(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
213 230 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 2819/91
(22) A bejelentés napja: 1990. 12. 28.
(30) Elsőbbségi adatok:
89/17491 1989. 12. 29. FR
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FR 90/00970
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/09857

(40) A közzététel napja: 1993. 03. 01.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1997. 03. 28.

(51) Int. Cl.[6]
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14
A 61 K 31/44
A 61 K 31/41
A 61 K 31/47

(72) Feltalálók:
Bernat, André, Cugnaux (FR)
Herbert, Jean-Marc, Plaisance/Touch (FR)
Valette, Gérard, Lacroix (FR)

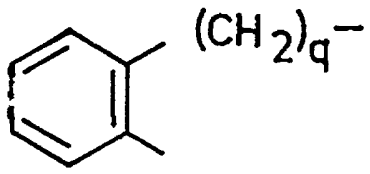
(73) Szabadalmas:
SANOFI, Párizs (FR)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

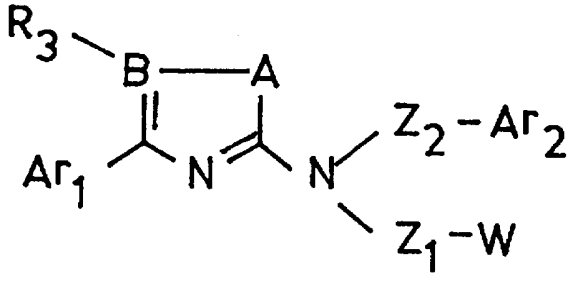
(54) Eljárás azolszármazékok és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek – ahol
A jelentése oxigénatom vagy kénatom;
B jelentése szénatom vagy nitrogénatom;
Z_1 jelentése alkilén- vagy feniléncsoport;
Z_2 jelentése alkiléncsoport;
W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol
R_1 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és
R_2 jelentése hidrogénatom, alkil vagy fenilcsoport, $-CONQ_1Q_2$ vagy $-CSNQ_1Q_2$ csoport, amelyekben
Q_1 és Q_2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy
R_2 jelenthet még $-SO_2Q_3$ vagy $-COQ_3$ csoportot, amelyekben



(1)



(I)

HU 213 230 B

Q_3 jelentése alkilcsoport vagy $-COOQ_4$ csoportot, ahol
Q_4 jelentése alkilcsoport, vagy
R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt alkot, vagy
W jelentheti még az $-NR_1R_2$ aminok N-oxidjait vagy
W jelenthet továbbá alkoxi- vagy alkiltio-csoportot, $-CONQ_1Q_2$ csoportot, piridil-, imidazolilcsoportot vagy egy $-COOQ_5$ csoportot, ahol
Q_5 jelentése alkilcsoport;
R_3 nincs jelen, amikor B nitrogénatomot jelent, és amikor B szénatomot jelent, akkor jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy halogénatom;
Ar_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy aromás heterociklusos csoport, vagy naftil-, benzil- vagy ciklohexilcsoport, vagy
Ar_1 és R_3 együttesen egy (1) általános képletű csoportot alkot, amelyben a fenilcsoport szénatomja a heterociklus 4-es helyzetéhez kapcsolódik, és amelyben
q értéke 2 és 4 közötti egész szám,
Ar_2 jelentése kinolil-, alkilcsoporttal szubsztituált indolil- vagy piridilcsoport –
és savval vagy bázissal alkotott sóik előállítására.

A vegyületek a PAF-acéter antagonistái.

A találmány vonatkozik a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is.

A találmány tárgya eljárás új azolszármazékok és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az EP 0 283 390 sz. európai szabadalmi bejelentésből ismertek az (A) általános képletű 2-amino-tiazol-származékok, amelyek képletében R'_2 jelentése többek között aromás csoport, R'_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és R'_4 jelentése amino-alkil-csoport, amelyben az aminocsoport nitrogénatomja lehet többek között egy heterociklusos gyűrű, például piridin-, pirrolidin-, piperidin- vagy piperazingyűrű része. Ezek a vegyületek a központi muszkarin receptorok agonistái és stimuláló hatásuk van a központi idegrendszerben a kolinerg átvitelre.

Az FR–1 538 009 sz. francia szabadalmi bejelentésben ismertettek olyan 2-amino-4,5-difenil-oxazolokat, amelyek az aminocsoporton hidroxi-alkil- vagy alkilcsoporttal diszubsztituálva vannak, és amelyeknek antitrombotikus hatásuk van. Az aminocsoporton alkil- és hidroxi-alkil-csoporttal helyettesített származékok pedig, amelyeknek gyulladásgátló hatásuk van a DE 518 882 sz. szabadalmi leírásból ismertek.

A 2-amino-4-fenil-1,2,4-tiazol-származékok közül megemlíthetjük a malária ellenes származékokat, amelyek a J. Het. Chem. *10,* 611 (1973) irodalmi helyről ismertek és amelyekben az amincsoport dialkil-amino-alkil- és tiadiazolilcsoporttal van szubsztituálva. A CH–497 453 sz. svájci szabadalmi bejelentésből pedig az érzéstelenítő hatású származékok ismertek, amelyekben az aminocsoport alkil- és amino-alkil-csoporttal van helyettesítve.

A 2-amino-4-fenil-1,2,4-oxadiazol-származékok közül az FR–248 430 sz. francia szabadalmi leírásból helyi érzéstelenítő és értágító hatású vegyületek ismertek, ahol az aminocsoport dialkil-amino-alkil-csoporttal diszubsztituálva van.

A találmányunk szerint előállított vegyületek egyik említett hatással sem rendelkeznek, hanem a PAF-acéter (platelet activating factor) antagonistái, és szerkezetük a (I) általános képlettel jellemezhető. Az (I) általános képletben

A jelentése oxigénatom vagy kénatom;
B jelentése szénatom vagy nitrogénatom;
Z_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilén- vagy feniléncsoport;
Z_2 jelentése 1–4 szénatomos alkiléncsoport;
W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol
R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és
R_2 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport,
egy $-CONQ_1Q_2$ vagy $-CSNQ_1Q_2$ általános képletű csoport, amelyekben
Q_1 és Q_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy
R_2 jelenthet még egy $-SO_2Q_3$ vagy $-COQ_3$ általános képletű csoportot, amelyekben
Q_3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy $-COOQ_4$ általános képletű csoportot, ahol
Q_4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy
R_1 és R_2 együttesen a közbezárt nitrogénatommal együtt egy telített heterociklusos gyűrűt nevezetesen morfolin, pirrolidin, piperidin, piperazin vagy 4-(1–3 szénatomos alkil)-piperazin-gyűrűt alkot, vagy
W jelentheti még az $-NR_1R_2$ aminok N-oxidjait vagy
W jelenthet továbbá 1–4 szénatomos alkoxi- vagy 1–4 szénatomos alkiltio-csoportot, $-CONQ_1Q_2$ általános képletű csoportot, piridil-, imidazolilcsoportot vagy egy $-COOQ_5$ általános képletű csoportot, ahol Q_5 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport;
R_3 nincs jelen, amikor B nitrogénatomot jelent, és amikor B szénatomot jelent, akkor jelentése hidrogénatom, 1–8 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom;
Ar_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens jelentése egy vagy több halogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, hidroxilcsoport, karboxilcsoport vagy $-COOQ_6$ általános képletű csoport, ahol Q_6 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy a szubsztituens jelentése karbamoilcsoport,

cianocsoport, ciklohexil-, amino-, acetamido-, nitro-, trifluor-metil-csoport, vagy

Ar_1 jelentése aromás heterociklusos csoport, nevezetesen adott esetben 1–3 szénatomos alkilcsoporttal diszubsztituált tienil- vagy adott esetben 1–3 szénatomos alkilcsoporttal N-szubsztituált indolilcsoport, vagy

Ar_1 jelentése naftil-, benzil- vagy ciklohexilcsoport, vagy

Ar_1 és R_3 együttesen egy (1) általános képletű csoportot alkot, amelyben a fenilcsoport szénatomja a heterociklus 4-es helyzetéhez kapcsolódik, és amelyben

q értéke 2 és 4 közötti egész szám,

Ar_2 jelentése kinolil-, 1–3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált indolil- vagy piridilcsoport.

A találmány vonatkozik az (I) általános képletű vegyületek savakkal vagy bázisokkal alkotott sóinak előállítására is.

Az alkil-, alkilén-, alkoxi-, alkiltiocsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak.

Előnyösek a gyógyászatilag alkalmazható savakkal vagy bázisokkal alkotott sók, azonban azok a sók is találmányunk tárgyához tartoznak, amelyek lehetővé teszik az (I) általános képletű vegyületek izolálását, különösen tisztítását.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében B jelentése szénatom, különösen előnyösek azok a tiazol-származékok, amelyek képletében

Ar_1 jelentése fenilcsoport, amely legalább ortohelyzetben szubsztituálva van, valamint azok, amelyek képletében

Ar_1 jelentése ortohelyzetben szubsztituenst nem tartalmazó fenilcsoport és

R_3 jelentése halogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;

W jelentése 1–2 szénatomos alkoxi- vagy tioalkoxicsoport, vagy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol

R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent vagy $-NR_1R_2$ egy telített heterociklusos csoportot alkot;

végül előnyösek azok a vegyületek, ahol

Z_1 jelentése etilén- vagy propiléncsoport.

Az előnyös vegyületek közül megemlítjük a (II) általános képlettel jellemezhető vegyületeket, ahol

R_1 és R_2 jelentése azonos, és hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen a közbezárt nitrogéncsoporttal együtt pirrolidinil- vagy piperidinocsoportot alkot;

Z_2 jelentése $-CH_2$ vagy $-CHCH_3$-csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom és

Ar_1 jelentése olyan fenilcsoport, amely legalább egy ortohelyzetű szubsztituenst tartalmaz, vagy

R_3 jelentése klóratom, brómatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

Ar_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituensek jelentése halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoport, és

n értéke 2 vagy 3.

Amint az a továbbiakból kiderül, különös érdeklődésre tarthatnak számot a (III) általános képletű vegyületek, ahol

R_3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, előnyösen brómatom vagy klóratom;

R′ jelentése hidrogénatom vagy $-CH_3$-csoport;

X′ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

R_1 és R_2 külön-külön hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy együttesen a közbezárt nitrogénatommal együtt pirrolidinil- vagy piperidinocsoportot alkot, és a piridilcsoport 2-es vagy 3-as helyzetben szubsztituált.

Az előnyös vegyületek közül külön is megemlítjük a következőket: N-[N′,N′-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol, N-[N′,N′-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-tiazol, N-[N′,N′-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-tiazol és -oxazol és N-[N′,N′-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-5-klór-(vagy bróm)-tiazol.

