbén vagy vízes oldatbén felaprítunk,

(22) eljárás a fenti (8) pont szerinti készítmény előállítására, amely szerint egy HER2-inhibitor stabilizátort tartalmazó vízes oldatbén felaprítunk,

(23) a fenti (20), (21) vagy (22) pont szerinti eljárás, ahol a felaprítást kompaktiós nyírómalm alkalmazásával hajtjuk végre,

(24) egy HER2-inhibitorbén egy stabilizátort tartalmazó vízes oldatbén történő felaprításával, és az oldószer eltávolításával előállítható készítmény,

(25) eljárás rák megelőzésére vagy kezelésére, amely szerint körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű HER2-inhibitor orálisan adunk be egy emlősnek, és

(26) körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű HER2-inhibitor alkalmazása rák megelőzésére vagy kezelésére szolgáló, orális adagolású gyógyszerkészítmény előállítására.

Továbbá találmányunk tárgyához tartoznak a következők:

- 5 (27) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a (I/a) általános képletű ciklikus csoport jelentése pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil- vagy benzimidazolilcsoport, amelyek mindegyike a következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve: (i) alkilcsoport, (ii) arilcsoport, (iii) hidroxialkil-csoport, (iv) karboxilcsoport, (v) alkoxikar-
- 10 bonil-csoport és (vi) karbamoilcsoport,
- (28) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben p jelentése 3-5 értékű egész szám,
- (29) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képlet-
- 15 ben q értéke 1,
- (30) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben X jelentése oxigénatom,
- (31) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben R jelentése adott esetben helyettesített oxazolilcsoport vagy adott esetben helyettesített tiazolilcsoport,
- 20 (32) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben R jelentése oxazolil-, benzoxazolil- vagy tiazolilcsoport, amelyek mindegyike a következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve: (i) arilcsoport, amely a
- 25 következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve: hidroxilcsoport, alkoxics csoport, ariloxics csoport, alkilcsoport, cianocsoport, halogénatom és tetrazolilcsoport, (ii) alkilcsoport, (iii) hidroxialkil-csoport, (iv) alkoxi-karbonilalkil-
- 30 csoport, (v) egy vagy két arilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, (vi) egy vagy két arilcsoporttal helyettesített alkenilcsoport, (vii) cikloalkilcsoport, (viii) részlegesen telített naftilcsoport, (ix) tienil- vagy furilcsoport, amely a következők közül ki-

választott egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve: hidroxilcsoport, alkoxics csoport, arilalkoxi-csoport, alkilcsoport, cianocsoport, allilcsoport és halogénatom, (x) benzofuranilcsoport és (xi) benzotienilcsoport,

- 5 (33) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben R jelentése oxazolil-, benzoxazolil- vagy tiazolilcsoport, amelyek mindegyike a következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve: (i) arilcsoport, amely a következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve: hidroxil-, alkoxi-, arilalkoxi-, alkil-, cianocsoport, halogénatom és tetrazolilcsoport, (ii) alkilcsoport, (iii) hidroxialkil-csoport, (iv) alkoxikarbonil-alkil-csoport, (v) egy vagy két arilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, (vi) egy vagy két arilcsoporttal helyettesített alkenilcsoport, (vii) cikloalkilcsoport, (viii) részlegesen telített naftilcsoport, (ix) tienil- vagy furilcsoport, amely a következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve: hidroxilcsoport, alkoxics csoport, arilalkoxi-csoport, alkilcsoport, cianocsoport, allilcsoport és halogénatom, (x) benzofuranilcsoport és (xi) benzotienilcsoport,

X jelentése oxigénatom,

p jelentése 0-6 értékű egész szám,

q értéke 1,

- a (I/a) általános képletű gyűrűs csoport jelentése pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil- vagy benzimidazolilcsoport, amelyek mindegyike a következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve: (i) alkilcsoport, (ii) arilcsoport, (iii) hidroxialkil-csoport, (iv) karboxilcsoport, (v) alkoxikarbonil-csoport és (vi) karbamoilcsoport;

- 30 (34) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben R jelentése oxazolilcsoport, amely arilalkenil- vagy arilalkoxi-aril-csoporttal helyettesített,

X jelentése oxigénatom,

- p értéke 3 vagy 4,  
q értéke 1,  
a (I/a) általános képletű gyűrűs csoport jelentése egy imidazolil- vagy triazolilcsoport és
- 5 a (I/b) általános képletű csoport jelentése 1,3-fenilén- vagy 1,4-fenilén-csoport,  
(35) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben R jelentése oxazolil- vagy tiazolilcsoport, amelyek tienilcsoporttal helyettesítettek,
- 10 X jelentése oxigénatom,  
p értéke 3 vagy 4,  
q értéke 1,  
a (I/a) általános képletű gyűrűs csoport jelentése egy imidazolil- vagy triazolilcsoport és
- 15 a (I/b) általános képletű csoport jelentése 1,3-fenilén- vagy 1,4-fenilén-csoport,  
(36) a fenti (4) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben  
R jelentése benzoxazolilcsoport, amely egy tienilcsoporttal
- 20 helyettesített,  
X jelentése oxigénatom,  
p értéke 3 vagy 4,  
q értéke 1,  
a (I/a) általános képletű gyűrűs csoport jelentése egy imidazolil- vagy triazolilcsoport és
- 25 a (I/b) általános képletű csoport jelentése 1,3-fenilén- vagy 1,4-fenilén-csoport,  
(37) a fenti (1) vagy (2) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol az említett HER2-inhibitor a következő vegyület: (i) 1-[4-[4-[2-  
30 -[(E)-2-feniletetil]-4-oxazolilmetoxi]-fenil]-butil]-1,2,4-triazol,  
(ii) 4-[4-[4-(1-imidazolil)-butil]-fenoximetil]-2-[(E)-2-feniletetil]-oxazol, (iii) 4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoxime-



til [-2- [(E)-2-feniletetil]-oxazol, (iv) 4-[3-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-[(E)-2-feniletetil]-oxazol, (v) 2-(4-benziloxifenil)-4-[4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-oxazol, (vi) 4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-(2-tienil)-oxazol, (vii) 4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-(5-metil-2-tienil)-oxazol, (viii) 2-(5-klór-2-tienil)-4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-oxazol, (ix) 4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-(2-tienil)-tiazol, vagy (x) 5-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-(2-tienil)-benzoxazol, vagy azok sója vagy elővegyülete,

(38) a fenti (5) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben  $R^1$  jelentése fluoratom vagy trifluormetilcsoport,

(39) a fenti (5) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben

$R^2$  jelentése a (II/c) általános képletű csoport és  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy

$R^2$  jelentése hidrogénatom és  $R^3$  jelentése a (II/d) általános képletű csoport,

(40) a fenti (5) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben

$R^2$  jelentése a (II/e) szerkezeti képletű csoport és  $R^3$  jelentése hidrogénatom,

(41) a fenti (5) pont szerinti HER2-inhibitor, ahol a képletben  $m$  értéke 1,

$R^1$  jelentése 4-trifluormetilcsoport,

$R^2$  jelentése a (II/c) szerkezeti képletű csoport és

$R^3$  jelentése hidrogénatom; és

(42) a fenti (7) pont szerinti készítmény, amely egy injekálható preparátum.

A következőkben röviden ismertetjük a rajzokat.

Az 1. ábra a hatóanyag plazmaszintjében bekövetkező változást bemutató diagram az 1a. példában előállított ható-

anyag finom kristályos részecskéinek beadása után, ahol az abszcissza (X tengely) a hatóanyag beadása után eltelt időt jelzi, és az ordináta (Y tengely) a hatóanyag plazma szintjét jelzi.

A 2. ábra a hatóanyag plazmaszintjében bekövetkező változást bemutató diagram a 4a. és 8a. példákban előállított hatóanyagok finom kristályos részecskéinek beadása után, ahol az abszcissza a hatóanyag beadása után eltelt időt, az ordináta a hatóanyag plazmaszintjét jelzi.

A következőkben ismertetjük találmányunk előnyös kiviteli alakjait.

A jelen leírásban alkalmazva a "HER2" kifejezés jelentése "növekedési faktor receptor tirozin kináz".

A jelen leírásban alkalmazva a "HER2-inhibitor" kifejezés nincs konkrétan korlátozva, feltéve, hogy az olyan anyag, amely képes a HER2 funkciójának gátlására. Az ilyen hatóanyagra a példák körébe tartoznak a HER2-nek egy ligandummal történő kötésének gátlására szolgáló anyagok, és a HER2 képződésének gátlására képes anyagok (például DNS-szintézis-inhibitor, RNS-szintézis-inhibitor, mRNS-transzfer-inhibitor vagy hasonló). A jelen leírásban alkalmazva az "anyag" kifejezés magában foglal például szintetikus anyagokat, fermentációs termékeket, peptideket, proteineket, sejt- és szövet-extraktumokat stb.

Bár a találmány szerinti HER2-inhibitor lehet oldékony, kevésbé oldékony vagy oldhatatlan vízben, a találmány kifejezetten megfelelő kevésbé vízdoldékony vagy vízben oldhatatlan anyagokra.

A "kevésbé vízdoldékony" vagy "vízben oldhatatlan" kifejezések jelentése 10 000 ppm-nél kisebb, és előnyösen 100 ppm-nél kisebb oldékonyság vízben 25°C hőmérsékleten vagy 10 mg/ml-nél kisebb előnyösen 0,1 mg/ml-nél kisebb oldékonyság vízben 25°C hőmérsékleten. Az oldékonyságot konvencionális eljárás szerint mérhetjük.

A találmány szerinti HER2-inhibitor átlagos részecskemérete körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb, konkrétan, vizes oldószerben történő diszpergáláskor (például vízben, vizes metil-cellulóz oldatban vagy hasonlóban) az átlagos részecskeméret  
 5 körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb. A találmány szerinti HER2-inhibitor átlagos részecskemérete előnyösen körülbelül 2  $\mu\text{m}$  vagy kisebb, előnyösebben körülbelül 1  $\mu\text{m}$  vagy kisebb, és különösen előnyösen körülbelül 0,5  $\mu\text{m}$  vagy kisebb. A részecskeméret alsó határa nincs konkrétan korlátozva, de az általában körülbelül  
 10 0,05  $\mu\text{m}$  vagy nagyobb, előnyösen 0,1  $\mu\text{m}$  vagy nagyobb, előnyösebben körülbelül 0,2  $\mu\text{m}$  vagy nagyobb, és különösen előnyösen 0,4  $\mu\text{m}$  vagy nagyobb. Az átlagos részecskeméret előnyösen körülbelül 0,2-1  $\mu\text{m}$  és előnyösebben 0,4-1  $\mu\text{m}$ .

Az átlagos részecskeméret mérhető önmagában ismert eljárással és mérőkészülékkel. Az "átlagos részecskeméret" kifejezés jelentése térfogat-átlagos részecskeméret, amelyet például lézer diffrakciós/szóródásos részecskeméret-eloszlási mérőkészülékkel (például SALD-2000A márkanévű készülék, amelyet a Shimadzu Corporation gyárt) mérhetünk. A részecskeméretet  
 20 általában egy HER2-inhibitor-szuszpenzióknak körülbelül 1-100  $\mu\text{g/ml}$  koncentrációban szobahőmérsékleten történő egyenletes diszpergálása útján rövid ideig, például 1 percen belüli ideig történő ultrahang-kezelés mellett vagy vortex keverő alkalmazásával történő keverés mellett mérjük. A mérésben alkalmazott  
 25 vizes oldószer általában víz, de különböző kémhatású pufferoldatok, pszeudo-testfolyadékok és 0,5%-os metil-cellulóz oldat alkalmazható.

A körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskemérettel rendelkező találmány szerinti HER2-inhibitorban például a  
 30 HER2-inhibitor vízoldékonysága és felszívódási képessége (például orális felszívódási képessége, vérben történő felszívódási képessége) fokozott.

Amikor a találmány szerinti körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű HER2-inhibitor por röntgensugár-diffrakciós készülékkel elemezzük, tiszta kristály-csúcs jelenik meg, és ezért úgy tekintjük, hogy a HER2-inhibitor túlnyomóan  
 5 kristályos állapotban létezik. Ennélfogva feltételezzük, hogy a vízdékonyság nem változik drámai mértékben.

Konkréten az a kifejezés, hogy a "vízdékonyság fokozott" azt jelenti, hogy "a kioldódási sebesség felgyorsult", és hogy a kioldódási sebesség 37°C hőmérsékleten kétszeresére gyorsult,  
 10 előnyösen 5-szörösére, előnyösebben 10-szeresére, és még előnyösebben 100-szorosára vagy még többre gyorsult fel. A kioldódási sebesség mérhető önmagában ismert eljárással, de mérhető egyszerűen kioldódási teszt eljárással is. Úgy tekintjük, hogy a "vízdékonyságbeli javulást" a részecskéknek a  
 15 felületében bekövetkező növekedés okozza túlnyomóan a finom részecskékre történő felaprítás következményeként. Abban az esetben, amikor a diszperziós fázist egy polimer vagy egy felületaktív anyag segítségével stabilizáljuk, úgy tekintjük, hogy a hatóanyag részecskék víz általi nedvesíthetőségének fokozódá-  
 20 sa is hozzájárul a vízdékonyság növekedéséhez.

Konkréten, az "orális felszívódási képesség megnövekedett" kifejezés azt jelenti, hogy egy körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy nagyobb részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitorral összevetve legalább a "felszívódási sebesség növekedése" és a  
 25 felszívódási aránybeli és biológiai hasznosíthatóságbeli növekedés" valamelyike elérhető. A találmány szerinti finom kristályos részecskék formájában lévő készítményben váratlan módon a HER2-inhibitor felszívódási képessége fokozott. Bár ennek mechanizmusa nincs feltárva, és nem kívánjuk találmányunkat  
 30 következő elméleti megfontolásra korlátozni, például elképzelhető, hogy a HER2-inhibitor kioldódási sebessége nő és a kioldódott hatóanyag mennyisége növekszik, amíg a HER2-inhibitor

keresztülhalad a tápcsatorna felszívódási részletén, ezáltal növekszik a felszívódási képesség. Feltételezzük, hogy a tápcsatornában a finom részecskékre való felaprításnak megfelelően az adhézióban és a retencióban bekövetkező növekedés a

5 Peyer-féle tapaszok átvitelében a nyirokérhez M-sejteken keresztül stb. szintén hozzájárul a felszívódási képességbeli növekedéshez. A "hatóanyag felszívódási sebesség felgyorsulása" indexe magában foglalja a  $T_{max}$ -értéket (a maximális vérszint eléréséhez szükséges idő), az MRT-értéket (átlagos retenciós idő) stb., míg a "felszívódási arányban és a biológiai

10 hasznosíthatóságban bekövetkező növekedés" magában foglalja az AUC-értéket (a vérszint idő függvényében ábrázolt görbéje alatti terület), a  $C_{max}$ -értéket (a maximális vérszint eléréséig szükséges idő) stb. Konkrétan ez azt jelenti, hogy a felszívódási képesség körülbelül kétszeres, előnyösen körülbelül 5-

15 -szörös, előnyösebben 10-szeres és még előnyösebben 100-szoros, 1000-szeres, 10 000-szeres, 100 000-szeres, 1 000 000-szoros vagy nagyobb mértékben növekszik körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy nagyobb részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitorhoz

20 képest.

Konkrétan, a találmányunkban alkalmazott HER2-inhibitor egy kevésbé vízdékony vagy vízben oldhatatlan (I) általános képletű vegyület, ahol a képletben

R jelentése egy adott esetben helyettesített aromás heterociklusos csoport,

25

X jelentése oxigénatom, adott esetben oxidált kénatom, -C(=O)- vagy -CH(OH)-csoport,

Y jelentése CH-csoport vagy N-atom,

p jelentése 0-10 értékű egész szám,

30 q jelentése 1-5 értékű egész szám,

a (I/a) általános képletű csoport jelentése adott esetben helyettesített aromás azol csoport és az A-gyűrű tovább lehet helyettesítve,

vagy az említett vegyületek sója vagy elővegyülete.

- 5 A fenti (I) általános képletű vegyületekben a heterociklusos csoport példái körébe tartoznak az R által jelölt, adott esetben helyettesített aromás heterociklusos csoportban a következők: (1) 5- vagy 6-tagú aromás monociklusos heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként a szénatomokon kívül 1-4, nitro-
- 10 gén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott atomot tartalmaznak, és (2) aromás kondenzált heterociklusos csoportok, amelyek a következő csoportok kondenzációjával keletkeznek: (i) 5- vagy 6-tagú aromás monociklusos heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként szénatomokon kívül 1-4, nitro-
- 15 gén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott atomot tartalmaz, és (ii) 5- vagy 6-tagú aromás vagy neparomás heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként szénatomokon kívül 1-2 nitrogénatomot tartalmaz, benzolgyűrű vagy 5-tagú aromás vagy neparomás heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomok-
- 20 ként szénatomokon kívül egy kénatomot tartalmaz és hasonló.

Ezen aromás heterociklusos csoportok konkrét példái körébe tartoznak a következők: piridil- (például 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-), pirimidinil- (2-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 6-pirimidinil-), piridazinil- (például 3-piridazinil-, 4-piridazinil-), pirazinil-

25 (például 2-pirazinil-), pirrolil- (például 1-pirrolil-, 2-pirrolil-), imidazolil- (például 1-imidazolil-, 2-imidazolil-, 4-imidazolil-, 5-imidazolil-), pirazolil- (például 1-pirazolil-, 3-pirazolil-, 4-pirazolil-), izoxazolil-, izotiazolil-, tiazolil- (például 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 5-tiazolil-), oxazolil- (például 2-oxazolil-, 4-oxazolil-, 5-oxazolil-),

30 oxadiazolil- (például 1,2,4-oxadiazolil-, így 1,2,4-oxadiazol-5-il-, stb., 1,2,3-oxadiazolil-, 1,3,4-oxadiazolil-), tiadiazolil- (például 1,2,3-tiadiazolil-, 1, 2, 4-tiadiazolil-, 1, 3, 4-tiadiazolil-), triazolil- (például 1,2,4-triazolil- így 1,2,4-triazol-1-il-, 1,2,4-triazol-

-5-il-, stb., 1,2,3-triazolil-, így 1,2,3-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-2-il-, 1,2,3-triazol-4-il-, stb.), tetrazolil- (például tetrazol-1-il-, tetrazol-5-il-), benzimidazolil- (például benzimidazol-1-il-, benzimidazol-2-il-), indolil- (például indol-1-il-, indol-3-il-),  
 5 indazolil- (például 1H-indazol-1-il-, 1H-indazol-3-il-), pirrolopirazinil- (például 1H-pirrolo[2,3-b]-pirazinil-), pirrolopiridil- (például 1H-pirrolo[2,3-b]-piridil-), imidazopiridil- (például 1H-imidazo[4,5-b]-piridil-, 1H-imidazo[4,5-c]-piridil-), imidazopirazinil- (például 1H-imidazo[4,5-b]-pirazinil-), pirrolopiridazinil- (például  
 10 pirrolo[1,2-b]-piridazinil-), pirazolopiridil- (például pirazolo[1,5-a]-piridil-), imidazopiridil- (például imidazo[1,2-a]-piridil-, imidazo[1,5-a]-piridil-), imidazopiridazinil- (például imidazo[1,2-b]-piridazinil-), imidazopirimidinil- (például imidazo[1,2-a]-pirimidinil-), furil-, tienil-, benzofuranil-, benzotienil- (például benzo[b]tienil-), benzoxazolil-, benzotiazolil-, kinolil-, izokinolil-,  
 15 kinazolinil-csoport és hasonlók. Az előnyös példák körébe tartoznak az 5-tagú gyűrűs aromás azolcsoportok, így például az oxazolil-, a tiazolil-, az izoxazolil-, az izotiazolil-, az imidazolil-, a triazolil-, az oxadiazolil-, a tiadiazolil-csoport stb., aromás kondenzált azolcsoportok, amelyek benzolgyűrűvel való kondenzáció útján jöttek létre, így például a benzoxazolil-, a benzotiazolil-csoport stb., és a 6-tagú monociklusos aromás heterociklusos csoportok, így például a piridil-, pirimidil-csoport stb. Az aromás heterociklusos csoport további előnyös példái körébe  
 20 tartoznak az 5-tagú monociklusos aromás azolcsoportok, így például az oxazolilcsoport, a tiazolilcsoport stb.

Az R által jelzett aromás heterociklusos csoport és a (I/a) általános képletű aromás azolcsoport körébe tartoznak például a következők: (1) 5-tagú aromás monociklusos heterociklusos  
 30 csoport, amely gyűrűalkotó atomokként szénatomokon kívül 1-4 nitrogénatomot tartalmaz és adott esetben egy oxigén- vagy egy szénatomot tartalmaz, és (2) aromás kondenzált heterociklusos csoport, amely a következők kondenzálása útján jött létre: (i) 5-

-tagú aromás monociklusos heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként szénatomokon kívül 1-4 nitrogénatomot tartalmaz, és adott esetben egy nitrogén- vagy egy kénatomot tartalmaz, és (ii) 5- vagy 6-tagú aromás vagy nemaromás heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként a szénatomokon kívül egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz, benzolgyűrű vagy 5-tagú aromás vagy nemaromás heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként a szénatomokon kívül egy kénatomot tartalmaz és hasonló.

10 Az aromás azolcsoport konkrét példái körébe tartoznak a következők: aromás heterociklusos csoportok, így például a pirrolil- (például 1-pirrolil-), imidazolil- (például 1-imidazolil-), pirazolil- (például 1-pirazolil-), triazolil- (például 1,2,4-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-1-il-), tetrazolil- (például tetrazol-1-il-), benzimidazolil- (például benzimidazol-1-il-), indolil- (például indol-1-il-), indazolil- (például 1H-indazol-1-il-), pirrolopirazinil- (például 1H-pirrolo[2,3-b]-pirazin-1-il-), pirrolopiridil- (például 1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-1-il-), imidazopiridil- (például 1H-imidazo[4,5-b]-piridin-1-il-), imidazopirazinil- (például 1H-imidazo[4,5-b]-pirazin-1-il)-csoport és hasonló. Ezen csoportok a  
15  
20  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- molekularészhez a gyűrűalkotó atomok egyikeként tartalmazott nitrogénatomon keresztül kapcsolódnak. Az aromás azolcsoport előnyös példái körébe tartoznak az imidazolilcsoport és a triazolilcsoport.

25 Az R jelű aromás heterociklusos csoport és a (I/a) általános képletű aromás azolcsoport 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) szubsztituenszt tartalmazhat bármely helyettesíthető pozícióban. A szubsztituensek példái körébe tartoznak a következők: alifás szénhidrogéncsoport, aliciklusos szénhidrogéncsoport, aromás szénhidrogéncsoport, alifás szénhidrogéncsoport, amely aro-  
30  
más szénhidrogéncsoporttal helyettesített, alifás szénhidrogéncsoport, amely aliciklusos szénhidrogéncsoporttal helyettesített, aromás heterociklusos csoport, nemaromás heterociklusos



csoport, alifás szénhidrogéncsoport, amely egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, adott esetben helyettesített aminocsoport, adott esetben helyettesített acilcsoport, adott esetben helyettesített hidroxilcsoport, adott esetben helyettesített tiolcsoport és adott esetben észteresített vagy amidált karboxilcsoport. Az alifás szénhidrogéncsoport, az aliciklusos szénhidrogéncsoport, az aromás szénhidrogéncsoport, az alifás szénhidrogéncsoport, amely aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, az alifás szénhidrogéncsoport, amely egy alifás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, az aromás heterociklusos csoport, a nemaromás heterociklusos csoport és az alifás szénhidrogéncsoport, amely egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, szubsztituensként tovább lehetnek helyettesítve.

Az A-gyűrű az X és (CH<sub>2</sub>)-p csoportokon kívül 1-4 (előnyösen 1 vagy 2) szubsztituenset tartalmazhat bármely helyettesíthető pozícióban. A szubsztituensek körébe tartoznak azok, amelyeket szubsztituensként példaszerűen felsoroltunk azokra a szubsztituensekre, amelyekkel az R aromás heterociklusos csoport rendelkezhet, ilyenek például az alifás szénhidrogéncsoport, az aliciklusos szénhidrogéncsoport, az aromás szénhidrogéncsoport, az alifás szénhidrogéncsoport, amely egy aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, az alifás szénhidrogéncsoport, amely egy aliciklusos szénhidrogéncsoporttal helyettesített, az aromás heterociklusos csoport, az alifás szénhidrogéncsoport, amely egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, a halogénatom, a nitrocsoport, a cianocsoport, az adott esetben helyettesített aminocsoport, az adott esetben helyettesített acilcsoport, az adott esetben hidroxilcsoport, az adott esetben helyettesített tiolcsoport, az adott esetben észteresített vagy amidált karboxilcsoport és hasonló. Az alifás szénhidrogéncsoport, az aliciklusos szénhidrogéncsoport, az aromás szénhidrogéncsoport, az alifás szénhidrogéncsoport,

amely aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, az alifás szénhidrogéncsoport, amely egy alifás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, az aromás heterociklusos csoport, a nemaromás heterociklusos csoport és az alifás szénhidrogéncsoport, amely  
 5 egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, szubsztituensként tovább lehetnek helyettesítve.

Az alifás szénhidrogéncsoport példái körébe tartoznak egyenes vagy elágazó szénláncú alifás szénhidrogéncsoportok, amelyek 1-15 szénatomot tartalmaznak, például alkilcsoportok,  
 10 alkenilcsoportok, alkinilcsoportok és hasonlóak.

Az alkilcsoportra előnyös példák körébe tartoznak az 1-10 szénatomos alkilcsoportok, így például a metil-, az etil-, a propil-, az izopropil-, a butil-, az izobutil-, a szek-butil-, a terc-butil-, a pentil-, az izopentil-, a neopentil-, a terc-pentil-, a  
 15 hexil-, az izohexil-, a heptil-, az oktil-, a nonil-, a decil-, az 1,1-dimetil-butil-, a 2,2-dimetil-butil-, a 3,3-dimetil-butil-, a 2-etil-butil- stb., előnyösebben az 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Az alkenilcsoport előnyös példái körébe tartoznak a 2-10 szénatomos alkenilcsoportok, így például a vinil (etenil), az  
 20 allil-, az izopropenil, az 1-propenil-, a 2-metil-1-propenil-, az 1-butenil-, a 2-butenil-, a 3-butenil-, a 2-etil-1-butenil-, a 3-metil-2-butenil-, az 1-pentenil, a 2-pentenil-, a 3-pentenil-, a 4-pentenil-, a 4-metil-3-pentenil-, az 1-hexenil-, a 2-hexenil-, a 3-hexenil-, a 4-hexenil-, az 5-hexenil-csoport, stb.,  
 25 előnyösebben a 2-6 szénatomos alkenilcsoport.

Az alkinilcsoport előnyös példái körébe tartoznak a 2-10 szénatomos alkinilcsoportok, így például az etinil-, az 1-propinil-, a 2-propinil-, az 1-butinil-, a 2-butinil-, a 3-butinil-, az 1-pentinil-, a 2-pentinil-, a 3-pentinil-, a 4-pentinil-, az 1-  
 30 -hexinil-, a 2-hexinil-, a 3-hexinil-, a 4-hexinil-, az 5-hexinil-csoport stb., előnyösebben a 2-6 szénatomos alkinilcsoportok.

Az aliciklusos szénhidrogéncsoport példái körébe tartoznak 3-12 szénatomos telített vagy telítetlen aliciklusos szénhidro-

géncsoportok, így például a cikloalkilcsoport, a cikloalkenilcsoport, a cikloalkadienilcsoport, a részlegesen telítetlen kondenzált kétgyűrűs szénhidrogéncsoport és hasonlók.

A cikloalkilcsoport előnyös példái körébe tartoznak a 3-10  
 5 szénatomos cikloalkilcsoportok, így például a ciklopropil-, a ciklobutil-, a ciklopentil-, a ciklohexil-, a cikloheptil-, a ciklooktilcsoport stb., és a 6-10 szénatomos bicikloalkilcsoport, így a  
 10 biciklo[2.2.1]heptil-, a biciklo[2.2.2]-oktil-, a biciklo[3.2.1]-oktil-, a biciklo[3.2.2]nonil-, a biciklo[3.3.1]nonil-, a biciklo[4.2.1]nonil-, a biciklo[4.3.1]decil-csoport stb.

A cikloalkenilcsoport előnyös példái körébe tartoznak az 5-10 szénatomos cikloalkenilcsoportok, így például a 2-ciklopenten-1-il-, a 3-ciklopenten-1-il-, a 2-ciklohexen-1-il-, a 3-ciklohexen-1-il-csoport stb.

15 A cikloalkadienilcsoport előnyös példái körébe tartoznak az 5-10 szénatomos cikloalkadienilcsoportok, így például a 2,4-ciklopentadien-1-il-, a 2,4-ciklohexadien-1-il-, a 2,5-ciklohexadien-1-il-csoport stb.

A részlegesen telítetlen kondenzált kétgyűrűs szénhidrogéncsoportok előnyös példái körébe tartoznak azon 9-12 szénatomos csoportok, amelyek egy benzolgyűrűnek egy aliciklusos szénhidrogéncsoporttal, így például indanilcsoporttal vagy részlegesen telített naftilcsoporttal (például dihidronaftilcsoporttal, így például 3,4-dihidro-2-naftil- stb., tetrahidroanftilcsoporttal, így például 1,2,3,4-tetrahidronaftil-csoporttal stb. és  
 20 25 hasonlókkal) történő kondenzálásával jönnek létre és hasonlók.

Aromás szénhidrogéncsoportként említhetők például monociklusos vagy kondenzált policiklusos aromás szénhidrogéncsoportok, és azok előnyös példái körébe tartoznak a 6-14 szénatomos arilcsoportok, így például a fenil-, a naftil-, az antril-, a fenantril-, az acenaftilenil-, a 9-fluorenon-2-il-csoport stb. Ezek  
 30 körében előnyösek a monociklusos vagy kondenzált kétgyűrűs

aromás szénhidrogéncsoportok, így például a fenil-, az 1-naftil-, a 2-naftil-csoport stb.

Egy aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített alifás szénhidrogéncsoport például 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) 7-20  
 5 szénatomos aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített alifás szénhidrogéncsoport. Az ilyen aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített alifás szénhidrogéncsoport előnyös példái körébe tartoznak a következők: 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-3  
 10 6-14 szénatomos arilcsoporttal helyettesített (például 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-3 fenilcsoporttal, így például benzil-, 2-feniletill-, 1,2-difeniletill-, 2,2-difeniletillcsoporttal stb. helyettesített), 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-3 naftilcsoporttal helyettesített, 9-fluorenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport stb.) és 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely 1-3 6-14 szénatomos arilcsoporttal helyettesített (például 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely 1-3 fenilcsoporttal helyettesített, így például (E)-2-fenileténill-, (Z)-2-fenileténill-, 2,2-difenileténill-, 2-(2-naftil)-etenill-, 4-fenil-1,3-butadiénill-csoport stb., 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely 1-3 naftilcsoporttal helyettesített vagy 9-fluorenilidén-alkil-csoport) és hasonlóak.  
 20

Alifás, aliciklusos szénhidrogéncsoporttal helyettesített szénhidrogéncsoportként említhetők például a fent említett alifás, 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) fent említett aliciklusos szénhidrogéncsoportokkal helyettesített alifás szénhidrogéncsoportok.  
 25 Az aliciklusos szénhidrogéncsoporttal helyettesített ilyen alifás szénhidrogéncsoportok előnyös példái körébe tartoznak a következők: 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-3 3-10 szénatomos cikloalkilcsoporttal, így például ciklopropilmetill-, ciklopropiletill-, ciklobutilmetill-, ciklopentilmetill-, 2-ciklopentenilmetill-, 3-ciklopentenilmetill-, ciklohexilmetill-, 2-ciklohexenilmetill-, 3-ciklohexenilmetill-, ciklohexiletill-, ciklohexilpropil-, cikloheptilmetill-, cikloheptiletill-csoporttal stb. helyettesített, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely 1-3 3-10 szénatomos cikloalkil-

csoporttal helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsoportok, amelyek 1-3 5-10 szénatomos cikloalkenilcsoporttal helyettesítettek, 2-6 szénatomos alkenilcsoportok, amelyek 1-3 5-10 szénatomos cikloalkenilcsoporttal helyettesítettek és hasonlók.

- 5 Az aromás heterociklusos csoportok előnyös példái körébe tartoznak az 5- vagy 6-tagú aromás monociklusos heterociklusos csoportok, amelyek gyűrűalkotó atomokként szénatomokon kívül 1-4 nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott atomot tartalmaznak, ezekre példák a furil-, a tienil-, a pirrolil-, az
- 10 oxazolil-, az izoxazolil-, a tiazolil-, az izotiazolil-, az imidazolil-, a pirazolil-, az 1,2,3-oxadiazolil-, az 1,2,4-oxadiazolil-, az 1,3,4-oxadiazolil-, a furazanil-, az 1,2,3-tiadiazolil-, az 1,2,4-tiadiazolil-, az 1,3,4-tiadiazolil-, az 1,2,3-triazolil-, az 1,2,4-triazolil-, a tetrazolil-, a piridil-, a piridazinil-, a pirimidinil-, a
- 15 pirazinil-, a triazinil-csoport stb., aromás kondenzált heterociklusos csoportok, amelyek a következők kondenzációja útján jöttek létre: (i) 5- vagy 6-tagú aromás heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként a szénatomokon kívül 1-4 nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott atomot tartalmaz,
- 20 és (ii) 5- vagy 6-tagú aromás vagy neparomás heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként a szénatomokon kívül 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz, benzolgyűrű vagy 5-tagú aromás vagy neparomás heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomként szénatomokon kívül egy kénatomot tartalmaz, az
- 25 eddigiekre példák: benzofuranil-, izobenzofuranil-, benzo[b]tienil-, indolil-, izoindolil-, 1H-indazolil-, benzimidazolil-, benzoxazolil-, 1,2-benzizoxazolil-, benzotiazolil-, 1,2-benzizotiazolil-, 1H-benzotriazolil-, kinolil-, izokinolil-, cinnolinil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, ftalazinil-, naftiridinil-, purinil-, pteridinil-, karbazolil-,  $\alpha$ -karbolinil-,  $\beta$ -karbolinil-,  $\gamma$ -karbolinil-, akridinil-, fenoxazinil-, fenotiazinil-, fenazinil-, fenoxatiinil-, tiantrenil-,
- 30 fenantridinil-, fenantrolinil-, indolizinil-, pirrolo[1,2-b]-

-piridazinil-, pirazolo[1,5-a]-piridil-, imidazo[1,2-a]-piridil-, imidazo[1,5-a]-piridil-, imidazo[1,2-b]-piridazinil-, imidazo[1,2-a] pirimidinil-, 1,2,4-triazolo[4,3-a]-piridil-, 1,2,4-triazolo[4,3-b]-piridazinil-csoport stb. és hasonlók.

5 A nemaromás heterociklusos csoport előnyös példái körébe tartoznak a 3-7-tagú nemaromás heterociklusos csoportok, amelyek gyűrűalkotó atomokként a szénatomokon kívül 1 vagy 2 nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott atomot tartalmaznak, ezekre példák az oxiranil-, az azetidil-, az oxetanil-,  
10 a tietanil-, a pirrolidinil-, a tetrahidrofuril-, a tiolanil-, a piperidil-, a tetrahidropiranil-, a morfolinil-, a tiomorfolinil-, a piperazinil-csoport stb.

Egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített alifás szénhidrogéncsoportként említhetők például a következők: 1-6  
15 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, mely 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) fent említett aromás heterociklusos csoporttal helyettesített (például 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport stb.). Az aromás heterociklusos csoporttal helyettesített alifás szénhidrogéncsoportok előnyös példái körébe  
20 tartoznak az 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely például 1-3 csoporttal, így például furil-, tienil-, imidazolil- vagy piridilcsoporttal helyettesített (például (2-furil)-metil-, tienilmetil-, 2-(1-imidazolil)-etil-csoport stb.), 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely 1-3 csoporttal, így például furilcsoporttal, tienilcsoporttal,  
25 imidazolilcsoporttal vagy piridilcsoporttal helyettesített (például 2-(2-furil)-etenil-, 2-tieniletetil-csoport stb.) és hasonlók.

