

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201056 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 403/06
C 07 D 401/14
C 07 D 403/14
C 07 D 409/14
C 07 D 405/14
A 61 K 31/41

(22) Bejelentés napja: 1988.06.01. (21) 2783/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(56,021) 1987.06.01. US

(40) Közzététel napja: 1989.08.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28.

(72) Feltalálók:

RAEYMAEKERS Alfons Herman Margaretha, Beerse,
REYNE Eddy Jean Edgard, Rumst,
VAN GELDER Josephus Ludovicus Hubertus,
Kasterlee, (BE),
VENET Marc Gaston, Párizs,
(FR)

(73) Szabadalmaz:

Janssen Pharmaceutica N. V.
Beerse, (BE)

(54) ELJÁRÁS (1H-AZOL-1-IL-METIL)- -SZUBSZTITUÁLT BENZOTRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYENEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik és geometriai izomerjeik előállítására. Az (I) általános képletben

A¹=A²=A³=A⁴ jelentése -CH=N-CH=CH-,
-CH=N-CH=N- vagy
-CH=N-N=CH-,

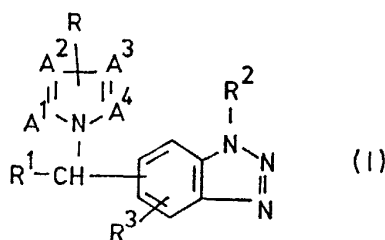
R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-, alkenil-, alkil-, adott esetben szubsztituált fenil-, továbbá naftil-, piri-dil-, imidazolil- vagy tienilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, vagy különböző alifás vagy aromás csoport,

R³ jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport.

A találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületeknek aromáz enzim működését gátló hatásuk van.



HU 201056 B

A leírás terjedelme: 36 oldal, 13 rajz, 40 ábra

A találmány tárgya eljárás (1H-azol-1-il-metil)-szubsztituált benzotriazol-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A technika állása szerint nagy számú azol-származékok ismertek mint gombaellenes szerek. Az utóbbi időben egy sor imidazol-származékot ismertettek - például mikonazol, klotrimazol és ketokonazol -, amelyek széles hatásspektrummal rendelkeznek különböző élesztőgombák, dermatofitok és dimorfus gombákkal szemben, és gátolják az aromataz enzim működését [Biochemical Pharmacology, 34, 1087 (1985)].

Hasonló azolszármazékokat ismertetnek a 4 602 025 és 4 609 666. számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, valamint a 165 781. számú, közzétett európai szabadalmi bejelentésben, amely vegyületek aromataz gátló hatásuk révén előnyösen alkalmazhatók ösztrogén-függő betegségek kezelésére.

A 4 410 539. számú amerikai egyesület államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett (1H-imidazol-1-il-metil)-szubsztituált indolszármazékok tromboxán szintetáz-gátló hatással rendelkeznek.

A jelen találmány szerinti eljárással előállított vegyületek azonban eltérnek a fentiek szerinti vegyületektől azzal, hogy benzotriazol-származékot tartalmaznak és részben azzal, hogy aromataz enzim működését gátló hatásuk van. A találmány szerinti eljárással nyert vegyületek így módon előnyösen alkalmazhatók a gyógyászatban emlősöknél ösztrogén hormon-függő betegségek kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállítható benzotriazol-származékokat az (I) általános képlettel írjuk le. A képletben

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése valamely következő csoport,

$-CH=N-CH=CH-$ (a-1),
 $-CH=N-CH=N-$ (a-2) vagy
 $-CH=N-N=CH-$ (a-3),

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, fenil-, (1-4 szénatomos alkil)-, naphtil-, piridil-, imidazolil- vagy tienilcsoport, vagy adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, ciano-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil- vagy hidroximino-metil-csoporttal egyszerűen szubsztituált fenilcsoport,

R² jelentés hidrogénatom, adott esetben egyszerűen fenil-, monohalogén-fenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil- vagy tienilcsoporttal helyettesített

1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-5 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, biciklo-[2.2.1]heptán-2-il-, 2,3-dihidro-1H-indenil-, 1,2,3,4-tetrahidronaftil-, hidroxil-, adott esetben fenilcsoporttal egyszerűen szubsztituált 2-5 szénatomos alkenil-oxi-, 2-5 szénatomos alkinil-oxi-, pirimidinil-oxi-, difenil-metoxi-, 1-(1-4 szénatomos alkil)-4-piperidinil-oxi- vagy adott esetben valamely következő csoporttal egyszerűen szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxycsoport: halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, trifluor-metil-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi-, fenil-tio-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naphtil-, egy 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil-, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1H-benzimidazolil-, 1,1'-bifenil-4-il-, 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolil- vagy adott esetben egyszerűen 1-5 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, 35 R³ jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport.

A találmány oltalmi körébe tartozik a fenti (I) általános képletű vegyületek savadecidációs sóinak, valamint geometriai izomerjeinek előállítási eljárása is.

Az (I) általános képletben a halogénatom jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom. Az 1-5 szénatomos alkilcsoport lehet egyenes- vagy elágazóláncú telített, 1-5 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoport, így például metil-, etil-, 1-metil-etil-, 1,1-dimetil-etil-, propil-, 2-metil-propil-, butil- vagy pentil-csoport. Az 1-8 szénatomos alkilcsoport magában foglalja a fentiekben felsorolt alkilcsoportot, továbbá a 6-8 szénatomos homológokat. A 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport lehet például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptil-csoport. A 2-5 szénatomos alkenilcsoport jelentése egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén-csoport, amely 2-5 szénatomot és egy kettőskötést tartalmaz, így például etenil-, 2-propenil-, 3-butenil-, 2-butenil-, 2-pentenil-, 3-pentenil-, 3-metil-2-butenil-csoport. A 2-5 szénatomos alkinilcsoport jelentése egyenes vagy elágazóláncú, egy hármaskötést és 2-5 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoport, így például 2-propinil-, 2-butinil-, 3-butinil-, 2-pentinil-, 3-pentinil-, 4-pentinil-csoport. Ha a 2-5 szénatomos alkenil- vagy

2-5 szénatomos alkinil-csoportok heteroatomhoz kapcsolódnak, akkor az említett csoportok heteroatomhoz kapcsolódó szénatomja előnyösen telített.

Az 1H-azol-1-il-metil-rész, amelyet az 5 (a) általános képlettel írunk le, a benztriazol-heterociklusos gyűrűhöz a 4,5,6 vagy 7-helyzetben egyaránt kapcsolódhat. A (I) általános képletű vegyületek továbbá tautomer formában is előfordulhatnak, és ennek megfelelően bármely tautomer forma előállítására is a találmány oltalmi körébe tartozik. A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá a (I) általános képletű vegyületek hidrátjainak és szolvátjainak előállítására is. 15

A (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése (a-1) általános képletű csoport.

A (I) általános képletű vegyületek másik 20 előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, amelyekben $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése (a-2) vagy (a-3) általános képletű csoport, amelyek közül az (a-2) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületek különösen értékes vegyületek. 25

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; 30
- R¹ jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, amely fenilcsoporttal helyettesítve van, továbbá 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil-, fentiek szerint szubsztituált fenil-, piridil-, naftilil-, tienil-, imidazolil-, 2-5 szénatomos alkenil- vagy 2-5 szénatomos alkinilcsoport, 35
- R² jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil-, monohalogén-fenil-, tienil-, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy hidroxil-csoporttal szubsztituálva van, továbbá 2-5 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, biciklo[2.2.1]-heptán-2-il, 2,3-dihidro-1H-indenil-, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalinil-, hidroxil-, adott esetben egy fenilcsoporttal szubsztituált 2-5 szénatomos alkenil-oxi-, 2-5 szénatomos alkinil-oxi-, pirimidinil-oxi-, difenil-metoxi-, [1-(1-4 szénatomos alkil)-4-piperidinil]-oxi-csoport vagy adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-oxi-csoport: halogénatom, hidroxil, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, trifluor-metil-, karboxil-, 1-4 55 szénatomos alkil-oxi-karbonil, tienil, piridinil, fenoxil, fenil-tio, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 2,3-dihidro-1,4-benzdioxinil, 1H-benzimidazolil, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1H-benzimidazolil, (1,1'-bifenil)-4-il- vagy 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolil-csoport, és 60
- R³ jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport. 65

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az 1H-azol-1-il-metil-rész a benztriazol heterociklusos gyűrű 5- vagy 6-helyzetében kapcsolódik.

Még különösebben előnyösek azok a (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- R jelentése hidrogénatom,
- R¹ jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, fenil- vagy valamely, a fentiek szerint szubsztituált fenil-csoport,
- R² jelentése hidrogénatom, 3-7 szénatomos cikloalkil-, biciklo[2.2.1]heptán-2-il, 2,3-dihidro-1H-indenil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalinil, 1-6 szénatomos alkil-, amely adott esetben egyszeresen fenil, monohalogén-fenil vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoporttal szubsztituálva van, továbbá lehet még adott esetben fenoxil-, fenil-tio-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy valamely, a fentiek szerint szubsztituált fenilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-oxi-csoport.

A fenti előnyös (I) általános képletű vegyületek körén belül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében

- R¹ jelentése adott esetben egy halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkil-oxi- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport; és
- R² jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.
- Még előnyösebbek azok a (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében
- R¹ jelentése fenil- vagy mono-halogén-fenil-csoport és
- R² jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A legelőnyösebb találmány szerinti eljárással nyert vegyületek közé tartozik a 6-[(1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1-metil-1H-benztriazol és a 6-[(4-klór-fenil)-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-1-metil-1H-benztriazol, és ezek gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sói, valamint geometriai izomerjeik.

A találmány szerinti eljárással nyert különösen előnyös vegyületek közé tartoznak azok a vegyületek, amelyek képletében R² szénatomon keresztül kapcsolódik a benztriazol-gyűrű nitrogénatomjához, vagy amelyekben R² jelentése hidrogénatom. Ezeket a (I) általános képletű vegyületeket a továbbiakban (I-b) általános képlettel írjuk le.

A (I) általános képletű vegyületek egy másik igen előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, amelyek képletében R² oxigénatomon keresztül kapcsolódik a benztriazol-gyűrű nitrogénatomjához. Ezeket a vegyületeket a továbbiakban a (I-c) általános képlettel írjuk le.

A (I) általános képletű vegyületeket általában (III) általános képletű azolok vagy ezen vegyületek alkálifém-sóinak (II) általános képletű vegyülettel végzett N-alkilezésé-

Az R^2 szubsztituens jellegétől függően valamely következő eljárást alkalmazhatjuk.

Olyan (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (I-b) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, adott esetben fenil-, monohalogén-fenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxi- vagy tienilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, továbbá 2-5 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, biciklo[2.2.1]-heptán-2-il-, 2,3-dihidro-1H-indenil- vagy 1,2,3,4-tetrahidro-naftil-csoport vagy adott esetben 1-5 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy halogénatommal monoszubsztituált fenilcsoport, (ezt a szubsztituens R^2 -a csoportként jelöljük) -

előállítására egy (IX) általános képletű szubsztituált diamint diazotálunk, majd ciklizálunk. A reakciót az E reakcióvázlatban írjuk le.

A diazotálásos és ciklizációs reakciót a (IX) általános képletű diamin vegyület savas nitrát oldatban végzett keverésével vitelezzük ki. A reakciónál előnyösen vizes salétromsav vagy nitrítós oldatot alkalmazunk, így például nátrium-nitritet, a megfelelő sav, így például sósav, hidrogén-bromid, hangyasav, ecetsav, propionsav, vagy más hasonló sav jelenlétében. A reakciót alacsony hőmérsékleten végezzük.

A (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (I-c-1) általános képletű vegyületek előállítására, amely képletben R^2 jelentése hidroxilcsoport, egy (X) általános képletű, megfelelően szubsztituált azol-vegyületet ciklizálunk, amelyet in situ állítunk elő egy (XI) általános képletnek megfelelő vegyület és a (XII) képletű hidrazin vagy annak hidrátja reagáltatásával. A reakciót az F reakcióvázlattal írjuk le.

A (XI) általános képletben W^1 jelentése lehasadó csoport, így például halogénatom, előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom, továbbá szulfonil-oxi-csoport, így például metil-szulfonil-oxi- vagy 4-metil-benzol-szulfonil-oxi-csoport, 1-6 szénatomos alkil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport.

A ciklizációs reakciót keverés közben végezzük a (XI) általános képletű vegyület és a hidrazin reagáltatásával, inert oldószer felhasználásával. Oldószerként például valamely következő vegyületet alkalmazzuk: alkoholok, például metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol, aromás szénhidrogének, így például benzol, metil-benzol, dimetil-benzol. A reakció sebességét kissé emelt hőmérsékleten fokozhatjuk, előnyösen azonban reakcióközeg visszafolytatási hőmérsékletén dolgozunk. A reakció befejezése után a közeget lehűtjük, megsavanyítjuk, például sósav oldat adagolásával.

A (I-c-1) általános képletű vegyületeket O-alkilezhetjük (XIII) általános képletű vegyületek felhasználásával, amikoris olyan (I-c-2) általános képletnek megfelelő vegyületeket nyerünk, amelyek képletében R^2 jelentése valamely, a fentiek szerint megadott, adott esetben szubsztituált 1-10 szénatomos alkil-oxi-, adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 2-5 szénatomos alkenil-oxi-, 2-5 szénatomos alkinil-oxi-, pirimidinil-oxi-, difenil-metoxi- vagy [1-(1-4 szénatomos alkil)-4-piperidinil]-oxi-csoport, amely csoportokat -O- R^2 -b csoportként jelölünk.

A reakciót a G reakcióvázlattal írjuk le.

A fenti O-alkilezési reakciót előnyösen megfelelő inert oldószer vagy oldószer keverék jelenlétében végezzük. Erre a célra például a következő vegyületeket alkalmazhatjuk: aromás szénhidrogének, például benzol, metil-benzol, dimetil-benzol, rövidszénláncú alkanolok, például metanol, etanol, 1-butanol, poláros aprotikus oldószerek, például N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, hexametil-foszforsav-triamid, dimetil-szulfoxid.

A reakciót előnyösen megfelelő bázis, így például alkálifém- vagy földalkálifém-hidridek, -alkoxidok, -hidroxidok, -hidrogén-karbonátok, -karbonátok vagy -amidok jelenlétében végezzük. Előnyösen úgy is eljáráhatunk, hogy a (I-c-1) általános képletnek megfelelő vegyületet előzőleg fémsójjává, így például nátriumsójjává alakítjuk, oly módon például, hogy bázissal, így például nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk, majd ezt követően reagáltatjuk a (XIII) általános képletű vegyülettel.

(I-b) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy (I-c-1) általános képletű vegyületeket redukálunk, ily módon olyan (I-b) általános képletű vegyületeket nyerünk, amelyek képletében R^2 jelentése hidrogénatom, majd az így nyert (I-b-1) általános képletű vegyületet kívánt esetben (XIV) általános képletű R^2 -W általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amikor is (I-b-2) általános képletű vegyületet nyerünk. A reakciót a H reakcióvázlattal írjuk le, ezen utóbbi eljárás nem tartozik a találmány oltalmi körébe.

A (XIV) általános képletben W jelentése a fenti és R^2 -c jelentése azonos az előzőekben R^2 -a-ra megadott jelentésekkel, kivéve a hidrogénatom jelentését. A redukciót például úgy végezzük, hogy a (I-c-1) általános képletű vegyületet megfelelő katalizátor, így például Raney-nikkel, platina, palládium, platina(IV)-oxid és inert szerves oldószer, így például rövidszénláncú alkanol, például metanol vagy etanol jelenlétében hidrogénezzük. A redukciót elvégezhetjük úgy is, hogy az (I-c-1) általános képletű vegyületet titán-(III)-kloriddal vagy ón(II)-kloriddal reagáltatjuk sósav és adott esetben inert oldószer jelenlétében. A redukciót előnyösen úgy végezzük, hogy az (I-c-1) általános képletű

vegyület O-alkilezését könnyen oxidálható csoporttal végezzük, így például 1-6 szénatomos alkil-oxi-karbonil-metil-csoporttal, és a kapott vegyületet alkalmas szerves oldószerben, így például dimetil-szulfoxidban, N,N-dimetil-formamidban keverjük, bázis jelenlétében. Bázisként például alkálifém- vagy földalkálifém-karbonátokat, hidrogén-karbonátokat, hidroxidokat, alkoxidokat vagy amidokat alkalmazunk.

Az (I-b-1) általános képletű vegyületek (XIV) általános képletű vegyületekkel való N-alkilezését ismert módon végezzük, például úgy, hogy a kiindulási anyagokat előnyösen kissé emelt hőmérsékleten, alkalmas szerves oldószerben reagáltatjuk. Oldószerként például poláros aprotikus oldószert, például dimetil-szulfoxidot, dimetil-formamidot alkalmazunk, alkalmas bázis, így például alkálifém-hidrid, -hidroxid, -karbonát vagy -amid jelenlétében.

A találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületeket egymásba is átalakíthatjuk a szakterületen ismert transzformálási reakciókkal. Néhány ilyen reakciót a következőkben részletesen ismertetünk, melyeknek csak egy része tartozik a találmány oltalmi köréhez.

Olyan (I) általános képletű vegyületet, amely észtercsoportot tartalmaz, a megfelelő savvá alakíthatjuk ismert elszappanosítási reakcióval, például úgy, hogy a kiindulási vegyületet vizes lúgoldattal, vagy vizes sav oldattal reagáltatjuk. Fordítottan úgy járunk el, hogy karboxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet ismert észterifikálási reakcióval észtercsoporttá alakíthatunk, például úgy, hogy a karbonsavat a megfelelő alkanollal reagáltatjuk, vagy pedig a karbonsavat és az alkanolt észtercsoport képzésére alkalmas reagens jelenlétében, így például diciklohexil-karbodiimid, 2-klór-1-metil-piridinium-jodid jelenlétében reagáltatjuk.

Olyan (I) általános képletű vegyületet, amely formilcsoportot tartalmaz, a megfelelő oximvegyületté alakíthatjuk például úgy, hogy a kiindulási vegyületet hidroxil-amminal vagy annak savaddíciós sójával reagáltatjuk alkalmas oldószerben. Oldószerként például vizet, rövidszénláncú alkanolt vagy étert használunk, bázis, így például alkálifém-hidroxid-karbonát vagy -hidrogén-karbonát jelenlétében.

Alkinilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő alkenilcsoportot tartalmazó vegyületté alakíthatjuk katalitikus hidrogénezéssel. A katalitikus hidrogénezést alkalmas inert oldószerben, ismert módon végezzük, katalizátorként például szénhordozós palládiumot, vagy szénhordozós platina katalizátort alkalmazunk.

Olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom, olyan vegyületté alakíthatunk, amelynek képletében R^3 jelentése nitrocsoport. A reakciót általá-

ban salétromsavas kezeléssel végezzük, a megfelelő sav, például kénsav vagy ecetsav és ecetsav-anhidrid elegyének jelenlétében.

A (I) általános képletű vegyületek bázikus karakterűek, és ily módon gyógyászati-lag elfogadható nem toxikus savakkal savaddíciós sókká alakíthatjuk. Savként a reakciónál például a következő savakat alkalmazhatjuk: szervetlen savak, például hidrogén-halogén-savak, például sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav, szerves savak, így például ecetsav, propionsav, hidroxiecetsav, 2-hidroxi-propionsav, 2-oxo-propionsav, etán-disav, propán-disav, bután-disav, (Z)-2-bután-disav, (E)-2-bután-disav, 2-hidroxi-bután-disav, 2,3-dihidroxi-bután-disav, 2-hidroxi-1,2,3-propán-trikarbonsav, metán-szulfonsav, etánszulfonsav, benzol-szulfonsav, 4-metil-benzol-szulfonsav, ciklohexán-szulfaminsav, 2-hidroxi-benzoészav, 4-amino-2-hidroxi-benzoészav.