A találmány szerint a vegyületeket például úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű szekunder amint egy (V) általános képletű heterociklusos vegyülettel, amely egy X nukleofil szubsztituenst, például halogénatomot vagy szulfonátcsoportot tartalmaz, reagáltatunk az a) reakcióvázlat szerint. A reakcióvázlaton A, B, R_3, Ar_1, Z_2, Ar_2, Z_1 és W jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, kivéve az R_3 = halogénatom jelentést, vagy Ar_1, Ar_2 és W jelentése olyan megfelelő csoport, amelyben a reakcióképes csoportok ismert módon védve vannak. Amikor A jelentése oxigénatom vagy kénatom, és B jelentése szénatom, akkor előnyös ha X jelentése brómatom, és a szubsztitúciót aprotikus, általában apoláros oldószerben, például alifás vagy aromás szénhidrogénben, előnyösen a keletkező sav semlegesítésére szolgáló bázis jelenlétében végezzük;

Amikor A jelentése oxigénatom vagy kénatom, és B jelentése nitrogénatom, akkor előnyösen X jelentése klóratom és a szubsztitúciót inert oldószerben, például alkoholban, alifás vagy aromás szénhidrogénben, ketonban vagy klórozott oldószerben, például metilénkloridban végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletű vegyületekből két lépcsőben is előállíthatjuk, oly módon, hogy először egy Ar_2–Z_2–NH_2 vagy W–Z_1–NH_2 primer aminnal reagáltatjuk, majd egy W–Z_1–Y vagy egy Ar_2–Z_2–Y általános képletű vegyülettel reagáltatjuk a kapott szekunder amint, előnyösen bázis jelenlétében. Amikor az első lépésben használt (V) általános képletű vegyületben A oxigénatomot és B nitrogénatomot jelent, akkor X jelenthet például CCl_3-csoportot.

Abban az esetben, amikor az (I) általános képletű vegyületekben heterocikluskénti tiazolcsoport található, akkor közvetlenül is előállíthatjuk a megfelelően szubsztituált amino-tiazolt, oly módon, hogy

vagy egy megfelelő szubsztituált tiokarbamidot alfa-halogén- vagy alfa-szulfonát-ketonnal;

vagy a szekunder amint egy α-tiocianáto-ketonnal reagáltatjuk a b), illetve c) reakcióvázlat szerint. A b) reakcióvázlaton W, R_3, Z_1, Z_2, Ar_1 és Ar_2 jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, az R_3 = halogénatom jelentés kivételével, és X jelentése halogénatom, például klóratom vagy brómatom, előnyösen brómatom vagy szulfonátcsoport.

A másodikként említett reakciót a c) reakcióvázlaton mutatjuk be, ahol W, R_2, Z_1, Z_2, Ar_1 és Ar_2 jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben az R_3 = halogénatom jelentés kivételével.

A b) reakcióvázlaton bemutatott reakciót adott esetben úgy is elvégezhetjük, hogy a (VII) általános képletű vegyületben előzetesen a karbonilcsoportot acetálcsoport formájában védjük, amelyet azután a ciklizáló kondenzáció során eltávolítunk. A reakciókörülmények azonosak az ilyen típusú reakcióknál általánosan használt körülményekkel, és például a G. Vernin, Heterocyclic compounds, *34*, (1) 165–269 (1979) irodalmi helyről ismertek.

A reakciót előnyösen poláros oldószerben, 40 és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A megfelelő oldószerek közül példaként megemlíthetjük az alkoholokat, például az etanolt, metanolt vagy izopropanolt, az alifás savakat, például az ecetsavat, a nitrileket, például az acetonitrilt, az étereket, például a dioxánt vagy a tetrahidrofuránt. Előnyösen a reakcióközeghez a reakció gyorsítására erős savat is adagolunk, amikor a (VI) általános képletű tiokarbamidok savas közegben nem bomlanak.

A c) reakcióvázlaton ismertetett reakcióban általában a (IV) és (VIII) általános képletű vegyület inert oldószerrel, például alifás vagy aromás szénhidrogénnel készített oldatát, szobahőmérséklet, vagyis mintegy 20 °C és a választott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten keverjük, előnyösen 60–110 °C közötti hőmérsékleten.

Amikor a reakcióba vitt (IV)–(VIII) általános képletű vegyületek olyan csoportokat tartalmaznak, amelyek az (I) általános képletű vegyületek előállításához alkalmazott reakciókörülmények között reagálhatnak, akkor ezeket előzetesen védjük; hasonlóképpen, amikor W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, és R_1 és/vagy R_2 jelentése hidrogénatom, akkor az amincsoportot karbamát formájában védhetjük, például úgy, hogy a nitrogénhez a tercier-butoxi-karbonil-csoportot kapcsoljuk, amelyről ismeretes, hogy eltávolítása vízmentes sav, például trifluor-ecetsav vagy sósav hatására könnyen elvégezhető; amikor Ar_1, Ar_2 vagy W savcsoportot tartalmaz, akkor előzetesen az (I) általános képletű vegyületet 1–4 szénatomos megfelelő észtere formájában állítjuk elő, amelyet azután ismert módon bázisos vagy adott esetben savas közegben hidrolizálunk; amikor Ar_1 vagy Ar_2 primer aminocsoportot tartalmaz, akkor előzetesen az (I) általános képletű vegyületet acetamidja formájában állíthatjuk elő, amelyet azután savas vagy lúgos közegben hidrolizálunk.

Abban az esetben, amikor W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol R_2 egy $-CONQ_1Q_2$, $-CSNQ_1Q_2$, $-SO_2Q_3$ vagy $-COQ_3$ általános képletű csoportot jelent, az (I) általános képletű vegyületeket az R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó megfelelő vegyületekből is előállíthatjuk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_3 jelentése halogénatom, úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő R_3 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületeket halogénnel, így klórral, brómmal vagy ICl-ral reagáltatjuk a tiazolokra a J. Am. Chem. Soc. *68*, 453–458 (1946) irodalmi helyen leírt eljárással.

Az (I) általános képletű vegyületeket a reakcióközegből ismert eljárással izoláljuk és tisztítjuk, tekintetbe véve fizikokémiai tulajdonságaikat, különösen bázikus karakterüket. A vegyületek közül néhányan olajosak, ezeket előnyösen szerves vagy szervetlen savval alkotott addíciós sóik formájában izoláljuk, amely só lehet hidratálva vagy szolvatálva is. A sót úgy állítjuk elő, hogy a (I) általános képletű vegyületet oldata, például alkoholos vagy éteres oldata formájában savval reagáltatjuk és kicsapással vagy az oldószer ledesztillálásával izoláljuk. Sót képezhetünk a molekula valamennyi amincsoportjából vagy csak néhányból, az alkalmazott reakciókörülmények és sav megfelelő megválasztásával.

Az amincsoportból N-oxidot úgy állíthatunk elő, hogy egy megfelelő oxidálószerrel reagáltatjuk az (I) általános képletű vegyületet, például a J. Org. Chem. *53*, 5856 (1988) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint, a 2-fenil-szulfonil-3-fenil-oxaziridinnel.

Ilyen körülmények között a heterociklusos gyűrűben az Ar_2-ben található nitrogénatom nem oxidálódik.

A (IV)–(VIII) általános képletű vegyületek legnagyobb része kereskedelmi forgalomban nem kapható, néhány ilyen vegyület új, azonban ezeket olyan eljárásokkal, amelyek elve önmagában ismert, és amelyeket analóg termékekre már leírtak, előállíthatók.

Így például a (IV) általános képletű szekunder aminokat $Ar_2Z_2NH_2$ vagy WZ_1NH_2 általános képletű primer aminokból állítjuk elő, amelyekben a reakcióképes csoportokat adott esetben előzetesen védjük. Az eljárást úgy végezzük, hogy vagy egy nukleofil szubsztitúciós reakciót végzünk, amelynél a primer amint vagy egy Ar_2Z_2Y vagy egy WZ_1Y általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyekben Y jelentése halogénatom vagy ZSO_3-szulfonátcsoport, ahol Z jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy egy adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

Úgy is eljárhatunk, hogy a primer amint egy ketonnal vagy aldehiddel dehidratáló közegben kondenzációs reakciónak vetjük alá, majd a kapott imint redukáljuk ismert módon, fémhidriddel vagy hidrogénnel katalizátor, például palládium jelenlétében, a d) reakcióvázlat szerint. A reakcióvázlaton R_4 jelentése $-Z_2Ar_2$ általános képletű csoport, amikor is a $-CHR_5R_6$ általános képletű csoport jelentése Z_1W általános képletű csoport, vagy R_4 jelentése $-Z_1W$ általános képletű csoport, ebben az esetben a $-CHR_5R_6$ általános képletű csoport jelentése $-Z_2Ar_2$ általános képletű csoport. Az eljárás például a Methoden Org. Chemie IV (1d) 355–363 (1981) irodalmi helyről ismert.

A (VII) általános képletű ketonokat előállíthatjuk

például az $Ar_1COCH_2R_3$ általános képletű ketonok halogénezésével, amely utóbbi vegyületek általánosan ismertek és gyakran kereskedelmi forgalomban is kaphatók. Amennyiben a vegyületek nem kaphatók, akkor ezeket az Ar_1H és R_3CH_2COCl általános képletű vegyületek Friedel Crafts-reakciójával Lewis-sav jelenlétében előállíthatjuk.

Az α-bróm-ketonokat az $Ar_1COCH_2R_3$ általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, például brómmal reagáltatva oldószerben, például ecetsavban, szén-tetrakloridban vagy éterben, például dietil-éterben, rézbromiddal reagáltatva, a J. Org. Chem. *29*, 3459–3461. oldal (1964) irodalmi helyen ismertetett eljárással, vagy kvaterner ammónium-tribromiddal a Bull. Chem. Soc. Japan, *60*, 1159–1160 és 2667–2668 (1987) irodalmi helyeken ismertetett eljárással, az α-klór-ketonokat pedig kvaterner ammónium-diklór-jodáttal való reakcióval állíthatjuk elő a Synthesis, 545–546. old. (1988) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint.

Bizonyos esetekben előnyösen az α-bróm-ketonokat Friedel Crafts-reakcióval állítjuk elő az Ar_1H általános képletű aromás származék és az R_3–CHBr–COCl általános képletű sav-klorid reakciójával a Mefhoden der Org. Chemie VII (2a) 110–132. old. (1977) irodalmi helyen ismertetett eljárást alkalmazva.

Végül, amikor R_3 hidrogénatomot jelent, akkor az Ar_1COCl általános képletű savkloridból indulhatunk ki, amelyet diazometánnal reagáltatunk, majd a kapott diaza-ketont vizes savval hidrolizáljuk az Org. Synth. Coll. 3. kötet, 119–120. oldal irodalmi helyen ismertetett eljárással.

A (VI) általános képletű tiokarbamidokat a (IX) általános képletű vegyületből állíthatjuk elő, amelyet a (IV) általános képletű szekunder amin és egy QN=C=S általános képletű izotiocianát reakciójából kapunk, ahol Q jelentése savas közegben eltávolítható acilcsoport, előnyösen acetil-, benzoil- vagy pivaloil-, különösen előnyösen pivaloilcsoport. A Q–N=C=S általános képletű vegyületet pedig egy karbonsav-klorid és egy fém tiocianát reakciójából nyerjük vízmentes oldószerben, például acetonban vagy metil-etil-ketonban.