Halogénatomként például a fluor-, a klór-, a bróm- és a jódatom említhető, különösen előnyösek a fluor- és klóratom.

Az adott esetben helyettesített aminocsoport példái körébe  
30 tartoznak az adott esetben a következőkkel egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített aminocsoportok: 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 2-10 szénatomos alke-

nilcsoport, 5-10 szénatomos cikloalkenil-, 1-10 szénatomos acilcsoport vagy 6-12 szénatomos aromás szénhidrogéncsoport (például metilamino-, dimetilamino-, etilamino-, dietilamino-, dibutilamino-, diallilamino-, ciklohexilamino-, acetilamino-, propionilamino-, benzoilamino-, fenilamino-, N-metil-N-fenilamino-  
 5 -csoport stb.) és a 4-6-tagú gyűrűs aminocsoportok (például 1-azetidínil-, 1-pirrolidínil-, piperidino-, morfolino-, 1-piperazinil-csoport stb.).

A 4-6-tagú gyűrűs aminocsoport a következőkkel tovább lehet helyettesítve: (1) 1-6 szénatomos alkilcsoport, (2) 6-14 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy trifluormetilcsoporttal helyettesített (például fenil-, naftilcsoport stb.), (3) 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, amely gyűrűalkotó atomokként a szénatomokon kívül 1-2 nitrogénatomot tartalmaz (például 2-piridil- és 2-  
 15 -pirimidínilcsoport), vagy (4) 6-tagú gyűrűs aminocsoport (például piperidino-, 1-piperazinil-csoport stb.) és hasonlók.

Az adott esetben helyettesített acilcsoport acil-részletének példái körébe tartoznak az 1-13 szénatomos acilcsoportok, konkrétan a formilcsoporton kívül azok, amelyek például 1-6  
 20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 5-10 szénatomos cikloalkenil-, 6-12 szénatomos aromás szénhidrogéncsoport (például fenil-, naftilcsoport stb.) vagy aromás heterociklusos csoport (például piridilcsoport) és karbonilcsoport, így például 2-7 szénatomos alkanoilcsoport  
 25 (például acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil-, hexanoil-, heptanoil-, oktanoilcsoport stb.), 3-10 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoport (például ciklobután-karbonil-, ciklopentán-karbonil-, ciklohexán-karbonil-, cikloheptán-karbonil-csoport stb.), 3-7 szénatomos alkenoilcsoport  
 30 (például krotonoilcsoport stb.), 5-10 szénatomos cikloalkenil-karbonil-csoport (például 2-ciklohexén-karbonil-csoport stb.),

benzoilcsoport, nikotinoilcsoport és hasonlóak összekapcsolódásával képződnek.

Az adott esetben helyettesített acilcsoportban a szubsztituensek körébe tartoznak például az 1-6 szénatomos alkil-, az  
5 1-3 szénatomos alkoxicssoport, a halogénatom (például klór-, fluor- és brómatom), a nitro-, a hidroxil-, az aminocsoport és hasonlóak. A szubsztituensek száma például 1-3.

Az adott esetben helyettesített hidroxilcsoport példái körébe tartoznak a hidroxil-, az alkoxi-, a cikloalkoxi-, az alkeniloxi-,  
10 a cikloalkeniloxi-, az aralkiloxi-, az ariloxi-, az aciloxicssoport és hasonlóak.

Az alkoxicssoport előnyös példái körébe tartoznak az 1-10 szénatomos alkoxicssoportok, így például a metoxi-, az etoxi-, a propoxi-, az izopropoxi, a butoxi-, az izobutoxi-, a szek-butoxi-,  
15 a terc-butoxi-, a pentiloxi-, az izopentiloxi-, a neopentil-, a hexiloxi-, a heptiloxi-, a noniloxi-csoport és hasonlóak.

A cikloalkoxicssoport előnyös példái körébe tartoznak a 3-10 szénatomos cikloalkiloxicssoportok, így például a ciklobutoxi-, a ciklopentiloxi-, a ciklohexiloxi-csoport és hasonlóak.

Az alkeniloxicssoport előnyös példái körébe tartoznak a 2-10 szénatomos alkeniloxicssoportok, így például az alliloxi-, a krotiloxi-, a 2-penteniloxi-, a 3-hexeniloxi-csoport és hasonlóak.

A cikloalkeniloxicssoport előnyös példái körébe tartoznak az 5-10 szénatomos cikloalkeniloxicssoportok, így például a 2-ciklopenteniloxi-, a 2-ciklohexeniloxicssoport és hasonlóak.

Az aralkiloxicssoport előnyös példái körébe tartoznak a 7-20 szénatomos aralkiloxicssoportok, így például a 6-14 szénatomos aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoportok, konkrétan a fenil-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport (például benziloxi-, fenetiloxi-csoport stb.), a naftil-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport és hasonlóak.

Az ariloxicssoport előnyös példái körébe tartoznak a 6-14 szénatomos ariloxicssoportok, amelyek adott esetben 1-3 szén-



atomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, nitro-, hidroxil- vagy aminocsoporttal helyettesítettek, például a fenoxi-, a 4-klór-fenoxi-csoport és hasonlók.

5 Az aciloxicsoport előnyös példái körébe tartoznak a 2-15 szénatomos aciloxicsoportok, így például a 2-7 szénatomos alkanoiloxicsoportok (például az acetiloxi-, a propioniloxi-, a butiriloxi-, az izobutiriloxi-csoport stb.), a 6-14 szénatomos aril-karboniloxi-csoportok (például a benzoiloxi- és a naftoiloxi-csoport stb.) és hasonlók.

10 Az adott esetben helyettesített tiolcsoport példái körébe tartoznak a merkaptó-, az alkiltio-, a cikloalkiltio-, az alkeniltio-, az aralkiltio-, az ariltio-, a heteroariltio-, a heteroarilalkiltio-, az aciltiocsoport és hasonlók.

15 Az alkiltiocsoport előnyös példái körébe tartoznak az 1-10 szénatomos alkiltiocsoportok, így például a metiltio-, az etiltio-, a propiltio-, az izopropiltio-, a butiltio-, az izobutiltio-, a szek-butiltio-, a terc-butiltio-, a pentiltio-, az izopentiltio-, a neopen-tiltio-, a hexiltio-, a heptiltio-, a noniltio-csoport és hasonlók.

20 A cikloalkiltiocsoport előnyös példái körébe tartoznak a 3-10 szénatomos cikloalkiltiocsoportok, így például a ciklobutiltio-, a ciklopentiltio-, a ciklohexiltio-csoport és hasonlók.

Az alkeniltiocsoport előnyös példái körébe tartoznak a 2-10 szénatomos alkeniltiocsoportok, így például az alliltio-, a krotioltio-, a 2-penteniltio-, a 3-hexeniltio-csoport és hasonlók.

25 Az aralkiltiocsoportok előnyös példái körébe tartoznak a 7-20 szénatomos aralkiltiocsoportok, így például a 6-14 szénatomos ariltiocsoportok, konkrétan a fenil-(1-6 szénatomos alkil)-tio-csoport (például a benziltio-, a fenetiltio-csoport stb.), a naftil-(1-6 szénatomos alkil)-tio-csoport és hasonlók.

30 Az ariltiocsoport előnyös példái körébe tartoznak a 6-14 szénatomos ariltiocsoportok, amelyek adott esetben 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, nitro-, hidroxil-, aminocsoporttal helyettesítettek, így pél-

dául a feniltio-, a naftiltio-, a 4-klór-feniltio-csoport és hasonlók.

A heteroariltiocsoport körébe tartoznak például a következők: merkaptocsoport a fentiekben ismertetett aromás heterociklusos csoporttal helyettesítve, ahol különösen előnyös a piridiltiocsoport (például a 2-piridiltio-, a 3-piridiltio-csoport stb.), az imidazoliltio-csoport (például a 2-imidazoliltio-csoport stb.), a triazoliltiocsoport (például az 1,2,4-triazol-5-il-tio-csoport stb.) és hasonlók.

A heteroarilalkiltio-csoportok körébe tartoznak például a fent említett alkiltiocsoportok, amelyek a fent említett aromás heterociklusos csoporttal helyettesítettek. A heteroariltiocsoportok előnyös példái körébe tartoznak a piridil-(1-6 szénatomos alkil)-tio-csoport (például a 2-piridil-metiltio-, a 3-piridil-metiltio-csoport stb.).

Az aciltiocsoport előnyös példái körébe tartoznak a 2-15 szénatomos aciltiocsoportok, így például a 2-7 szénatomos alkanoiltiocsoport (például az acetiltio-, a propioniltio-, a butiriltio-, az izobutiriltio-csoport stb.), a 6-14 szénatomos aril-karboniltio-csoport (például a benzoiltio-, a naftoiltio-csoport stb.) és hasonlók.

Az adott esetben észteresített vagy amidált karboxilcsoportok körébe tartoznak például a karboxilcsoport, az észteresített karboxilcsoport és az amidált karboxilcsoport.

Az észteresített karboxilcsoport példái körébe tartoznak az alkoxikarbonilcsoport, az aralkiloxikarbonil-csoport, az ariloxikarbonil-csoport, a heteroaril-alkiloxi-karbonil-csoport, stb.

Az alkoxi-karbonil-csoport előnyös példái körébe tartoznak a 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-csoport, így például a metoxikarbonil- az etoxikarbonil-, a propoxikarbonil-, a butoxikarbonil-csoport és hasonlók.

Az aralkiloxikarbonilcsoport előnyös példái körébe tartoznak a 8-21 szénatomos aralkiloxikarbonil-csoport, így például a

fenil-(2-7 szénatomos alkoxikarbonil)-csoport (például a benzil-oxi-karbonil-csoport stb.), a naftil-(2-7 szénatomos alkoxikarbonil)-csoport és hasonlók.

5 Az ariloxikarbonil-csoport előnyös példái körébe tartoznak a 7-15 szénatomos ariloxikarbonil-csoport, amely adott esetben 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, nitro-, hidroxil- vagy aminocsoporttal helyettesített, így például a fenoxikarbonil-, a p-toliloxikarbonil-csoport és hasonlók.

10 A heteroaril-alkiloxi-karbonil-csoport körébe tartoznak például a fent említett alkoxikarbonil-csoportok, amelyek a fent említett aromás heterociklusos csoporttal helyettesítettek. A heteroaril-alkiloxi-karbonil-csoport előnyös példái körébe tartoznak a piridil-(2-7 szénatomos alkoxikarbonil)-csoport (például a 2-piridilmetoxi-karbonil-, a 3-piridilmetoxi-karbonil-csoport stb.) és hasonlók.

20 Az amidált karboxilcsoport körébe tartoznak például a  $-CON(R^1)(R^2)$  általános képletű csoport (ahol a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése lehet azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, adott esetben helyettesített szénhidrogéncsoport vagy adott esetben helyettesített heterociklusos csoport). Az  $R^1$  vagy  $R^2$  jelű adott esetben helyettesített szénhidrogéncsoportban a szénhidrogéncsoport körébe tartozik például az alifás szénhidrogéncsoport, az aliciklusos szénhidrogéncsoport és az aromás szénhidrogéncsoport, amelyet az R jelű aromás heterociklusos csoport helyettesítőjeként példaszerűen ismertettünk. Az  $R^1$  vagy  $R^2$  jelű adott esetben helyettesített heterociklusos csoportban a heterociklusos csoport körébe tartozik például azon aromás heterociklusos csoport, amelyet az R jelű aromás heterociklusos csoportokon szubsztituensként példaszerűen ismertettünk. Az  $R^1$  vagy  $R^2$  jelű csoportokban a szénhidrogéncsoporton vagy a heterociklusos csoporton a helyettesítő körébe tartoznak például a halogénatom (például klór-, fluor-, bróm-,

jódatom stb.), az 1-6 szénatomos alkilcsoport és az 1-6 szénatomos alkoxics csoport közül kiválasztott 1-3 helyettesítő.

A (I) általános képletben, amikor az R jelű aromás heterociklusos csoporton lévő helyettesítő a (I/a) általános képletű  
 5 aromás azolcsoport, vagy az A-gyűrű egy aliciklusos szénhidrogéncsoport, egy aromás szénhidrogéncsoport, egy alifás szénhidrogéncsoport, amely egy aromás szénhidrogéncsoporttal vagy egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, egy nemaromás heterociklusos csoport vagy egy alifás szénhidrogéncsoport, amely egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, az aliciklusos szénhidrogéncsoport, az aromás szénhidrogéncsoport, az alifás szénhidrogéncsoportban, amely egy aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, az aromás heterociklusos csoport, a  
 10 nemaromás szénhidrogéncsoport vagy az aromás heterociklusos csoport az alifás szénhidrogéncsoportban, amely egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) helyettesítővel tovább lehet helyettesítve a szubsztituálható pozíciókban. Az ilyen helyettesítők példái körébe tartoznak a következők: adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 5-10 szénatomos cikloalkenilcsoport, 6-14 szénatomos arilcsoport (például fenil-, naftilcsoport stb.), aromás heterociklusos csoport (például tienil-, furil-, piridil-, oxazolil-, tiazolil-, tetrazolilcsoport stb.), nemaromás heterociklusos csoport (például tetrahydrofuril-, morfolinil-, pirrolidil-, piperazinilcsoport stb.), 7-  
 25 -20 szénatomos aralkilcsoport (például fenil-(1-6 szénatomos alkil)-, naftil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport stb.), aminocsoport, N-mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, N,N-di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, 2-7 szénatomos acil-amino-csoport (például 2-7 szénatomos alkanoil-amino-csoport, így például acetilamino-, propionilamino-csoport stb., ben-

zoilaminocsoport és hasonlók), amidinocsoport, 2-7 szénatomos acilcsoport (például 2-7 szénatomos alkanoilcsoport, benzoilcsoport stb.), karbamoilcsoport, N-mono-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, szulfamoilcsoport, N-mono(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport, N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport, karboxilcsoport, 2-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, 8-21 szénatomos aralkoxi-karbonil-csoport (például fenil-(2-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-, naftil-(2-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, stb.), hidroxilcsoport, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 2-6 szénatomos alkeniloxi-csoport, 3-10 szénatomos cikloalkiloxi-csoport, 5-10 szénatomos cikloalkeniloxicssoport, 7-20 szénatomos aralkiloxi-csoport (például fenil-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, naftil-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport stb.), 6-14 szénatomos ariloxicssoport (például fenoxi-, naftiloxicssoport, stb.), merkaptocsoport, 1-6 szénatomos alkiltio-csoport, 3-10 szénatomos cikloalkiltio-csoport, 7-20 szénatomos aralkiltiocsoport (például fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, naftil-(1-6 szénatomos alkil)-tio-csoport stb.), 6-14 szénatomos ariltiocsoport (például feniltio-, naftiltiocsoport stb.), szulfocsoport, cianocsoport, azidcsoport, nitrocsoport, nitrozocsoport, halogénatom (például fluor-, klór-, bróm-, jódatom stb.) és hasonlók.

A fent említett, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoportban és az adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoportban a szubsztituens jelentése például a következők közül kiválasztott 1-3 szubsztituens: halogénatom (például fluor-, klór-, bróm-, jódatom stb.), hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport és hasonlók.

A helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoport körébe tartoznak például a trifluormetoxi-, a difluormetoxi-, a 2,2,2-trifluoretoxi-, az 1,1-difluoretoxi-csoport stb.

A helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport körébe tartoznak például a trifluormetil-, a difluormetil-, a 2,2,2-trifluoretíl-, a triklórmetil-, a hidroximetil-, a metoximetil-, a 2-metoxietil-, a 2,2-dimetoxi-etil-csoport stb.

- 5 A (I) általános képletben amikor az R jelű aromás heterociklusos csoportban a szubsztituens a (I/a) általános képletű aromás azolcsoport, vagy az A-gyűrű jelentése egy alifás szénhidrogéncsoport, egy alifás szénhidrogéncsoport, amely egy aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, vagy egy alifás
- 10 szénhidrogéncsoport, amely egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, az alifás szénhidrogéncsoport, az alifás szénhidrogéncsoport az alifás szénhidrogéncsoportban, amely egy aromás szénhidrogéncsoporttal helyettesített, vagy az alifás szénhidrogéncsoport az alifás szénhidrogéncsoportban,
- 15 amely egy aromás heterociklusos csoporttal helyettesített, 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) további szubsztituenst tartalmazhat a szubsztituálható pozíciókban. Az ilyen szubsztituensek példái körébe tartoznak a következők: nemaromás heterociklusos csoport (például tetrahidforuranil-, tetrahydrofuril-, morfolinil-, piperidil-, pirrolidil-, piperazinil-csoport stb.), aminocsoport, N-
- 20 -mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, 2-7 szénatomos acilamino-csoport (például 2-8 szénatomos alkanoilamino-csoport, így például acetilamino-, propionilamino-csoport stb., benzoilamino-csoport és hasonló), amidinocsoport, 2-7 szénatomos acilcsoport (például 2-7 szénatomos alkanoil-, benzoilcsoport stb.), karbamoil-
- 25 csoport, N-mono-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, szulfamoilcsoport, N-mono-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport, N,N-di(1-6
- 30 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport, karboxilcsoport, 2-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, 8-21 szénatomos aralkiloxi-karbonil-csoport (például fenil-(2-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, naftil-(2-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport

stb.), hidroxilcsoport, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 2-6 szénatomos alkeniloxicssoport, 3-10 szénatomos cikloalkiloxicssoport, 5-10 szénatomos cikloalkeniloxicssoport, 7-20 szénatomos aralkiloxicssoport (például fenil-(1-6 szénatomos alkoxi)-, naftil-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport stb.), 6-14 szénatomos ariloxicssoport (például fenoxi-, naftiloxicssoport stb.), merkaptocsoport, 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, 3-10 szénatomos cikloalkiltiocsoport, 7-20 szénatomos aralkiltiocsoport (például fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, naftil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport stb.), 6-14 szénatomos ariltiocsoport (például feniltio-, naftiltiocsoport stb.), szulfocsoport, cianocsoport, azidcsoport, nitrocsoport, nitrozocsoport, halogénatom (például fluor-, klór-, bróm-, jód-atom és hasonló).

15 A fent említett adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoportban a szubsztituensek körébe tartoznak például a következők közül kiválasztott 1-3 szubsztituens: halogénatom (például fluor-, klór-, bróm-, jód-atom és hasonló), hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport és hasonló. A fent említett  
20 helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoport körébe tartoznak például a trifluormetoxi-, a difluormetoxi-, a 2,2,2-trifluoretoxi-, az 1,1-difluoretoxi-csoport és hasonló.

Az R-csoport előnyös példái körébe tartoznak az oxazolilcsoport, a benzoxazolilcsoport vagy a tiazolilcsoport, amelyek  
25 sorrendben a következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel helyettesítettek: (i) arilcsoport (például fenilcsoport, naftilcsoport stb.), amely adott esetben a következők közül kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel helyettesített: hidroxilcsoport, alkoxicssoport (például 1-6 szénatomos alkoxicssoport), arilalkoxicssoport (például fenil-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport), alkilcsoport (például 1-6 szénatomos alkilcsoport), cianocsoport, halogénatom és tetrazolilcsoport, (ii) alkilcsoport (például 1-10 szénatomos alkilcsoport), (iii) hidroxialkil-

csoport (például hidroxil-(1-10 szénatomos alkil)-csoport, (iv) alkoxi-karbonil-alkil-csoport (például 2-7 szénatomos alkoxi-karbonil-(1-10 szénatomos alkil)-csoport), (v) 1 vagy 2 arilcsoporttal helyettesített alkilcsoport (például 1-6 szénatomos alkil-  
 5 csoport, amely 1 vagy 2 fenilcsoporttal helyettesített), (vi) 1 vagy 2 arilcsoporttal helyettesített alkenilcsoport (például 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely egy vagy két fenilcsoporttal helyettesített), (vii) cikloalkilcsoport (például 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport), (viii) részlegesen telített naftilcsoport (például  
 10 dihidronaftilcsoport), (ix) tienil- vagy furilcsoport, amely adott esetben 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített a következők közül: hidroxilcsoport, alkoxics csoport, aril-alkohol-csoport, alkilcsoport, cianocsoport, allilcsoport és halogénatom, (x) benzofuranilcsoport és (xi) benztienilcsoport, ahol az arilalkenil-  
 15 -csoporttal helyettesített oxazolilcsoport) (például a fenil-(2-6 szénatomos alkenil)-csoport) és az aril-alkoxi-aril-csoporttal helyettesített oxazolilcsoport (például a fenil-(1-6 szénatomos alkoxi)-fenil-csoport előnyösebb.

A (I/a) általános képletű aromás azolcsoport előnyös példái  
 20 körébe tartoznak a pirrolilcsoport, az imidazolilcsoport, a pirazolilcsoport, a triazolilcsoport, a tetrazolilcsoport vagy a benzimidazolil-csoport, amelyek sorrendben a következők közül kiválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesítettek: (i) alkilcsoport (például 1-10 szénatomos alkilcsoport), (ii) arilcsoport  
 25 (például fenilcsoport), (iii) hidroxil-alkil-csoport (például hidroxil-(1-10 szénatomos alkil)-csoport, (iv) karboxilcsoport, (v) alkoxi-karbonil-csoport (például 2-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport) és (vi) karbamoilcsoport, ahol az imidazolilcsoport és a triazolilcsoport előnyösebb.

30 Az A-gyűrű Y típusától függően (CH-csoport vagy N-atom) egy adott esetben helyettesített benzolgyűrűt vagy egy adott esetben helyettesített piridingyűrűt képez. Az előnyös példák körébe tartozik az adott esetben helyettesített benzolgyűrű. Az



előnyösebb példák körébe tartozik az 1 vagy 2 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal adott esetben helyettesített benzol- vagy piridingyűrű.

A (I/b) általános képletű csoport előnyös példái körébe tartoznak a (I/b1) vagy (I/b2) általános képletű csoportok, és a legelőnyösebb az 1,3-fenilén-csoport vagy az 1,4-fenilén-csoport.

X jelentése oxigénatom (O), adott esetben oxidált kénatom [ $S(O)_k$  (ahol k jelentése 0-2 értékű egész szám)], -C(=O)- vagy -CH(OH)-csoport, és az előnyös példák körébe tartozik az oxigénatom stb.

A p betű jelentése 0-10 értékű egész szám, előnyösen 0-6, előnyösebben 3-5 értékű egész szám.

A q betű jelentése 1-5 értékű egész szám, előnyösen 1.

A (I) általános képletű vegyületek konkrét példáiként a JP 11-60571 A számú japán szabadalmi közzétételi irat példáiban előállított vegyületeket alkalmazzuk. Ezek közül előnyös példák körébe tartoznak a következők: (i) 1-[4-[4-[2-[(E)-2-fenileténil]-4-oxazolilmetoxi]-fenil]-butil]-1,2,4-triazol, (ii) 4-[4-[4-(1-imidazolil)-butil]-fenoximetil]-2-[(E)-2-fenileténil]-oxazol, (iii) 4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-[(E)-2-fenileténil]-oxazol, (iv) 4-[3-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-[(E)-2-fenileténil]-oxazol, (v) 2-(4-benziloxifenil)-4-[4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-oxazol, (vi) 4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-(2-tienil)-oxazol, (vii) 4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-(5-metil-2-tienil)-oxazol, (viii) 2-(5-klór-2-tienil)-4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-oxazol, (ix) 4-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-(2-tienil)-tiazol, (x) 5-[4-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenoximetil]-2-(2-tienil)-benzoxazol és hasonlók.

A fent említett (I) általános képletű vegyület előnyösen például a (I') általános képletű vegyület, ahol a képletben m értéke

1 vagy 2,  $R^1$  jelentése halogénatom vagy adott esetben halogénezett 1-2 szénatomos alkilcsoport,  $R^2$  és  $R^3$  közül egy jelentése hidrogénatom és a másik jelentése (II/a) vagy (II/b) általános képletű csoport, ahol a képletben  $n$  értéke 3 vagy 4 és  $R^4$  jelentése 1-4 szénatomos, 1-2 hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport és hasonló.

A fent említett (I) általános képletben az  $R^1$  jelű "halogén" példái körébe tartoznak a fluor-, klór-, bróm-, jódatom stb. Ezek közül előnyös a fluoratom.

10 Az  $R^1$  jelű "adott esetben halogénezett 1-2 szénatomos alkil" csoportban a "halogén" példái körébe tartoznak a fluor-, klór-, bróm-, jódatom stb. Ezek közül a fluoratom előnyös.

Az  $R^1$  által jelölt "adott esetben halogénezett 1-2 szénatomos alkilcsoport 1-2 szénatomos alkilcsoportja" példái körébe tartoznak a metil- és az etilcsoport. Ezek közül a metilcsoport  
15 előnyös.

Az "1-2 szénatomos alkilcsoport" 1-3, előnyösen 2-3 halogénatomot tartalmazhat a helyettesíthető pozíciókban, és amikor a halogénatomok száma 2 vagy több, a megfelelő halogénatomok lehetnek azonosak vagy különbözőek.  
20

Az "adott esetben halogénezett 1-2 szénatomos alkilcsoport" konkrét példái körébe tartoznak a metil-, az etil-, a trifluormetil-csoport és hasonló.

$R^1$  jelentése előnyösen halogénatom vagy halogénezett 1-2 szénatomos alkilcsoport, előnyösebben fluoratom és trifluormetilcsoport.  
25

Amikor  $m$  értéke 2, a megfelelő  $R^1$  csoportok lehetnek különbözők.

A (II/b) általános képletű csoport (ahol a képletben  $R^4$  jelentése a fentiekben meghatározott), amelyet  $R^2$  vagy  $R^3$  jelöl, előnyösen a (II/ba) általános képletű csoport, ahol a képletben  $R^4$  jelentése a fentiekben meghatározott.  
30

Az  $R^4$  által jelölt "1-4 szénatomos alkilcsoport" vagy az "1-4 szénatomos alkilcsoport, amely 1-2 hidroxilcsoporttal helyettesített" példái körébe tartozik a metil-, az etil-, a propil-, az izopropil-, a butil-, az izobutil-, a szek-butil-, a terc-butil-csoport stb. Ezek körében az etil- és a propilcsoport stb. előnyösek.

Az "1-4 szénatomos alkilcsoport, amely 1-2 hidroxilcsoporttal helyettesített" konkrét példái körébe tartoznak a 2-hidroxietyl-, a 2,3-dihidroxi-propil-, az 1,3-dihidroxi-propil-csoport és hasonlók. Közülük a 2,3-dihidroxi-propilcsoport előnyös.

A fent említett képletben  $R^2$  jelentése előnyösen a (II/c) általános képletű csoport és  $R^3$  jelentése előnyösen hidrogénatom.

Az is előnyös, hogy  $R^2$  jelentése hidrogénatom és  $R^3$  jelentése a (II/a) általános képletű csoport.

Az is előnyös, hogy  $R^2$  jelentése a (II/e) általános képletű csoport, ahol a képletben  $n$  értéke a fentiekben meghatározott és  $R^3$  jelentése hidrogénatom, előnyösebben  $n$  értéke 4.

A (I') általános képletű vegyületek előnyös példái körébe tartoznak a (I'/a) általános képletű vegyületek, vagy az említett vegyületek sója, ahol a képletben a jelzések jelentése a fentiekben meghatározott.

A (I') általános képletű vegyületek körében azon vegyületek előnyösek, vagy ezen vegyületek sói, ahol a képletben  $m$  értéke 1,  $R^1$  jelentése 4-trifluormetil-csoport,  $R^2$  jelentése a (II/c) általános képletű csoport és  $R^3$  jelentése hidrogénatom előnyösek.

A (I') általános képletű vegyületek konkrét példái körébe tartoznak a következők: (1) 1-(4-{4-[ (2-{ (E)-2-[4-(trifluormetil)-fenil]-etenil}-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-butil)-1H-1,2,3-triazol, (2) 1-(3-{3-[(2-[(E)-2-[4-(trifluormetil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-propil)-1H-1,2,3-triazol, (3) 3-(1-{4-

-[4-({2-[(E)-2-(2,4-difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il}-metoxi)-fenil]-butil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol stb.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sójaként előnyösek a gyógyászatilag elfogadható sók, ezekre a példák körébe tartoznak szervetlen bázisokkal képzett sók, szerves bázisokkal képzett sók, szervetlen savakkal képzett sók, szerves savakkal képzett sók, bázikus vagy savas aminosavakkal képzett sók stb. A szervetlen bázisokkal képzett sók előnyös példái körébe tartoznak alkálifémsók, így például a nátriumsó, a káliumsó stb; alkáliföldfém-sók, így például a kalcium-só, a magnéziumsó stb., az alumíniumsó, az ammóniumsó és hasonlók. A szerves bázisokkal képzett sók előnyös példái körébe tartoznak a trimetilaminnal, a trietilaminnal, a piridinnel, a pikolinnal, az etanolaminnal, a dietanolaminnal, a trietanolaminnal, a diciklohexilaminnal, az N,N-dibenziletiléndiaminnal képzett sók és hasonlók. A szervetlen savakkal képzett sók előnyös példái körébe tartoznak a sósavval, a hidrogén-bromiddal, a salétromsavval, a kénsavval, a foszforsavval képzett sók és hasonlók. A szerves savakkal képzett sók előnyös példái körébe tartoznak a hangyasavval, az ecetsavval, a trifluor-ecetsavval, a fumársavval, az oxálsavval, a borkősavval, a maleinsavval, a citromsavval, a borostyánkősavval, a malonsavval, a metánszulfonsavval, a benzolszulfonsavval, a p-toluolszulfonsavval képzett sók és hasonlók. A bázikus aminosavakkal képzett sók előnyös példái körébe tartoznak az argininnel, a lizinnel, az ornitinnel képzett sók és hasonlók. A savas aminosavakkal képzett sók előnyös példái körébe tartoznak az aszpartámsavval, a glutaminsavval képzett sók és hasonlók.

Az (I) általános képletű vegyületek körében két vegyület-típus van, azaz a (Z)-etenil- és (E)-etenil-vegyületek, és a találmány körébe tartoznak ezen izomerek önmagukban és elegyeikként.

Abban az esetben, ahol a (I) általános képletű vegyületek aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, optikai izomer képződik, és a találmány tárgyához tartoznak ezen izomerek önmagukban és elegyként.

- 5 A találmány szerinti (I) általános képletű vegyület vagy annak sója előállítható például a JP 11-6571 A számú japán közlési iratban ismertetett eljárással vagy annak módosításával.

10 Konkrétan a (I') általános képletű vegyületek vagy azok sói előállíthatók például az A-H reakcióvázlatokban bemutatott eljárásokkal.

A reakcióvázlatokban a megfelelő jeleket a fentiekben meghatároztuk. A reakcióvázlatokban a vegyületek körébe tartoznak azok sói is. Az A reakcióvázlatban az  $X^1$  által jelölt "kilepőcsoport" példái körébe tartoznak a halogénatom (például 15 klór-, brómatom stb.) vagy az  $-OSO_2R^5$  általános képletű csoport (ahol a képletben  $R^5$  jelentése alkil- vagy adott esetben arilcsoport).

20 Az  $R^5$  által jelölt "alkil" példái körébe tartoznak az 1-6 szénatomos alkilcsoport, így például a metil-, az etil-, a propilcsoport stb.

Az  $R^5$  által jelölt "adott esetben helyettesített aril" csoport "arilcsoportjának" példái körébe tartoznak a 6-14 szénatomos arilcsoport, így például a fenilcsoport stb.

25 Az  $R^5$  által jelölt "adott esetben helyettesített aril"-csoport "szubsztituensének" példái körébe tartoznak az 1-6 szénatomos alkilcsoport, így például a metil-, etil-, propilcsoport stb.

30 Az "adott esetben helyettesített aril"-csoport konkrét példái körébe tartozik a fenilcsoport, amely 1-6 szénatomos alkilcsoport szubsztituensét tartalmazhat (például p-tolilcsoport stb.) és hasonló.

A (II) általános képletű vegyületet a (iii) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így a (I') általános képletű vegyületet kapjuk.

E reakció szerint a (II) általános képletű vegyületet és a  
5 (III) általános képletű vegyületet általában egy bázis jelenlétében kondenzáljuk.

A "bázis" példái körébe tartoznak alkálifémek és alkáliföldfémek hidroxidjai (például a nátrium-hidroxid, a kálium-hidroxid stb.), alkálifémek és alkáliföldfémek karbonátjai (például a nátrium-hidrogén-karbonát, a kálium-karbonát stb.),  
10 aminok (például a piridin, a trietil-amin, az N,N-dimetil-anilin stb.), alkálifémek és alkáliföldfémek hidridjei (például a nátrium-hidrid, a kálium-hidrid, a kalcium-hidrid stb.), alkálifémek és alkáliföldfémek rövid szénláncú alkoxidjai (például a nátrium-  
15 -metoxid, a nátrium-etoxid, a kálium-terc-butoxid stb.).

A "bázis" mennyisége előnyösen a (II) általános képletű vegyületre számítva a körülbelül 1-5 mólekvalens tartományban van.

A "(III) általános képletű vegyület" mennyisége előnyösen a  
20 (II) általános képletű vegyületre számítva a körülbelül 0,5-5 mol tartományban van.

E reakció végrehajtása előnyös egy olyan oldószer jelenlétében, amely nem befolyásolja a reakciót. Az oldószer minősége nincs konkrétan korlátozva, feltéve, hogy a reakció lezajlik és alkalmazhatók például aromás szénhidrogének, éterek, ketonok, halogénezett szénhidrogének, amidok, szulfoxidok vagy ezek közül kettő vagy több elegye.  
25

A reakcióhőmérséklet általában a  $-50 - +150^{\circ}\text{C}$ , előnyösen a körülbelül  $-10 - +100^{\circ}\text{C}$  hőmérséklettartományban van. A reakcióidő általában a 0,5-48 óra tartományban van.  
30

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók önmagukban ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással, például azon (IIa) általános képletű vegyület, ahol a képletben X jelentése

klóratom, előállítható a B reakcióvázlatban ismertetett eljárással.

A B reakcióvázlatban a (IV) általános képletű vegyületet és 1,3-diklóracetont kondenzálunk és dehidratálunk, így a (IIa) általános képletű vegyületet kapjuk.

Abban az esetben, ahol a (IV) általános képletű vegyület kereskedelmi forgalomban kapható, a kereskedelmi termék alkalmazható változtatás nélkül vagy a termék előállítható önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással.

Az "1,3-diklóraceton" mennyisége a (IV) általános képletű vegyületre számítva a körülbelül 1 mólekvivalenstől a feleslegben alkalmazottnak minősülő mennyiségig terjedő tartományban van (amely mennyiség elegendő oldószernek).

E reakció végrehajtása előnyös egy olyan oldószer jelenlétében, amely nem befolyásolja a reakciót. Az oldószer minősége nincs konkrétan korlátozva, feltéve, hogy a reakció lezajlik és alkalmazhatók például aromás szénhidrogének, éterek, ketonok, halogénezett szénhidrogének, amidok, szulfoxidok vagy ezek közül kettő vagy több elegye.

A reakcióhőmérséklet általában a 50 - +150°C, előnyösen a körülbelül 60 - 120°C hőmérséklettartományban van. A reakcióidő általában a 0,5-48 óra tartományban van.

A termék felhasználható változtatás nélkül egy reakcióelegy vagy nyers termék formájában a következő reakcióban vagy az izolálható a reakcióelegyből konvencionális eljárással.

A (III) általános képletű vegyületek körében azon (IIIa) általános képletű vegyületek, ahol a képletben  $R^3$  jelentése hidrogénatom, előállíthatók önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással, például előállíthatók a C reakcióvázlatban bemutatott eljárással.

A C reakcióvázlatban  $P_a$  jelentése hidrogénatom vagy egy védőcsoport,  $X^a$  jelentése egy kilépőcsoport.