A találmány szerinti eljárásnál alkalmazott kiindulási anyagok ismert vegyületek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. Néhány ilyen reakciót a következőkben részletesen ismertetünk.

A (II) általános képletnek megfelelő vegyületet például a J reakcióvázlaton bemutatott reakciósorozattal állíthatjuk elő. Egy (XVI) általános képletnek megfelelő aldehidet vagy ketont megfelelő redukálószer alkalmazásával, így például alumínium- vagy bór-hidrid vagy komplex hidridek, például litium-alumínium-hidrid, nátrium-bór-hidrid alkalmazásával redukálunk, amikor is (XVII) általános képletű alkoholt nyerünk, amelyet ezután a (VI-c-1) általános képletű benzotriazollá alakítunk, az előzőekben a (XI) $\rightarrow$ (I-c-1) reakciónál leírtak szerint eljárva. Kivánt esetben a kapott benzotriazol-vegyületet még tovább alakíthatjuk a megfelelő (VI-c-2), (VI-b-1) vagy (VI-b-2) általános képletű vegyületekké. Ezen reakciókat az előzőekben a (I-c-1) $\rightarrow$ (I-c-2), (I-c-1) $\rightarrow$ (I-b-1) és (I-b-1) $\rightarrow$ (I-b-2) reakcióknál leírtak szerint végezzük. Az olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében W jelentése lehasadó csoport, ezután úgy állítjuk elő, hogy a hidroxil-csoportot reakcióképes észtercsoporttá alakítjuk a szakterületen ismert módszerek alkalmazásával. A halogenid-vegyületeket általában úgy állítjuk elő, hogy a (VI) általános képletű vegyületeket a megfelelő halogénezőszerezrel, így például tionil-kloriddal, szulfuril-kloriddal, pentaklór-foszfórral, pentabrom-foszfórral, foszforil-kloriddal, sósavval, hidrogén-bromiddal reagáltatjuk. Amennyiben a lehasadó csoport jódatom, az ilyen vegyületeket a megfelelő klorid- vagy bromid-vegyületből állítjuk elő, úgy, hogy a halogénatomot jódatommal helyettesítjük. Más egyéb reakcióképes észter-vegyületet, így például metán-szulfonátot, vagy 4-metil-benzol-szulfonátot úgy állítunk elő, hogy az alkohol-csoportot a megfelelő

szulfonil-halogeniddel, így például metánszulfonil-kloriddal vagy 4-metil-benzol-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk.

A fenti J reakcióvázlaton R^1 , R^{2-b} és R^{2-c} jelentése az előzőekben megadottakkal azonos.

Az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^2 jelentése R^{2-a} csoport, (XVIII) általános képletű vegyületből kiindulva a K reakcióvázlat szerinti reakcióssal is előállíthatjuk. E reakció szerint a (XVIII) általános képletű vegyületet a megfelelő, (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk az ismert N-arilezési reakciók szerint, majd a kapott vegyület nitrocsoportját amincsoporttá redukáljuk, amikor is (XXI) általános képletű vegyületet nyerünk. Ez utóbbi vegyületet (XXII) általános képletű benzotriazol-származékká alakítjuk az előzőekben a (I-b) vegyület előállításánál leírt ciklizálási reakció szerint. A kapott (XXII) általános képletű benzotriazol-vegyület karboxil-csoportját ezután a megfelelő alkohol-csoporttá alakítjuk [(VI-b-3) általános képletű vegyület], például oly módon, hogy megfelelő redukálószerrel kezeljük, így például lítium-tetrahidro-alumínáttal, alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban. Amennyiben szükséges, a megfelelő R^1 szubsztituens is bevezethető, oly módon, hogy a (VI-b-3) általános képletű vegyület hidroxil-metil-csoportját formilcsoporttá alakítjuk a megfelelő oxidálószer, például mangán (IV)-oxid vagy kálium-permanganát alkalmazásával, és a kapott (XXIII) általános képletű aldehidet, fém-alkil-vegyülettel, például metil-lítiummal, butil-lítiummal, fém-aril-vegyülettel, például fenil-lítiummal vagy komplex fém-alkil vagy aril-vegyülettel reagáltatjuk alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban. A kívánt (II-b) általános képletű vegyületet ezután úgy nyerjük, hogy a (VI-b-3) vagy (VI-b) általános képletű vegyület alkohol csoportját a megfelelő lehasadó csoporttá alakítjuk ismert eljárások szerint.

A (IX) általános képletű kiindulási vegyületet különböző eljárásokkal állíthatjuk elő. Az L reakcióvázlat szerinti reakciónál egy (XVII) általános képletű vegyületet (XXIV) általános képletű reakcióképes észterre alakítjuk, majd egy (III) általános képletű 1H-azol-vegyülettel reagáltatjuk az előzőekben a (II) és (III) általános képletű vegyületeknél leírtak szerint, amikor is (XI) általános képletű vegyületet nyerünk. Ezt a vegyületet ezután egy (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk az N-arilezési reakciók ismert körülményei között, majd a vegyület nitrocsoportját redukálással amincsoporttá alakítjuk, amikor is a kívánt (IX) általános képletű vegyületet nyerjük.

A (XXIV) általános képletű vegyületben W^1 és W jelentése a fenti. Az említett redukciós reakciót úgy végezzük, hogy a kiindulási vegyületet hidrogénnel reagáltatjuk meg-

felelő mennyiségű katalizátor, így például szénhordozós platina, szénhordozós palládium vagy Raney-nikkel jelenlétében. A redukciót úgy is végezhetjük, hogy a kiindulási vegyületet nátrium-szulfiddal vagy nátrium-ditionittal reagáltatjuk alkalmas oldószerben, például vízben, metanolban vagy etanolban.

A (XI) általános képletű kiindulási vegyületet a (XXVI) általános képletű vegyület nitrálásával is előállíthatjuk. A nitrálási reakciót előnyösen alkalmas oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben, például triklór-metánban végezzük megfelelő sav, így például kénsav vagy ecetsav és ecetsav-anhidrid elegyének jelenlétében. A reakciót az M reakcióvázlaton szemléltetjük.

A fentiekben leírt eljárások során kapott reakcióterméket a reakcióközögből elválaszthatjuk és kívánt esetben további ismert tisztítási műveleteknek vethetjük alá.

A fenti előállítási eljárásoknál kiindulási anyagként alkalmazott vegyületek, amelyekre külön eljárási módszert nem ismertettünk, a technika állása szerint ismertek, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

A (I) általános képletű vegyületek, valamint azok néhány kiindulási vegyülete aszimmetriás szénatomot tartalmaz. Ezek a királis szénatomok lehetnek R- vagy S-konfigurációjúak [E. A. Cahn, C. Ingold és V. Prelog, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 5 385 511 (1966)].

Az alkéncsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek lehetnek E vagy Z formájúak [lásd az E- és Z-formák értelmezését: *J. Org. Chem.*, 35, 2849-2868 (1970)].

Az (I) általános képletű vegyületek sztereokémiai izomerjeit ismert eljárások szerint nyerjük. A diasztereomereket fizikai elválasztási módszerekkel, így például szelektív kristályosítással és kromatográfiás eljárással, például ellenáramú elválasztással nyerjük, és az enantiomereket egymástól azok optikailag aktív savakkal képzett diasztereomer sói szelektív kristályosításával választjuk el. (Fenti műveletek nem tartoznak a találmány oltalmi körébe). A megfelelő tiszta geometriai izomereket úgy állítjuk elő a találmány szerint, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk, feltéve, hogy a reakció során a sztereospecifitás nem változik.

A találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületeknek, azok savadecióis sóiknak és geometriai izomerjeiknek értékes gyógyászati hatásuk van. A vegyületek gátolják az aromataz enzim hatását, amely enzimek katalizálják az emlősök androgén szteroidjaiból az esztrogének kialakulását.

Általában elfogadott, hogy az esztrogének az endrogénekből oly módon keletkeznek, hogy elvesztik a 19-es szénatomon lévő metilcsoportjukat, és A aromás gyűrű alakul

ki. A reakciót az NADPH és az aromataz enzim segíti elő. Az esztrogén androsztén-dionból és tesztoszteronból való kialakulásának gátlását in vitro és in vivo tesztekben kuttyák, patkányok, egerek és macskák esetében lehet kimutatni. Az in vitro gátlást a találmány szerinti eljárással nyert vegyületek esetében például az $[1,2^3H]$ -androsztén-dion vagy $[4^{14}C]$ -androsztén-dion humán placen-táris mikroszóma jelenlétében esztonná és esztradiollá való alakulásával demonstráltuk. Az in vivo gátlást nőstény patkányok esetében a plazma esztrogén koncentrációjának visszaszorításával demonstráltuk. A későbbiekben ismertetésre kerülő „Az aromataz aktivitás in-vitro gátlása” és „Az aromataz aktivitás in vivo gátlása” vizsgálatokkal a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek tulajdonságait mutatjuk be.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek az esztrogén bioszintézisének gátlása révén alkalmasak az esztrogénnel kapcsolatos betegségek, így például a mell-rák, endometriosis, endometriális rák, polycisztikus petefészek megbetegedések, jóindulatú mell-betegségek, gynecomastia, leyo-moyoma stb. kezelésére.

Az aromataz-gátlók és/vagy antiesztrogének fenti betegségek és különösen a mell-rák kezelésére való alkalmasságát a következő irodalmi helyen ismertették: Cancer Research, 42, Suppl. 8: 3261s (1982).

A tumorelles aktivitást, különösen az esztrogén-függő tumorok elleni aktivitást in vivo például DMBH által kiváltott emlő tumorokon vizsgálatuk nőstény Sprague-Dawley patkányok esetében.

A fenti betegségek kezelésére a találmány szerinti vegyületeket vagy a hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket szisztémás adagolással adagoljuk emlősöknek a szükséges hatásos mennyiségben.

A fentiek túlmenően a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeknek a tromboxán A₂ bioszintézisét gátló hatásuk is van.

A találmány oltalmi körébe tartozik a fentiek szerint hatásos (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is.

A találmány szerinti eljárással a gyógyszerkészítményeket úgy állítjuk elő, hogy valamely találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületet vagy savad-díciós sóját vagy geometriai izomerjét hatásos mennyiségben elkeverjük gyógyszeratilag elfogadható hordozóanyaggal, és a kapott ke-veréket adagolásra alkalmas formára hozzuk. A találmány szerinti eljárással nyert készítmények lehetnek orális, rektális, perkután vagy parenterális adagolásra alkalmas készítmények. Az orális készítmények előállításához például bármely ilyen célra ismert gyógyszereseti anyag alkalmazható, így például víz,

glikolok, olajok, alkoholok, folyékony készítmények, így például szuszpenziók, szirupok, elixírek vagy oldatok előállításához, továbbá keményítő, cukor, kaolin, kenőanyagok, kötő-
5 anyagok, dezintegráló anyagok és más hasonlók szilárd hordozóként, porok, pirulák, kapszulák és tabletták előállításához. A könnyű adagolás miatt előnyösek a tabletták és kapszula formájú orális egységdózisok, amelyek előállításához szilárd, gyógyszeratilag
10 elfogadható hordozóanyagokat alkalmazunk. Parenterális adagolásra alkalmas készítmények előállításához általában steril vizet, és adott esetben oldást elősegítő anyagokat alkalmazunk. Az injekcióhoz alkalmas oldatok például sóoldatból, glükóz oldatból, vagy e
15 kettő keverékéből állíthatók elő. Injekciózható szuszpenzió készítményeket megfelelő folyékony hordozóanyagból, valamint szuszpen-dáló szerből nyerünk. A perkután adagolásra alkalmas készítmények esetében a hordozó-
20 anyag adott esetben tartalmaz még penetrációt elősegítő szert, és/vagy alkalmas nedvesítőszert, adott esetben kis mennyiségű egyéb adalékanyaggal is. Ezen adalékanyagok elősegítik a bőrön való adagolást, és/vagy alkalmasak a kívánt készítmény előállításának elősegítésére. Ezen készítményeket különböző
25 formában alkalmazhatjuk, így például transzdermális kenőcsök, így például spot-on készítmények formájában.

A találmány szerinti eljárásnál különösen előnyös, ha a gyógyszerkészítményeket egységdózisok formájában állítjuk elő. Ezen egységdózisok előre meghatározott mennyiségű
35 aktív hatóanyagot tartalmaznak, amelyek mennyisége úgy van meghatározva, hogy a kívánt gyógyhatást érjük el vele. Az egységdózisok lehetnek például tabletták (beleértve a bevonatos tablettákat is), kapszulák, pirulák, por anyagok, ostyák, injekciózható oldatok vagy szuszpenziók, kanalas készítmények.

A szakterületen jártas szakember a későbbiekben ismertetésre kerülő biológiai példa alapján könnyen meghatározhatja az esztrogén-függő betegségek kezelésére alkalmas hatásos mennyiséget. Általában 0,0001 mg/kg és 10 mg/kg mennyiségben alkalmazzuk a
50 hatóanyagot, az előnyös mennyiség 0,001 mg/kg-0,5 mg/kg.

A következő példákkal a korlátozás szándéka nélkül a találmányt közelebbről illusztráljuk. A példákban a megadott mennyiségek - hacsak másképp nem jelöljük - minden esetben tömegrészt jelentenek.

A. Kiindulási anyagok előállítása

1. Példa

a) 14 rész (4-klór-3-nitro-fenil)-(4-fluor-fenil)-metanont feloldunk 69 rész 2-propan-aminban, a kapott oldatot egy éjszakán át visszafolyatás mellett melegítjük, majd a reakciókeveréket vízbe öntjük. A kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és betöményítjük, amikor is 14,7 rész (97,2%) (4-fluor-fenil)-{4-[(1-metil-etil)-amino]-3-nitro-fenil}-metanont nyerünk (1. kiindulási vegyület).

b) 14,7 rész (4-fluor-fenil)-{4-[(1-metil-etil)-amino]-3-nitro-fenil}-metanont feloldunk 120 rész etanolban, és $2 \cdot 10^5$ Pa nyomáson 3 rész Raney-nikkel katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A számított mennyiségű hidrogén-felvétel után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, amikor is 12,3 rész (92,1%) {3-amino-4-[(1-metil-etil)-amino]-fenil}-(4-fluor-fenil)-metanont nyerünk (2. kiindulási vegyület).

c) 12,3 rész {3-amino-4-[(1-metil-etil)-amino]-fenil}-(4-fluor-fenil)-metanont feloldunk 150 rész 6 n sósavban, majd keverés közben 5°C hőmérsékleten hozzáadunk 4,7 rész nátrium-nitritet. A reakció teljes végbe menetele után a reakciókeveréket még egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk kálium-karbonát oldatot ($\text{pH} = 9$ -ig), a kapott terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. Ily módon 17 rész (100%) (4-fluor-fenil)-[1-(1-metil-etil)-1H-benzotriazol-5-ül]-metanont nyerünk (3. kiindulási vegyület).

d) 17 g (4-fluor-fenil)-[1-(1-metil-etil)-1H-benzotriazol-5-ül]-metanont feloldunk 80 rész etanolban, keverés közben hozzáadunk 3,4 rész nátrium-tetrahidroborátot, 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd semlegesítjük ($\text{pH} = 7$). A reakció keveréket ezután betöményítjük, a terméket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 98:2), a tiszta frakciókat egyesítjük, betöményítjük, amikor is 10,7 rész (62,5%) α -(4-fluor-fenil)-1-(1-metil-etil)-1H-benzotriazol-5-metanolt nyerünk (4. kiindulási vegyület).

A fentiek szerint eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:

1-ciklopropil- α -(4-fluor-fenil)-1H-benzotriazol-5-metanol (5. kiindulási vegyület); és
1-ciklohexil- α -(4-fluor-fenil)-1H-benzotriazol-5-metanol (6. kiindulási vegyület).

2. Példa

a) 50 rész 4-klór-3-nitrobenzoesavat elkeverünk 222 rész 1-bután-ammal, és a keverést 3 órán át a visszafolyatás hőmérsékletén még folytatjuk. Ezután a reakciókeveréket lehűtjük, a felesleges 1-bután-amint elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot 2 n sósavval $\text{pH} = 1$ -re beállítjuk, a kiváló csapadékot szűrjük, szárítjuk. Ily módon 59 rész (100%) 4-(butil-amino)-3-nitrobenzoesavat nyerünk (7. kiindulási vegyület).

b) 50 rész 4-(butil-amino)-3-nitrobenzoesavat elkeverünk 240 rész metanollal, a keveréket Parr készülékben $3 \cdot 10^5$ Pa nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezünk 40 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, nitrogén atmoszférában. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort diatoma földön leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, amikor is 43,7 rész (100%) 3-amino-4-(butil-amino)-benzoesavat nyerünk, op.: 158°C . (8. kiindulási vegyület).

c) 43,7 rész 3-amino-4-(butil-amino)-benzoesavat elkeverünk 200 rész 6 n sósavval, a kapott oldathoz keverés és hűtés közben cseppenként kis mennyiségű vízben oldott 22 rész nátrium-nitritet adagolunk. A reakció befejeződése után a reakció keveréket még 4 órán át 10 - 20°C hőmérsékleten keverjük, a kapott terméket leszűrjük, 30 rész vízzel mossuk, és 2-propanon és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. A kapott terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 33,3 rész (72,6%) 1-butil-1H-benzotriazol-5-karbonsavat nyerünk.

Op.: $192,5^\circ\text{C}$

(9. kiindulási vegyület).

d) 23,4 rész lítium-tetrahidro-aluminátot 270 rész vízmentes tetrahidrofuranban szuszpendálunk, 0°C hőmérsékletre lehűtjük, és keverés közben kis adagokban hozzáadagolunk 45 rész 1-butil-1H-benzotriazol-5-karbonsavat. A reakció befejeződése után a keveréket még 1 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük, majd 50 rész vízzel elkeverjük. A kapott keveréket ezután szűrjük, diklór-metán/metanol = 90:10 eleggyel mossuk, a szűrletet szárazra pároljuk, és a visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 98:2), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, az oldószert elpárologtatjuk, amikor is 18 rész (42,7%) 1-butil-1H-benzotriazol-5-metanolt nyerünk olajos anyag formájában (10. kiindulási anyag).

Hasonlóképpen eljárva a következő táblázatban összefoglalt (II/1) általános képletű vegyületeket állítottuk még elő.

60

1. Táblázat

(II/1) általános képletű vegyületek

Kiindulási vegyületek	R ²	P	bázis/só	Op. (°C)
11.	-CH ₃	7	bázis	106
12.	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	maradék
13.	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	maradék
14.	-CH ₃	4	bázis	maradék
15.	-CH ₃	5	bázis	maradék
16.	-CH ₃	6	bázis	olaj
17.	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	4	bázis	maradék

20

A fenti táblázatban „P” jelentése, hogy a szubsztitúció a benzolgyűrű hányas helyzetében történt.

3. Példa

a) 7,4 g kálium-permanganátot elkeverünk 0,6 g 2-(2-metoxi-etoxi)-N,N-bisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-etánaminnal és 130 g diklór-metánnal, és keverés közben hozzáadunk 7,6 g 1-metil-1H-benzotriazol-7-metanolt diklór-metánban. A reakció befejezése után a keverést még 2 órán át folytatjuk, majd a reakciókeveréket diatóma földön szűrjük, diklór-metánnal mossuk, a szerves fázist 30 g 2 n sósavval, majd nátrium-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 98:2), a tiszta frakciókat egyesítjük, az oldószert eltávolítjuk, amikor is 3,5 g (46,6%) 1-metil-1H-benzotriazol-7-karboaldehidet nyerünk.

Op.: 126 °C

(18. kiindulási vegyület).