A (VI) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy erős savat reagáltatunk a (IX) általános képletű vegyülettel, például vizes sósavoldattal 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 12 n sósavoldatot alkalmazva.

A (VIII) általános képletű tiocianáto-ketonokat egy fémtiocianát és a megfelelő (VII) általános képletű α-halogén-keton reakciójával állíthatjuk elő, vízmentes oldószerben, a Tcherniac eljárást alkalmazva, amelyet például a Heterocyclic compounds, *34*, (1), 271–273. old. (1979) irodalmi helyen ismertettek.

Az olyan (V) általános képletű 2-halogén-tiazolokat, ahol A jelentése kénatom és B jelentése szénatom, úgy állíthatjuk elő, hogy vízmentes közegben egy halogén-hidrogénsavat egy (VIII) általános képletű tiocianáto-keton oldattal reagáltatunk a Heterocyclic compounds, *34*(1) 273–276. old. (1979) irodalmi helyen ismertetett eljárással.

Az (V) általános képletű 2-halogén-oxazolokat, ahol A jelentése oxigénatom és B jelentése szénatom, oxazolin-2-onból állíthatjuk elő, például foszforil-kloriddal reagáltatva, tercier-amin jelenlétében. A reakciót az e) reakcióvázlaton mutatjuk be, és az a Chem. Ber. *92*, 1928 (1959) irodalmi helyről ismert.

Az oxazolinonok előállítását ismertetik például Y. S. Rao és R. Filler a Heterocyclic Compounds, *45*, 660–665. old. (1986) irodalmi helyen. Ezeket a vegyületeket előállíthatjuk például a (X) általános képletű karbamátok ciklodehidratációjával az f) reakcióvázlat szerint. A (X) általános képletű karbamátokat $Ar_1COCHOHR_3$ általános képletű α-hidroxi-ketonokból állíthatjuk elő.

Az 5-klór-1,2,4-tiadiazolokat perklór-metil-merkaptán és $ArC(NH)NH_2$ általános képletű amidin reakciójával állíthatjuk elő ismert módon [lásd például Chem. Ber., *90*, 182–187 (1957)].

Az 5-klór-1,2,4-oxadiazol-származékokat 1,2,4-oxadiazolin-5-on-származékok klórozásával állíthatjuk elő, például foszforoxi-kloriddal amin jelenlétében [lásd például Yakugaku Zasshi *84*, 1061–1064 (1964) (Chem. Abs., *62*, 5270d) irodalmi helyről].

Végül az 5-triklór-metil-1,2,4-oxadiazolokat vízmentes triklór-ecetsav és $Ar_1C(NOH)NH_2$ általános képletű amidoxim reakciójával állíthatjuk elő a Helv. Chem. Acta, *46*, 1067–1073 (1963) irodalmi helyen ismertetett eljárással.

A (I) általános képletű vegyületek, valamint intermediereik előállítását és a vegyületek fizikokémiai tulajdonságait a kísérleti részben mutatjuk be. Az (I) általános képletű vegyületek előállítására a rendelkezésre álló alapanyagok, az intermedierek reakcióképessége és stabilitásuk függvényében számos lehetőség kínálkozik. Ezek közül a legmegfelelőbbet a szakember könnyen ki tudja választani.

A (I) általános képletű vegyületek és sóik a PAF-acéter antagonistái. Ez a foszfolipid egy biológiai közvetítő, amelynek kémiai szerkezetét 1979-ben állapították meg, eszerint ez az 1-0-hexadecil-2-0-acetil-sn-glicero-3-foszforil-kolin, de amelynek a bazofilek által történő felszabadítása az anafilaktikus reakciók során már 1972 óta ismert. Ennek a mediátornak számos fiziológiai hatása van, ezek közül például megemlítjük azt, hogy potencializálja a vérlemezkék aggregációját, összehúzó hatása van a simaizom rendszerre, valamint a hörgőkre, ezenkívül gyulladás előtti és vérnyomáscsökkentő hatása is van.

Hivatkozunk itt egy cikkre, amely az ISI Atlas of Science-ban jelent meg [Pharmacology 1(3) 187–198. old. (1987)], ebben részletesen tárgyalták a PAF fiziológiai hatásait, és e foszfolipid antagonistáinak gyógyászati alkalmazásait, mivel ez a foszfolipid számos betegségben szerepet játszik, legalábbis mint súlyosbító tényező.

Különböző eljárásokat ismerünk a PAF antagonista hatás kimutatására.

Így például in vitro vizsgálható a vérlemezkék aggregáció gátló hatása nyulaknál, amelyet a PAF-acéter vált ki [lásd Thrombosis Research, *41*, 211–226 (1986)]. Ebben a vizsgálatban a legtöbb (I) általános

képletű vegyület vagy sója esetén a kapott CI_{50} (vagyis az a koncentráció, amely a közegbe 4×10^{-10} mól koncentrációval bevitt PAF által kiváltott aggregációt 50%-ban gátolja), kisebb, mint 10^{-6} M nagyságrendű, míg ugyanilyen körülmények között a WEB 2086 nevű vegyület, amely ismert antagonista [lásd J. Pharmacol. Exper. Therap., *241*, 974–981 (1987)], 5×10^{-8} M CI_{50} értékkel rendelkezik. A leghatásosabb vegyületek közül, amelyeknek a CI_{50} értéke 10^{-9} M nagyságrendű, és amelyek hosszabb hatással rendelkeznek, mint a WEB 2086, megemlítjük a (II) általános képletű vegyületeket.

Ugyanilyen kísérleti körülmények mellett az (I) általános képletű vegyületek 10^{-4} M koncentrációban inaktívak a 10^{-4} M koncentrációjú arachidonsav által kiváltott aggregációra vagy a 10^{-5} M koncentrációjú 5'-adenozin-difoszfát által kiváltott aggregációra.

Különböző eljárások használatosak a PAF hatásainak az antagonisták által történő gátlásának kimutatására állatokban, ilyen például a tengerimalacnál kiváltott hörgőgörcs-módszer, amely a Thromb. Haemostas., *56* (1) 40–44 (1986) irodalmi helyről ismert vagy a latális szisztémás sokk elleni védelem módszere egérnél [lásd J. Pharmacol. Exp. Ther. *247* (2) 617–23 (1988)].

Például megemlítjük, hogy a fent ismertetett (III) általános képletű vegyületek tökéletesen gátolják azt a hörgőgörcsöt, amelyet 100 ng/kg PAF intravénás injektálása vált ki, amennyiben a vegyületeket egy órával az injekció előtt adagoljuk, akár intravénásan 1 mg/kg dózisban, akár orálisan 3 mg/kg dózisban. Ugyanezek a vegyületek 50%-kal csökkentik az egerek mortalitását, amennyiben ezeket 1 órával a 100 μg/kg PAF intravénás injektálása előtt 0,5 mg/kg dózisban intravénásan vagy 10 mg/kg dózisban orálisan adagoljuk. A vegyületek közül az N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol tökéletesen meggátolja a hörgőgörcsöt tengerimalacnál 1 mg/kg dózisban intravénásan vagy 3 mg/kg dózisban szájon át adagolva több mint 96 órán keresztül.

Egyébként 5 mg/kg dózisban szájon át adagolva a következő vegyületek:
N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-tiazol;
N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil-5-klór (vagy 5-bróm)-tiazol;
N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-tiazol (vagy oxazol)
meggátolják egérnél a letális szisztémás sokk kialakulását, amelyet a PAF vált ki 100 μg/kg dózisban adagolva.

A találmány további tárgya tehát eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazzák szokásos gyógyszerészeti vivőanyagokkal együtt, és amelyek orálisan, rektálisan, izomba vagy parenterálisan adagolhatók. Az egységnyi és naponként adagolandó dózis függ a vegyülettől, a betegség fajtájától és súlyosságától, a kezelendő egyéntől, valamint az adagolás módjától. Általában orálisan adagolva az egységnyi dózis felnőtteknél 5 és 500 mg közötti, intravénás adagolás esetén a dózis 0,05 és 10 mg közötti. Ezek a dózisok kompatíbilisek azokkal a dózisokkal, amelyeknél a vegyületek farmakológiai hatása állatnál megnyilvánul toxikus hatás nélkül.

A találmány szerinti vegyületeket többek között asztma kezelésére, bizonyos allergikus vagy gyulladásos állapotok kezelésére, szív-érrendszeri betegségek, például érelmeszesedés, trombózis, magas vérnyomás vagy arrithmia kezelésére, agyi vagy szívtáji ischémiás állapotok kezelésére és különböző vesebetegségek, például glomerulonephritis kezelésére vagy fogamzásgátló szerként lehet használni.

A következőkben találmányunkat példákkal is illusztráljuk, bemutatjuk a (IV)–(VIII) általános képletű intermedierek előállítását is. Az említett olvadáspontok pillanatszerű eredményeket tükröznek, a forráspontokat általában vákuumdesztilláció közben mértük.

(IV) általános képletű aminok előállítása

A) N,N-diizopropil-N'-(3-piridil-metil)-etán-diamin [$R_1 = R_2 = CH(CH_3)_2$; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; Ar_2 = 3-piridil]

Inert atmoszférában 16,9 g 3-piridil-karboxaldehidet adunk 25 g N,N-diizopropil-etán-diamin 150 ml toluollal készített oldatához 4×10^{-8} méteres molekulaszita jelenlétében.

Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten hagyjuk, majd a molekulaszitát leszűrjük és az oldószert vákuumban 30 °C körüli hőmérsékleten ledesztilláljuk. A maradék olajat 150 ml vízmentes etanollal felvesszük és az oldatot 0 és 10 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük. 6 grammos adagokban nátrium-bórhidridet adunk az elegyhez és azt hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni. Többórás keverés után a reakcióelegyhez 10 ml vizes 1 n sósavoldatot adunk, majd pH = 8 eléréséig 10 n nátrium-hidroxid-oldatot. Ezután a végterméket metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban 70 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. A kapott olajat vákuumban ledesztilláljuk. 30,1 g kívánt terméket kapunk. Fp. = 115 °C/5 Pa.

B) N,N-dimetil-N'-(3-piridil-metil)-etán-diamin [$R_1 = R_2 = CH_3$; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; Ar_2 = 3-piridil]

Inert atmoszférában 4 g N,N-dimetil-etán-diamint adunk 4,7 g 3-piridil-karboxaldehid 40 ml abszolút etanollal készített lehűtött oldatához 4×10^{-8} m molekulaszita jelenlétében.

Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten hagyjuk, majd a molekulaszitát leszűrjük és az oldatot 0 és 10 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük. Ezután hozzáadunk 1,82 g nátrium-bórhidridet, majd 12 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékhoz 10 ml 1 n vizes sósavoldatot adunk, majd a pH-ját tömény kálium-hidroxid-oldattal 8 fölötti értékre állít-

juk be, végül a reakcióelegyet dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist megszárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillájuk. A kapott olajat vákuumban desztilláljuk. 5,4 g kívánt terméket kapunk. Fp. = 84 °C/40 Pa.

C) N,N-dimetil-N'-[1-(3-piridil)-etil]-etán-diamin
[$R_1 = R_2 = CH_3$; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CHCH_3$; Ar_2 = 3-piridil]

Dean Stark szeparátorral ellátott lombikba 30 g 3-acetil-piridint, 28,4 g N,N-dimetil-etán-diamint és 20 mg paratoluol-szulfonsavat teszünk 300 ml vízmentes benzolba. Az elegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban 50 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. A kapott olajat 300 ml vízmentes metanollal felvesszük és 10 °C alatti hőmérsékleten hozzáadunk 10 g nátrium-bórhidridet. A reakcióelegyet ezután az A) példában leírt körülmények között dolgozzuk fel. Desztilláció után 38 g kívánt vegyületet kapunk. Fp. = 96 °C/60 Pa.

D) N-(piperidino-etil)-N-[1-(3-piridil)-etil]-amin
[NR_1R_2 = piperidino; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH–CH_3$; Ar_2 = 3-piridil]

Dean Stark szeparátorral ellátott lombikba 7,26 g 3-acetil-piridint, 8 g piperidino-etil-amint, 0,2 g paratoluol-szulfonsavat és 100 ml toluolt helyezünk. Az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert 60 °C körüli hőmérsékleten vákuumban ledesztilláljuk. A maradék olajat 100 ml vízmentes metanollal felvesszük, majd 5 °C körüli hőmérsékleten több részletben hozzáadunk 2,3 g nátrium-bórhidridet. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 ml acetont adunk hozzá a feleslegben lévő bórhidrid elbontására. 15 perccel később 15 ml 5 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 3×50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. Desztilláció után 11,5 g kívánt vegyületet kapunk. Fp. = 115 °C/42 Pa.

E) N,N-[1-di(3-piridil)-etil]-amin
(W = 3-piridil; $Z_1 = Z_2 = CHCH_3$; Ar_2 = 3-piridil)

24,3 g 3-acetil-piridin és 157 g ammónium-acetát 600 ml metanollal készített oldatához 5 °C-on több részletben hozzáadunk 8,8 g nátrium-ciano-bórhidridet, majd az elegy hőmérsékletét hagyjuk 20 °C-ra felmelegedni. Az elegyet szobahőmérsékleten 14 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 50 g 3-acetil-piridint és újabb néhány órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután 5 °C-ra lehűtjük és hozzáadunk 5 g nátrium-ciano-bórhidridet. Az elegy hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletig felmelegedni és azt 14 órán keresztül keverjük, majd 50 °C körüli hőmérsékleten szárazra pároljuk. A maradékot ezután 12 n vizes sósavoldat hozzáadásával 2 körüli pH eléréséig savanyítjuk, majd leszűrjük és a szűrlet pH-ját 10 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 8 körüli értékre állítjuk be. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves fázist megszárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A visszamaradó olajat vákuumban desztilláljuk 140 °C körüli hőmérsékleten 21 Pa nyomáson. 32 g amint kapunk így. Az aminból 400 ml izopropanollal készített oldat formájában sósav hozzáadásával klór-hidrátot készítünk. A klór-hidrát olvadáspontja 250 °C feletti. A két diasztereomert vizes metanolból végzett frakcionált kicsapással választjuk el.

F) N,N-dimetil-N'-[2-(3-piridil)-etil]-etán-diamin
[$R_1 = R_2 = CH_3$; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z = (CH_2)_2$; Ar_2 = 3-piridil]

11 g 2-klór-etil-3-piridin-klórhidrát, 16,3 g N,N-dimetil-etán-diamin, 18,5 g nátrium-hidrogén-karbonát és 13 g kálium-jodid 150 ml etanollal készített oldatát 60 °C-os hőmérsékleten 30 órán keresztül melegítjük. Az oldószert ekkor ledesztilláljuk, a maradékot 100 ml vízzel felvesszük és az oldat pH-ját 10 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal 8-ra állítjuk be. A vizes fázist ekkor 3×80 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat ledesztilláljuk. 6,7 g kívánt terméket kapunk. Fp. = 100–107 °C/10 Pa.

G) N-(tercier-butil-oxi-karbonil)-N-metil-N'-(3-piridil-metil)-etán-diamin
[$R_1 = CH_3$; $R_2 = t–C_4H_9OCO$; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; Ar_2 = 3-piridil]

6 g N-metil-N'-(3-piridil-metil)-etán-diamin, 95 ml dioxán, 20 ml víz és 1,74 g magnézium-oxid elegyéhez keverés közben 3 °C-on lassan hozzáadjuk 5,9 g ditercier-butil-dikarbonát 60 ml dioxánnal készített oldatát. 15 perc elteltével a reakcióelegyhez 15 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A csapadékot leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml etil-acetáttal felvesszük, majd kálium-karbonát felett szárítjuk, a szilárd részeket leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó olajat kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként dietil-étert, majd metilén-klorid/metanol 95:5 térfogatarányú keverékét használjuk. Először az N,N'-dikarbamátot eluáljuk, ezután a kívánt vegyületet (3,9 g), végül a metil-piridil csoportot tartalmazó nitrogénen képződött karbamátot.

H) N-(3-piridil-metil)-N'-(tercbutil-oxi-karbonil)-etán-diamin
[$R_1 = H$; $R_2 = t–C_4H_9OCO$; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; Ar_2 = 3-piridil]

4,82 g N-(tercier-butoxi-karbonil)-etán-diamin 50 ml toluollal készített oldatához 5 °C körüli hőmérsékleten dehidratáló szer ($4×10^{-8}$ méteres molekulaszita) jelenlétében hozzáadunk 2,92 3-piridil-karboxaldehidet.

A diamint a J. Med. Chem., *31*, 898 (1988) irodalmi helyen ismertetett eljárással állíthatjuk elő. Az elegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten pihentetjük, majd a molekulaszitát leszűrjük és az oldószert vákuumban

ledesztilláljuk. A visszamaradó olajat 30 ml vízmentes metanollal felvesszük, és az oldathoz 0–5 °C közötti hőmérsékleten 0,68 g nátrium-bórhidridet adunk. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 ml acetont adunk hozzá, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 50 ml vízzel telített metilén-kloridban 0,5 g kálium-hidroxiddal együtt feloldjuk, a szerves fázist ezután megszárítjuk, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként metilén-klorid/metanol 90:10 térfogatarányú keverékét használjuk. 5,1 g amint izolálunk olaj formájában.

Hasonló eljárással állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt aminokat is.

1. táblázat
(IVB) általános képletű aminok
$R_4NHCHR_5R_6$

R_4	R_5	R_6	Fp. °C/nyomás Pa
2-N,N-dimetil-amino-etil	2-piridil	H	99–101/70
2-N,N-dimetil-amino-etil	4-piridil	H	110/70
2-N,N-dimetil-amino-etil	4-piridil	CH_3	80/40
4-N,N-dimetil-amino-butil	3-piridil	H	137/50
2-N,N-dimetil-amino-1-propil	3-piridil	H	113/40
3-N,N-dimetil-amino-propil	3-piridil	H	103/108/10
3-N,N-dimetil-amino-propil	3-piridil	CH_3	107–110/20
3-morfolino-propil	3-piridil	H	140/2
3-(1-imidazolil)-propil	3-piridil	H	175/5
3-(1-imidazolil)-propil	3-piridil	CH_3	169/10
2-N,N-dietil-amino-etil	3-piridil	H	104/10
2-N,N-dietil-amino-etil	3-piridil	CH_3	103/6
2-N,N-diizopropil-amino-etil	3-piridil	CH_3	116/7
2-N,N-dibutil-amino-etil	3-piridil	CH_3	143/2
2-(1-pirrolidinil)-etil	3-piridil	H	115–117/80
2-(1-pirrolidinil)-etil	3-piridil	CH_3	127/70
2-morfolino-etil	3-piridil	H	123/5
2-morfolino-etil	3-piridil	CH_3	130/4
2-piperidino-etil	3-piridil	H	114/52
2-metil-4-piperazinil-etil	3-piridil	H	170–175/3
2-N-metil-N-fenil-amino-etil	3-piridil	H	135/4
2-(1-etil)-pirrolidinil-etil	3-piridil	CH_3	115/70
2-piridil-metil	3-piridil	H	135/4
3-piridil-metil	3-piridil	H	142/5
4-N,N-dimetil-amino-fenil	3-piridil	H	160–166/40
2-N,N-dimetil-amino-etil	kinolil-3	H	165–170/40
2-N,N-dimetil-amino-etil	3-(N-metil)-indolil	H	140/5
2-N,N-dimetil-amino-etil	3-(2-klór)-piridil	H	126/120
2-metoxi-etil	3-piridil	H	78/94
2-etil-tio-etil	3-piridil	H	70/13
N,N-dimetil-karbamoil-metil	3-piridil	H	142/4

(VI) általános képletű tiokarbamidok előállítása
I) N-(N',N'-2-dimetil-amino-etil)-N-(3-piridil-metil)-tiokarbamid
[$R_1 = R_2 = CH_3$; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; Ar_2 = 3-piridil]
i) – pivaloil-izocianát előállítása

15,1 g kálium-tiocianát 150 ml vízmentes acetonnal készített szuszpenziójához 4 °C körüli hőmérsékleten lassan hozzáadunk 18,7 g pivaloil-kloridot. Az elegyet 3 órán keresztül ezen a hőmérsékleten keverjük.

ii) – Az előzőekben készített reakcióközeghez a hőmérsékletet 10 °C alatt tartva 20 g N-(2-dimetil-amino-etil)-N-(3-piridil-metil)-amint adunk. Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten pihentetjük, majd 60 °C körüli hőmérsékleten vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilén-kloriddal felvesszük, majd híg ammónium-hidroxid-oldattal mossuk. Az oldószert vákuumban bepároljuk és a visszamaradó olajat 100 ml tömény sósavval felvesszük és az oldatot 1 órán keresztül 80 °C-on melegítjük. Lehűtés után a reakcióelegy pH-ját jéghideg ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával 8-ra állítjuk be, majd háromszor extrahá-

lunk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, a szilárd anyagot leszűrjük és a szűrletet 60 °C-on vákuumban bepároljuk. 41 g olaj marad vissza, amelyet a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül felhasználhatunk, vagy kromatográfiás eljárással szilikagélen közepes nyomással tisztítunk. Eluálószerként metilénklorid/metanol 8:2 térfogatarányú keverékét használjuk. A tiszta termék etil-acetátból kristályosítható. Op.: 104 °C.

A példákban a tiokarbamid intermediereket a fenti eljárással állítjuk elő. Néhány tiokarbamid olvadáspontját a 2. táblázatban tüntetjük fel.