A  $P_a$  által jelölt "védőcsoport" példái körébe tartoznak az alkilcsoport (például az 1-6 szénatomos alkil-, így például a metil-, etilcsoport stb.), a fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport (például a benzilcsoport stb.), az 1-6 szénatomos alkil-karbonil-

5 -csoport, az alkil-helyettesített szililcsoport (például a trimetilszilil- a terc-butil-dimetilszilil-csoport stb.) és hasonló.

Az  $X^a$  által jelölt "kilépőcsoport" példái körébe tartoznak az R által jelölt "kilépőcsoport" példáiként felsorolt csoportok.

A (V) általános képletű vegyületet a (VI) általános képletű

10 vegyülettel vagy a (VII) általános képletű vegyülettel kondenzáljuk, így a (VIII) általános képletű vegyületet kapjuk, majd szükség esetén védőcsoport-mentesítést hajtunk végre, így a (IIIa) általános képletű vegyületet kapjuk.

Abban az esetben, ahol a (V) általános képletű vegyület, a

15 (VI) általános képletű vegyület és a (VII) általános képletű vegyület a kereskedelmi forgalomban kapható, kereskedelmi forgalomban kapható termékek alkalmazhatók változtatás nélkül vagy előállíthatók önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással.

20 A "kondenzációs reakciót" általában olyan oldószerben hajtjuk végre, amely nem befolyásolja a reakciót bázis jelenlétében.

"Bázisként" alkalmazhatók azon vegyületek, amelyeket a fenti A reakcióvázlattal összefüggésben részleteiben ismertet-

25 tünk.

A "bázis" mennyisége előnyösen a (V) általános képletű vegyületre számított körülbelül 1-5 mólekvalens tartományban van.

A "(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek" mennyisége

30 előnyösen a (V) általános képletű vegyületre számított körülbelül 0,5-5 mólekvalens tartományban van.

Az oldószer minősége nincs konkrétan korlátozva, feltéve, hogy a reakció lezajlik és alkalmazhatók például aromás szén-



hidrogének, éterek, ketonok, halogénezett szénhidrogének, amidok, szulfoxidok vagy ezek közül kettő vagy több elegye.

A reakcióhőmérséklet általában a  $-50 - +150^{\circ}\text{C}$ , előnyösen a körülbelül  $-10 - +100^{\circ}\text{C}$  hőmérséklettartományban van. A reakcióidő általában a 0,5-48 óra tartományban van.

A következő (VIII) általános képletű vegyület alkalmazható változtatás nélkül reakcióelegy vagy nyers termék formájában a következő reakcióban, vagy az konvencionális eljárással izolálható a reakcióelegyből.

10 A "védőcsoportmentesítési reakció" konvencionális eljárások közül megfelelően kiválasztható.

Például abban az esetben, amikor  $P_a$  jelentése alkilcsoport, a (VIII) általános képletű vegyületet savval (például ásványi savakkal, így például hidrogén-bromiddal, stb. és Lewis-savakkal, így például titán-tetrakloriddal stb.) kezeljük.

15 Abban az esetben, amikor  $P_a$  jelentése fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, a (VIII) általános képletű vegyületet hidrogénezési reakcióval kezeljük.

20 Abban az esetben, ahol  $P_a$  jelentése alkil-helyettesített szililcsoport, a (VIII) általános képletű vegyületet fluoriddal (például tetrabutil-ammónium-fluoriddal stb.) reagáltatjuk.

A keletkező (IIIa) általános képletű vegyület felhasználható változtatás nélkül reakcióelegy vagy nyers termék formájában a következő reakcióban, vagy konvencionális eljárás szerint izolálható a reakcióelegyből.

30 A (III) általános képletű vegyületek körében azon (IIIb) általános képletű vegyületek, ahol a képletben  $R^2$  jelentése hidrogénatom, előállíthatók önmagukban ismert eljárással vagy azal analóg eljárással, és előállíthatók a D) reakcióvázlatban bemutatott eljárással.

A D reakcióvázlat képleteiben  $P_b$  jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, és  $X^b$  jelentése kilépőcsoport.

A  $P_b$  által jelölt "védőcsoport" példái körébe tartoznak a  $P_a$  által jelölt "védőcsoportként" példaszerűen ismertetett vegyületek.

5 Az  $X^b$  által jelölt "kilépőcsoport" példái körébe tartoznak az  $X^1$  által jelölt "kilépőcsoportként" példaszerűen ismertetett vegyületek.

10 A C reakcióvázlatban ismertetettel azonos eljárással a (IX) általános képletű vegyületet a (VI) általános képletű vegyülettel vagy a (VII) általános képletű vegyülettel kondenzáljuk, így a (X) általános képletű vegyületet kapjuk, majd szükség esetén védőcsoport-mentesítjük, így a (IIIb) általános képletű vegyületet kapjuk.

15 Abban az esetben, ha a (IX) általános képletű vegyület kereskedelmi forgalomban kapható, a kereskedelmi forgalomban kapható termékek felhasználhatók változtatás nélkül, vagy előállíthatók önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással.

20 A (I') általános képletű vegyületek körében azon (I'a) általános képletű vegyületek, ahol a képletben  $R^3$  jelentése hidrogénatom, szintén előállíthatók az E reakcióvázlatban bemutatott eljárással.

Az E reakcióvázlat képleteiben  $X^c$  jelentése egy kilépőcsoport.

25 Az  $X^c$  által jelölt "kilépőcsoport" példái körébe az  $X^1$  által jelölt "kilépőcsoportként" példaszerűen ismertetett csoportok tartoznak.

A (XI) általános képletű vegyületet a (VI) általános képletű vegyülettel vagy a (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így a (Ia) általános képletű vegyületet kapjuk.

30 E reakció szerint a (XI) általános képletű vegyületet általában a (VI) általános képletű vegyülettel vagy a (VII) általános képletű vegyülettel egy bázis jelenlétében kondenzáljuk.

"Bázisként" a fent említett A reakcióvázlat tekintetében részleteiben ismertetett bázisok alkalmazhatók.

A "bázis" mennyisége a (XI) általános képletű vegyületre számított 1-5 mólekvivalens tartományban van.

5 A "(VI) vagy (VII) általános képletű vegyület" mennyisége a (XI) általános képletű vegyületre számítva körülbelül 0,5-5 mólekvivalens tartományban van előnyösen.

Az oldószer minősége nincs konkrétan korlátozva, feltéve, hogy a reakció lezajlik és alkalmazhatók például aromás szén-  
10 hidrogének, éterek, ketonok, halogénezett szénhidrogének, amidok, szulfoxidok vagy ezek közül kettő vagy több elegye.

A reakcióhőmérséklet általában a  $-20 - +150^{\circ}\text{C}$  hőmérséklet, előnyösen a körülbelül  $-10 - +100^{\circ}\text{C}$  hőmérséklettartományban van. A reakcióidő általában a 0,5-48 óra tartományban  
15 van.

A (XI) általános képletű vegyület önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással állítható elő, és előállítható az F reakcióvázlatban ismertetett eljárással is.

Az F reakcióvázlat képleteiben  $X^d$  jelentése egy kilépőcsoport.  
20

Az  $X^d$  által jelölt "kilépőcsoport" körébe tartoznak például azon csoportok, amelyeket az  $X^1$  által jelölt "kilépőcsoportként" példaszerűen felsorolt vegyületek képeznek, előnyösen azon kilépőcsoportok, amelyek az  $X^1$  által jelölt csoportoknál kisebb  
25 reaktivitásúak.

Az A reakcióvázlatban ismertetettel azonos módon a (II) általános képletű vegyületet a (XII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így a (XI) általános képletű vegyületet kapjuk.

Abban az esetben, ha a (XII) általános képletű vegyület a  
30 kereskedelmi forgalomban kapható, a kereskedelmi forgalomban kapható termék felhasználható változtatás nélkül vagy előállítható önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással.

Az (I') általános képletű vegyületek körében azon (I'b) általános képletű vegyületek, ahol a képletben  $R^2$  jelentése hidrogénatom, is előállíthatók a G. reakcióvázlatban bemutatott eljárással.

5 A G reakcióvázlatban a képletekben  $X^e$  jelentése egy kilépőcsoport.

Az  $X^e$  által jelölt "kilépőcsoport" körébe tartoznak például azon vegyületek, amelyeket példászerűen az  $X^1$  által jelölt "kilépőcsoportként" soroltunk fel.

10 Az E reakcióvázlatban bemutatottal azonos módon a (XIII) általános képletű vegyületet a (VI) általános képletű vegyülettel vagy a (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így az (I'b) általános képletű vegyületet kapjuk.

15 A (XIII) általános képletű vegyület előállítható önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással, például előállítható a H reakcióvázlatban bemutatott eljárással.

A fenti reakcióvázlat általános képletekben  $X^f$  jelentése egy kilépőcsoport.

20 Az  $X^f$  által jelölt "kilépőcsoport" körébe tartoznak például az  $X^1$  által jelölt "kilépőcsoportként" példászerűen ismertetett csoportok, előnyösen azon csoportok, amelyek  $X^1$  által jelölt csoportoknál kisebb reaktivitásúak.

25 Az A reakcióvázlatban ismertetettel azonos módon a (II) általános képletű vegyületet a (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így a (XIII) általános képletű vegyületet kapjuk.

30 Abban az esetben, ha a (XIV) általános képletű vegyület a kereskedelmi forgalomban kapható, a kereskedelmi forgalomban kapható termék felhasználható változtatás nélkül, vagy előállítható önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással.

A fent említett "aromás szénhidrogénekként" például alkalmazható benzol, toluol, xilol stb.

A fent említett "éterekként" például alkalmazható tetrahidrofurán, dioxán stb.

A fent említett "ketonokként" például alkalmazható aceton, 2-butanon stb.

5 A fent említett "helyettesítetlen szénhidrogénekként" például alkalmazható kloroform, diklórmétán stb.

A fent említett "amidokként" például alkalmazható N,N-dimetilformamid stb.

10 A fent említett "szulfoxidokként" például alkalmazható dimetilszulfoxid stb.

A fent említett reakciókban, amikor a terméket szabad vegyületként kapjuk, az a megfelelő sóvá alakítható, és amikor a terméket sóként kapjuk, az a szabad vegyületté alakítható önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással.

15 A fent említett reakciókban, amikor a szubsztituens aminoszám (-NH<sub>2</sub>), hidroxil- (-OH), karboxil-csoportot (-COOH) stb. tartalmaz, azon vegyület, amelyben az ilyen csoport védve van, kiindulási vegyületként alkalmazható, és a reakció befejezése után a védőcsoport eltávolítható, így a cél szerinti vegyületet kapjuk.

20 Az aminoszám-csoportok körébe tartoznak például az acilcsoport (például az (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, így például az acetyl-csoport, az 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-csoport, így például a benziloxi-karbonil-csoport és a terc-butoxi-karbonil-csoport, a ftaloilcsoport, a formilcsoport stb.) és hasonló.

25 A hidroxil védőcsoport körébe tartoznak például az 1-6 szénatomos alkilcsoport (például a metil-, az etilcsoport stb.), a fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport (például a benzilcsoport, stb.), az 1-6 szénatomos alkil-karbonil-csoport (például az acetyl-csoport, stb.), a benzoilcsoport, az alkil-helyettesített szililcsoport (például a trimetil-szilil-, a terc-butil-szilil-csoport stb.)

30 és hasonló. A karboxil-védőcsoport körébe tartoznak például az 1-6 szénatomos alkilcsoport (például a metil-, az etilcsoport

stb.), a fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport (például a benzil-csoport, stb.) és hasonlók.

Az így kapott (I') általános képletű vegyületek (ezen belül a (I'a) és (I'b) általános képletű vegyületek) önmagában ismert  
5 izolálási és tisztítási eljárásokkal, így például töményítéssel, csökkentett nyomáson történő töményítéssel, oldószer extrakcióval, kristályosítással, átkristályosítással, fázis-transzferrel, kromatográfiával és hasonlóval izolálhatók és tisztíthatók.

Amikor a (I') általános képletű vegyületet szabad vegyületként kapjuk, az a cél szerinti sóvá alakítható, és amikor a vegyületet só formájában kapjuk, az a szabad vegyületté alakítható önmagában ismert eljárással vagy azzal analóg eljárással.

A (I) általános képletű vegyület lehet hidrát vagy nem hidrát.

15 Abban az esetben, amikor a (I) általános képletű vegyületet optikailag aktív anyagok elegyeként kapjuk, az a cél szerinti R- és S-formákká szeparálható önmagában ismert optikai rezolválási eljárással.

A (I) általános képletű vegyületek izotóppal (például <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C-izotóppal, stb.) jelezhetők.

A (I) általános képletű vegyület elővegyülete vagy annak sója (a (I) általános képletű vegyülethez rövidítve) lehet olyan vegyület, amely a (I) általános képletű vegyületté például enzim- vagy gyomorsav által reakció útján, *in vivo* fiziológiai körülmények között átalakul, azaz vegyületek, amelyek enzimatikus oxidáció, redukció, hidrolízis stb. útján a (I) általános képletű vegyületekké alakulnak, és azon vegyületek, amelyek gyomorsav stb. útján hidrolízissel a (I) általános képletű vegyületekké alakulnak.

30 A (I) általános képletű vegyületek elővegyületei példáinak körébe tartoznak azon vegyületek, ahol a képletben a (I) általános képletű vegyület aminocsoportja acilezett, alkilezett vagy foszforilezett (például azon vegyületek, ahol a képletben a (I)

általános képletű vegyület aminocsoportja eikozanoilezett, alanilezett, pentil-amino-karbonilezett (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolán-4-il), metoxi-karbonilezett, tetrahidrofuranilezett, pirrolidinil-metilezett, pivaloiloxi-metilezett, terc-butilezett stb.), azon vegyületek, amelyekben a (I) általános képletű vegyület hidroxilcsoportja acilezett, alkilezett, foszforilezett vagy borátozott (például azon vegyületek, amelyekben a (I) általános képletű vegyület hidroxilcsoportja acetilezett, palmitoilezett, propanoilezett, pivaloilezett, szukcinilezett, fumarilezett, alanilezett vagy dimetil-amino-metil-karbonilezett stb.), azon vegyületek, amelyekben a (I) általános képletű vegyület karboxilcsoportja észteresített vagy amidált (például azon vegyületek, amelyekben a (I) általános képletű vegyület karboxilcsoportja etil-észteresített, fenil-észteresített, karboximetil-észteresített, dimetil-aminoetil-észteresített, pivaloiloximetil-észteresített, etoxi-karboniloxi-etil-észteresített, ftalidil-észteresített (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolán-4-il)-metil-észteresített, ciklohexiloxi-karbonil-etil-észteresített, metilamidált stb.) és hasonlóak. Ezen vegyületek előállíthatók a (I) általános képletű vegyületekből önmagukban ismert eljárásokkal.

Továbbá a (I) általános képletű vegyületek elővegyületei lehetnek olyan vegyületek, amelyek a (I) általános képletű vegyületekké fiziológiai körülmények között átalakulnak, amint azt a "Development of pharmaceuticals (Iyakuhi no Kaihatsu)", 7. kötet, Molecular Design, 163-198. oldal, Hirokawa Shoten (1990.) szakirodalmi helyen ismertetik.

A HER2-inhibítort tartalmazó, körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű HER2-inhibítort tartalmazó találmány szerinti készítmény lehet körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitor, vizes oldatban történő diszpergálásakor körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos szemcseméretű HER2-inhibitor, vagy a találmány szerinti finom

kristályos részecskéi annak, eredeti formájukban vagy azok tartalmazhatnak megfelelő segédanyagokat. Továbbá a készítmény formája nincs konkrétan korlátozva, és lehet bármely szilárd készítmény, így például por, granulátum stb. és folyékony  
5 készítmény, így például szuszpenzió, stb.

A találmány szerinti készítmény által tartalmazott segédanyagokként például stabilizátorok alkalmazhatók egy vizes oldatban a diszpergálhatóság fokozására. A stabilizátorok példái körébe tartoznak felületaktív anyagok, hidrofil polimerek, víz-  
10 ben könnyen oldódó ciklodextrin-származékok vagy azok sói stb. és ezen stabilizátorok alkalmazhatók önmagukban vagy kombinálva. Ezek körében előnyösek a felületaktív anyagok, a nagy molekulatömegű polimerek és ezek kombinációi.

Felületaktív anyagokként alkalmazhatók nemionos felületaktív anyagok, anionos felületaktív anyagok, kationos felületaktív anyagok, amfoter felületaktív anyagok és természetes szénvegyületekből származó felületaktív anyagok stb.  
15

Nemionos felületaktív anyagokként alkalmazhatók nagy molekulatömegű alkohol-etilén-oxid adduktumok, alkil-fenol-  
20 -etilén-oxid adduktumok, zsírsav-etilén-oxid adduktumok, többvegyértékű alkohol zsírsavészter-etilén-oxid adduktumok, nagy molekulatömegű alkilamin-etilén-oxid-adduktumok, zsírsavamid-  
-etilén-oxid-adduktumok, zsírok és olajok etilén-oxid adduktumai, glicerín-zsírsav-észterek, pentaeritritol zsírsav-észterei,  
25 többvegyértékű alkoholok alkil-éterei, alkanoil-aminok zsírsav-  
-amidjai stb.

Ezen nemionos felületaktív anyagok körében például előnyösen alkalmazhatók a szorbit és szorbitán zsírsav-észterei, polioxietilén-szorbitán-zsírsav-észterek, polietilén-glikol-zsírsav-  
30 -észterek, szacharóz-zsírsav-észterek, polietoxilezett ricinusolajok, polietoxilezett hidrogénezett ricinusolajok, polioxietilén-  
-propilén-glikol-kopolimerek, glicerín-zsírsav-észterek, poliglicerín-zsírsav-észterek stb. A szorbitán zsírsav-észterek előnyös



példái körébe tartoznak a szorbitán-monosztearát (kereskedelmi név: SS-10, gyártó: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.), a szorbitán-szeszkviolet (kereskedelmi név: SO-15, gyártó: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.), a szorbitán-trioleát (kereskedelmi név: SO-30, gyártó: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.) stb. A polioxietilén-szorbitán-zsír-sav-észter előnyös példái körébe tartoznak a poliszolvát 20 (kereskedelmi név: TL-10, gyártó: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.), a poliszolvát 40 (kereskedelmi név: TP-10, gyártó: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.), a poliszolvát 80 (kereskedelmi név: TS-10, gyártó NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.) stb. A polioxi-etilénglikol-zsír-sav-észterek előnyös példái körébe tartoznak a poli-etilénglikol-monolaurát (10 E.O.) (kereskedelmi név: MYL-10, gyártó: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.) stb. A szacharóz-zsír-sav-észterek előnyös példái körébe tartoznak a szacharóz-palmitátok (például P-1670, gyártó cég: Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), szacharóz-sztearátok (például márkanév: S-1670, gyártó cég: Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation) stb. A polietoxilezett ricinusolajak előnyös példái körébe tartoznak a polioxietilén-glicerín-triricinoleát 35 (Polioxi 35, ricinusolaj, kereskedelmi név: Cremophor EL vagy EL-P, gyártó cég: BASF, Japán) stb. A polietoxilezett hidrogénezett ricinusolajak előnyös példái körébe tartoznak a polioxietilén-hidrogénezett ricinusolaj 50, a polioxietilén-hidrogénezett ricinusolaj 60 stb. A polioxietilén-polixipropilén-glikol-kopolimerek előnyös példái körébe tartoznak a polioxietilén (160), a polioxipropilén (30) glikol (kereskedelmi név: ADEKA PLURONIC F-68, gyártó cég: ASAHI DENKA KOGYA K.K.) stb. A glicerín-zsír-sav-észterek előnyös példái körébe tartoznak a gliceril-monosztearát (MGS sorozat, gyártó cég: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.) stb. A poliglicerín-zsír-sav-észterek előnyös példái körébe tartoznak a tetraglicerín-monosztearinsav (MS-310, gyártó cég: Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.), a de-

kaglicerin-monolaurinsav (Decaglyn 1-L, gyártó cég: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.), stb.

Az anionos felületaktív anyagokként például alkalmazhatók szulfátsók (például nagyobb molekulatömegű alkohol-szulfátsó, nagyobb molekulatömegű alkil-éter-szulfátsó, szulfatált olaj, szulfatált zsírsav-észter, szulfatált zsírsav és szulfatált olefin), szulfonátsók (például nátrium-alkil-benzolszulfonát, olajban oldódó alkil-benzolszulfonátsó,  $\alpha$ -olefin-szulfonát-só, Igepon T-típus és aeroszol OT típus), foszfát-észterek (például nagyobb molekulatömegű alkohol-etilén-oxid-adduktum foszfát-észtere), ditiofoszfátsók és hasonlók.

Ezen anionos felületaktív anyagok körében például epesav-sók, így például nátrium-glikolát, nátrium-dezoxikolát, stb., zsírsavak és azok sói, így például sztearinsav és nátrium-kaprát, és alkil-szulfát-sók, így például nátrium-lauril-szulfát előnyösek.

Kationos felületaktív anyagokként például alkalmazhatók aminosó típusú kationos felületaktív anyagok (például nagyobb molekulatömegű alkil-aminból előállított amin-só-típusú kationos felületaktív anyag, alacsonyabb szénatomszámú alkil-aminból előállított amin-só-típusú kationos felületaktív anyag), kvaterner ammóniumsó-típusú kationos felületaktív anyagok (például nagyobb molekulatömegű alkil-aminból előállított kvaterner ammóniumsó-típusú kationos felületaktív anyag) és kisebb molekulatömegű alkil-aminból előállított kvaterner ammóniumsó-típusú kationos felületaktív anyag) stb.

Az amfoter felületaktív anyagokként például alkalmazhatók aminosav-típusú amfoter felületaktív anyagok, betain-típusú amfoter felületaktív anyagok stb.

Természetes szénvegyületekből származó felületaktív anyagokként például alkalmazhatók lecitin-foszfolipidek, így például tojáslecitin (márkanév: PL-100H, gyártó cég: Q. P.

Corporation), szójabab lecitin (márkanév: Lecinol S-10, gyártó cég: NIKKO CHEMICALS CO. Ltd.) stb.

Ezek körében a nátrium-dezoxikolát, alkil-szulfátok, a poliszolvát 80, a polioxietilén (160), a polioxipropilén (30), a  
 5 polioxietilén-glicerín-triricinoleát 35, lecitinek, polietoxilezett hidrogénezett ricinusolajak, szacharóz-zsír-sav-észterek és poliglicerín-zsír-sav-észterek előnyösebbek, és az alkil-szulfát-sók és szacharóz-zsír-sav-észterek még előnyösebbek. A fent említett alkil-szulfát sók körében a nátrium-szulfát előnyös. A  
 10 szacharóz-zsír-sav-észterek körében a szacharóz-sztearát előnyösebb.

Hidrofil polimerekként előnyösen például vízdékony polimerek alkalmazhatók.

Vízdékony polimerekként alkalmazhatók cellulóz-származékok, például hidroxil-alkil-cellulózok, így például hidroxil-propil-cellulóz, hidroxil-propil-metil-cellulóz, stb., és alkil-cellulózok, így például metil-cellulóz stb., polialkenil-pirrolidonok, így például polivinil-pirrolidon stb., polialkilén-glikolok, így például polietilén-glikol stb., polivinil-alkohol és hasonlóak.

20 Ezen polimerek körében a hidroxil-alkil-cellulózok, így például a hidroxil-propil-cellulóz stb., a polialkenil-pirrolidonok, így például a polivinil-pirrolidon stb. és hasonlóak előnyösek, és a hidroxil-propil-cellulóz, a polivinil-pirrolidon és hasonlóak előnyösebbek.

25 Vízben könnyen oldódó ciklodextrin-származékokként kereskedelmi forgalomban kapható termékek alkalmazhatók. Alternatív megoldásként a vízben könnyen oldódó ciklodextrin-származékok előállíthatók önmagában ismert eljárással is.

30 Vízben könnyen oldódó ciklodextrin-származékként előnyösen alkalmazható olyan vegyület, amely egy olyan gyűrűs oligoszacharid, amely 6-12 glükóz egységből áll, és amelynek a hidroxilcsoportjai egy részének egy egészének hidrogénatomjai a glükózok 2., 3. és 6. helyzeteiben más funkciós csoportokkal

(például dihidroalkil-csoporttal, cukor-egységgel, hidroxialkil-csoporttal, szulfoalkil-csoporttal stb.) szubsztituáltak és hasonlók.

A vízben könnyen oldódó származék vízoldékonysága körülbelül 100 mg/ml vagy több, előnyösen körülbelül 130 mg/ml vagy több.

A vízben könnyen oldódó ciklodextrin-származék előnyös konkrét példái körébe tartoznak az (A) általános képletű vegyületek, ahol a képletben  $r$  jelentése 6-12 értékű egész szám, és  $R^6$ ,  $R^7$  és  $R^8$  lehet azonos vagy különböző mindegyik ismétlődő egységben, és mindegyikük jelentése dihidroxi-alkil-csoport, cukor-egység, hidroxialkil-csoport vagy szulfoalkil-csoport. Annak konkrét példái körébe tartoznak hidroxilcsoportok éterszármazékai, így például  $\alpha$ -CyD ( $r=6$ ),  $\beta$ -CyD ( $r=7$ ),  $\gamma$ -CyD ( $r=8$ ),  $\delta$ -CyD ( $r=9$ ) stb. Ezek körében előnyös a hidroxilcsoport éterszármazéka, így például a  $\beta$ -CyD.

Az  $R^6$ - $R^8$  által jelölt dihidroxi-alkil-csoportként alkalmazható dihidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport (például dihidroxi-metil-, 2,2-dihidroxi-etil-, 2,2-dihidroxi-propil-, 2,2-dihidroxi-pentil-, 2,2-dihidroxi-hexil-csoport stb.), előnyösen dihidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (például dihidroxi-metil-, 2,2-dihidroxi-etil-, 2,2-dihidroxi-propil-csoport stb.).

Az  $R^6$ - $R^8$  által jelölt cukor-egységként alkalmazható 3-24 szénatomos cukor-egység (például eritrozil-, treozil-, arabinozil-, ribozil-, glükózil-, galaktozil-, glicero-glüko-heptozil-, maltozil-, laktozil-, maltotriozil-, dimaltozil-egység stb.), előnyösen 6-24 szénatomos cukor-egység (például glükózil-, galaktozil-, glicero-glüko-heptozil-, maltozil-, laktozil-, maltotriozil-, dimaltozil-egység stb.), különösen előnyösen 6-12 szénatomos cukor-egység (például glükózil-, galaktozil-, glicero-glükö-heptozil-, maltozil-, laktozil-egység stb.).

Az  $R^6$ - $R^8$  által jelölt hidroxialkilcsoportként alkalmazható hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport (például hidroximetil-, 2-hidroxi-  
 5 -hidroxi-  
 etil-, 2-hidroxi-  
 propil-, 2-hidroxi-  
 pentil-, 2-hidroxi-  
 hexil-  
 -csoport stb.), előnyösen hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,  
 (például hidroximetil-, 2-hidroxi-  
 10 etil-, 2-hidroxi-  
 propil-  
 -csoport,  
 stb.), különösen előnyösen 2-hidroxi-  
 propil-  
 -csoport.

Az  $R^6$ - $R^8$  által jelölt szulfoalkilcsoportként alkalmazható szulfo-(1-6 szénatomos alkil)-csoport (például szulfometil-,  
 szulfo-  
 10 etil-, szulfo-  
 propil-, szulfo-  
 pentil-, szulfo-  
 hexil-  
 -csoport, stb.),  
 előnyösen szulfo-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (például  
 szulfometil-, szulfo-  
 etil-, szulfo-  
 propil-  
 -csoport stb.), különösen  
 előnyösen szulfobutilcsoport.

A vízben könnyen oldódó ciklodextrin-származék előnyö-  
 sebb konkrét példái körébe tartoznak a (II) általános képletű  
 15 vegyületek, ahol a képletben  $R^6$ - $R^8$  közül legalább egy jelentése  
 egy cukor-egység, hidroxil-alkil-csoport vagy szulfoalkil-csoport.

Azon (II) általános képletű vegyületek körében, ahol  $R^6$ - $R^8$   
 közül legalább egy jelentése egy cukor-egység, említhetők pél-  
 20 dául a glükózil- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD-, a maltozil- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD-, a malto-  
 triozil- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD-, a dimaltozil- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD-csoport stb. Ezek  
 körében a maltozil- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD-csoport és a glükózil- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -  
 -CyD-csoport előnyösek. Továbbá, különösen előnyösek a mal-  
 tozil- $\beta$ -CyD- (amelyet a továbbiakban G2- $\beta$ -CyD-ként rövidítünk)  
 és a glükózil- $\beta$ -CyD-csoport.

25 Azon (II) általános képletű vegyületek körében, ahol a  
 képletben  $R^6$ - $R^8$  közül legalább egy jelentése hidroxil-alkil-cso-  
 port, említhetők például a hidroxipropil- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -Cyd-csoport, stb.  
 Ezek körében különösen előnyös a hidroxipropil- $\beta$ -Cyd-csoport.

Azon (II) általános képletű vegyületként, ahol  $R^6$ - $R^8$  közül  
 30 legalább egy jelentése szulfoalkilcsoport, említhető például a  
 szulfobutil- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -Cyd-csoport, stb. Ezek körében a szulfobutil-  
 - $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -Cyd-csoport különösen előnyös.

Továbbá, vízben könnyen oldódó ciklodextrin-származékként alkalmazható egy elágazó ciklodextrin-karbonsav is. Az elágazó ciklodextrin-karbonsav körébe tartozik nemcsak annak szabad karbonsava, de alkálifémekkel (például lítiummal, nátriummal, káliummal stb.), alkáliföldfémekkel (például kalciummal, magnéziummal, stb.) és hasonlókkal képzett sói is. Ezen elágazó ciklodextrin-karbonsavak alkalmazhatók önmagukban vagy kombinációban, és alkalmazhatók olyan állapotban, ahol a szabad karbonsav annak sójával keverve van.

10 Az elágazó ciklodextrin-karbonsav olyan ciklodextrin, amely a ciklodextrin-gyűrű legalább egy glükóz egységének 6. O-helyzetében legalább egy karboxilcsoporttal rendelkező szerves csoportot tartalmaz.

15 Az elágazó ciklodextrin-karbonsav ciklodextrin-gyűrűje például 6, 7 vagy 8 glükóz-egységet tartalmaz. Előnyösen a ciklodextrin gyűrű 7 glükóz-egységet tartalmaz. A ciklodextrin körébe tartozik például az  $\alpha$ -ciklodextrin, a  $\beta$ -ciklodextrin, a  $\gamma$ -ciklodextrin stb.

20 Előnyös, ha a fenti legalább egy karboxilcsoportot tartalmazó szerves csoport 1-3 glükóz-egységet tartalmaz, és a glükóz egység legalább egy hidroximetil-csoportja a szerves csoportban karboxilcsoporttá van oxidálva.

25 Az elágazó ciklodextrin-karbonsav konkrét példái körébe tartozik a 6-O ciklomaltohexaozil-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glükozil-(4 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glükuronsav (ciklomaltohexaozil-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glükopiranozoid-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-glükopiranoziduronsav) (amelyet a továbbiakban helyenként  $\alpha$ -Cyd-G<sub>2</sub>-COOH-ként rövidítünk, és hasonlóan, a következő vegyületek rövidítéseit zárójelben adjuk meg), a 6-O-ciklomaltoheptaozil-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glükozil-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-glükuronsav (ciklomaltoheptaozil-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-glükopiranozil-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-glükopiranozidouronsav) ( $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH), a 6-O-ciklomaltooktaozil-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glükozil-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-glükuronsav

30

(ciklomaltooktaozil-(6→1)-O-α-D-glükopiranozil-(4→1)-O-α-D-glükopiranozidouronsav) (γ-CyD-G<sub>2</sub>-COOH), a 6-O-ciklomaltohexaozil-(6→1)-α-D-glukuronsav (ciklomaltohexaozil-(6→1)-O-α-D-glükopiranozidouronsav) (α-CyD-G<sub>1</sub>-COOH), a 6-O-ciklomaltoheptaozil-(6→1)-α-D-glukuronsav (ciklomaltoheptaozil-(6→1)-O-α-D-glükopiranozidouronsav) (3-CyD-G<sub>1</sub>-COOH), a 6-O-ciklomaltooktaozil-(6→1)-α-D-glukuronsav (ciklomaltooktaozil-(6→1)-O-α-D-glükopiranozidouronsav) (γ-CyD-G<sub>1</sub>-COOH), a 2-O-(6-ciklomaltohexaozil)-ecetsav (α-CyD-CH<sub>2</sub>COOH), a 2-O-(6-ciklomaltoheptaozil)-ecetsav (γ-CyD-CH<sub>2</sub>COOH), a 2-O-(6-ciklomaltooktaozil)-ecetsav (γ-CyD-CH<sub>2</sub>COOH), a 3-O-(6-ciklomaltoheptaozil)-propionsav (β-CyD-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), a 2-hidroxi-3-O-(6-ciklomaltoheptaozil)-propionsav (3-O-(6-ciklomaltoheptaozil)-2-hidroxi-propion sav) (β-CyD-CH<sub>2</sub>CH(OH)-COOH), a 7A,7C-di-O-[α-D-glükuronil-(1→4)-O-α-D-glükozil]-(1→6)-maltoheptaóz(β-CyD-(G<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>), a 6-O-ciklomaltoheptaozil-O-α-D-maltozil-(4→1)-O-α-D-glukuronsav (ciklomaltoheptaozil-(6→1)-O-α-D-glükopiranozil-(4→1)-O-α-D-glükopiranozil-(4→1)-O-α-D-glükopiranozidouronsav) (β-CyD-G<sub>2</sub>-COOH), és a vegyületek fent említett sói [például a β-CyD-G<sub>2</sub>-COOH nátriumsója (ciklomaltoheptaozil-(6→1)-O-α-D-glükopiranozil-(4→1)-O-α-D-glükopiranozidouronsav-nátrium (amelyet hasonlóan β-CyD-G<sub>2</sub>-COONa-ként rövidítünk)). Ezek körében a β-CyD-G<sub>2</sub>-COONa előnyös.

Konkrétabban, a 6-O-ciklomaltohexaozil-(6→1)-α-D-glükozil-(4→1)-O-α-D-glukuronsav (α-CyD-G<sub>2</sub>-COOH), a 6-O-ciklomaltoheptaozil-(6→1)-α-D-glükozil-(4→1)-O-α-D-glukuronsav (β-CyD-G<sub>2</sub>-COOH) és a 6-O-ciklomaltooktaozil-α-D-glükozil-(4→1)-O-α-D-glukuronsav (γ-CyD-G<sub>2</sub>-COOH) olyan elágazó ciklodextrin karbonsavak, amelyek sorrendben α-ciklodextrint tartalmaznak (a glükózegységek száma: 6), β-ciklodextrint tartal-

maznak (a glükózegységek száma: 7) és  $\gamma$ -ciklodextrint tartalmaznak (a glükózegységek száma: 8), amelyekben a maltóz  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-kapcsolású a ciklodextrin-gyűrű glükóz egységéhez és a glükóz 6. helyzeténél a hidroximetil-csoport a maltóz végén egy karboxilcsoporttá oxidált, így glükuronsavat képez.

Továbbá, a 6-O-ciklomaltohexaozil-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glukuronsav ( $\alpha$ -CyD-G1-COOH), a 6-O-ciklomaltoheptaozil-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glukuronsav ( $\beta$ -CyD-G1-COOH) és a 6-O-ciklomaltooktaozil-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glukuronsav ( $\gamma$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH) olyan elágazó ciklodextrin-karbonsavak, amelyekben a glükóz  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6) kapcsolású a ciklodextrin-gyűrű egy glükóz egységéhez kapcsolódik, és az elágazó glükóz 6. helyzeténél a hidroximetilcsoport karboxilcsoporttá oxidált, így glükuronsavat képeznek.

