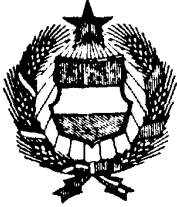


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



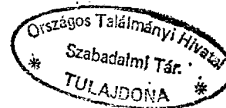
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 85.12.02. (21) 4596/85

A bejelentés elsőbbsége: (33) US
(32) 84.12.03
(31) (677 412)

A közzététel napja: (41) (42) 87.01.28.

Megjelent: (45) 1989. 06. 24.



(11)

196068

B
Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 413/12
C 07 D 413/14
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
C 07 D 498/04
C 07 D 513/04
A 61 K 31/42
A 61 K 31/42S
A 61 K 31/44S

Feltaláló(k): (72)

STOKBROEKX Raymond Antoine, Beerse,
LUYCKX Marcel Gerebernus Maria, Geel, JANSSENS
Frans Eduard, Bonheiden, BE

Szabadalmas: (71)

Janssen Pharmaceutica Beerse, BE

(54)

Eljárás új benzoxazol- és benzotiazol-amin-származékok és az ezeket
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános kép-
letű antianoxiás hatású vegyületek előállítására.

Az (I) általános képletben
az $A^1 = A^2 = A^3 = A^4$ -csoport jelentése

-CH-CH-CH-CH-
-N-CH-CH-CH-
-CH=N-CH-CH-
-CH-CH-N-CH- vagy

-CH-CH-CH=N- csoport, amely csoportokban egy
hidrogénatomot, egy halogénatom, 1-4 szénatomos
alkilcsoport, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-
vagy trifluor-metilcsoport, vagy két hidrogént
egy halogén és egy 1-4 szénatomos alkoxycsoport
helyettesíthet.

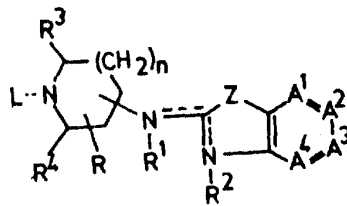
Z jelentése oxigén- vagy kénatom,
n értéke 0 vagy 1

R jelentése hidrogénatom, 3-helyzetű 1-4 szénatomos
alkil-, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport,

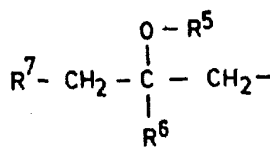
R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos
alkil- vagy fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport a
szaggatott vonal, amely az R^1 -et hordozó nitro-
génatom, a közbenső szénatom, valamint az R^2 -t
hordozó nitrogénatom között van, egy kettőskö-
tés jelenlétének lehetőségére utal, azzal a feltétel-
lel, hogy ha az R^1 -et hordozó nitrogénatom és
a közbenső szénatom között kettős kötés van,
az R^1 -t hordozó nitrogénatomról hiányzik az
 R^1 szubsztituens, hasonlóképpen, ha az R^2 -t
hordozó nitrogénatom és a közbenső szénatom
között kettős kötés van, akkor az R^2 szubsztituens
hiányzik és a közbenső szénatom a két nitrogén-
atom között helyezkedik el:

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy R^3 és R^4
együttes jelentése egy $-CH_2-CH_2-$ képletű cso-
port,

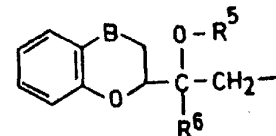
L jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szén-
atomos meghatározott módon helyettesített alkil-
csoport adott esetben egy halogénatommal helyet-
tesített fenil-(2-6 szénatomos)-alkenil-, 3-6 szén-
atomos cikloalkilcsoport, meghatározott módon
helyettesített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,
(a) vagy (b) általános képletű csoport.



(I)



(a)



(b)

az egyébként R^2 -t hordozó nitrogénatomon és a közbenső szénatom között, továbbá R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom.

Különösen előnyös azokat a vegyületeket előállítani amelyek (I) általános képletében az $-A^1-A^2-A^3-A^5$ -csoport, n. R^2 és R^3 jelentése a fenti előnyös jelentéssel azonos és R^2 helyett egy kettőskötés szerepel a megfelelő nitrogénatom és a közbenső szénatom között, továbbá ahol L jelentése aril-oxi-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy (a) általános képletű csoport – amelyben R^5 és R^6 jelentése egyaránt hidrogénatom, R^7 jelentése R^6 -O-általános képletű csoport, amelyben R^8 jelentése arilcsoport vagy L jelentése olyan (b) általános képletű csoport, amelyben B jelentése oxigénatom, valamint R^5 és R^6 jelentése egyaránt hidrogénatom.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R^1 jelentése helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport és arilcsoportként halogénfenil-csoport van jelen.

Legelőnyösebben a (N-2-benzotiazolil-N-metil-amino)- α -(4-fluor-fenoxil-metil)-1-piperidin-etanolt és e vegyület savdaddíciós sóit állítjuk elő.

A találmány szerinti eljárás részletezésénél az (I) általános képletű vegyületeket leegyszerűsítve L-D általános képlettel jelölhetjük, ahol a (D) csoport a benzoxazol- vagy benzotiazol-amin-csoportot tartalmazó részt jelöli.

Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk az a) reakcióvázlát szerinti, a találmány szerinti a) eljárásnál a HO általános képletű kiindulási vegyületeket L-W általános képletű reagens segítségével N-alkilezzük. Az L-W általános képletben W jelentése könnyen reagáló leszakadó-csoportot, mint például klór-, bróm- vagy jód-atomot, szulfonil-oxicsoprotot, így metil-szulfonil-oxi- vagy 4-(metil-fenil)-szulfonil-oxi- csoportot jelöl.

Az N-alkilezést célszerűen közömbös szerves oldószerben így például aromás szénhidrogénben, mint benzolban metil-benzolban, dimetil-benzolban végezzük. Használhatunk 1-6 szénatomos alkanolokat, így 2-propanont, 4-metil-2-pentanont, vagy étereket, így például 1,4-dioxánt, 1,1'-oxi-biszetánt, tetrahydrofuránt, vagy N,N-dimetil-formamidot (DMF), N,N-dimetil-acetamidot (DMA), dimetil-szulfoxidot (DSMO) nitro-benzolt, 1-metil-2-pirrolidinont, stb. A reakció során keletkező sav megkötésére előnyös bázist adunk a reakcióelegyhez. Bázisként használhatunk például alkálifém-karbonátot vagy hidrogén-karbonátot, nátrium-hidridet vagy szerves bázisokat, így N,N-di-*tert*-butil-aminot vagy N-(1-metil-etil)-2-propan-aminot. Egyes esetekben előnyös, ha a reakcióelegyhez jód-sót adagolunk, jód-sóként használhatunk alkálifém-jodidot. A reakció lefutását a reakcióelegy hőmérsékletének növelésével gyorsíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket a b) eljárás szerint is előállíthatjuk, oly módon, hogy a HD általános képletű kiindulási vegyületeket redukív N-alkilezésnek vetjük alá, ehhez (IV) általános képletű karbonil-származékokat használunk. A (IV) általános képletű vegyületeket L-H általános képletű származékokból állíthatjuk elő egy $-CH_2$ -csoportnak karbonil-csoporttá való oxidációja révén. A redukív alkilezést a b) reakcióvázlát szemlélteti.

A redukív alkilezés során a reakcióelegyet kever-

jük, melegítjük és közömbös szerves oldószerben ismert módon katalitikus hidrogénezést végzünk. A reakcióelegyet keverjük és/vagy melegítjük, így módon a reakciósebességet megnöveljük. Oldószerként használhatunk, például 1-6 szénatomos alkanolt, így metanolt, etanolt, 2-propanolt, ciklusos étereket, így 1,4-dioxánt, halogénezett szénhidrogéneket, így például triklór-metánt, N,N-dimetil-formamidot, til-szulfoxidot, de alkalmazhatunk két vagy több oldószerből álló elegyet is.

A katalitikus hidrogénezést ismert módon, vagyis hirogén-atmoszférában és megfelelő katalizátor jelenlétében végezzük, katalizátorként alkalmazhatunk például aktív szenes palládiumot, vagy aktív szenes platinát. Annak érdekében, hogy a kiindulási anyagokban lévő funkciós csoportok nem kívánatos hidrogénezést elkerüljünk, katalizátor-mérget adagolhatunk a reakcióelegyhez, katalizátor-mérgeként szerepelhet például tiofén.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, és R^5 jelentése hidrogénatom, a c) illetve d) eljárás szerint oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (VI) vagy (VIII) általános képletű oxirán-származékot egy H D általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, így (I-a-1) és (I-a-3) képletű vegyületeket kapunk. E vegyületeket acilezés segítségével (I-a-2) illetőleg (I-a-4) képletű vegyületekké alakíthatjuk (d) és r) reakcióvázlát. Ezen termékek acilezéséhez reagensként egy R^5-W^1 általános képletű karbonsavat vagy ennek reakcióképes származékát alkalmazzuk. Reakcióképes származékként célszerűen észtert, savhalogénidet vagy anhidridet használhatunk.

A (VI) vagy (VIII) általános képletű vegyületeknek HD általános képletű vegyületekkel való reakcióját előnyösen oldószerben, így aromás szénhidrogénben, például benzolban, metilbenzolban, 1-6 szénatomos, alkoholban, például metanolban vagy etanolban végezzük. A reakcióelegy melegítésével meggyorsíthatjuk a reakció lefutását.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben L jelentése 2-12 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituált 2-6 szénatomos alkilcsoport – e vegyületeket (I-c) általános képlettel jelöljük – az e) eljárás értelmében, úgy állíthatjuk elő, hogy (XVIII) általános képletű alkéneket HD általános képletű vegyülettel reagáltatunk keverés közben, kívánt esetben a reakcióelegyet melegítjük, a reakciót előnyösen oldószerben, így például alkoholban, mint metanol, etanol vagy butanol, végezzük. A műveletet a h) reakcióvázlát szemlélteti.

A (XVIII) általános képletben R^{11} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, piridil-, piridil-oxi-, adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoprottal vagy halogénnel helyettesített fenil-, benzimidazolil-, 3-indolil-, az 5-helyzetben fenilcsoporttal helyettesített izoxazolil-, 3-3-oxo-1,2,4-triazolo(4.5-a)piridin-2(3H)-il-csoport, A Y-általános képletű csoport, R^9O - vagy (c) általános képletű csoport az (I-c) általános képletben r értéke 2 és 6 közötti egész szám.

Azok az (I) általános képlethez tartozó (I-d) általános képletű vegyületek amelyekben L jelentése Ar-CO-NH- CH_2 - CH_2 -csoport, úgy állíthatók elő, hogy (XIX) általános képletű aziridineket HD általános

letű vegyülettel reagáltatunk célszerűen oldószer, így például aromás szénhidrogének, mint például benzol metil-benzol jelenlétében. A műveletet az i) reakcióvázlat mutatja be.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert módon egymással is átalakíthatjuk.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben L jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, az oxigénatomon ismert módon alkilezhető halogén-piridinnel, olyan (I) általános képletű vegyületekké, amelyeknek képletében L jelentése piridil-oxi-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket a reakció-elegeből elkülönítjük, majd kívánt esetben ismert módon tisztítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek bázikus jellegűek és így gyógyászatiilag megfelelő nem-toxikus sóvá alakíthatók át a megfelelő savval végzett kezeléssel. Savként használhatunk szerves savakat, így hidrogén-halogén-savakat, például sósavat, hidrogén-bromidot, kénsavat, salétromsavat, foszforsavat, szerves savat, mint például ecetsavat, propánsavat, hidroxil-ecetsavat, 2-hidroxi-propánsavat, 2-oxo-propánsavat, etándikarbonsavat, propándikarbonsavat, butándikarbonsavat. (Z)-2-buténdikarbonsavat, (E)-2-buténdikarbonsavat, 2-hidroxi-buténdikarbonsavat, 2,3-dihidroxi-butándikarbonsavat, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarbonsavat, metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, 4-metil-benzolszulfonsavat, ciklohexánszulfamidot, benzoetsavat, 2-hidroxi-benzoetsavat, 3-fenil-2-propánsavat, hidroxil-fenil-ecetsavat, 4-amino-2-hidroxi-benzoetsavat, stb. Hasonlóképpen a sót lúggal kezelve szabad bázishoz jutunk.

A találmány szerinti eljárásnál felhasznált kiindulási anyagok és közbenső termékek egy része ismert vegyület, illetőleg a vegyületek ismert módon állíthatók elő. A kiindulási anyagok előállítását ismertetjük az alábbiakban.

Azokat az L-W általános képletű vegyületeket, amelyekben L jelentése piridil-oxi-, ArO-, ArS-, ArNH- vagy R^{9-a} O-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport – ahol R^{9-a} jelentése a fentiekben R^9 jelentésére megadottal azonos azzal a feltétellel, hogy R^{9-a} jelentése hidrogénatomtól eltérő – úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő alkoholt, tio-alkoholt vagy amint W-(1-6 szénatomos alkil)-W vagy W-alkil-OH általános képletű reagenssel reagáltatunk, majd az utóbbi reagens alkalmazása során reagáltatjuk az -OH csoportot reakcióképes leszakadó csoporttá alakítva, így például tionil-kloriddal, metilszulfonilkloriddal reagáltatva könnyen leszakadó csoportot képezünk.

A H D általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy (XX) általános képletű karbamid- vagy tio-karbamid-származékokat oxidatív ciklizációnak vetünk alá, a (XX) általános képletben R jelentése könnyen leszakadó csoport, így például 1-6 szénatomos alkil-oxi-karbonil-, fenil-metoxi-karbonil-, fenil-metil-csoport, a műveletnél előnyös oxidálószer egy halogén (Cl_2 , Br_2) tionilklorid, tionilbromid, szulfurilbromid közömbös oldószerben, így halogénezett szénhidrogénben, CCl_4 vagy CCl_3 -ban majd a kapott (XXI) általános képletű vegyületről a P védőcsoportot leszakítjuk. A műveletet a j) reakcióvázlattal mutatjuk be. A P védőcsoportnak

a (XXI) általános képletű vegyületről való eltávolítását ismert módon végezzük, például lúgos vagy savas közegben végzett hidrolizissal.

Azokat a HD általános képletű vegyületeket, amelyben nincs jelen R_2 szubsztituens, hanem ez egyébként R_2 -t hordozó nitrogénatom és a szomszédos szénatom között egy kettőskötés van, és ahol Z jelentése oxigénatom – amely vegyületeket (III-a) általános képlettel jelöljük – oly módon állíthatók elő, hogy egy (XXIII) általános képletű tiokarbamidot ciklozeszulfurálásnak vetünk alá. A (XXIII) általános képletű vegyületek a (XXII) általános képletű izotiocianát-vegyületeknek (XIII) általános képletű aromás alkoholokkal való kondenzációja útján állíthatók elő. A kondenzáció után kapott (XXIV) általános képletű vegyületről eltávolítjuk a P védőcsoportot. A reakciót a k) reakcióvázlat szemlélteti.

Azokat a HD általános képletű vegyületeket, amelyekben nincs jelen R_2 szubsztituens, hanem ez egyébként R^2 -t hordozó nitrogénatom és a szomszédos szénatom között kettőskötés van – e vegyületeket (III-b) általános képlettel jelöljük – úgy is előállíthatjuk, hogy (XXVI) általános képletű vegyületeket ciklizálunk, a (XXVI) általános képletű vegyületek (XXV) általános képletű izocianátnak vagy izotiocianátnak (XVI) általános képletű vegyülettel való reakciója útján in situ állíthatók elő, a ciklizáció után a P védőcsoportot eltávolítjuk a fentiekben leírtak szerint eljárva. A folyamatot az m) reakcióvázlat szemlélteti.

Az előzőekben ismertetett közbenső-termékek a funkciós-csoportok átalakításával további, ugyancsak az (I) általános képletű vegyületekhez vezető közbenső termékekkel alakíthatók át.

Igy például azok a közbenső-termékek, amelyekben R^1 illetőleg R^2 jelentése hidrogénatom – amelyeket (V-a) illetőleg (V-b) általános képlettel jelölünk – (XXVIII) általános izocianátnak vagy izotiocianátnak (XXIX) általános képletű aromás aminnal való reakciója útján, illetőleg egy (XXX) általános képletű aminnal (XXXI) általános képletű izocianáttal vagy izotiocianáttal való reakciója útján állíthatjuk elő. A műveletet az n) reakció-vázlat mutatja be.

A (VI) és (VIII) általános képletű közbenső-termékek oly módon állíthatók elő, hogy valamely (XXXII) általános képletű, illetőleg (XXXIII) általános képletű alkén-származékot epoxidálószerrel, így például aromás persavval megfelelő oldószerben reagáltatunk. A műveletet az o) és a p) reakcióvázlat szemlélteti.

Azok a közbenső-termékek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, ismert eljárással, N-alkilezés segítségével R^1 helyében hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó vegyületté alakíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek többaszimmetriás szénatomot tartalmaznak, mindegyik aszimmetriás központ R vagy S konfigurációjú lehet (Cahn R. S., Ingold C. és Prelog V.: Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 5, 385, 511 (1966)).

Az (I) általános képletű vegyületek tiszta sztereoizomerjeit ismert eljárással állíthatjuk elő. A diasztereomereket fizikai eljárással, így szelektív kristályosítással kromatografálással stb. különíthetjük el, alkalmazhatunk például ellenáramú megoszláson alapuló szétválasztási műveletet, az enantiomereket szelektív kristályosítással, optikailag aktív savakkal

képzett sóikon keresztül választhatjuk el egymástól.

A tiszta sztereoizomerekhez jutunk az esetben is, ha kiindulási anyagként a megfelelő izomert használjuk és a reakciókat sztereospecifikusan végezzük.

A találmány tárgyaéhoz tartoznak a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek izomer alakjai is.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek gyógyszeriatilag megfelelő alakjai, sói izomerjei, sóizomerkeverékei, kedvező gyógyszeriatilag hatással rendelkeznek. Így például e vegyületek anti-hipoxiás és anti-anoxiás hatást mutatnak. A hatást patkányokon végzett KCN-vizsgálattal lehet ellenőrizni.

A fenti hatás következtében az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszeriatilag megfelelő sói, melegvérű élőlények anoxiás vagy hipoxiás állapotainak kezelésére alkalmazhatók olyan esetekben, amikor az oxigénellátás csökkent vagy akadályozott, így például sokkos állapotban, a szív működés csökkenésénél vagy jelentős vérvesztésnél, stb.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket és sóikat gyógyszeriatilag készítményekké alakíthatjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat hatásos mennyiségben gyógyszeriatilag megfelelő segédanyagokkal elegyítjük. A segéd- és vívíóanyagokat a készítmény jellegének megfelelően választjuk meg. Orális, rektális vagy parenterális készítményeket állítunk elő, célszerű dózisokban. Az orális készítményekhez folyékony segédanyagként alkalmazhatunk többek között vizet, glikolokat, olajokat alkoholoikat, orális készítményként szuszpenziókat, szirupokat, elixireket vagy oldatokat állítunk elő, szilárd vívíóanyagként használhatunk keményítőket, cukrokat, kaolint, csusztatóanyagokat, kötőanyagot valamint szétesést elősegítő anyagokat a porok, tabletták, drázsék és kapszulák előállításához. Az adagolás és beadás egyszerűsítése miatt előnyösen tablettákat vagy kapszulákat állítunk elő, ezekhez szilárd segédanyagokat alkalmazunk. A parenterális készítményekhez oldószerként alkalmazhatunk steril vizet, de használhatunk egyéb komponenseket is, így oldást elősegítő anyagokat stb. Az injekciók előállításához használhatunk só-oldatot, glukóz-oldatot vagy ezek elegyét. Készíthetünk injekciós célokra szuszpenziókat is, ezekhez folyékony hordozóanyagokat, szuszpendáló-szereket használunk.

Mintogy az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói jobban oldódnak vízben, mint a megfelelő bázikus alakok a vizes készítményekhez célszerűen sokat alkalmazunk.

A gyógyszeriatilag készítményeket célszerűen olyan dózis-egységekben állítjuk elő, amelyek a kívánt gyógyszeriatilag hatásához szükséges mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak. Dózis-egységek készíthetők tablettákból, drázsékból, kapszulából, valamint portasak, injekciós-oldat, szuszpenzió stb. formájában.

A hatásos dózis mennyisége széles határok között változhat, célszerűen napi dózisként 0,1–40 mg/kg testsúly közötti mennyiséget adunk be.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák szemléltetik.

Kísérleti rész

Kiindulási anyagok előállítása

1. példa
100 rész 4-oxo-1-piperidin-karbonsav-etil-észter, 42 rész 2-propán-amin, 2 rész 4%-os metanolos tiofén-oldat és 400 rész metanol elegyét szobahőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogénezünk 5 rész aktív szénés palládium (10%) jelenlétében. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, ily módon 118 rész (94%-os hozam) 4-(1-metil-etil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (1) kapunk.