25

30

35

40

45

b) Az előzőek szerint, 8,15 g 1-bróm-3-fluor-benzolból, 1,2 g magnéziumból és kis mennyiségű 1,1'-oxi-biszetánból nyert Grignard-komplexhez a visszafolytatás mellett keverés közben 80 g 1,1'-oxi-biszetánban oldott 5 g 1-metil-1H-benzotriazol-7-karboaldehidet adagolunk. 2 órai szobahőmérsékleten végzett keverés után a reakció keverékét 300 g vízbe öntjük, a terméket háromszor 65-65 g diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, szűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot 15 percig 100 g vízzel és 100 petrol-éterrel szobahőmérsékleten keverjük, a terméket leszűrjük, szárítjuk, amikor is 7,6 g (95,2%) α-(3-fluor-fenil)-1-metil-1H-benzotriazol-7-metanolt nyerünk.

Op.: 152 °C.

(19. kiindulási vegyület)

Hasonlóképpen eljárva állítottuk még elő a következő 2. táblázatban összefoglalt (II/2) általános képletnek megfelelő vegyületeket.

2. Táblázat

(II/2 általános képletű vegyületek)

Kiindulási vegyületek	R ¹	R ²	P	bázis/só	Op. (°C)
20.	fenil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	125
21.	fenil	-CH ₃	7	bázis	maradék
22.	H ₃ C-	-CH ₃	7	bázis	126
23.	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	maradék
24.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	112.0
25.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	maradék
26.	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	maradék
27.	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	maradék
28.	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	116
29.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	7	bázis	128
30.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	maradék
31.	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
32.	-CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
33.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
34.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
35.	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
36.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
37.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
38.	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	olaj
39.	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
40.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
41.	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
42.	H ₃ C-	-CH ₃	6	bázis	maradék
43.	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
44.	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	82
45.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
46.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
47.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
48.	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
49.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
50.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
51.	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
52.	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
53.	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
54.	2-naftalenil	-CH ₃	6	bázis	maradék
55.	4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék

és α-[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oxoazolil)-fenil]-1-metil-1H-benzotriazol-6-metanol (maradék)
(56. kiindulási vegyület).

4. Példa

a) 36,5 g 1-butil-1H-benzotriazol-5-metanolt elkeverünk 35 g mangán(IV)-oxiddal és 390 g diklór-metánnal, majd 12 órás szobahőmérsékleten végzett keverés után a mangán(IV)-oxidot diatómaföldön leszűrjük, ismételtén 35 g mangán(IV)-oxidot adunk a szűrlethez, és a keverést további 12 órán át szobahőmérsékleten még folytatjuk. Ezután a keveréket szűrjük, a szűrletet betöményítjük, a visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán), a tiszta frakciókat egyesítjük, az oldószert elpárologtatjuk, amikor is 15,3 g (42,2%) 1-butil-1H-benzotriazol-5-karbaldehydet nyerünk (57. kiindulási vegyület).

b) 7,2 g 3-bróm-tiofént feloldunk 70 g 1,1'-oxi-biszetánban, lehűtjük -78 °C hőmérsékletre, és keverés közben hozzáadjuk 30 g 1-butil-lítium 1,6 mólos hexános oldatát, 20 percig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 1,1'-oxi-biszetánban oldott 6 g 1-butil-1H-benzotriazol-5-karbaldehydet adunk hozzá. A reakciókeveréket -78 és -40 °C közötti hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 200 g jeges vízbe öntjük, a terméket háromszor 56-56 g 1,1'-oxi-biszetánnal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 98:2), a tiszta frakciókat egyesítjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 2,2'-oxi-biszpropánból kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 5 g (58,9%) 1-butil- α -(3-tienil)-1H-benzotriazol-5-metanolt nyerünk. Op.: 80 °C (58. kiindulási vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:
1-butil- α -(2-tienil)-1H-benzotriazol-5-metanol (59. kiindulási vegyület);
1-metil- α -(2-tienil)-1H-benzotriazol-6-metanol (60. kiindulási vegyület); és
1-metil- α -(3-tienil)-1H-benzotriazol-6-metanol (61. kiindulási vegyület).

5. Példa

a) 496 g alumínium-kloridot elkeverünk 900 g benzollal, és keverés közben hozzáadjuk 225 g benzolban oldott 256 g 4-fluor-3-nitrobenzoi-kloridot ± 10 °C hőmérsékleten. A reakció befejezése után a keverést még 1,5 órán át jégfürdőn folytatjuk, majd 8 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakciókeveréket ezután 60 °C hőmérsékletre melegítjük, ismételtén lehűtjük, és 180 g koncentrált sósavat tartalmazó tört jégre öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A koncentrátumot 2100 g 2,2'-oxi-biszpropánban

oldjuk, az oldatot diatóma földdel és aktív szénal kezeljük, szűrjük, a szűrletet betöményítjük, a kikristályosodó terméket leszűrjük, szárítjuk. Ily módon 223 g (73%) (4-fluor-3-nitrofenil)-fenil-metanont nyerünk, Op.: 59 °C.

(62. kiindulási vegyület)

b) 24,5 g (4-fluor-3-nitrofenil)-fenil-metanont feloldunk 120 g metanolban, jégfürdőn a kapott oldatot lehűtjük, és kis adagokban hozzáadagolunk 1,5 g nátrium-tetrahidrobórátot. A reakció befejezése után a keverést még 0 °C hőmérsékleten 15 percen át folytatjuk, majd hozzáadjuk cseppenként 3 g ecetsavat 25 g vízzel elkeverve. A reakció befejezése után a keveréket betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz vizet adunk, és a terméket diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, betöményítjük, amikor is 25,1 g (100%) α -fenil-4-fluor-3-nitro-benzol-metanolt nyerünk olajos anyag formájában (63. kiindulási vegyület).

c) 25 g α -fenil-4-fluor-3-nitro-benzol-metanolt elkeverünk 20 g hidrazin-monohidráttal és 80 g etanollal, és 1,5 órán át visszafolyatás mellett melegítjük. Ezután lehűtjük, hozzáadjuk 20 g 10 n sósavat, betöményítjük, a maradékot kétszer 50-50 g vízzel mossuk, és 30 g 10% metanolt tartalmazó triklór-metánban oldjuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, betöményítjük, amikor is 23,8 g (98,6%) α -fenil-1-hidroxil-1H-benzotriazol-6-metanolt nyerünk (64. kiindulási vegyület).

d) 1,2 g nátrium-hidroxidot feloldunk 40 g metanolban, keverés közben hozzáadjuk 7,8 g α -fenil-1-hidroxil-1H-benzotriazol-6-metanolt, majd betöményítjük, hozzáadjuk 18 g metil-benzolt, az oldószert ismételtén elpárologtatjuk, és a visszamaradó anyagot 27 g N,N-dimetil-formamidban oldjuk. A kapott oldathoz 5,52 g 1-jód-butánt adagolunk egyszerre, majd a reakciókeveréket 30 percen át 50 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután betöményítjük, 30 g vizet adunk hozzá, a megszilárdult terméket leszűrjük, vízzel mossuk, és diklór-metánban oldjuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, betöményítjük, a visszamaradó anyagot 17,5 g 2,2'-oxi-biszpropánból kikristályosítjuk. A kapott terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 7,8 g (87,4%) α -fenil-1-butoxi-1H-benzotriazol-6-metanolt nyerünk.

Op.: 89,2 °C

(65. kiindulási vegyület).

A fentiek szerint eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:

α -fenil-1-etoxil-1H-benzotriazol-6-metanol; op.: 102,5 °C (66. kiindulási vegyület);

α -fenil-1-(1-metil-etoxil)-1H-benzotriazol-6-metanol; op.: 109,6 °C (67. kiindulási vegyület);

α -fenil-1-metoxil-1H-benzotriazol-6-metanol; op.: 89,4 °C (68. kiindulási vegyület);

65

α -fenil-1-propoxi-1H-benzotriazol-6-metanol;
op.: 104,1 °C (69. kiindulási vegyület).

6. Példa

a) 5,2 g α -fenil-hidroxil-1H-benzotriazol-6-metanol feloldunk 30 g dimetil-szulfidban, keverés közben hozzáadunk 0,96 g nátrium-hidrid diszperziót (50%-os), és a reakció keveréket a hidrogén-fellépés megszűnéséig keverjük. Ezután 3,34 g etil-2-bróm-acetátot adagolunk hozzá, a keverést szobahőmérsékleten 30 percen át folytatjuk, majd 1,38 g kálium-karbonátot adagolunk, és a keverést még további 3 órán át 50 °C hőmérsékleten folytatjuk. Ezután a dimetil-szulfidot elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot vízben oldjuk, és 20 g 1 n sósavat adunk hozzá. A kapott terméket triklór-metán/metanol = 90:10 eleggyel extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A koncentrátumot 32,5 g diklór-metánból kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 3,1 g (68,8%) α -fenil-1H-benzotriazol-5-metanol nyerünk.

Op.: 143,0 °C

(70. kiindulási vegyület).

b) 22,5 g α -fenil-1H-benzotriazol-5-metanol elkeverünk 4,8 g nátrium-hidrid diszperzióval és 90 g N,N-dimetil-formamiddal, és a keverést addig folytatjuk, amíg a hidrogén fejlődés megszűnik. Ezután 14,2 g jód-metánt adunk hozzá, és a keverést 30 percen át szobahőmérsékleten még folytatjuk. A reakciókeveréket ezután betöményítjük, a visszamaradó anyagot 50 g vízben főlvevesszük, és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, betöményítjük, a koncentrátumot szilikagélen átszűrjük, triklór-metán/metanol = 99:1 eleggyel átvesszük. A kívánt frakciókat egyesítjük, az oldószert elpárologtatjuk. A két izomert etil-acetátból való kristályosítással választjuk el. Az első izomert tovább tisztítjuk etil-acetátból kikristályosítva, a terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 3 g (12,5%) α -fenil-1-metil-1H-benzotriazol-6-metanol nyerünk.

Op.: 145 °C

(71. kiindulási vegyület).

A másodikként kiváló izomert összegyűjtjük, háromszor etil-acetátból kikristályosítjuk, szűrjük, majd szárítjuk, amikor is 3,3 g (13,8%) α -fenil-1-metil-1H-benzotriazol-5-metanol nyerünk.

Op.: 129 °C

(72. kiindulási vegyület).

7. Példa

6,5 g α -(3-klór-fenil)-1-butyl-1H-benzotriazol-6-metanol feloldunk 45 g tetrahydrofuránban, és keverés közben hozzáadagolunk 3,7 g tionil-kloridot szobahőmérsékleten. A keverést 1 órán át folytatjuk, majd a reakciókeveréket betöményítjük, a terméket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot hígított nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük, amikor is 6,7 g (88,3%) 1-butyl-6-[α -klór-(3-klór-fenil)-metil]-1H-benzotriazol nyerünk (73. kiindulási vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő 3. táblázatban összefoglalt (II/3) általános képletnek megfelelő vegyületeket állítottuk meg elő.

3. Táblázat

(II/3) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ²	P	bázis/só	Op. (°C)
74.	fenil	-O-CH-(CH ₃) ₂	6	HCl	olaj
75.	fenil	-OCH ₃	6	HCl	maradék
76.	fenil	-O-CH ₂ -CH ₃	6	HCl	maradék
77.	fenil	-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	6	HCl	olaj
78.	fenil	-CH ₃	6	bázis	olaj
79.	fenil	-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	HCl	olaj
80.	fenil	-CH ₃	5	bázis	olaj
81.	H-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	maradék
82.	fenil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	maradék
83.	H-	-CH ₃	7	bázis	maradék
84.	fenil	-CH ₃	7	bázis	maradék
85.	H ₃ C-	-CH ₃	7	bázis	maradék
86.	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	maradék
87.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	maradék
88.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	maradék
89.	H-	-CH ₃	4	bázis	maradék
90.	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	maradék
91.	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	maradék
92.	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bázis	maradék
93.	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bázis	olaj
94.	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	7	bázis	maradék
95.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	7	bázis	maradék
96.	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
97.	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
98.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
99.	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
100.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
101.	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
102.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
103.	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
104.	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
105.	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
106.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
107.	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
108.	H ₃ C-	-CH ₃	6	bázis	maradék
109.	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
110.	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
111.	H-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	4	bázis	maradék
112.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
113.	3-tienil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
114.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
115.	2-tienil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bázis	maradék
116.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
117.	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH-(CH ₃) ₂	5	bázis	maradék
118.	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
119.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
120.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bázis	maradék
121.	4-F-C ₆ H ₄ -	-ciklopropil	5	bázis	maradék
122.	4-F-C ₆ H ₄ -	-ciklohexil	5	bázis	maradék
123.	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
124.	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
125.	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék
126.	2-naftil	-CH ₃	6	bázis	maradék
127.	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bázis	maradék

és 6-(α -bróm-fenil-metil)-1-metil-1H-benzotriazol-monohidrogén-bromid

(128. kiindulási vegyület); és

6-{ α -klór-[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oxazolil)-fenil]-metil}-1-metil-1H-benzotriazol

(129. kiindulási vegyület).

8. Példa

245 g α -(4-klór-fenil)-1-metil-1H-benzotriazol-6-metanol és 1500 g hidrogén-bromid ecetsavas oldatát 2,5 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük 60 °C-on, és a visszamaradó anyagot diklór-metánnal elkeverjük. A maradékot 10 °C hőmérsékletre lehűtjük, a kiváló terméket szűrjük, szárítjuk, mennyisége 285 g (76,6%) 6-[α -bróm-(4-klór-fenil)-metil]-1-metil-1H-benzotriazol-monohidrobromid (130. kiindulási vegyület).

9. Példa

a) 58,1 g (4-klór-3-nitro-fenil)-fenil-metanont feloldunk 240 g metanolban, és kis részletekben hozzáadunk 4,4 g nátrium-tetrahidroborátot. A reakció befejeződése után a keverést 30 percen át szobahőmérsékleten még folytatjuk, majd a keveréket betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, és a terméket diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, betöményítjük, a visszamaradó anyag 58 g (99,9%) α -fenil-4-klór-3-nitro-benzol-metanol (131. kiindulási vegyület).

b) 58 g α -fenil-4-klór-3-nitro-benzol-metanolt elkeverünk 450 g 48%-os vizes hidrogén-bromid oldattal, 45 percen át visszafolyatás mellett melegítjük, majd lehűtjük, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. Ily módon 71,4 g (99,3%) 4-(α -bróm-fenil-metil)-1-klór-2-nitro-benzolt nyerünk (132. kiindulási vegyület).

c) 31,9 g 4-(α -bróm-fenil-metil)-1-klór-2-nitro-benzolt elkeverünk 49,3 g 4-metil-1H-imidazollal és 120 g acetonnitrillel, 24 órán át visszafolyatás mellett keverjük, majd betöményítjük, a koncentrátumot 150 g vízben feloldjuk, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, triklór-metán/metanol/metanol ammóniával telítve, 98:1:1), a kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot etán-dioát sóvá alakítjuk 80 g 2-propanollal. A kapott sót leszűrjük, 2-propanollal mossuk, szárítjuk, amikor is 22,8 g (54,5%) 1-[α -(4-klór-3-nitrofenil)-fenil-metil]-4-metil-1H-imidazol-etán-dioátot (1:1) nyerünk. Op.: 105 °C. (133. kiindulási vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:

1-[α -(4-klór-3-nitro-fenil)-metil]-1H-imidazol; op.: 81,7 °C (134. kiindulási anyag);
1-[α -(3-klór-3-nitro-fenil)-fenil-metil]-1H-imidazol; (135. kiindulási anyag);

1-[α -(4-klór-3-nitro-fenil)-fenil-metil]-1H-imidazol; (136. kiindulási vegyület);

1-[(4-klór-3-nitro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol; op.: 102 °C (137. kiindulási vegyület);

5 1-[α -(4-klór-3-nitro-fenil)-fenil-metil]-5-metil-1H-imidazol; op.: 164 °C (138. kiindulási vegyület);

1-[(3-klór-fenil)-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-metil]-1H-imidazol; (139. kiindulási vegyület); és

10 1-[(3-klór-4-nitro-fenil)-(4-klór-fenil)-metil]-1H-imidazol-etán-dioát (1:1) (140. kiindulási vegyület).

15 10. Példa

10 g α -metil-4-klór-3-nitro-benzol-metanolt feloldunk 90 g tetrahidrofuranban, keverés közben hozzáadunk 8 g 1,1'-karbonil-

20 -bisz[1H-imidazol], 4 órán át visszafolyatás mellett melegítjük, majd a tetrahidrofuranos réteget betöményítjük. Hozzáadunk 90 g metil-benzolt, a reakciókeveréket 75 órán át visszafolyatás mellett melegítjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük, és a maradékot vízben oldjuk. A kapott anyagot ammónium-hidroxid oldattal elkeverjük, a kapott terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, és betöményítjük. A maradékot kromatografáljuk (szilikagél, triklór-metán/metanol, ammóniával telítve, 95:5), majd az első frakciót levesszük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 85 g 1,1'-oxi-bisz-etánból kikristályosítjuk, a terméket leszűrjük, szárítjuk,

25 amikor is 4,2 g (33,3%) 1-[1-(4-klór-3-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol nyerünk (141. kiindulási vegyület).

30 35 40 45 50 55 60 65

11. Példa

2,52 g 4H-1,2,4-triazol-4-amint elkeverünk 8 g 4-klór-3-nitrobenzol-metanol-metánszulfonát(észter)-rel és 40 g acetonnitrillel, és a keverést még 3 órán át visszafolyatás mellett folytatjuk. Ezután a keveréket lehűtjük, a terméket szűrjük, acetonnitrillel mossuk, szárítjuk, amikor is 9,9 g (94%) 4-amino-1-[(4-klór-3-nitrofenil)-metil]-1,2,4-triazolium-metánszulfonátot nyerünk.

Op.: 163,9 °C

(142. kiindulási vegyület).

b) 8,75 g 4-amino-1-[(4-klór-3-nitrofenil)-metil]-1,2,4-triazolium-metánszulfonátot feloldunk 85 g 1 n sósavban, hozzáadunk

7,15 g 50%-os foszfinsavat, majd jéggel lehűtjük, és 3,5 g 15 g vízben oldott nátrium-nitritet adagolunk hozzá. A kapott keveréket 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, feleslegben koncentrált ammónium-hidroxidot adagolunk hozzá, és a keverést 15 percen át folytatjuk. A terméket ezután szűrjük, vízzel mossuk, 2-propanol és 2,2'-oxi-bisz-propán-

ből kikristályosítjuk, majd a terméket le-

szűrjük, szárítjuk. Ily módon 5 g (83,8%) 1-
-[(4-klór-3-nitrofenil)-metil]-1H-1,2,4-triazolt
nyerünk.

Op.: 98,9 °C

(143. kiindulási vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a követ-
kező vegyületet állítottuk még elő olajos
anyag formájában:

1-[α -(4-klór-3-nitrofenil)-fenil-metil]-1H-
-1,2,4-triazol, (144. kiindulási vegyület).

12. Példa

184 g 10 °C hőmérsékletre jéggel lehü-
tött koncentrált sósavhoz kis részletekben
75 g 1-[(3-metoxi-fenil)-metil]-1H-imidazol-
-mononitrátot adagolunk körülbelül 1 óra le-
forgása alatt. A reakció teljes végbemenetele
után a keverést még 30 percen át ezen a
hőmérsékleten folytatjuk, majd 15 g koncent-
rált salétromsavat adagolunk cseppenként 30
perc alatt 15 °C hőmérsékleten. Az adagolás
befejezése után a keveréket 1500 g tört jég-
hez adagoljuk, ammónium-hidroxid oldattal
kezeljük, a terméket diklór-metánnal extra-
háljuk, az extraktumot szárítjuk, majd szűr-
jük és betöményítjük. A visszamaradó anya-
got kromatografáljuk (szilikagél, etil-ace-
tát/metanol/metanol, ammóniával telítve,
95:2,5:2,5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük,
és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A
visszamaradó anyagot 45 g etil-acetáttal el-
keverjük, a kiváló anyagot leszűrjük, 2,2'-
-oxi-bisz-propánban mossuk, szárítjuk, ami-
kor is 28,2 g (40,3%) 1-[(3-metoxi-4-nitrofe-
nil)-metil]-1H-imidazolt nyerünk (145. kiindu-
lási vegyület).