Továbbá, a 2-O-(6-ciklomaltohexaozil)-ecetsav ( $\alpha$ CyD-CH<sub>2</sub>COOH), a 2-O-(6-ciklomaltoheptaozil)-ecetsav ( $\beta$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH), és a 2-O-(6-ciklomaltooktaozil)-ecetsav ( $\gamma$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH) olyan ciklodextrin-karbonsavak, amelyekben a karboximetilcsoport a ciklodextrin-gyűrű egy glükóz egységénél levő elágazással kapcsolódik.

Ezen elágazó ciklodextrin-karbonsavakat vagy azok sóit a JP 7-76594 A és a JP 7-215895 A számú japán közzétételi iratokban ismertetik, és azok előállíthatók a fent említett publikációkban, a JP-10-210996A, a JP 10-210996 A stb. japán szabadalmi közzétételi iratokban ismertetett eljárásokkal vagy azokkal analóg eljárással.

A fent említett stabilizátorok alkalmazhatók önmagukban, vagy előnyösen alkalmazhatók a következők közül kiválasztott anyagokkal kombinációban: hidroxipropil-cellulóz, polivinil-pirrolidon, szulfobutil- $\beta$ -Cyd, G2- $\beta$ -Cyd, nátrium-dezoxikolát, nátrium-lauril-szulfát, poliszolvát 80, polioxietilén (160) polioxipropilén (30), lecitinek és szacharóz-zsír-sav-észterek. Ezek köré-



ben a nátrium-dezoxikolát, a hidroxil-propil-cellulóz és a polivinil-pirrolidon kombinációi előnyösebbek.

Előnyös felületaktív anyagok (különösen anionos vagy nemionos felületaktív anyagok) alkalmazása stabilizátorként kombinációban hidrofil polimerekkel. Ezek körében a hidroxil-propil-cellulóz mint a hidrofil polimer és a nátrium-lauril-szulfát vagy a szacharóz-zsír-sav-észter, mint felületaktív anyag kombinációja előnyös, és a hidroxil-propil-cellulóz és a nátrium-lauril-szulfát vagy szacharóz-sztearát-észter kombinációja előnyösebb.

Találmányunkban a fent említett találmány szerinti készítményt helyenként "finom szemcsés készítményként" említjük.

A találmány szerinti készítmény tartalmazhat segédanyagokat, kenőanyagokat, kötőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, bevonószereket stb. szilárd készítményekhez, és oldószereket, izotón-reagenseket, pufferanyagokat, kenőanyagokat stb. folyékony készítményekhez. Továbbá, szükség esetén a készítmény tartalmazhat segédanyagokat a preparátumokhoz, így például fertőtlenítőszereket, antioxidánsokat, színyanyagokat, édesítőszereket stb. A találmány szerinti készítmény szilárd preparátumokká vagy folyékony preparátumokká alakítható a fent említett találmány szerinti finom szemcsés készítmények alkalmazásával. A találmány szerinti készítmény tartalmazhat segédanyagokat, kenőanyagot, kötőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, bevonószereket stb. szilárd preparátumokhoz, és oldószereket, izotón-reagenseket, pufferanyagokat, kenőanyagokat stb. folyékony preparátumokhoz. Ezen segédanyagok konkrét példáit a következőkben részletesen ismertetjük.

A találmány szerinti készítményben a 3 µm vagy kisebb átlagos részecskeméretű HER2-inhibitor-tartalom általában a készítmény össztömegére számított 10-100 tömeg% tartományban

van, de az változik a konkrét dózisformával, a beadás módjával, a hordozóanyagokkal stb.

A találmány szerinti készítmény jobb fizikai és kémiai stabilitása miatt magas hőmérsékleten és magas páratartalom mellett tárolási körülmények között megtartja tulajdonságait, így például hatóanyag-tartalmát, részecskeméretét, kristály-állapotát stb., még 40°C hőmérséklet és 75%-os relatív páratartalom körülményei között körülbelül 3 hónapig tárolva is. Ezért a készítmény stabilizálására szolgáló segédanyagok nem szükségesek, és a felszívódás növelésére nagy hatóanyagtartalom érhető el. Konkrétan, a gyógyászati készítmény tartalmazhatja a hatóanyagot a készítmény össztömegére számított 30-100 tömeg%, előnyösen 45-100 tömeg%, és még előnyösebben 70-100 tömeg% mennyiségben.

A stabilizálószer tartalom a találmány szerinti készítményben általában a készítmény össztömegére számított 0-90 tömeg% tartományban van, de az változik a konkrét dózisformákkal, a beadási módokkal stb. A hatóanyag nagy koncentrációjának elérése céljából, a finom kristályos szemcsés készítmény tartalmazhatja a stabilizátort a készítmény össztömegére számítva 0-70 tömeg%, előnyösen 0-55 tömeg% és még előnyösebben 0-20 tömeg% mennyiségben.

Más segédanyagok koncentrációja a találmány szerinti készítményben általában a készítmény össztömegére számított 0-90 tömeg% tartományban van, de az változik a konkrét dózisformákkal, beadási módokkal stb.

A találmány szerinti készítményben fő komponensként a finom szemcsés készítmény alkalmazása esetében a találmány szerinti gyógyászati készítmény előállítható – különbségekkel például a konkrét dózisformák, beadási módok, vivőanyagok stb. területén – konvencionális eljárás szerint a találmány szerinti finom szemcsés készítménynek a készítmény össztöme-

gére számított 0,1-95 tömeg% mennyiségben a gyógyászati készítménybe vitelével.

Mivel a találmány szerinti finom szemcsés készítmény jobb fizikai és kémiai stabilitású nagy hőmérsékletű és nagy páratartalmú tárolási körülmények között, a készítmény képes meg-  
 5 tartani tulajdonságait, így például hatóanyagtartalmát, részecskeméretét, kristály-állapotát stb. még 40°C hőmérséklet és 75% relatív páratartalom szerinti körülmények között is körülbelül 3 hónapig. Ezért nem szükségesek segédanyagok a készítmény  
 10 stabilizálására és a nagy hatóanyagtartalom elérhető a felszívódásbeli javulás mellett. Konkrétan, a gyógyászati készítmény tartalmazhatja a hatóanyagot például a készítmény teljes tömegére számított 30-95 tömeg%, előnyösen 45-95 tömeg% mennyiségben.

15 A találmány szerinti készítményben a segédanyagok mennyisége általában a készítmény teljes tömegére számított 5-95 tömeg% tartományban van, de az változik a konkrét dózisformákkal, beadási módokkal stb.

A körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű  
 20 HER2-inhibitor és a találmány szerinti vizes oldatban diszpergált a körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos szemcseméretű inhibitor (a továbbiakban mindkét anyagot időnként a találmány szerinti HER2-inhibitoroként rövidítjük), továbbá az ezeket tartalmazó készítmény előállítható például a találmány szerinti  
 25 HER2-inhibitornak szükség esetén a stabilizátor jelenlétében történő felaprításával. Továbbá, a találmány szerinti készítményhez az aprítási eljárás során hozzáadhatók segédanyagok, kenőanyagok, kötőanyagok, szétválasztást elősegítő anyagok, bevonószerek stb. szilárd készítményekhez és oldószerek,  
 30 izotón-reagensok, pufferanyagok, nyugtató segédanyagok stb. folyékony készítményekhez. Továbbá, szükség esetén a készítményekben segédanyagok, így például fertőtlenítőszer-

antioxidánsok, színyanyagok, édesítőszeres stb. is jelen lehetnek az aprítás során. Ezen segédanyagokat a továbbiakban részletesen ismertetjük.

Az aprítási művelet végrehajtható például oldatban (például  
 5 vízben vagy egy sót tartalmazó vizes oldatban) olyan állapotban, ahol a HER2-inhibitor diszpergálva van. Továbbá, a készítmény előállítható ismert eljárás alkalmazásával, például egy őrlő, tároló és egy golyós malom alkalmazásával, [amelyet a Chemical Pharmaceutical Bulletin, **41**, 737-740 (1993.) szakirodalmi helyen ismertetnek] és nagynyomású homogenizátor alkalmazásával végrehajtott eljárással [amelyet az International Journal of Pharmaceutics, **196**, 161-164 (2000.) szakirodalmi helyen ismertetnek].

Az aprítási eljárásban például – önmagában vagy kombinálva – egy őrlő tárolót és egy őrlőközeget alkalmazó közegmozgató malom, egy tároló által mozgatott közeg-malom és nagynyomású homogenizátor, így például a Micron Lab 40 (APV Homogenizer) készülék alkalmazható. Az aprítási hőmérséklet általában a 4°C hőmérséklettől a szobahőmérsékletig terjedő  
 15 tartományban van, és szükség esetén azt szigorúan kontrolláljuk.

Az aprítási idő a konkrét aprítási körülményektől, típustól és segédanyagok jelenlététől vagy távollététől, valamint a hatóanyag kristályok tulajdonságaitól függően változik. Például egy  
 25 őrlő tároló és egy őrlőközeg alkalmazásakor (az őrlőközeg általában rozsdamentes acél, cirkónium-oxid, achát, polisztírol, stb. és a közeg átlagos részecskemérete általában 3 mm vagy kisebb), az aprítási idő általában néhány órától 10 napig, előnyösen körülbelül 15 órától 5 napig, és előnyösebben körülbelül  
 30 24 órától 3 napig terjedő tartományban van. Nagynyomású homogenizátor alkalmazásával végrehajtott eljárásban a kezelést körülbelül 1-30 alkalommal körülbelül 20-200 MPa, előnyö-

sen 5-20 alkalommal körülbelül 50-150 MPa és előnyösebben körülbelül 5-10 alkalommal, körülbelül 100-150 MPa nyomáson hajtjuk végre, így a találmány szerinti HER2-inhibitor készítményét szuszpenzió formájában kapjuk.

5 A hatóanyag koncentrációja az aprítás során oldatban a hatóanyag konkrét tulajdonságaitól, a segédanyagok típusától stb. függően változik, de az általában a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,01-60 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1-60 tömeg%, és még előnyösebben körülbelül 0,5-30  
10 tömeg% tartományban van. Bár a hatóanyagtól eltérő segédanyagok nem esszenciálisak, hozzáadásukkor például a segédanyagokat a nedves aprítás esetében a hatóanyag tömegére számított körülbelül 0,1-300 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1-80 tömeg% és előnyösebben körülbelül 1-75 tömeg% mennyiségben adjuk hozzá.

15 Konkrétabban, a készítmény előállítható a következő eljárásokkal.

(1) Egy HER2-inhibitor és egy stabilizátor keverékét szobahőmérsékleten körülbelül 10 perctől 10 óráig terjedő ideig, előnyösen körülbelül 10 perctől 5 óráig terjedő ideig aprítjuk tároló által mozgatott közeg-malom alkalmazásával. A felaprított elegyet oldatban, így például vízben szuszpendáljuk, majd ultrahanggal kezeljük jéggel hűtött vízben, így a HER2-inhibitor diszperzióját kapjuk. Továbbá, a diszperziót körülbelül 1-20  
20 alkalommal (előnyösen körülbelül 5-10 alkalommal) általában körülbelül 10-300 MPa (előnyösen körülbelül 100-200 MPa) nyomáson nagynyomású homogenizátorban kezeljük, így a találmány szerinti HER2-inhibitor készítményét szuszpenzió formájában kapjuk.

30 (2) A HER2-inhibitor és egy stabilizátor elegyéhez víz hozzáadása után a keletkező elegyet jéggel hűtött vízben ultrahanggal kezeljük, így a HER2-inhibitor diszperzióját kapjuk. Továbbá, a diszperziót körülbelül 1-20 alkalommal (előnyösen kö-

rülbelül 5-10 alkalommal) általában 10-300 MPa (előnyösen körülbelül 100-200 MPa) nyomáson nagynyomású homogenizátorban kezeljük, így a találmány szerinti HER2-inhibitor készítményét szuszpenzió formájában kapjuk.

5 (3) A HER2-inhibitor és egy stabilizátor elegyéhez víz hozzáadása után a keletkező elegyet jéggel hűtött vízben ultrahanggal kezeljük, így a HER2-inhibitor diszperzióját kapjuk. Rozsdamentes acél örlőközeget adunk a keletkező diszperzióhoz, majd szobahőmérsékleten általában körülbelül 1 órától 10  
10 napig terjedő ideig rázzuk, így a találmány szerinti HER2-inhibitor készítményét szuszpenzió formájában kapjuk.

(4) A HER2-inhibitor és egy stabilizátor elegyéhez víz hozzáadása után a keletkező elegyet jéggel hűtött vízben ultrahanggal kezeljük, így a HER2-inhibitor diszperzióját kapjuk.  
15 Rozsdamentes acél örlőközeget adunk a keletkező diszperzióhoz, majd szobahőmérsékleten általában körülbelül 1 órától 10 napig terjedő ideig rázzuk. Rázás után a diszperziót 1-20 alkalommal (előnyösen 5-10 alkalommal) általában 10-300 MPa (előnyösen körülbelül 100-200 MPa) nyomáson nagynyomású  
20 homogenizátorral kezeljük, így a találmány szerinti HER2-inhibitor készítményét szuszpenzió formájában kapjuk.

A találmány szerinti HER2-inhibitor készítménye szuszpenzió formájában, amelyet a fentiekben ismertetett eljárással állítottunk elő, porrá alakítható a készítmények előállításában  
25 általában alkalmazott eljárással. A porrá aprításra például alkalmazhatók olyan eszközök, mint például a porlasztva szárító (például GS-31R, gyártó: Yamato Scientific Co. Ltd.), a fagyasztva szárító, a porlasztva granuláló vagy nem-pareil részecskékre porlasztással történő bevonó készülék. Szükség  
30 esetén a keletkező részecskék vákuumban tovább száríthatók. Továbbá, szükség esetén, amikor a szuszpenzió formájában lévő készítményt aprítjuk porrá, különböző gyógyászati hoz-  
záférhető segédanyagok adhatók hozzá az összetapadás meg-

akadályozására és a stabilitás növelésére. Az összetapadás megakadályozására és a stabilitás növelésére hozzáadott segédanyagok példáinak körébe tartoznak cukrok, cukor alkoholok, így például a mannit, a trehalóz, stb., és bevonóanyagok, így például a hidroxipropil-cellulóz stb. Felületaktív anyagok, így például cukor-észterek, nátrium-lauril-szulfát adhatók hozzá összetapadást gátló szerekként.

A találmány szerinti készítmény előállítható nano-kicsapási eljárással és előállítható ismert eljárással is, például a találmány szerinti HER2-inhibitornak egy oldószerben történő feloldásával, amely oldószer illékonyá tétellel eltávolítható, így például metilén-kloridban, stb., és az oldat átkristályosításával (például vizes oldatban) és ezalatt a kristálylerakódási arány szabályozásával. Továbbá lehetséges egy bázisnak, így például egy polimernek a HER2-inhibitorral történő összekeverése (ebben az esetben a HER2-inhibitor lehet akár kristályos, akár amorf állapotban, vagy a kristályok és az amorf anyag kevert állapotában), majd az elegynek egy oldószer gőzzel történő kezelése stb., így egy bázist és finom kristályos részecskéket a bázisban diszpergálva tartalmazó diszperziót kapunk.

Továbbá, a találmány szerinti készítmény a kristályosítási eljárás során tartalmazhat segédanyagokat, kenőanyagokat, kötőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, bevonóanyagokat stb. szilárd készítményekhez, és oldószereket, izotón-reagenseket, pufferanyagokat, nyugtató anyagokat stb. folyékony készítményekhez. Szükség esetén lehetséges a készítményekhez segédanyagok, így például fertőtlenítőszer, antioxidánsok, színezékek, édesítőanyagok stb. hozzáadása a kristályosítási eljárás során. Ezen segédanyagok konkrét példáit az alábbiakban részletesen ismertetjük.

A nano-kicsapási eljárás szerint a találmány szerinti készítmény előállítható egy olyan oldószer diszpergálásával, amelyben a HER2-inhibitor vízben feloldottuk (vagy vizes ol-

datban), szükség esetén egy stabilizátor jelenlétében, és az oldószer eltávolításával. A készítményben alkalmazott oldószer, amely illékonyá tétellel eltávolítható, nincs konkrétan korlátozva, feltéve, hogy az képes feloldani a HER2-inhibítort és az

5 előnyösen egy vízzel nem elegyedő oldószer, így például metilén-klorid, etil-acetát stb., vagy egy vízzel elegyedő oldószer, így például aceton, metanol, etanol, tetrahidrofurán stb. Az oldószert, amelyben a HER2-inhibítort feloldottuk, cseppenként vízbe vagy egy só-tartalmazó vizes oldatba adjuk, szükség

10 esetén a stabilizátor jelenlétében, majd egy keverővel, így például mágneskeverő [Ultra-turrax T-25 (Ika) stb.], ultrahang-malom [VP-25 (TITEC)], nagynyomású homogenizátor Micron Lab 40 (APV Homogenizer) stb. alkalmazásával keverjük. A hatóanyaghoz alkalmazott oldószer eltávolítható csökkentett nyomáson vagy melegítéssel, és például rotációs bepárló stb. alkalmazható. Finom kristályos szemcsék állíthatók elő szárított por formájában is az oldószer eltávolításával egy porlasztva szárító vagy egy fagyasztva szárító készülék alkalmazásával. Továbbá, az oldószer eltávolítható szén-dioxid gáz

20 kritikus állapotban történő alkalmazásával.

A találmány szerinti készítményt előzően segédanyagokkal, így például bázisként egy polimerrel stb. összekeverjük, és a hatóanyagot és a keletkező elegyet oldószer-gőzzel kezeljük, ezáltal lehetővé tesszük finom kristályos részecskék diszperziójának előállítását. A segédanyagokkal keverék formájában lévő HER2-inhibitor lehet akár kristályos, akár amorf formában, vagy a kristályos és az amorf állapot kevert állapotában.

25

A bázisként szolgáló segédanyagok lehetnek stabilizátorok, így például hidrofil polimerek, felületaktív anyagok, vízben könnyen oldódó ciklodextrin-származékok vagy lehetnek a fent említett segédanyagok, kenőanyagok, kötőanyagok, szétesést elősegítő anyagok, bevonóanyagok, izotón-reagensek, puffer

30



anyagok, nyugtató adalékok, fertőtlenítőszeres, antioxidánsok, színezékek, édesítőszeres stb.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény előállítható általános közeget alkalmazó malom vagy nagynyomású homogenizátor alkalmazásával végrehajtott aprítási művelet útján  
 5 vagy nano-kicsapási művelettel, így például átkristályosítással, a kristály lerakódási arány szabályozásával. Előnyösebben a gyógyászati készítmény előállítható kompaktos nyírómalom, így például Micros (gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) alkalmazásával. E porító készülék-típus egy malom, ahol a mintaanyag  
 10 részecskéit nagy sebességgel forgó több henger között (vagy az aprításra szolgáló gyűrűk között) és a malom belső fala között átengedik, és ezután az aprítás kompresszió és nyírási hatás útján történik, és az aprítás hatásossága növelhető a nagy se-  
 15 bességgel forgó hengerek közötti (vagy az aprításhoz gyűrűk) és a malom belső fala közötti érintkezési felület növelésével.

A nano-kicsapási eljárás útján a finom kristályos részecskék előállításában általában olyan oldószert alkalmazunk, amely az emberi szervezetre káros, és az ilyen káros oldószerek valószínűleg az így előállított finom részecskékben maradnak. Továbbá, problémát jelent, hogy nehéz a kristály-lerakódást szabályozni, és a finom szemcséket hosszabb ideig tárolni. Ezután az egyszerűség és kényelem kedvéért az előállítást egy közeget alkalmazó malom vagy nagynyomású homogenizátor alkalmazásával hajtjuk végre.  
 20  
 25

Egy általános közeget alkalmazó malom esetében a részecskéket ütés vagy nyíróerő alkalmazásával törjük össze, amikor a közeg összeütközésbe kerül a felaprítandó részecskékkel. A felaprítás hatásosságának növelése érdekében szükséges kisebb méretű, nagyobb sűrűségű közeg nagyobb sebességgel történő mozgatása. Azonban feltételezzük, hogy a közeg izolálása a mintától és a közeg mosási művelete bonyolultabbá válik kisebb közeg alkalmazásával. Továbbá, időnként hosszabb  
 30

aprítási idő szükséges [lásd: 5 145 684 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást (1992.)], és figyelmet kell szentelni olyan problémáknak, mint amilyenek például a mikroorganizmusok keletkezése, stb. Másrészt, nagynyomású homogenizátor alkalmazásával az aprítás rendelkezik azzal az előnnyel, hogy az idegen anyagok szennyeződésének mintába kerülése visszaszorítható, míg kemény kristályos részecskék aprításának esetében, kielégítő aprítás nem várható önmagában nagynyomású homogenizátor alkalmazásával és az aprítási kezelés többszöri ismétlése (az átengedés számának növelése) szükséges és ez a gyakorlati felhasználásra nem megfelelő [lásd: a 6 177 103 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást (2001.)].

A kompakciós nyírómalom esetében nagy nyomást és nyíróerőt alkalmazunk a centrifugális erővel felaprítandó részecskékhez, amelyet több, nagy sebességgel forgó és rotáló henger (vagy a felaprításhoz gyűrűk) képez. A felaprítandó részecskéket nagy kompressziós erővel "öröljük", ezáltal lehetővé tesszük mikron alatti méretű finom részecskék előállítását kompakciós nyírómalom alkalmazásával csökkentett kezelési idő mellett, így például egy hagyományos malom kezelési idejének 1/6-ától 1/30-áig terjedő idő alatt.

Kompakciós nyírómalom alkalmazásával a nedves aprítás esetében, egy örlőközegnek, így például golyóknak és gyöngöknek mechanikai fluidizálására alkalmas közeget alkalmazó malommal, vagy nagynyomású homogenizátor alkalmazásával történő aprítással összevetve, a részecskék nagy koncentrációjú szuszpenzióvá (zaggyá) apríthatók viszonylag rövid idő alatt, és 1  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskeméretű finom kristályos részecskék hatásosan előállíthatók. Továbbá, a szétszedési és tisztítási művelet könnyen végrehajtható a malom szer-

kezetéből adódóan, és kevésbé valószínű mikroorganizmusok keletkezése.

Mivel a HER2-inhibitor (például a (I) általános képletű vegyület vagy annak sója vagy elővegyülete) tirozin-kináz-gátló aktivitással rendelkezik, a találmány szerinti HER2-inhibitor vagy annak egy készítménye alkalmazható tirozin-kináz-függő betegségek megelőzésére vagy kezelésére emlősökben. E tirozin-kináz-függő betegségek körébe tartoznak az abnormális tirozin-kináz-aktivitás miatt a sejt proliferációt serkentő betegségek. Továbbá, mivel a HER2-inhibitor specifikusan gátolja a HER2-tirozin-kinázt, a találmány szerinti HER2-inhibitor vagy annak készítménye alkalmazható hatóanyagként HER2-t expresszáló rák kezelésére annak növekedésének gátlása útján vagy hatóanyagként hormonfüggő ráknak hormon-független ráká váló átmenetének meggátlására.

Más szavakkal, a találmány szerinti HER2-inhibitor vagy annak készítménye biztonságosan alkalmazható hatóanyagként az abnormális sejt proliferációk által okozott betegségek megelőzésére vagy kezelésére, ezen belül különböző rákok (különösen mellrák, prosztaták, hasnyálmirigy rák, gyomorrák), érszűkület, angiogenezis (például szolid, körülírt daganat vagy szarkóma növekedését kísérő angiogenezis, daganatok áttételét kísérő angiogenezis, diabéteszes retinopátiát kísérő angiogenezis stb.), vírusbetegségek (például HIV-fertőzés, stb.) és hasonlóak kezelésére.

A tirozin-kináz-függő betegségek körébe tartoznak továbbá az abnormális tirozin-kináz aktivitással összefüggő szív-érrendszeri betegségek. Ezért a találmány szerinti finom kristályos szemcsés készítmény alkalmazható hatóanyagként szív-érrendszeri betegségek, így például restenosis megelőzésére vagy kezelésére is.

A találmány szerinti HER2-inhibitor vagy annak készítménye alkalmazható rák elleni szerként rákok, így például mellrák,

prosztatárak, hasnyálmirigyárak, gyomorrák stb. megelőzésére vagy kezelésére.

A találmány szerinti HER2-inhibitor vagy annak készítménye alacsony toxicitású és alkalmazható önmagában vagy gyógyászati készítményként, amelyet egy önmagában ismert gyógyászati el fogadható vivőanyagnak vagy hasonlóknak az összekeverésével állítunk elő emlősöknek (például embernek, lónak, szarvasmarhának, kutyanak, macskának, patkánynak, egérnek, nyúlak, sertésnek, majomnak stb.).

10 Továbbá, bármely más aktív összetevő, például a következő hormonterápiás hatóanyagok, kemoterápiás hatóanyagok és immunterápiás hatóanyagok a találmány szerinti készítménybe foglalhatók a találmány szerinti HER2-inhibitorral.

15 A találmány szerinti HER2-inhibitor vagy annak készítménye egy emlősnek, így például embernek stb. beadható orálisan vagy parenterálisan szilárd készítmények, így például tabletták, kapszulák (ezen belül lágy kapszulák és mikrokapszulák), porok, granulátumok, kúpok, pelleték stb. formájában, vagy folyékony készítmények, így például szuszpenziók, szirupok, injek-  
20 tálható készítmények stb. formájában gyógyászati el fogadható vivőanyagokkal történő összekeverése útján.

Gyógyászati el fogadható vivőanyagokként alkalmazhatók hagyományos szerves vagy szervetlen vivőanyagok a készítményekhez, és azok formulálhatók segédanyagokként, kenőanyagokként, kötőanyagokként, szétesést elősegítő anyagokként, bevonószerekként szilárd készítményekhez, és oldószerekként, izotón reagensekként, pufferanyagokként és helyi érzéstelenítő szerekként folyékony készítményekhez és hasonlókhöz. Továbbá, szükség esetén alkalmazhatók segédanyagok, így például  
30 fertőtlenítőszer, antioxidánsok, színezékek, édesítőszer és hasonló a készítményekhez.

A segédanyagok előnyös példái körébe tartoznak a laktóz, a szacharóz, a D-mannit, a keményítő, a kristályos cellulóz, a könnyű szilícium-dioxid stb.

5 A kenőanyagok előnyös példái körébe tartoznak magnézium-sztearát, a kalcium-sztearát, a talkum, a kolloidális szilika, stb.

10 A kötőanyagok előnyös példái körébe tartoznak a kristályos cellulóz, a szacharóz, a D-mannit, a dextrin, a hidroxipropilcellulóz, a hidroxipropilmetilcellulóz, a polivinilpirrolidon stb.

A szétesést elősegítő szerek előnyös példái körébe tartoznak a keményítő, a karboximetilcellulóz, a karboximetilcellulóz-kalcium, a kroszkarmellóz nátrium, a karboximetilkeményítő-nátrium stb.

15 A bevonószerek előnyös példáiként általában hidrofil nagy molekulatömegű polimereket stb. alkalmazunk. Ezek körében vízdékony polimerek, így például cellulózszármazékok, például a fent említett hidroxialkilcellulóz, alkilcellulóz stb., bélben oldódó polimerek, gyomorban oldódó polimerek stb. előnyösen alkalmazhatók. Továbbá ezen hidrofil polimerek alkalmazhatók ezek közül kettő vagy több kombinációjában.

20

A bélben oldódó polimerek példái körébe tartoznak hidroxialkilcellulóz-ftalátok, így például hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát stb., hidroxialkilcellulóz-acetát-szukcinátok, így például hidroxipropilmetilcellulóz-acetát-szukcinát stb., karboxialkilcellulózok, így például karboximetil-etilcellulóz stb., cellulóz-acetát-ftalátok, etilacetát és metakrilsav kopolimerjei, így például metakrilát kopolimer L-100-55 stb.; metilmetakrilát és metakrilsav kopolimerei, így például metakrilát kopolimer L,

25

30 metakrilát kopolimer S stb. és hasonlók.

Az alkalmazható gyomorban oldódó polimerek példái körébe tartoznak az aminoalkilmetakrilát kopolimer E, a polivinilacetát dietilaminoacetát stb.

Továbbá, alkalmazhatók az etil-akrilát és a metil-metakrilát kis mennyiségű kvaterner ammóniumcsoportjával rendelkező kopolimerek, így például a metakrilát kopolimer RL, a metakrilát kopolimer RS, stb., és hidroxil-polimerek, így például a karboxi-  
5 -metil-cellulóz, a karboxi-vinil-polimer, a polivinil-alkohol, a gumiarábikum, a nátrium-alginát, a propilén-glikol-alginát, az agar, a zselatin, a kitozán stb.

Az oldószerek előnyös példái körébe tartoznak az etil-alkohol, a propilén-glikol, a makrogol, a szezámolaj, a kukorica  
10 olaj stb.

Az izotón reagensek előnyös példái körébe tartoznak a nátrium-klorid, a glicerin, a D-mannit, stb.

A pufferanyagok előnyös példái körébe tartoznak a puffer oldatok, így például a foszfátok, az acetátok, a karbonátok, a  
15 citrátok stb.

A nyugtató adalékok előnyös példái körébe tartoznak a benzil-alkohol stb.

A fertőtlenítőszer előnyös példái körébe tartoznak a para-hidroxi-benzoésav-észterek, a klórbutanol, a benzil-  
20 -alkohol, a fenetil-alkohol, a dehidroecetsav, a szorbinsav stb.

Az antioxidánsok előnyös példái körébe tartoznak a szulfidok, az aszkorbinsav stb.

A találmány szerinti HER2-inhibitornak vagy készítményének dózisa egy 40-80 kg testtömegű, mellrákban vagy prosztatarákban szenvedő betegnek – a konkrét beadási módoktól, a tünetektől és hasonlóktól függően változó módon – orális be-  
25 adás esetében előnyösen 0,5-100 mg/kg/nap, előnyösebben 1-50 mg/kg/nap, és legelőnyösebben 1-25 mg/kg/nap tartományban van. E dózis beadható naponta egyszer vagy naponta  
30 két-három alkalomra felosztva.

Továbbá, a találmány szerinti készítmény beadható ugyanannak a személynek egyidejűleg bármely más hormon terápiára, kemoterápiára, immunterápiára szolgáló hatóanyaggal, sejt-

növekedés faktorra és annak receptora hatásának gátlására alkalmas hatóanyaggal vagy hasonlóval, vagy az beadható ugyanakkor a személynek időbeli eltolódással.

A hormonterápiás hatóanyagok körébe tartoznak a fosfestrol, a dietilsztilbesztról, a klórtrianizén, medroxiprogoszteron-acetát, a megestrol-acetát, a klórmadinon-acetát, a ciproteron-acetát, a danazol, az allilesztrenol, a gesztrinton, a mepartricin, a raloxifén, az ormeloxifén, a levormeloxifén, antiösztrogének (például a tamoxifén-citrát, toremifén-citrát stb.), pirula készítmények, mepitosztán, tesztolaktán, aminoglutetimid, LH-RH agonista (például goserelin-acetát, buszerelin, leuprorelin stb.), droloxifén, epitiosztanol, tinilestradiol-szulfonát, aromatáz inhibitorok (például fadrozol-hidroklorid, anastrozol, letrozol, exemesztán, vorozol, formesztán stb.), anti-androgének (például flutamid, bicalutamid, nilutamid stb.),  $5\alpha$ -reduktáz inhibitorok (például finasterid, epristerid stb.), adrenokortikális hormonok (például dexametazon, prednizolon, betametazon, triamcinolon stb.), androgén-szintézis-inhibitorok (például avilateron stb.), retinoidok és a retinoid metabolizmus elnyomó hatóanyagai (például liarozol stb.) és hasonlók.

A kemoterápiás hatóanyagok példái körébe tartoznak alkilezőszerek, metabolikus antagonisták, daganatellenes antibiotikumok, növényekből származó antineopláziás hatóanyagok és hasonlók.

Az alkilező hatóanyagok példái körébe tartoznak a nitrogénmustár, a nitrogén-mustár-N-oxid hidroklorid, a klórambucil, a ciklofoszfamid, az ifoszfamid, a tiotepa, a karbokvon, az improszulfán-tozilát, a buszulfán, a nimusztin-hidroklorid, a mitobronitol, a melfalán, a dakarbazin, a ranimusztin, az esztamusztin-foszfát-nátrium, a trietilén-melamin, a karmusztin, a lomusztin, a streptozocin, a pipbromán, az etoglucid, a kar-

boplatin, a ciszplatin, a miboplatin, a nedaplatin, az oxaliplatin, az altretamin, az ambamusztin, a dibroszpidium-hidroklorid, a fotemusztin, a prednimusztin, a pumitepa, a ribomusztin, a temozolomid, a treoszulfán, a trofoszfamid, a zinosztatin  
 5 stimalamer, a karbokvon, az adozereszín, a cisztemusztin, a bizerezin stb.

Az antimetabolitok példái körébe tartoznak a merkaptopurin, a 6-merkaptopurin-ribozid, a tioinozin, a metotrexát, az enocitabin, a citarabin, a citarabin-okfoszfát, az  
 10 ancitabin-hidroklorid, 5-FU-analógok (például a fluoruracil, tegafur, az UFT, a doxifluridin, a karmofur, a gallocitabin, az emitefur, stb.), az aminopterin, a leukovoroin-kalcium, a tabloid, a butocin, a kalcium-folinát, a kalcium-levofolinát, a kladribin, az emitefur, a fludarabin, a gemcitabin, a hidroxikar-  
 15 bamid, a pentosztatin, a piritorexim, az idoxuridin, a mitoguazon, a tiazofurin, az ambamusztin stb.

A daganatellenes antibiotikumok példái körébe tartoznak az aktinomicin-D, az aktinomicin-C, a mitomicin-C, a kromomicin-A3, a bleomicin-hidroklorid, a bleomicin-szulfát, a peplomicin-szulfát, a daunorubicin-hidroklorid, a doxorubicin-hidroklorid,  
 20 az aklarubicin-hidroklorid, a pirarubicin-hidroklorid, az epirubicin-hidroklorid, a neokarzinosztatin, a mitramicin, a szarkomicin, a karzinophilin, a mitotán, a zorobucin-hidroklorid, a mitoxantron-hidroklorid, az idarubicin-hidroklorid stb.

A növényekből származó antineopláziás hatóanyagok példái körébe tartoznak az etopozid, az etopozid-foszfát, a vinblasztin-szulfát, a vinkrisztin-szulfát, a vindezin-szulfát, a tenipozid, a paclitaxel, a docetaxel, a vinorelbin stb.  
 25

Az immunterápiák (BRM) példái körébe tartoznak a picibanil, a kresztin, a szizofirán, a lentinán, az ubenimex, interferonok, interleukinek, a makrofág-telep serkentő faktor, a szferoid kolónia granulaserkentő faktora, az eritropoietin, a  
 30



limfotoxin, a BCG vakcina, a corynebacterium parvum, a levamizol, a poliszacharid-K, a prokódazol stb.

A "sejtnövekedés faktor" a "sejtnövekedés faktor és annak receptora hatásának gátlására alkalmas hatóanyag" kifejezésben lehet bármely anyag, feltéve, hogy az olyan anyag, amely képes a sejtek növekedésének felgyorsítására, és az általában olyan faktor, amely egy 20 000 vagy kisebb molekulatömegű és az alkalmas kis koncentrációban a hatás kifejtésére a receptorhoz való kötődés eredményeként. Annak konkrét példái körébe tartoznak (1) az EGF (epidermális növekedési faktor) vagy lényegében azonos aktivitással rendelkező anyag (például EGF, heregulin (HER2 ligandum), stb.), (2) az inzulin vagy lényegében azonos aktivitással rendelkező anyag, például inzulin, IGF (inzulin-szerű növekedési faktor)-1, IGF-2 stb.), (3) az FGF (fibroblaszt növekedési faktor) vagy lényegében azonos aktivitással rendelkező anyag [például savas FGF, bázikus FGF, KGF (keratinocita növekedési faktor), FGF-10 stb.], (4) más sejtnövekedési faktorok, például CSF (telep serkentő faktor), EPO (eritropoietin), IL-2 (interleukin-2), NGF (ideg növekedési faktor), PDGF (vérlemezkéből származó növekedési faktor), TGF  $\beta$  (transzformáló növekedési faktor  $\beta$ ), HGF (hepatocita növekedési faktor) és VEGF (vaszkuláris endotéliális növekedési faktor) stb.] és hasonlók.