2. táblázat
(VI) általános képletű tiokarbamidok

WZ_1-	Ar_2-Z_2-	Op.: °C
2-piridil-metil-	3-piridil-metil-	143
3-piridil-metil-	3-piridil-metil-	140
2-N,N-dimetil-amino-etil-	2-(3-piridil)-etil-	89
2-N,N-dietil-amino-etil-	3-piridil-metil-	78
2-N,N-diizopropil-amino-etil-	2-piridil-metil-	86
2-N,N-diizopropil-amino-etil-	1-(3-piridil)-etil-	122
2-(1-piperidinil)-etil-	3-piridil-metil-	107
2-morfolino-etil-	3-piridil-metil-	136–137
2-morfolino-etil-	3-piridil-etil-	145–146
3-N,N-dimetil-amino-propil-	3-piridil-metil-	70
3-N,N-dimetil-amino-propil-	3-piridil-etil-	90
3-morfolino-propil-	3-piridil-metil-	146
3-(1-imidazolil)-propil-	3-piridil-metil-	136–138
4-N,N-dimetil-amino-fenil-	3-piridil-metil-	180
4-N,N-dimetil-amino-butil-	3-piridil-metil-	82
2-N,N-dimetil-amino-etil-	3-(2-klór)-piridil-metil-	162

(VII) általános képletű α-bróm-ketonok előállítása

J) (2,4,6-Trimetil)-fenil-(2-bróm)-etanon

[VII: $Ar_1 = 2,4,6\text{-}(CH_3)_3\ C_6H_2$; $R_3 = H$; $X = Br$]

50 g 2,4,6-trimetil-fenil-etanon 100 ml ecetsavval készített oldatához 10 °C-on lassan hozzáadunk 52 g brómot. Az elegyet egy órán keresztül ezen a hőmérsékleten, majd 2 órán keresztül 20 °C-on keverjük, majd ugyanolyan térfogatú jeges vízre öntjük és dietiléterrel extraháljuk. A szerves fázist 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk 60 °C körüli hőmérsékleten. 66 g olaj marad vissza, amelyet desztillációval vagy pentánból végzett kristályosítással tisztítunk –20 °C körüli hőmérsékleten. Op.: <50 °C.

K) (2-Trifluor-metil)-fenil-(2-bróm)-etanon

[VII: $Ar_1 = 2(CH_3)\ C_6H_4$; $R_3 = H$; $= Br$]

8,5 g 2-trifluor-metil-fenil-etanon 25 ml etil-acetáttal és 25 ml kloroformmal készített oldatához inert atmoszférában hozzáadunk 28,2 g finomra aprított rézbromidot. Az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd a szilárd részeket leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot vákuumdesztillációnak vetjük alá. 10,7 g ketont kapunk. Fp.: 80 °C/3 Pa.

L) (2,4,6-Triizopropil)-fenil-(2-bróm)-etanon

[VII: $Ar_1 = [2,4,6\text{-}(CH_3)\ C_6H_2$; $R_3 = H$; $X = Br]$]

16,5 g vízmentes alumínium-klorid 200 ml 1,2-diklór-etánnal készített szuszpenziójához 0 °C-on inert atmoszférában hozzáadjuk 25 g 1,3,5-triizopropil-benzol 50 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát. A reakcióelegyet 30 percig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd lassan hozzáadunk 20,7 g bróm-acetil-kloridot és a hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletig felmelegedni. 5 óra keverés után a reakcióelegyet kétszeres térfogatú 50:50 térfogatarányú víz/jég keverékre öntjük. 15 perc elteltével a reakcióelegy térfogatával megegyező térfogatú metilén-kloridot adunk hozzá, a szerves fázist dekantáljuk, majd 6 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist ezután vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert 70 °C körüli hőmérsékleten ledesztilláljuk. A visszamaradó olajat vákuumdesztillációval tisztítjuk. Fp.: 116–124 °C/1 Pa. 29,8 g ketont kapunk, amelynek olvadáspontja 56–58 °C.

M) (2,4-Dimetil-6-metoxi)-fenil-(2-bróm)-etanon

[VII: $Ar_1 = 2,4\text{-}(CH_3)_2\ 6(OCH_3)\ C_6H_2$; $R_3 = H$; $X = Br$]

i) 3,5-Dimetil-anizol és 4,9 g vízmentes alumínium-klorid 50 ml 1,2-diklór-etánnal készített elegyéhez 10 °C alatti hőmérsékleten hozzáadunk 2,9 g acetil-kloridot. Az elegyet 3–4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd kétszeres térfogatú jeges vízre öntjük. Ekkor az elegyet térfogatával megegyező térfogatú metilén-kloridot adunk hozzá és a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázist szárítás után vákuumban 60 °C-on bepároljuk. A visszamaradó olajat vákuumdesztillációval tisztítjuk. Fp.: 81 °C/50 Pa.

ii) Az előző lépésben kapott ketont $CuBr_2$ hozzáadásával brómozzuk a K) lépésben leírtak szerint. A kapott vegyület olvadáspontja 68 °C.

N) (3,5-Ditercier-butil-4-hidroxi)-fenil-3-metil-(2-bróm)-1-butanon

Az M) példában leírtak szerint járunk el izovaleril-kloridból kiindulva. A kapott vegyület olvadáspontja 110 °C. Az intermedier hidroxil-keton, olvadáspontja 109 °C.

O) 3,5-Dimetil-4-(2-bróm-1-oxo-etil)-acetanilid [VII: Ar_1 = (3,5(CH_3)$_2$ 4-(NH-$COCH_3$)-C_6H_2; R_3 = H; X = Br]

3,4 g 3,5-dimetil-4-acetil-acetanilid (amelyet ismert módon [lásd J. Org. Chem., *18*, 496–500 (1963)] 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához –5 °C-on lassan hozzáadjuk 6,24 g fenil-trimetil-ammónium-tribromid 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát.

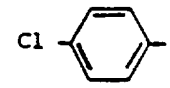
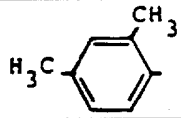
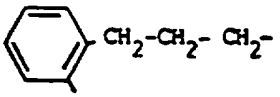
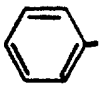
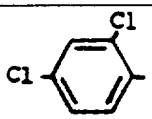
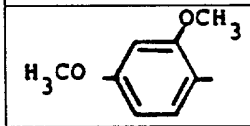
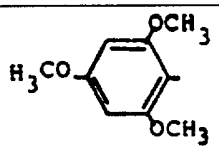
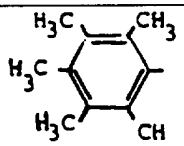
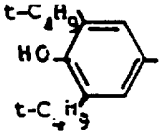
Az elegyet 5 °C-on 30 percig állni hagyjuk, majd 20 °C-on hozzáadunk 3 ml 0,5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfit-oldatot és 30 ml vizet. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 30 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, az oldószert ledesztilláljuk. 3 g kívánt terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 142 °C.

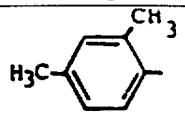
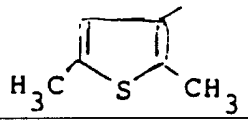
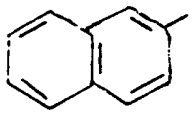
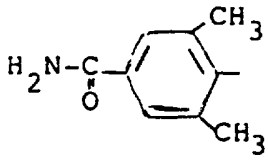
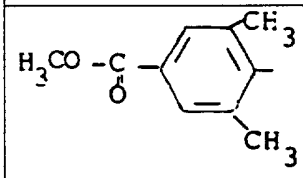
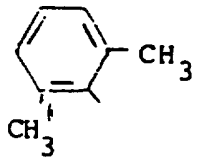
P) 3,5-Dimetil-4-(2-bróm-1-oxo-etil)-benzonitril [VII: Ar_1 = 3,5-(CH_3)$_2$-4-(CN)-C_6H_2; R_3 = H; X = Br]

4 g 4-acetil-3,5-dimetil-benzonitril (amelyet a J. Chem. Soc. Perkin Trans. II? 943–949. old. (1988) szerint állítunk elő), 10 ml dietil-éterrel és 5 ml dioxánnal készített oldatához –5 °C-on lassan hozzáadunk 4,6 g brómot. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni, egy órát keverjük, majd hozzáadunk 15 ml telített ammónium-klorid-oldatot. A szerves fázist elválasztjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és így 4,8 g kívánt terméket kapunk. Op.: 76 °C.

Hasonló eljárással állítjuk elő a többi α-bróm-ketont is. Ezek közül néhányat izolálunk, ezek adatait a 3. táblázatban tüntetjük fel, a többit izolálás nélkül használjuk fel a következő reakciólépéshez.

3. táblázat
(VII') általános képletű vegyületek

Ar_1	R_3	Eljárás	Fizikai állandó
	CH_3	I	Op. = 77 °C
	CH_3	I	Fp. = 74 °C/35 Pa
		I	Fp. = 120 °C/45 Pa
	n-C_6H_{13}	J	Fp. = 110 °C/1 Pa
	H	J	Op. = <50 °C
	H	J	Op. = 80 °C
	H	J	Op. = 76 °C
	H	J	Op. = 110 °C
	H	J	Op. = 140 °C

Ar_1	R_3	Eljárás	Fizikai állandó
	H	K	Fp. = 60 °C/15 Pa
	H	J	Op. = 65 °C
	H	O	Op. = 83 °C
	H	P	Op. = 145 °C
	H	P	Op. = 117 °C
	H	P	Op. = <30 °C

(VIII) általános képletű α-tiocianáto-ketonok előállítása

Q) 2,4,6-trimetil-fenil-2-tiocianáto-etanon

7 g vízmentes kálium-tiocianát 16 g 2,4,6-trimetil-fenil-2-bróm-etanon és 180 ml acetonitril elegyét 3 órán keresztül 50 °C-on tartjuk. A képződő csapadékot 15 °C hőmérsékleten leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 250 ml dietil-étert öntünk, a szilárd anyagot elválasztjuk és az étert lepároljuk. A visszamaradó olajat izopropil-éterben feloldjuk és az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. A képződő csapadékot elválasztjuk. 13,1 g kívánt terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 73 °C.

Ugyanilyen eljárással 2,4,6-triizopropil-fenil-2-bróm-etanonból 2,4,6-triizopropil-fenil-2-tiocianáto-etanont állítunk, amelynek olvadáspontja 85 °C.

(V) általános képletű 2-halogéntiazolok előállítása

R) 2-bróm-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol

2 g 2,4,6-triizopropil-fenil-2-tiocianáto-etanon 80 ml acetonitrillel készített oldatát 0 °C-ra lehűtjük és ezen a hőmérsékleten az oldatot átbuborékoltatással hidrogén-bromiddal telítjük. A reakcióelegyet ezután 50 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 órán keresztül, hidrogén-bromiddal telített atmoszférában, majd az elegyet 10 °C-ra hűtjük és a keletkező csapadékot nitrogénáramban leszűrjük. 2,2 g kívánt bróm-hidrátot kapunk. Op.: 236 °C.