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

3-(metil-amino)-8-azabicyclo(3.2.1)oktán-8-karbonsav-etil-észter, (2)
3-(metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (3),
3-(fenil-metoxi)-4-(fenil-metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-cisz-etil-észter (4),
4-(butil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter, (5),
3-metoxi-4-(metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-cisz-etil-észter-monohidrogén-klorid, op.: 169,1°C, (6),
4-(metil-amino)-3-(fenil-metoxi)-1-piperidinkarbonsav-cisz-etil-észter-monohidrogén-klorid, op.: 181,5°C (7)
cisz+transz-3-metil-4-(metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (8) és
3-(metil-amino)-1-pirrolidinkarbonsav-etil-észter(9).

2. példa
150 rész 4-(metil-amino-3-(fenil-metoxi)-1-piperidinkarbonsav-cisz-etil-észter és 560 rész metanol elegyét 50°C hőmérsékleten, atmoszféranyomáson hidrogénezünk 10 rész aktív szénés 10%-os palládium-katalizátor jelenlétében. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk. 101 rész (95%-os hozam) cisz-3-hidroxi-4-(metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (10) kapunk.

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

4-amino-3-hidroxi-1-piperidinkarbonsav-cisz-etil-észter (11), forráspont 175–185°C.

3. példa
8,6 rész nátrium-hidroxid és 120 rész víz elegyét 10°C alatti hőmérsékleten keverjük, az elegyhez ezután 17 rész széndiszulfidot, majd 35 rész 3-amino-1-pirrolidinkarbonsav-etil-észter adagolunk. Az elegyet ezután még 3 óra hosszat keverjük. Ezután 23,5 rész klór-hangyasav-etil-észter csepegtetünk az elegyhez. A keverést 60°C hőmérsékleten további 2 óra hosszat folytatjuk. A reakció-elegyet metilbenzollal extraháljuk az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk, ily módon 55 rész (100%-os hozam) 3-izotiocianáto-1-pirrolidin-karbonsav-etil-észter (12) kapunk.

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületet: 4-izotiocianáto-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (13).

4. példa
107 rész 4-izotiocianáto-1-piperidin-karbonsav-etil-észter, 53,5 rész N-metil-amilin, 1 rész N,N-dimetil-4-piridin-amin és 450 rész metil-benzol elegyét egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk. A reakció-elegyet ezután lehűtjük majd bepároljuk. A maradékot 2,2'-oxibisz-

196 068

propánból átkristályosítjuk. A kapott terméket leszűrjük szűrjük, ily módon 68 rész (42%-os hozam) 4-(/N-metil-N-fenil-amino-tioxo-metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter kapunk, op.: 95,2°C.

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

- 4- { (/fenil-amino-tioxo-metil-amino) } -1-piperidin-karbonsav-etil-észter (15) és
4- { (/2-hidroxi-fenil-amino-tioxi-metil-amino) } -1-piperidinkarbonsav-etil-észter, op.: 130°C (16).

5

5. példa
91 rész 4-/metil-amino/-1-piperidinkarbonsav-etil-észternek 420 rész 2,2'-oxibiszpropánnal készült oldatához 75 rész 1-fluor-3-izotiocianáto-benzolt csépettünk. A hozzáadás befejezte után az elegyet 1 óra hosszat kevertetjük. A levált csapadékot szűrésel elkülönítjük, szárítjuk. 150 rész (90%-os hozam) 4- { (/N-3-fluor-fenil-amino-tioxi-metil-amino)-1- } -piperidinkarbonsav-etil-észter kapunk, op.: 175,2°C (17.)

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (XXa) általános képletű vegyületeket:

15

(XXa) általános képletű vegyületek

Vegyület sorszáma	R ¹	R'	R izomer	op. (°C)
18.	H	H	-OH cisz	191,1
19.	-CH ₃	H	H -	166,9
20.	-C ₂ H ₅	H	H -	olaj
21.	-n-C ₄ H ₉	H	H -	-
22.	-CH ₃	4-CH ₃	H -	-
23.	-C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	H -	-
24.	-CH ₃	4-F	H -	178,6
25.	-CH ₃	H	-OCH ₃ cisz	166,0
26.	-CH ₃	-3-OH	H -	-
27.	-CH ₃	H	-CH ₃ cisz + tranz	-
28.	-izo-C ₃ H ₇	H	H -	-
29.	-CH ₃	3-CH ₃ O-	H -	-
30.	-CH ₃	3-Cl	H	-
31.	-CH ₃	4-Cl	H	200,0
32.	-CH ₃	4-Cl	H -	193,1
33.	-CH ₃	4-CH ₃ O-	h -	-
34.	-CH ₃	H	-OH cisz	-

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (XXa) általános képletű vegyületeket is:

- 3- { N-metil-(N-/fenil-amino-tioxo-metil-amino) } -8-azabicyclo(3,2,1)oktán-8-karbonsav-etil-észter, op. 143,9°C (35),
3- { N-metil-(N-/fenil-amino-tioxo-metil-amino) } -1-piperidin-karbonsav-etil-észter, (36) és
3- { N-metil-N-(/fenil-amino-tioxi-metil-amino) } -1-pirrolidin-karbonsav-etil-észter, op.: 145,4°C (37).

6. példa

55 rész 3-izotiocianáto-1-pirrolidinkarbonsav-etil-észter, 23,6 rész 2-amino-fenol és 320 rész acetonitril elegyét 4 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk. Ezután az elegyhez 93 rész higany(II)-oxidot és 0,5 rész kenet adunk erőteljes keverés közben. A reakció-elegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés

45

közben forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük és diatoma-földön átszűrjük. A szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 99 : 1 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A tiszta frakciókat egyesítjük az oldószert elpárologtatjuk, 38 rész (64 %-os hozam) 3-(/2-benzoxazolil/-amino)-1-pirrolidinkarbonsav-etil-észter marad vissza (38.)

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

55

4-/2-benzoxazolil-amino/-1-piperidinkarbonsav-etil-észter-monohidrogén-bromid, (39),
4-(/oxazolo(4,5-b)piridin-2-il/-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter-monohidrogén-bromid, op.: 203,0°C (40),

60

4-(/oxazolo(4,5-d)piridin-2-il/-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (41).

196 068

7. példa

196 rész 4- { N-(/fenil-amino/-tioxo-metil)-amino } -1-piperidin-karbonsav-etil-észter és 1600 rész tetraklór-metán elegyéhez keverés közben 89 rész brómot csepegtetünk szobahőmérsékleten. A hozzáadás befejezte után a keverést először 30 percig szobahőmérsékleten, majd 4 óra hosszat forráshő-

5

mérsékleten folytatjuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. A reakció-elegyet lehűtjük, a tetraklór-metánt dekantáljuk 194 rész (100%-os hozam), 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-etil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észtert (42) kapunk olajos maradékként. Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (XXIa) általános képletű vegyületeket:

10

(XXIa) általános képletű vegyületek

Vegyület sorszáma	R ¹	R'	R	R''	izomer	só/bázis	op. (°C)
43.	H	H	H	H	—	HBr	—
44.	-CH ₃	H	H	H	—	HBr	—
45.	-n-C ₄ H ₉	H	H	H	—	HBr	olaj
46.	-CH ₃	-CH ₃	H	H	—	bázis	—
47.	C ₆ H ₅ CH ₃	H	H	H	—	bázis	—
48.	-CH ₃	H	-OCH ₃	H	cisz	bázis	—
49.	-CH ₃	H	H	F	—	bázis	olaj
50.	-CH ₃	H	-CH ₃	H	cisz+transz	HBr	—
51.	-CH ₃	H	-CH ₃	H	cisz+transz	HBr	—
52.	-izo-C ₃ H ₇	H	H	H	—	HBr	—
53.	-CH ₃	H	H	-OCH ₃	—	bázis	—
54.	-CH ₃	H	H	Cl	—	HBr	—
55.	-CH ₃	-OH	H	H	—	HBr	—
56.	-CH ₃	Cl	H	H	—	HBr	—
57.	-CH ₃	H	-OH	H	cisz	bázis	—
58.	H	H	-OH	H	cisz	bázis	—

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

3-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-8-azabicyclo(3,2,1)-oktán-8-karbonsav-etil-észter (59),
3-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (60),
3-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-1-pirrolidinkarbonsav-etil-észter-monohidrogén-bromid (61) és
4-(/3-meil-2/3H/-benzotiazolilidén/-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (62).

8. példa

103,1 rész 4- { N-(/3-klór-fenil-amino/-tioxo-metil)-N-metil-amino } -1-piperidinkarbonsav-etil-észter és 960 rész tetraklór-metán elegyéhez keverés közben 45,4 rész brómot csepegtetünk mintegy 20°C hőmérsékleten. A hozzáadás befejezte után a keverést először szobahőmérsékleten 45 percig, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 35 óra hosszát folytatjuk. A reakció-elegyet lehűtjük, majd a tetraklór-metánt dekantáljuk, 126 rész (100%-os hozam) 4-(N-/7-klór-2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter-monohidrogén-bromid (63) marad vissza.

40

9. példa
124 rész 4- { N-(/4-metoxi-fenil-amino)-tioxo-metil)-N-metil-amino } 1-piperidinkarbonsav-etil-észter és 1500 rész tetraklór-metán elegyéhez keverés közben lassan 112,6 rész brómot csepegtetünk szobahőmérsékleten. A hozzáadás befejezése után a keverést először szobahőmérsékleten 30 percig, majd visszafolyató hűtő segítségével végzett forralás közben 3 óra hosszát folytatjuk. Az elegyet eután lehűtjük, a tetraklór-metánt dekantáljuk, 110 rész (73%-os hozam) 4-(N-/5-bróm-6-metoxi-2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észtert kapunk maradékként (64).

45

50

10. példa

51 rész 4-izotiocianáto-1-piperidinkarbonsav-etil-észter, 30 rész 2-klór-3-piridin-amin és 240 rész etanol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk. A reakció-elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 70 rész 2,2-oxibisz-propán hozzáadása után hagyjuk a terméket kikristályosodni. A terméket leszűrjük, majd szárítjuk. 40 rész (50%-os hozam) 4-/tiazol(5,4-b)piridin-2-il-amino-1-piperidinkarbonsav-etil-észter-monohidrogén-kloridot kapunk (65).

55

60

11. példa

8,5 rész 4-amino-1-piperidinkarbonsav-etil-észter és 2,6 rész 2-(metilszulfonil)-tiazolo(4,5-c)piridin elegyét egy óra hosszat 120°C hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet ezt követően lehűtjük, majd triklór-metánnal felvesszük. Az egészet vízzel, majd nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 99 : 1 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, az eluálószerrel ledesztilláljuk. A maradékot meleg 2,2'-oxibiszpropánban kevertetjük. A kapott terméket leszűrjük és szárítjuk, 2,8 rész (76%-os hozam) 4-(tiazolo(4,5-c)-piridin-2-ill-aminó)-1-piperidinkarbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 213°C (66).

12. példa

20 rész 4-(N-2-benzotiazolil)-N-metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter-monohidrogén-

5 -bromid és 300 rész, 48%-os, vizes hidrogén-bromid-oldat elegyét keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, majd a maradékot metanolból átkristályosítjuk, 17 rész (85%-os hozam) N-metil-N-(4-piperidinil)-2-benzotiazol-amin-dihidrogén bromidot kapunk. Op.: 260°C (67).

10 427 rész N-metil-N-(4-piperidinil)-2-benzotiazol-amin-dihidrogén-bromid-monohidrátnak 1500 rész vízzel készült oldatát 50%-os nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük. A kapott terméket triklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, majd szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot 490 rész 2,2'-oxibiszpropánból átkristályosítjuk. A terméket szűrjük, szárítjuk, 248 rész (100%-os hozam) N-metil-N-(4-piperidinil)-2-benzotiazolamint kapunk. Op.: 86,9°C (68).

15 Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (IIIa) általános képletű vegyületeket:

Vegyület sorszáma	R	R ¹	A ¹ =A ² ·A ³ =A ⁴	Z	izomer	só/bázis	op. (°C)
69.	H	H	-CH=CH-CH=CH-	S	—	2HBr	260
70.	-OH	H	-CH=CH-CH=CH-	S	cisz	2HBr · H ₂ O	268–300
71.	H	H	-N=CH-CH=CH-	S	—	3HBr	286,9
72.	H	-CH ₃	-N=CH-CH=CH-	S	—	bázis	144
73.	H	H	-CH=CH-CH=CH-	0	—	2HBr	263
74.	H	-CH ₃	-CH=CH-CH=CH-	0	—	2HBr · 1/2H ₂ O	261,2
75.	H	-CH ₃	-CH=CH-CH=CH-	0	—	bázis	130,3
76.	H	-C ₂ H ₅	-CH=CH-CH=CH-	S	—	x	191,7
77.	H	-n-C ₄ H ₉	-CH=CH-CH=CH-	S	—	xx	160,0
78.	H	-CH ₃	-CH=CH-CH=CH- CH ₃	S	—	bázis	74,3
79.	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	S	—	x	206,4
80.	-OCH ₃	-CH ₃	-CH=CH-CH=CH-	S	cisz	(COOH) ₂	206,4
81.	H	-CH ₃	-CH=CH-CH=CH-	S	—	2 HCl · H ₂ O	266,4
82.	H	-CH ₃	-CH=CF-CH=CH-	S	—	bázis	—
83.	H	-CH ₃	-CH=CH-C=CH- OH	S	—	2HBr	—
84.	H	izo-C ₃ H ₇	-CH=CH-CH=CH-	S	—	x	181
85.	H	-CH ₃	-CH=CH- $\overset{\text{OCH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}$ =CH-	S	—	bázis	—
86.	H	-CH ₃	-CH=CH- $\overset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{C}}}$ =CH-	S	—	x	158
87.	H	-CH ₃	- $\overset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{C}}}$ =CH-CH=CH-	S	—	bázis	—
88.	H	-CH ₃	-CH- $\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}$ -CH=CH-	S	—	2HBr	—
89.	H	-CH ₃	-CH-C-CH=CH- Cl	S	—	2HCl · H ₂ O	237,8
90.	H	-CH ₃	-CH-C-CBr-CH OCH ₃	S	—	bázis	137,0
91.	-OH	-CH ₃	-CH=CH-CH=CH-	S	cisz	bázis	—

Megjegyzések a táblázathoz:

+ : (Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1)

+ + (Z)-2-buténdikarbonsav-só (2 : 3)

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

N-/1-metil-tiazolo(5,4-b)piridin-2/1H/-ilidén/-4-piperidin-amin (92),
 N-/2-benzotiazolil/-N-metil-8-azabicyclo(3,2,1)oktán-3-amin-(E)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), op.: 236,1^oC (93),
 N-metil-N-/3-piperidinil/-2-benzotiazolamin (94),
 N-metil-N-/3-pirrolidinil/-2-benzotiazolamin-etándikarbonsav-só (1 : 1) op.: 157,0^oC (95),
 N-/3-metil-2/3H/-benzotiazolilidén/-4-piperidinamin, op. 198,5^oC (96)
 N-metil-N-/3-pirrolidinil/-2-benzoxazol-amin (97),
 N-/4-piperidinil/-tiazolo(4,5-c)piridin-2-amin (98) és
 N-/4-piperidinil/-oxazolo(4,5-b)piridin-2-amin (99),
 N-/4-piperidinil/-oxazolo(4,5-d)piridin-2-amin (100).

13. példa

100 rész (cisz+transz) 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-amino)-3-metil-1-piperidinkarbonsav-etil-észter és 600 rész 48%-os vizes hidrogén-bromid-oldatot 3 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forralunk. A reakció-elegyet lehűtjük, majd bepároljuk. A maradékot 2-propanolból átkristályosítjuk: két frakciót kapunk. Az első frakciót vízzel felvesszük. Az oldatot nátrium-hidroxiddal kezeljük. A terméket triklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk, 30 rész (hozam: 48%) cisz+transz N-metil-N-/3-metil-4-piperidinil/-2-benzotiazol-amin kapunk (101) olajos terékként. A második frakciót vízzel felvesszük. Az oldatot nátrium-hidroxiddal kezeljük. A terméket triklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot metanolban hidrogén-bromid-sóvá alakítjuk. A sót leszűrjük, szárítjuk, 16,6 rész (16%-os hozam) cisz-N-metil-N-/3-metil-4-piperidinil/-2-benzotiazolamin-dihidrogén-bromidot kapunk, op.: 266,7^oC (102).

14. példa

38 rész 3-(/2-benzoxazolil/-amino)-1-pirrolidinkarbonsav-etil-észter, 150 rész dimetil-szulfoxid és 135 rész benzol elegyéhez részletekben 7,25 rész 50%-os nátrium-hidrid-diszperziót adagolunk 10^oC alatti hőmérsékleten. Az elegyet egy darabig kevertetjük, majd 21,6 rész jód-metánt adagolunk hozzá cseppenként 10^oC hőmérsékleten. Ezt követően az elegyet 50^oC hőmérsékleten kevertetjük egy éjszakán át. Az elegyhez 1000 rész vizet adagolunk, majd metil-benzollal extrahálunk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük majd bepároljuk. A maradékot 2-propanol-oldatban sósavas sóvá alakítjuk. A keletkezett sót leszűrjük szárítjuk, 40 rész (80%-os hozam) 3-(N-/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)-1-pirrolidinkarbonsav-etil-észter-dihidrogén-kloridot kapunk (103).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

4-(N/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter-monohidrogén-bromid, op.: 152,6^oC (104),
 4-(1-metil-tiazolo(5,4-b)piridin-2/1H/-ilidén-amino/-1-piperidinkarbonsav-etil-észter, (105) és
 4-(N-metil-N-/tiazolo(5,4-b)piridin-2-il/-amino)-1-piperidinkarbonsav-etil-észter (106).

15. példa

32,1 rész 3-fluor-fenol, 122 rész 1,6-dibróm-hexán és 200 rész víz elegyéhez visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 20 rész nátrium-hidroxidnak 100 rész vízzel készült oldatát csepegtetjük forralás közben. Ezt követően a keverést 24 óra hosszat folytatjuk, miközben az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Lehűtés után az elegyet triklór-metánnal háromszor kirázzuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot desztilláljuk, így 40 rész (50%-os hozam) 2-(/6-bróm-hexil/-oxi)-3-fluor-benzolt kapunk. Forráspont: 45-90^oC/0,05 mm nyomás (107).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (IIa) általános képletű vegyületeket:

196 068

Vegyület	Ar	Y	n	W	fizikai jellemzők (°C)
108.	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	0	3	Cl	61,5–63, fp. 130–147 (0,2 Hgmm)
109.	2-CH ₃ CO, 4F-C ₆ H ₃	0	3	Cl	130–147 (0,2 Hgmm)
110.	4-CH ₃ OCO-C ₆ H ₄	0	4	Cl	157 (0,4 Hgmm)
111.	2F-C ₆ H ₄	0	5	Br	100–112 (0,6 Hgmm)
112.	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	0	5	Br	128–134 (0,2 Hgmm)
113.	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	0	5	Br	150–154 (0,4 Hgmm)
114.	1-naftil-	0	5	Br	165–160 (0,6 Hgmm)
115.	3-Cl-C ₆ H ₄	0	5	Br	135–137 (0,7 Hgmm)
116.	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	0	3	Cl	120 (0,5 Hgmm)
117.	3,4,5(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	0	3	Br	–
118.	2-NH ₂ CO, 4F-C ₆ H ₃	0	3	Cl	op. 108
119.	4-F-C ₆ H ₄	S	3	Br	78–80 (0,2 Hgmm)
120.	2,6-(Br) ₂ , 4-CH ₃ -C ₆ H ₂	0	3	Br	118–123 (0,3 Hgmm)
121.	1-Br-2-naftil-	0	3	Br	–
122.	3-F-C ₆ H ₄	0	5	Br	120°C(0,1–0,30 Hgmm)
123.	3-F-C ₆ H ₄	0	4	Br	–
124.	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	0	5	Br	165–170 (0,02 Hgmm)

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

(/6-bróm-2-naftiloxi/-metil)-oxirán (125),

/4-metil-fenil/- (4-/oxiranil-metoxi/-fenil)-metanon

(126),

(/2,6-dimetil-fenoxi/-metil)-oxirán. forráspont: 85–90°C/0,2 Hgmm nyomás (127),

(/2-bróm-4-fluor-fenoxi/-metil)-oxirán, forráspont: 105°C/66,5 Pa (128).