A "sejtnövekedési faktor receptora" lehet bármely anyag, feltéve, hogy az olyan receptor, amely képes a fenti sejtnövekedési faktorhoz kötődni, és annak konkrét példái körébe tartoznak az EGF-receptor, a heregulin-receptor (HER2), az inzulin-receptor-1, az inzulin-receptor-2, az IGF-receptor, az FGF-receptor-1, az FGF-receptor-2 stb.

A "sejtnövekedési faktor hatásának gátlására képes hatóanyag" körébe tartozik a herceptin (HER2-receptor antitest) stb.

Mások körébe tartoznak az L-aszparagináz, az aceglaton, a prokarbazin-hidroklorid, a protoporfirin-kobalt-komplex, a higany-hematoporfirin-nátrium, a topoizomeráz-I-inhibitorok (például az irinotekán, a topotekán stb.), topoizomeráz-II-inhibi-  
 5 torok (például a sobuzoxán, stb.), differenciált indukciós hatóanyagok (például a retinoid, a D-vitamin stb.), angiogenezis inhibitorok,  $\alpha$ -törők (például tamsulozin-hidroklorid stb.) és hasonlók.

A találmány szerinti gyógyászati készítményben lévő ezen  
 10 más hatóanyagok mennyisége a konkrét dózisformáktól, a beadási módoktól, vivőanyagoktól stb. függően változik, de az általában a készítmény összes tömegére számított 0,1-95 tömeg% tartományban van.

Találmányunkat további részleteiben a következő referenciapéldák, példák és teszt-példák útján szemléltetjük, amelyekkel nem célunk találmányunk korlátozása.  
 15

A referenciapéldákban az oszlopkromatográfiás eljárásban az elúciót TLC (vékonyréteg-kromatográfia) útján történő követéssel hajtjuk végre. A TLC követésben 60F<sub>254</sub> (70-230 mesh) lapokat alkalmazunk (gyártó: Merck & Co., Inc.), a TLC lapként és az oszlopkromatográfiás eljárásban az elúcióhoz alkalmazottal azonos oldószert alkalmazunk előhívó oldószerként, és a detektálást UV detektorral hajtjuk végre. A szilikagél az oszlophoz Kieselguhr 60F<sub>254</sub> (70-230 mesh), amelynek gyártója a  
 20 Merck & Co., Inc. Az NMR spektrumok proton NMR-t mutatnak, és azokat belső standardként tetrametil-szilán alkalmazásával VARIAN Gemini-200 készülékkel (270 MHz típusú spektrométer) mérjük. Valamennyi  $\delta$  értéket ppm-ben fejezünk ki.

A referenciapéldákban alkalmazott rövidítések a következő  
 30 jelentésűek:

- s jelentése szingulett,
- br jelentése széles,

- d jelentése duplett,  
 t jelentése triplett,  
 q jelentése kvartett,  
 dd jelentése dupla duplett,  
 5 dt jelentése dupla triplett,  
 m jelentése multipliett,  
 J jelentése kapcsolási állandó,  
 Hz jelentése Hertz,  
 DMF jelentése N,N-dimetilformamid,  
 10 THF: jelentése tetrahydrofuran.

**A1. referenciapélda**

**4-Klórmetil-2-[(E)-2-(4-metilfenil)-etenil]-1,3-oxazol**

**(i) (E)-3-(4-Metilfenil)-2-propénamid**

- 15 15,19 g 4-metil-fahéjsav 100 ml THF-ban képzett oldatához  
 5 csepp DMF-et adunk, továbbá 9,6 ml oxalil-kloridot adunk  
 hozzá jéghűtés mellett, majd szobahőmérsékleten 2 óráig ke-  
 verjük. 4,0 ml további oxalil-kloridot adunk hozzá, és szobahő-  
 mérsékleten 1 óráig történő keverés után az elegyet szárazra  
 20 pároljuk. A maradékot 50 ml etil-acetátban feloldjuk, és az ol-  
 datot jéghűtés mellett cseppenként 50 ml 25%-os ammóniás víz  
 és 20 ml etil-acetát elegyéhez adjuk. A vizes fázist kisózzuk és  
 a szerves fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot mag-  
 nézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson tömé-  
 25 nyítjük. A maradékot hexánnal és dietil-éterrel mossuk, így  
 11,63 g cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában  
 kapunk.

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,37 (3H, s), 5,56 (2H, széles s), 6,41  
 (1H, d, J=15,8), 7,18 (2H, d, J=8,0), 7,42 (2H, d, J=8,0),  
 30 7,62 (1H, d, J=15,8).

IR (KBr): 1671, 1601, 1518, 1397, 1254, 1123, 990, 816  
 cm<sup>-1</sup>.

**(ii) 4-Klórmetil-2-[(E)-2-(4-metilfenil)-etenil]-1,3-oxazol**

8,06 g (E)-3-(4-Metilfenil)-2-propénamidot és 6,98 g 1,3-diklór-acetont 50 ml toluolban 3 óráig visszafolyatunk. Hűtés után a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel és sóoldattal  
 5 mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot szilikagél kromatográfiás eljárással történő kezeléssel (eluens: 1:4 arányú etil-acetát - hexán) tisztítjuk, így 8,44 g cím szerinti vegyületet fehér színű kristályos por formájában kapunk.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,38 (3H, s), 4,54 (2H, s), 6,87 (1H, d,  $J=16,2$ ), 7,20 (2H, d,  $J=8,2$ ), 7,43 (2H, d,  $J=8,2$ ), 7,52 (1H, d,  $J=16,2$ ), 7,62 (1H, s).

IR (KBr): 1642, 1607, 1591, 1537, 1345, 1267, 976, 943, 810  $\text{cm}^{-1}$ .

15 **A2. referenciapélda**

**4-Klórmetil-2-[(E)-2-(4-fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol**

25 g 4-fluor-fahéjsavat 300 ml diklórmetánban szuszpendálunk, és cseppenként, jégűtés és keverés mellett 0,5 ml DMF-t, majd 15,36 ml oxalil-kloridot adunk hozzá, és az elegyet  
 20 azonos hőmérsékleten 3 óráig tartjuk és fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük vissza. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, és a maradékot 100 ml etil-acetátban feloldjuk. A keletkező oldatot cseppenként 250 ml 25%-os ammóniás víz és 52,5 ml etil-acetát jég-hűtött elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet  
 25 2x400 ml etil-acetáttal extraháljuk, telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, és a lerakódott kristályokat szűréssel összegyűjtjük, majd szárítjuk, így 24,4 g (E)-3-(4-fluorfenil)-2-propénamidot kapunk.

30 A keletkező 17,55 g (E)-3-(4-fluorfenil)-2-propénamidot és 12,85 g 1,3-diklór-acetont 130°C hőmérsékleten megolvasztunk, majd 1,5 óráig keverjük. Szobahőmérsékletre történő visszahű-

tése után az oldatot etil-acetáttal extraháljuk, majd jeges vízzel, vizes telített nátrium-bikarbonáttal és telített sóoldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfáton történő szárítás után az oldószert kidesztilláljuk, majd oszlopkromatográfiás eljárással (eluens: 1:9 → 3:17 arányú dietil-éter - hexán) történő kezeléssel tisztítjuk, így 10,5 g cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,54 (2H, s), 6,84 (1H, d,  $J=16,0\text{Hz}$ ), 7,09 (2H, t,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,47-7,55 (3H, m), 7,63 (1H, s).

10 IR (KBr): 3173, 3133, 3063, 3040, 1645, 1601, 1591, 1537, 1508, 1435, 1416, 1350, 1275, 1233, 1167, 1101, 999  $\text{cm}^{-1}$ .

### A3. referenciapélda

#### 4-Klórmetil-2-[(E)-2-(4-trifluormetilfenil)-etenil]-1,3-oxazol

##### 15 (i) (E)-3-(4-Trifluormetilfenil)-2-propénamid

19,4 g 4-trifluor-metil-fahéjsav 100 ml THF-ban képzett szuszpenziójához cseppenként,  $0^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 6 csepp DMF-t, 11,7 ml oxalil-kloridot adunk, majd szobahőmérsékleten 2 óráig keverjük. Miután az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláltuk, a maradékot 60 ml etil-acetátban feloldjuk, és az oldatot 120 ml 5:1 arányú 25%-os ammóniás víz és etil-acetát elegyébe öntjük. Miután a vizes fázist kisóztuk, a szerves fázist 650 ml 12:1 arányú etil-acetát és THF elegyével, és 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton 25 szárítjuk. Miután az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláltuk, a maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 18,0 g cím szerinti vegyületet szintelen lapok formájában kapunk.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,58 (2H, br s), 6,53 (1H, d,  $J=15,8\text{Hz}$ ), 7,63-7,72 (5H, m).

IR (KBr): 3326, 3167, 1686, 1636, 1617, 1404, 1190  $\text{cm}^{-1}$ .

**(ii) 4-Klórmetil-2-[(E)-2-(4-trifluormetilfenil)-etenil]-1,3-oxazol**

17,9 g (E)-3-(4-trifluormetilfenil)-2-propénamid toluolban képzett 83 ml oldatát, és 14,8 g 1,3-diklór-acetont visszafolyási hőmérsékleten Dean-Stark-készülék alkalmazásával melegítünk. Hűtés után vizet adunk a reakcióelegyhez, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Miután az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláltuk, a maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás eljárással (eluens: 6:1 → 5:1 arányú hexán - metil-acetát) történő kezeléssel tisztítjuk, így 15,1 g cím szerinti vegyületet szintelen tűk formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,55 (2H, d,  $J=0,8$  Hz), 7,00 (1H, d,  $J=16,2$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J=16,2$  Hz), 7,64-7,68 (5H, m).

IR (KBr): 1350, 1325, 1170, 1136, 1113, 1071, 959, 826, 727, 708  $\text{cm}^{-1}$ .

**A4. referenciapélda**

**4-Klórmetil-2-[(E)-2-(2,4-difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol**

9,16 g (E)-3-(2,4-difluorfenil)-2-propénamid és 7,62 g 1,3-diklór-aceton alkalmazásával az A1. referenciapélda (ii) lépésében ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 6,31 g cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,55 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 6,96 (1H, d,  $J=16,8$ ), 7,45-7,7 (3H, m).

**A5. referenciapélda**

**4-Klórmetil-2-[(E)-2-(2,6-difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol**

9,0 g (E)-3-(2,6-difluorfenil)-2-propénamid és 7,49 g 1,3-diklór-aceton alkalmazásával az A1. referenciapélda (ii) lépésében ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 7,18 g cím szerinti vegyületet halványsárga színű szilárd anyag formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,55 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,55-7,7 (1H, m), 7,66 (1H, s).

#### A6. referenciapélda

##### 3-(1H-Imidazol-2-il)-1,2-propándiol

5 30,33 g 3,4-dihidroxibutironitrilt 12,2 ml vízmentes metanolban feloldunk, majd 62 ml 5,12 N hidrogén-klorid-éter oldatot adunk hozzá 5°C vagy alacsonyabb hőmérsékleten jéghűtés és keverés mellett. Amikor az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten 35 óráig kevertük, kétfázisú oldatot kapunk. A felső fázist eltávolítjuk, és az alsó fázist 45 ml vízmentes metanolban feloldjuk. 10 45 ml 31,5 g amino-aceto-aldehid-metil-acetált tartalmazó vízmentes etanol oldatot adunk hozzá 20°C vagy alacsonyabb hőmérsékleten jéghűtés és keverés mellett, majd 27 óráig keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk és 57 ml 15 vizet és 142 ml tömény sósavat adunk a maradékhoz, majd szobahőmérsékleten 2 óráig keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, és vizes kálium-karbonát-oldatot adunk a maradékhoz, így a reakcióelegy kémhatását pH=10-re állítjuk, és az oldószert ismét kidesztilláljuk. A maradékot 500 20 ml etanollal extraháljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás eljárással történő kezeléssel tisztítjuk, majd sótelenítési kezeléssel, ioncserélő gyanta (Amberlyst 15) alkalmazásával tisztítjuk, így 13,16 g cím szerinti vegyületet halványbarna színű kristályok formájában kapunk. 25

Olvadáspont: 98-100°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,60 (1H, dd,  $J=7,6\text{Hz}$ ,  $14,8\text{Hz}$ ), 2,80 (1H, dd,  $J=5,0\text{Hz}$ ,  $14,8\text{Hz}$ ), 3,28 (1H, dd,  $J=5,6\text{Hz}$ ,  $10,2\text{Hz}$ ), 3,35 (1H, dd,  $J=5,4\text{Hz}$ ,  $10,2\text{Hz}$ ), 3,72-3,85 (1H, 30 m), 6,88 (2H, s).

IR (KBr): 3167, 3094, 2928, 2656, 1559, 1456, 1416, 1379, 1327, 1291, 1275, 1242, 1202, 1152, 1111, 1092, 1044  $\text{cm}^{-1}$ .

**A7. referenciapélda****(2R)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol****(i) (2R)-1-(Benziloxi)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-2-propanol**

5           3,10 g 1-tritil-imidazol 80 ml THF-ban képzett oldatához cseppenként, argongáz atmoszférában, jégűtés mellett 6,9 ml 1,6 M-os hexánban képzett n-butil-lítiumot adunk. Ugyanezen a hőmérsékleten 30 percig történő keverés után 1,52 ml (R)-2-  
-[(benziloxi)-metil]oxiránt adunk hozzá. 1,5 óráig jégűtés  
10 mellett, és 1 óráig szobahőmérsékleten történő keverés után vizet adunk a reakcióelegyhez, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás eljárással  
15 történő kezeléssel (eluens: etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegye) tisztítjuk, így 1,402 g cím szerinti vegyületet halványsárga színű olajos terméként kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,06 (2H, dd,  $J=2,8\text{Hz}$ ,  $18,0\text{Hz}$ ), 3,08 (1H, dd,  $J=5,4\text{Hz}$ ,  $9,8\text{Hz}$ ), 3,21 (1H, dd,  $J=5,4\text{Hz}$ ,  $9,8\text{Hz}$ ),  
20 3,55-3,7 (1H, m), 4,36 (2H, s), 6,73 (1H, d,  $J=1,4\text{ Hz}$ ), 6,93 (1H, d,  $J=1,4\text{Hz}$ ), 7,0-7,4 (20H, m).

**(ii) (2R)-1-(Benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanol**

1,40 g (2R)-1-(benziloxi)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-2-  
-propanol 8 ml acetonban képzett oldatához 8 ml 1 N sósavat  
25 adunk, majd  $50^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 1 óráig keverjük. 8 ml 1 N sósavat adunk hozzá, majd  $50^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 2 óráig tovább keverjük. A reakcióelegyet töményítjük, vizet adunk hozzá, és az elegyet dietil-éterrel kétszer mossuk. Miután a vizes fázist vizes nátrium-bikarbonáttal semlegesítettük, a szerves fázist  
30 etil-acetáttal extraháljuk, sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás eljárással történő ke-



zeléssel (eluens: etil-acetát - metanol 10:1 arányú elegye) tisztítjuk, így 424 mg cím szerinti vegyületet színtelen olajos termék formájában kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,85 (1H, dd, J=7,8Hz, 15,6Hz), 2,99  
5 (1H, dd, J=3,6Hz, 15,6 Hz), 3,39 (1H, dd, J=7,0Hz, 9,5Hz), 3,52 (1H, dd, J=4,4Hz, 9,5Hz), 4,1-4,3 (1H, m), 4,55 (2H, s), 6,94 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m).

### (iii) (2R)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol

424 mg (2R)-1-(benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanol  
10 10 ml metanolban képzett oldatához 85 mg 50%-os nedves-  
ségtartalmú 10%-os szénhordozós palládiumot adunk, majd hidrogéngáz atmoszférában 50-60°C hőmérsékleten 2 napig keverjük. Miután a katalizátort szűréssel eltávolítottuk, a szűrletet töményítjük, így 254 mg cím szerinti vegyületet fehér színű  
15 szilárd anyag formájában kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,58 (1H, dd, J=7,6Hz, 14,6Hz), 2,78 (1H, dd, J=5,2Hz, 14,6Hz), 3,17 (1H, d, J=5,2Hz), 3,2-3,3 (1H, m), 3,7-3,85 (1H, m), 4,6-4,7 (1H, m), 4,86 (1H, d, J=4,8Hz), 6,76 (1H, széles s), 6,95 (1H, széles s).

20  $[\alpha]_D^{22} = + 2,5^\circ$  (C=1,0, metanol).

### A8. referenciapélda

#### (2S)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol

##### (i) (3S)-4-(Benziloxi)-3-(trimetilszililoxi)-butironitril

6,57 g (2S)-2-[(benziloxi)-metil]oxirán és 5,0 g trimetilszi-  
25 lán-karbonitril elegyéhez 26 mg kálium-cianátot és 106 mg 18-  
-korona-6-ot adunk, és az elegyet argongáz atmoszférában 135°C hőmérsékleten 75 percig visszafolyatjuk. Hűtés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson desztilláljuk, így 7,42 g cím szerinti vegyületet kapunk.

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,15 (9H, s), 2,52 (1H, dd, J=6,6Hz, 16,6Hz), 2,65 (1H, dd, J=4,6Hz, 16,6Hz), 3,39 (1H, dd,

J=6,8Hz, 9,6Hz), 3,50 (1H, dd, J=4,8Hz, 9,6Hz), 4,01-4,14 (1H, m), 4,52 (2H, s), 7,26-7,44 (5H, m).

IR (tisza): 3065, 3032, 2957, 2903, 2865, 2251, 1607, 1588, 1497, 1454, 1416, 1366, 1254, 1209, 1117, 1001  $\text{cm}^{-1}$ .

5           (ii) **(3S)-4-(Benziloxi)-3-hidroxi**butironitril

7,41 g (3S)-4-(benziloxi)-3-[(trimetilszilil)oxi]-butironitrilt 28,2 ml tetrahidrofuránban feloldunk, és 28,2 ml 1 M-os tetrabutil-ammonium-fluorid THF-ban képzett oldatát adjuk hozzá, majd 1,5 óráig keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, és a maradékot éterben feloldjuk, majd vízzel és telített sóoldattal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk és a maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, így 4,58 g cím szerinti vegyületet színtelen olajos termék formájában kapunk.

15            $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,56 (1H, dd, J=6,4Hz, 16,8Hz), 2,70 (1H, dd, J=4,6Hz, 16,8Hz), 3,34 (1H, dd, J=6,2Hz, 9,8Hz), 3,44 (1H, dd, J=5,4Hz, 9,8Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 5,52 (2H, d, J=5,2Hz), 7,25-7,40 (5H, m).

IR (tisza): 3600-3200, 3065, 3032, 2867, 2253, 1605, 20 1586, 1497, 1454, 1416, 1364, 1308, 1254, 1208, 1101, 1078  $\text{cm}^{-1}$ .

(iii) **(2S)-1-(Benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanol**

6,51 g (3S)-4-(benziloxi)-3-hidroxibutironitril, 7,0 ml 5,12 N hidrogén-klorid-éter oldat és 3,58 g amino-acetoaldehyd-dimetil-acetál alkalmazásával 6. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 2,22 g cím szerinti vegyületet halványbarna olajos termék formájában kapunk.

30            $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,84 (1H, dd, J=7,8Hz, 15,4Hz), 2,97 (1H, dd, J=3,6Hz, 15,4Hz), 3,41 (1H, dd, J=6,8Hz, 9,4Hz), 3,51 (1H, dd, J=4,4Hz, 9,4Hz), 4,11-4,23 (1H, m), 4,54 (2H, s), 6,91 (2H, s), 7,27 (5H, m).

IR (tiszt): 3400-3140, 3065, 3032, 2903, 2865, 1601, 1557, 1495, 1454, 1427, 1366, 1312, 1206, 1101, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2,3^{\circ}$  (C=1,04, metanol).

**(iv) (2S)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol**

5        1,725 g (2S)-1-(benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanolt  
30 ml etanolban feloldunk, és 1,04 g 10%-os szénhordozós pal-  
ládiumot adunk hozzá, majd hidrogéngáz atmoszférában 60°C  
hőmérsékleten 506,625 kPa nyomáson 24 óráig élénken kever-  
jünk. Miután a katalizátort szűréssel eltávolítottuk, az oldószert  
10 kidesztilláljuk és a maradékot szilikagél flash-kromatográfiás  
eljárással történő kezeléssel tisztítjuk, így 0,945 g cím szerinti  
vegyületet kapunk.

E termék spektrális adatai ( $^1\text{H-NMR}$ , IR) a 6. referenciapél-  
da szerinti vegyület adatainak felelnek meg.

15        **A9. referenciapélda**

**(i) 4-(4-Benziloxifenil)-3-buten-1-ol**

Argongáz atmoszférában 4,02 g 3-hidroxi-propil-trifenil-  
-foszfónium-bromidot 30 ml vízmentes THF-ban szuszpendá-  
lunk, 0,4 g 60%-os olajos nátrium-hidrátot adunk hozzá, majd  
20 az elegyet 3 óráig visszafolyatjuk. A reakcióelegyhez 2,12 g 4-  
-benziloxi-benzaldehid 7 ml dehidratált THF-ban képzett oldatát  
adjuk cseppenként, majd az oldatot 67 óráig visszafolyatjuk.  
Hűtés után az oldhatatlan anyagokat szűréssel eltávolítjuk, és a  
szűrletet csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot osz-  
25 lopkromatográfiás eljárással történő kezeléssel (eluens: 9:1 →  
4:1 arányú hexán - etil-acetát elegy) tisztítjuk, így 1,76 g cím  
szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,46 (0,8H, dq,  $J=1,4\text{Hz}$ , 6,2Hz), 2,61  
(1,2H, dq,  $J=1,6\text{Hz}$ , 6,4Hz), 3,71-3,78 (2H, m), 5,06 (1,2H,  
30 s), 5,07 (1,8H, s), 5,59 (0,6H, dt,  $J=7,2\text{Hz}$ , 11,6Hz),  
6,07 (0,4H, dt,  $J=7,2\text{Hz}$ , 15,8Hz), 6,45 (0,4H, d,  $J=15,8\text{Hz}$ ),  
6,52 (0,6H, d,  $J=11,6\text{Hz}$ ), 6,89-6,98 (2H, m), 7,22-7,46 (7H, m).

IR (KBr) : 3279, 3063, 3036, 3011, 2911, 2867, 1607, 1574, 1510, 1470, 1454, 1383, 1302, 1250, 1177, 1117, 1053, 1017  $\text{cm}^{-1}$ .

**(ii) 4-(4-Hidroxibutil)-fenol**

5 1,70 g 4-(4-benziloxi-fenil)-3-buten-1-olt 20 ml 1:1 arányú metanol és THF elegyében feloldunk, és 0,17 g 10%-os szénhordozós palládiumot adunk hozzá, majd hidrogéngáz atmoszférában 1,5 óráig élénken keverjük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson töményítjük, így  
10 1,1 g cím szerinti vegyületet színtelen kristályos por formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,50-1,76 (4H, m), 2,57 (2H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 3,67 (2H, t,  $J=6,2\text{Hz}$ ), 6,74 (2H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 7,03 (2H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ).

15 IR (KBr): 3500-3100, 3025, 2940, 2859, 1615, 1597, 1514, 1456, 1362, 1240, 1173, 1107, 1055, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .

**(iii) 4-[4-(Benziloxi)-fenil]-1-butanol**

Argongáz atmoszférában 115 ml vízmentes DMF-t adunk 9,43 g 4-(4-hidroxibutil)-fenolhoz és 2,4 g 65%-os olajos nátrium-hidridhez, majd 15 percig keverjük. Cseppenként, jéghűtés és keverés mellett 9,87 g benzil-bromid 29,5 ml vízmentes dimetil-formamidban képzett oldatát adjuk hozzá, majd ugyanezen a hőmérsékleten 2 óráig keverjük. A reakcióelegyhez jeges vizet és vizes, 1 N kálium-hidrogén-szulfát-oldatot adunk, és az  
25 elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk és a maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás eljárással történő kezeléssel tisztítjuk, így 10,67 g cím szerinti vegyületet színtelen kristályos por formájában kapunk.  
30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,34-1,64 (4H, m), 2,50 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 3,39 (2H, dt,  $J=5,2\text{Hz}$ ,  $6,4\text{Hz}$ ), 4,34 (1H, t,  $J=5,2\text{Hz}$ ),

5,05 (2H, s), 6,90 (2H, d, J=8,6Hz), 7,09 (2H, d, J=8,6Hz), 7,28-7,47 (5H, m).

IR (KBr): 3500-3200, 3048, 3036, 2928, 2907, 2861, 2840, 1615, 1582, 1514, 1472, 1454, 1379, 1360, 1298, 1285, 1250, 5 1175, 1119, 1063, 1012  $\text{cm}^{-1}$ .

**(iv) 4-[4-(Benziloxi)-fenil]-butilmetánszulfonát**

10 g 4-(4-benziloxi-fenil)-butanol 390 ml etil-acetátban képzett oldatához jégűtés mellett, cseppenként 8,16 ml trietil-amint és 4,53 ml metánszulfonil-kloridot adunk. Ugyanezen a hőmérsékleten 30 percig, és szobahőmérsékleten 1 óráig történő keverés után az elegyet jeges vízzel és telített sóoldattal mossuk. Vízmentes nátrium-szulfáton történő szárítás után az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, így 14 g cím szerinti vegyületet olajos terméként kapunk. A keletkező ter-  
15 méket a következő eljárásban tisztítás nélkül használjuk fel.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,64-1,86 (4H, m), 2,60 (2H, t, J=7,1Hz), 2,98 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6,1Hz), 5,05 (2H, s), 6,91 (2H, d, J=8,8Hz), 7,09 (2H, d, J=8,8Hz), 7,32-7,48 (5H, m).

IR (tiszt): 3063, 3031, 2940, 2865, 1611, 1584, 1512, 20 1456, 1354, 1337, 1240, 1175, 1115, 1015  $\text{cm}^{-1}$ .

**(v) Benzil-4-(4-jódbutil)-fenil-éter**

29,25 g nátrium-jodidot 195 ml acetonban feloldunk, és 13 g 4-[4-(benziloxi)-fenil]-butilmetánszulfonátot adunk hozzá, majd az elegyet  $80^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 1,5 óráig visszafolyatjuk. Hűtés után az oldószert kidesztilláljuk, és 750 ml etil-acetátot adunk a maradékhoz, majd vízzel, vizes nátrium-tioszulfát-oldattal és telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, így 14,29 g cím szerinti vegyületet  
30 olajos termék formájában kapunk. A keletkező terméket a következő eljárásban tisztítás nélkül használjuk fel.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,63-1,93 (4H, m), 2,57 (2H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 3,19 (2H, t,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 5,04 (2H, s), 6,90 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,09 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,30-7,47 (5H, m).

IR (tisztá): 3063, 3031, 2932, 2857, 1611, 1582, 1510,  
5 1454, 1381, 1298, 1238, 1175, 1121, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

**(vi) 1-[4-(4-Benziloxifenil)-butil]-1H-1,2,3-triazol**

1,1 g benzil-4-(4-jódbutil)-fenil-étert, 0,31 g 1H-1,2,3-triazolt és 0,622 g kálium-karbonátot 7,5 ml DMF-ban feloldunk, és  $70^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 26,5 óráig keverjük. Hűtés után a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd vízzel és telített sóoldattal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk és a maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás eljárással kezeljük (eluens: 4:1  $\rightarrow$  2:3 arányú hexán - etil-acetát), így 0,391 g cím szerinti vegyületet kapunk.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,61 (2H, kvintett,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 1,93 (2H, kvintett,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 2,59 (2H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 4,39 (2H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 5,04 (2H, s), 6,90 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,06 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,30-7,48 (5H, m), 7,49 (1H, s), 7,69 (1H, s).

IR (KBr): 3106, 3034, 2940, 2861, 1611, 1582, 1512, 1454,  
20 1387, 1298, 1244, 1177, 1113, 1080, 1040, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

**(vii) 4-[4-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-butil]-fenol**

0,38 g 1-[4-(4-benziloxifenil)-butil]-1H-1,2,3-triazolt 7,6 ml metanolban feloldunk, és 0,1 g 10%-os szénhordozós palládiumot adunk hozzá, majd hidrogéngáz atmoszférában 14 óráig élénken keverjük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, így 0,268 g cím szerinti vegyületet kristályos por formájában kapunk.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,60 (2H, kvintett,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 1,93 (2H, kvintett,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 2,57 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 4,40 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 6,79 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 6,99 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,51(1H, s), 7,71(1H, s).

IR (KBr): 3148, 3129, 3017, 2946, 2861, 2814, 1615, 1593, 1514, 1462, 1381, 1269, 1242, 1225, 1123, 1078  $\text{cm}^{-1}$ .

**A10. referenciapélda**

**4-[3-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-propil]-fenol**

5 2,47 g benzil-4-(3-jódpropil)-fenil-étert, 629 mg 1H-1,2,3-triazolt és 1,26 g kálium-karbonátot 17,5 ml oldószerben feloldunk, majd 70°C hőmérsékleten 18,5 óráig keverjük. Szobahőmérsékletre történő hűtés után az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd vízzel és telített sóoldattal mossuk. Az oldó-  
10 szert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, és a maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás eljárással történő kezeléssel (eluens: 4:1 → 2:3 arányú hexán - etil-acetát) tisztítjuk, így 856 mg 1-[3-(4-benziloxifenil)-propil]-1H-1,2,3-triazolt kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,23 (2H, kvintett,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 2,60 (2H, 15 t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 4,38 (2H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 5,05 (2H, s), 6,92 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,10 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,30-7,48 (5H, m), 7,52 (1H, s), 7,72 (1H, s).

IR (KBr): 3100, 3030, 2960, 2926, 2860, 1613, 1585, 1514, 1454, 1383, 1298, 1250, 1215, 1177, 1115, 1082, 1044, 1028, 20 1019  $\text{cm}^{-1}$ .

850 mg 1-[3-(4-benziloxifenil)-propil]-1H-1,2,3-triazolt 29 ml metanolban feloldunk, és 0,1 g 10%-os szénhordozós palládiumot adunk hozzá, majd hidrogéngáz atmoszférában 13 óráig élénken keverjük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, és a 25 szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kristályos por formájában kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,22 (2H, kvintett,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,56 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 4,38 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 6,87 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,04 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,55 (1H, s), 7,74 (1H, s).

30 IR (KBr): 3127, 3100, 3015, 2932, 1615, 1595, 1516, 1456, 1373, 1244, 1223, 1175, 1121, 1080, 1038  $\text{cm}^{-1}$ .

**A11. referenciapélda**

**3-[3-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-propil]-fenol**

**(i) 3-[3-(Benziloxi)-fenil]-1-propanol**

Argongáz áramban 21,3 g 3-benziloxi-benzaldehydet és  
 5 23,6 g etil-dietil-foszfonoacetátot 250 ml vízmentes DMF-ban  
 szuszpendálunk. Több részletben, jéghűtés és keverés mellett  
 3,88 g 65%-os olajos nátrium-hidridet adunk hozzá, és a hoz-  
 záadás befejezése után az elegyet szobahőmérsékleten 2 óráig  
 keverjük. Miután az oldószert kidesztilláltuk, a maradékot etil-  
 10 -acetátban feloldjuk, vízzel és telített sóoldattal mossuk, majd  
 vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett  
 nyomáson kidesztilláljuk, így 33,15 g nyers etil-(E)-3-[3-(ben-  
 ziloxi)-fenil]-2-propenát terméket olajos anyagként kapunk. A  
 keletkező terméket 406 ml etanolban feloldjuk és 2,7 g etilén-  
 15 -diaminnal kezelt 5%-os szénhordozós palládiumot  
 [(Pd-C)(en)] adunk hozzá, majd hidrogéngáz atmoszférában  
 élénken keverjük. A hidrogén addícióját a hidrogén elfogyasztá-  
 sával (1,75 liter) befejezzük, és a katalizátort szűréssel eltávo-  
 lítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk és a  
 20 maradékot 120 ml dehidratált THF-ban feloldjuk. A keletkező  
 oldatot cseppenként, jéghűtés mellett 4,61 g 120 ml dehidratált  
 THF-ban szuszpendált lítium-alumínium-hidrid elegyéhez adjuk,  
 majd 1,5 óráig jéghűtés mellett keverjük, majd szobahőmér-  
 sékleten 1 óráig tovább keverjük. A reakcióelegyet jeges vízhez  
 25 adjuk, és savanyítás után a reakcióelegyet etil-acetáttal  
 extraháljuk, vízzel és telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes  
 nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson  
 kidesztilláljuk, és a maradékot szilikagél oszlopkromatográfiás  
 30 eljárással történő kezeléssel tisztítjuk, így 14,39 g cím szerinti  
 vegyületet színtelen olajos termék formájában kapunk.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,80-1,96 (2H, m), 2,69 (2H, t,  $J=7,7\text{Hz}$ ), 3,66 (2H, t,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 5,05 (2H, s), 6,77-6,87 (3H, m), 7,20 (1H, t,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,28-7,48 (5H, m).

IR (tisztá): 3330, 3063, 3032, 2940, 2867, 1599, 1582, 5 1487, 1453, 1381, 1314, 1258, 1155, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

**(ii) 3-[3-(Benziloxi)-fenil]-propilmetánszulfonát**

13,5 g 3-[3-(benziloxi)-fenil]-1-propanol, 8,16 ml trietil-amin és 4,53 ml metánszulfonil-klorid alkalmazásával az A9. referenciapélda (iv) lépésében alkalmazottal azonos reakciót hajtunk  
10 végre, így 19,7 g cím szerinti vegyületet olajos termék formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,00-2,15 (2H, m), 2,73 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,98 (3H, s), 4,22 (2H, t,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 5,06 (2H, s), 6,77-6,88 (3H, m), 7,22 (1H, t,  $J=7,7\text{Hz}$ ), 7,31-7,48 (5H, m).

15 IR (tisztá): 3032, 2940, 2870, 1599, 1584, 1487, 1453, 1381, 1354, 1260, 1175, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

**(iii) Benzil 3-(3-jódpropil)-fenil-éter**

19,7 g 3-[3-(benziloxi)-fenil]-propilmetánszulfonát és 29,25 g nátrium-jodid alkalmazásával az A9. referenciapélda (v) lépésében alkalmazottal azonos reakciót hajtunk végre, így 18,4 g  
20 cím szerinti vegyületet olajos termék formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,11 (2H, kvintett,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 2,70 (2H, t,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 3,16 (2H, t,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 5,06 (2H, s), 6,78-6,87 (3H, m), 7,21 (1H, t,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 7,32-7,48 (5H, m).

25 IR (tisztá): 3063, 3031, 2934, 2861, 1599, 1582, 1487, 1451, 1381, 1316, 1258, 1213, 1155, 1080, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

**(iv) 1-[3-(3-Benziloxifenil)-propil]-1H-1,2,3-triazol**

Argongáz atmoszférában 0,9 g 1H-1,2,3-triazolt 20 ml DMF-ban feloldunk, és 0,48 g 65%-os olajos nátrium-hidridet adunk  
30 hozzá. 30 perc keverés után 5 ml DMF-ban képzett 3,53 g benzil-3-(3-jódpropil)-fenil-éter oldatot adunk hozzá, majd szoba-

hőmérsékleten 19 óráig keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd vízzel és telített sóoldattal mossuk. Csökkentett nyomáson az oldószert kidesztilláljuk, és a maradékot oszlop-kromatográfiás eljárással kezeljük, így 1,1 g cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 74-75°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,25 (2H, kvintett, J=7,2Hz), 2,63 (2H, t, J=7,3Hz), 4,37 (2H, t, J=7,1Hz), 5,05 (2H, s), 6,75-6,88 (3H, m), 7,23 (1H, t, J=8,2Hz), 7,31-7,47 (5H, m), 7,49 (1H, d, J=1,0Hz), 7,71 (1H, d, J=1,0 Hz).