Ugyanilyen eljárással 2,4,6-trimetil-fenil-2-tiocianáto-etanonból 2-bróm-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-tiazol-bróm-hidrátot állítunk elő, amelynek olvadáspontja 270 °C.

Ha a reakcióelegybe hidrogén-bromid helyett sósavgázt vezetünk be, akkor 2-klór-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-tiazolt állítunk elő, amelynek olvadáspontja 216 °C.

(V) általános képletű 2-halogén-oxazolok előállítása

S) 2-Klór-4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-oxazol

i) 2-Hidroxi-1-(2,4-diklór-fenil)-1-propanon

15 g 2,4-diklór-propiofenon vízmentes metanollal készített és 150 ml-re kiegészített oldatához inert atmoszférában hozzáadunk 26,1 g fenil-jodido-acetátot, majd 0 °C-os hőmérsékleten 12,4 g kálium-hidroxid 60 ml metanollal készített oldatát. A reakcióelegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 100 ml vízzel és 150 ml metilén-kloriddal felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz 100 ml 1 térfogat%-os vizes kénsavoldatot öntünk, majd 20 perc múlva hozzáadunk 100 ml diklór-metánt. A szerves fázist elválasztjuk, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként először

heptán, majd heptán/etil-acetát 99:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 7 g kívánt terméket kapunk.

ii) 4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-2-oxazolinon

6 g i) lépésben kapott hidroxi-keton és 8,2 ml dimetil-anilin 80 ml vízmentes toluollal készített oldatához –50 °C-on inert atmoszférában hozzáadunk 3,6 ml triklór-hangyasavas metil-észter 20 ml vízmentes toluollal készített oldatát. A reakcióelegyet egy órán keresztül ezen a hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni és ezen a hőmérsékleten tartjuk 5 órán keresztül. Ezután az elegyen ammóniagázt buborékoltatunk át egy órán keresztül, majd két órán keresztül keverjük, végül eltávolítjuk a csapadékot. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban 20 ml térfogatra sűrítjük be. A képződő csapadékot elválasztjuk, majd kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként izopropil-éter és heptán 8:2 térfogatarányú keverékét használjuk, 3,1 g kívánt terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 170 °C.

iii) 2-Klór-4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-oxazol

3 g ii) lépésben kapott oxazolinont 15 ml foszforoxi-kloridban feloldunk. Az oldathoz 0 °C-on hozzáadunk 1,75 ml trietil-amint és az elegyet 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az illékony alkotórészeket ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 10 °C körüli hőmérsékleten semlegesítjük. A vizes fázist 3×80 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és bepároljuk. 2,8 g kívánt terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 78 °C.

Ugyanilyen eljárással állítjuk elő a 4-(4-metil-fenil)-5-metil-2-oxazolinont, amelynek olvadáspontja 169 °C, valamint a 2-klór-4-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazolt, amelynek olvadáspontja 50 °C-nál alacsonyabb.

(V) általános képletű 5-klór-tiadiazolok előállítása
T) 5-Klór-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,4-tiadiazol
i) 2,4,6-Trimetil-benzamidin

5 g 2,4,6-trimetil-benzonitril és 2,68 g nátrium-amid 80 ml toluollal készített elegyét inert atmoszférában lassan 100 °C-ra felmelegítjük, majd hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletűre lehűlni, és 16 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 10 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük és hozzáadunk 10 ml etanolt, majd 100 ml vizet, végül 200 ml etil-acetátot.

A szerves fázist elválasztjuk, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként először metilén-kloridot, majd 25 tömeg%-os vizes ammónium-hidroxid és metanol 2:8 térfogatarányú elegyét használjuk. 2 g amidint kapunk így, melynek olvadáspontja 178 °C.

ii) 5-Klór-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,4-tiadiazol

2 g 2,4,6-trimetil-benzamidin 16 ml diklór-metánnal készített oldatához –20 °C-on inert atmoszférában hozzáadunk 2,2 g triklór-metán-szulfenil-kloridot, majd –10 °C-os hőmérsékleten lassan hozzáadjuk 2 g nátrium-hidroxid 3,2 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 1 órán keresztül –5 °C-on tartjuk, majd a képződő csapadékot elválasztjuk, a szerves fázist is elválasztjuk, és 6 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 2,8 g kívánt terméket kapunk, amely olaj, és amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépéshez.

(V) általános képletű 5-klór-oxadiazolok előállítása
U) 5-Klór-3-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,4-oxadiazol
i) 2,4-Dimetil-benzamidoxim

25 g 2,4-dimetil-benzonitril, 14,6 g hidroxil-amin-hidroklorid, 29 g kálium-karbonát 150 ml etanollal és 35 ml vízzel készített elegyét 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Ekkor hozzáadunk 7,3 g hidroxil-amin-hidrokloridot, majd 14,5 g kálium-karbonátot és a melegítést 5 órán keresztül folytatjuk.

A reakcióelegyet ezután 70 ml térfogatra sűrítjük vákuumban végzett bepárlással, majd hozzáadunk 100 ml vizes és 100 ml metilén-kloridot. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2×100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A három szerves fázist egyesítjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként ciklohexán/etil-acetát 95:5 térfogatarányú, majd 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. 17 g szilárd anyagot kapunk, amelyet etil-acetátból átkristályosítunk és így olvadáspontja 150 °C.

ii) 3-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,4-oxadiazolin-5-on

Inert atmoszférában feloldunk 10,5 g 2,4-dimetil-benzamidoximot 40 ml vízmentes toluolban. Az oldathoz 6,5 ml piridint és 7,6 g klór-hangyasav-etil-észtert adunk.

A reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Az ekkor képződő csapadékot elválasztjuk, majd 100 ml vízben és 100 ml etil-acetátban újra feloldjuk. Keverés, majd dekantálás után a szerves fázist elválasztjuk és vákuumban bepároljuk. 7,6 g kívánt terméket izolálunk, amely 170 °C-on olvad.

iii) 5-Klór-5-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,4-oxadiazol

2 g ii) lépésben kapott termék, 0,5 ml piridin, 0,5 ml dimetil-formamid és 15 ml foszforoxi-klorid elegyét 24 órán keresztül 100 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és 50 g jégre öntjük. A keletkező vizes fázist 3×50 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot heptán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyében feloldjuk, majd a kapott elegyet leszűrjük. Az oldószert ledesztilláljuk és így 1,3 g kívánt vegyületet kapunk. Op.: 54 °C.

A következőkben magát a találmányt illusztráljuk példákkal. Az NMR spektrumokat 250 MHz-n vettük fel, ellenkező jelzés hiányában. A kémiai eltolódásokat ppm-ben fejezzük ki a tetrametil-szilánhoz viszonyítva (szubsztitúciós eljárás); az olvadáspontok pillanatszerű változást tükröznek.

1. példa

N-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-N-[1-(3-piridil)-etil]-2-amino-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-tiazol

(I) képletben A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3$-C_6H_2; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH-CH_3; W = 1-pirrolidinil.

2,4 g N-[2-(1-pirrolidinil)-etil-N-[1-(3-piridil)-etil-tiokarbamid, 2,04 g 1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-bróm-etanon és 0,3 ml 12 n vizes sósavoldat és 60 ml etanollal készített elegyét inert atmoszférában 15 órán keresztül 70 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson végzett desztillációval besűrítjük és a maradékhoz 50 ml 1 n vizes sósavoldatot adunk. A vizes fázist 2×20 ml metilén-kloriddal mossuk, majd pH = 8 eléréséig 4 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezután 3×50 ml metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist megszárítjuk és bepároljuk. 3,7 g olaj marad vissza, amelyet nyomásos kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítunk. Eluálószerként etil-acetát/metanol 50:50, majd 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk. 3,05 g kívánt terméket kapunk olaj formájában.

RMN^{1}H(DMSOd_6) amin: δ 8,58 (m, 1H); 8,49 (m, 1H); 7,77 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,86 (s, 2H); 6,51 (s, 1H); 5,40 (q, 1H); 3,42 (m, 2H); 2,65 (m, 1H); 2,37 (m, 5H); 2,23 (s, 3H); 2,03 (s, 6H); 1,63 (m, 7H).

A vegyület hidrogén-kloridját úgy állítjuk elő, hogy 2,85 g olajat 2 ml vízmentes metanolban feloldunk és hozzáadunk 11 ml 2 n etil-acetátos sósavoldatot. A kapott sót az oldószerek vákuumban végzett ledesztillálásával izoláljuk. A terméket 50 °C-on 0,1 Pa nyomáson szárítjuk és így 3,57 g triklórhidrátmonohidrátot kapunk. Op.: 155 °C.

2. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_3$-C_6H_2; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = $N(CH_3)_2$.

9,8 g 1-(2,4,6-triizopropil-fenil)-2-bróm-etanon, 5 g N-[3-piridil-metil]-N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-tiokarbamid 100 ml vízmentes etanollal készített oldatát inert atmoszférában 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az illékony alkotórészeket ezután vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékhoz 100 ml 2 n vizes nátrium-hidroxidot öntünk. A vizes fázist 3×100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat 50 ml metilén-klorid/metanol 9:1 térfogatarányú elegyében feloldjuk és szilikagélen leszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot 30 ml acetonban feloldjuk és hozzáadunk 50 ml 1 mólos acetonos oxálsav oldatot. A képződő csapadékot 30 perc múlva elválasztjuk. A végtermék dioxalátját kapjuk. Op.: 156–158 °C. Az amincsoportokat a dioxalát vizes oldatából nátrium-hidroxid hozzáadásával szabadítjuk fel. A kapott termék petroléterből kristályosodik. Op.: 84 °C.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-amin: δ = 8,55 (s, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,7 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,00 (s, 2H), 6,51 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 2,87 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,15 (s, 6H), 1,22 (d, 6H); 1,06 (d, 12H).

A monofumarátot 1,2 ekvivalens fumársav hozzáadásával állítjuk elő 10 tömeg%-os izopropanolos oldatból. Op.: 195 °C.

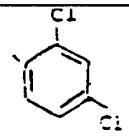
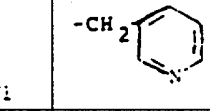
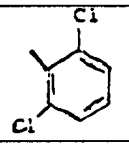
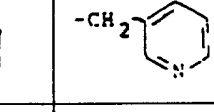
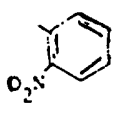
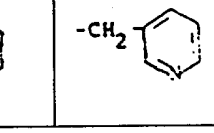
A monometánszulfonátot, amely 2 molekula vízzel kristályosodik, dietil-éter és izopropanol 10:1 térfogatarányú keverékéből állíthatjuk elő. Op.: 180 °C.