16. példa

63 rész 2-fenil-ciklopropán-metanolnak 378 rész 1,1'-oxibiszetánnal készült 0°C alatt hőmérsékletű oldatához keverés közben 63 rész foszfor-tribromidot csepegtetünk. Az elegyet keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd szobahőmérsékleten további 30 percig kevertetjük. A reakció-elegyet 90 rész jeges vízhez öntjük, majd a fázisokat elkülönítjük. A szerves fázist vízzel, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük majd betöményítjük. A maradékot ledesztilláljuk, így 67 rész (74,5%-os hozam) 1-bróm-3-butenil)-benzolt kapunk (129), forráspont: 85–94°C/0,4 Hgmm nyomáson.

17. példa

32 rész 1-(/3-klór-propil)-tio)-4-fluor-benzolt, 50 rész hidrogén-peroxidot és 112,5 rész jégcetet elegyítve exoterm reakció indul meg a hőmérséklet mintegy 60°C-ra emelkedik. Az elegyet keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk egy óra hosszat, majd 3 óra hosszat keverés közben hűtjük. A lehűtött reakció-elegyet ezután 500 rész vízzel elbontjuk. A vizes fázist elkülönítjük, majd 1,1'-oxibiszetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk majd betöményítjük. A maradékot

2,2'-oxibiszpropánból átkristályosítjuk, az elegyet –20°C hőmérsékletre lehűtve 18 rész 1-(/3-klór-propil)-szulfonil)-4-fluor-benzolt kapunk (130).

18. példa

56 rész litium-alumínium-hidridet 1000 rész tetrahydrofuranhoz adunk, majd az elegyhez keverés és visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 359 rész 2-/2,5-dimetil-fenoxi)-propánsavnak 1000 rész tetrahydrofuranal készült oldatát csepegtetjük. A hozzáadás befejezése után az elegyet keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 15 óra hosszat forraljuk. A reakció-elegyet lehűtjük, majd 55 rész víz, 45 rész 15%-os nátrium-hidroxid-oldat, majd 55 rész víz, 45 rész 15%-os nátrium-hidroxid-oldat, majd 190 rész víz egymás után való hozzáadásával elbontjuk, majd az egészet 30 percig keverjük. A keletkezett szerves anyagot sósavas savanyítás után szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet ledesztilláljuk, így 73 rész 2-/2,5-dimetil-fenoxi)-1-propanolt kapunk, forráspont: 150°C/11 Hgmm nyomás (131).

19. példa

33,25 rész 2-/fenil-metoxi)-1-propanolban 20 ml ridinnel készült oldatához keverés és hűtés közben 25,2 rész metánszulfonilkloridnak 8 rész piridinnel készült oldatát csepegtetjük 0 és 5°C hőmérséklet között. A hozzáadás befejezte után a keverést szobahőmérsékleten 2 óra hosszat továbbfolytatjuk. A reakció-elegyet tört jég és jeges víz elegyéhez öntjük, majd a keletkezett anyagot triklór-metánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, szűrjük majd bepároljuk. Az olajos maradékot ledesztilláljuk, így 41 rész 2-/fenil-metoxi)-1-propanol-metánszulfonát-észtert kapunk (132). Forráspont: 151–152°C/0,03 Hgmm nyomás.

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

- 2-(3-metil-fenoxi)-1-propanol-metánszulfonát, forráspont: 120°C/0,002 Hgmm nyomás (133),
 2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-propanol-metánszulfonát, forráspont: 110°C/0,0002 Hgmm nyomás (134),
 2-(3,5-dimetil-fenoxi)-1-propanol-metánszulfonát, forráspont: 115°C/0,0004 Hgmm nyomás (135),
 2-(2,6-diklór-fenoxi)-1-propanol-metánszulfonát, forráspont: 120°C/0,002 Hgmm nyomás (136),
 3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzoszulfonát), olvadáspont: 59,4°C (137).

20. példa

6,72 rész 4-fluor-fenol, 8,4 rész kálium-karbonát és 200 rész 4-metil-2-pentanon elegyét azeotropos desztillációval szárazra pároljuk. 17,1 rész 4-(fenil-metoxi)-ciklohexil-metánszulfonátot adunk hozzá, majd az egészet keverjük és visszafolyató hűtő és vízszeparátor alkalmazásával a hét vége alatt forraljuk. Lehűtés után vizet adunk az elegyhez, majd a réteget elkülönítjük. A szerves fázist nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk: 17,7 rész (98,3%-os hozam) 1-fluor-4-(4-fenil-metoxi)-ciklohexil-oxi-benzolt kapunk maradékként. (138).

17,1 rész 1-fluor-4-(4-fenil-metoxi)-ciklohexil-oxi-benzol és 160 rész metanol elegyét normál nyomáson és szobahőmérsékleten 2 rész 10%-os palládiumos aktív szén jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük (Hyflo szűrő alkalmazásával) majd a szűrletet bepároljuk, 8,9 rész (74,3%-os hozam) 4-(4-fluor-fenoxi)-ciklohexanol kapunk maradékként (139).

8,9 rész 4-(4-fluor-fenoxi)-ciklohexanol és 160 rész 2-propanon elegyéhez 13 rész olyan oldatot csepegtetünk, amely 26,7 rész króm-trioxidot tartalmaz 42,3 rész koncentrált kénsavnak vízzel 5°C-on 100 ml-re hígított elegyében. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat továbbkeverjük. Egy kevés metanol hozzáadása után az elegyet vizre öntjük. A keletkezett terméket diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. Így 8,4 rész (96,1%-os hozam) 4-(4-fluor-fenoxi)-ciklohexanol kapunk maradékként (140).

21. példa

72 rész 2-etenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán, 45 rész nátrium-hidrogén-karbonát és 2860 rész diklór-metán jeges vízzel hűtött elegyéhez gyorsan 102,4 rész 3-klór-perbenzoesavat adunk mintegy 10°C hőmérsékleten. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd a keverést 4 napig folytatjuk. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vízzel, majd telített nátrium-szulfid-oldattal, ezt követően 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal, majd ismét vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. Az olajos maradékot szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és petroléter 50 : 50 térfogatarányú elegyét használjuk.

Az első frakciót (reagálatlan kiindulási anyag) összegyűjtjük, az eluálószerrel bepároljuk, a maradékot 1300 rész diklór-metánnal felvesszük, majd 10°C-on 30 rész 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 8 óra hosszat

5 keverjük, majd ismét 30 rész 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá, ezután a keverést 12 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vízzel, telített nátrium-szulfid-oldattal, ezután 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal, majd ismét vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és petroléter 50 : 50 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az eluálószerrel bepároljuk 14 rész nyers terméket kapunk. A második frakciót (A+B) is összegyűjtjük, az eluálószerrel bepároljuk, 28,0 rész nyers terméket kapunk.

15 Az egyesített nyersterméket (14 és 28 rész) HPLC eljárással szilikagél komponenseire szétválasztjuk, eluálószerként metil-benzolt használunk. Az első frakció A izomert tartalmaz, ami 12,5 rész (A)-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopiránból áll (141). A második frakciót (B-izomer) összegyűjtjük, majd az eluálószerrel desztilláljuk, 14 rész (B)-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopiránt kapunk maradékként (142).

22. példa

25 82 rész 30%-os nátrium-metoxid-oldat és 315 rész N,N-dimetil-formamid elegyből 160 rész oldószerrel desztillálunk. miközben az elegy hőmérséklete 130°C-ra emelkedik. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd az elegyhez először 98 rész trimetil-szulfonoxonium-jodidot, majd ezt követően 300 rész dimetil-szulfoxidot adunk. Az egészet 30 percig szobahőmérsékleten, majd ezt követően 1 óra hosszat 50°C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 59 rész 1-(4-fluor-fenoxi)-2-propanont csepegtetünk hozzá mintegy 30 perc alatt. A keverést 1 óra hosszat szobahőmérsékleten majd 2 óra hosszat 50°C hőmérsékleten folytatjuk. Ezután az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges öntjük. A terméket 2,2'-oxibiszpropánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük, 54 rész (84%-os hozam) 2-(4-fluor-fenoxi)-metil-2-metil-oxiránt kapunk maradékként (143).

40 Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületet:
 (A)-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirán (144).

45

23. példa

50 2,7 rész nátriumnak 50 rész 2-metoxi-etanollal készült oldatához 13,2 rész 4-fluor-fenolt adunk. Az elegyet 15 percig keverjük, majd gyorsan 24,8 rész (-)-(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-metanol-metánszulfonátnak 70 rész 2-metoxi-etanollal készült oldatát csepegtetjük hozzá. A keverést 1,5 óra hosszat folytatjuk miközben az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Lehűtés után az elegyet jeges vízbe öntjük. A kapott terméket metil-benzollal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. 26 rész (97,3%-os hozam) (S)-4-(4-fluor-fenoxi)-metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolán kapunk. (145).

60 26 rész (S)-4-(4-fluor-fenoxi)-metil-2,2-dimetil-1,2-dioxolán, 35 rész 2n sósav-oldat, és 80 rész 2-propanon elegyét 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, miközben az elegyet

196 068

kevertetjük. Az elegy keverését egy éjszaka át szobahőmérsékleten folytatjuk, az elegyet 240 rész etanolban meghígítjuk, majd betöményítjük. A maradékot triklór-metánban oldjuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot triklór-metánban oldjuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot tetraklór-metánból átkristályosítjuk. A kapott terméket leszűrjük, szárítjuk, 11 rész (50,4%-os hozam) (-)(R)-3-/4-fluor-fenoxi-/1,2-propándiolt kapunk. $[\alpha]_D = -10,08^\circ$ (c = 0,5%-os metanolban) (146).

11 rész (-)(R)-3-/4-fluor-fenoxi-/1,2-propándiol, 23,3 rész piridin és 240 rész triklór-metán elegyéhez 12,3 rész 4-metil-benzolszulfonilkloridot adunk. Az egészet egy éjszaka át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet ezután savas vízzel, nátrium-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, a szűrletet betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét alkalmazva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az eluálószeret bepároljuk, 13,5 rész (67,2%-os hozam) (+)(S)-3-/4-fluor-fenoxi-/1,2-propándiol/0-4 metil-benzolszulfát-ot kapunk. $[\alpha]_D = 11,11^\circ$ (c = 0,5%-os triklór-metán-oldatban), (147).

13,4 rész fenti anyagot 45 rész tetrahydrofuránal elegyítünk, ehhez 4,9 rész kálium-1,1-dimetil-etoxidot adunk. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd Hyflo szűrőn leszűrjük, tetrahydrofuránnal mossuk, a szűrletet betöményítjük.

jük. A maradékot desztilláljuk, 3,8 rész (57,3%-os hozam) (-)(R)-(/4-fluor-fenoxi/-metil)-oxiránt kapunk. Forráspont: $54^\circ\text{C}/66,5\text{ Pa}$, $[\alpha]_D = -4,08$ (c = 0,5%-os triklór-metánban), (148)

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületet.

10 (4)-(S)-(/4-fluor-fenoxi/-metil)-oxirán. Forráspont: $52-53^\circ\text{C}/66,5\text{ Pa}$, $[\alpha]_D = +5,27$ (c = 0,5%-os metanolban) $[\alpha]_D = +9,10$ (c = 0,5%-os diklór-metánban) (149).

B. Végtermékek előállítása

24 példa

15 4,4 rész 1-klór-3-(4-klór-butoxi)-benzol, 3,7 rész N-metil-N-(4-piperidil)-2-benzotiazolamin, 2,1 rész nátrium-karbonát és 90 rész N,N-dimetil-formamid elegyét 24 óra hosszat 60°C hőmérsékleten kevertetjük. A reakció-elegyet lehűtjük, majd vízhez öntjük. A kapott terméket metil-benzollal extraháljuk.

20 Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 97 : 3 térfogatarányú elegyét alkalmazva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az eluálószeret ledesztilláljuk. A maradékot 2-propánolban (Z)-2-buténdikarbonsavvá alakítjuk. A kapott sót leszűrjük, szárítjuk 4 rész (49%-os hozam) N-{1-(4/3-klór-fenoxi-butyl)-4-piperidil} N-metil-2-benzotiazolamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-sót kapunk (1 : 1), op.: $138,6^\circ\text{C}$ (1).

30 Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (1a) általános képletű vegyületeket is.

Vegyület sorszáma	Ar	s	R	R ¹	Z A	bázis	Op (°C)
2.	-C ₆ H ₅	3	H	H	0	-CH-bázis	123,2
3.	-C ₆ H ₅	3	H	-CH ₃	0	-CH-bázis	95,1
4.	-C ₆ H ₅	2	H	-CH ₃	0	-CH (1/2HNO ₃)	126
5.	-C ₆ H ₅	2	H	H	0	-CH bázis	132
6.	4-Cl-C ₆ H ₄	3	H	-CH ₃	S-CH	bázis	111,9
7.	-C ₆ H ₅	3	H	-CH ₃	S-CH	bázis	97,6
8.	4-Cl-C ₆ H ₄	3	H	-CH ₃	O-CH	bázis	87,5
9.	3-F-C ₆ H ₄	3	H	-CH ₃	S-CH	bázis	92,6
10.	-C ₆ H ₅	4	H	-CH ₃	S-CH	x	154,4
11.	4-F-C ₆ H ₄	4	H	-CH ₃	S-CH	bázis	71,0
12.	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	-CH ₃	S-CH	x	142,7
13.	-C ₆ H ₅	2	H	-CH ₃	S-CH	x	174,5
14.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	3	H	-CH ₃	S-CH	bázis	90,0
15.	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	-CH ₃	O-CH	bázis	96,4
16.	4-F-C ₆ H ₄	4	H	-CH ₃	O-CH	bázis	88,4
17.	4-Cl-C ₆ H ₄	2	H	-CH ₃	S-CH	bázis	89,2
18.	2-F-C ₆ H ₄	3	H	-CH ₃	S-CH	bázis	129,3
19.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	3	H	-CH ₃	O-CH	bázis	79,3
20.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	3	H	-CH ₃	O-CH	x	200,2
21.	4-(izo-C ₃ H ₇)-C ₆ H ₄	3	H	-CH ₃	S-CH	x	180,4
22.	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	3	H	-CH ₃	S-CH	x	179,3

23.	4-Br-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	167,2
24.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	146,5
25.	1-naftil-	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	154,9
26.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	156,0
27.	4(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	2	H	CH ₃	S-CH ₃	x	172,3
28.	4(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	155,5
29.	4-Cl-2-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	106,8
30.	2-Cl-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	111,4
31.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	89,4
32.	4-F-C ₆ H ₄ -	5	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	143,5
33.	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	126,6
34.	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	16,9
35.	3,4,5-Cl ₃ -C ₆ H ₂ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	181,3
36.	-C ₆ H ₄ -	6	H	-CH ₃	S-CH ₃	xx	127,6
37.	2-(NH ₂ CO)4-F-C ₆ H ₃	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	146,4
38.	-C ₆ H ₅	4	H	-CH ₃	O-CH ₃	bázis	71,8
39.	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	175,6
40.	3-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	86,3
41.	2-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	93,2
42.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	6	4	-CH ₃	S-CH ₃	xx	120,5
43.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	5	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	150,7
44.	2,4,5-Br ₃ -C ₆ H ₂ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	164,2
45.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	O-CH ₃	bázis	85,4
46.	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	O-CH ₃	bázis	100,9
47.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	O-CH ₃	bázis	69,5
48.	3-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	O-CH ₃	bázis	83,3
49.	1-naftil-	5	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	176,5
50.	2-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	5	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	77,4
51.	3-(CH ₃ CO)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	xx	128,8
52.	4-(CH ₃ CO)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	144,3
53.	2-Br-4-(CH ₃)-C ₆ H ₃	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	116,3
54.	1-Br-2-naftil-	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	196,1
55.	-C ₆ H ₅ -	4	H	H	S-CH ₃	bázis	115,3
56.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	H	S-CH ₃	bázis	118,5
57.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	H	S-CH ₃	bázis	92,5
58.	2-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	O-CH ₃	bázis	98,2
59.	2-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	O-CH ₃	bázis	90,1
60.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	H	-n-C ₄ H ₉	S-CH ₃	xxx	158,5
61.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	4	H	-n-C ₄ H ₉	S-CH ₃	xxx	136,4
62.	4-Br-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	O-CH ₃	bázis	101,2
63.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	-n-C ₄ H ₉	S-CH ₃	xxx	141,2
64.	-C ₆ H ₅	4	H	-n-C ₄ H ₉	S-CH ₃	xxx	147,6
65.	4-F-C ₆ H ₄ -	4	H	-n-C ₄ H ₉	S-CH ₃	xxx	144,0
66.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	-n-C ₄ H ₉	S-CH ₃	xxx	143,0
67.	2-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	5	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	157,3
68.	4-(terc-C ₄ H ₉)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	x	197,0
69.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S-CH ₃	bázis	111,8

196 068

70.	4-(CH ₃ CO)-C ₆ H ₄ -	5	H	-CH ₃	S- $\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}$ -	H ₂ O	91,6
71.	3-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S- $\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}$ -	xx	133,0
72.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	-CH ₃	-CH ₃	S- $\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}$ -	bázis	104,4
						cisz izomer	
73.	3-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	-CH ₃	-CH ₃	S- $\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}$ -	bázis	79,5
						cisz izomer	
74.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	-CH ₃	-CH ₃	S- $\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}$ -	bázis	73,4
						cisz izomer	
75.	-C ₆ H ₅	4	-CH ₃	-CH ₃	S- $\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}$ -	bázis	95,7
						cisz izomer	
76.	4-F-C ₆ H ₄ -	4	H	H	S N	bázis	146,5
77.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	H	S N	bázis	155,8
78.	-C ₆ H ₅ -	4	H	H	S N	bázis	137,6
79.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	H	H	S N	bázis	104,2
80.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	4	H	H	S N	bázis	110,7
81.	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3	H	H	S N	bázis	163,9
82.	-C ₆ H ₅	4	H	-CH ₃	S N	x	164,3
83.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S N	x	144,9
84.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S N	x	148,3

x : (Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1)

xx: (Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2)

xxx: (E)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1)

A megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

35

(Ib) általános képletű vegyületek

Vegyület sorszáma	Ar	s	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	bázis/só	Op. °C
85	3-F-C ₆ H ₄ -	3	-CH-CH-C-CH- OH	bázis	151,8
86.	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3	-CH-CH-C-CH- OH	bázis	135,5
87	3-F-C ₆ H ₄ -	3-	-CH-C-CH-CH- OH	2(COOH) ₂	176,3
88	3-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	-CH-C-CH-CH-	xxxx	212,2
89.	3-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	-CH-CCl-CH-CH	bázis	89,8
90.	-C ₆ H ₅	4	-CH-CCl-CH-CH-	bázis	84,7
91.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	4	-CH-CCl-CH-CH-	bázis	94,5
92.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	-CH-CCl-CH-CH-	bázis	123,2

xxxx: (E)-2-buténdikarbonsav-só (2 : 1)

(Ic) általános képletű vegyületek

Vegyület sorszáma	L	R ¹	Z	A	bázis/só	Op. (°C)
93	-n-butil	H	S	N	bázis	170,5
94.	(C ₁) képletű csoport	H	S	N	bázis	157,9
95.	-n-butil	H	O	-CH-	bázis	139,2
96.	-n-hexil	H	S	N	bázis	152
97.	-n-butil	-CH ₃	S	N	HCl	273,6
98.	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	H	O	-CH-	bázis	130,5
99.	(C ₁) képletű csoport	H	O	-CH-	bázis	144,6
100.	-n-hexil	-CH ₃	O	-CH-	bázis	54,8
101.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	O	-CH-	bázis	113,1
102.	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂ -	-CH ₃	O	-CH-	2HBr	247,2
103.	-n-butil-	-CH ₃	O	-CH-	2HBr	230,9
104.	(C ₁) képletű csoport	-CH ₃	O	-CH-	2HBr	192,8
105.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	H	O	-CH-	bázis	147,6
106.	-n-hexil	H	O	-CH-	2HNO ₃	141,5
107.	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂ -	H	O	-CH-	bázis	123,4
108.	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₅ -	-CH ₃	S	-CH-	x	152,5
109.	-n-undecil	-CH ₃	S	-CH-	x	163,5
110.	C ₆ H ₅ CH ₂ O-(CH ₂) ₃ -	-CH ₃	S	-CH-	x	135,2
111.	C ₆ H ₅ CH(OCH ₃)-CH ₂ -	-CH ₃	S	-CH-	x	150,3
112.	HO-(CH ₂) ₃ -	-CH ₃	S	-CH-	bázis	89,2
113.	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CHO-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	S	-CH-	-(COOH) ₂	171,1
114.	4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₃	S	-CH-	bázis	130,4
114a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -	-CH ₃	S	-CH-	x	135,6

x : (Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1)

40

1-butil-N-(1-metil-tiazolo(5,4-b)piridin-2/1H-ilidén/4-piperidinamin-dihidroklorid-monohidrát, op.: 253,1°C (115).