13. Példa

8 g 1-[(4-klór-3-nitrofenil)-metil]-1H-
-imidazol 42 g ciklohexán-amínnal 2 órán át
visszafolyatás mellett melegítünk, majd betö-
ményítjük, hozzáadunk 2,2'-oxi-bisz-propánt,
a kiváló csapadékot leszűrjük, vízzel és
2,2'-oxi-biszpropánnal mossuk, kromatogra-
fáljuk (szilikagél, triklór-metán/metanol = 90:
:10), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az
oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó
anyagot 2,2'-oxi-biszpropánnal és etil-ace-
táttal elkeverjük, a terméket leszűrjük, etil-
acetáttal és 2,2'-oxi-biszpropánnal mossuk,
vákuumban szárítjuk 60 °C hőmérsékleten,
amikor is 9,5 g (93,8%) N-ciklohexil-4-(1H-
-imidazol-1-il-metil)-2-nitro-benzamint nye-
rünk.

Op.: 121,1 °C

(146. kiindulási vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a követ-
kező (II/4) általános képletnek megfelelő ve-
gyületeket állítottuk még elő:

4. táblázat

(II/4) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ⁸	R ⁹	bázis/só	Op. (°C)
147.	H-	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-NO ₂	bázis	117.5
148.	H-	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bázis	89.1
149.	H-	-NH-ciklohexil	-NO ₂	bázis	134.7
150.	H-	-NH-C ₆ H ₅	-NO ₂	bázis	150.8
151.	H ₃ C-	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	NHO ₃ /H ₂ O	84.7
152.	fenil	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bázis	maradék
153.	fenil	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-NO ₂	bázis	olaj
154.	fenil	-NH-CH-(CH ₃) ₂	-NO ₂	bázis	olaj
155.	H-	-NH-ciklopropil	-NO ₂	bázis	111.6
156.	H-	-NH-CH-(CH ₃) ₂	-NO ₂	bázis	101.6
157.	H-	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-NO ₂	bázis	98.9
158.	fenil	-NH-CH ₃	-NO ₂	bázis	maradék
159.	H-	-NH-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	-NO ₂	bázis	124.7
160.	H-	-NH-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₃	-NO ₂	bázis	75.4
161.	H-	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	bázis	98.4
162.	H-	-NO ₂	-NH-CH-(CH ₃) ₂	bázis	98.3
163.	H-	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	bázis	100.5
164.	H-	-NH-CH ₂ -(4-F-C ₆ H ₄)	-NO ₂	bázis	111.0
165.	H-	-NH-CH ₂ -CH ₃	-NO ₂	bázis	106.2
166.	H-	-NH-CH ₂ -(3-F-C ₆ H ₄)	-NO ₂	bázis	95.4
167.	H-	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃	-NO ₂	bázis	maradék
		CH ₃			
168.	H-	-NH-biciklo[2.2.1]- -heptán-2-il	-NO ₂	bázis	130.7
169.	fenil	-NH-ciklohexil	-NO ₂	bázis	maradék
170.	H-	-NH-ciklopentil	-NO ₂	bázis	81.9
171.	H-	-NH-1,2,3,4-tetrahid- ro-1-naftil	-NO ₂	bázis	118.0
172.	H-	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	-NO ₂	bázis	86.4
173.	H-	-NO ₂	-NH-CH ₂ C ₆ H ₅	bázis	maradék
174.	H-	-NH-CH ₂ -ciklopropil	-NO ₂	bázis	101.4
175.	H-	-NH-CH ₂ -2-tienil	-NO ₂	bázis	maradék
176.	H-	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	-NO ₂	bázis	107.0
177.	H-	-NH-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	-NO ₂	bázis	113.7
178.	H-	-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	-NO ₂	bázis	111.6
179.	H-	-NH-2,3-dihidro-1H- -inden-1-il	-NO ₂	bázis	200.2
180.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-CH(CH ₃) ₂	-NO ₂	(COOH) ₂	110.9
181.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-ciklohexil	-NO ₂	(COOH) ₂	114.4
182.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-fenil	-NO ₂	bázis	olaj
183.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-CH-C ₆ H ₅	-NO ₂	bázis	maradék
		CH ₃			
184.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	-NO ₂	bázis	maradék
185.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	-NO ₂	bázis	maradék

14. Példa

7,9 g N-ciklohexil-4-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-nitro-benzol-amint elkeverünk 22,9 g nátrium-ditionittal, 288 g etanollal és 240 g vízzel, és szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után az etanolt elpárologtatjuk, a vizes fázist kálium-karbonát oldattal hígítjuk, a keveréket kétszer extraháljuk, először diklór-metánnal, majd triklór-metán/metanol 90:10 arányú elegyével,

5 majd az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot metil-benzolban felveszük, és az oldószerrel elpárologtatjuk. Ily módon 7 g (98,0%) N¹-ciklohexil-4-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,2-benzol-diamint nyerünk (186. kiindulási vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő táblázatban összefoglalt (II/4) általános képletnek megfelelő vegyületeket állítjuk még elő.

5. Táblázat

(II/4) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ⁶	R ⁹	bázis/só	Op. (°C)
187.	-H	-NH ₂	-NH-CH ₃	bázis	maradék
188.	-H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-NH ₂	bázis	maradék
189.	-H	-NH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bázis	maradék
190.	-H	-NH-ciklohexil	-NH ₂	bázis	maradék
191.	-H	-NH-C ₆ H ₅	-NH ₂	bázis	maradék
192.	-H	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	-NH ₂	bázis	maradék
193.	-C ₆ H ₅	-NH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bázis	maradék
194.	-CH ₃	-NH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bázis	maradék
195.	-C ₆ H ₅	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-NH ₂	bázis	maradék
196.	-C ₆ H ₅	-NH-CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bázis	maradék
197.	-H	-NH-ciklopropil	-NH ₂	bázis	maradék
198.	-H	-NH-CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bázis	maradék
199.	-H	-NH ₂	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	bázis	maradék
200.	-H	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-NH ₂	bázis	maradék
201.	-H	-NH-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	-NH ₂	bázis	maradék
202.	-H	-NH-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bázis	maradék
203.	-H	-NH ₂	-NH-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	bázis	maradék
204.	-H	-NH-CH ₂ -(4-F-C ₆ H ₄)	-NH ₂	bázis	maradék
205.	-H	-NH-CH ₂ -(3-F-C ₆ H ₄)	-NH ₂	bázis	maradék
206.	-H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-NH ₂	bázis	maradék
207.	-H	-NH-biciklo[2.2.1]-hept-2-il	-NH ₂	bázis	maradék
208.	-H	-NH-ciklopentil	-NH ₂	bázis	maradék
209.	-H	-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil	-NH ₂	bázis	maradék
210.	-H	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	-NH ₂	bázis	maradék
211.	-H	-NH-CH ₂ -c-C ₃ H ₅	-NH ₂	bázis	maradék
212.	-H	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	-NH ₂	bázis	maradék
213.	4-Cl-C ₆ H ₄	(5-metil-2-furanil)-metil-amino	-NH ₂	bázis	maradék
214.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	-NH ₂	bázis	maradék
215.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-C ₃ H ₅ -c	-NH ₂	bázis	maradék

15. Példa

9 g 2,3-dihidro-N-[5-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-nitro-fenil]-1H-indén-1-amint elkeverünk 2 g 4%-os tiofén oldattal és 200 g metanollal, és a kapott keveréket normál nyomáson, szobahőmérsékleten 2 g szénhordozós platina katalizátoron (5%-os) hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén

10

felvétele után a katalizátor leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, amikor is 8 g (97,3%) N²-(2,3-dihidro-1H-indén-1-il)-4-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,2-benzol-diamint nyerünk (216. kiindulási vegyület).

Fentiekhez hasonlóan eljárva a következő táblázatban összefoglalt (II/6) általános képletnek megfelelő vegyületeket állítottuk még elő.

6. Táblázat

(II/b) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R	R ⁸	R ⁹	bázis/só	Op. (°C)
217.	-fenil	-NH-CH ₃	-NH ₂	bázis	maradék
218.	-H	-NH ₂	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	bázis	maradék
219.	-H	-NH ₂	-NH-CH-(CH ₃) ₂	bázis	maradék
220.	-H	-NH-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂	bázis	maradék
221.	-fenil	-NH-c-C ₆ H ₁₁	-NH ₂	bázis	maradék
222.	-fenil	-NH ₂	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	bázis	maradék
223.	-H	-NH-CH ₂ -2-tienil	-NH ₂	bázis	maradék
224.	-H	-NH-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	-NH ₂	bázis	maradék
225.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bázis	maradék
226.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-c-C ₆ H ₁₁	-NH ₂	bázis	maradék
227.	-H	-NH(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	-NH ₂	bázis	maradék
228.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-C ₆ H ₅	-NH ₂	bázis	maradék
229.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bázis	maradék
230.	4-Cl-C ₆ H ₄	-NH-CH-C ₆ H ₅	-NH ₂	bázis	maradék

CH₃

16. Példa

10 g 6-{α-klór-[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oxazolil)-fenil]-metil]-1-metil-1H-benzotriazol és 10 g 1H-imidazol feloldunk 80 g acetonitrilben és 4 órán át visszafolyatás mellett melegítjük. A reakció keverékeit ezután betöményítjük, a terméket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot hígított kálium-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 98:2), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. Ily módon 7,1 g (65,6%) 6-[[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oxazolil)-fenil]-(1H-imidazol-1-il)-metil]-1-metil-1H-benzotriazolt nyerünk (231. kiindulási vegyület).

B. Végtermékek előállítása

17. példa

4 g 5-(α-klór-fenil-metil)-1-metil-1H-benzotriazolt elkeverünk 5,65 g 1H-imidazolal és 20 g acetonitrillel, és a kapott keveréket visszafolyatás mellett 1,5 órán át keverjük. A reakciókeverékeket ezután betöményítjük, 50 g vizet adunk hozzá, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélén tisztítjuk (triklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat egyesítjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 45 g tetrahydrofurános oldatban nitrát sóvá alakítjuk, a kapott sót szűrjük, tetrahydrofuránnal mossuk, szárítjuk. Ily módon 3,9 g (80,2%) 5-[[1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1-metil-1H-benzotriazol-mononitrátot kapunk.
Op.: 111,9 °C
(1. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő táblázatban összefoglalt (I/1) általános képletnek megfelelő vegyületeket állítottuk még elő.

7. Táblázat

(I/1) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	bázis/só	Op. (°C)
2.	fenil	-O-CH(CH ₃) ₂	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	103.4
3.	fenil	-O-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	93.1
4.	fenil	-O-CH ₂ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	98.1
5.	fenil	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	120.2
6.	fenil	-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	86.0
7.	fenil	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	112.6
8.	H-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bázis	109.7
9.	fenil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	HCl	225.2
10.	H-	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	0.5 H ₂ O	175.8
11.	fenil	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bázis	192.2
12.	H ₃ C-	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bázis	180.1
13.	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	(COOH) ₂	85.8
14.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	(COOH) ₂	144.3
15.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	(COOH) ₂	99.4
16.	H-	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	4	bázis	132.7
17.	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	91.2
18.	3-F-C ₆ H ₅ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	89.8
19.	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	HCl	212.0
20.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	124.5
21.	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bázis	182.3
22.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bázis	195.1
23.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	71.5
24.	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	150.1
25.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	112.4
26.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	146.1
27.	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	152.4
28.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	90.5
29.	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	96.5
30.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0.5 H ₂ O	90.2
31.	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	95.0
32.	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	143.2
33.	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	189.9
34.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	120.8
35.	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	*(1:1)	100.5
36.	H ₃ C-	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	116.8
37.	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	131.2
38.	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	166.4
39.	H-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	4	(COOH) ₂	95.8
40.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂ / 0.5 H ₂ O	135.7
41.	3-tienil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	168.9
42.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂ / 0.5 H ₂ O	152.9
43.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=C- CH ₃	6	bázis	177.4
44.	2-tienil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	143.5
45.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-N=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	104.2
46.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	0.5 H ₂ O	119.8
47.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	172.4
48.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HCl/H ₂ O	151.2
49.	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	155.3
50.	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0.5 H ₂ O	107.7
51.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	136.2

Vegyület száma	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	bázis/só	Op. (°C)
52.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	180.1
53.	4-F-C ₆ H ₄ -	-c-C ₆ H ₅	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	94.6
54.	4-F-C ₆ H ₄ -	-c-C ₆ H ₁₁	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	157.6
55.	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0.5 H ₂ O	89.9
56.	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0.5 H ₂ O	132.6
57.	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0.5 H ₂ O	140.9
58.	2-naftil	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	0.5 H ₂ O	148.8
59.	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	144.2
60.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	159.9
61.	CN-C ₆ H ₅ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	176.5

* = (E)-2-buténdioát

18. Példa

12,8 g 6-(α -bróm-fenil-metil)-1-metil-1H-benzotriazol-monohidrobromid, 14,8 g 4-metil-1H-imidazol és 80 g acetonitril keverékét 8 órán át visszafolyatás mellett melegítjük, majd betöményítjük, a visszamaradó anyagot 100 g vízben oldjuk, és a terméket diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kétszer kromatografáljuk (szilikagél, triklór-metán/metanol = 99:1), a kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot fordított fázisú kromatográfiával (HPLC) Li Chroprep RP 18 alkalmazásával tisztítjuk (metanol/tetrahidrofuran/ammónium-acetát = 30:5:65), majd a tisztított frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot etán-dioát sóvá alakítjuk tetrahidrofuranban. A kapott sót szűrjük, szárítjuk, amikor is 1,6 g (13,5%) 1-metil-6-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1H-benzotriazol-etán-dioátot (1:1) nyerünk. Op.: 203,1 °C (62. vegyület).

19. Példa

203 g 6-(α -bróm-(4-klór-fenil)-metil)-1-metil-1H-benzotriazol-monohidrobromidot és 170 g 1H-imidazolt feloldunk 1350 g metil-benzolban, és 28 órán át visszafolyatás mellett melegítjük. A reakciókeveréket ezután 80 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd betöményítjük, az olajos maradékot diklór-metánban oldjuk, a szerves fázist hígított sósavval mossuk, majd a vizes fázist elválasztjuk, és nátrium-hidroxid oldattal kezeljük, és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 95:5), a

tiszta frakciókat összegyűjtjük és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyaghoz 210 g 1,1'-oxi-biszetánt adagolunk, és egy hétvégén át állni hagyjuk. A kapott szilárd terméket ezután leszűrjük, 50 °C hőmérsékleten szárítjuk, amikor is 48,1 g (29,7%) 6-[(4-klór-fenil)-(1H-imidazol-1-il)-metil]-1-metil-1H-benzotriazolt nyerünk. Op.: 87,7 °C (63. vegyület).

20. Példa

28,4 g 1H-1,2,4-triazolt feloldunk 135 g N,N-dimetil-formamidban, hozzáadunk 11,4 g nátrium-hidrid diszperziót (80%) nitrogén atmoszférában, 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 40 g 6-[(α -klór-(4-klór-fenil)-metil]-1-metil-1H-benzotriazolt 90 g N,N-dimetil-formamidban oldva, és 1 órán át 60 °C hőmérsékleten keverjük. A reakció keveréket ezután 50 g vízzel hígítjuk, majd betöményítjük, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot vízzel mossuk, majd szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 99:1), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert bepárologtatjuk. A maradékot 2-propanon és 1,1'-oxi-biszetán elegyből kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, szárítjuk. Ily módon 13 g (29,2%) 6-[(4-klór-fenil)-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-1-metil-1H-benzotriazolt nyerünk. Op.: 178,9 °C (64. vegyület).

21. Példa

4,25 g 1H-1,2,4-triazolt feloldunk 47 g N,N-dimetil-formamidban, hozzáadunk 2 g nátrium-hidrid diszperziót (50%) nitrogén at-

moszférában, és 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadagolunk 6 g 6- α -klór-(3-klór-fenil)-metil]-1-metil-1H-benzotriazol 47 g N,N-dimetil-formamidban oldva. A reakció keveréket 1 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, lehűtjük szobahőmérsékletre, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot etán-dioát sóvá alakítjuk 2-propanonban. A kapott sót szűrjük, acetonitril és 1,1'-oxi-biszetánból kristályosítjuk, a terméket leszűrjük és szárítjuk. Így módon 2,8 g (33,7%) 6-[(3-klór-fenil)-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-1-metil-1H-benzotriazol-etándioátot (1:1) nyerünk. Op.: 125,0 °C (65. vegyület).

22. Példa

9,1 g 6-(α -bróm-fenil-metil)-1-metil-1H-benzotriazol-monohidrobromidot elkeverünk 10,25 g (4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil-metanonnal és 64 g acetonitrillel, és a kapott keveréket 3 órán át visszafolyatás mellett keverjük. Az acetonitriles réteget betöményítjük, a visszamaradó anyagot egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük 80 g vízben oldott 16,6 g kálium-karbonátban. A terméket diklór-metánban extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, triklór-metán/metanol = 98:2), a kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot fordított fázisú kromatográfiával tisztítjuk (HPLC, Li Chroprep RP 18, metanol/tetrahidrofuran/ammónium-acetát = 30:5:65), a frakciókat egyesítjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, triklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot etán-dioát sóvá alakítjuk tetrahidrofuranban. A kapott sót leszűrjük, vákuumban 80 °C hőmérsékleten szárítjuk, amikor is 3,1 g (35,8%) 1-metil-6-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1H-benzotriazol-etándioátot (1:1) nyerünk. Op.: 120,7 °C (66. vegyület).

23. Példa

8,2 g 6-(α -bróm-fenil-metil)-1-metil-1H-benzotriazol-monohidrobromid, 3,45 g 4H-1,2,4-triazol-4-amin és 64 g acetonitril keverékét 2 órán át visszafolyatás közben, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A kiváló csapadékot leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, amikor is 4-amino-1-

-[(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)-fenil-metil]-4H-1,2,4-triazolium-bromidot nyerünk. Ez utóbbihoz ezután 7,3 g 50%-os foszfinsav oldatot, és 40 g metanollal és 20 g vízzel készült 12 n sósav oldatot adagolunk, majd hozzácepegtetünk 20 g vízben oldott 3,45 g nátrium-nitritet. A reakció befejeződése után a keverést 30 percen át szobahőmérsékleten folytatjuk, a metanos réteget betöményítjük, a maradékot ammónium-hidroxid oldattal kezeljük, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kétszer szilikagélen kromatografáljuk (triklór-metán/metanol = 98:2), majd a frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot 36 g tetrahidrofuranban etán-dioát sóvá alakítjuk, a kapott sót szűrjük és 45 g etil-acetátból kikristályosítjuk. A terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 3,1 g (40,7%) 1-metil-6-[fenil-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-1H-benzotriazol-etándioátot (1:1) nyerünk. Op.: 164,9 °C (67. vegyület).