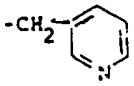
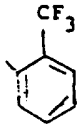
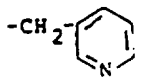
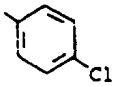
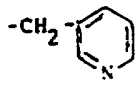
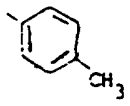
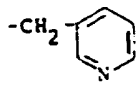
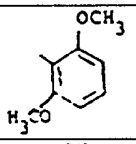
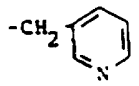
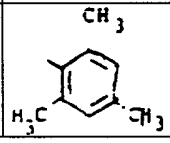
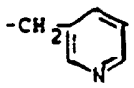
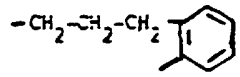
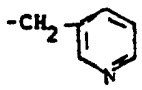
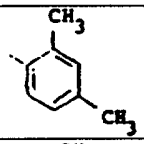
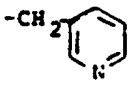
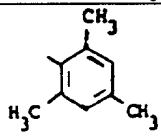
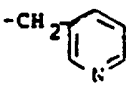
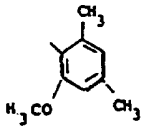
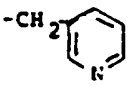
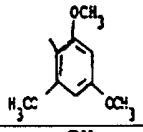
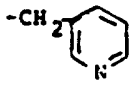
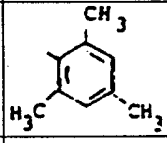
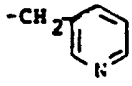
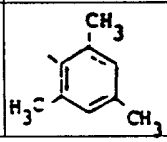
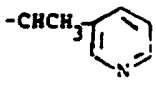
A trimaleátot dietil-éter/aceton 2:7 térfogatarányú elegyéből állítjuk elő, olvadáspontja 115 °C.

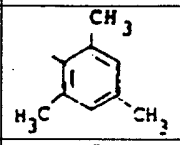
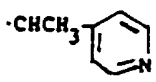
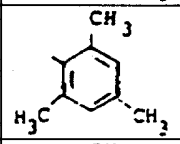
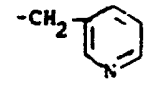
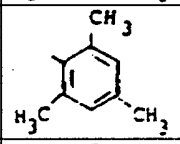
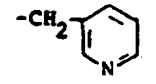
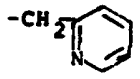
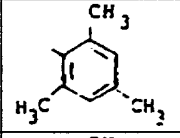
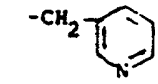
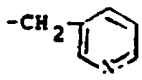
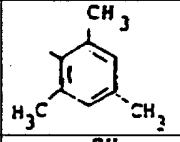
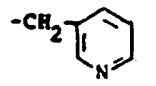
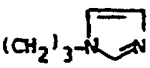
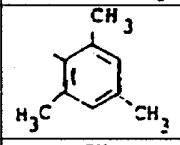
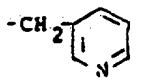
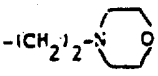
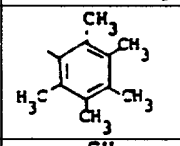
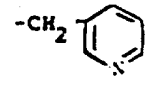
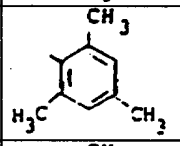
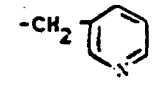
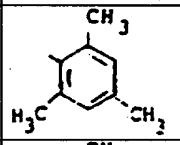
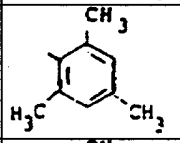
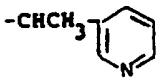
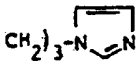
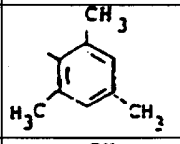
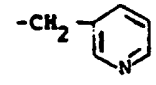
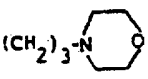
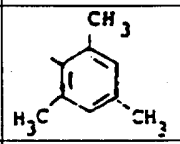
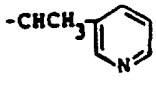
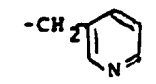
A trihidrokloridot, amely 3 molekula vízzel kristályosodik, dietil-éteres oldatból állítjuk elő. Op.: 140 °C.

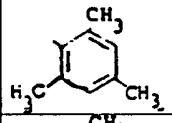
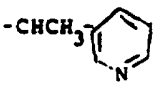
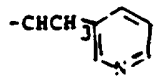
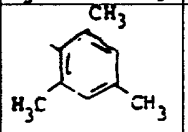
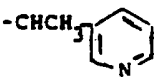
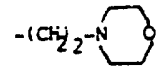
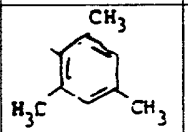
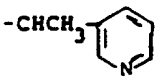
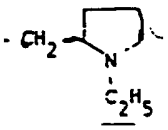
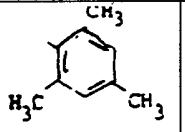
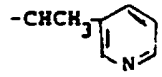
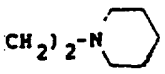
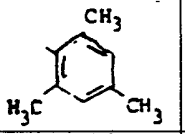
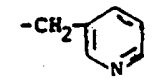
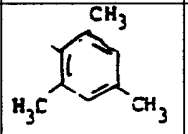
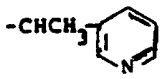
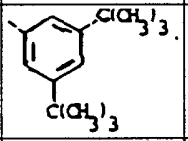
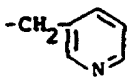
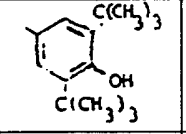
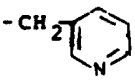
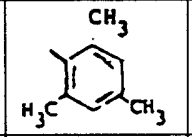
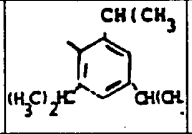
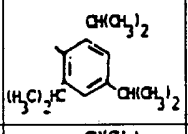
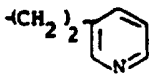
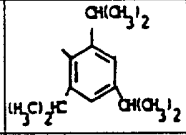
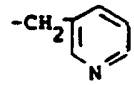
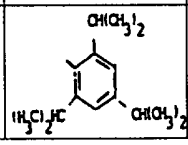
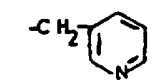
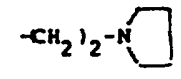
Hasonló eljárással állítjuk elő a 3–63. példa vegyületeit, ahol a (I) képletben A jelentése kénatom, B jelentése szénatom. A vegyületeket a 4. táblázatban tüntetjük fel. A vegyületek NMR spektrumát a 6. táblázat tartalmazza.

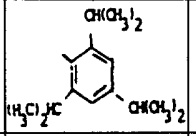
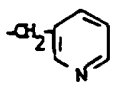
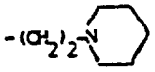
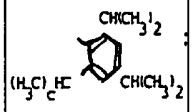
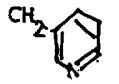
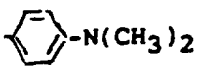
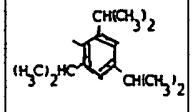
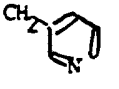
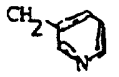
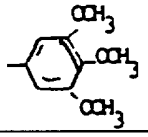
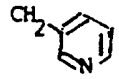
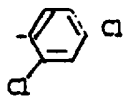
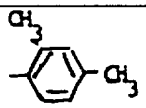
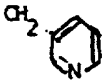
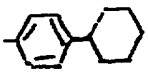
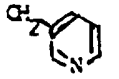
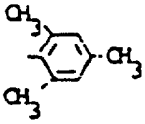
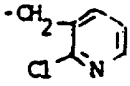
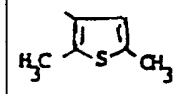
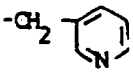
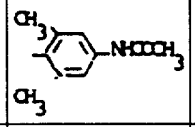
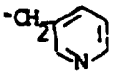
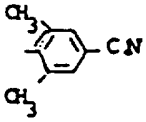
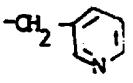
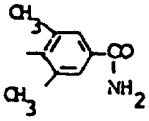
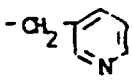
4. táblázat

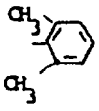
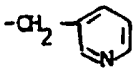
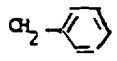
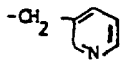
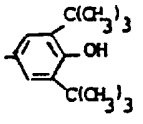
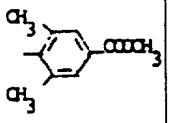
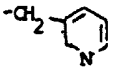
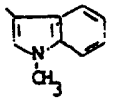
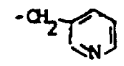
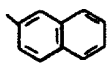
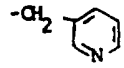
Példa	R_3	Ar_1	$-Z_2-Ar_2$	$-Z_1-W$	Amin vagy e sav sója	Op. °C
3	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	182 °C
4	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	165 °C
5	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	182 °C

Példa	R_3	Ar_1	$-Z_2-Ar_2$	$-Z_1-W$	Amin vagy e sav sója	Op. °C
6	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$1,5(COOH)_2$, $2H_2O$	150 °C
7	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	131 °C
8	CH_3			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$3(COOH)_2$	176 °C
9	CH_3			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$, H_2O	170 °C
10	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	fumársav	128 °C
11	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2$, $4H_2O$	138 °C
12				$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	fumársav, $0,5H_2O$	162 °C
13	CH_3			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$1,5(COOH)_2$	154 °C
14	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, $3H_2O$	215–220 °C
15	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	fumársav	178 °C
16	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	fumársav	147 °C
17	H			$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	3HCl, $2,5H_2O$	130–135 °C
18	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, $2H_2O$	190–195 °C

Példa	R_3	Ar_1	$-Z_2-Ar_2$	$-Z_1-W$	Amin vagy e sav sója	Op. °C
19	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, $3H_2O$	188–190 °C
20	H			$-CH-CH_2-N(CH_3)_2$ | CH_3	2 fumársav	168 °C
21	H				3HCl, H_2O	138 °C
22	H				3HCl, $2H_2O$	210 °C
23	H				3HCl, $2,5H_2O$	140–150 °C
24	H				1,5 fumársav	151 °C
25	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	fumársav H_2O	166 °C
26	H			$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	3HCl, $2,5H_2O$	170–180 °C
27	H			$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	HCl, $3,5H_2O$	135 °C
28	H				1,5 borostyánkő-sav, $5H_2O$	90 °C
29	H				1,5, fumársav, $0,5H_2O$	81 °C
30	H			$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	3HCl, $2H_2O$	182–186 °C
31	$-C_6H_{13}$			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, $2H_2O$	

Példa	R_3	Ar_1	$-Z_2-Ar_2$	$-Z_1-W$	Amin vagy e sav sója	Op. °C
32	H				amin	168 °C
33	H				1,5, fumársav, H_2O	148 °C
34, (referencia)	H				2HCl, H_2O	89 °C
35	H				3HCl, $2H_2O$	100–110 °C
36	H			$-(CH_2)_2-N(1-C_3H_7)_2$	3HCl, $1,5H_2O$	120 °C
37	H			$-(CH_2)_2-N(1-C_3H_7)_2$	3HCl, $2H_2O$	
38				$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	fumársav	164 °C
39	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	amin	140 °C
40	H			$-(CH_2)_2-N(C_4H_9)_2$	3HBr, $1,5H_2O$	151 °C
41	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, $2H_2O$	140 °C
42	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	amin	110 °C
43	H			$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$, $0,5H_2O$	144 °C
44	H				amin, $0,5H_2O$	97 °C