N-(1-metil-tiazolo(5,4-b)piridin-2/1H-ilidén/1-2-fenil-etil/4-piperidinamin-dihidroklorid-monohidrát, op.: 251,7°C (116).

N-metil-N-(1-1-fenil-3-butenil/4-piperidil)-2-benzotiazolamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2) monohidrát op.: 101,7°C (117).

N- { 1-(4-/4-fluor-fenoxi/-butil)-3-pirrolidinil } -N-metil-2-benzotiazolamin-dihidroklorid-monohidrát, op.: 152,5°C (118).

N- { 1-(4-/3-klór-fenoxi/-butil)-3-pirrolidinil } -N-metil-2-benzotiazolamin-etán-dioát (1 : 1), op.: 162,7°C (119).

N-metil-N- { 1-(3-/3-metil-fenoxi/-propil)-3-pirrolidinil } -2-benzotiazolamin-etándikarbonsav-só (1 : 1), op.: 108,4°C (120).

N- { 1-(3-/3-fluor-fenoxi/-propil)-3-pirrolidinil } -N-metil-2-benzotiazolamin-etán-dikarbonsav-só (1 : 1),

op.: 137,0°C (121) és N-metil-N-(1-/4-fenoxi-butyl/-3-pirrolidinil)-2-benzotiazolamin etán-dikarbonsav-só (1 : 1) op.: 150,2°C (122).

25. példa

5.04 rész 1-3-bróm-propox/4-metil-benzol, 7.45 rész N-etil-N-/4-piperidil/-2-benzotiazolamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), 5,3 rész nátrium-karbonát, 0,1 rész kálium-jodid és 180 rész N,N-dimetil-formamid elegyét 60°C hőmérsékleten keverjük egy éjszakán át, A reakció-elegyet vízhez öntjük, a keletkezett terméket metil-benzollal extraháljuk. Az extraktumot vízzel háromszor mossuk, szárítjuk, szűrjük majd bepároljuk. A maradékot 2-propanolból átkristályosítjuk, 6 rész (75%-os hozam) N-etil-N- { 1-(3-/4-metil-fenoxi/-propil)-4-piperidil } -2-benzotiazolamin-t kapunk, op.: 101,0°C (123).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (Ic) általános képletű vegyületeket:

Vegyület sorszám	L'	s	R	R ¹	Z	bázis/só	op. (°C)
124.	C ₆ H ₅ -	2	H	H	S	bázis	118,1
125.	C ₆ H ₅	2	-OH	H	S	bázis	140,1
126.	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il-	1	H	-CH ₃	S	bázis	123,6
127.	H	4	H	-CH ₃	S	HCl	232,6
128.	H	4	H	H	S	bázis	116,8
129.	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il-	1	H	H	S	bázis	154,7
130.	4-F-C ₆ H ₄ -S-	3	H	-CH ₃	S	x	158,0
131.	4-F-C ₆ H ₄ -S-	3	H	-CH ₃	O	bázis	87,5
132.	4-F-C ₆ H ₄ -S-	3	H	-CH ₃	O	x	173,4
133.	C ₆ H ₅ -CH-CH-	1	H	-CH ₃	S	bázis	101,3
134.	1H-benzimidazol-1-il-	3	H	-CH ₃	S	xx	168,7
135.	4-F-C ₆ H ₄ -CH(CN)-	3	H	-CH ₃	S	(COOH) ₂	190,1
136.	HOCH ₂ -CH(OH)-	1	H	-CH ₃	S	2HCl . H ₂ O	218,4
137.	C ₆ H ₅ -NH-	2	H	-CH ₃	S	3HCl . 2H ₂ O	204,7
138.	(C ₆ H ₅) ₂ CH-O-	2	H	-CH ₃	S	(COOH) ₂ 1/2 H ₂ O	190,4
139.	C ₆ H ₅ CH(CH ₃)-O-	2	H	-CH ₃	S	x	165,0
140.	H	10	H	-CH ₃	S	x	165,3
141.	5-fenil-3-izoxazolil-	2	H	-CH ₃	S	x	183,0
142.	HO-	2	H	-CH ₃	S	x	175,0
143.	4-F-C ₆ H ₄ CH-	1	H	-CH ₃	S	x	180,5
144.	4-F-C ₆ H ₄ CH(OH)- C ₂ H ₅	3	H	-CH ₃	S	xx	145,5
145.	C ₆ H ₅ -CH-CH-	1	H	-C ₂ H ₅	S	(COOH) ₂	199,6

Vegyület sorszám	Ar	s	R ¹	Z	bázis/só	op. (°C)
146.	4-F-C ₆ H ₄ -	3	-CH ₃	S	bázis	97,7
147.	4-F-C ₆ H ₄ -	3	-CH ₃	O	bázis	113,1
148.	2-naftil-	3	-CH ₃	S	bázis	113,7
149.	2,6-Br ₂ -4-(CH ₃)-C ₆ H ₂ -	3	-CH ₃	S	x	169,7
150.	4-(C ₂ H ₅)-C ₆ H ₄	5	-CH ₃	S	x	163,1
151.	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	-CH ₃	S	bázis	138,9
152.	2-naftil-	5	-CH ₃	S	x	193,9
153.	3-CF ₃ -C ₆ H-	3	-CH ₃	S	x	149,4
154.	3-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	-CH ₃	S	x	125,8
155.	2-F-C ₆ H ₄ -	5	-CH ₃	S	x	165,8
156.	4-(C ₂ H ₅)-C ₆ H-	3	-CH ₃	S	x	176,6
157.	3-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	5	-CH ₃	S	x	157,3
158.	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	3	-CH ₃	S	x	171,7
159.	2-(CH ₃ CO)-4-C ₆ H ₃ -	3	-CH ₃	S	x	144,7
160.	3-F-C ₆ H ₄ -	5	-CH ₃	S	x	186,7
161.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	H	S	bázis	95,4
162.	4-F-C ₆ H ₄ -	4	H	S	bázis	125,8

163.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	H	S	bázis	149,8
164.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	C ₂ H ₅	S	x	136,5
165.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	-C ₂ H ₅ -	S	x	125,1
166.	4-F-C ₆ H ₄ -	4	-C ₂ H ₅ -	S	(COOH) ₂	163,9
167.	3-F-C ₆ H ₄ -	6	-CH ₃	S	xxx	155,9

+: (Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1)

++: (Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2)

+++ (E)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1),

Hasonlóképpen eljárva a fentiek szerint állíthatók elő az alábbi vegyületek:

N- { 1-(3-/4-fluor-fenoxi/-2-metil-propil)-4-piperidil } -N-metil-2-benzotiazolamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), op.: 143,6°C (168),

5-metoxi-N- { 1-(4-/4-metoxi-fenoxi/-butil)-4-piperidil } -N-metil-2-benzotiazolamin-etándikarbonsav-só (1 : 1), op.: 98,2°C (169),

N-/3-metil-2(3H)-benzotiazolilidén/-1-(3-/3-metil-fenoxi/-propil)-4-piperidinamin (Z)-2-buténkarbonsav-só (1 : 2), op.: 876,0°C (170),

N-/3-metil-2(3H)-benzotiazolilidén/-1-/4-fenoxi-butil/-4-piperidinamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2), op.: 187,6°C (171),

1-(4-/3-klór-fenoxi/-butil)-1N-/3-metil-2(3H)-benzotiazolilidén/-4-piperidinamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2), op.: 164,6°C (172),

1-(4-/4-fluor-fenoxi/-butil)-N-/3-metil-2(3H)-benzotiazolilidén/-4-piperidinamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2), op.: 172,6°C (173),

1-(4-/4-metoxi-fenoxi/-butil)-N-/3-metil-2(3H)-benzotiazolilidén/-4-piperidinamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2), op.: 166,6°C (174),

N-/3-metil-2(3H)-benzotiazolilidén/-1-/3-fenil-2-propenil/-4-piperidinamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2), op.: 179,4°C (175),

5-bróm-N- { 1-(4-/4-fluor-fenoxi/-propil)-4-piperidil } -5-metoxi-N-metil-2-benzotiazolamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), op.: 126,3°C (177).

26. példa

- 15 2,3 rész (2-/4-metoxi-fenil/-etil)-metánszulfonát, 4 rész N-/4-piperidil/-2-benzotiazónium-dihidrogén-bromid, 5,3 rész nátrium-karbonát, 0,1 rész kálium-jodid és 90 rész N,N-dimetil-formamid elegyét egy éjszakán át 70°C hőmérsékleten kevertetjük. A reakció-elegyet ezután vízhez öntjük, majd metil-benzollal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot 2-propanol és 2,2-oxi-biszpropán elegyből átkristályosítjuk. A kapott terméket leszűrjük, szárítjuk, így 1,5 rész (41%-os hozam) N- { 1-(2-/4-metoxi-fenil/-etil)-4-piperidil } -2-benzotiazol-amin-t kapunk, op.: 142,5°C (178).

20 Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

- 25 N- { 1-(2-/4-metoxi-fenil/-etil)-4-piperidil } -N-metil-2-benzotiazol-amin, ip.: 97,6°C (179) és
- 30 N- { 1-(2-/4-metoxi-fenil/-etil)-4-piperidil } -tiazolo-(5,4-b)piridin-2-amin, op.: 158,9°C, (180),

27. példa

- 35 4,3 rész 1-/4-klór-butoxi/-4-metoxi-benzol, 6,6 rész N-(fenil-metil)-N-(4-piperidil)-2-benzotiazolilidén-(Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1), 5,3 rész nátrium-karbonát, 0,1 rész kálium-jodid és 90 rész N,N-dimetil-acetamid elegyét 90°C hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A reakció-elegyet ezután vízhez öntjük. A keletkezett terméket metil-benzollal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot etanolban (E)-2-butén-dikarbonsav-sóvá alakítjuk. A kapott sót leszűrjük, szárítjuk, 5,6 rész (60%-os hozam) N- { 1-(4-/4-metoxi-fenoxi/-butil)-4-piperidil } -N-/fenil-metil/-2-benzotiazol-amin-(E)-2-buténdikarbonsav sót (1 : 1) kapunk, op.: 178,2°C (181).

45 Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (If) általános képletű vegyületeket:

Vegyület sorszáma	L'	s Z bázis/só	Op. (°C)
182.	H	2 S x	161,4
183.	3-oxo-1,2,4-triazolo(4,5-a)piridin-2(3H)-il	3 S x	185,0
184.	4-F-C ₆ H ₄ -CH(CN)-	3 0 1 1/2 (COOH) ₂	139,5
185.	(C ₆ H ₅) ₂ -CH-O-	2 0 x	175,3
186.	HO-	2 0 x	172,6
187.	C ₆ H ₅ -NH-	3 S 2 1/2 (COOH) ₂	177,1
188.	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il-	2 0 x	182,1
189.	C ₆ H ₅ -NH-	2 0 x	152,6
190.	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il	2 S x	168,6

.. (Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1)

Hasonlóképpen eljárva állíthatjuk elő az alábbi (Ie) általános képletű vegyületeket:

5

Vegyület sorszáma	Ar	s	R ¹	Z	bázis/só	op.(°C)
191.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	5	-CH ₃	S	x	177,7
192.	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	5	-CH ₃	S	x	165,1
193.	2-F-C ₆ H ₄ -	3	-CH ₃	O	x	208,0
194.	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	3	-CH ₃	S	x	178,1
195.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	-CH ₃	O	x	180,6
196.	3-F-C ₆ H ₄ -	4	-CH ₃	S	x	143,8
197.	3-F-C ₆ H ₄ -	4	-CH ₃	O	x	158,8
198.	C ₆ H ₅ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂ -	S	x	129,9
199.	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄ -	3	C ₆ H ₅ CH ₂ -	S	xx	198,4
200.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂ -	S	x	149,5
201.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	C ₆ H ₅ CH ₂ -	S	x	145,1
202.	4-F-C ₆ H ₄ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂ -	S	x	153,6
203.	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄ -	4	-CH ₃	S	x	169,7

x : (Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1)

Fentiek szerint eljárva állítható elő az alábbi vegyület is:

1-/3-(3-fluor-fenoxi)-propil/-N-(3-metil-2(3H)-benzotiazolidén)-4-piperidinamin-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1:2)
o.p.: 173,4°C (204).

28. példa

5,5 rész cisz-N-(3-metoxi-4-piperidinil)-N-metil-2-benzotiazol-amin-etándikarbonsav-só (1:1), 10,6 rész nátrium-karbonát, 0,1 rész kálium-jodid és 200 rész 4-metil-2-pentanon elegyét 30 percig visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk. Ezután az elegyet 60°C-ra lehűtjük, 4,4 rész 1-klór-4-(4-klór-butoxi)-benzolt adunk hozzá. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át keverés közben forraljuk. Lehűtés után az elegyhez vizet adunk, a réteget elválasztjuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, oldószerként triklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az eluálószeret ledeszilláljuk. A maradékot 2-propanolban etándikarbonsav-sóvá alakítjuk. A kapott sót leszűrjük, szárítjuk, így 6 rész (73%-os hozam) cisz-N-1-/4-klór-fenoxi/-butil)-3-metoxi-4-piperidinil-N-metil-2-benzotiazol-amin-etándikarbonsav-sót (1:4) kapunk.
O.p.: 210,4°C (205).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az (Ig) általános képletű vegyületeket (1. a 67. oldalt).

30 Hasonlóképpen, fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az (Ih) általános képletű vegyületeket (1. a 69. oldalt).

35 Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek is:

N-metil-N- { 1-/2-(fenil-metoxi)-propil/-4-piperidinil } -2-benzotiazol-amin-(Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1:1),
o.p.: 150,5°C (272),

N-metil-N-/1-(2-metil-3-fenoxi-propil)-4-piperidinil/-2-benzotiazol-amin-(Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1:1),
o.p.: 177,0°C (273),

40 N-metil-N- { 1-/2-(3-metil-fenoxi)-propil/-4-piperidinil } -2-benzotiazol-amin-(Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1:1),
o.p.: 168,6°C (274),

45 N- { 1-/2-(2,6-dimetil-fenoxi)-propil/-4-piperidinil } -N-metil-2-benzotiazol-amin-(Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1:1),
o.p.: 130,4°C (275),

N- { 1-/2-(2,6-diklór-fenoxi)-propil/-4-piperidinil } -N-metil-2-benzotiazol-amin,
o.p.: 108,0°C (276),

50 N- { 1-/2-(3,5-dimetil-fenoxi)-propil/-4-piperidinil } -N-metil-2-benzotiazol-amin-(Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1:1),
o.p.: 172°C (277),

55 N-(2-benzotiazolil)-N-metil-8-/3-(3-fluor-fenoxi)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-3-amin-(E)-2-butén-dikarbonsav-só (1:1),
o.p.: 171,3°C (278),

(E)-N-metil-N-/8-(3-fenil-2-propenil)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-il/-2-benzotiazol-amin-etándikarbonsav-só (1:1)
o.p.: 216,0°C (279), (folytatás a 73. oldalon)

(Ig) általános képletű vegyületek

Vegyület 206. sorszáma	L'	s	R ¹	Z	A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴	bázis/só	Op °C
206.	3-oxo-1,2,4-triazolo(4,3-a)-piridin-1-(3H)-il	3	-CH ₃	S	-N-CH-CH-CH-	2HCl 1/2H ₂ O	235,5
207.	ciklohexil-oxi-	3	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	x	160,2
208.	4-F-C ₆ H ₄ -CH-CH-	2	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	x	145,0
209.	3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il	1	-CH ₃	0	-CH-CH-CH-CH-	-(COOH) ₂	212,1
210.	3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il	1	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	bázis	129,8
211.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	H	S	-CH-CH-CH-CH-	xx	177,8
212.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	2	-n-C ₃ H ₇	S	-CH-CH-CH-CH-	xxx	165,4
213.	2-piridil-	2	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	xx	139,5
214.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	-CH ₃	S	-CH-C-CH-CH- CH ₃	x	177,3
215.	3-fenil-5-izoxazolil-	2	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	x	178,8
216.	4-F-C ₆ H ₄ -	4	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	(COOH) ₂	150,3
217.	H	9	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	x	165,2
218.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	-CH ₃	S	-CH-CF-CH-CH-	x	174,6
219.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	-CH ₃	S	-CH-CH-CF-CH-	x	201,7
220.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	-C ₆ H ₅ -CH ₂	S	-CH-CH-CH-CH-	x	212,6
221.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	-(CH ₃) ₂ -CH-	S	-CH-CH-CH-CH-	x	170,5
222.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	-CH ₃	S	-CH-CCl-CH-CH-	bázis	130,0
223.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	-CH ₃	S	-CH-CH-CCl-CH-	x	189,8
224.	C ₆ H ₅ -CH=CH-	1	-CH ₃	S	-CCL-CH-CH-CH-	x	213,5

x (Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1)

xx (Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 2)

xxx: (E)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1)

(Ih) általános képletű vegyületek

Vegyület sorszáma	Ar	s	R	R ¹	Z	A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴	cisz/transz	bázis/só	Op °C
225.	2-(CH ₃ OCO)-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	-	x	177,0
226.	4-F-C ₆ H ₄ -	6	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	-	x	140,0
227.	C ₆ H ₅ -	5	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	x		179,9
228.	2-(n-C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	x		164,8
229.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	-OCH ₃	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	cisz	xxx	210,5
230.	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-CF-CH-CH-	-	bázis	90,6
231.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-C-CH-CH- CH ₃	-	x	140,7
232.	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-C-CH-CH- CH ₃	-	x	165,6
233.	C ₆ H ₅ -	4	H	-CH ₃	S	-CH-C-CH-CH- CH ₃	-	x	141,4

196 068

234.	4-Cl ₃ O-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S	-CH=CF-CH=CH-	-	bázis	90,7
235.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH=CF-CH=CH-	-	x	171,1
236.	C ₆ H ₅ -	4	H	-CH ₃	S	-CH=CF-CH=CH-	-	x	142,7
237.	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S	-CH=C(CH ₃)-CH=CH-	-	x	123,8
238.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	izo-C ₃ H ₇	S	-CH-CH-CH=CH-	-	x	160,1
239.	4-F-C ₆ H ₄ -	4	H	izo-C ₃ H ₇	S	-CH-CH-CH=CH-	x		161,1
240.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	H	-izo-C ₃ H ₇	S	-CH-CH-CH=CH-	-	x	149,7
241.	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	H	-izo-C ₃ H ₇	S	-CH-CH-CH=CH-	-	bázis	99,2
242.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CCL=H-	x		153,8
243.	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	4	H	izo-C ₃ H ₇	S	-CH-CH-CH=CH-	-	x	158,7
244.	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	4	H	izo-C ₃ H ₇	S	-CH-CH-CH=CH-	-	x	136,2
245.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CCI-CH-CH=CH-	-	x	181,2
246.	3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-CH-C(CH ₃)=CH-	xx	x	161,2
247.	C ₆ H ₄ -	4	-OCH ₃	-CH ₃	S	-CH-CH-CH=CH-	cisz	xxxx	198,3
248.	3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	-OCH ₃	-CH ₃	S	-CH-CH-CH=CH-	cisz	xxxx	187,2
249.	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	4	-OCH ₃	-CH ₃	S	-CH-CH-CH=CH-	cisz	xxxx	214,6
250.	3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CCI=CH-	-	x	151,0
251.	3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CCI-CH-CH=CH-	-	x	178,4
252.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CF=CH-	-	x	157,2
253.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S	-CCI-CH-CH=CH-	-	x	171,1
254.	3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CF=CH-	-	x	163,8
255.	C ₆ H ₅ -	4	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CF=CH-	-	x	185,1
256.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CF=CH-	-	x	167,9
257.	C ₆ H ₅ -	4	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CCI-CHO	-	x	200,4
258.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	4	H	-CH ₃	S	-CH-CH-CCI-CH-	-	x	143,1
259.	C ₆ H ₅ -	4	H	-CH ₃	S	-CCI-CH-CH=CH-	-	x	176,8
260.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	H	H	O	-CH-CH-CH=CH-	-	2HCl	251,2
261.	4-F-C ₆ H ₄ -	4	H	H	O	-CH-CH-CH=CH-	2HCl		239,8
262.	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	H	H	O	-CH-CH-CH=CH-	2HCl		246,6
263.	4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	4	H	H	O	-CH-CH-CH=CH-	2HCl		237,3
264.	3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	H	H	O	-CH-CH-CH=CH-	2HCl		219,2
								H ₂ O	
265.	3-Cl-C ₆ H ₄ -	4	H	H	O	-CH-CH-CH=CH-	2HCl		217,3
266.	C ₆ H ₅ -	4	H	H	O	-CH-CH-CH=CH-	2HCl		231,7
								1/2 H ₂ O	
267.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	H	H	O	-CH-CH-CH=CH-	2HCl		224,8
								H ₂ O	
268.	C ₆ H ₅ -	4	-OH	H	S	-CH-CH-CH=CH-	cisz	bázis	158,2
269.	3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	3	-OH	H	S	-CH-CH-CH=CH-	cisz	bázis	146,9
270.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	-OH	H	S	-CH-CH-CH=CH-	cisz	bázis	179,7
271.	3-F-C ₆ H ₄ -	3	-OH	H	S	-CH-CH-CH=CH-	cisz	bázis	165,8

x : (Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1)
 xx : (E)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1)
 xxx : etán-dikarbonsav-só (1 : 1) hemidhidrát
 xxxx : etán-dikarbonsav-só (1 : 1)