24. Példa

3,2 g α -(2-tienil)-1-metil-1H-benzotriazol-6-metanolt 45 g tetrahidrofuranban oldunk, és keverés és melegítés közben hozzáadagolunk 4,2 g 1,1'-karbonil-bisz-[1H-imidazol]-t nitrogén atmoszférában, majd 30 percen át 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük. A kapott terméket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot hígított nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (diklór-metán/metanol 98:2), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot 2-propanonból kristályosítjuk, szűrjük, szárítjuk, amikor is 1,9 g (49,5%) 6-[(1H-imidazol-1-il)-(2-tienil)-metil]-1-metil-1H-benzotriazol nyerünk. Op.: 157,2 °C (68. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:
6-[(1H-imidazol-1-il)-(3-tienil)-metil]-1-metil-1H-benzotriazol; op.: 160,5 °C (69. vegyület);
6-[bisz(1H-imidazol-1-il)-metil]-1-1H-benzotriazol; op.: 180,1 °C (70. vegyület); és
5-[1-(1H-imidazol-1-il)-2-butinil]-1-metil-1H-benzotriazol; op.: 155,5 °C (71. vegyület);

25. Példa

1,6 g 4-(1H-imidazol-1-il-metil)-N²-fenil-1,2-benzol-diamint, 20 g ecetsavat és 1,08 g koncentrált sósavat jégfürdőn 12-15 °C-ra hűtünk, hozzáadunk 0,83 g 7 g vízben oldott nátrium-nitritet, majd a reakció befejeződése

után keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakciókeveréket ezután alkálikus jeges vízbe öntjük, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, szilikagélén kromatografáljuk (először triklór-metán/metanol 97,5:2,5, ammóniával telítve, majd etil-acetát/metanol/metanol ammóniával telítve 95:2,5:2,5), majd a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 2-propanon és 2,2-oxi-biszpropán elegyből kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, 2,2'-oxi-biszpropánnal mossuk, 60 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk, amikor is 0,81 g (49%) 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-fenil-1H-benzotriazol nyerünk.

Op.: 110,1 °C

(72. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:

1-cikohexil-6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol; op.: 109,3 °C (73. vegyület);

1-butil-5-[(1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1H-benzotriazol; op.: 83,6 °C (74. vegyület);

1-butil-6-[(1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1H-benzotriazol-etán-dioát (1:1); op.: 109,0 °C (75. vegyület);

6-[(1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1-(1-metil-etil)-1H-benzotriazol-etán-dioát (1:1); op.: 123,1 °C (76. vegyület);

6-[(4-klór-fenil)-(1H-imidazol-1-il)-metil]-1-fenil-1H-benzotriazol-mononitrát; op.: 166,7 °C (77. vegyület);

6-[(4-klór-fenil)-(1H-imidazol-1-il)-metil]-1-(fenil-etil)-1H-benzotriazol-mononitrát; op.: 160,7 °C (78. vegyület); és

6-[(4-klór-fenil)-(1H-imidazol-1-il)-metil]-1-[(4-klór-fenil)-metil]-1H-benzotriazol-mononitrát; op.: 185,9 °C (79. vegyület);

26. Példa

3,9 g 4-(1H-imidazol-1-il-metil)-N¹-(fenil-metil)-1,2-benzol-diamint és 9,6 g koncentrált sósavat keverés közben lehűtünk 0 °C-ra, hozzácsepegtetünk 8 g vízben oldott 1,86 g nátrium-nitritet, majd a reakció befejeződése után a reakciókeveréket még ezen a hőmérsékleten 10-15 percen át keverjük. Ezután hagyjuk a hőmérsékletet szobahőmérsékletre emelkedni, majd a reakciókeveréket jeges vízbe öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, a vizes részt koncentrált ammónium-hidroxiddal kezeljük, hűtés közben, majd a terméket diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A maradékot szilikagélén tisztítjuk (triklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot ezután kromatografálással tisztítjuk (szilikagél, etil-acetát/metanol/metanol, ammóniával telítve 95:2,5:2,5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott terméket szűrjük, 2,2'-oxi-biszpropánnal mossuk, vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk, amikor is 1,6 g (40,9%) 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-(fenil-metil)-1H-benzotriazol nyerünk. Op.: 85,4 °C

30 (80. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő táblázatban összefoglalt (I/1) általános képletű vegyületet állítottuk még elő:

8. Táblázat

(I/1) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ²	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	bázis/só	Op. (°C)
81.	H-	CH ₃ -	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	141.6
82.	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	147.5
83.	CH ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH=CH-N=CH-	4	(COOH) ₂	108.4
84.	H-	CH ₃ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	159.5
85.	H-	ciklopropil	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	108.4
86.	H-	ciklohexil	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	149.4
87.	H-	(CH ₃) ₂ CH-	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	188.6
88.	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	130.5
89.	H-	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	113.9
90.	fenil	CH ₃ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	105.5
91.	H-	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	117.6
92.	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	108.5
93.	H-	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₂) ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	164.3-165.6
94.	H-	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	89.6
95.	H-	(CH ₃) ₂ CH-	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	163.0
96.	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	96.6
97.	H-	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	108.3
98.	H-	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	101.8
99.	H-	3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	110.0
100.	H-	cikloheptil	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	110.6
101.	H	CH ₃ -CH ₂ -(CH ₃)CH-	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	165.3
102.	H	CH ₃ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	96.7
103.	H	biciklo[2.2.1]- -hept-2-il	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	155.5-156.7
104.	fenil	ciklohexil	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	119.0
105.	H-	1,2,3,4-tetrahidro- -1-naftil	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	166.1
106.	H-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	114.2
107.	H-	ciklopentil	-CH=CH-N=CH-	6	H ₂ O	108.8-111.7
108.	H-	ciklopropil-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	150.2
109.	H-	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	122.5
110.	fenil	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	177.7
111.	H-	2-tienil-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	117.6
112.	H-	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	170.4
113.	4-F-C ₆ H ₄ -	H-	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	98.6
114.	H-	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₂) ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	2 HNO ₃	162.9
115.	H-	2,3-dihidro-1H- -indén-1-il	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	131.1
116.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	(CH ₃) ₂ CH-	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	132.5
117.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	ciklohexil	-CH=CH-N=CH-	6	bázis	162.0
118.	3-piridinil	H-	-CH=CH-N=CH-	6	2 HCl	235.2
119.	1H-imidazol- -1-il	H-	-CH=CH-N=CH-	5	2 HCl	260.4
120.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₂) ₂ -	-CH=CH-N=CH-	6	HCl 0.5 H ₂ O	163.8
121.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	110.6
122.	3-F-C ₆ H ₄ -	H-	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	170.9
124.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	164.9
125.	i-C ₃ H ₇ -	H-	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	175.3
126.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -metil	-CH=CH-N=CH-	5	HCl/ 0.5 H ₂ O	188.6
127.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	ciklopropil	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	117
128.	CH ₃	C ₆ H ₅ -etil	-CH=CH-N=CH-	6	*	
129.	4-F-C ₆ H ₄ -	H-	-N=CH-N=CH-	6		
130.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	-N=CH-N=CH-	6		
131.	2-tienil	H-	-N=CH-N=CH-	6		

Vegyület száma	R ¹	R ²	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	bázis/só	Op. (°C)
132.	4-F-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-N=CH-N=CH-	6		
133.	3-F-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-N=CH-N=CH-	6		
134.	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-N=CH-N=CH-	6		
135.	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-N=CH-N=CH-	6		
136.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -CH ₂ -	-N=CH-N=CH-	6		
137.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	-N=CH-N=CH-	6		
138.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -(CH ₃)CH-	-N=CH-N=CH-	6		
139.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	c-C ₆ H ₁₁ -	-N=CH-N=CH-	6		
140.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-N=CH-N=CH-	6		
142.	4-F-C ₆ H ₄ -	H-	-CH=N-N=CH-	6		
143.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	-CH=N-N=CH-	6		
144.	4-F-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-CH=N-N=CH-	6		
145.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -(CH ₃)CH-	-CH=N-N=CH-	6		

* = (±)-2,3-dihidroxi-butándioát (1:1) só

27. Példa

5,2 g 4-[(1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1,2-benzol-diamint elkeverünk 4,8 g ecetsavval és 20 g vízzel, 5 °C hőmérsékletre lehűtjük, hozzáadunk 10 g vízben oldott 1,38 g nátrium-nitritet, és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakciókeveréket ezután nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeljük, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot 64 g etil-acetátból kikristályosítjuk, a terméket leszűrjük, szárítjuk, amikor is 4,7 g (85,3%) 5-[(1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1H-benzotriazol nyerünk.
Op.: 178,8 °C
(146. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:
1-butil-6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol; op.: 49,2 °C (147. vegyület); és
1-butil-5-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol; op.: 74,3 °C (148. vegyület); és

28. Példa

4,3 g 1-[1-(4-klór-3-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol, 3,42 g hidrazin-monohidrátot és 40 g 1-butanolt 12 órán át visszafolyatás közben keverünk, majd lehűtjük, hozzáadunk 3,4 g 10 n sósavat, a szerves fázist elválasztjuk és betöményítjük. A maradékot etil-acetáttal elkeverjük, a kapott terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 4,5 g (99,0%) 6-[(1H-imidazol-1-il)-etil]-1H-benzotriazol-1-ol-monohidrokloridot nyerünk (149. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő táblázatban összefoglalt (I/3) általános képletnek megfelelő vegyületeket állítottuk még elő:

45

9. Táblázat

(I/3) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	bázis/só	Op. (°C)
150.	fenil	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	maradék
151.	H-	-CH=CH-N=C- CH ₃	6	bázis	157
152.	H-	-N=CH-N=CH-	6	bázis	222
153.	fenil	-N=CH-N=CH-	6	bázis	185
154.	fenil	-CH=C-N=CH- CH ₃	6	bázis	200
155.	fenil	-C=CH-N=CH- CH ₃	6	bázis	maradék
156.	H-	-CH=CH-N=CH-	5	bázis	maradék
157.	fenil	-CH=CH-N=CH-	6	HCl	maradék

29. Példa

6,5 g 1-[(4-fluor-3-nitro-fenil)-metil]-1H-imidazolt, 6,01 g hidrazin-monohidráttal és 80 g etanolt visszafolyatás mellett 5 órán át melegítünk, majd lehűtjük, hozzáadunk 12 g 5 n sósavat, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot 30 g vízzel elkeverjük, a kiváló csapadékot szűrjük, és 40 g 2-propanollal forraljuk, majd hozzáadunk sósavval telített 2-propanolt, a kapott sót szobahőmérsékleten kikristályosítjuk, szűrjük, szárítjuk. Ily módon 4,1 g (54,3%) 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-ol-monohidrokloridot nyerünk.

Op.: 207,4 °C

(158. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:

6-[(3-klór-fenil)-(1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-benzotriazol-1-ol (159. vegyület).

30. Példa

3,2 g 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-ol, 1 g kálium-karbonátot és 27 g N,N-dimetil-formamidot 30 percen át szobahőmérsékleten keverünk, hozzáadunk 2,1 g 1-(klór-metil)-3-metil-benzolt, és a keverést szobahőmérsékleten még 3 órán át folytatjuk. A keveréket ezután még egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot vízzel hígítjuk, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A kapott koncentrátumot szilikagélen kromatografáljuk (triklór-metán/metanol = 95:5), majd a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A szilárd maradékot etil-acetát és 2,2'-oxi-biszpropán 10:20 arányú elegyből kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, 2,2'-oxi-biszpropánnal mossuk, és szárítjuk. Ily módon 3,4 g (70,9%) 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-[(3-metil-fenil)-metoxi]-1H-benzotriazol-1-ol nyerünk.

Op.: 120,1 °C

(160. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő táblázatban összefoglalt (I/4) általános képletnek megfelelő vegyületet állítottuk még elő:

10. Táblázat

(1/4) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ^{2-b}	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	bázis/só	Op. (°C)
161.	H-	CH ₃ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	108.5
162.	H-	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	134.6
163.	H-	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	109.4
164.	H-	2-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	105.8
165.	H-	C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃ -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	154.1
166.*	H-	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	102.2
167.	H-	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	124.1
168.	H-	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	118.9
169.	H-	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	126.2
170.	H-	3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	114.4
171.	H-	(C ₆ H ₅) ₂ CH-	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	163.4
172.	H-	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	127.2
173.	H-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	92.6
174.	H-	2-tienil-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	126.5
175.	H-	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	2 HCl	230.1
176.	H-	C ₆ H ₅ -S-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	118.0
177.	H-	1-naftil-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	158.0
178.	H-	HO-CH ₂ -C ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	137.0
179.	H-	CH=C-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	130.0
180.	H-	F ₃ C-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	91.7
181.	H-	C ₆ H ₄ -S-CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	84.2
182.	H-	2-pirimidinil	-CH=CH-N=CH-	bázis	167.7
183.	H-	ciklo-C ₃ H ₅ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	136.5
184.	H-	ciklo-C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	149.0
185.	H-	CH ₃ -CH ₂ -	-CH=CH-N=C- CH ₃	bázis	93.6
186.	H-	CH ₃ -CH ₂ -	-N=CH-N=CH-	bázis	116.9
187.	H-	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=C- CH ₃	HNO ₃	95.1
188.	fenil	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	152.5
189.	fenil	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	113.2
190.	H-	2-oxo-2,3-dihidro- -benzimidazol-1-il-propil	-CH=CH-N=CH-	bázis	210.3
191.	H-	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	133.0
192.	H-	(1H-benzimidazol- -2-il)-metil	-CH=CH-N=CH-	bázis	212.5
193.	H-	(2-metil-1H-benzimi- dazol-5-il)-metil	-CH=CH-N=CH-	bázis	209.1
194.	H-	(2,3-dihidro-1,4-ben- zodioxin-2-il)-metil	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	171.6

* = E-alak

31. Példa

3,23 g 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-olt, 2,07 g kálium-karbonátot és 20 g dimetil-szulfoxidot 10 percen át szobahőmérsékleten keverünk, hozzáadunk 2,55 g 2-jód-propánt, és először szobahőmérsékleten 15 percig, majd 50 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ez után a reakció keveréket betöményítjük, 50 g vizet adunk hozzá, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélén

kromatografáljuk (triklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot 14 g 1,1'-oxi-biszetánból kikristályosítjuk, a terméket leszűrjük, szárítjuk, amikor is 3,3 g (85,5%) 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-(1-metil-etoxi)-1H-benzotriazolt nyerünk.
Op.: 114,3 °C
(195. vegyület).

10 A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő táblázatban összefoglalt (I/4) általános képletnek megfelelő vegyületeket állítottuk még elő:

11. Táblázat

(I/4) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ^{2-b}	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	bázis/só	Op. (°C)
196.	H-	3-piridinil-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	120.6
197.	H-	CH ₃ -CH ₂ -(CH ₃)CH-	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	133.3
198.	H-	CH ₃ -CH ₂ -O-C(=O)-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	143.3
199.	H-	CH ₃ -CH ₂ -O-C(=O)-(CH ₂) ₄ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	olaj
200.	H-	CH ₃ -CH ₂ -O-C(=O)-(CH ₂) ₃ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	olaj
201.	H-	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	115.2
202.	H-	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	93.9
203.	H-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	90.0
204.	H-	Br-(CH ₂) ₂ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	131.3
205.	H-	2-piridinil-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	81.7
206.	H-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	80.7
207.	H-	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	135.7
208.	H-	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	136.0
209.	H-	1-metil-4-piperidinil	-CH=CH-N=CH-	2 HNO ₃	176.9
210.	CH ₃ -	CH ₃ -CH ₂ -O-C(=O)-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bázis	maradék
211.	fenil	CH ₃ -CH ₂ -	-N=CH-N=CH-	0.5(COOH) ₂	92.1
212.	fenil	CH ₃ -CH ₂ -	-CH=C-N=CH-	HNO ₃	125.8
213.	fenil	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}- \end{array}$	bázis	156.2
214.	fenil	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}=\text{C}-\text{N}=\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	HNO ₃	126.9

32. Példa

4,5 g 6-[1-(1H-imidazol-1-il)-etil]-1H-benzotriazol-1-ol-monohidrokloridot, 3,12 g jód-etánt, 3,7 g nátrium-karbonátot és 63 g N,N-dimetil-formamidot 4 órán át szobahőmérsékleten keverünk, majd betöményítjük, és a visszamaradó anyagot vízben felvesszük. A terméket metil-benzollal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot 27 g etil-acetát és 21 g 2,2'-oxi-biszpropán elegyből kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, és szárítjuk. Ily módon 2,26 g (51,6%) 1-etoxi-6-[1-(1H-imidazol-1-il)-etil]-1H-benzotriazol nyerünk. Op.: 81,1 °C (215. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő: 6-[(1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1-(1-metil-etoxi)-1H-benzotriazol; op.: 85,7 °C (216. vegyület); 1-etoxi-6-[(1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1H-benzotriazol; op.: 85,5 °C (217. vegyület); 6-[1-(1H-imidazol-1-il)-etil]-1-(fenil-metoxi)-1H-benzotriazol; op.: 128,6 °C (218. vegyület); és 6-[1-(1H-imidazol-1-il)-etil]-1-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzotriazol(±)-2,3-dihidroxi-butándi-
oát; op.: 140,0 °C (219. vegyület).

33. Példa

2,81 g 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-olt és 22,5 g N,N-dimetil-formamidot elkeverünk 0,69 g nátrium-hidrid diszperzióval, majd addig keverjük, amíg a hidrogén fejlődés megszűnik. Ezután hozzáadunk szobahőmérsékleten 1,28 g 1-klór-2-metoxi-etán, egy darabig még keverjük, majd 22 g dimetil-szulfoxidot és 0,04 g 2-(2-metoxi-etoxi)-N,N-bisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-etán-amint adagolunk hozzá keverés közben, majd a keverést még egy éjszakán át 50 °C hőmérsékleten folytatjuk, majd vízbe öntjük a keveréket. A kapott keveréket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (triklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot etil-acetát és 2,2'-oxi-biszpropán 1:3 arányú elegyből kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, a fenti oldószerttel, majd 2,2'-oxi-biszpropánnal mosuk, 50 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. Ily módon 1,66 g (46,7%) 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzotriazol nyerünk. Op.: 77,0 °C (220. vegyület).

30

34. Példa

4,5 g 5-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-ol és 94 g N,N-dimetil-formamid keverékéhez keverés közben hozzáadagolunk kis részletekben 1 g 50%-os nátrium-hidrid diszperziót, majd a reakció végbemenetele után a keverést addig folytatjuk, amíg a hidrogénfejlődés megszűnik. Ezután 1,3 g jód-metánt adagolunk hozzá egy adagban, és még szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az N,N-dimetil-formamidos réteget betöményítjük, a maradékot vízben és triklór-metán/metanol/metanol ammóniával telítve 90:5:5 elegyben felvesszük, a terméket az előbbi oldószerral extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (először triklór-metán, majd triklór-metán/metanol 90:10 elegye), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 2,2'-oxi-biszpropánnal elkeverjük, a terméket leszűrjük, vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk, amikor is 3,1 g (64,3%) 5-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-metoxi-1H-benzotriazol nyerünk. Op.: 94,3 °C (221. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő: 5-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-(fenil-metoxi)-1H-benzotriazol; op.: 113,7 °C (222. vegyület); 6-[(3-klór-fenil)-(1H-imidazol-1-il)-metil]-1-(fenil-metoxi)-1H-benzotriazol-etándi-
oát (2:3); op.: 169,3 °C (223. vegyület); és 1-butoxi-6-[(3-klór-fenil)-(1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-benzotriazol-etándi-
oát (1:1); op.: 96,5 °C (224. vegyület).

35. Példa

0,46 g nátriumot feloldunk 24 g metanolban, keverés közben hozzáadunk 4,3 g 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-olt, 10 percen át keverjük, majd betöményítjük. Ezután 9 g metil-benzolt adunk a maradékhoz, ismételten betöményítjük, a maradékhoz 9 g N,N-dimetil-formamidot és 4,5 g N,N-dimetil-formamidban oldott 3,12 g jód-etánt adagolunk, 1 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük. Ezután 60 g vizet adunk hozzá, a terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (triklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 2-propanol és 4-metil-2-pentanon elegyében sósavas sóvá alakítjuk, a sót szűrjük, szárítjuk, a kapott termék 4,5 g (80%) 1-etoxi-6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-monohidroklorid. Op.: 140,2 °C (225. vegyület).