IR (KBr): 3125, 3063, 3032, 2944, 2867, 1599, 1584, 1487, 1453, 1381, 1316, 1260, 1215, 1157, 1113, 1074, 1028 cm<sup>-1</sup>.

**(v) 3-[3-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-propil]-fenol**

32 ml metanolban képzett 0,937 g 1-[3-(3-benziloxifenil)-propil]-1H-1,2,3-triazol oldathoz 0,1 g 10%-os szénhordozós palládiumot adunk, majd hidrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 8 óráig élénken keverjük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, így 0,593 g cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 85-86°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,24 (2H, kvintett, J=7,1Hz), 2,60 (2H, t, J=7,5Hz), 4,38 (2H, t, J=7,1Hz), 6,68-6,79 (3H, m), 6,96 (1H, s), 7,16 (1H, t, J=8,1Hz), 7,54 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,73 (1H, d, J=1,0 Hz).

IR (KBr): 3129, 3077, 3054, 2949, 2863, 2722, 2614, 1599, 1588, 1483, 1458, 1362, 1337, 1281, 1221, 1157, 1121, 1080, 1038 cm<sup>-1</sup>.

**A12. referenciapélda**

**4-{4-[2-(2-Hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]-butil}-fenol**

**(i) 2-(1-{4-[4-(Benziloxi)-fenil]-butil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol**

5 14,29 g benzil-4-(4-jódbutil)-fenil-étert, 13,1 g 2-(2-hidroxietil)-imidazolt és 5,39 g kálium-karbonátot 390 ml DMF-ban elegyítünk és 60°C hőmérsékleten 16 óráig keverjük. Hűtés után az oldhatatlan anyagokat szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot etil-  
10 -acetátban feloldjuk, majd vízzel és telített sóoldattal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással (eluens: 19:1→9:1 arányú etil-acetát - metanol) tisztítjuk. A kifolyó anyagot etil-acetát - metanol elegyéből átkristályosítjuk, így 10,99 g cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 75-77°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,53-1,82 (4H, m), 2,58 (2H, t, J=7,1Hz), 2,78 (2H, t, J=5,5Hz), 3,81 (2H, t, J=6,9Hz), 4,03 (2H, t, J=5,5Hz), 5,04 (2H, s), 6,80 (1H, d, J=1,2Hz), 6,90 (2H, d, J=8,6Hz), 6,93 (1H, d, J=1,2Hz), 7,05 (2H, d, J=8,6Hz), 7,34-7,47 (5H, m).

IR (KBr) : 3144, 3032, 2934, 2859, 1611, 1582, 1514, 1495, 1456, 1431, 1381, 1298, 1273, 1244, 1175, 1150, 1121, 1109, 1051, 1026 cm<sup>-1</sup>.

**25 (ii) 4-{4-[2-(2-Hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]-butil}-fenol**

10,67 g 2-(1-{4-[4-(benziloxi)-fenil]-butil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol és 1,6 g 10%-os szénhordozós palládium alkalmazásával az A11. referenciapélda (v) lépésében ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 5,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 118-119°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,50-1,80 (4H, m), 2,55 (2H, t,  $J=7,0$  Hz), 2,79 (2H, t,  $J=5,8$ Hz), 3,82 (2H, t,  $J=7,0$ Hz), 3,97 (2H, t,  $J=5,8$ Hz), 3,85-4,40 (1H, br), 6,77 (2H, d,  $J=8,4$ Hz), 6,80 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,96 (2H, d,  $J=8,4$ Hz).

5 IR (KBr): 3600-2400, 1615, 1593, 1516, 1489, 1456, 1373, 1252, 1171, 1150, 1125, 1103, 1055  $\text{cm}^{-1}$ .

**A13. referenciapélda**

**(i) 2-(1-{3-[4-(Benziloxi)-fenil]-propil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol**

10 5,28 g benzil-4-(3-jódpropil)-fenil-éter, 5,05 g 2-(2-hidroxietyl)-imidazol és 2,07 g kálium-karbonát alkalmazásával az A12. referenciapélda (i) lépésében ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 2,78 g cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapunk.

15 Olvadáspont: 80-82°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,03 (2H, kvintett,  $J=7,4$ Hz), 2,58 (2H, t,  $J=7,4$ Hz), 2,74 (2H, t,  $J=5,6$ Hz), 3,82 (2H, t,  $J=7,4$ Hz), 4,01 (2H, t,  $J=5,6$ Hz), 5,05 (2H, s), 6,83 (1H, s), 6,92 (2H, d,  $J=8,6$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,07 (2H, d,  $J=8,6$ Hz), 7,32-7,47 (5H, m).

20 IR (KBr): 3500-3100, 3110, 3063, 3032, 2934, 2865, 1611, 1584, 1512, 1495, 1454, 1381, 1298, 1240, 1177, 1152, 1121, 1057, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .

**(ii) 4-{3-[2-(2-Hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-propil}-fenol**

25 2,53 g 2-(1-{3-[4-(benziloxi)-fenil]-propil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol és 0,38 g 10%-os szénhordozós palládium alkalmazásával az A1. referenciapélda (v) lépésében ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 1,85 g cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapunk.

30 Olvadáspont: 116-117°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,03 (2H, kvintett,  $J=7,3$ Hz), 2,55 (2H, t,  $J=7,3$ Hz), 2,75 (2H, t,  $J=6,2$ Hz), 3,83 (2H, t,

J=7,3Hz), 3,91 (2H, t, J=6,2Hz), 6,77 (2H, d, J=8,6Hz), 6,84 (1H, d, J=1,2Hz), 6,93 (1H, d, J=1,2Hz), 6,97 (2H, d, J=8,6Hz).

IR (KBr): 3500-3100, 3119, 2934, 2861, 1615, 1593, 1516, 1495, 1454, 1373, 1252, 1173, 1152, 1123, 1053  $\text{cm}^{-1}$ .

5 **A14. referenciapélda**

**3-{3-[2-(2-Hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-propil}-fenol**

(i) **2-(1-{3-[3-(Benziloxi)-fenil]-propil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol**

3,53 g benzil-3-(3-jódpropil)-fenil-éter, 1,45 g 2-(2-hidroxietyl)-imidazol és 0,48 g 65%-os olajos nátrium-hidrid alkalmazásával az A11. referenciapélda (v) lépésében ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 2,66 g cím szerinti vegyületet szintelen olajos termék formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,05 (2H, kvintett, J=7,3Hz), 2,61 (2H, t, J=7,5Hz), 2,73 (2H, t, J=5,5Hz), 3,81 (2H, t, J=7,3Hz), 4,02 (2H, t, J=5,5Hz), 5,06 (2H, s), 6,73-6,88 (3H, m), 6,82 (1H, d, J=1,2Hz), 6,95 (1H, d, J=1,2Hz), 7,23 (1H, t, J=8,2Hz), 7,31-7,48 (5H, m).

IR (tisztá): 3500-3100, 3067, 3034, 2938, 2867, 1599, 1584, 1524, 1491, 1453, 1381, 1316, 1260, 1155, 1119, 1053, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

(ii) **3-{3-[2-(2-Hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-propil}-fenol**

2,42 g 2-(1-{3-[3-(benziloxi)-fenil]-propil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol és 0,24 g 10%-os szénhordozós palládium alkalmazásával az A11. referenciapélda (v) lépésében ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 1,69 g cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 111-113°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,07 (2H, kvintett, J=6,9Hz), 2,55 (2H, t, J=7,3Hz), 2,73 (2H, t, J=5,9Hz), 3,80 (2H, t, J=7,1Hz), 4,00 (2H, t, J=5,9Hz), 6,55-6,76 (3H, m), 6,86 (1H, d, J=1,4Hz), 6,96 (1H, d, J=1,4Hz), 7,15 (1H, t, J=7,8Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3500-3100, 3046, 2940, 2865, 2712, 2604, 1599, 1588, 1528, 1483, 1456, 1372, 1279, 1250, 1155, 1123, 1057.

**A15. referenciapélda**

5 **3-{1-[4-(4-Hidroxifenil)-butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol**

**(i) 3-{1-[4-(4-Benziloxifenil)-butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol**

2,05 g benzil-4-(4-jódbutil)-fenil-éter, 1,0 g (2,3-  
10 -dihidroxipropil)-imidazol és 65%-os olajos nátrium-hidrid alkalmazásával az A11. referenciapélda (iv) lépésében ismertettel azonos eljárást hajtunk végre, így 1,23 g cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,52-1,83 (4H, m), 2,57 (2H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,78 (2H, d,  $J=5,2\text{Hz}$ ), 2,79 (1H, d,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 3,62 (1H, dd,  $J=4,8\text{Hz}$ , 11,2Hz), 3,74 (1H, dd,  $J=4,8\text{Hz}$ , 11,2Hz), 3,82 (2H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 4,12-4,23 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J=1,4\text{Hz}$ ), 6,90 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 6,91 (1H, d,  $J=1,4\text{Hz}$ ), 7,05 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,30-7,47 (5H, m).

20 IR (KBr) : 3500-3200, 3065, 3030, 2932, 2861, 1611, 1582, 1510, 1495, 1454, 1379, 1296, 1275, 1240, 1177, 1150, 1123, 1080, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

**(ii) 3-{1-[4-(4-Hidroxifenil)-butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol**

25 1,22 g 3-{1-[4-(4-benziloxifenil)-butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol és 0,18 g 10%-os szénhordozós palládium alkalmazásával az A11. referenciapélda (v) lépésében ismertettel azonos eljárást hajtunk végre, így 0,918 g cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapunk.

30  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,50-1,80 (4H, m), 2,55 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,75 (1H, d,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 2,76 (1H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 3,49 (1H, dd,  $J=5,4\text{Hz}$ , 11,6Hz), 3,62 (1H, dd,  $J=4,2\text{Hz}$ , 11,6Hz),

3,84 (2H, t, J=7,0Hz), 3,97-4,08 (1H, m), 6,75 (2H, d, J=8,6Hz),  
6,80 (1H, d, J=1,4Hz), 6,89 (1H, d, J=1,4Hz), 6,97 (2H, d,  
J=8,6Hz).

IR (KBr): 3500-3100, 3011, 2936, 2859, 1613, 1595, 1516,  
5 1489, 1456, 1372, 1360, 1252, 1171, 1150, 1125, 1101, 1030  
cm<sup>-1</sup>.

**A16. referenciapélda**

**(i) 3-{1-[3-(3-Benziloxifenil)-propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-  
-propándiol**

10 1,98 g 3-(3-jódpropil)-fenil-éter, 1,0 g 2-(2,3-dihidropropil)-  
-imidazol és 0,259 g 65%-os olajos nátrium-hidrid alkalmazásá-  
val az A11. referenciapélda (iv) lépésében ismertetettel azonos  
eljárást hajtunk végre, így 1,31 g cím szerinti vegyületet szín-  
telen olajos termék formájában kapunk.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05 (2H, kvintett, J=7,3Hz), 2,60 (2H,  
t, J=7,3Hz), 2,73 (1H, d, J=4,8Hz), 2,74 (1H, d, J=7,2Hz), 3,61  
(1H, dd, J=4,8Hz, 11,2Hz), 3,74 (1H, dd, J=4,8Hz, 11,2Hz),  
3,82 (2H, t, J=7,3Hz), 4,12-4,23 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,73-  
-6,88 (3H, m), 6,81 (1H, d, J=1,2Hz), 6,93 (1H, d, J=1,2Hz),  
20 7,23 (1H, t, J=8,4Hz), 7,31-7,48 5 (5H, m).

IR (tisztá): 3500-3200, 3063, 3032, 2934, 2865, 1599,  
1584, 1526, 1489, 1454, 1381, 1316, 1260, 1155, 1123, 1082,  
1028 cm<sup>-1</sup>.

**(ii) 3-{1-[3-(3-Hidroxifenil)-propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-  
-propándiol**

25 1,30 g 3-{1-[3-(3-benziloxifenil)-propil]-1H-imidazol-2-il}-  
-1,2-propándiol és 0,195 g 10%-os szénhordozós palládium al-  
kalmazásával az A11. referenciapélda (v) lépésében ismerte-  
tettel azonos eljárást hajtunk végre, így 0,979 g cím szerinti  
30 vegyületet színtelen olajos termék formájában kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,07 (2H, kvintett, J= 7,4Hz),  
2,58 (2H, t, J=7,3Hz), 2,72 (1H, d, J=6,8Hz), 2,72 (1H, d,

J=5,8Hz), 3,50 (1H, dd, J=5,4Hz, 11,4Hz), 3,61 (1H, d, J=4,2Hz, 11,4Hz), 3,85 (2H, t, J=7,3Hz), 3,98-4,10 (1H, m), 6,60-6,74 (3H, m), 6,86 (1H, d, J=1,4Hz), 6,92 (1H, d, J=1,4Hz), 7,14 (1H, t, J=7,8Hz).

5 IR (tisztá): 3500-3100, 3040, 2942, 2863, 1599, 1588, 1530, 1483, 1456, 1360, 1279, 1254, 1155, 1125, 1088, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

#### A17. referenciapélda

2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-4-[[4-(4-jódbutil)-fe-  
10 noxi]-metil]-1,3-oxazol  
(i) 4-[4-[2-(E)-[2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-  
-metoxifenil]-1-butanol

1,99 g 4-(4-hiroxifenil)-1-butanol 20 ml DMF-ban képzett oldatához jégűtés mellett 528 mg 60%-os olajos nátrium-  
15 -hidridet adunk, majd szobahőmérsékleten 30 percig keverjük.  
3,37 g (E)-4-Klórmetil-2-[2-(2,4-difluorfenil)-etenil]-oxazolt adunk hozzá jégűtés mellett, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Víz és 1 N sósav hozzáadása után a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson töményítjük, majd a maradékot etil-acetát - dietil-éter - hexán elegyből át-  
20 kristályosítjuk, így 3,71 g cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,5-1,7 (4H, m), 2,60 (2H, t, J=6,8Hz),  
25 3,66 (2H, t, J=6,0Hz), 5,02 (2H, s), 6,8-6,9 (1H, m), 6,89 (2H, d, J=8,4Hz), 6,98 (1H, d, J=17,0Hz), 7,11 (2H, d, J=8,4Hz), 7,5-7,6 (1H, m), 7,59 (1H, d, J=17,0Hz), 7,66 (1H, s).

IR (KBr): 1613, 1514, 1493, 1431, 1279, 1246, 1140, 968, 856  $\text{cm}^{-1}$ .



**(ii) 2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-4-[[4-(4-jódbutil)-fenoxi]-metil]-1,3-oxazol**

3,47 g 4-[4-[2-(E)-[2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxifenil]-1-butanol 50 ml THF-ban képzett oldatához  
 5 1,37 ml trietil-amint adunk, és 0,77 ml metánszulfonil-kloridot adunk hozzá jéghűtés mellett, majd szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Víz hozzáadása után a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert kidesztilláljuk és a mar-  
 10 radékhoz 100 ml acetont és 6,75 g nátrium-jodidot adunk, majd 40-50°C hőmérsékleten 2 óráig keverjük. A reakcióelegyet töményítjük és víz hozzáadása után az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot sorrendben vizes nátrium-tioszulfáttal és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd  
 15 csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot szűréssel összegyűjtjük, majd dietil-éter-hexán eleggyel mossuk, így 3,55 g cím szerinti vegyületet halványsárga színű por formájában kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 3,1-3,3  
 20 (2H, m), 5,02 (2H, s), 6,8-7,2 (6H, m), 7,5-7,75 (4H, m).

IR (KBr): 1615, 1514, 1493, 1431, 1279, 1246, 1140, 966, 856 cm<sup>-1</sup>.

**A18. referenciapélda**

**2-[(E)-2-(4-Brómfenil)-etenil]-4-[[4-(4-jódbutil)-fenoxi]-metil]-1,3-oxazol**

4,99 g 4-(4-hidroxifenil)-1-butanol és 7,43 g (E)-4-klórmetil-2-[2-(4-brómfenil)-etenil]-oxazol alkalmazásával az A17. referenciapélda (i) lépésében ismertetettel azonos reakciót hajtjuk végre, így 9,70 g 4-[4-[2-(E)-[2-(4-brómfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxifenil]-1-butanolt kapunk. 4,28 g keletkező vegyület alkalmazásával az A17. referenciapélda (ii) lépésében ismer-

tetettel azonos reakciót hajtunk végre, így 4,47 g cím szerinti vegyületet fehér színű por formájában kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,65-1,95 (4H, m), 2,58 (2H, t, J=7,2Hz), 3,20 (2H, t, J=6,8Hz), 5,02 (2H, s), 6,92 (1H, d, J=16,4Hz), 6,92 (2H, d, J=8,6Hz), 7,38 (2H, d, J=8,4Hz), 7,47 (1H, d, J=16,4Hz), 7,52 (2H, d, J=8,4Hz), 7,66 (1H, s).

### B1. referenciapélda

#### **[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(4-Metilfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-1,2,3-triazol**

10 174 mg 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-butil]-fenol 4 ml DMF-ban képzett oldatához jéghűtés mellett 35 mg 60%-os olajos nátrium-hidridet adunk, majd szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Jéghűtés mellett 206 mg (E)-4-klórmetil-2-[2-(4-metilfenil)-etenil]-oxazolt adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten  
15 2 óráig keverjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, és a maradékot szűréssel összegyűjtjük, majd vízzel mossuk. A keletkező anyagot THF és etil-acetát elegyében feloldjuk, vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot etil-acetát - hexán elegyből átkristályosítjuk, így 281 mg cím szerinti vegyületet szinte-  
20 len kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 154-155°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,5-1,7 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,60 (2H, t, J=7,5Hz), 4,39 (2H, t, J=7,0Hz), 5,01 (2H, s), 6,87 (2H, d, J=8,6Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,19 (2H, d, J=8,6Hz), 7,19 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,5-7,7 (4H, m).

IR (KBr): 1640, 1607, 1530, 1514, 1464, 1339, 1256, 1211, 1053, 974, 810 cm<sup>-1</sup>.

30 Az C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=72,44;	H%=6,32;	N%=13,52;
talált:	C%=72,36;	H%=6,49;	N%=13,70.

**B2. referenciapéllda**

**1-{4-[4-({2-[(E)-2-(4-Fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil]-butil}-1H-1,2,3-triazol**

Argongáz atmoszférában 218 mg 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-fenolt és 39 mg 65%-os olajos nátrium-hidridet 5 ml DMF-ban feloldunk. Jéghűtés és keverés mellett 250 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-(4-fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazolt adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten 3 óráig keverjük. Víz hozzáadása után a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot szilikagél oszlop-kromatográfiás eljárással történő kezeléssel (eluens: 24:1 arányú kloroform - etanol elegy) tisztítjuk, majd etil-acetátból átkristályosítjuk, így 368 mg cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 124-125°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62 (2H, kvintett, J=7,0Hz), 1,94 (2H, kvintett, J=7,5Hz), 2,61 (2H, t, J=7,5Hz), 4,40 (2H, t, J=7,0Hz), 5,01 (2H, s), 6,86 (1H, d, J=16,0Hz), 6,92 (2H, d, J=8,6Hz), 7,08 (2H, d, J=8,6Hz), 7,09 (2H, t, J=8,7Hz), 7,46-7,57 (4H, m), 7,66 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=1,0 Hz).

IR (KBr): 3420, 3160, 3120, 2940, 2924, 2865, 1644, 1599, 1584, 1532, 1512, 1466, 1435, 1400, 1337, 1302, 1248, 1229, 1211, 1177, 1161, 1113, 1076, 1049, 1030 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=68,88;	H%=5,55;	N%=13,39;
talált:	C%=68,70;	H%=5,55;	N%=13,49.

**B3. referenciapélda**

**1-{3-[3-({2-[(E)-2-(4-Fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil]-propil}-1H-1, 2, 3-triazol**

208 mg 3-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-propil]-fenol, 39 mg  
 5 65%-os olajos nátrium-hidrid és 250 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-  
 -(4-fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referen-  
 ciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 366  
 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 105-106°C.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,26 (2H, kvintett,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 2,64 (2H,  
 t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 4,39 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 5,03 (2H, s), 6,78-6,89 (3H,  
 m), 6,86 (1H, d,  $J=16,2\text{Hz}$ ), 7,09 (2H, t,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,25 (1H, t,  
 $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,51 (1H, d,  $J=16,2\text{Hz}$ ), 7,47-7,54 (3H, m), 7,68 (1H,  
 s), 7,72 (1H, s).

15 IR (KBr) : 3110, 3050, 2955, 2870, 1642, 1601, 1586, 1532,  
 1507, 1489, 1460, 1453, 1337, 1310, 1273, 1240, 1213, 1177,  
 1159, 1113, 1097, 1080, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

A  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$  összegképletű vegyületre számított tömeg-  
 arány elemzése:

számított:	C%=68,30;	H%=5,23;	N%=13,85;
talált:	C%=68,22;	H%=5,04;	N%=14,00.

20 **B4. referenciapélda**

**1-(4-{4-[(2-[(E)-2-[4-(Trifluormetil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-butil)-1H-1,2,3-triazol**

152 mg 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-butil]-fenol, 28 mg 65%-  
 25 -os olajos nátrium-hidrid és 212 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-[4-  
 -(trifluormetil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B1.  
 referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre,  
 így 291 g cím szerinti vegyületet kapunk.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,62 (2H, kvintett,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 1,94 (2H,  
 kvintett,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,61 (2H, t,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 4,40 (2H, t,  $J=7,4\text{Hz}$ ),  
 5,02 (2H, s), 6,92 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,02 (1H, d,  $J=16,6\text{Hz}$ ),

7,08 (2H, d, J=8,6Hz), 7,50 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=16,6Hz),  
7,64 (4H, s), 7,69 (1H, s), 7,71 (1H, s).

IR (KBr): 3120, 2936, 1615, 1584, 1512, 1464, 1414, 1327,  
1248, 1159, 1125, 1069  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5 A  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$  összegképletű vegyületre számított tömeg-  
arány elemzése:

számított: C%=64,10; H%=4,95; N%=11,96;

talált: C%=64,18; H%=5,12; N%=11,98.

### B5. referenciapélda

#### 1-(3-{4-[(2-{(E)-2-[4-(Trifluorometil)-fenil]-etenil}-1,3- -oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-propil)-1H-1,2,3-triazol

- 10 143 mg 4-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-propil]-fenol, 28 mg  
65%-os olajos nátrium-hidrid és 212 mg 4-(klórmetil)-2-{(E)-2-  
-[4-(trifluormetil)-fenil]-etenil}-1,3-oxazol alkalmazásával a  
B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk  
végre, így 232 g cím szerinti vegyületet kapunk.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,24 (2H, kvintett, J=7,2Hz), 2,61 (2H,  
t, J=7,3Hz), 4,39 (2H, t, J=7,2Hz), 5,03 (2H, s), 6,94 (2H, d,  
J=8,4Hz), 7,02 (1H, d, J=16,4Hz), 7,11 (2H, d, J=8,4Hz), 7,52  
(1H, s), 7,56 (1H, d, J=16,4Hz), 7,64 (4H, s), 7,69 (1H, s), 7,72  
(1H, s).

- 20 IR (KBr): 3129, 3100, 2934, 1613, 1584, 1547, 1510, 1449,  
1416, 1337, 1329, 1291, 1238, 1179, 1140, 1109, 1071, 1009  
 $\text{cm}^{-1}$ .

A  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$  összegképletű vegyületre számított tömeg-  
arány elemzése:

számított: C%=63,43; H%=4,66; N%=12,33;

talált: C%=63,21; H%=4,73; N%=12,26.

**B6. referenciapélda**

**1-(3-{3-[(2-[(E)-2-[4-(Trifluorometil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-propil)-1H-1,2,3-triazol**

123 mg 3-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-propil]-fenol, 24 mg  
 5 65%-os olajos nátrium-hidrid és 183 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-  
 -[4-(trifluormetil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a  
 B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk  
 végre, így 248 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 115-116°C.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,26 (2H, kvintett,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 2,64 (2H,  
 t,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 4,39 (2H, t,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 5,04 (2H, s), 6,77-6,91 (3H,  
 m), 7,01 (1H, d,  $J=16,6\text{Hz}$ ), 7,25 (1H, t,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 7,52 (1H, s),  
 7,56 (1H, d,  $J=16,6\text{Hz}$ ), 7,64 (4H, s), 7,71 (2H, s).

15 IR (KBr): 3140, 3050, 2940, 2860, 1610, 1599, 1586, 1487,  
 1451, 1415, 1327, 1262, 1169, 1125, 1113, 1069, 1017  $\text{cm}^{-1}$ .

A  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$  összegképletű vegyületre számított tömeg-  
 arány elemzése:

számított:	C%=63,43;	H%=4,66;	N%=12,33;
talált:	C%=63,36;	H%=4,73;	N%=12,26.

**B7. referenciapélda**

**1-{4-[4-[(2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-  
 20 -il)-metoxi]-fenil]-butil]-1H-1,2,3-triazol**

152 mg 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-butil]-fenol, 28 mg 65%-  
 -os olajos nátrium-hidrid és 188 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-[2,4-  
 -(difluor-fenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referen-  
 ciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 254  
 25 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 115-117°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,62 (2H, kvintett,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 1,94 (2H,  
 kvintett,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,60 (2H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 4,39 (2H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ),  
 5,01 (2H, s), 6,81-6,98 (2H, m), 6,91 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 6,98

(1H, d, J=16,2Hz), 7,07 (2H, d, J=8,6Hz), 7,47-7,53 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=16,2Hz), 7,67 (1H, s), 7,70 (1H, s).

IR (KBr): 3133, 2932, 2863, 1644, 1615, 1590, 1532, 1514, 1493, 1468, 1431, 1345, 1298, 1279, 1246, 1215, 1179, 1140, 1086, 1049, 1032 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=66,05;	H%=5,08;	N%=12,84;
talált:	C%=66,03;	H%=5,00;	N%=13,03.

### B8. referenciapélda

10 **1-{3-[3-({2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il}-metoxi)-fenil]-propil}-1H-1,2,3-triazol**

143 mg 3-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-propil]-fenol, 28 mg 65%-os olajos nátrium-hidrid és 188 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-[2,4-(difluor-fenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 257 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 89-90°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,26 (2H, kvintett, J=7,3Hz), 2,64 (2H, t, J=7,4Hz), 4,39 (2H, t, J=7,1Hz), 5,03 (2H, s), 6,77-6,98 (5H, m), 6,98 (1H, d, J=16,8Hz), 7,24 (1H, t, J=7,6Hz), 7,47-7,60 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=16,8Hz), 7,68 (1H, s), 7,71 (1H, s).

IR (KBr): 3127, 3071, 2934, 2868, 1644, 1615, 1599, 1534, 1495, 1453, 1433, 1354, 1273, 1215, 1159, 1142, 1090, 1028 cm<sup>-1</sup>.

25 A C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=65,39;	H%=4,77;	N%=13,26;
talált:	C%=65,32;	H%=4,56;	N%=13,34.

**B9. referenciapélda****[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,6-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-1,2,3-triazol**

217 mg 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-butil]-fenol 4 ml  
 5 DMF-ban képzett oldatához jégűtés mellett 41 mg 65%-os  
 olajos nátrium-hidridet adunk. Szobahőmérsékleten 30 percig  
 történő keverés után jégűtés mellett 281 mg 4-(klórmetil)-2-  
 -[(E)-2-(2,6-difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol adunk hozzá, majd  
 szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Vízet adunk  
 10 hozzá jégűtés mellett, és a maradékot szűréssel össze-  
 gyűjtjük, vízzel mossuk, majd THF és etil-acetát elegyében fel-  
 oldjuk. Az oldatot vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szul-  
 fátan szárítjuk, majd csökkentett nyomáson töményítjük. A ma-  
 radékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 348  
 15 mg cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában ka-  
 punk.

<sup>1</sup>H-NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,5-1,7 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m),  
 2,60 (2H, t, J=7,4Hz), 4,39 (2H, t, J=7,2Hz), 5,02 (2H, s), 6,92  
 (2H, d, J=8,8Hz), 6,94 (1H, d, J=17,4Hz), 6,85-7,35 (3H, m),  
 20 7,07 (2H, d, J=8,8Hz), 7,61 (1H, d, J=17,4Hz), 7,45-7,7 (3H,  
 m).

IR (KBr): 1620, 1586, 1514, 1464, 1244, 1024, 999, 968,  
 783 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> összegképletű vegyületre számított tömeg-  
 25 arány elemzése:

számított: C%=66,05; H%=5,08; N%=12,84;

talált: C%=65,83; H%=5,06; N%=12,93.

**B10. referenciapélda****2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(4-Metilfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

260 mg 4-[4-[2-(2-hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-butil]-fenol  
 30 és 257 mg (E)-4-klórmetil-2-[2-(4-metilfenil)-etenil]-oxazol al-



kalmazásával a B1. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 331 mg cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 108-109°C.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,5-1,8 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,58 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,79 (2H, t,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 3,82 (2H, t,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 4,03 (2H, t,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 5,01 (2H, s), 6,8-6,85 (2H, m), 6,89 (1H, d,  $J=16,6\text{Hz}$ ), 6,92 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,07 (2H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,19 (2H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,43 (2H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,51 (1H, d,  $J=16,6\text{Hz}$ ), 7,64 (1H, s).

IR (KBr): 1510, 1240, 1055, 806  $\text{cm}^{-1}$ .

A  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$  összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=73,50;	H%=6,83;	N%=9,18;
talált:	C%=73,36;	H%=6,66;	N%=9,12.

### B11. referenciapélda

15 **2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(3-Metilfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

260 mg 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]-butil]-fenol és 257 mg (E)-4-klórmethyl-2-[2-(3-metilfenil)-etenil]-oxazol alkalmazásával a B1. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 290 mg cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 109-111°C.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,55-1,8 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,58 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,78 (2H, t,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 3,82 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 4,03 (2H, t,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 5,01 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J=1,4\text{Hz}$ ), 6,92 (1H, d,  $J=16,6\text{Hz}$ ), 6,92 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 6,93 (1H, d,  $J=1,4\text{Hz}$ ), 7,07 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,4 (3H, m), 7,51 (1H, d,  $J=16,6\text{Hz}$ ), 7,65 (1H, s).

IR (KBr): 1514, 1460, 1250, 1051, 976, 828, 789  $\text{cm}^{-1}$ .

A  $C_{28}H_{31}N_3O_3 \cdot 0,2H_2O$  összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C%=72,92; H%=6,86; N%=9,11;

talált: C%=72,71; H%=6,74; N%=8,97.

**B12. referenciapélda**

5 **2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2-Metilfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

153 mg 4-[4-[2-(2-hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-butil]-fenol és 151 mg (E)-4-klórmetil-2-[2-(2-metilfenil)-etenil]-oxazol alkalmazásával a B1. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 167 mg cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 91-93°C (etil-acetát - hexán).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,5-1,8 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,59 (2H, t, J=7,0Hz), 2,79 (2H, t, J=5,6Hz), 3,82 (2H, t, J=7,0Hz), 4,03 (2H, t, J=5,6Hz), 5,02 (2H, s), 6,8-6,9 (3H, m), 6,92 (2H, d, J=8,6Hz), 7,07 (2H, d, J=8,6Hz), 7,2-7,3 (3H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=16,2Hz).

IR (KBr): 1508, 1464, 1231, 1061, 1009, 862, 752  $cm^{-1}$ .

A  $C_{28}H_{31}N_3O_3 \cdot 0,2H_2O$  összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C%=72,92; H%=6,86; N%=9,11;

talált: C%=72,98; H%=6,70; N%=9,23.

20 **B13. referenciapélda**

**2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(4-Etilfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

25 260 mg [4-[2-(2-hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-butil]-fenol 4 ml DMF-ban képzett oldatához jégűtés mellett 44 mg 60%-os olajos nátrium-hidridet adunk. Szobahőmérsékleten 30 percig történő keverés után jégűtés mellett 272 mg (E)-4-klórmetil-2-[2-(4-etylfenil)-etenil]-oxazol adunk hozzá. Szobahőmérsékleten egy éjszakán át történő keverés után jégűtés mellett vi-

zet adunk hozzá. A maradékot szűréssel összegyűjtjük és vízzel mossuk. A maradékot etil-acetátban feloldjuk, és az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot etil-acetát - hexán elegyből átkristályosítjuk, így 297 mg cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 94-95°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (3H, t, J=7,4Hz), 1,5-1,85 (4H, m), 2,59 (2H, t, J=7,0Hz), 2,67 (2H, q, J=7,4Hz), 2,79 (2H, t, J=5,4Hz), 3,82 (2H, t, J=7,0Hz), 4,04 (2H, t, J=5,4), 5,01 (2H, s), 6,8-7,0 (3H, m), 6,92 (2H, d, J=8,4Hz), 7,07 (2H, d, J=8,4Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=17,2Hz), 7,65 (1H, s).

IR (KBr): 1508, 1462, 1231, 1181, 1061, 1007, 864, 833 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=73,86;	H%=7,05;	N%=8,91;
talált:	C%=73,73;	H%=6,79;	N%=8,76.

#### B14. referenciapélda

**2-(1-{4-[4-({2-[(E)-2-(4-Fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il}-metoxi)-fenil]-butil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol**

391 mg 4-[4-[2-(2-hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-butil]-fenol, 60 mg 65%-os olajos nátrium-hidrid és 375 mg (E)-4-klórmetil-2-[2-(2-fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 583 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 130-132°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,56-1,84 (4H, m), 2,10-2,90 (1H, br), 2,58 (2H, t, J=7,1Hz), 2,78 (2H, t, J=5,5Hz), 3,82 (2H, t, J=7,1Hz), 4,03 (2H, t, J=5,5Hz), 5,01 (2H, s), 6,80-6,94 (5H, m), 7,04-7,13 (4H, m), 7,46-7,55 (3H, m), 7,65 (1H, s).

IR (KBr): 3150, 3113, 3048, 2936, 2861, 1642, 1599, 1582, 1532, 1512, 1464, 1422, 1399, 1375, 1337, 1302, 1277, 1246, 1229, 1209, 1177, 1159, 1148, 1105, 1051, 1001  $\text{cm}^{-1}$ .

A  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$  összegképletű vegyületre számított tömegarány

5 elemzése:

számított: C%=70,26; H%=6,11; N%=9,10;

talált: C%=70,15; H%=6,06; N%=9,35.

### B15. referenciapélda

#### 2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(4-Klórphenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol

130 mg 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]-butil]-fenol 4  
 10 ml DMF-ban képzett oldatához jégűtés mellett 22 mg 60%-os  
 olajos nátrium-hidridet adunk. Szobahőmérsékleten 30 percig  
 történő keverés után jégűtés mellett 140 mg (E)-4-klórmetil-2-  
 -[2-(4-fluorfenil)-etenil]-oxazolt adunk hozzá. 0°C hőmérsék-  
 leten 1 óráig történő keverés után és szobahőmérsékleten egy  
 15 éjszakán át történő keverés után jégűtés mellett vizet adunk  
 hozzá. A maradékot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk,  
 majd THF és etil-acetát elegyében feloldjuk. A keletkező oldatot  
 magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson tö-  
 ményítjük. A maradékot metanol - etil-acetát - dietil-éter ele-  
 20 gyéből átkristályosítjuk, így 168 mg cím szerinti vegyületet  
 színtelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 127-128°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,5-1,8 (4H, m), 2,58 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ),  
 2,78 (2H, t,  $J=5,4\text{Hz}$ ), 3,82 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 4,03 (2H, t,  
 25  $J=5,4\text{Hz}$ ), 5,01 (2H, s), 6,8-7,0 (5H, m), 7,07 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ),  
 7,35 (2H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 7,46 (2H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 7,4-7,55 (1H, m),  
 7,66 (1H, s).

IR (KBr): 1514, 1474, 1341, 1264, 1246, 1076, 966, 814  
 $\text{cm}^{-1}$ .

A  $C_{27}H_{28}ClN_3O_3$  összegképletű vegyületre számított tömeg-  
arány elemzése:

számított:	C%=67,85;	H%=5,90;	N%=8,79;
talált:	C%=67,85;	H%=5,72;	N%=9,09.