N-/2-benzotiazolil/-N-metil-8-/4-fenoxi-butyl/-8-azabicyklo(3,2,1)oktán-3-amin-(E)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1) (op.: 158,0°C) (280),
 cisz-N-metil-N-(3-metil-1-/3-fenil-2-propenil/-4-piperidil)-2-benzotiazol-amin-(Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1) (op.: 173,7°C) (281),
 cisz-N-(3-metoxi-1-/3-fenil-2-propenil/-4-piperidil)-N-metil-2-benzotiazol-amin-etán-dikarbonsav-só (1 : 1) (op.: 230,2°C) (282),
 N-/2-benzotiazolil/-N-metil-8-(3-/3-metil-fenoxi/-propil/-8-azabicyklo(3,2,1)oktán-3-amin-etán-dikarbonsav-só (1:1) (op.: 183,3°C) (283),
 N-metil-N-(1-/4-fenoxi-butyl/-3-piperidil)-2-benzotiazolamin etán dikarbonsav-só (1 : 1) (op.: 152,5°C) (284).
 N- { 1-(3-/3-fluor-fenoxi/-propil)-3-piperidil } -N-metil-2-benzotiazol-amin-etán-dikarbonsav-só (1 : 1), (op. 164,5°C) (285),
 N-metil-N-(1-/3-fenil-2-propenil/-3-piperidil)-2-benzotiazol-amin etán-dikarbonsav-só (1 : 1) (op.: 202,8°C) (286),
 N-metil-N- { 1-(3-/3-metil-fenoxi/-propil)-3-piperidil } -2-benzotiazolamin-etán-dikarbonsav-só (1 : 1) (op.: 151,3°C) (287),
 N- { 1-(4-/4-metoxi-fenoxi/-butyl)-3-piperidil } -N-metil-2-benzotiazol-amin-etán-dikarbonsav-só (1 : 1) (op. 152,3°C) (288),
 N- { 1-(4-/4-fluor-fenoxi/-butyl)-3-piperidil } -N-metil-2-benzotiazol-amin-etán-dikarbonsav-só (1 : 1) (op. 163,2°C) (289),
 N- { 1-(3-/4-fluor-fenoxi/-1-metil-propil)-4-piperidil } -N-metil-2-benzotiazol-amin. ip.: 115,0°C (290),
 N- { 1-(4-/3-klór-fenoxi/-butyl)-3-piperidil } -N-metil-2-benzotiazol-amin-(E)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), (op.: 138,6°C) (291),
 N-metil-N-(1-/3-fenil-2-propenil/-3-pirrolidinil)-2-benzotiazol-amin /4 metil-benzolszulfonát/ (1 : 2), op.: 198,8°C (292), és
 cisz-4-/2-benzotiazolil-amino/-1-/3-fenil-2-propenil/-3-piperidinol, op. 198,3°C, (293),

29. példa

3 rész 1-bróm-3-metil-bután, 3,7 rész N-metil-N-/4-piperidil/-2-benzotiazol-amin, 4,2 rész kálium-karbonát és 80 rész 2-propanon elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben egy éjszakán át forraljuk. A maradékot (Z)-butén-dikarbonsav-sóvá alakítjuk 2-propanolban. A sőt leszűrjük, szárítjuk, 5 rész (77%-os hozam) N-metil-N-(1-/3-metil-butyl/-4-piperidil)-2-benzotiazol-amin-(Z)-2-butén-dikarbonsav-sót (1 : 1). kapunk, op.: 197,2°C (294),

30. példa

3 rész /3-klór-1-propenil/-benzol, 2,6 rész 2-(N-metil-N-/4-piperidil/-amino)-5-benzotiazolol, 3,5 rész N,N-dietil-etán-amin és 90 rész N,N-dimetil-formamid elegyét 24 óra hosszat 60°C hőmérsékleten keverés és visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A

reakcióelegyet lehűtjük, vízhez öntjük, majd a kapott terméket metilbenzollal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk triklór-metán és metanol 97 : 3 térfogatarányú elegyét alkalmazva eluálószerként. A tiszta frakciókat összegyűjtjük majd az eluálószerrel ledesztilláljuk. A maradékot etanolban (E)-2-butén-dikarbonsav-sóvá alakítjuk. A sőt leszűrjük, szárítjuk 1 rész (20%-os hozam) 2- { N-metil-N-1-/3-fenil-2-propenil/-4-piperidil } -amino- } 5-benzotiazol-(E)-2-butén-dikarbonsav-sót (1 : 1) kapunk op.: 228,4°C (295),

31. példa

1,1 rész (50%-os nátrium-hidrid-diszperzió és 45 rész N,N-dimetil-formamid elegyéhez keverés közben 3,1 rész 3- { 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-piperidino } -propanol elegyét 2 óra hosszat 60°C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet 15°C hőmérsékletre hűtjük, 1,65 rész 4-klór-piridin-hidrogén-kloridot adunk az elegyhez majd a keverést egy éjszakán át 60°C hőmérsékleten folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük majd az oldószerrel ledesztilláljuk. A maradékot vízzel felvesszük, metil-benzollal extraháljuk. A maradékot vízzel felvesszük, metil-benzollal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét alkalmazva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az oldószerrel ledesztilláljuk. A maradékot 2,2'-oxibiszpropánból átkristályosítjuk. Szárítás után 1,5 rész (38%-os hozam) N-metil-N- { 1-(3-/4-piridil-oxil/-propil)-4-piperidil } -2-benzotiazolamin-monohidrátot kapunk. op.: 96,3°C (296).

32. példa

4,75 rész ciklopentanon, 4,1 rész N-/1-metil-etil/-N-/4-piperidil/-2-benzotiazol-amin és 200 rész metanol elegyét normál nyomáson szobahőmérsékleten 2 rész 10%-os palládiumos aktívcsén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük (ehhez Hyflo szűrőt használunk), majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, az eluáláshoz triklór-metán és metanol 98,1 : 1,5 térfogatarányú elegyét alkalmazva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, majd az eluálószerrel ledesztilláljuk. A maradékot 2-propanolban (Z)-2-buténdikarbonsav-sóvá alakítjuk. A keletkezett sőt leszűrjük, szárítjuk, így 3,9 rész (56,6%-os hozam) N-/1-ciklopentil-4-piperidil/-N-/1-metil-etil/-2-benzotiazol-amin-(Z)-2-buténdikarbonsav-sót kapunk (1 : 1) op.: 178,5°C (297).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi (Ii) általános képletű vegyületeket:

55

(II) általános képletű vegyületek

Vegyület sorszáma	L	R ¹	Z	A ¹ -A ² -A ³ =A ⁴	bázis/só	op. °C
298.	-CH ₃	H	S	-CH-CH-CH-CH-	2HCL. 1/2 H ² O	283,1
299.	-CH ₃	H	S	-N-CH-CH-CH-	bázis	170,6
300.	-CH ₃	-CH ₃	S	-N-CH-CH-CH-	2HCL	266,5
301.	ciklohexil-	H	O	-CH-CH-CH-CH-	bázis	137,4
302.	-CH ₃	H	O	-CH-CH-CH-CH-	bázis	132,1
303.	-C ₂ H ₅ -	-CH ₃	O	-CH-CH-CH-CH-	2HBr. H ₂ O	240,9
304.	-CH ₃	-CH ₃	O	-CH-CH-CH-CH-	2HNO ₃	142,9
305.	izo-C ₃ H ₇	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	2HCl . H ₂ O	265,9
306.	ciklohexil-	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	2HCl	278,8
307.	ciklopentil	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	2HCL	268,8
308.	ciklohexil-	-CH ₃	O	-CH-CH-CH-CG	2HCl . H ₂ O	280,8 (bomlik)
309.	ciklohexil-	-CH ₃	O	-CH-CH-CH-CH-	2-HCl . H ₂ O	300
310.	ciklopropil-metil-	-CH ₃	S	-CH-CH-CH-CH-	2HCl	236,4
311.	ciklopentil-	-H	S	-CH-CH-CH-CH-	bázis	172,2
312.	ciklopentil	-C ₂ H ₅	S	-CH-CH-CH-CH-	x	145,1
313.	-ciklopentil	-n-C ₄ H ₉	S	-CH-CH-CH-CH-	xx	181,6
314.	-ciklopentil	-C ₆ H ₅ CH ₂	S	-CH-CH-C-H-CH	x	202,1
315.	ciklopropil-metil-	-CH ₃	O	-CH-CH-CH-CH-	x	184,9

x : (Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1)

xx : (E)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1)

35

Hasonlóképpen a fentiek szerint állíthatók elő az alábbi vegyületek is:

cisz-4 (4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-1-piperidil)-1 /4-fluor-fenil/-ciklohexán-karbonitril, op.: 184,7 °C (316),

(cisz+transz)-N- { 1-(4-/4-fluor-fenoxi/-ciklohexil)-4-piperidil } -N-metil-2-benzotiazol-amin, op.: 198,4 °C (317),

cisz-4 { (4-(N-/2benzoxalil/-N-metil-amino)-1-piperidil } -1-/4-fluor-fenil/-ciklohexán-karbonitril, op.: 199,6 °C (318) és

N-(1-/1H-indol-3-il-metil-/4-piperidil)-N-metil-2-benzotiazol-amin op : 178,3 °C (319).

40

33. példa
2,5 rész (/4 fluor-fenoxi/-metil)-oxirán, 3,7 rész N-metil-N-/4-piperidil/-2-benzotiazol-amin, 45 rész metil benzol és 40 rész metanol elegyét 24 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot 2-propanolos közegben hidrogénklorid-sóvá alakítjuk. A keletkezett söt leszűrjük, szárítjuk, így 5 rész (85%-os hozam) 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-a-(/4-fluor-fenoxi/-metil)-1-piperidin-etanol-monohidrogén-kloridot kapunk, op.: 168,5–178,8 °C (320).

45

Fentiek szerint eljárva és ekvivalens mennyiségű kiindulási anyagot alkalmazva állíthatjuk elő az alábbi (Ij) általános képletű vegyületeket:

50

(Ij) általános képletű vegyületek

Vegyület sorszáma	Ar	R ¹	Z	bázis/só	op. °C
321.	C ₆ H ₅ -	H	O	bázis	119,8
322.	C ₆ H ₅ -	-CH ₃	O	HBr	231,6
323.	4-F-C ₆ H ₄	-CH ₃	O	HCl	233,5
324.	4-Cl-C ₆ H ₄	-CH ₃	O	HCl	237,5
325.	2-(C ₂ H ₅ -O)-C ₆ H ₄	-CH ₃	O	2HCl	203,3
326.	2-(propenil-oxi)-fenil-	-CH ₃	O	HCl	144,6
327.	4-(CH ₃ CONH)-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	O	2HCL	236,0
328.	4-(CH ₃ CONH)-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	S	2HCl	196,6-182,8
329.	1-naftil	-CH ₃	S	(COOH) ₂	198,1-199,9
330.	2-(propenil-oxi)-fenil-	-CH ₃	S	(COOH) ₂	120,3-129,5
331.	4-Cl-C ₆ H ₄	-CH ₃	S	2HCl	206,0-225,6
332.	1-naftil-	-CH ₃	O	(COOH) ₂	232,1-233,1
333.	2-acetil-fenil-	-CH ₃	O	(COOH) ₂	203,2-203,6
334.	2-acetil-fenil-	-CH ₃	S	(COOH) ₂	222,8-223,1
335.	2-(C ₂ H ₅ O)-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	S	(COOH) ₂ H ₂ O	112,9-118,6
336.	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	S	(COOH) ₂	180,9-182,8
337.	2-Cl-C ₆ H ₄	-CH ₃	O	1/2 H ₂ O (COOH) ₂ 1/2 H ₂ O	172-182,1
338.	C ₆ H ₅	-CH ₃	S	(COOH) ₂	166,0-169,6
339.	2-CN-C ₆ H ₄	-CH ₃	O	(COOH) ₂	173,9-175,6
340.	2-CN-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	S	x	150,5
341.	3-Cl-C ₆ H ₄	-CH ₃	S	bázis	129,0
342.	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-CH ₃	O	.	187,7
343.	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	-CH ₃	S	x	167,8
344.	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	S	2HCL	220,9
345.	2,3-dihidro-1H-inden-5-il-	-CH ₃	S	bázis	95,9
346.	2-Br-C ₆ H ₄	-CH ₃	S	x	167,0
347.	6-Br-2-naftil-	-CH ₃	S	x	192,9
348.	4-Cl-3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₂ -	-CH ₃	S	bázis	131,7
349.	4-(4-metil-benzoil)-fenil-	-CH ₃	S	bázis	174,2
350.	2,4,6-(Cl ₂) ₃ -C ₆ H ₂ -	-CH ₃	S	bázis	126,4
351.	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₂	-CH ₃	S	bázis	146,8
352.	3-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	S	xx	118,5
353.	2-(n-C ₃ H ₇ -CO)-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	S	(COOH) ₂	159,0
354.	3-Cl-C ₆ H ₄	-CH ₃	O	x	123,7
355.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H	S	bázis	164,8
356.	4-F-C ₆ H ₄ -	H	S	bázis	162,8
357.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	S	bázis	103,1
358.	4-F-C ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	S	xxx	205,7
359.	4-Cl-2-CH ₃ -C ₆ H ₃ -	-CH ₃	S	bázis	115,5
360.	2-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	S	bázis	100,4
361.	2-(CH ₃ CO)4-F-C ₆ H ₃ -	-CH ₃	S	bázis	108,7

196 068

362.	4-F-C ₆ H ₄ ·	-CH ₃	S	xxx	169,5
363.	4-(CH ₃ CO)-C ₆ H ₄ ·	-CH ₃	S	bázis	98,9
364.	4-F-C ₆ H ₄ ·	i-C ₃ H ₇	S	x	161,8
365.	4-F-C ₆ H ₄ ·	-CH ₃	S	bázis	101,7
366.	4-Cl-C ₆ H ₄ ·	izo-C ₃ H ₇	S	x	169,8
367.	4-CN-C ₆ H ₄ ·	-CH ₃	S	bázis	122,1
368.	4-F-C ₆ H ₄ ·	CH ₃	S	2HCl	209,4
369.	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄ ·	-CH ₃	S	bázis	140,1
370.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	O	2HCl	227,9
371.	3-Cl-C ₆ H ₄ ·	H	O	2HCl	213,2
372.	3,4-5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ ·	-CH ₃	S	x	176,9
373.	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ ·	-CH ₃	S	bázis	129,6
374.	3,5-(CH ₃ O) ₂ OC ₆ H ₃ ·	-CH ₃	S	x	145,2
375.	1,3-benzodioxol-5-il-	-CH ₃ ·	S	xxx	181,7

x : (Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1),

xx : (Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 2),

xxx : (E)-2-butén-dikarbonsav-só (2 : 1).

Hasonlóképpen állíthatjuk elő az (Ik) általános képletű vegyületeket:

30

Vegyület sorszáma	Ar	R	(Ik) általános képletű vegyületek		cisz/transz	bázis/só	op. °C
			R ¹	A ¹ =A ² -A ³ -A ⁴			
376.	C ₆ H ₅ ·	CH ₃ O·	-CH ₃	-CH-CH-CH-CH-CH-	cisz	x	163,6
377.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	-CH ₃	CH-CF-CH-CH-	—	bázis	101,5
378.	C ₆ H ₅ ·	H	-CH ₃	-CH-CF-CH-CH-	—	bázis	130,6
379.	4-F-C ₆ H ₄ ·	CH ₃ O·	-CH ₃	-CH-CH-CH-CH-	cisz	x	178,9
380.	4-F-C ₆ H ₄ ·	-CH ₃	-CH ₃	-CH-CH-CH-CH-	cisz	x	150,0
381.	C ₆ H ₅ ·	-CH ₃	-CH ₃	-CH-CH-CH-CH-	cisz	x	165,1
382.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	-CH ₃	-CH-CH-CF-CH-	—	bázis	118,1
383.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	-CH ₃	-CCL-CH-CH-CH-	—	x	154,0
384.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	-CH ₃	-CH-CH-CCL-CH-	—	x	144,6
385.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	H	-N-CH-CH-CH-	—	bázis	168,2
386.	C ₆ H ₅ ·	H	-CH ₃	-CH-CCI-CH-CH-	—	bázis	177,4
387.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	-CH ₃	-CH-CCI-CH-CH-	—	bázis	172,7
388.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	-CH ₃	-CH-CH-C-CH-	—	xx	176,1
389.	C ₆ H ₅ ·	H	-CH ₃	-CCI-CH-CH-CH-	—	x	174,8
390.	C ₆ H ₅ ·	H	-CH ₃	-CH-CH-CCI-CH-	x		171,1
391.	4-F-C ₆ H ₄ ·	H	-CH ₃	-N-CH-CH-CH-	—	bázis	103,6
392.	3-Cl-C ₆ H ₄ ·	H	-CH ₃	-N-CH-CH-CH-	—	bázis	119,9

x (Z)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1)

xx (E)-2-butén-dikarbonsav-só (1 : 1)

Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek is:

- 4-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -/4-metoxi-fenil/-1-piperidin-etanol, op.: 168,19°C (394),
 4-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -/4-fluor-fenil/-1-piperidin-etanol, op.: 178,5°C (394),
 3-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -/fenoxi-metil/-8-azabicyclo(3,2,1)oktán-8-etanol-etándikarbonsav-só (1:1), op.: 188,6°C (395),
 3-(N/2-benzotiazolil/-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxi/-metil)-1-piperidin-etanol-etándikarbonsav-só (1:1), op.: 182,7°C (396),
 3-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -/3-klór-fenoxi/-metil)-1-piperidin-etanol-etándikarbonsav-só (1:1), op.: 172,9°C (397),
 3-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -fenoxi-metil/-1-piperidin-etanol-etándikarbonsav-só (1:1), op.: 180,2°C (398),
 3-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/3-klór-fenoxi/-metil)-1-pirrolidin-etanol-etándikarbonsav-só (1:1), op.: 158,5°C (399),
 α -(/3-klór-fenoxi/-metil)-4-/tiazolo(4,5-b)piridin-2-il-amino)-1-piperidin-etanol, op.: 127,4°C (400),
 (A)-4-/2-benzoxazolil-amino)- α -/2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il/-1-piperidin-etanol-dihidroklorid, op.: 229,8°C (401),
 (B)-4-/2-benzoxazolil-amino)- α -/2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il/-1-piperidin-etanol-dihidroklorid-hemihidrát, op.: 245,3°C (402),
 4-(N/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -/4-metoxi-fenil/-1-piperidin-etanol-dihidroklorid, op.: 231,1°C (403),
 3-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxi/-metil)-1-pirrolidin-etanol-/4-metil-benzol-szulfonát (1:2), op.: 119,8°C (404),
 α -(/4-fluor-fenoxi/-metil)-4-(/1-metil-tiazolo(5,4-b)piridin-2-ilidén/-amino)-1-piperidin-etanol, op.: 150,2°C (405),
 4-(/3-metil-2(3H)-benzotiazolidén/-amino)- α -/fenoxi-metil/-1-piperidin-etanol-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1:2), op.: 152,8°C (406),
 4-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/2,4-diklór-fenil/-metoxi)-metil-1-piperidin-etanol-etándikarbonsav-só (1:1), op.: 158,1°C (407),
 α -(/4-fluor-fenoxi/-metil)-4-(/oxazolo(4,5-b)piridin-2-il/-amino)-1-piperidin-etanol-(E)-2-buténdikarbonsav-só (1:1), op.: 195,4°C (408),
 (+)-(R)-4-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxi/-metil)-1-piperidin-etanol-dihidroklorid, op.: 179,2°C, és
 [α] + 12,49° (c = 0,5% metanol) (400) és
 (-)-(S)-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxi/-metil)-1-piperidin-etanol-dihidroklorid, α , op.: 175,7°C [α] = -11,37° (c = 0,5% metanol) (411).
 Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek is:

α -(/4-fluor-fenil/-metil)-4-(/oxazolo(4,5-b)piridin-2-il/-amino)-1-piperidin-etanol. (412).