65

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:

1-butoxi-6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-monohidroklorid; op.: 124,2 °C (226. vegyület);

6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-propoxi-1H-benzotriazol-monohidroklorid-hemihidrát; op.: 130,5 °C (227. vegyület); és

6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-(fenil-metoxi)-1H-benzotriazol; op.: 113,8 °C (228. vegyület).

36. Példa

4,7 g 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-olt 60 g etanolban elkeverünk, hozzáadunk 22,5 g 1 n nátrium-hidroxid oldatot, majd addig keverjük, amíg tiszta oldatot nyerünk. Ezt az oldatot szárazra pároljuk, a maradékot 18 g N,N-dimetil-formamidban oldjuk, hozzáadunk egy adagban 3,2 g jód-metánt 9 g N,N-dimetil-formamidban oldva, 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (triklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 8 g 4-metil-2-pentanonból kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 3,3 g (65,4%) 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1-metoxi-1H-benzotriazolt nyerünk. Op.: 132,4 °C (229. vegyület).

37. Példa

5,85 g 6-[fenil-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-1H-benzotriazol-1-olt, 1,4 g kálium-karbonátot és 27,5 g dimetil-szulfoxidot 30 percen át 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük, és hozzáadunk 3,55 g etil-2-brom-acetátot, és szobahőmérsékleten még 2 órán át keverjük. Ezután további 1,4 g kálium-karbonátot adagolunk, a keverést 3 órán át 50 °C hőmérsékleten folytatjuk, majd lehűtjük, és 2 g koncentrált sósavat adagolunk hozzá. A dimetil-szulfoxidos réteget betöményítjük, a maradékot 25 g vízben, és 130 g diklór-metánban oldjuk, a szerves fázist elválasztjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (triklór-metán/metanol/metanol, ammóniával telítve = 92:4:4), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 20 g 4-metil-2-pentanonból kikristályosítjuk, a terméket leszűrjük, szárítjuk, amikor is 4,4 g (79,6%) 6-[fenil-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-1H-benzotriazolt nyerünk. Op.: 182,7 °C (230. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületeket állítottuk még elő:

5-[1-(1H-imidazol-1-il)-etil]-1H-benzotriazol; op.: 165,3 °C (231. vegyület);

5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-benzotriazol; op.: 214,3 °C (232. vegyület); és

5-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil-metil]-1H-benzotriazol; op.: 166,7 °C (233. vegyület).

38. Példa

4,3 g 6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-ol-monohidrokloridot 120 g metanolban normál nyomáson 50 °C hőmérsékleten 2 g 5%-os szénhordozós platina katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, a maradékot etanolból kétszer kikristályosítjuk, a terméket szűrjük és szárítjuk. Ily módon 2,9 g (72%) 5-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazolt nyerünk. Op.: 230,4 °C (234. vegyület).

39. Példa

2,47 g 5-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol kis részletekben keverés közben 30 g füstölő salétromsavhoz adagolunk. A reakció befejeződése után a keverést szobahőmérsékleten egy éjszakán át még folytatjuk, majd a reakciókeveréket 100 g tört jéghez adagoljuk, és nitrogéngázt buborékoltatunk keresztül rajta 30 percen át. A kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és fordított fázisú kromatográfiával tisztítjuk (HPLC), Li Chroprep RP 18, metanol/acetonitril/0,5%-os ammónium-acetát = 17:8:75), a kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot metanollal és 2,2'-oxi-biszpropánnal elkeverjük, a kiváló csapadékot leszűrjük és metanollal forraljuk. A terméket ezután szűrjük, metanollal és 2,2'-oxi-biszpropánnal mossuk, 50-60 °C hőmérsékleten szárítjuk, amikor is 0,05 g (1,6%) 5-(1H-imidazol-1-il-metil)-6-nitro-1H-benzotriazolt nyerünk. Op.: 286 °C (bomlik) (235. vegyület).

40. Példa

3,2 g etil-4-[[6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-il]-oxi]-butanoátot, 25 g 1 n nátrium-hidroxid oldatot és 20 g etanolt 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverünk, majd hozzáadunk 25 g 1 n sósavat és körülbelül 20 g-nyi mennyiségre betöményítjük. A kiváló terméket leszűrjük, vízzel 2-propanollal, majd 1,1-oxibiszetánnal mossuk, szárítjuk, amikor is 2,1 g (71%) 4-[[6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-il]-oxi]-bután-savat nyerünk.

Op.: 170,5 °C
(236. vegyület).

A fentiekhez hasonlóan eljárva a következő vegyületet állítottuk még elő:

5-[[6-(1H-imidazol-1-il-metil)-1H-benzotriazol-1-il]-oxi]-pentánsav; op.: 132,7 °C (273. vegyület).

41. Példa

27 g 4-[klór-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-metil]-benzaldehydet 30 g 1H-imidazollal 160 rész acetonitrilben 6 órán át 80 °C-on keverünk, majd betöményítjük, és a visszamaradó anyagot etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot hígított kálium-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, diklór-metán/metanol = 98:2), a tiszta frakciókat egyesítjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékból diklór-metánnal kristályosítva 4,4 g (14,6%) 4-[(1H-imidazol-1-il)-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-metil]-benzaldehydet nyerünk, op.: 209,8 °C.

42. Példa

8,9 g 4-[(1H-imidazol-1-il)-(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)-metil]-benzoészav-monohidrokloridot feloldunk 32,4 g tionil-kloridban, és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük. A maradékot feloldjuk 80 g etanolban, 1 órán át 60 °C hőmérsékleten keverjük, betöményítjük, a visszamaradó anyagot hígított kálium-karbonát oldatban feloldjuk, és diklór-metánnal a terméket extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, a maradékot szilikagélén kromatografáljuk (diklór-metán/metanol = 98:2). A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot etán-dioát sóvá alakítjuk, a sót leszűrjük, szárítjuk, amikor is 1 g (8,5%) etil-4-[(1H-imidazol-1-il)-(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)-metil]-benzoát-etán-dioátot (1:1) nyerünk.
Op.: 155,5 °C
(239. vegyület).

43. Példa

7 g 5-[1-(1H-imidazol-1-il)-2-butenil]-1-metil-1H-benzotriazol, 0,1 g kinolint, 54 g etil-acetátot és 32 g etanol 931 Pa nyomáson szobahőmérsékleten 0,3 g 10%-os szénhordozós palládium katalizátoron hidrogénezünk. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort diatóma földön átszűrjük, a szűrletet betöményítjük, a maradékot szilikagélén kromatografáljuk (diklór-metán/metanol = 95:5), a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot diklór-metán és 1,1'-oxi-biszetán ele-

gyéből kristályosítjuk, a terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 1,4 g (19,7%) 5-[1-(1H-imidazol-1-il)-2-butenil]-1-metil-1H-benzotriazol nyerünk.

5 Op.: 104 °C
(240. vegyület).

44. Példa

10

2,6 g 4-[(1H-imidazol-1-il)-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-metil]-benzaldehydet, 0,85 g hidroxil-amin-monohidrokloridot, 16 g etanol és 3,4 g kálium-karbonátot 1 órán át 50 °C hőmérsékleten keverünk, majd szűrjük, és a szűrletet betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk (triklór-metán/metanol = 95:5), majd a tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot 2-propanonból kikristályosítjuk, a terméket szűrjük, szárítjuk, amikor is 1,7 g (63,9%) 4-[(1H-imidazol-1-il)-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-metil]-benzaldehyd-oximot nyerünk.
25 Op.: 149,5 °C
(241. vegyület).

C. Farmakológiai példák

Az (I) általános képletű vegyületek aromataz-aktivitást gátló hatását a következő vizsgálatokkal bizonyítottuk.

45. Példa

Aromataz-aktivitás *in vitro* gátlása

40 A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek hatását az 1,2 (3H)-androsztén-diol esztronná és esztradiollá humán placentális mikroszóma jelenlétében való átalakulásával vizsgáltuk a következő irodalmi helyen leírt eljárás szerint: J. Steroid Biochem., 7, 787 (1976).

45 Humán placentális mikroszómát kálium-foszfát pufferral (0,1 mólos, pH = 7,4) hígítottunk, úgy, hogy 50%-os androgén-esztrogén átalakulást érzünk el (protein-tartalom: körülbelül 0,5 mg). 4 ml humán placentális mikroszómát 5 ml mennyiségben 0,2 µ Ci 1,2[3H] androsztén-dion, 2 µg androsztén-dion és 5 µl vizsgálandó vegyületet és/vagy dimetil-szulfoxidot inkubáltunk. Az inkubációs keverékek továbbá tartalmaztak 2,48 mmól ATP-t, 0,97 mmól NADP-t, 8,22 mmól glükóz-6-foszfátot, 0,98 egység glükóz-6-foszfát dehidrogenázt és 2,46 mmól magnézium-kloridot. A reakciót az androsztén-diol adagolásával indítottuk és 37 °C hőmérsékleten 30 percig végeztük. Az inkubáció alatt a mintákat levegővel öblítettük. A vizsgálat során az androsztén-diol-aromatizálódása [3H]-H₂O képződése közben megy végbe, melyet úgy válasz-

tunk el, hogy a szabad szteroidot kloroform-mal extraháljuk. A mintát folyadék szcintillációval mérjük és a százalékos gátlás értékét a kontroll mintához hasonlítva határozzuk meg.

A kapott eredményeket a következő I. táblázatban foglaljuk össze, az IC₅₀ értékek μmólban azt a koncentrációt jelentik, amely az esztrogén szintézis 50%-os gátlásához szükséges.

46. Példa

Aromatáz aktivitás in vivo gátlása

120 g tömegű éretlen nőstény Winster patkányoknak szubkután 200 IU terhes kanca gonadotropin szérumot (PMSG) adagoltunk. 90 óra elteltével orálisan 0,5 ml 20%-os vizes polietilénlikolban oldott 1 mg/kg mennyiségű vizsgálandó vegyületet adagoltunk. A kontroll kísérletnél csak polietilénlikolt használtunk. Két órával a hatóanyag vagy placebo beadagolása után a patkányokat leöltük, a vérüket heparinon összegyűjtöttük és a plazma esztradiol koncentrációját standard radioimmunológiai vizsgálattal meghatároztuk. A kapott esztradiol %-os mennyiségét a kontrollhoz viszonyítva az I. táblázat második oszlopában foglaljuk össze. A bemutatott mérési eredmények nem korlátozzák a találmányunk oltalmi körét, csupán a farmakológiai tulajdonságok demonstrálására szolgálnak.

I. Táblázat

Vegyület	IC ₅₀ -értékek (μmól)	Ösztradiol visszanyerés %
225	0.0100	19
226	0.0067	19
227	0.0074	19
228	0.0052	-
195	0.0120	19
196	0.0110	-
197	0.0110	-
198	0.0180	-
201	0.0067	19
202	0.0071	21
203	0.0170	-
204	0.0092	19
206	0.0080	-
2	0.0160	20
4	0.0160	-
6	0.0120	-
207	0.0073	26
208	0.0110	-
7	0.0257	7
147	0.0076	21
176	0.0120	-
191	0.0234	-

179	0.0232	-
75	0.0242	27
76	0.0347	9
87	0.0269	5
89	0.0150	5
90	0.0227	5
91	0.0088	-
92	0.0087	15
15	0.0226	2
93	0.0105	8
17	0.0182	7
97	0.0131	10
99	0.0178	11
23	0.0075	-
100	0.0143	3
101	0.0174	7
102	0.0317	2
103	0.0163	5
28	0.0253	6
29	0.0159	7
30	0.0222	7
31	0.0342	8
104	0.0206	9
33	0.0246	5
105	0.0198	14
213	0.0362	-
106	0.0244	8
107	0.0141	6
108	0.0152	3
109	0.0262	-
188	0.0182	-
111	0.0143	19
113	0.0188	4
48	0.0166	6
50	0.0183	1
51	0.0222	7
115	0.0144	22
55	0.0188	3
56	0.0215	8
116	0.0249	20
64	0.0257	3
117	0.0125	9
69	0.0290	5
77	0.0176	21
220	0.0200	-
120	0.0089	-
59	0.0180	-

Készítmény előállítási példák

A következő példákban bemutatjuk a találmány szerinti eljárással előállítható gyógyszerkészítményeket, amelyek állatgyógyászati és humán területen egyaránt alkalmasak szisztémás adagolásra.

47. Példa

Orális adagolású cseppkészítmény

500 g hatóanyagot feloldunk 0,5 liter 2-hidroxi-propánsav és 1,5 liter polietilén-gli-

kol elegyében 60-80 °C hőmérsékleten. Ezután lehűtjük 30-40 °C-ra, hozzáadunk 35 liter polietilén-glikolt, és jól elkeverjük. A kapott oldathoz ezután 1750 g nátrium-szacharint adagolunk 2,5 liter tisztított vízben oldva, majd keverés közben 2,5 liter kakaóíz anyagot adagolunk hozzá, és a térfogatot 50 literrel polietilén-glikollal kiegészítjük. Ily módon orális adagolású cseppkészítményt nyerünk, amely 10 mg hatóanyagot tartalmaz milliliterenként. A kapott oldatot megfelelő tartályokba töltjük.

48. Példa

Orális adagolású oldat

90 g metil-4-hidroxi-benzoátot és 1 g propil-4-hidroxi-benzoátot feloldunk forrás közben 4 liter tisztított vízben, majd az így kapott oldat 3 literében először 10 g 2,3-dihidroxi-bután-disavat, majd 20 g találmány szerinti eljárással nyert hatóanyagot oldunk. Az utóbbi oldatot az előzőleg előállított oldat fönmaradt részével egyesítjük, és hozzáadagolunk 12 liter 1,2,3-propán-triolt és 3 liter 70%-os szorbit oldatot, majd 40 g, 0,5 liter vízben oldott nátrium-szacharint, 2 ml szacharóza és 2 ml egres esszenciát adagolunk hozzá, a két oldatot egyesítjük, és vízzel 20 literre egészítjük ki. Az így kapott oldat 20 ml hatóanyagot tartalmaz teáskanálként (5 ml-enként). A kapott oldatot alkalmas tartályokba töltjük.

49. Példa

Kapszula készítmény

20 g hatóanyagot, 6 g nátrium-lauril-szulfátot, 56 g keményítőt, 56 g laktózt, 0,8 g kolloidális eloszlású szilícium-dioxidot és 1,2 g magnézium-sztearátot erőteljesen elkeverünk, a kapott keveréket 1000 db kemény zselatin kapszulába töltjük. Ily módon 1 kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

50. Példa

Film bevonatú tabletták készítmény

A tabletták mag előállítása

100 g hatóanyagot, 570 g laktózt és 200 g keményítőt elkeverünk, 5 g nátrium-dodecil-szulfátot és 10 g poli(vinil-pirrolidont) (Kollidon-K 90[®]) tartalmazó 200 ml vízzel megnedvesítjük, a nedves poranyagot átszítjuk, szárítjuk, majd ismételten szítjuk. Az így kapott anyaghoz 100 g mikrokristályos cellulózt (Avicel[®]), 15 g hidrogénezett növényi olajat (Stereotex[®]) adagolunk, 65

ismételten elkeverjük, tablettákká sajtoljuk. 10 000 tablettát állítunk elő, amelyek mindegyike 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

5 Bevonat előállítása

10 g metil-cellulózt (Methocel 60 HC[®]) feloldunk 75 ml denaturált etanolban, hozzáadunk 5 g etil-cellulózt (Ethocel 22 cps[®]) 150 ml diklór-metánban oldva, majd 75 ml diklór-metánt és 2,5 ml 1,2,3-propán-triolt. 10 g polietilén-glikolt megolvasztunk és 75 ml diklór-metánban feloldunk, majd ezt az oldatot az előző oldathoz adagoljuk, és még hozzáadunk 2,5 g magnézium-oktadekanoátot, 5 g poli(vinil-pirrolidont) és 30 ml koncentrált színező szuszpenziót (Opaspray K-1-2109[®]), és jól homogenizáljuk. Az így kapott anyaggal megfelelő berendezésben a tablettákat bevonattal látjuk el.

51. Példa

25 Injekció készítmény (oldat)

1,8 g metil-4-hidroxi-benzoátot és 0,2 g propil-4-hidroxi-benzoátot feloldunk körülbelül 0,5 liter forró vízben, majd lehűtjük 50 °C-ra, és keverés közben hozzáadunk 4 g laktánsavat, 0,05 g propilén-glikolt és 4 g találmány szerinti eljárással nyert hatóanyagot. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, injekciós célra alkalmas vízzel 1 literre kiegészítjük, amikor is 4 mg/ml hatóanyagot tartalmazó oldatot kapunk. Az oldatot sterilén szűrjük (U. S. P. XVII, 811.), majd steril tartályokba töltjük.

40

52. Példa

Kúp készítmény előállítása

3 g hatóanyagot feloldunk 25 ml polietilén glikol 400-ban oldott 3 g 2,3-dihidroxi-bután-disavban. Ezután 12 g felületaktív anyagot (SPAN[®]) és 300 g mennyiségig elegendő trigliceridet (Witepsol 555[®]) összeolvasztunk, és elkeverjük az előzőek szerint nyert oldattal. A kapott keveréket ezután formákba öntjük 37-38 °C hőmérsékleten, az így módon kapott kúp készítmények 30 mg hatóanyagot tartalmaznak.