**B16. referenciapélda**

**2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(4-Brómfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-  
5 -metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

449 mg 2-(1H-imidazol-2-il)-etanol 10 ml DMF-ban képzett  
oldatához jégűtés mellett 176 mg 60%-os olajos nátrium-  
-hidridet adunk. 30 percig szobahőmérsékleten történő keverés  
után jégűtés mellett 2,15 g 4-[[4-(4-jódbutil)-fenoxi]-metil]-2-  
10 -[(E)-2-(4-brómfenil)-etenil]-1,3-oxazol adunk hozzá. Szoba-  
hőmérsékleten egy éjszakán át történő keverés után, jégűtés  
mellett vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet etil-acetát és THF  
elegyével extraháljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd  
csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot etil-ace-  
15 tát - hexán elegyből átkristályosítjuk, így 2,09 g cím szerinti  
vegyületet halványsárga színű kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 149-150°C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,55-1,8 (4H, m), 2,58 (2H, t,  $J=7,0$ Hz),  
2,78 (2H, t,  $J=5,6$ Hz), 3,82 (2H, t,  $J=7,0$ Hz), 4,03 (2H, t,  
20  $J=5,6$ Hz), 5,01 (2H, s), 6,91 (2H, d,  $J=8,8$ Hz), 6,92 (1H, d,  
 $J=16,3$ Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,07 (2H, d,  $J=8,8$ Hz), 7,38 (2H, d,  
 $J=8,6$ Hz), 7,47 (1H, d,  $J=16,3$ Hz), 7,52 (2H, d,  $J=8,6$ Hz), 7,66  
(1H, s).

IR (KBr) : 1514, 1487, 1254, 1055, 972, 826, 814  $cm^{-1}$ .

25 A  $C_{27}H_{28}BrN_3O_3$  összegképletű vegyületre számított tömeg-  
arány elemzése:

számított:	C%=62,07;	H%=5,40;	N%=8,04;
talált:	C%=61,82;	H%=5,26;	N%=7,90.

**B17. referenciapélda**

**2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-Trifluormetilfenil)-etenil]-oxazol-4-il]-metoxifenil]-butil-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

Argongáz atmoszférában, 0°C hőmérsékleten 4 ml DMF-t  
 5 adunk 40,6 mg 65%-os nátrium-hidridhez és 260 mg 4-[4-[2-(2-  
 -hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]-butil]-fenolhoz. Szobahőmérsék-  
 leten 30 percig történő keverés után 0°C hőmérsékleten 316 mg  
 [2-[(E)-2-(4-trifluormetil-fenil)-etenil]-oxazol-4-il]-metilén-klo-  
 ridot adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten 15 óráig keverjük.  
 10 Vizet adunk a reakcióelegyhez, és a kiváló kristályokat szűrés-  
 sel összegyűjtjük, vízzel és izopropil-éterrel mossuk, és ace-  
 ton - hexán elegyéből átkristályosítjuk, így 393 mg cím szerinti  
 vegyületet halványsárga színű tűk formájában kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,56-1,74 (4H, m), 2,59 (2H, t, J=6,6  
 15 Hz), 2,78 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,82 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,03 (2H, t,  
 J=5,4 Hz), 5,02 (2H, d, J=1,2 Hz), 6,81 (1H, d, J=1,6 Hz), 6,90-  
 -6,95 (4H, m), 7,02 (2H, d, J=16,2 Hz), 7,52-7,69 (6H, m).

IR (KBr) : 1512, 1323, 1244, 1175, 1132, 1113, 1067, 1055  
 cm<sup>-1</sup>.

20 **B18. referenciapélda**

**2-[1-[3-[4-[2-[(E)-2-(4-Trifluormetilfenil)-etenil]oxazol-4-  
 -il]-metoxifenil]-propil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

40,6 mg 65 %-os nátrium-hidrid, 246 mg 4-[3-[2-(hid-  
 roxietil)-1H-imidazol-1-il]-propil]-fenol és 316 mg [2-[(E)-2-(4-  
 25 -trifluormetilfenil)-etenil]-oxazol-4-il]-metilklorid alkalmazásával  
 a B17. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk  
 végre, így 330 mg cím szerinti vegyületet színtelen tűk formájá-  
 ban kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,01-2,08 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=7,8  
 30 Hz), 2,74 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,83 (2H, t, J=7,4 Hz), 4,03 (2H, t,  
 J=5,8 Hz), 5,03 (2H, s), 6,84 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,96-7,12 (6H,  
 m), 7,52-7,70 (6H, m).

IR (KBr): 1512, 1327, 1246, 1173, 1125, 1069, 1017, 826  $\text{cm}^{-1}$ .

**B19. referenciapélda**

**2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

260 mg 4-[4-[2-(2-hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-butil]-fenol 4 ml DMF-ban képzett oldatához jégűtés mellett 44 mg 60%-os olajos nátrium-hidridet adunk. Szobahőmérsékleten 30 percig történő keverés után, jégűtés mellett 281 mg (E)-4-klórmetyl-2-[2-(2,4-difluorfenil)-etenil]-oxazolt adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 3 napig történő keverés után jégűtés mellett vizet adunk hozzá. A maradékot szűréssel összegűjtjük, majd vízzel mossuk. A maradékot etil-acetát és THF elegyében feloldjuk, és az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot etil-acetát - hexán elegyéből átkristályosítjuk, így 275 mg cím szerinti vegyűletet halványársárga színű kristályok formájában kapunk.

Olvasáspont: 93-95°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,55-1,85 (4H, m), 2,58 (2H, t,  $J=7,0$  Hz), 2,78 (2H, t,  $J=5,4\text{Hz}$ ), 3,82 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 4,03 (2H, t,  $J=5,4\text{Hz}$ ), 5,01 (2H, s), 6,8-7,0 (6H, m), 6,98 (1H, d,  $J=16,3\text{Hz}$ ), 7,07 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,5-7,6 (1H, m), 7,59 (1H, d,  $J=16,3\text{Hz}$ ), 7,67 (1H, s).

IR (KBr): 1611, 1508, 1277, 1231, 1140, 1103, 1063, 970, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

A  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$  összegképletű vegyűletre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=67,38;	H%=5,70;	N%=8,73;
talált:	C%=67,24;	H%=5,74;	N%=8,55.

**B20. referenciapélda****2-[1-[3-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-propil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

246 mg 4-[4-[2-(2-hidroxietyl)-1H-imidazol-1-il]-propil]-fenol  
5 4 ml DMF-ban képzett oldatához jégűtés mellett 44 mg 60%-os  
olajos nátrium-hidridet adunk. Szobahűmérsékleten 30 percig  
történő keverés után jégűtés mellett 281 mg (E)-4-klórmetyl-2-  
-[2-(2,4-difluorfenil)-etenil]-oxazol adunk hozzá. Szobahűmér-  
sékleten egy éjszakán át történő keverés után jégűtés mellett  
10 vizet adunk hozzá. A maradékot szűréssel összegűjtjük, majd  
vízzel mossuk. A maradékot etil-acetátban feloldjuk, és az ol-  
datot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomá-  
son töményítjük. A maradékot etil-acetát - dietil-éter - hexán  
elegyből átkristályosítjuk, így 272 mg cím szerinti vegyűletet  
15 szűntelen kristályok formájában kapunk.

Olvaspont: 94-96°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,95-2,15 (2H, m), 2,5-2,65 (2H, m),  
2,65-2,8 (2H, m), 3,75-3,9 (2H, m), 3,95-4,1 (2H, m), 5,02 (2H,  
s), 6,8-7,15 (9H, m), 7,45-7,7 (3H, m).

20 IR (KBr) : 1609, 1512, 1277, 1231, 1140, 1061, 1020, 974,  
860 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> • 0,4H<sub>2</sub>O összegképletű vegyűletre számított  
tűmegarány elemzése:

számított: C%=66,06; H%=5,50; N%=8,89;

talált: C%=66,13; H%=5,38; N%=8,55.

**B21. referenciapélda**

25 **2-[1-[3-[4-[[2-[(E)-2-(2,6-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-propil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol**

260 mg 2-(2-hidroxietyl)-1-[4-(4-hidroxietyl)-butil]-imidazol,  
41 mg 60%-os nátrium-hidrid és 281 mg (E)-4-klórmetyl-2-[2-  
-(2,6-difluorfenil)-etenil]-oxazol alkalmazásával a B19. referen-  
30 ciapéldában ismertetettel azonos eljűrást hajtunk végre, így 395



mg cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 106-107°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,5-1,8 (4H, m), 2,58 (2H, t, J=7,0Hz),  
5 2,78 (2H, t, J=5,6Hz), 3,82 (2H, t, J=7,0Hz), 4,03 (2H, t,  
J=5,6Hz), 5,02 (2H, s), 6,8-7,0 (6H, m), 7,07 (2H, d, J=8,4Hz),  
7,2-7,35 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=16,8Hz), 7,68 (1H, s).

IR (KBr): 1618, 1516, 1472, 1456, 1246, 1065, 1001, 974,  
789 cm<sup>-1</sup>.

10 A C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> összegképletű vegyületre számított tömeg-  
arány elemzése:

számított:	C%=67,63;	H%=5,68;	N%=8,76;
talált:	C%=67,78;	H%=5,57;	N%=9,01.

## B22. referenciapélda

### 3-(1-{4-[4-({2-[(E)-2-(3-Metilfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il}- -metoxi)-fenil]-butil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol

15 154 mg 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)-butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-  
-propándiol, 21 mg 65%-os olajos nátrium-hidrid és 131 mg 4-  
-(klórmetil)-2-[(E)-2-(3-metilfenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást  
hajtunk végre, így 156 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

20 Olvadáspont. 102-104°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,52-1,82 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,59  
(2H, t, J=7,0Hz), 2,77 (1H, d, J=5,0Hz), 2,78 (1H, d, J=6,8Hz),  
3,64 (1H, dd, J=4,8Hz, 11,2Hz), 3,76 (1H, dd, J=4,2Hz,  
11,2Hz), 3,82 (2H, t, J=7,0Hz), 4,12-4,24 (1H, m), 5,02 (2H, s),  
25 6,80 (1H, d, J=1,4Hz), 6,92 (1H, d, J=1,4 Hz), 6,93 (1H, d,  
J=16,2Hz), 6,93 (1H, d, J=8,8Hz), 7,08 (2H, d, J=8,8Hz), 7,13-  
-7,39 (4H, m), 7,52 (1H, d, J=16,2Hz), 7,66 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3112, 3029, 2934, 2865, 1645, 1609,  
1584, 1510, 1491, 1462, 1379, 1350, 1242, 1177, 1150, 1123,  
30 1100, 1026 cm<sup>-1</sup>.

A  $C_{29}H_{33}N_3O_4 \cdot 0,5H_2O$ : összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=70,14;	H%=6,90;	N%=8,46;
talált:	C%=70,39;	H%=6,63;	N%=8,51.

**B23. referenciapélda**

5 **3-(1-{4-[4-({2-[(E)-2-(4-Fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il}-metoxi)-fenil]-butil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol**

291 mg 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)-butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol, 39 mg 65%-os olajos nátrium-hidrid és 250 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-(4-fluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást  
10 hajtunk végre, így 347 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 114-116°C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,52-1,83 (4H, m), 2,59 (2H, t,  $J=7,2Hz$ ), 2,76 (1H, d,  $J=5,2Hz$ ), 2,77 (1H, d,  $J=7,0Hz$ ), 3,64 (1H, dd,  $J=4,8Hz, 11,4Hz$ ), 3,76 (1H, dd,  $J=4,2Hz, 11,4Hz$ ),  
15 3,82 (2H, t,  $J=6,8Hz$ ), 4,12-4,24 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J=1,4Hz$ ), 6,86 (1H, d,  $J=16,8Hz$ ), 6,92 (1H, d,  $J=1,4Hz$ ), 6,93 (2H, d,  $J=8,8Hz$ ), 7,07 (2H, d,  $J=8,8Hz$ ), 7,09 (2H, d,  $J=8,7Hz$ ), 7,46-7,56 (3H, m), 7,66 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3152, 3104, 3044, 2940, 2865, 1644,  
20 1599, 1584, 1532, 1512, 1495, 1462, 1422, 1400, 1339, 1300, 1246, 1177, 1159, 1098, 1047  $cm^{-1}$ .

A  $C_{28}H_{30}N_3O_4F$  összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=68,42;	H%=6,15;	N%=8,55;
talált:	C%=68,16;	H%=5,98;	N%=8,46.

**B24. referenciapélda**

**3-[1-(4-{4-[(2-{{E)-2-[4-(Trifluorometil)-fenil]-etenil}-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-butil)-1H-imidazol-2-il]-1,2-propándiol**

5 204 mg 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)-butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol, 28 mg 65%-os olajos nátrium-hidrid és 212 mg 4-(klórmetil)-2-{{E)-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-etenil}-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 285 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 142-143°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,53-1,82 (4H, m), 2,59 (2H, t, J=7,1Hz), 2,76 (1H, d, J=5,0Hz), 2,77 (1H, d, J=7,0Hz), 3,64 (1H, dd, J=4,8Hz, 11,4Hz), 3,76 (1H, dd, J=4,2Hz, 11,4Hz),  
15 3,83 (2H, t, J=6,8Hz), 4,12-4,24 (1H, m), 5,02 (2H, s), 6,81 (1H, d, J=1,4Hz), 6,92 (1H, d, J=1,4Hz), 6,93 (2H, d, J=8,8Hz), 6,95 (1H, d, J=16,4Hz), 7,08 (2H, d, J=8,8Hz), 7,56 (1H, d, J=16,4Hz), 7,64 (4H, s), 7,70 (1H, s).

IR (KBr) : 3500-3200, 3148, 3071, 2936, 2867, 1642, 1615,  
20 1582, 1510, 1491, 1466, 1416, 1397, 1323, 1246, 1173, 1138, 1117, 1067, 1046, 1017 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub> összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=64,32;	H%=5,58;	N%=7,76;
talált:	C%=64,26;	H%=5,70;	N%=7,62.

**B25. referenciapélda**

25 **3-[1-(3-{3-[(2-{{E)-2-[4-(Trifluormetil)-fenil]-etenil}-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-propil)-1H-imidazol-2-il]-1,2-propándiol**

194 mg 3-{1-[3-(3-hidroxifenil)-propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol, 28 mg 65%-os olajos nátrium-hidrid és 212 mg 4-(klórmetil)-2-{{E)-2-[4-(trifluormetil)-fenil]-etenil}-1,3-oxazol al-

30

kalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 255 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 102-104°C.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,08 (2H, kvintett,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,62 (2H, t,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 2,72 (1H, d,  $J=4,8\text{Hz}$ ), 2,73 (1H, d,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 3,63 (1H, dd,  $J=4,8\text{Hz}$ ,  $11,4\text{Hz}$ ), 3,74 (1H, dd,  $J=4,2\text{Hz}$ ,  $11,4\text{Hz}$ ), 3,83 (2H, t,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 4,13-4,24 (1H, m), 5,03 (2H, s), 6,77-6,91 (3H, m), 6,84 (1H, d,  $J=1,4\text{Hz}$ ), 6,94 (1H, d,  $J=1,4\text{Hz}$ ), 7,02 (1H, d,  $J=16,4\text{Hz}$ ), 7,25 (1H, t,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,57 (1H, d,  $J=16,4\text{Hz}$ ), 7,64 (4H, s), 7,71 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3108, 3056, 2932, 2867, 1613, 1599, 1586, 1534, 1489, 1451, 1416, 1325, 1260, 1167, 1125, 1069, 1030, 1017  $\text{cm}^{-1}$ .

15 A  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3$  összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=63,75;	H%=5,35;	N%=7,97;
talált:	C%=63,60;	H%=5,32;	N%=7,88.

### B26. referenciapélda

3-(1-{4-[4-({2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il}-metoxi)-fenil]-butil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propán-  
20 diol

204 mg 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)-butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol, 28 mg 65%-os olajos nátrium-hidrid és 188 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-(2,4-difluor-fenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 223 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 126-128°C.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,52-1,81 (4H, m), 2,58 (2H, t,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 2,77 (2H, d,  $J=5,4\text{Hz}$ ), 3,63 (1H, dd,  $J=4,8\text{Hz}$ ,  $11,4\text{Hz}$ ), 3,75 (1H, dd,  $J=4,2\text{Hz}$ ,  $11,4\text{Hz}$ ), 3,82 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 4,10-4,24 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,76-7,02 (7H, m), 7,07 (2H, d,

J=8,6Hz), 7,48-7,51 (1H, m), 7,59 (1H, d, J=16,6Hz), 7,67 (1H, s).

IR (KBr) : 3500-3200, 3106, 3073, 3032, 2934, 2865, 1644, 1613, 1593, 1532, 1512, 1495, 1462, 1431, 1354, 1298, 1275, 5 1244, 1177, 1142, 1090, 1028 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C%=66,00; H%=5,74; N%=8,25;

talált: C%=65,89; H%=5,94; N%=8,37.

### B27. referenciapélda

10 **3-(1-{3-[3-({2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il}-metoxi)-fenil]-propil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propán-diol**

203 mg 3-{1-[3-(3-hidroxifenil)-propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol, 29 mg 65%-os olajos nátrium-hidrid és 197 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-(2,4-difluor-fenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 220 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 92-94°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,08 (2H, kvintett, J=7,2Hz), 2,62 (2H, t, J=7,3Hz), 2,73 (1H, d, J=8,0Hz), 2,74 (1H, d, J=7,0Hz), 3,63 20 (1H, dd, J=4,8Hz, 11,2Hz), 3,74 (1H, dd, J=4,2Hz, 11,2 Hz), 3,83 (2H, t, J=7,4Hz), 4,14-4,24 (1H, m), 5,02 (2H, s), 6,76-6,98 (5H, m), 6,84 (1H, d, J=1,4Hz), 6,93 (1H, d, J=1,4Hz), 6,98 (1H, d, J=16,4Hz), 7,25 (1H, t, J=7,9Hz), 7,48-7,61 (1H, m), 7,60 (1H, d, J=16,4Hz), 7,69 (1H, s).

25 IR (KBr): 3500-3200, 3106, 3067, 3042, 2938, 2872, 1644, 1613, 1599, 1534, 1495, 1453, 1431, 1379, 1354, 1275, 1155, 1142, 1123, 1090, 1028 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C%=65,44; H%=5,49; N%=8,48;

talált: C%=65,39; H%=5,32; N%=8,62.

**B28. referenciapélda**

**3-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,6-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1,2-propándiol**

5 142 mg 3-{1-[3-(3-hidroxifenil)-propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propándiol, 40 mg 60%-os olajos nátrium-hidrid és 495 mg 4-(klórmetil)-2-[(E)-2-(2,6-difluor-fenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B2. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 395 mg cím szerinti vegyületet szintelen  
10 kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 123-125°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,5-1,8 (4H, m), 2,59 (2H, t, J=7,0), 2,7-2,8 (2H, m), 3,6-3,75 (2H, m), 3,83 (2H, t, J=7,0Hz), 4,1-4,25 (1H, m), 5,03 (2H, s), 6,8-7,0 (4H, m), 6,92 (2H, d, J=8,6Hz), 7,07 (2H, d, J=8,6Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,29 (1H, d, J=16,8Hz), 7,61 (1H, d, J=16,8Hz), 7,69 (1H, s).  
15

IR (KBr) : 1620, 1508, 1458, 1236, 1051, 1001, 789 cm<sup>-1</sup>.

A C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C%=66,00; H%=5,74; N%=8,25;

talált: C%=65,71; H%=5,78; N%=8,09.

20 **B29. referenciapélda**

**(2R)-3-[[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1,2-propándiol**

127 mg (2R)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol 4 ml  
25 DMF-ban képzett oldatához jéghűtés mellett 37 mg 60%-os olajos nátrium-hidridet adunk. Szobahőmérsékleten 30 percig történő keverés után jéghűtés mellett 485 mg 4-[[4-(4-jódbutil)-fenoxi]-metil]-2-[(E)-2-(2,4-difluor-fenil)-etenil]-1,3-oxazol adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 3 óráig történő ke-

verés után jégűtés mellett vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet THF és etil-acetát elegyével extraháljuk, vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson töményítjük. A maradékot szilikagél oszlopkromatográfias eljárással történő kezeléssel (eluens: 10:1 arányú etil-acetát - metanol) tisztítjuk, és etil-acetát - hexán elegyből átkristályosítjuk, így 262 mg cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

Olvadáspont: 104-106°C.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,5-1,8 (4H, m), 2,59 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 2,7-2,8 (2H, m), 3,55-3,75 (2H, m), 3,79 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 4,1-4,2 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,8-7,1 (5H, m), 6,92 (2H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 7,07 (2H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 7,5-7,6 (1H, m), 7,59 (1H, d,  $J=16,2\text{ Hz}$ ), 7,67 (1H, s).

15 IR (KBr): 1507, 1472, 1273, 1235, 1140, 1092, 966, 858  $\text{cm}^{-1}$ .

A  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$  összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C%=66,00;	H%=5,74;	N%=8,25;
talált:	C%=65,69;	H%=5,82;	N%=8,06.

$[\alpha]_D^{22} = + 4,2^\circ$  ( $c=1,0$ , metanol).

20 **B30. referenciapélda**

**(2S)-3-[[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-Difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il]-metoxi]-fenil]-butil]-1H-imidazol-2-il]-1,2-propándiol**

(2S)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol, 50 mg 60%-os olajos nátrium-hidrid és 415 mg 4-[[4-(4-jódbutil)-fenoxi]-metil]-2-[(E)-2-(2,4-difluorfenil)-etenil]-1,3-oxazol alkalmazásával a B29. referenciapéldában ismertetettel azonos eljárást hajtunk végre, így 219 mg cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapunk.

30 Olvadáspont: 106-108°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,5-1,8 (4H, m), 2,58 (2H, t,  $J=6,8\text{Hz}$ ),  
 2,7-2,8 (2H, m), 3,6-3,75 (2H, m), 3,82 (2H, t,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 4,1-4,2  
 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,8-7,1 (5H, m), 6,89 (2H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ),  
 7,07 (2H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 7,5-7,6 (1H, m), 7,59 (1H, d,  $J=16,4\text{Hz}$ ),  
 5 7,67 (1H, s).

IR(KBr): 1615, 1512, 1497, 1273, 1246, 1229, 1140, 1094,  
 1046, 966, 847  $\text{cm}^{-1}$ .

A  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$  összegképletű vegyületre számított tömeg-  
 arány elemzése:

számított: C%=66,00; H%=5,74; N%=8,25;

talált: C%=65,75; H%=5,60; N%=8,12.

10  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -3,5^\circ$  ( $c=1,0$ , metanol).

### C1. referenciapélda

#### A tirozin receptor foszforilezésének gátlása humán mellrák sejtekben

Egy 24-üregű tálca minden egyes üregébe 500  $\mu\text{l}$  humán  
 15 mellrák sejt vonal (MCF-7) sejt-szuszpenziót (500 sejt) oltunk  
 be, és 37°C hőmérsékleten 5%-os szén-dioxid gáz inkubátorban  
 inkubáljuk. Másnap 250  $\mu\text{l}$ , a tesztvegyület oldatának négysze-  
 res sorozat hígítását adjuk valamennyi üreghez, és 2 órával ké-  
 söbb 250  $\mu\text{l}$  heregulin oldatot adunk hozzá, amelyet úgy állítunk  
 20 be, hogy a végső koncentráció 0,8  $\mu\text{g/ml}$  legyen. 5 perc múlva  
 az extraháló oldatot adjuk hozzá a reakció befejezése érdeké-  
 ben, továbbá a protein extrahálása érdekében. A proteint pro-  
 tein elektroforézis útján frakcionáljuk, és az elektroforézis gél-  
 ben lévő proteint nylon szűrőre visszük át. A szűrőt  
 25 foszforilezett tirozin-specifikus antitesttel reagáltatjuk. A reak-  
 cióterméket fluoreszcens jelzéssel látjuk el, és fényképezési  
 filmre helyezük. A fényképezési filmen az expozíció intenzitá-  
 sát képelemző készülék útján kvantitatívan meghatározzuk.  
 Azon sejtek HER2 tirozin foszforilezésének arányát, amelyhez a  
 30 tesztvegyület oldatát valamennyi koncentrációban hozzáadtuk,



a heregulint is tartalmazó sejtek HER2 tirozin foszforilezése mennyiségének 100%-ként tekintésével határozzuk meg, így kiszámítjuk a tesztvegyület azon koncentrációját, amely szükséges a kontroll tirozinja foszforilezéséhez képest a tirozin-foszforilezés 50%-os mértékű gátlásához (IC<sub>50</sub> érték).

Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

Amint az az eredményekből látható, megmutattuk, hogy a tesztvegyület erőteljesen gátolja a tirozin maradék foszforilezési reakcióját a receptor proteinben, amelyet a receptor tirozin-kináz aktiválása okoz, amelyet a növekedési faktor heregulin serkentése kísér, humán mellrák sejteknek a növekedési faktoral történő serkentése után.

1. táblázat

15

Referenciapélda sorszáma (vegyület sorszáma)	A HER2 foszforilezésének gátlása MCF-7 sejtekben (IC <sub>50</sub> : μM)
B2.	1,9
B3.	0,18
B4.	0,10
B6.	1,2
B11.	1,1
B20.	1,5
B22.	1,9
B26.	0,92

## C2. referenciapélda

### A BT-474 mellrák sejtnövekedés *in vitro* gátlása

Egy 96-üregű mikrotitráló lap valamennyi üregébe 100 μl BT-474 humán mellrák sejtvonal sejtuszpenzióját (amely 1000 sejtet tartalmaz) oltunk be, és 37°C hőmérsékleten 5%-os szén-

20

-dioxid gáz inkubátorban inkubáljuk. Másnap valamennyi tesztvegyület oldatának kétszeres sorozat hígításából 100  $\mu$ l térfogatot adunk valamennyi üreghez, amely vegyületeket 250  $\mu$ l heregulin-oldat felhasználásával állítottunk elő, amelyet úgy állítunk be, hogy a végső koncentráció 0,8  $\mu$ g/ml legyen, adunk, és 5 napig tenyésztjük. A tesztvegyületet tartalmazó oldatot eltávolítjuk, és a sejteket mossuk és 50%-os triklór-ecetsav oldattal rögzítjük. A sejtekhez 0,4 vegyes% pigment SRB oldatot adunk (amelyet 1%-os ecetsavban oldottunk fel), így rögzítjük és festjük a sejt proteint [Skehan P. és munkatársai: Journal of the National Cancer Institute, **82**, 1107-1112 (1990.)]. A pigment-oldatot eltávolítjuk, és a maradékot 1%-os ecetsavoldattal mossuk. Ezután 100 ml extraháló oldatot (10 mM Trisz puffer) adunk hozzá, így a pigmentet extraháljuk. Az extraktum optikai sűrűségét 550 nm hullámhossznál mérjük, így a sejtek mennyiségét a protein mennyiségéhez képest meghatározzuk. Valamennyi kezelt csoport maradék proteinje mennyiségének arányát meghatározzuk a kontroll proteinje mennyiségének 100%-ként vételével (amelyhez nem adtunk tesztvegyület-oldatot), így a maradék sejteknek a kontroll 50%-ának mértékéig történő gátlásához szükséges vegyület koncentráció értékét ( $IC_{50}$ ) számítjuk.

Az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be.

Amint az az eredményekből látható, bemutattuk, hogy a találmány szerinti tesztvegyület erősen gátolja a BT-474 humán mellrák sejtvonal növekedését.

## 2. táblázat

Referenciapélda sorszáma (vegyület sorszáma)	A BT-474 sejtnövekedés gátlása BT-4747 sejtekben ( $IC_{50}$ : $\mu$ M)
---	---

B2.	< 0,05
B3.	< 0,05
B4.	< 0,05
B5.	< 0,05
B6.	< 0,05
B11.	< 0,05
B19.	0,017
B20.	< 0,05
B22.	< 0,05
B26.	< 0,05

### C3. referenciapélda

#### *In vivo* mellrák-gátló hatás

BT-474 humán mellrák sejtvonalat (5 000 000 sejt) gél-  
5 -mátrix oldatban szuszpendálunk. A szuszpenziót szubkután  
úton implantáljuk 6 hetes életkorú nőstény Balb/C törzsbe tar-  
tozó csupasz egerek mellébe [Friedman R. és munkatársai:  
Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.  
87, 6698-6702, (1990.)]. Az implantálás időpontjában és az  
10 implantálás után 7 nappal 5 mg/ml koncentrációjú ösztradiol-  
dipropionát oldatot intramuszkulárisan adunk be a hátsó lábba  
a daganatok felvételi arányának fokozása céljából. Az  
implantálás után 14 nappal a daganatok átmérőit meghatároz-  
zuk. A kísérlethez csoportonként 5 hasonló daganatmérettel  
15 rendelkező egeret alkalmazunk. Valamennyi találmány szerinti  
vegyületet (4, 6, 14, 17, 19, 20, 23, 24 és 26 számú vegyület)  
5%-os gumiarábikum oldatban (fiziológiás sóoldat) szuszpen-  
dálunk és orálisan naponta kétszer 30 mg/testsúly kg dózisban  
10 napig adjuk be. Azon a napon, amikor a beadást abbahagy-  
20 juk, a daganatok átmérőit mérjük. A daganat térfogatot a követ-  
kező egyenlet útján számítjuk ki:

Daganat térfogat=legnagyobb átmérő x legkisebb átmérő x legkisebb átmérő x 1/2.

A daganatok növekedési arányát a kezdeti térfogatnak a végső térfogathoz való levonása útján kapott érték arányaként számítjuk abban a csoportban, amelyhez a hatóanyagot adtuk, ahhoz az értékhez képest, amelyet a kezdeti térfogatnak a végső térfogathoz való levonása útján kaptunk a kontroll csoportban, amelynek a gumiarábikum oldatot adtuk be.

Az eredményeket a 3. táblázatban mutatjuk be.

A tesztvegyületek a csupasz egerekbe implantált humán mellrák növekedését gátolják. Az egerek testtömegeit a kísérlet alatt mérjük, és a tesztvegyületek adagolása miatt testsúly csökkenés nem tapasztalható.

15

### 3. táblázat

Referenciapélda sorszáma (vegyület sorszáma)	Gátlási arány (%)
B4.	5
B6.	28
B23.	27
B24.	28
B26.	15

#### 1a. példa

1000 mg B4. referenciapélda szerinti vegyület, 1000 mg nátrium-dezoxi-kolát (NaDC) és 1000 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét aprítjuk szobahőmérsékleten 2 óráig golyós malom alkalmazásával. 80 ml desztillált víz hozzáadása után a felaprított elegyet jeges vízzel történő hűtés mellett ultrahanggal kezeljük (30 percig, TITEC VP-60), így egyenletes hatóanyag diszperziót kapunk. A keletkező diszperziót 8 alkalommal 150 MPa nyomáson Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkane-

25

vű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B4. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

#### 1b. példa

5 1000 mg B6. referenciapélda szerinti vegyület, 1000 mg nátrium-dezoxi-kolát (NaDC) és 1000 mg hidroxipropilcellulóz (HPC-L) elegyét aprítjuk szobahőmérsékleten 2 óráig golyós malom alkalmazásával és 80 ml desztillált víz hozzáadása után a felaprított elegyet jeges vízzel történő hűtés mellett ultrahanggal kezeljük (30 percig, TITEC VP-60), így egyenletes hatóanyag diszperziót kapunk. A keletkező diszperziót 8 alkalommal 150 MPa nyomáson Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkanevű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B6. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

#### 1c. példa

1000 mg B26 referenciapélda szerinti vegyület, 1000 mg nátrium-dezoxi-kolát (NaDC) és 1000 mg hidroxipropilcellulóz (HPC-L) elegyét aprítjuk szobahőmérsékleten 2 óráig golyós malom alkalmazásával és 80 ml desztillált víz hozzáadása után a felaprított elegyet jeges vízzel történő hűtés mellett ultrahanggal kezeljük (30 percig, TITEC VP-60), így egyenletes hatóanyag diszperziót kapunk. A keletkező diszperziót 8 alkalommal 150 MPa nyomáson Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkanevű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

#### 2a. példa

1000 mg B4 referenciapélda szerinti vegyület, 1000 mg nátrium-dezoxi-kolát (NaDC) és 1000 mg hidroxipropilcellulóz (HPC-L) elegyét aprítjuk szobahőmérsékleten 2 óráig golyós malom alkalmazásával és 40 ml desztillált víz hozzáadása után

a felaprított elegyet jeges vízzel történő hűtés mellett ultrahanggal kezeljük (30 percig, TITEC VP-60), így egyenletes hatóanyag diszperziót kapunk. A keletkező diszperziót 8 alkalommal 150 MPa nyomáson Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkanevű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B4. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

### 2b. példa

1000 mg B6 referenciapélda szerinti vegyület, 1000 mg nátrium-dezoxi-kolát és 1000 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét aprítjuk szobahőmérsékleten 2 óráig golyós malom alkalmazásával és 40 ml desztillált víz hozzáadása után a felaprított elegyet jeges vízzel történő hűtés mellett ultrahanggal kezeljük (30 percig, TITEC VP-60), így egyenletes hatóanyag diszperziót kapunk. A keletkező diszperziót 8 alkalommal 150 MPa nyomáson Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkanevű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B6. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

### 20 2c. példa

1000 mg B26 referenciapélda szerinti vegyület, 1000 mg nátrium-dezoxi-kolát és 1000 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét aprítjuk szobahőmérsékleten 2 óráig golyós malom alkalmazásával és 40 ml desztillált víz hozzáadása után a felaprított elegyet jeges vízzel történő hűtés mellett ultrahanggal kezeljük (30 percig, TITEC VP-60), így egyenletes hatóanyag diszperziót kapunk. A keletkező diszperziót 8 alkalommal 150 MPa nyomáson Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkanevű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**3a. példa**

37 mg B4. referenciapélda szerinti vegyület, 37 mg nátrium-dezoxi-kolát és 37 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét 7 ml desztillált vízben diszpergáljuk, majd ultrahang kezeléssel (30 percig, Branson 1200 márkanévű készülék) egyenletesen diszpergáljuk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd horizontálisan rázzuk örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 4 napig, így a B4. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**3b. példa**

37 mg B4. referenciapélda szerinti vegyület, 37 mg nátrium-dezoxi-kolát és 37 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét 7 ml desztillált vízben diszpergáljuk, majd ultrahang kezeléssel (30 percig, Branson 1200 márkanévű készülék) egyenletesen diszpergáljuk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd horizontálisan rázzuk örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 4 napig, így a B6. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**3c. példa**

37 mg B26 referenciapélda szerinti vegyület, 37 mg nátrium-dezoxi-kolát és 37 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét 7 ml desztillált vízben diszpergáljuk, majd ultrahang kezeléssel (30 percig, Branson 1200 márkanévű készülék) egyenletesen diszpergáljuk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd horizontálisan rázzuk örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 4 napig, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

#### 4a. példa

1000 mg B4. referenciapélda szerinti vegyület, 200 mg nátrium-dezoxi-kolát és 1000 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét 20 ml desztillált vízben diszpergáljuk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 4 napig horizontálisan rázzuk, így a B4. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

#### 4b. példa

1000 mg B6. referenciapélda szerinti vegyület, 200 mg nátrium-dezoxi-kolát és 1000 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét 20 ml desztillált vízben diszpergáljuk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 4 napig horizontálisan rázzuk, így a B6. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

#### 4c. példa

1000 mg B26. referenciapélda szerinti vegyület, 200 mg nátrium-dezoxi-kolát és 1000 mg hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) elegyét 20 ml desztillált vízben diszpergáljuk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 4 napig horizontálisan rázzuk, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

#### 5a. példa

50 mg B4. referenciapélda szerinti vegyület, 10 mg nátrium-dezoxi-kolát és 10 mg polivinil-pirrolidon (90K) elegyét 10 ml desztillált vízben diszpergáljuk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 24 óráig hori-



zontálisan rázzuk, így a B4. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**5b. példa**

5 50 mg B6. referenciapélda szerinti vegyület, 10 mg nátrium-dezoxi-kolát és 10 mg polivinil-pirrolidon (90K) elegyét 10 ml desztillált vízben diszpergáljuk. Őrlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd őrlő tároló edényben szobahőmérsékleten 24 óráig horizontálisan rázzuk, így a B6. referenciapélda szerinti vegyület  
10 finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**5c. példa**

15 50 mg B26. referenciapélda szerinti vegyület, 10 mg nátrium-dezoxi-kolát és 10 mg polivinil-pirrolidon (90K) elegyét 10 ml desztillált vízben diszpergáljuk. Őrlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 7 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd őrlő tároló edényben szobahőmérsékleten 24 óráig horizontálisan rázzuk, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**6a. példa**

20 1000 mg B4 referenciapélda szerinti vegyület, 200 mg nátrium-dezoxi-kolát és 200 mg polivinil-pirrolidon (90K) elegyéhez 20 ml desztillált vizet adunk, és az oldatot ultrahanggal kezeljük (5 percig, TITEC VP-60 márkanévű készülék), így egyenletes diszperziót kapunk. Őrlőközegként rozsdamentes acél golyókat  
25 (0,0015875 m, 20 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd őrlő tároló edényben szobahőmérsékleten 24 óráig horizontálisan rázzuk, és Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkanévű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.  
30

**6b. példa**

1000 mg B6 referenciapélda szerinti vegyület, 200 mg nátrium-dezoxi-kolát és 200 mg polivinil-pirrolidon (90K) elegyéhez 20 ml desztillált vizet adunk, és az oldatot ultrahanggal kezeljük (5 percig, TITEC VP-60 márkanévű készülék), így egyenletes diszperziót kapunk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 20 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 24 óráig horizontálisan rázzuk, és Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkanévű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B6. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**6c. példa**

1000 mg B26 referenciapélda szerinti vegyület, 200 mg nátrium-dezoxi-kolát és 200 mg polivinil-pirrolidon (90K) elegyéhez 20 ml desztillált vizet adunk, és az oldatot ultrahanggal kezeljük (5 percig, TITEC VP-60 márkanévű készülék), így egyenletes diszperziót kapunk. Örlőközegként rozsdamentes acél golyókat (0,0015875 m, 20 ml) adunk a keletkező oldathoz, majd örlő tároló edényben szobahőmérsékleten 24 óráig horizontálisan rázzuk, és Micronlab 40 (AVP Gaulin GmbH) márkanévű nagynyomású homogenizátor alkalmazásával tovább kezeljük, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**7a. példa**

A 2. példában előállított finom kristályos részecskék szuszpenzióját GS-31R márkanévű porlasztva szárító segítségével (gyártó: Yamato Scientific Co. Ltd.) szárítjuk, így port kapunk. A keletkező port másodlagos szárítással kezeljük egy vákuumszárító alkalmazásával, így finom kristályos részecskék porát kapjuk.