34. példa

2,7 rész 2,3-dihidro-2-oxirani-1,4-benzodioxin, 3,5 rész N-metil-N/4-piperidil/-2-benzoxazolamin, 45 rész metil-benzol és 40 rész metanol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben egy éjszakán át forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot RP18 Lichropreppel töltött osz-

lopon kromatografáljuk, eluálószerként víz, ammónium-acetát és metanol 30 : 0,5 : 70 térfogatarányú elegyét alkalmazva. Az első frakciókat (A izomer) összegyűjtjük, majd az eluálószerrel ledesztilláljuk. A maradékot vízzel felvesszük, az oldatot nátrium-hidroxiddal kezeljük. A kapott terméket triklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot 2-propanolból átkristályosítjuk, 0,3 rész (5%-os hozam) (aA)-4-(N/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -/2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il/-1-piperidin-etanolt kapunk. op.: 160,4°C (413).

A (B) izomert tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, az eluálószerrel ledesztilláljuk, A maradékot vízzel felvesszük, az oldatot nátrium-hidroxiddal kezeljük. A kapott terméket triklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot 2,2'-oxibiszpropán és metanol elegyből átkristályosítjuk, 1,3 rész (21%-os hozam) (B)-4-(N/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -/2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il/-1-piperidin-etanolt kapunk op.: 120,09°C (413).

Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek is:

- (A)-4-(N/2-benzotiazolil/-a-metil-amino)- α -/2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il/-1-piperidin-etanol, op.: 142,0°C (415),
 (B)-4-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -/2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il/-1-piperidin-etanol, op.: 134,2°C (415).

35. példa

3,6 rész (/3-klór-fenoxi/-metil)-oxirán, 3,3 rész N-metil-N/3-pirrolidinil/-2-benzoxazolamin és 90 rész metil-benzol egy éjszakán át visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forralunk. A reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként triklór-metán- és metanol 99 : 1 térfogat arányú elegyét alkalmazva. A tiszta frakciókat egyesítjük, az eluálószerrel bepároljuk. A maradékot 2-propanolban 4-metil-benzolszulfonátsóvá alakítjuk. A sőt le-szűrjük szárítjuk, ily módon 5 rész (58%-os hozam) 3-(N/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -/3-klór-fenoxi/-metil)-1-pirrolidin-etanol-/4-metil-benzolszulfonát)-ot kapunk, op.: 96,8°C (416).

Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek:

- 4-(N/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/3-fluor-fenoxi/-metil)-1-piperidin-etanol-dihidroklorid, op.: 205,2°C (417),
 4-(N/2-benzotiazolil/-N-fenil-metil/-amino)- α -(/4-fluor-fenoxi/-metil)-1-piperidin-etanol (E)-2-buténdikarbonsav-só (2:1), op.: 163,5°C (418),
 4-(N-metil-N/6-metil-2-benzotiazolil/-amino)-/fenoxi-metil/-1-piperidin-etanol, op.: 140,6°C (419),
 α -(/4-fluor-fenoxi/-metil)-4-(N-metil-N/6-metil-2-benzotiazolil/-amino)-1-piperidin-etanol, op.: 105,5°C (420),
 α -(/3-fluor-fenoxi/-metil)-4-(N-metil-N/6-metil-2-benzotiazolil/-amino)-1-piperidin-etanol, op.: 109,6°C (421),
 N-(N/2-benzotiazolil/-N-fenil-metil/-amino)- α -(/4-klór-fenoxi/-metil)-1-piperidin-etanol-(E)-2-buténdikarbonsav-só (2:1) op.: 172,0°C (422).

4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-metil)- α -metil-1-piperidin-*etanol*-/4-metil-benzolszulfonát/, (1 : 2), op.: 207,3°C (423),
 5 cisz-4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-3-hidroxi- α -/fenoxi-metil/-1-piperidin-*etanol*, op.: 152,2°C (424),
 10 cisz-4-(/2-benzotiazolil/-amino)- α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-3-hidroxi-1-piperidin-*etanol*-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2), op.: 156,7°C (425),
 és
 4 (N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/2,3-dihidro-1,4 benzodioxin-2-il/-metoxi-metil)-1-piperidin-*etanol*-(E)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), op.: 146,5°C (426).

36. példa

2,77 rész (/3-klór-fenoxil/-metil)-oxirán, 4,92 rész N-/3-metil-2(H)-benzotiazolidén/-4-piperidin-aminomonohidrogén-bromid, 2,12 rész nátrium-karbonát, 60 rész metanol és 68 rész metil-benzol-elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben egy éjszakán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként triklór-metán és metanol (99 : 1) térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az eluálószer ledesztilláljuk. A maradékot 2-propanol és metanol elegyében (Z)-2-buténdikarbonsav-sóvá alakítjuk. A kapott sót leszűrjük, szárítjuk, így 5,5 rész (55%-os hozam) α -(/3-klór-fenoxil/-metil)-4-(/3-metil-2(3H)-benzotiazolidén/-amino)-1-piperidin-*etanol*-(Z)-2-buténdikarbonsav-sót (1 : 2) kapunk op.: 157°C (427).

Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek:
 α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-4-(/3-metil-2(3H)-benzotiazolidén/-amino)-1-piperidin-*etanol*-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 2), op.: 140,2°C (428) és
 3 (N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α /fenoxi-metil/-1-pirrolidin-*etanol*-/4-metil-benzolszulfonát/ (1 : 2), op.: 996,3°C (429).

37. példa

2,5 rész (/4-fluor-fenoxil/-metil)-oxirán, 4,3 rész N-butil-N-/4-piperidil/-2-benzotiazol-amin és 45 rész benzol és 40 rész metanol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően bepároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk triklór-metán és metanol 97 : 3 térfogatarányú elegyét alkalmazva eluálószerként. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, majd eluálószer ledesztilláljuk. A maradékot *etanol*ban (E)-2-buténdikarbonsav-sóvá alakítjuk. A keletkezett sót leszűrjük, majd szárítjuk, 5,6 rész (72%-os hozam) 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-butil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-1-piperidin-*etanol*-(E)-2-buténdikarbonsav-sót (2 : 1) kapunk, op.: 196,8°C (430).

Fentiek szerint eljárva állítható elő az alábbi vegyület:
 4 (N-/2-benzotiazolil/-N-butil-amino)- α -(/4-klór-fenoxil/-metil)-1-piperidin-*etanol*-(E)-2-buténdikarbonsav-só (2 : 1), op.: 192,2°C (431).

38. példa

1,8 rész (B)-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirán, 2,3 rész N-metil-N-/4-piperidil/-2-benzoxazol-amin és 40 rész *etanol* elegyét keverés közben vissza-

folyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 90 : 10 térfogat-arányú elegyét alkalmazva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az eluálószer ledesztilláljuk. Az olajos maradékot 2-propanol közegben *etán*-dikarbonsav-sóvá alakítjuk. A keletkezett sót lassan leszűrjük, 2-propanollal, majd 2,2'-oxi-biszpropánal mossuk, szárítjuk, így 3,82 rész (77,6%-os hozam) (B)-4-(N-/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -(/3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il/-1-piperidin-*etanol* *etán*-dikarbonsav-sót (1 : 1), kapunk, op.: 192,5°C (432).

Fentiek szerint eljárva és kiindulási anyagként ekvivaláris mennyiségű anyagokat alkalmazva állíthatók elő az alábbi vegyületek:

(A)-4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il/-1-piperidin-*etanol*-*etán*-dikarbonsav-só (1 : 1), op.: 195,0°C (433),

(B)-4-(N/2 benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il/-1-piperidin-*etanol*, op.: 133,4°C (434),

(A)-4-(N-/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -(/3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il/-1-piperidin-*etanol*-*etán*-dikarbonsav-só (1 : 1), op.: 206,0°C (435),

(A)-4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il/-1-piperidin-*etanol*-*etán*-dikarbonsav-só (2 : 5), op.: 159,0°C (436),

(A)-4-(N-/2 benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il/-1-piperidin-*etanol*, op.: 186,3°C

[α]= -4,61° (c = 1% metanol) (437) és
 (A)-4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il/-1-piperidin-*etanol*, op.: 138,5°C [α]= 47,60° (c = 1% metanol) (438).

39. példa

3,7 rész (/fenil-tio/-metil)-oxirán, 5,0 rész N-metil-N-/4-piperidil/-2-benzotiazol-amin és 120 rész 2-propanol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk majd a terméket (Z)-2-buténdikarbonsav-sóvá alakítjuk 2-propanol és 2,2'-oxibiszpropán-5 : 1 térfogat-arányú elegyében. A kapott sót leszűrjük, szárítjuk 8,3 rész = 78,3%-os hozam) 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/fenil-tio/-metil)-1-piperidin-*etanol*-(Z)-2-buténdikarbonsav-sót (1 : 1) kapunk op.: 160,2°C (435).

Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek:

4 (N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/2-bróm-4-fluor-fenoxil/-metil)-1-piperidin-*etanol*, op.: 124,6°C (440).

4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenil-tio/-metil)-1-piperidin-*etanol*-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), op.: 140,6°C (441),

4 (/N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-klór-fenil-tio/-metil)-1-piperidin-*etanol*-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), op.: 174,1°C (442),

4-(N-/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenil-tio/-metil)-1-piperidin-*etanol*-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), op.: 141,7°C (443),

4-(N-/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-klór-fenil-tio/-metil)-1-piperidin-*etanol*-(Z)-2-buténdikarbonsav-só (1 : 1), op.: 168,8°C (444),

4-(N-/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)- α -(/fenil-tio/-

-metil)-1-piperidin-etanól (E)-2-buténdikarbonsav-só (2 : 1), op : 180,2°C (445) és
-(/4-fluor-fenoxil/-metil)-4-(/tiazolo(4,5-c)piridin-2-
-il/-amino)-1-piperidin-etanól-etándikarbonsav-só (1 :
2), op 195,9°C (446),

40. példa

1,65 rész 1-/4-fluor-benzoil/-aziridin (1,2- mól-os benzolos oldat), 2,1 rész N-/4-piperidil/-2-benzoxazolamin és 90 rész metil-benzol elegyét keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszaka át forraljuk A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 2-propanolból átkristályosítjuk. A kapott terméket leszűrjük 2-propanolból átkristályosítjuk, 1,3 rész (34%-os hozam) N- α -{ 4-(/2-benzoxazolil/-amino)-1-piperidil } -etil } 4-fluor-benzamidot op.: 173,3°C (447).

Fentiek szerint eljárva állítható elő az alábbi vegyület,
N- α -{ 2- α -{ 4-(N-/2-benzoxazolil/-N-metil-amino)-1-piperidil } -etil } 4-fluor-benzamid, op.: 162,9°C (448).

41. példa

3,2 rész 4-/1-etenil/-piridin, 2,1 rész N-/4-piperidil/-2-benzoxazolamin és 80 rész 1-butanól elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 óra hosszat forraljuk. A reakció-elegyet bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként triklór-metán és metanol ammóniával telített 97 : 3 térfogatarányú elegyét alkalmazva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, az eluálószerrel bepároljuk. A maradékot 2,2'-oxi-biszpropánból átkristályosítjuk, 2 rész (62%-os hozam) N- α -{ 1-(/2-/4-piridil/-etil)-4-piperidil } 2-benzoxazolaminat kapunk, op.: 146,9°C (459).

Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek: N- α -{ 1-(/2-/2-piridil/-etil)-4-piperidil } 2-benzoxaloamin, op.: 130°C, (451) és N-metil-N- α -{ 1-(/2-/2-piridil/-etil)-4-piperidil } 2-benzoxazolamin, op.: 102,3°C (451).

42. példa

4,2 rész 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-1-piperidin-etanól, 4,1 rész ecetsavanhidrid, 0,1 rész 4-metil-benzolszulfonsav és 135 rész metil-benzol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben egy éjszaka át forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot 2,2'-oxi-bisz-propánból átkristályosítjuk. A kapott terméket leszűrjük, szárítjuk, 3,5 rész (77%-os hozam) ecetsav- β -{ 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/fluor-fenoxil/-metil)-1-piperidil } -etil-észtert kapunk, op. 100,0°C (452).

43. példa

4,2 rész 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-1-piperidil-etanólnak 90 rész -dimetil-formamiddal készült 60°C hőmérsékletű oldatához keverés közben cseppenként 2,3 rész dikanoilkloridot adagolunk. A hozzáadás befejeztével a keverést 60°C hőmérsékleten 24 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd vízhez öntjük és az egészet nátrium-hidroxiddal kezeljük. A vizes fázist dekantáljuk, a maradék

ot vízzel háromszor mossuk, majd triklór-metánban oldjuk. A szerves fázist szárítjuk szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, triklór-metán és metanol 97 : 3 térfogat-arányú elegyét alkalmazva eluálószerként. A tiszta frakciókat egyesítjük, az eluálószerrel ledesztilláljuk. A maradékot 2-propán és 2,2'-oxi-biszpropán elegyében (Z)-2-buténdikarbonsav-sóvá alakítjuk. A sót leszűrjük, szárítjuk: 1,1 rész (16%-os hozam) dekánsav- β -{ 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-1-piperidil } - α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-etil-észter-(Z)-buténdikarbonsav-sót (1 : 1) kapunk op.: 134,2°C (453).

44. példa

3,4 rész cisz+transz-N- α -{ 1-(/4-/4-fluor-fenoxil/-ciklohexil)-4-piperidil } -N-metil-2-benzotiazolaminat szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálunk (HPLC), eluálószerként triklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét alkalmazva. Az első frakciót (A izomer) összegyűjtjük az eluálószerrel ledesztilláljuk. A maradékot 2-propanolból átkristályosítjuk, így 0,34 rész (A)-N- α -{ 1-(/4-/4-fluor-fenoxil/-ciklohexil)-4-piperidil } -N-metil-2-benzotiazolaminat kapunk, op.: 155,5°C (454).

A második frakciót (B izomer) összegyűjtjük, az eluálószerrel ledesztilláljuk. A maradékot 2-propanolból átkristályosítjuk, így 0,34 rész (B)-N- α -{ 1-(/4-/4-fluor-fenoxil/-ciklohexil)-4-piperidil } -N-metil-2-benzotiazolaminat kapunk, op.: 116,5°C (455).

45. példa

5 rész 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-1-piperidin-etanólnak 80 rész etanollal készült elegyéhez keverés közben 1,8 rész (+)-(R-(R*,R*))-2,3-dihidroxi-butanóndikarbonsavat adunk forralás közben. A kapott terméket hagyjuk kikristályosodni. A terméket leszűrjük, szárítjuk, 5,5 rész (94%-os hozam) (R-/R* α)-2,3-dihidroxi-butanóndikarbonsav-(+)- β -{ 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)- α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-1-piperidil } -etil-észtert kapunk, (2 : 1), op.: 189,1°C (456),

Fentiek szerint eljárva állíthatók elő az alábbi vegyületek:
2-hidroxi-1,2,3-propán-trikarbonsav- β -{ 4-(/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-1-piperidil } - α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-észter, (1 : 1), op.: 127,6°C (457),
(Z)-2-buténdikarbonsav- β -{ 4-(N-/2-benzotiazolil/-N-metil-amino)-1-piperidil } - α -(/4-fluor-fenoxil/-metil)-etil-észter, (1 : 1), op.: 146,7°C (458).

C. Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek kedvező anti-anoxiás hatását az alábbi vizsgálatokkal támasztjuk alá.

46. példa

KCN-vizsgálat patkányokon
Histotoxikus anoxiát idézünk elő patkányokon KCN-tartalmú injekció gyors beadásával.

A kontroll állatoknak beadott KCN-injekció hasi görcsöket idéz elő és az állatok pusztulásához vezet 2 percen belül. A letális hatás kivédésével igazol-

hatjuk a vizsgálat vegyületek anti-anoxiás hatását. Wistar fajtához tartozó 200 g súlyú hím patkányoknak subcutan adjuk be a vizsgálandó vegyületeket. Egy órával a kezelést követően KCN-oldatot adunk intravénásan az állatoknak 5 mg/testsúly kg dózisban. Megszámoljuk a 2 perc után életben lévő állatokat, és meghatározzuk az ED₅₀ értéket.

Az ED₅₀ azt a dózisértéket jelöli meg/testsúly kg-ban kifejezve, amely dózis beadása mellett az állatok 50%-a életben marad a KCN-injekció beadása után.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek ED₅₀ értékeit foglalja össze az alábbi táblázat:

Vegyület sorszáma	ED ₅₀ mg/testsúly kg-ban kifejezve
1	5
9	2,5
10	5
11	1,25
15	0,63
18	5
24	5
21	5
32	5
42	2,5
48	1,25
50	2,5
75	10
103	5
107	2,5
108	5
118	5
120	2,5
121	2,5
123	5
133	5
146	5
148	5
151	5
184	5
191	2,5
195	1,25
309	5
320	1,8
322	5
323	1,25
324	2,5
357	0,63
404	10
409	5
410	5
412	5
414	10
437	10
439	10
441	2,5
442	10
445	10
451	5

D Készítmény előállítási példák

Az alábbi példák szemléltetik a humán és állatorvászati kezelésre alkalmas gyógyászati készítmények előállítását.

A példákban említett „hatóanyag” bármely (I) általános képletű vegyületre, vagy e vegyület sójára

vonatkozik.

5

47. példa

Orális cseppek előállítása

500 g hatóanyagot oldunk 0,5 l 2-hidroxi-propánsav és 1,5 l polietilén-glikol elegyében 60°C hőmérsékleten. Az oldatot 30–40°C-ra lehűtjük, majd 35 l polietilén-glikolt adunk hozzá, ezután az elegyet alaposan elkeverjük. 9750 g nátrium-szacharinnak 2,5 l vízzel készült oldatát, majd keverés közben 2,5 l kakaózt adunk a fenti elegyhez, ezután az elegyet polietilén-glikollal 50 literre feltöltjük. A kapott oldat milliliterenként 10 mg hatóanyagot tartalmaz. Az oldatot megfelelő üvegcsékbe töltjük.

10

15

48. példa

Orális oldat készítése

9 g 4-hidroxi-benzoésav-metil-észtert és 1 g 4-hidroxi-benzoésav-propil-észtert 4 l forrásban lévő tisztított vízben oldunk fel. 3 litert veszünk a fenti oldatból, ehhez 10 g 2,3-dihidroxi-butándikarbonsavat majd 20 mg hatóanyagot adunk. A kapott oldathoz hozzáadjuk a fenti oldat maradék részét, majd az egészhez 12 liter 1,2,3-propántriol- és 1 liter 70%-os szorbit-oldatot adunk. 40 g nátrium-szacharint oldunk fel 0,5 l vízben, majd ehhez az oldathoz 2 ml málna- és 2 ml egres-kivonatot adunk. Az oldatokat egyesítjük, majd az egészet vízzel 20 l-re kiegészítjük, így 20 liter orális oldatot kapunk. Az oldat 5 ml-enként (kávéskanálnyi) 20 mg hatóanyagot tartalmaz. A kapott oldatot megfelelő edényekbe letöltjük.

20

25

30

49. példa

Kapszula előállítása

20 g hatóanyagot, 6 g nátrium-laurilszulfátot, 56 g keményítőt, 56 g laktózt, 0,8 g kollodiális szilícium-dioxidot és 1,2 g magnézium-sztearátot erőteljesen keverünk. A kapott elegyet ezután 1000 db kemény zselatin-kapszulába letöltjük, mindegyik kapszula így 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

35

40

50. példa

Bevont tabletták készítése

100 g hatóanyagot. 570 g laktózt és 200 g keményítőt alaposan elkeverünk, majd 5 g nátrium-dodecilszulfát és 10 g polivinil-pirrolidon (Kollidon-K 90°C) 200 ml vízzel készült oldatát adjuk az elegyhez. A nedves port szitán áttörjük, szárítjuk, majd ismét szitán áttörjük. Ezután 100 g mikrokrisztályos cellulózt (Avical) és 15 g hidrogénezett növényi olajat (Sterotex) adunk a granulátumhoz. Az egészet összekeverjük majd tablettává préseljük, így 10 000 db tablettát kapunk, tablettánként 10 mg hatóanyag-tartalommal.

45

50

Bevonat készítése

10 mg metil-cellulózt (Methocel 60 HG) 75 ml denaturált etanolban oldunk, majd ehhez az oldathoz 5 g etil-cellulóznak (Ethocel 22 cps) 150 ml diklór-metánnal készült oldatát adjuk. Az elegyhez ezután 75 ml diklór-metánt és 2,5 ml 1,2,3-propántirolt adunk. 10 g polietilén-glikolt megolvastunk, majd 75 ml diklór-metánban feloldunk. Ezt az oldatot a fenti oldattal elegyítjük, az elegy-

55

60

hez 2,5 g oktadekánsv-magnézium-sót, 5 g polivinil-pirrolidont és 30 ml színezék-szuszpenzió-koncentrátumot (Opaspray K-k-2109) adunk, majd az elegyet homogenizáljuk.