55

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik és geometriai izomerjeik előállítására - a képletben
 $-A^1=A^2=A^3=A^4-$ jelentése valamely következő kétértékű csoport
 $-CH=N-CH-CH-$ (a-1),

-CH=N-CH=N- (a-2) vagy
-CH=N-N=CH- (a-3),
R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport,
R¹ jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, nafil-, piridil-, imidazolil- vagy tienilcsoport, vagy adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, ciano-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, formil- vagy hidroximi-no-metil-csoporttal egyszerezesen szubsztituált fenilcsoport,
R² jelentése hidrogénatom, adott esetben egyszerezesen fenil-, monohalogén-fenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil- vagy tienilcsoporttal helyettesített 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-5 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, biciklo[2.2.1]heptán-2-il-, 2,3-dihidro-1H-indenil-, 1,2,3,4-tetrahidronaftil-, hidroxil-, adott esetben fenilcsoporttal egyszerezesen szubsztituált 2-5 szénatomos alkenil-oxi-, 2-5 szénatomos alkinil-oxi-, pirimidinil-oxi-, difenil-metoxi-, 1-(1-4 szénatomos alkil)-4-piperidinil-oxi- vagy adott esetben valamely következő csoporttal egyszerezesen szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicsoport: halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, trifluor-metil-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi-, fenil-tio-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, nafil-, 2,3-dihidro-1,4-benzo-dioxinil-, adott esetben egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1H-benzimidazolil-, 1,1'-bifenil-4-il-, 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolil- vagy adott esetben egyszerezesen 1-5 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,
R³ jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport,
azzal jellemezve, hogy
a) egy (III) általános képletű azolvegyületet vagy annak alkálifém-sóját - $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ valamint R jelentése a fenti - egy (II) általános képletű benztriazol vegyülettel - a képletben R¹, R², R³ jelentése a

fenti és W jelentése reakcióképes lehasadó csoport - inert oldószerben N-alkilezünk, vagy

b) egy (IIIa) általános képletű védett -imidazol-vegyületet - a képletben R jelentése a fenti, R⁴ jelentése védőcsoport - egy (II) általános képletű benztriazol-vegyülettel N-alkilezünk, amikor is (IV) általános képletű vegyületet nyerünk - a képletben R¹, R², R³, R⁴ és W jelentése a fenti - amelyet elválasztás után vagy in situ (I-a-1) általános képletű vegyületté alakítunk, vagy

c) (I-a-2) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben $-A^1=A^2-A^3=A^4-$, R, R¹, R² és R³ jelentése a fenti - egy (III-b) általános képletű triazol-amin vegyületet - a képletben R jelentése a fenti - egy (II) általános képletű benztriazol vegyülettel reagáltatunk, és a kapott (V) általános képletű triazoliumsót - a képletben R, R¹, R², R³ és W jelentése a fenti - dezamináljuk savas nitrit-oldatban, vagy

d) egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben R¹, R² és R³ jelentése a fenti - egy (VII) általános képletű vegyülettel - a képletben $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ és R jelentése a fenti és X jelentése $>C=O$, $-S-$ vagy $>S=O$ -csoport - reagáltatunk amikor is egy (VIII) általános képletű vegyületet nyerünk - a képletben R, R¹, R², R³, X és $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése a fenti -, majd a kapott vegyületet - kívánt esetben elválasztás és tisztítás után - (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, vagy

e) (I-b) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R, R¹, R³ és $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése a fenti és R^{2-a} jelentése hidrogénatom, adott esetben fenil-, monohalogén-fenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil- vagy tienilcsoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-5 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, biciklo[2.1.1]heptán-2-il-, 2,3-dihidro-1H-indenil- vagy 1,2,3,4-tetrahidronaftil-csoport vagy egy 1-5 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport - egy (IX) általános képletű diamin vegyületet - a képletben R, R¹, R³, R^{2-a} és $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése a fenti - savas nitritoldattal ciklizálunk, vagy

f) (I-c-1) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R, $-A^1=A^2-A^3=A^4-$, R¹, R³ jelentése a fenti - egy (XI) általános képletű vegyületet - a képletben R, R¹, R³, $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése a fenti és W¹ jelentése reakcióképes lehasadó csoport - a (XII) képletű hidrozinnal vagy hidrátjával reagáltatunk és a kapott (X) általános képletű vegyületet - a képletben R, R¹, R³ és $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése a fenti - in situ ciklizáljuk, majd kívánt esetben

i) (I-c-2) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R, R¹, R³, $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése a fenti és -O-R^{2-b} jelentése valamely, az 1. igénypont tárgyi körében

R²-re megadott módon adott esetben szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicsoporth, fenilcsoporttal egyszeresen szubsztituált 2-5 szénatomos alkenil-oxi-, 2-5 szénatomos alkinil-oxi-, pirimidinil-oxi-, difenil-metoxi- vagy 1-(1-4 szénatomos alkil)-4-piperidinil-oxi-csoport - egy kapott (I-c-1) általános képletű vegyületet egy (XIII) általános képletű vegyülettel - a képletekben R, R¹, R³, -A¹=A²-A³=A⁴-, W és R^{2-b} jelentése a fenti - O-al kilezünk, vagy

ii) (I-b-1) általános képletű vegyületek előállítására egy kapott (I-c-1) általános képletű vegyületet - a képletekben R, R¹, R³, -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése a fenti - redukálunk, és/vagy

iii) olyan (I) általános képletű vegyületeket amelyekben R³ jelentése hidrogénatom nitrálással R³=nitrocsoportot tartalmazó vegyületté alakítunk, és/vagy

iv) olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R² jelentése (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicsoporth hidrolizissal R²=karboxilcsoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicsoporthot tartalmazó vegyületté alakítunk, és/vagy

v) olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R¹ jelentése 2-5 szénatomos alkinilcsoport redukálással R¹=2-5 szénatomos alkenilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítunk, vagy

vi) olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R¹ jelentése formilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, hidroxil-amminal vagy annak addíciós sójával reagáltatva R¹=hidroxil-imino-metilcsoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítunk, és kívánt esetben bármely a fentiek szerint nyert (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.

Elsőbbsége: 1988. június 1.

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, gyógyszeriatilag elfogadható savaddíciós sóik és geometriai izomerjeik előállítására - a képletben

-A¹=A²-A³=A⁴- jelentése -CH=N-CH-CH- csoport

R jelentése hidrogénatom

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, piridil-, tienil-, imidazolilcsoport, vagy adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, vagy trifluor-metilcsoporttal egyszeresen szubsztituált fenilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben egyszeresen fenil-, monohalogén-fenil-, vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, adott esetben

fenilcsoporttal egyszeresen szubsztituált 2-5 szénatomos alkenil-oxi-, 2-5 szénatomos alkinil-oxi-, pirimidinil-oxi vagy adott esetben valamely következő csoporttal egyszeresen szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicsoporth: halogénatom, hidroxil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, trifluor-metil-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi-, fenil-tio-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil- vagy tienilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom - azzal jellemezve, hogy

a) egy (III) általános képletű azolvegyületet vagy annak alkálifém-sóját - -A¹=A²-A³=A⁴- valamint R jelentése a fenti - egy (II) általános képletű benzotriazol vegyülettel - a képletben R¹, R², R³ jelentése a fenti és W jelentése reakcióképes lehasadócsoport - inert oldószerben N-alkilezünk, vagy

b) egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben R¹, R² és R³ jelentése a fenti - egy (VII) általános képletű vegyülettel - a képletben -A¹=A²-A³=A⁴- és R jelentése a fenti és X jelentése >C=O, -S- vagy >S=O-csoport - reagáltatunk amikor is egy (VIII) általános képletű vegyületet nyerünk - a képletben R, R¹, R², R³, X és -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése a fenti -, majd a kapott vegyületet - kívánt esetben elválasztás és tisztítás után - (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, vagy

c) (I-b) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R, R¹, R³ és -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése a fenti és R^{2-a} jelentése hidrogénatom, adott esetben fenil-, monohalogén-fenil-, vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport - egy (IX) általános képletű diamin vegyületet - a képletben R, R¹, R³, R^{2-a} és -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése a fenti - savas nitrit-oldattal ciklizálunk, vagy

d) (I-c-1) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R, -A¹=A²-A³=A⁴-, R¹, R³ jelentése a fenti - egy (XI) általános képletű vegyületet - a képletben R, R¹, R³, -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése a fenti és W¹ jelentése reakcióképes lehasadócsoport - a (XII) képletű hidrozinnal vagy hidrátjával reagáltatunk és a kapott (X) általános képletű vegyületet - a képletben R, R¹, R³ és -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése a fenti - in situ ciklizáljuk, majd kívánt esetben

i) (I-c-2) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R, R¹, R³, -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése a fenti és -O-R^{2-b} jelentése valamely, a 2. igénypont tárgyi körében R²-re megadott módon adott esetben szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicsoporth, fenil-

csoporttal egyszeresen szubsztituált 2-5 szénatomos alkenil-oxi-, 2-5 szénatomos alkinil-oxi-, vagy pirimidinil-oxi-csoport - egy kapott (I-c-1) általános képletű vegyületet egy (XIII) általános képletű vegyülettel - a képletekben R, R¹, R³, -A¹=A²-A³=A⁴-, W és R^{2-b} jelentése a fenti - O-alkilezünk, vagy

ii) (I-b-1) általános képletű vegyületek előállítására egy kapott (I-c-1) általános képletű vegyületet - a képletekben R, R¹, R³, -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése a fenti - redukálunk, vagy

iii) olyan (I) általános képletű vegyületeket amelyekben R² jelentése (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicsoport hidrolizissal R²=karboxilcsoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicsoportot tartalmazó vegyületté alakítunk,

és kívánt esetben bármely, a fentiek szerint nyert (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.

Elsőbbsége: 1987. június 1.

3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, annak savaddíciós sóját vagy valamely geometriai izomerjét - a képletben -A¹=A²-A³=A⁴-, R, R¹, R² és R³ jelentése az 1. igénypont szerinti - egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal, és/

/vagy egyéb segédanyaggal gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Elsőbbsége: 1988. június 1.

4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, annak savaddíciós sóját vagy valamely geometriai izomerjét - a képletben -A¹=A²-A³=A⁴-, R, R¹, R² és R³ jelentése az 1. igénypont szerinti - egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal, és/

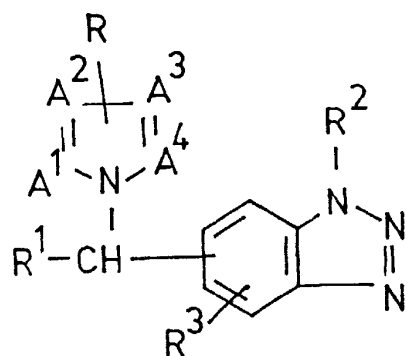
/vagy egyéb segédanyaggal gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Elsőbbsége: 1987. június 1.

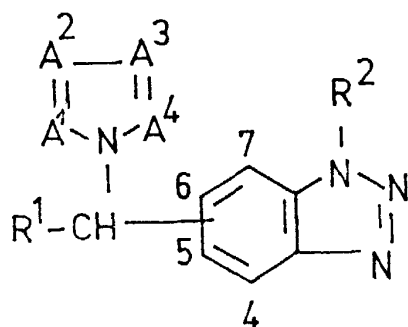
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest -
- A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
R 4956 KJK

90.3342-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

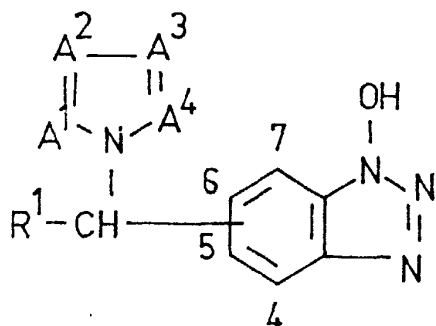
HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41



(I)

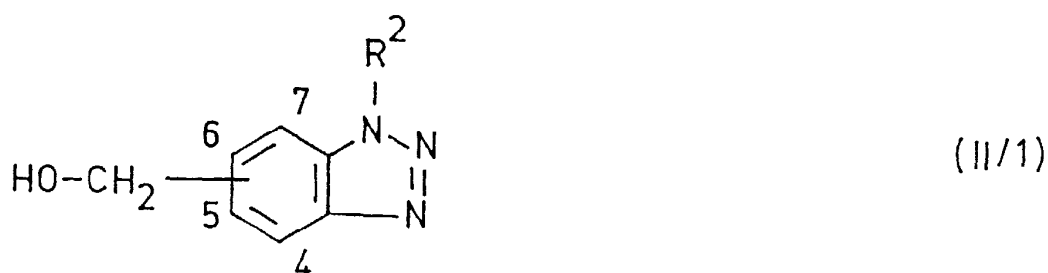
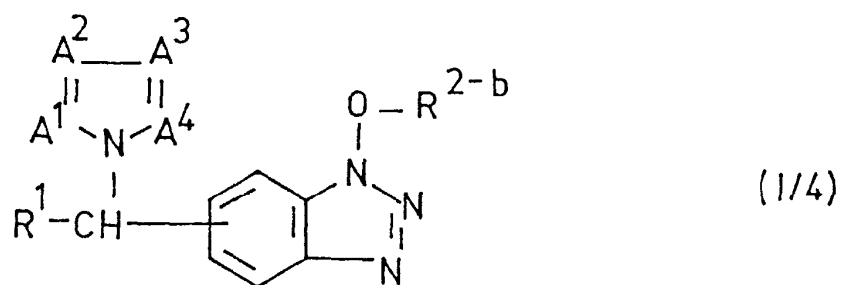


(I/1)

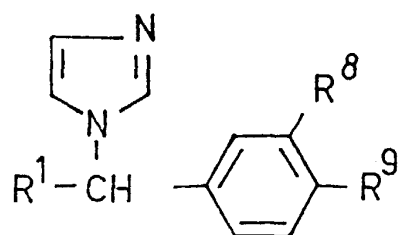


(I/3)

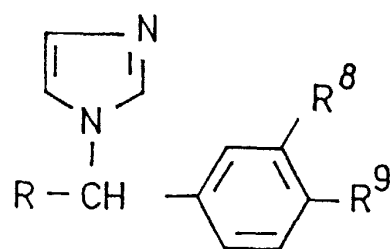
HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41



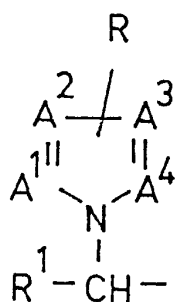
HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41



(II/4)

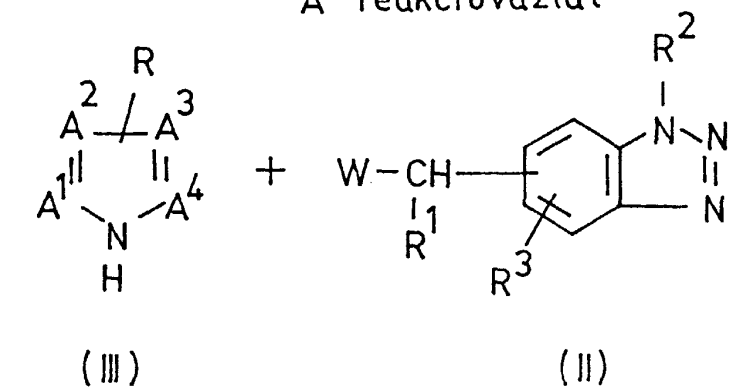


(II/6)

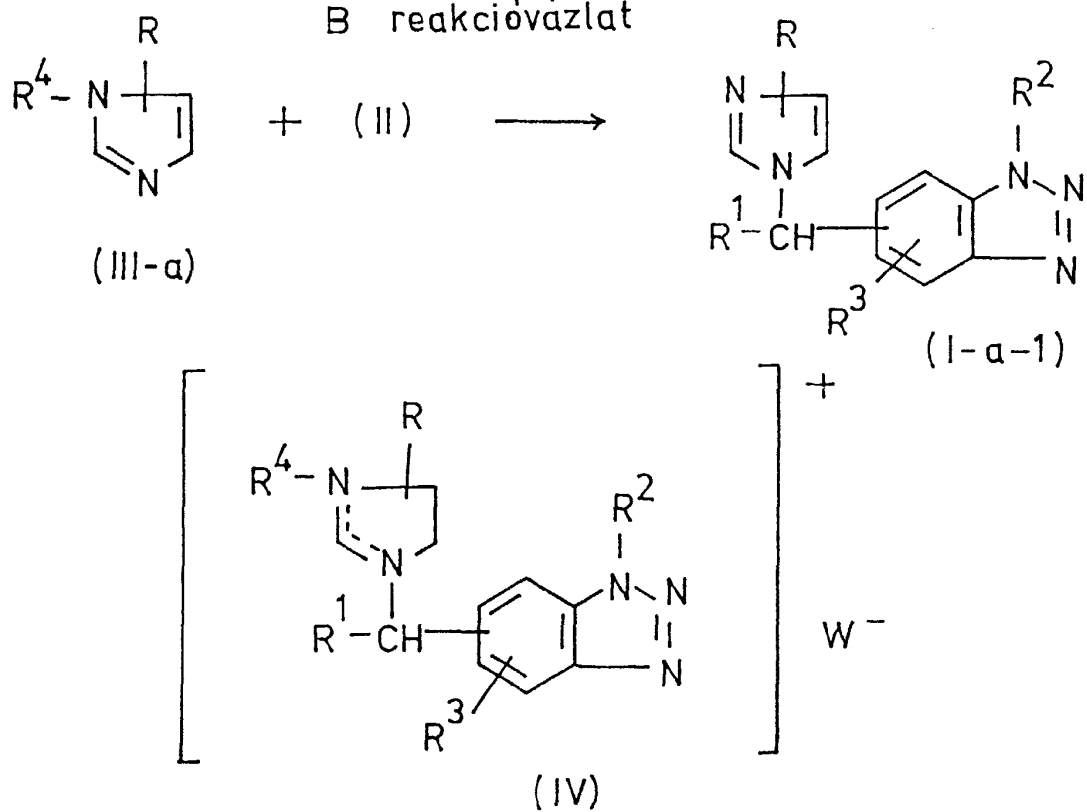


(a)

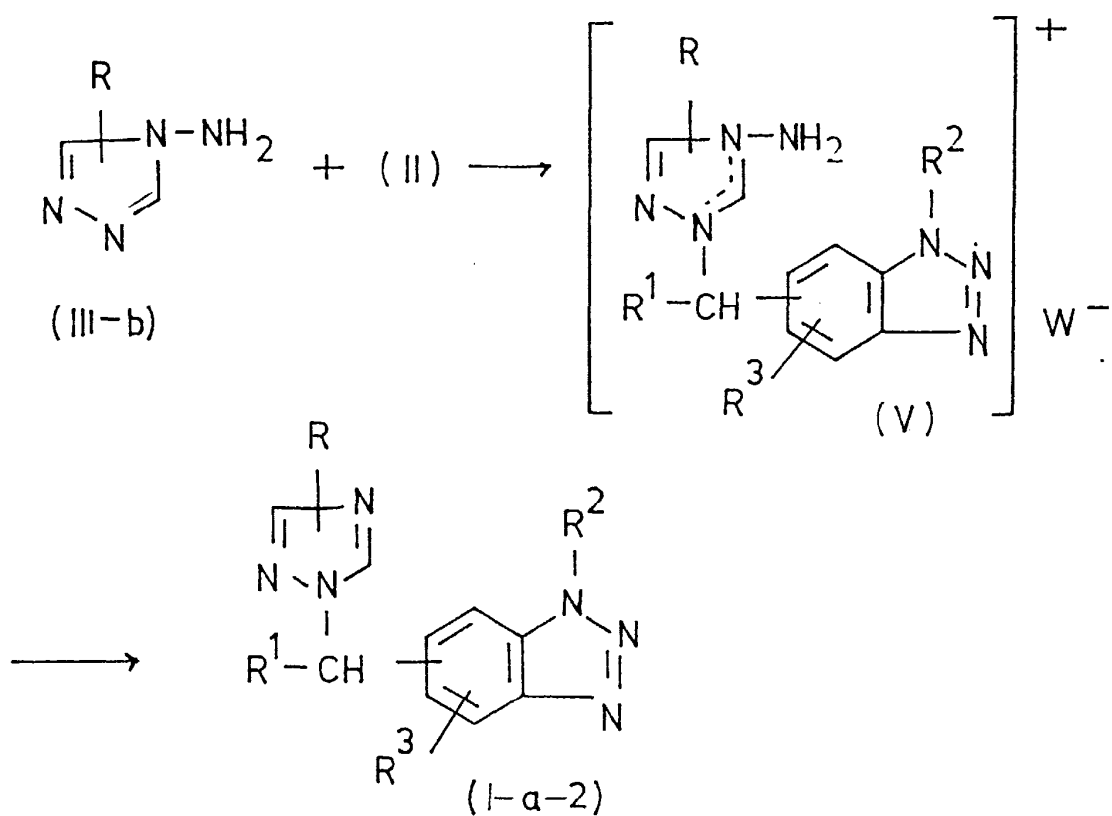
A reakcióvázlat



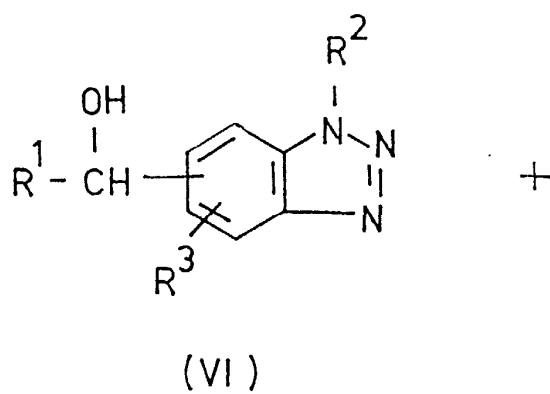
B reakcióvázlat



C reakcióvázlat

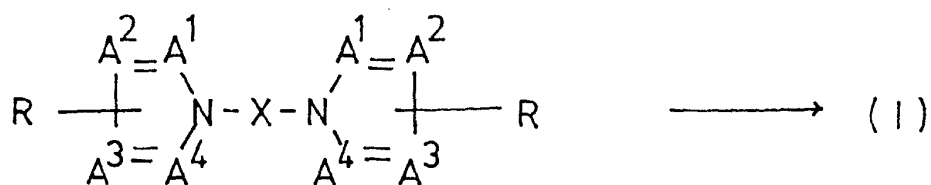


D reakcióvázlat

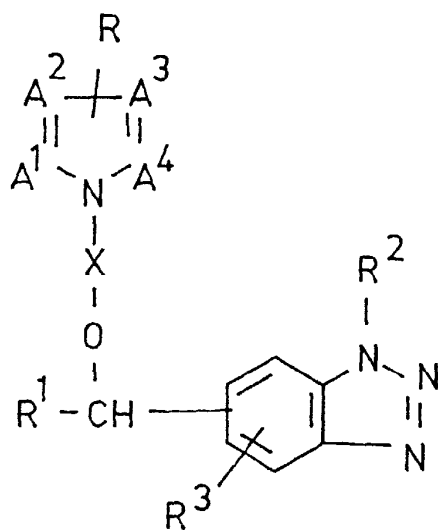


HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41

D reakcióvázlat folyt.