**7b. példa**

A 2b. példában előállított finom kristályos részecskék szuszpenzióját GS-31R márkanévű porlasztva szárító segítségével (gyártó: Yamato Scientific Co. Ltd.) szárítjuk, így port kapunk. A keletkező port másodlagos szárítással kezeljük egy vákuumszárító alkalmazásával, így finom kristályos részecskék porát kapjuk.

**7c. példa**

A 2c. példában előállított finom kristályos részecskék szuszpenzióját GS-31R márkanévű porlasztva szárító segítségével (gyártó: Yamato Scientific Co. Ltd.) szárítjuk, így port kapunk. A keletkező port másodlagos szárítással kezeljük egy vákuumszárító alkalmazásával, így finom kristályos részecskék porát kapjuk.

**8a. példa**

A 4a. példában előállított finom kristályos részecskék szuszpenzióját GS-31R márkanévű porlasztva szárító segítségével (gyártó: Yamato Scientific Co. Ltd.) szárítjuk, így port kapunk. A keletkező port másodlagos szárítással kezeljük egy vákuumszárító alkalmazásával, így finom kristályos részecskék porát kapjuk.

**8b. példa**

A 4b. példában előállított finom kristályos részecskék szuszpenzióját GS-31R márkanévű porlasztva szárító segítségével (gyártó: Yamato Scientific Co. Ltd.) szárítjuk, így port kapunk. A keletkező port másodlagos szárítással kezeljük egy vákuumszárító alkalmazásával, így finom kristályos részecskék porát kapjuk.

**8c. példa**

A 4c. példában előállított finom kristályos részecskék szuszpenzióját GS-31R márkanévű porlasztva szárító segítségével

gével (gyártó: Yamato Scientific Co. Ltd.) szárítjuk, így port kapunk. A keletkező port másodlagos szárítással kezeljük egy vákuumszárító alkalmazásával, így finom kristályos részecskék porát kapjuk.

5           **9a. példa**

4 g hidroxipropilcellulózt (tisztaság: SL) és 40 g B4. referenciapélda szerinti vegyületet adunk 160 ml desztillált vízhez és keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük. A keletkező elegyhez 40 ml 4%-os szacharóz-sztearát-észter-oldatot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülék alkalmazásával keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott szuszpenziót Micros típusú (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompakciós nyírómalom alkalmazásával (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 120 perc) aprítjuk, így a B4. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**9b. példa**

4 g hidroxipropilcellulózt (tisztaság: SL) és 40 g B6. referenciapélda szerinti vegyületet adunk 160 ml desztillált vízhez és keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük. A keletkező elegyhez 40 ml 4%-os szacharóz-sztearát-észter-oldatot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülék alkalmazásával keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott szuszpenziót Micros típusú (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompakciós nyírómalom alkalmazásával (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 120 perc) aprítjuk, így a B6. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**9c. példa**

4 g hidroxipropilcellulózt (tisztaság: SL) és 40 g B26. referenciapélda szerinti vegyületet adunk 160 ml desztillált vízhez és keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük. A keletkező

elegyhez 40 ml 4%-os szacharóz-sztearát-észter-oldatot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülék alkalmazásával keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott szuszpenziót Micros típusú (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompakciós nyírómalom alkalmazásával (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 120 perc) aprítjuk, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**10a. példa**

10 4 g hidroxipropilcellulózt (tisztaság: SL) és 40 g B4. referenciapélda szerinti vegyületet adunk 160 ml desztillált vízhez és keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük. A keletkező  
 15 elegyhez 40 ml 4%-os nátrium-lauril-szulfát-sztearát-észter-oldatot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülék alkalmazásával keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott szuszpenziót Micros típusú (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompakciós nyírómalom alkalmazásával (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 90 perc) aprítjuk, így a B4. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos  
 20 részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**10b. példa**

25 4 g hidroxipropilcellulózt (tisztaság: SL) és 40 g B6. referenciapélda szerinti vegyületet adunk 160 ml desztillált vízhez és keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük. A keletkező  
 elegyhez 40 ml 4%-os nátrium-lauril-szulfát-sztearát-észter-oldatot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülék alkalmazásával keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott szuszpenziót Micros típusú (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompakciós nyírómalom alkalmazásával  
 30 (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 90 perc) aprítjuk, így a B6. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**10c. példa**

4 g hidroxipropilcellulózt (tisztaság: SL) és 40 g B26. referenciapélda szerinti vegyületet adunk 160 ml desztillált vízhez és keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük. A keletkező  
5 elegyhez 40 ml 4%-os nátrium-lauril-szulfát-sztearát-észteroldatot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülék alkalmazásával keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott szuszpenziót Micros típusú (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompaktos nyírómalom alkalmazásával  
10 (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 90 perc) aprítjuk, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**11a. példa**

164 g vizes 2,5 vegyes%-os hidroxipropilcellulóz (tisztaság: SSL) oldatához 40 g B4. referenciapélda szerinti vegyületet és 41,6 g vizes 4%-os nátrium-lauril-szulfátot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott oldatot Micros típusú (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompaktos  
20 nyírómalom alkalmazásával (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 180 perc) aprítjuk, így a B4. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

**11b. példa**

25 164 g vizes 2,5 vegyes%-os hidroxipropilcellulóz (tisztaság: SSL) oldatához 40 g B6. referenciapélda szerinti vegyületet és 41,6 g vizes 4%-os nátrium-lauril-szulfátot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott oldatot Micros típusú  
30 (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompaktos nyírómalom alkalmazásával (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 180 perc) aprítjuk, így a B6. referenciapélda sze-

rinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

### 11c. példa

164 g vizes 2,5 vegyes%-os hidroxipropilcellulóz (tisztaság: SSL) oldatához 40 g B26. referenciapélda szerinti vegyületet és 41,6 g vizes 4%-os nátriumlauril-szulfátot adunk, majd keverőlapátos keverőkészülékkel keverjük, így egyenletes szuszpenziót állítunk elő. Az így kapott oldatot Micros típusú (Model MIC-0, gyártó: Nara Machinery Co., Ltd.) kompaktos nyírómalom alkalmazásával (fordulatszám: 2000 fordulat/perc, kezelési idő: 180 perc) aprítjuk, így a B26. referenciapélda szerinti vegyület finom kristályos részecskéinek szuszpenzióját kapjuk.

### 1. tesztpélda

#### 15 (1) A finom kristályos részecskék méretének mérése

Az 1. példában kapott finom kristályos részecskék hatóanyagának szuszpenziójában a finom részecskék méretét mérjük. A részecskeméret mérésben lézer diffrakciós/szóródásos részecskeméret eloszlás-mérő készüléket (SALD-2000A, gyártó: 20 Smimadzu Corporation) alkalmazunk. Diszpergáló közegként desztillált víz alkalmazásával a mérést azután hajtjuk végre, miután olyan koncentrációjú mintát elegendő mértékben diszpergálunk, amely koncentrációnál a méréshez szükséges szórási intenzitás nyerhető. Továbbá, az 1. példában alkalmazott B4. referenciapélda szerinti vegyület tömegének malommal történő felaprításával kapott részecskék méretét azonos módon 25 mérjük. A mérési eredményeket a 4. táblázatban mutatjuk be.

#### 4. táblázat

Anyagok	Átlagos részecskeméret ( $\mu\text{m}$ )
4B. referenciapélda szerinti vegyület	3,85
1a. példa szerinti vegyület	0,88

Amint az a 4. táblázatban bemutatott eredményekből látható, a B4. referenciapélda szerinti vegyület tömegének malommal történő felaprítása útján kapott por részecskemérete 4  $\mu\text{m}$  vagy kisebb, míg az 1a. példában kapott finom részecskék szuszpenziójában a hatóanyag finom részecskéinek részecskemérete kisebb mint 1  $\mu\text{m}$ .

#### (2) Hatóanyag felszívódási teszt

Az 1a. példában kapott finom kristályos részecskék hatóanyagának szuszpenzióját IGS fajtájú hím patkányoknak adjuk be, és a hatóanyag plazmaszintjét HPLC eljárással mérjük. Továbbá, ugyanezen komponenseket tartalmazó elegyet adunk be patkányoknak, és a hatóanyag felszívódási képességét összehasonlítjuk. A teszt eredményeket az 1. ábrán mutatjuk be.

Amint az az 1. ábrából látható, jelentős növekedés tapasztalható a hatóanyag felszívódásában, amikor a hatóanyagot finom kristályos részecskék formájában adjuk be, és az AUC 1,7  $\mu\text{g}/\text{óra}/\text{ml}$  az elegy beadása után, míg az AUC 5,3  $\mu\text{g}/\text{óra}/\text{ml}$ -re, azaz háromszorosára vagy többszörösére nő, amikor finom kristályos részecskék formájában adjuk be.

#### 2. teszt példa

##### (1) A finom kristályos részecskék méretének mérése

A 4a. példában kapott finom kristályos részecskék hatóanyagának szuszpenziójában a finom részecskék méretét mérjük. A részecskeméret mérésben lézer diffrakciós/szóródási részecskeméret eloszlás-mérő készüléket (SALD-2000A, gyártó: Shimadzu Corporation) alkalmazunk. Diszperziós közegként



desztillált víz alkalmazásával a mérést azután hajtjuk végre, miután egy mintát teljesen diszpergáltunk olyan koncentrációban, amely elégséges a méréshez szükséges szóródás intenzitáshoz. Továbbá, a 8a. példában kapott finom kristályos részecskéket ismét desztillált vízben diszpergáljuk és a hatóanyag finom részecskéinek mérését azonos módon hajtjuk végre.

A mérési eredményeket az 5. táblázatban mutatjuk be.

10

**5. táblázat**

A példa sorszám	Átlagos részecskeméret ( $\mu\text{m}$ )
4a.	0,92
8.a	0,99

Amint az az 5. táblázatban bemutatott eredményekből látható, a 4a. példa szerinti szuszpenzióban  $0,92 \mu\text{m}$  átlagos részecskemérettel rendelkező hatóanyag finom kristályos részecskéi vannak jelen. Továbbá, amikor az e szuszpenzióból porlasztva szárítási eljárással kapott port ismét desztillált vízben diszpergáljuk (8a. példa), nem vehető észre nagymértékű változás a hatóanyag finom részecskéinek részecskeméretében, és lehetséges annak ismételtén a hatóanyag  $0,99 \mu\text{m}$  átlagos részecskemérettel rendelkező finom részecskéikénti diszpergálása.

**(2) A hatóanyag finom kristályos részecskéinek kristályállapotának vizsgálata**

25

A 8. példában kapott finom kristályos részecskékkel rendelkező hatóanyag kristályállapotát RINT-vitima, PC (RIGAKU) por-röntgen diffrakciós készülék alkalmazásával mérjük. A keletkező röntgen diffrakciós minta azonos a tömeges hatóanya-

gével, ami megerősíti, hogy a porformában levő hatóanyag nem amorf állapotban, hanem kristályos állapotban van.

### (3) Hatóanyag-felszívódási teszt

5 A 4a. példában kapott finom kristályos részecskékkel rendelkező hatóanyag szuszpenzióját IGS fajtájú him patkányoknak adjuk be, és a hatóanyag plazmaszintjét HPLC eljárással mérjük. Továbbá, a 8a. példában kapott porított hatóanyag készítményét ismét desztillált vízben diszpergáljuk és a beadás után a hatóanyag felszívódási képességét patkányoknál mérjük.

10 Az eredményeket a 2. ábrán mutatjuk be.

Amint az a 2. ábrán látható, az AUC 4,43  $\mu\text{g}/\text{óra}/\text{ml}$  legfeljebb 24 órával a 4a. példa szerinti gyógyászati készítmény beadása után, és – összevetve a nagyobb részecskeméretű hatóanyag beadásával – jelentős növekedés tapasztalható a hatóanyag felszívódásában. Továbbá, a plazmaszintbeli változás a 15 8a. példában kapott hatóanyag készítményének beadása után majdnem azonos a plazmaszintbeli változással a 4a. példában kapott hatóanyag készítményének beadása után, és a felszívódás csökkenése a száraz porrá történő átalakítás miatt nem 20 lehet észre.

### Ipari alkalmazhatóság

A találmány szerinti körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitor vagy annak készítménye a HER2-inhibitor jelentősen jobb felszívódási képességével rendelkezik. 25

### Szabadalmi igénypontok

1. Körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitor.
- 5 2. Körülbelül 3  $\mu\text{m}$  vagy kisebb átlagos részecskemérettel rendelkező HER2-inhibitor vízben vagy vizes oldatban diszpergálva.
3. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti HER2-inhibitor, amely finom kristályos részecskék formájában van jelen.
- 10 4. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti HER2-inhibitor, amely a (I) általános képletű vegyület vagy annak sója vagy elővegyülete, ahol a képletben
- R jelentése adott esetben helyettesített aromás heterociklusos csoport,
- 15 X jelentése oxigénatom, adott esetben oxidált kénatom, -C(=O)- vagy -CH(OH)-csoport,
- Y jelentése CH-csoport vagy N-atom,
- p jelentése 0-10 értékű egész szám,
- q jelentése 1-5 értékű egész szám,
- 20 a (I/a) általános képletű csoport jelentése adott esetben helyettesített aromás azol csoport, és az A gyűrű tovább lehet helyettesítve.
5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti HER2-inhibitor, amely a (I') általános képletű vegyület, ahol a képletben
- 25 m értéke 1 vagy 2,
- R<sup>1</sup> jelentése halogénatom vagy adott esetben halogénezett 1-2 szénatomos alkilcsoport, és
- R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> közül egy jelentése hidrogénatom és a másik jelentése a (II/a) vagy (II/b) általános képletű csoport, ahol a képletben
- 30 n értéke 3 vagy 4, és

R<sup>4</sup> jelentése 1-4 szénatomos, 1-2 hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, vagy azok sója vagy elővegyülete.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti következő HER2-  
 5 -inhibitorok: (i) 1-(4-{4-[(2-[(E)-2-[4-(trifluormetil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-butil)-1H-1,2,3-triazol, (ii) 1-(3-{3-[(2-[(E)-2-[4-(trifluormetil)-fenil]-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-butil)-1H-1,2,3-triazol vagy (iii) 3-(1-{4-[4-  
 10 -({2-[(E)-2-(2,4-difluor-fenil)-etenil]-1,3-oxazol-4-il)-metoxi]-fenil}-butil)-1H-imidazol-2-il)-1,2-propándiol, vagy azok sója vagy elővegyülete.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti HER2-inhibítort tartalmazó készítmény.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amely egy stabilizátort tartalmaz.  
 15

9. A 7. igénypont szerinti készítmény, ahol a stabilizátor (1) egy felületaktív anyag, (2) egy hidrofil polimer és (3) egy vízben könnyen oldódó ciklodextrin származék közül kiválasztott legalább egy anyag.

10. A 7. igénypont szerinti készítmény, ahol a stabilizátor nátrium-dezoxikolát, hidroxipropil-cellulóz és polivinil-pirrolidon közül kiválasztott legalább egy anyag.  
 20

11. A 8. igénypont szerinti készítmény, amely mind felületaktív anyagot, mind hidrofil polimert tartalmaz stabilizátorként.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, ahol a felületaktív anyag egy anionos felületaktív anyag vagy egy nemionos felületaktív anyag.  
 25

13. A 11. igénypont szerinti készítmény, ahol a felületaktív anyag egy alkil-szulfát-só vagy egy szacharóz-zsír-sav-észter.

14. A 11. igénypont szerinti készítmény, ahol a felületaktív anyag nátrium-lauril-szulfát vagy szacharóz-sztearát-észter.  
 30

15. A 11. igénypont szerinti készítmény, ahol a hidrofil polimer hidroxipropilcellulóz.
16. A 11. igénypont szerinti készítmény, ahol a felületaktív anyag nátrium-lauril-szulfát vagy szacharóz-zsírsav-észter és a hidrofil polimer hidroxipropilcellulóz.
17. A 7. igénypont szerinti készítmény, amelyet orális beadásra alkalmazunk.
18. A 7. igénypont szerinti készítmény, amely egy rákellenes szer.
19. A 7. igénypont szerinti készítmény, amely mellrák vagy prosztatarák megelőzésére vagy kezelésére szolgáló szer.
20. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti HER2-inhibitor előállítására, azzal jellemezve, hogy a HER2-inhibítort vízben vagy vizes oldatban felaprítjuk.
21. Eljárás a 7. igénypont szerinti készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a HER2-inhibítort vízben vagy vizes oldatban felaprítjuk.
22. eljárás a 8. igénypont szerinti készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy egy HER2-inhibítort stabilizátort tartalmazó vizes oldatban felaprítjuk.
23. A 20., 21. vagy 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aprítást kompakciós nyírómalommal hajtjuk végre.
24. Egy HER2-inhibitornak egy stabilizálószeret tartalmazó vizes oldatban történő felaprításával, és az oldószer eltávolításával előállítható készítmény.


25. Körülbelül 3 µm vagy kisebb átlagos részecskeméretű HER2-inhibitor alkalmazása rák megelőzésére vagy kezelésére szolgáló, orális beadású gyógyászati készítmény előállítására.

5

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és  
Védjegy Iroda Kft.**

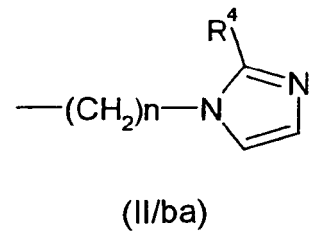
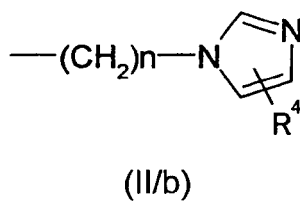
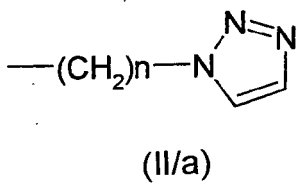
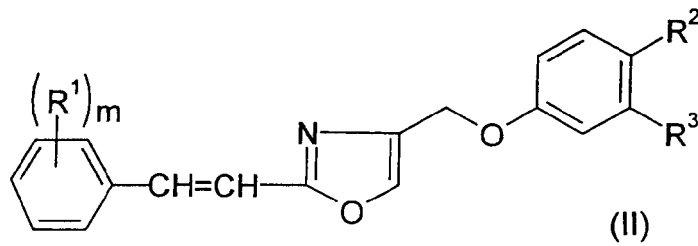
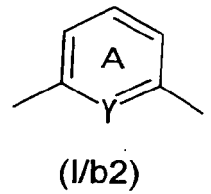
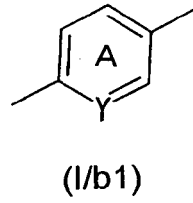
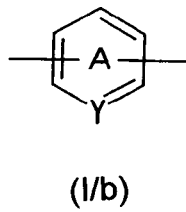
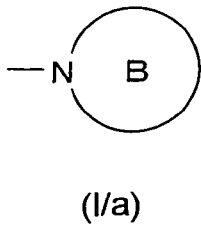
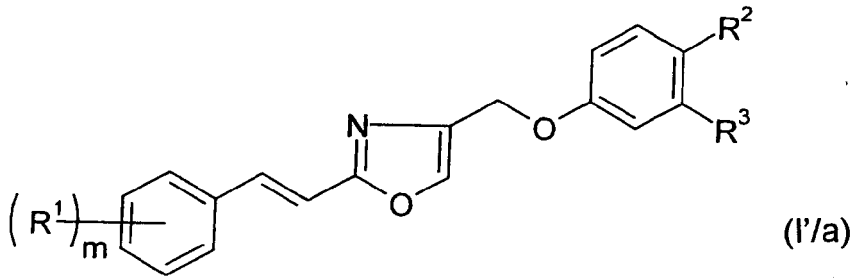
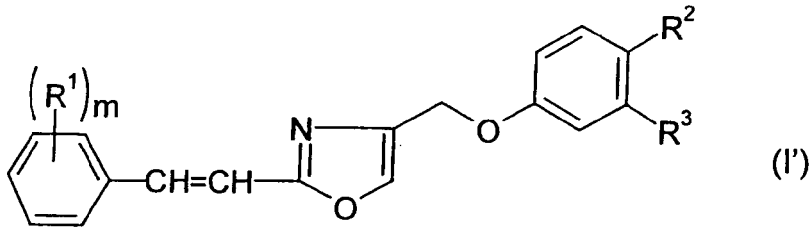
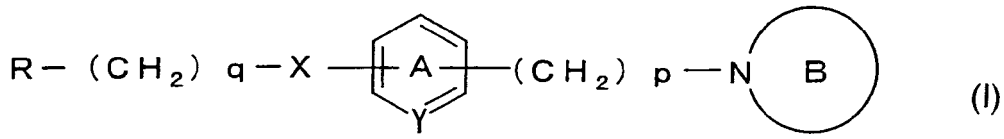
10

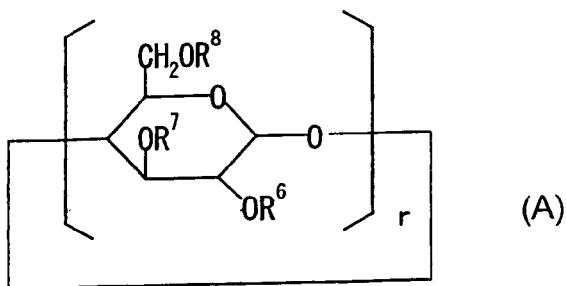
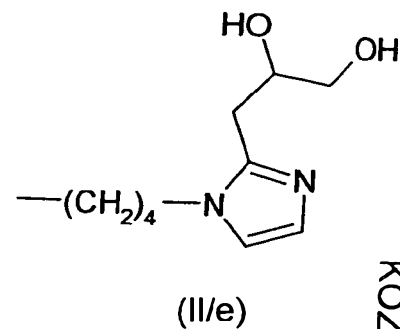
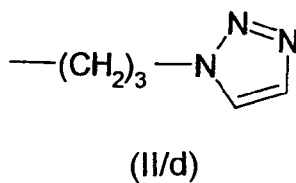
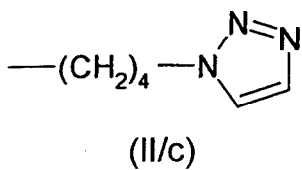
  
dr. Molnár István  
szabadalmi ügyvivőjelölt

*6 oldal nyitólapon*

*2024. 04. 16.*

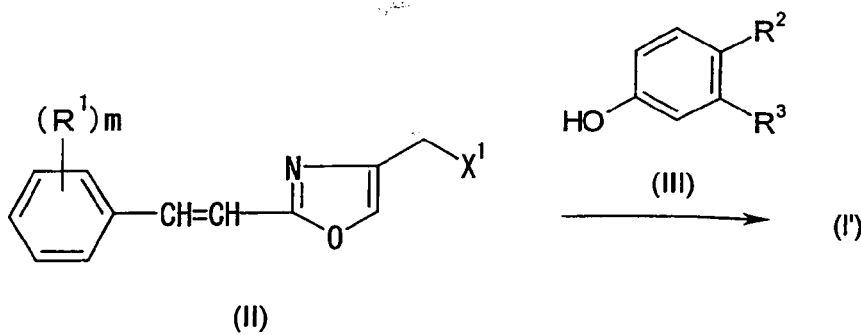
*PK*



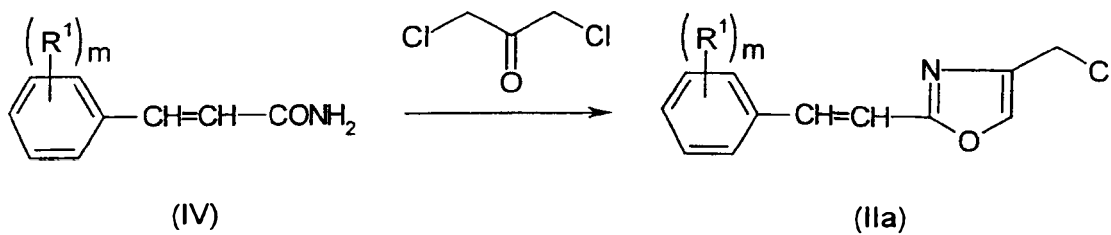


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A) reakcióvázlat

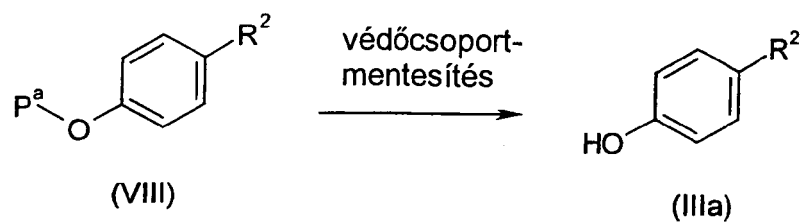
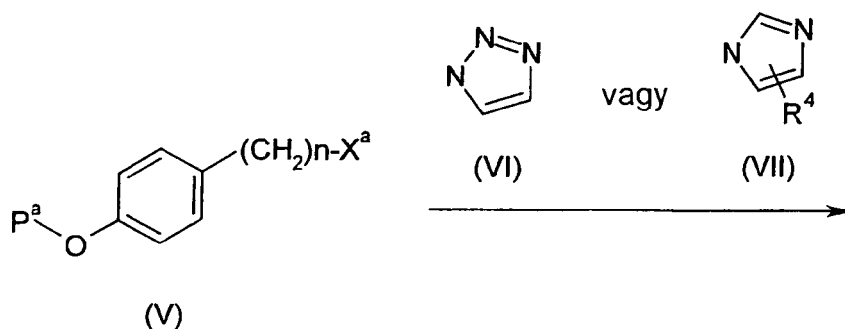


B) reakcióvázlat

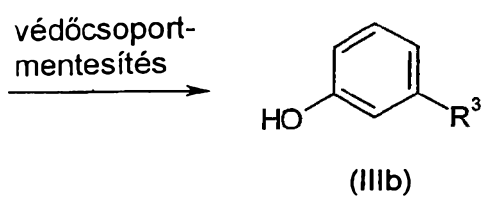
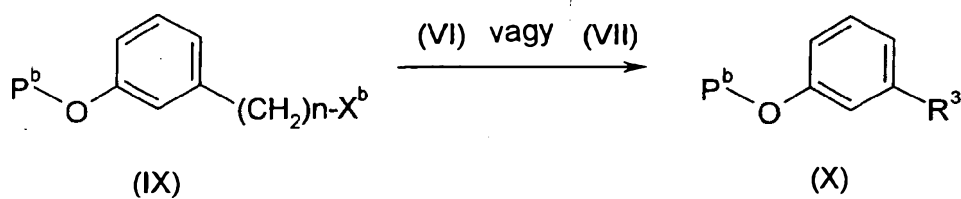




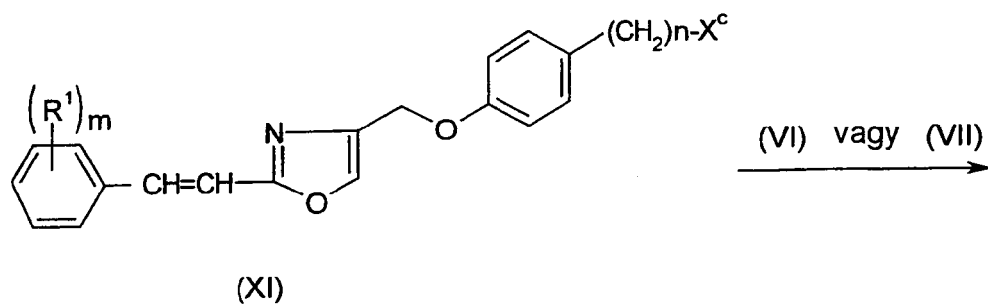
## C) reakcióvázlat



## D) reakcióvázlat

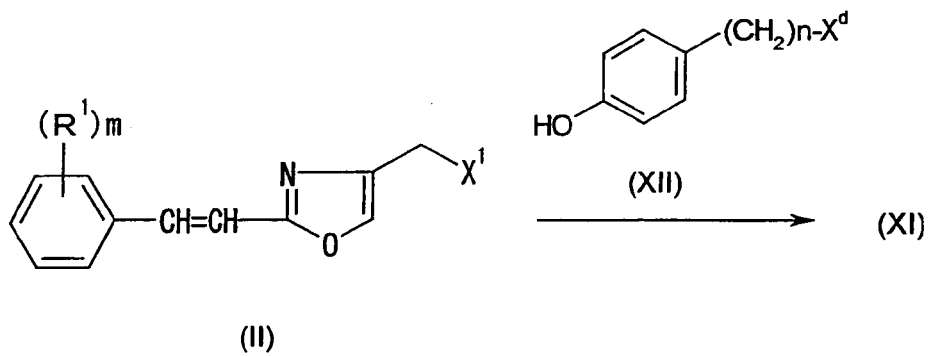


E) reakcióvázlat

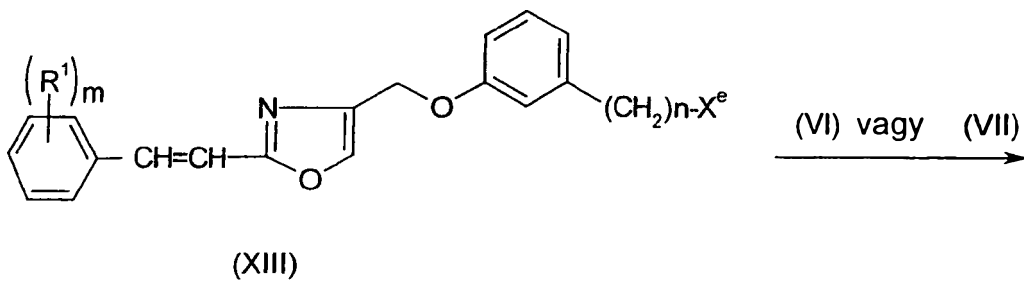


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

F) reakcióvázlat

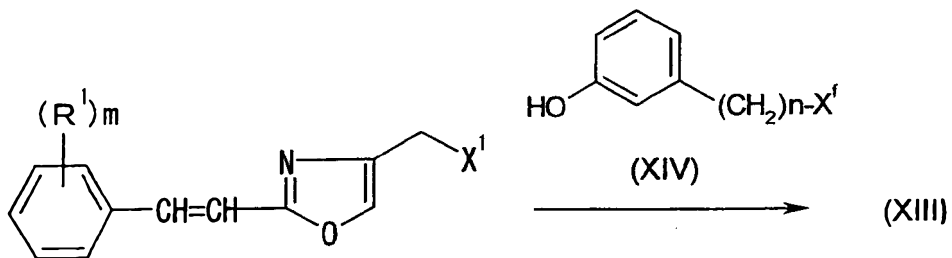


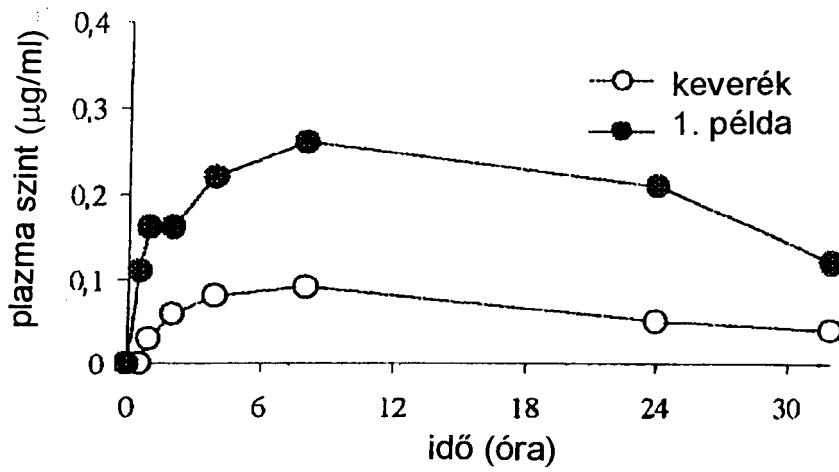
## G) reakcióvázlat



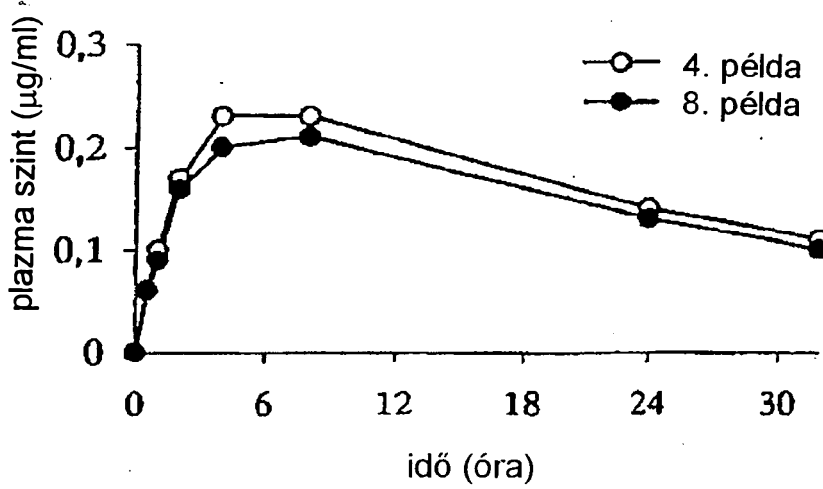
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## H) reakcióvázlat





1. ábra



2. ábra