A tablettamagokat fenti oldattal bevonjuk, a művelethez drázsifrózó berendezést alkalmazunk.

51. példa

Injekciós oldat készítése

1,8 g 4-hidroxi-benzoészav-metil-észtert és 0,2 g 4-hidroxi-benzoészav-propil-észtert 0,5 l forrásban lévő, injekciós célokra alkalmas vízben oldunk. Az oldatot ezután miny 50°C hőmérsékletre lehűtjük, majd keverés közben 4 g tejsavat, 0,05 g propilén-glikolt és 4 g hatóanyagot adunk hozzá. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd injekciós célokra alkalmas vízzel 1 literre kiegészítjük, az oldat ml-enként 4 mg hatóanyagot tartalmaz. Az oldatot szűrővel sterilizáljuk (U.8.P. XVII 811. oldal), majd steril ampullákba töltjük.

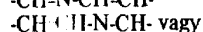
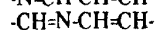
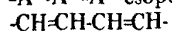
52. példa

Kúp készítése

3 g hatóanyagot 3 g 2,3-dihidroxi-butánsavnak 25 ml (400-as – polietilén-glikollal készült oldatához adunk. 12 g felületaktív anyagot (SPAN) trigliceriddel (Witepsol 555) 300 g-ra kiegészítünk. Az elegyet a fentiek szerint készült oldathoz adjuk. Az így kapott elegyet 37–38°C hőmérsékleten formákba öntjük, 100 kúpot kapunk, mindegyik kúp 30 mg hatóanyagot tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű oxazol- vagy tiazol-származékok, e vegyületek savaddíciós sóinak, sztereoiszomerjeinek előállítására, a képletben az $A^1=A^2 \cdot A^3 \cdot A^4$ csoport jelentése



$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ csoport, amely csoportokban egy hidrogénatomot egy halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metilcsoport, vagy két hidrogént egy halogén és egy 1-4 szénatomos alkoxicsoport helyettesíthet,

Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

n értéke 0. vagy 1,

R jelentése hidrogénatom, 3-helyzetű 1-4 szénatomos alkil-, hidroxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport,

R¹ és R² jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, a szaggatott vonal, amely az R¹-et hordozó nitrogénatom, a közbenső szénatom, valamint az R²-t hordozó nitrogénatom között van, egy kettőskötés jelenlétének lehetőségére utal, azzal a feltétellel, hogy ha az R¹-et hordozó nitrogénatom és a közbenső szénatom között kettős kötés van, az R¹-t hordozó nitrogénatomról hiányzik, az R¹ szubsztituens, hasonlóképpen, ha az R²-t hordozó nitrogénatom és a közbenső szénatom között kettőskötés van, akkor az R² szubsztituens hiányzik, és a közbenső szénatom a két nitrogénatom között helyezkedik el,

- 5 R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy R³ és R⁴ együttes jelentése egy -CH₂-CH₂-képletű csoport, L jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos, az alábbiakban megadott módon helyettesített alkilcsoport, adott esetben egy halogénatommal helyettesített fenil-(2-6 szénatomos)-alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, az alábbiakban megadott módon helyettesített 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, (a) vagy (b) általános képletű csoport, amely képletekben
- 10 R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos alkil-karbonil-csoport,
- 15 R⁶ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R⁷ jelentése adott esetben egy halogénatommal vagy egy rövid szénláncú alkilcsoporttal helyettesített fenil-, R⁸-O- vagy R⁸-S- általános képletű csoport,
- 20 B jelentése -CH₂-csoport, vagy oxigénatom, R⁸ jelentése hidrogénatom, adott esetben egy halogénatommal helyettesített naftil- vagy az alábbiakban definiált arilcsoport, 2,3-dihidro-1H-inden-5-il, 1,3-benzodioxol-5-il, (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-metil-, vagy 2-5 szénatomos alkenil-oxicsoporttal, 2-5 szénatomos alkil-karbonil-amino-csoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil-fenil-karbonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy dihalogén-benzil-csoport,
- 25 a 3-6 szénatomos cikloalkil-csoportban szubsztituensként egy halogénfenil- és egy cianocsoport, vagy egy halogénfenoxi-csoport lehet jelen,
- 30 az 1-6 szénatomos szubsztituált alkilcsoportban szubsztituensként egy 3-6 szénatomos cikloalkil-, piridil- piridil-oxi-, adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-, benzimidazolil-, 3-indolil-, az 5-helyzetben fenilcsoporttal helyettesített izoxazolil-3-csoport 3-oxo-1,2,4-triazolo-(4,5-a)piridin-2(3H)-il-csoport, vagy ArY-általános képletű csoport lehet jelen, ahol
- 35 Ar jelentése adott esetben egy halogénatommal helyettesített naftilcsoport, vagy az alábbiakban definiált arilcsoport,
- 40 Y jelentése oxigénatom, kénatom, -NH-, -CONH-, -CHCN, CHOR¹⁰ vagy -SO₂ csoport, amikor is R¹⁰ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-csoportot jelent, továbbá amelyekben szubsztituens lehet egy -OR⁹ vagy a (c) csoport,
- 45 R⁹ jelentése hidrogénatom, fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport vagy a fenilcsoportokon adott esetben halogénatommal helyettesített difenil-metil-csoport,
- 50 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoporttal vagy 2-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
- B jelentése pedig azonos B jelentésével,
- 55 aril jelentése adott esetben egymástól függetlenül egy-három 1-4 szénatomos alkilcsoporttal-, 1-5 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal, egy trifluor-metil-csoporttal, ciano-, 2-5 szénatomos alkil-karbonil-csoporttal-, nitro- vagy amino-karbonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, azzal jellemezve, hogy
- 60 a) egy HD általános képletű piperidin-származékot – a képletben D jelentése az (I) általános képletben L-hez kapcsolódó csoport, amelyben

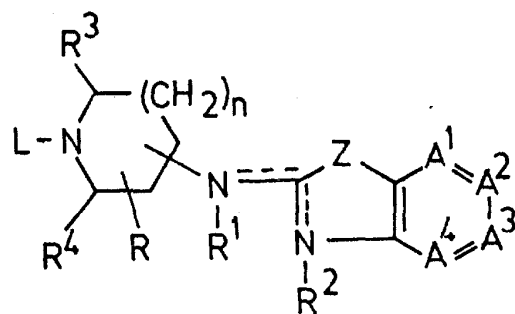
- R, R¹, R², R³, R⁴, n, Z, az -A¹=A²-A³=A⁴- csoport, és a szaggatott vonal jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos – egy L-W általános képletű vegyülettel, a képletben L jelentése a tárgyi körben megadottal azonos és W jelentése egy könnyen leszakadó csoport – közömbös oldószerben N-alkilezünk, vagy
- b) egy HD általános képletű piperidin-származékot, a képletben D jelentése az a) pontban megadottal azonos, egy (IV) általános képletű karbonil-származékkal – amely az L-H általános képletű vegyületből származtatható le, egy -CH₂-csoportnak karbonil-csoporttá való oxidációja révén – közömbös oldószerben redukív N-alkilezésnek vetünk alá, vagy
- c) az (I-a-1) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben R⁶ és R⁷ jelentése a tárgyi körben, D jelentése az a) pontban megadott, – egy HD általános képletű vegyületek – a képletben D jelentése a fenti – egy (VI) általános képletű oxiránsszármazékkal – a képletben R⁶ és R⁷ jelentése a fenti – közömbös oldószerben reagáltatunk, majd kívánt esetben egy kapott (I-a-1) általános képletű vegyületet egy R⁵-a-W¹ általános képletű karbonsavval vagy e vegyület reakcióképes származékával reagáltatunk – a képletben R^{5-a} jelentése 1-12 szénatomos alkil-karbonilcsoport, W¹ jelentése hidroxilcsoport, vagy ennek reakcióképes származéka vagy az (I-a-3) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben B, R⁶ jelentése a tárgyi körben D jelentése az a) pontban megadott – egy HD általános képletű piperidin-származékok – a képletben D jelentése a fenti – egy (VIII) általános képletű piperidin-származékkal – a képletben B és R⁶ jelentése a fenti – közömbös oldószerben reagáltatunk majd kívánt esetben a kapott (I-a-3) általános képletű vegyületet – a képletben 20. B és R⁶ jelentése a fenti egy R⁵-a-W¹ általános képletű vegyülettel – a képletben R⁵-a és W¹ jelentése a d) pontban megadottal azonos – acilezünk, vagy
- e) az (I-c) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben R¹¹ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, piridil-, piridil-oxi-, adott esetben 1-4 szénatomos alkokicsoporthal vagy halogénnel helyettesített fenil-, benzimidazolil-, 3-indolil-, az 5-helyzetben fenilcsoporttal helyettesített izoxazolil-3-, 3-oxo-1,2,4-triazolil-(4,5-a)piridin-2(3H)-il-csoport, Ar^Y-, R⁹O- vagy (c) általános képletű csoport, ahol Ar, Y, R⁹ és B^r jelentése a tárgyi körben megadott és r jelentése 2 és 6 közötti egész szám – egy HD általános képletű piperidin-származékot – a képletben D jelentése az a) pontban megadottal azonos – egy (XVIII) általános képletű alkén-származékkal – a képletben R¹¹ jelentése a fenti – közömbös oldószerben reagáltatunk vagy
- f) az (I-d) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben Ar jelentése a tárgyi körben definiált csoport, D jelentése az a) pontban megadottal azonos – egy H-D általános képletű vegyületet – a képletben D jelentése a fenti – egy (XIX) általános képletű aziridinnel – Ar jelentése a fenti – közömbös oldószerben reagáltatunk és
- 10 kívánt esetben egy a), b) vagy e) eljárással kapott az L helyén R⁹O-általános képletű 1-6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, egy halogén-piridinnel végzett O-alkilezéssel olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében L jelentése piridil-oxi-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, majd egy bármely fenti módon kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá és/vagy egy másik sztereoizomerré alakítunk át. (Elsőbbsége 1985. 12.02.)
- 20 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében
- A¹=A²-A³-A⁴ jelentése
-CH=CH-CH=CH- vagy
-N-CH-CH-CH- képletű csoport,
amely csoportokban egy hidrogénatomot egy halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkokicsoporthal, vagy két hidrogént egy halogén és egy 1-4 szénatomos alkokicsoporthal helyettesíthet, és
- 30 Z, R, R¹, R², R³, R⁴, L és a szaggatott vonal jelentése és n értéke az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 12.03.)
- 35 3. Eljárás anti-anoxiás hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – a képletben n, L, Z, R, R¹-R⁴, az -A¹=A²-A³-A⁴-csoport és a szaggatott vonal jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos – vagy e vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóját tiszta sztereoizomerek vagy azok keverékeinek alakjában a gyógyászatban használt segédanyagokkal gyógyászati készítményekké alakítjuk. (Elsőbbsége: 1985.12.02.)
- 45 4. Eljárás anti-anoxiás hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – a képletben n, L, Z, R, R¹-R⁴, az -A¹=A²-A³-A⁴-csoport és a szaggatott vonal jelentése az 2. igénypontban megadottal azonos – vagy e vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóját, tiszta sztereoizomerek vagy azok keverékeinek alakjában a gyógyászatban használt segédanyagokkal gyógyászati készítményekké alakítjuk. (Elsőbbsége: 1984. 12.03.)

55

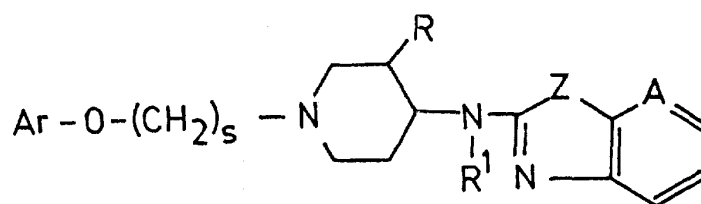
13 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

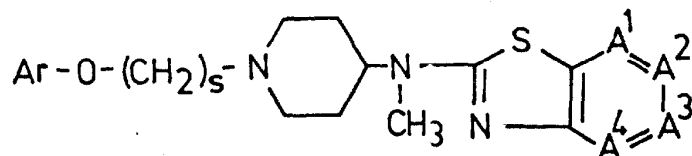
KÓDEX



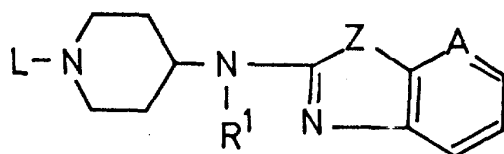
(I)



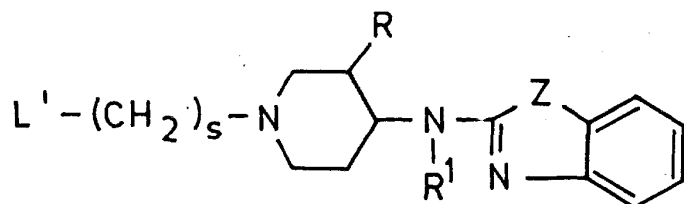
(Ia)



(Ib)

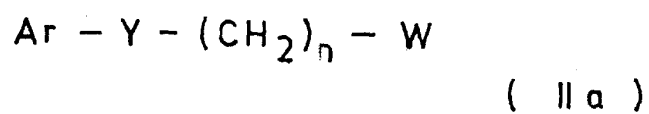
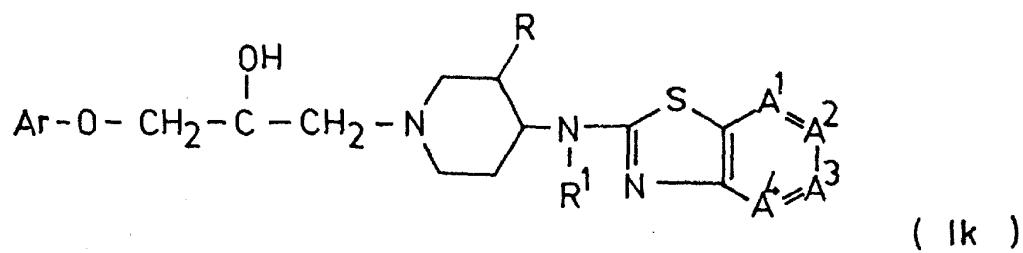
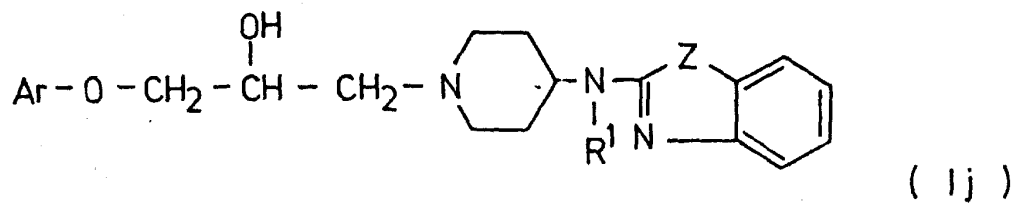


(Ic)

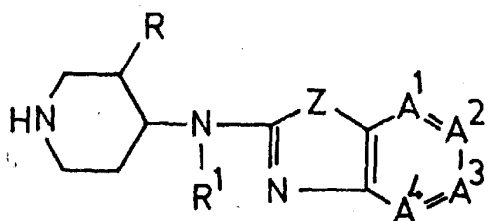


(Id)

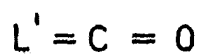
196.068
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 D 413/12, 413/14, 417/12,
417/14, 498/04, 513/04, A 61 K 31/42, 31/425, 31/445



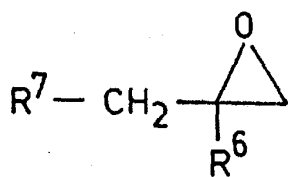
196.068
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 D 413/12, 413/14, 417/12,
417/14, 498/04, 513/04, A 61 K 31/42, 31/425, 31/445



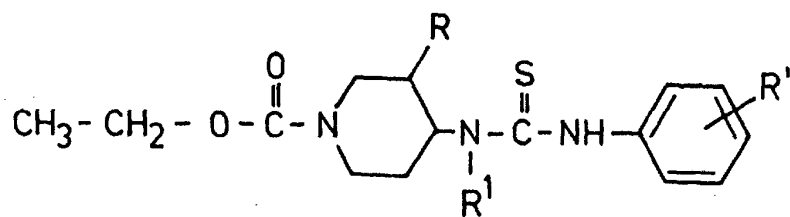
(III a)



(IV)



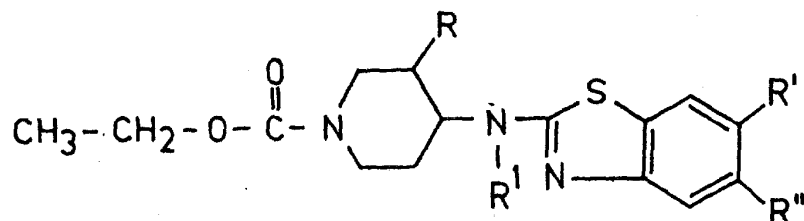
(VI)



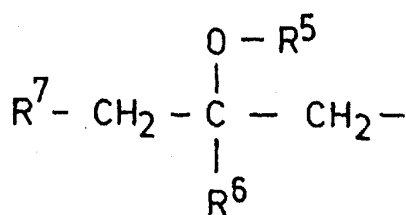
(XX a)

196.068

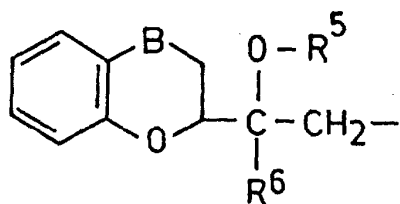
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 D 413/12, 413/14, 417/12,
417/14, 498/04, 513/04, A 61 K 31/42, 31/425, 31/445



(XXI a)



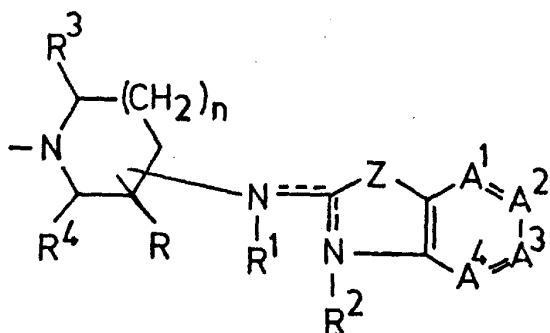
(a)



(b)

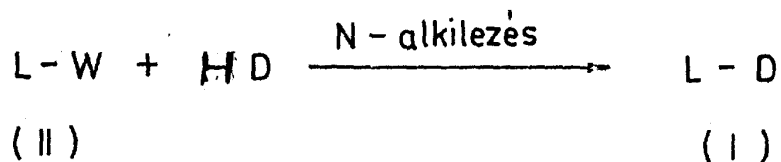


(c)

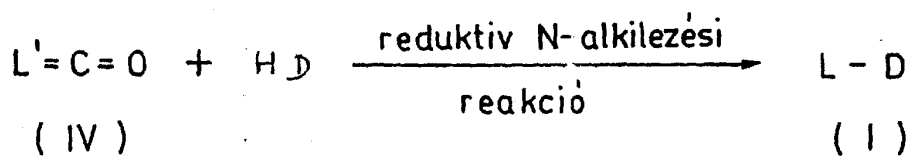


(D)