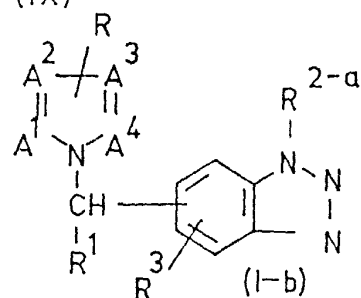
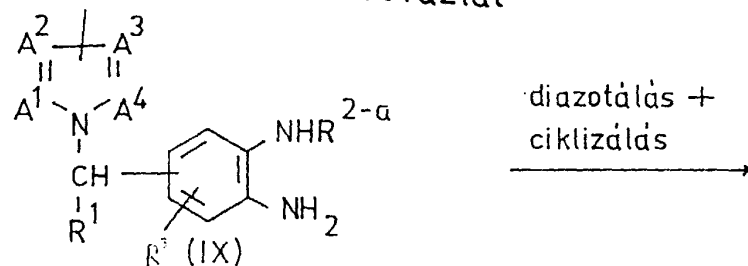
(VII)



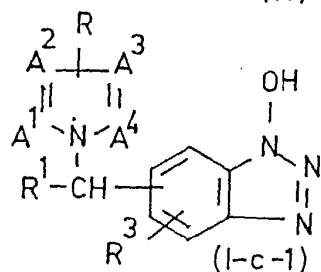
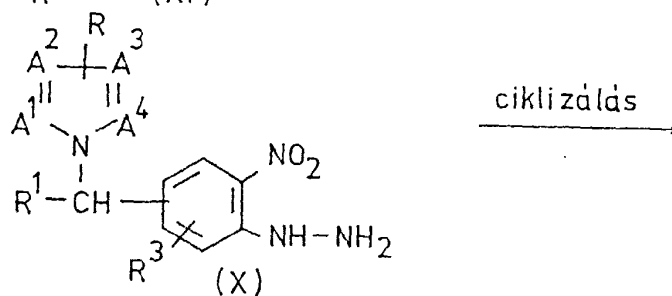
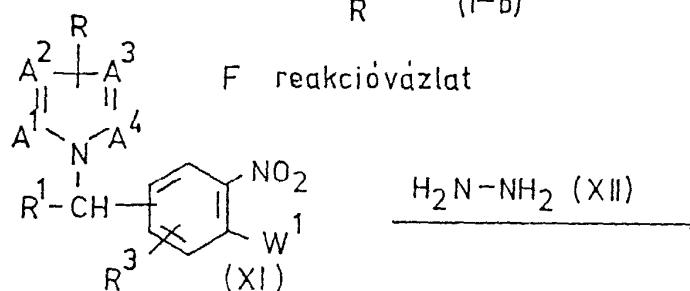
(VIII)

HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41

R E reakcióvázlat

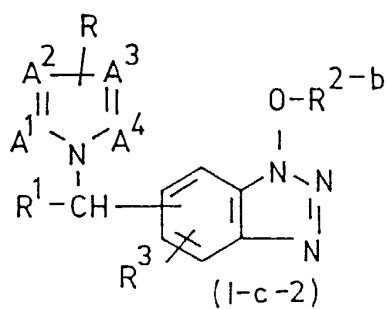
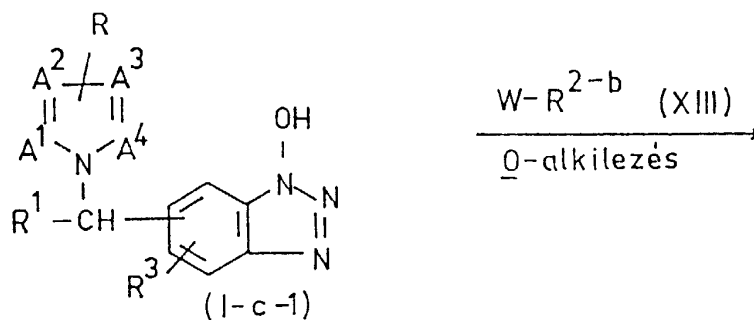


R F reakcióvázlat

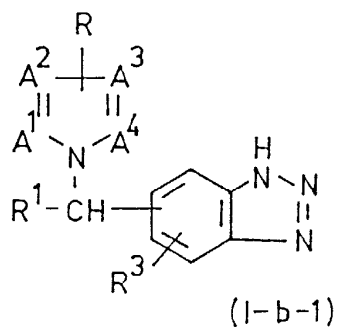
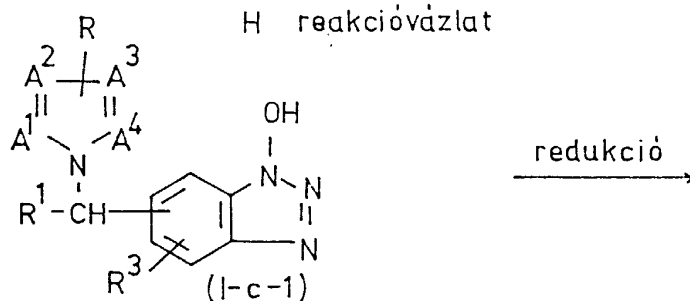


HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41

G reakcióvázlat

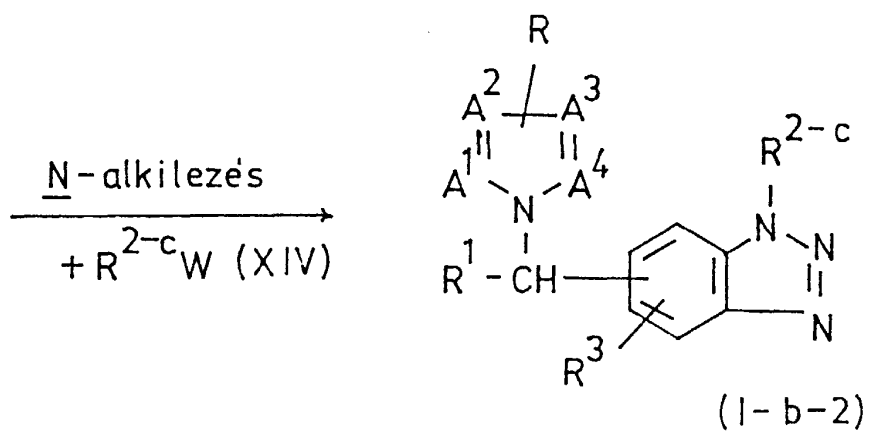


H reakcióvázlat

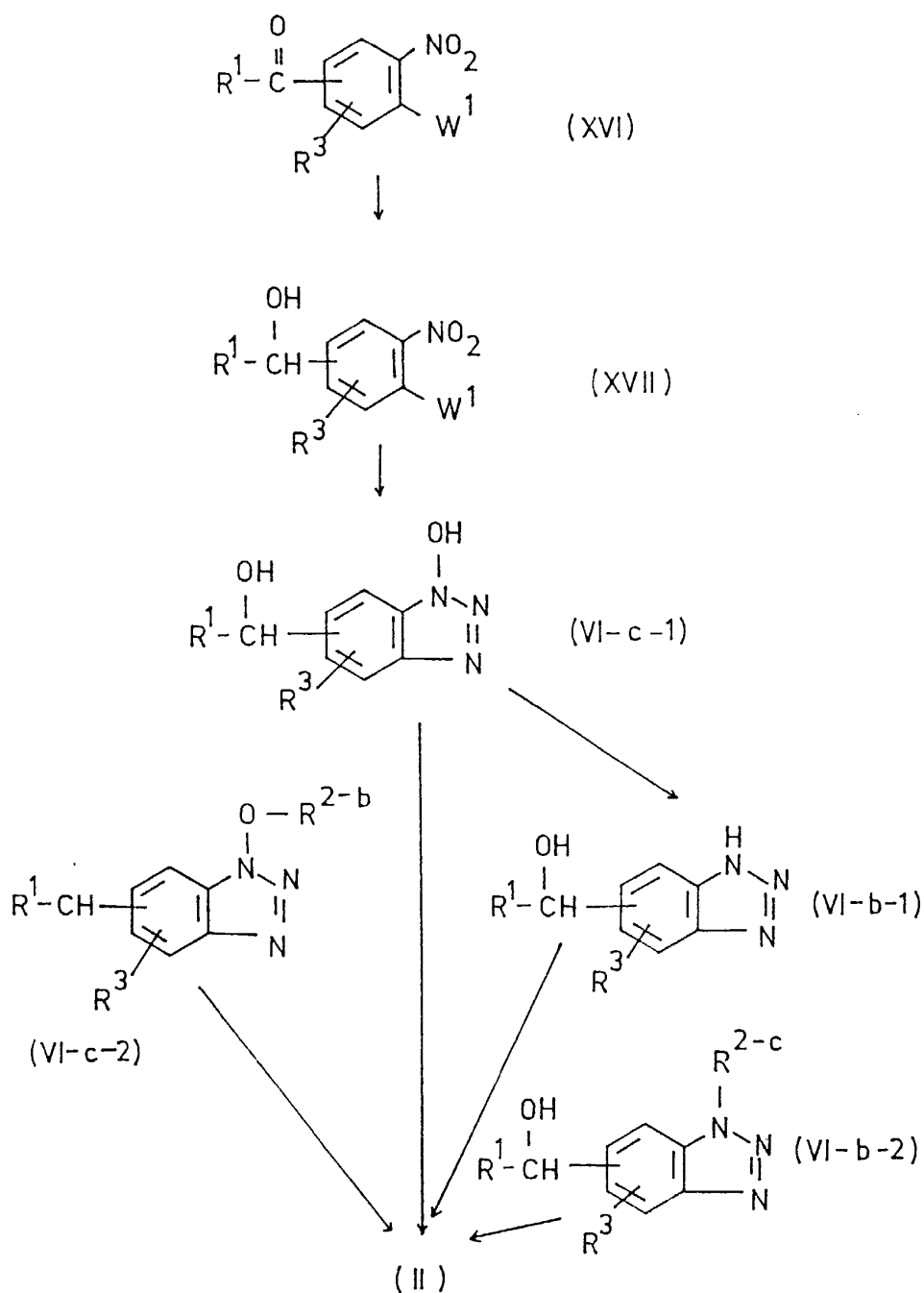


HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41

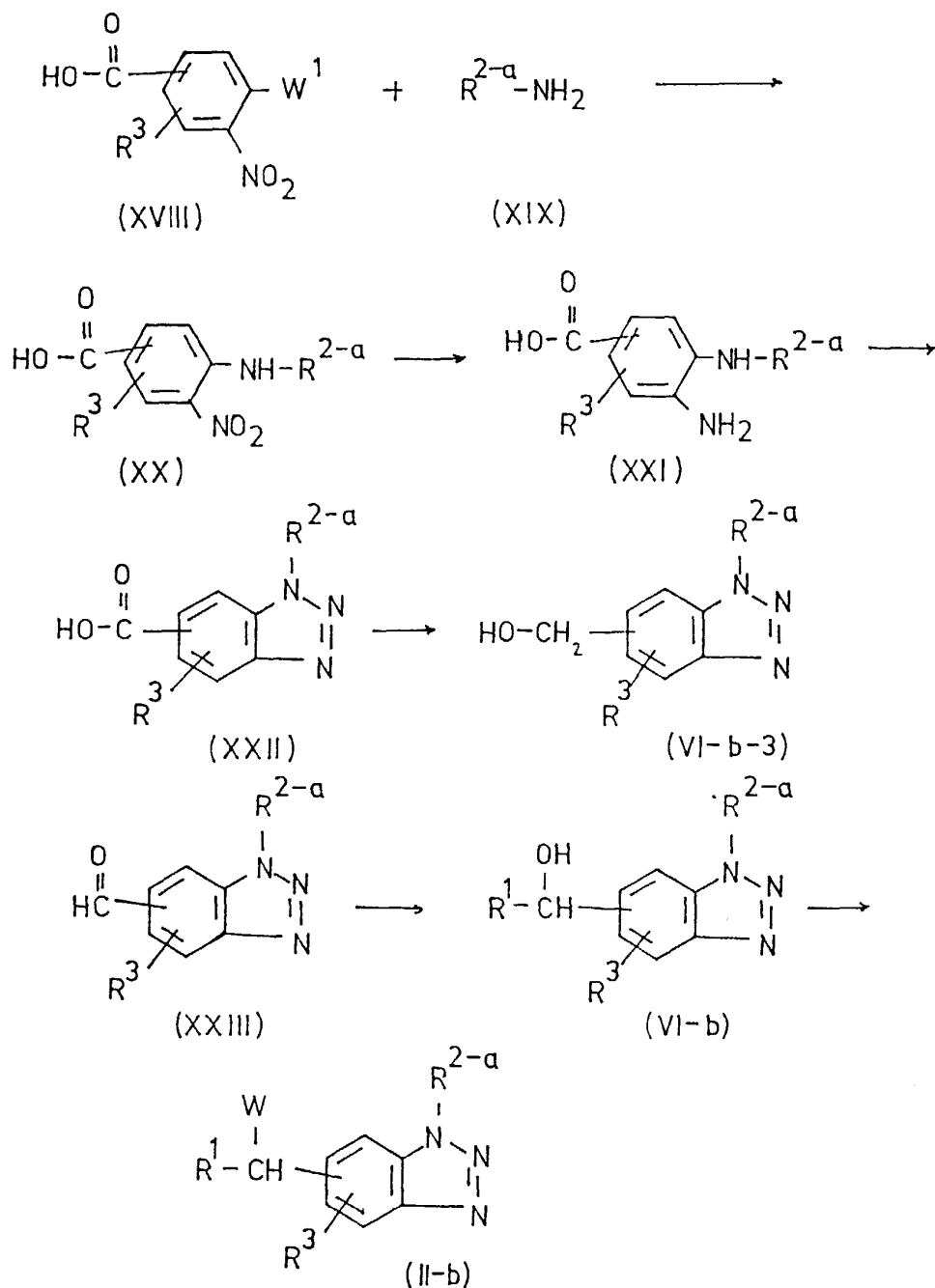
H reakcióvázlat folyt.



J reakcióvázlat

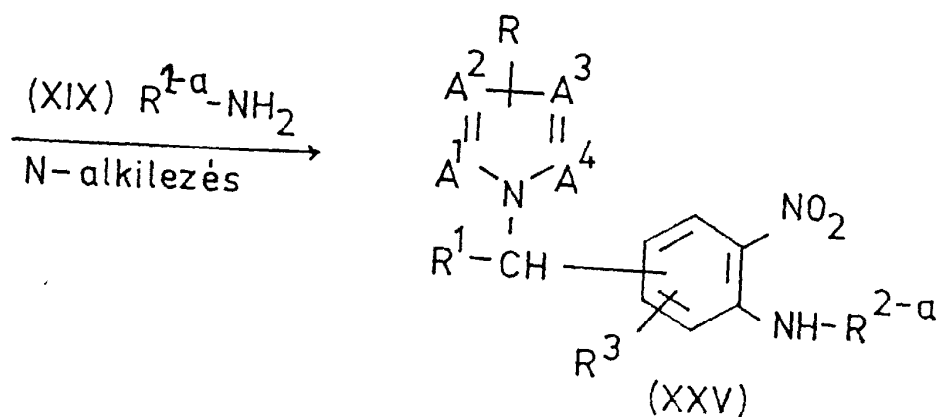
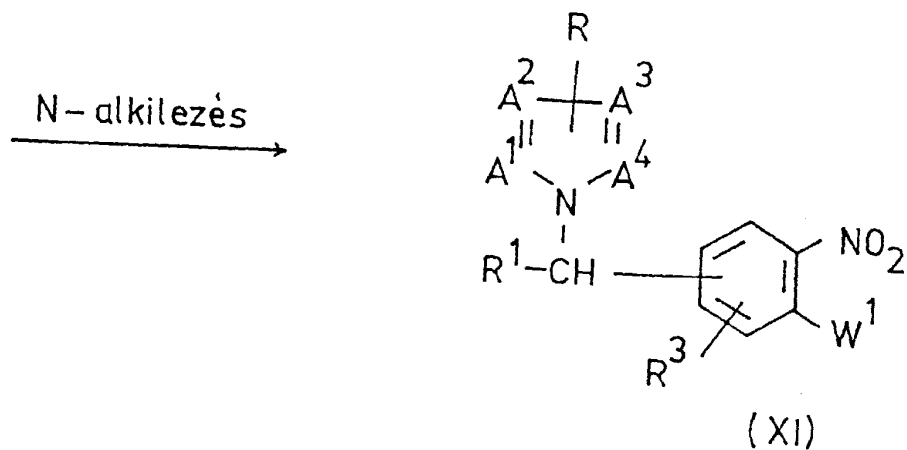
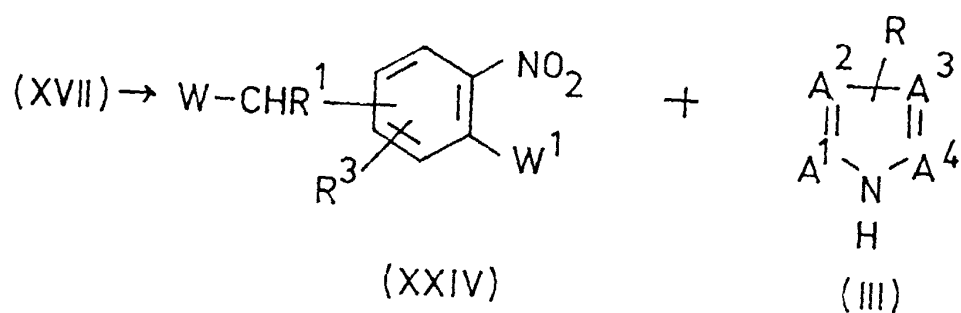


K reakcióvázlat



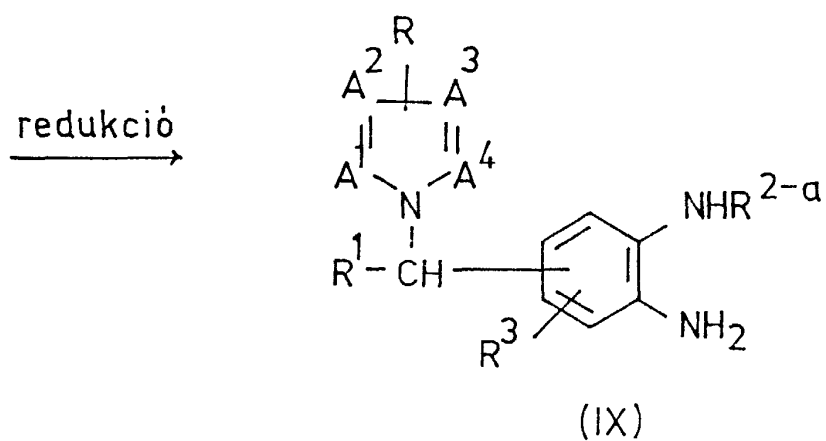
HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41

L reakcióvázlat



HU 201056 B
 Int Cl⁵ C 07 D 403/06
 C 07 d 401/14
 C 07 D 403/14
 C 07 D 409/14
 C 07 D 405/14
 A 61 K 31/41

L reakcióvázlat folyt.



M reakcióvázlat