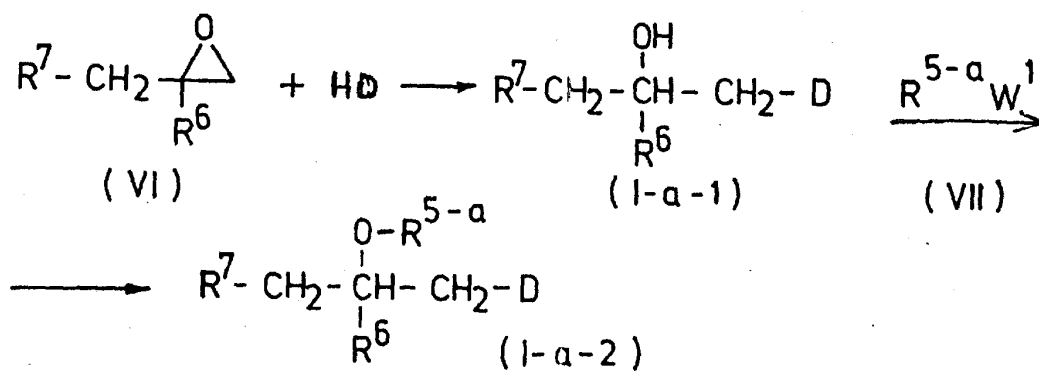
a) reakcióvázlat

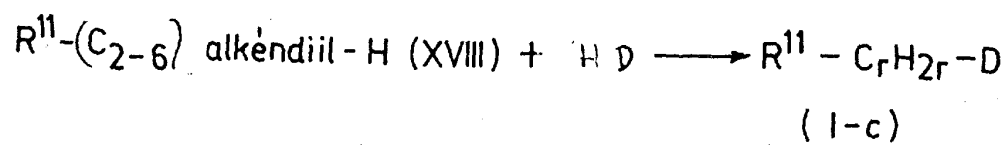


b) reakcióvázlat

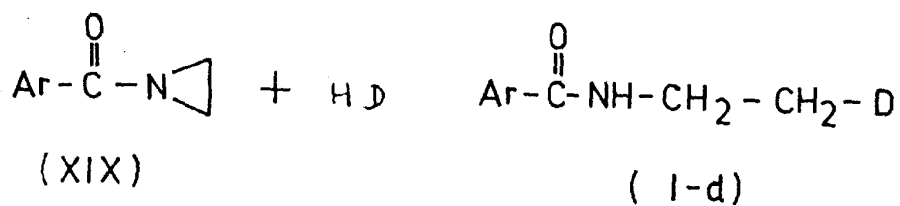


d) reakcióvázlat

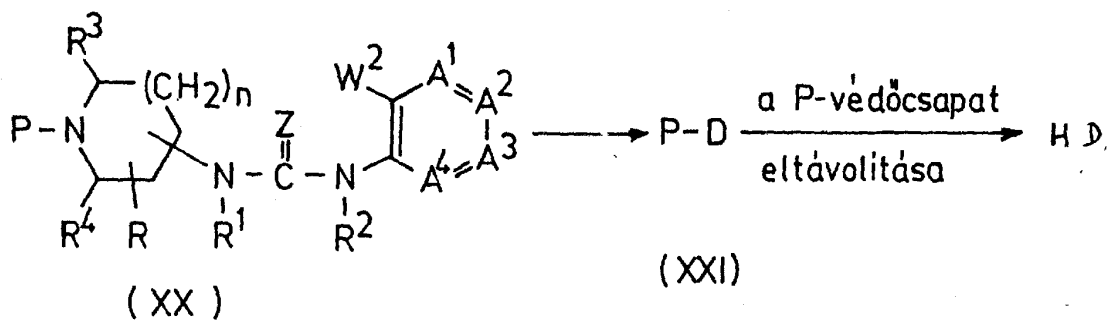




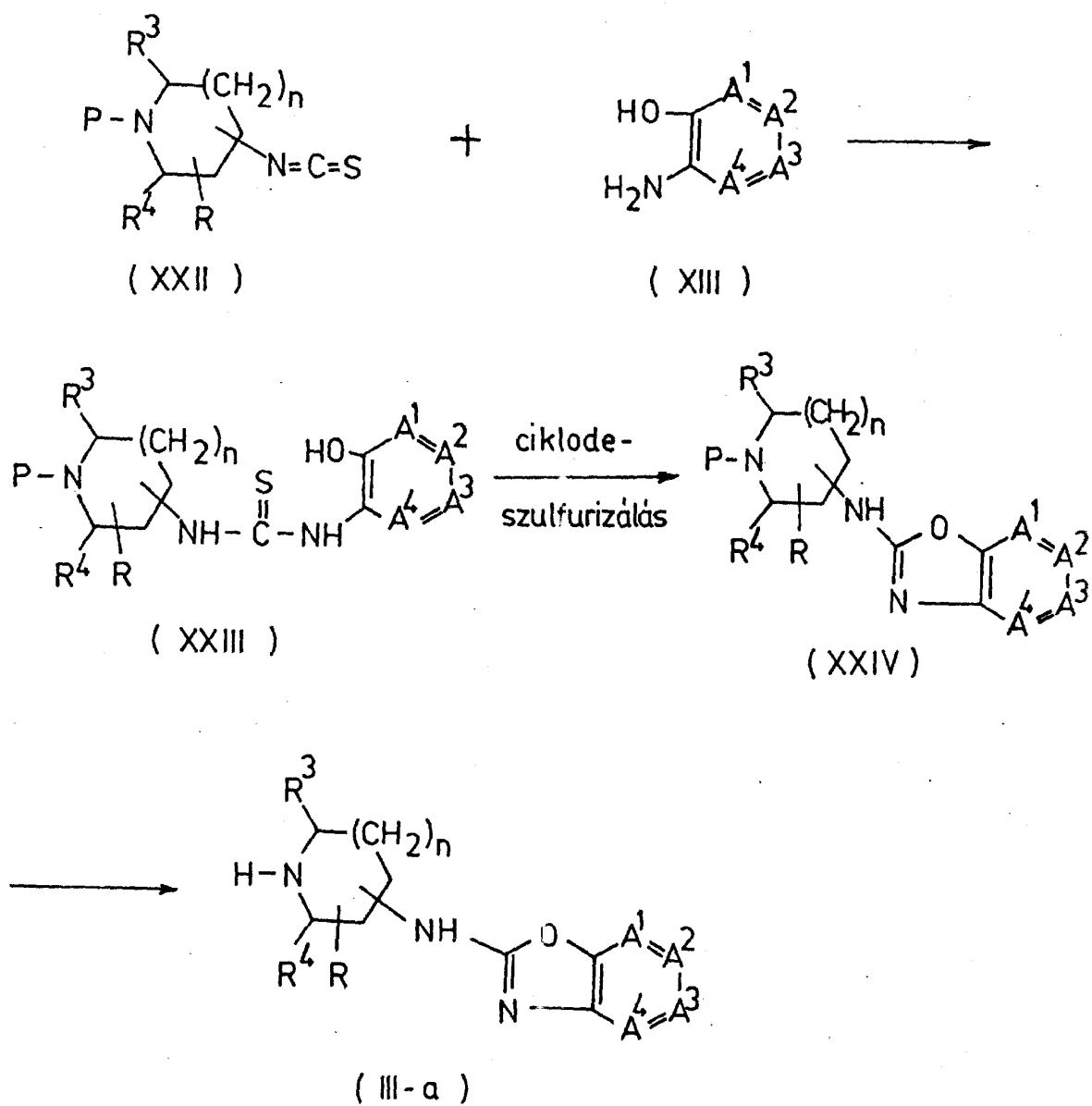
i) reakcióvázlat



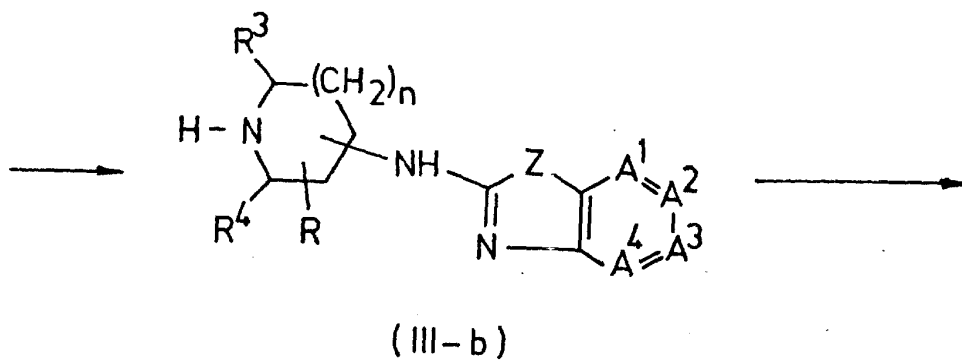
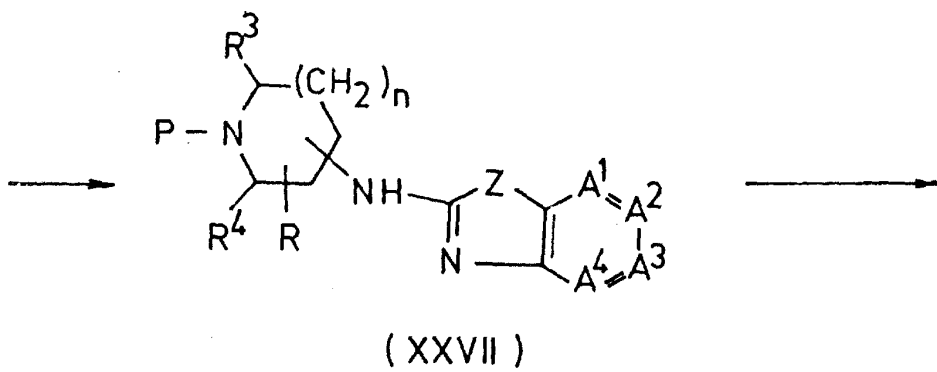
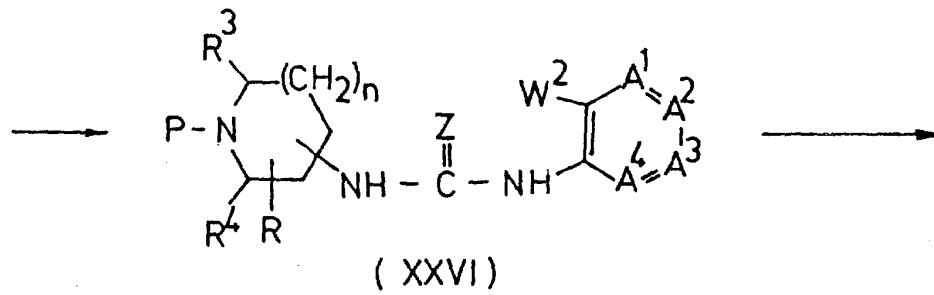
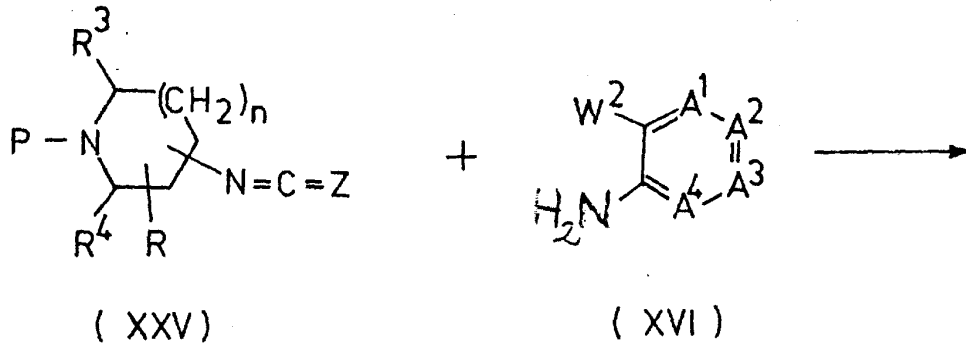
j) reakcióvázlat



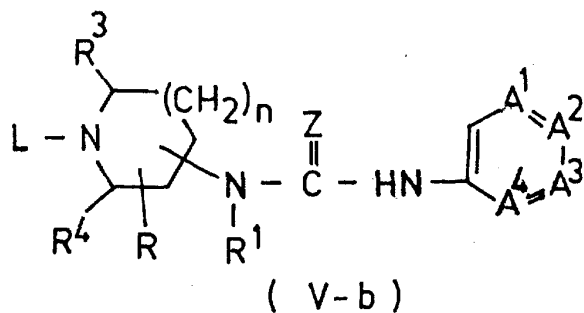
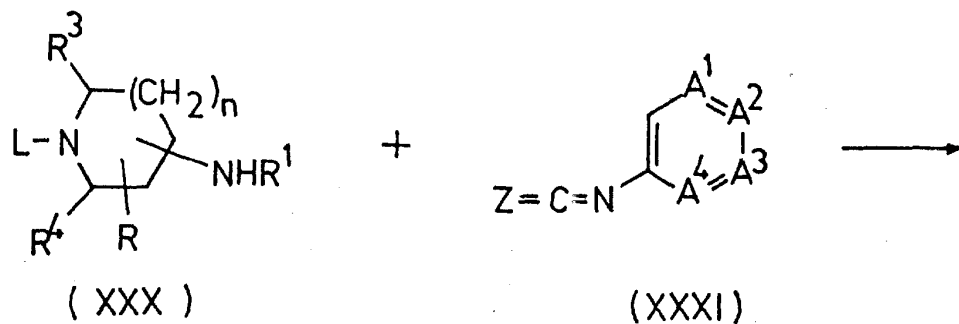
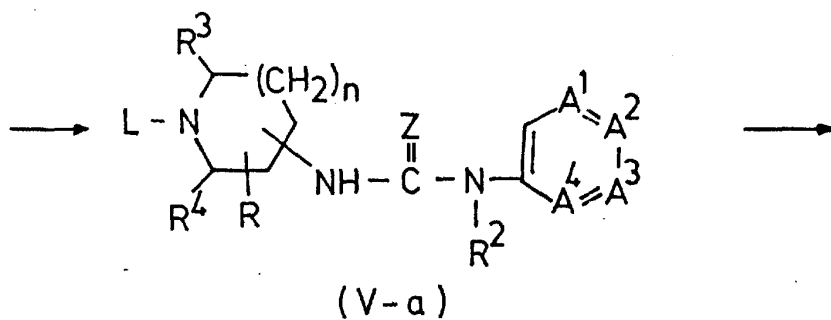
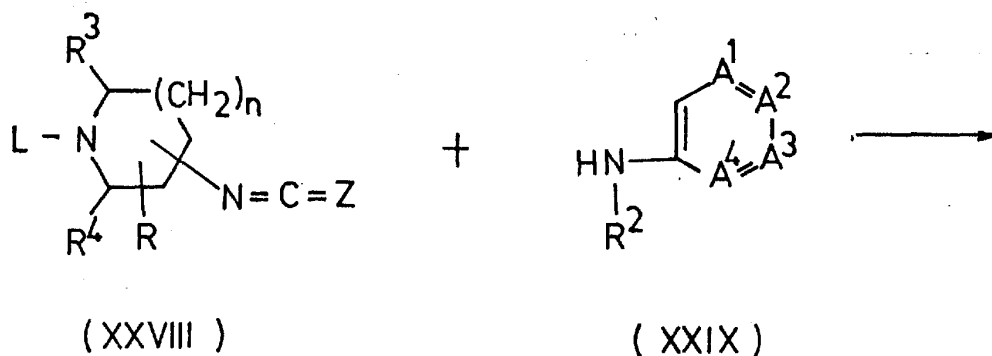
k) reakcióvázlat



m) reakcióvázlat



n, reakcióvázlat

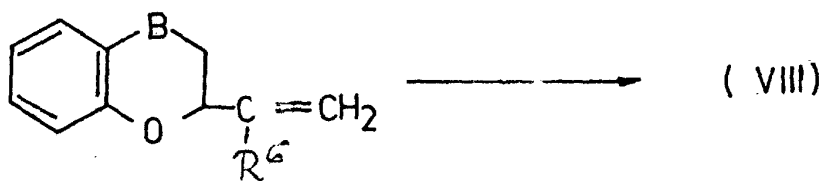


o) reakcióvázlat



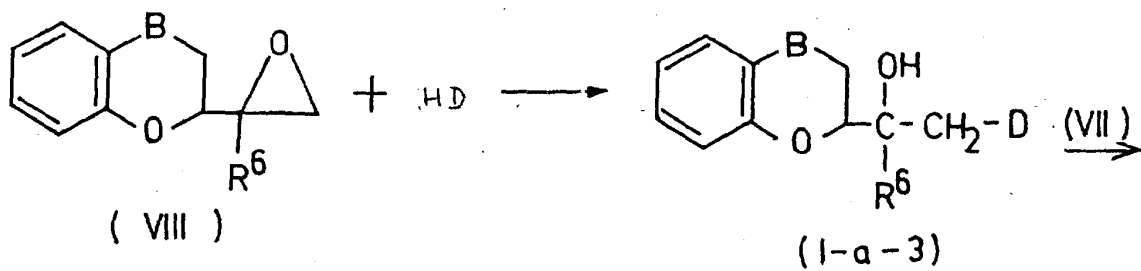
(XXXII)

p) reakcióvázlat



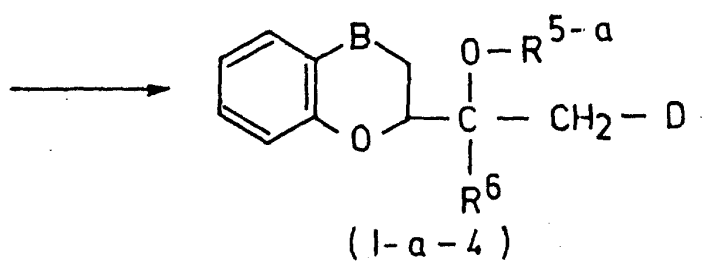
(XXXIII)

r) reakcióvázlat

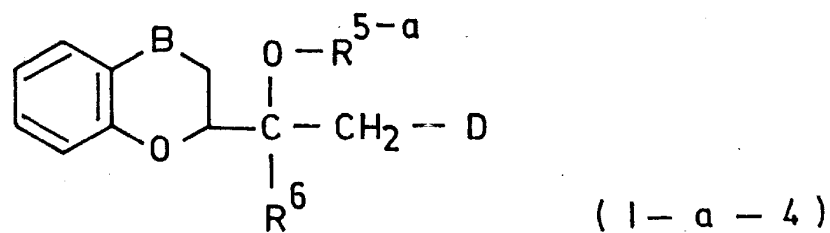
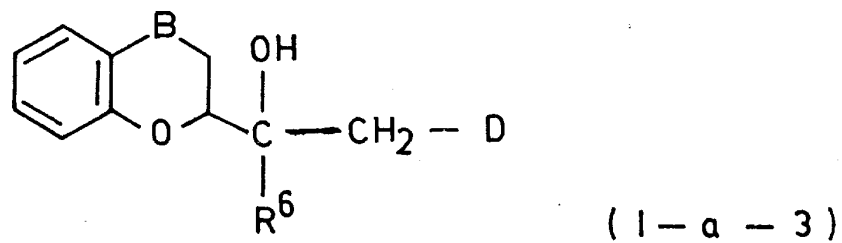
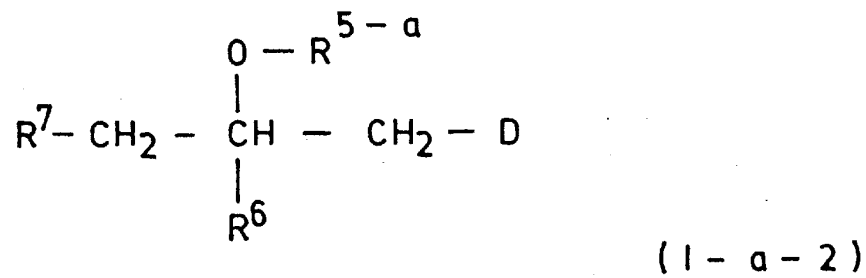
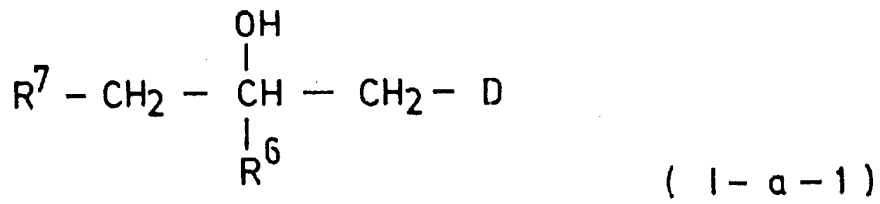


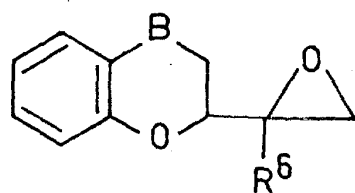
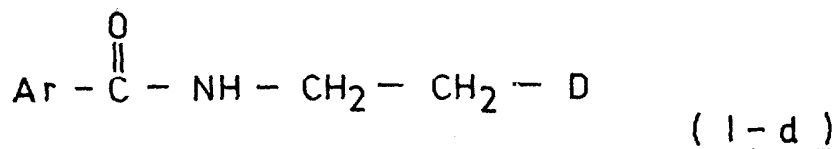
(VIII)

(I-a-3)

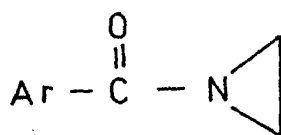
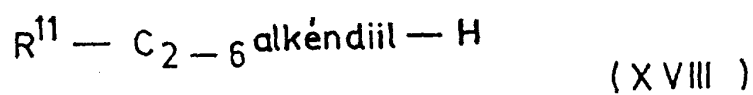


(I-a-4)

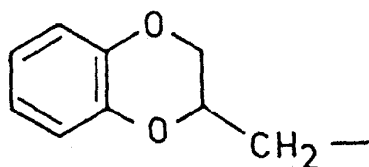




(VIII)



(XIX)



(C₁)