Példa	R_3	Ar_1	$-Z_2-Ar_2$	$-Z_1-W$	Amin vagy e sav sója	Op. °C
45	H				$2(COOH)_2$, $0,5H_2O$	110 °C
46	H				$2(COOH)_2$, $1H_2O$	156–158
47	H			$-(CH_2)_4-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	148
48	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$, H_2O	122
49	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	152
50	CH_3			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2$, $0,5H_2O$	186
51	$CH(CH_3)_2$			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$, H_2O	88
52	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	–	72
53	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$1,5(COOH)_2$, $0,75H_2O$	121
54	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2$, $0,5H_2O$	179
55	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2)$	$2(COOH)_2$, $1,5H_2O$	98
56	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2$, $1H_2O$	200
57	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$, $0,5C_3H_7OH$	145

Példa	R_3	Ar_1	$-Z_2-Ar_2$	$-Z_1-W$	Amin vagy e sav sója	Op. °C
58	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	152
59	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$, $0,5H_2O$	135
60	$CH(CH_3)_2$			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, $4H_2O$	180–200
61	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	130
62	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2$, $0,75H_2O$	145
63	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2$	158

64. példa

N-[2-piperidino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-trimetil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3$ C_6H_2; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1-$(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = piperidino

2,3 g 1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-tiocianáto-etanon és 2,1 g 2-piperidino-N-[3-piridil-metil]-etán-amin 40 ml vízmentes toluollal készített oldatát 48 órán keresztül 50 °C-on tartjuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, a szerves fázist 50 ml 1 n vizes sósavoldattal extraháljuk. A vizes fázist 2×20 ml metilén-kloriddal mossuk, majd pH-ját 10 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 8-ra állítjuk be, és ezután újabb 3×30 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat megszárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó olajat kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként először dietil-étert, majd metilén-klorid/metanol 96:4 térfogatarányú elegyét használjuk.

A végtermék olaj, amelyből 0,65 g oxálsav-dihidrát és 1,8 g olaj 35 ml acetonnal készített oldata egyesítéséből oxalátot állítunk elő. A sót, amely 1 molekula (I) általános képletű vegyülethez 2 molekula savat tartalmaz és monohidrát, izoláljuk. Op.: 100 °C.

RMN^{1}H($DMSOd_6$)-só: δ = 8,53 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,68 (s, 2H); 6,63 (s, 1H); 4,73 (m, 2H); 3,91 (m, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,16 (m, 4H); 2,34 (s, 3H); 2,06 (s, 6H); 1,61 (m, 4H); 1,46 (m, 2H).

65. példa

N-[N'-tercier-butiloxi-karbonil-N'-metil-2-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-[DH$(CH_3)_2$ C_6H_2; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = N(CH_3)COOC$(CH_3)_3$

4,2 g N-(tercierbutil-oxi-karbonil-N-metil)-N'-[3-piridil-metil]-etán-diamin és 4,8 g (2,4,6-triizopropil)-1-fenil-2-tiocianáto-etanon 50 ml toluollal készített oldatát 72 órán keresztül 65 °C-on tartjuk. Ezután az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a visszamaradó olajat kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként először dietilén-éter/metilén-klorid 50:50 térfogatarányú elegyét, majd tiszta metilén-kloridot használunk. 4,53 g kívánt terméket izolálunk olaj formájában.

RMN^{1}H($CDCl_3$)-amin: δ = 8,59 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,03 (s, 2H); 6,27 (s, 1H); 4,77 (s, 2H); 3,50 (m, 4H); 2,87 (s, 3H); 2,9–2,74 (m, 3H); 1,44 (s, 9H); 1,26 (d, 6H); 1,14 (d, 12H).

66. példa

N-(2-N'-metil-amino-etil)-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-[CH$(CH_3)_2]_3$ C_6H_2; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = NHCH$_3$

1,9 g előző példában előállított vegyületet inert atmoszférában 5 °C-on feloldunk 5 ml anizolt tartalmazó

20 ml vízmentes etil-acetátban, majd lassan hozzáadunk 20 ml 5 n etil-acetáttal készített sósavoldatot. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni, két órán keresztül keverjük, majd 5 °C-ra lehűtjük és 5 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával lúgosítjuk. A szerves fázist dekantáljuk, szárítjuk és 70 °C-on vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat 60 ml izopropanolban feloldjuk, 50 mg aktív szénnel színtelenítjük és hozzáadunk 50 ml 0,5 mólos dihidratált oxálsav izopropanollal készített oldatot. A képződő csapadékot, amely só, leszűrjük. 1,5 g oxalátot kapunk, amely 2 molekula oxálsavat tartalmaz és szemihidrát. Op.: 130 °C.

RMN^{1}H(DMSOd$_6$)-só: δ = 8,53 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,63 (s, 1H); 4,75 (m, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,22 (t, 2H); 2,86 (s, 1H); 2,71 (s, 2H); 2,58 (s, 3H); 1,21 (d, 6H); 1,08 (d, 12H).

67. példa

N-[(N'-tercier-butiloxi-karbonil)-2-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar$_1$ = 2,4,6-[CH(CH$_3$)$_2$]$_3$ C$_6$H$_2$; R$_3$ = H; Ar$_2$ = 3-piridil; Z$_1$ = (CH$_2$)$_2$; Z$_2$ = CH$_2$; W = NHCOOC(CH$_3$)$_3$

A 65. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási vegyületként N-[tercier-butiloxi-karbonil]-N'-[3-piridil-metil]-etán-diamint alkalmazunk. Op.: 55 °C.

RMN^{1}H(DMSOd$_6$)-amin: δ = 8,50 (m, 2H); 7,77 (d, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,00 (s, 3H); 6,54 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,43 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,86 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,21 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).

68. példa

N-[2-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol

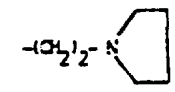
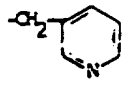
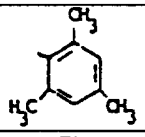
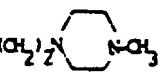
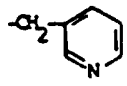
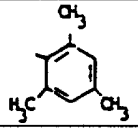
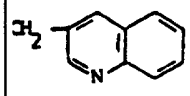
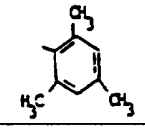
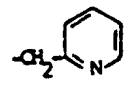
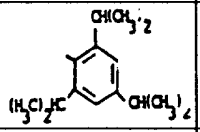
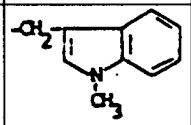
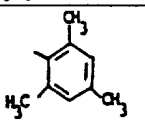
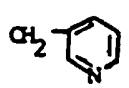
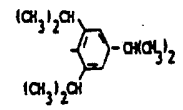
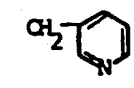
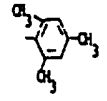
(I) képletben: A = S; B = C; Ar$_1$ = 2,4,6-[CH(CH$_3$)$_2$]$_3$ C$_6$H$_2$; R$_3$ = H; Ar$_2$ = 3-piridil; Z$_1$ = (CH$_2$)$_2$; Z$_2$ = CH$_2$; W = NH$_2$

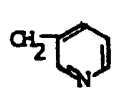
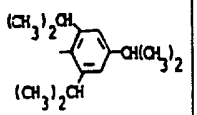
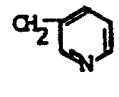
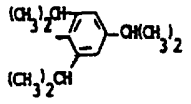
A 67. példa szerinti vegyületből kiindulva a 66. példában leírtak szerint járunk el. A dioxalát félhidrát olvadáspontja 187 °C.

RMN^{1}H(DMSOd$_6$) só: δ = 8,53 (m, 2H); 8,2 (s, 2H); 7,74 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,62 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,71 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 1,21 (d, 6H); 1,08 (d, 12H).

A 69–77. példában a 64–65. példákban leírtak szerint járunk el, és így olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében A jelentése kénatom és B jelentése szénatom. A vegyületeket az 5. táblázatban tüntetjük fel. A vegyületek NMR spektrumokat a 6. táblázat tartalmazza.

5. táblázat

Példa	R$_3$	–Z$_1$–W	Z$_2$–Ar$_2$	Ar$_1$	amin vagy e sav sója	Op. °C
69	H				3(CF$_3$COOH)	
70	H				2(COOH)$_2$	202
71	H	–(CH$_2$)$_2$–N(CH$_3$)$_2$			1,5(+)-borostyánkősav	110
72	H	–(CH$_2$)$_2$–N(CH$_3$)$_2$			2(COOH)$_2$	164
73	H	–(CH$_2$)$_2$–N(CH$_3$)$_2$			(COOH)$_2$, H$_2$O	155
74	H	–(CH$_2$)$_2$SC$_2$H$_5$			2HCl, H$_2$O	145
75	H	–CH$_2$CON(CH$_3$)$_2$			2H$_3$PO$_4$, C$_3$H$_7$OH	140

Példa	R_3	$-Z_1-W$	Z_2-Ar_2	Ar_1	amin vagy e sav sója	Op. °C
76	H	$-CH_2COOCH_3$			–	olaj
77	H	$-(CH_2)_2OCH_3$			–	94

78. példa

N-[2-(N'-metil-N'-fenil-amino)-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-(2,4,6-trimetil-4-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3$–C_6H_2; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = $NCH_3C_6H_5$.

1 g N-fenil-N-metil-N'-(3-piridil-metil)-etán-diamin és 1,5 g 2-bróm-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-tiazol-hidrogénbromid 50 ml toluollal készített oldatát inert atmoszférában 96 órán keresztül 60 °C-on tartjuk. Ekkor a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 20 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd a kapott oldatot 3×20 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként metilén-klorid/metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,1 g kívánt terméket kapunk olaj formájában.

Az olaj dietil-éteres oldatából sósavval állítjuk elő a triklór-hidrátot, amely 1,5 molekula vízzel kristályosodik. Op.: 160 °C.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,84 (m, 2H); 8,45 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,15 (m, 2H); 6,85 (m, 5H); 6,67 (s, 1H); 4,92 (s, 2H); 3,75 (m, 4H); 2,92 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 1,98 (s, 6H).

79. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-oxazol

(I) képletben: A = 0; B = C; Ar_1 = 2,4-$(Cl)_2$ C_6H_3; R_3 = CH_3; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = $N(CH_3)_2$.

0,7 g 2-klór-(2,4-diklór-4-fenil)-5-metil-oxazol és 1,4 g N-[2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-amin 40 ml vízmentes toluollal készített oldatát 80 órán keresztül inert atmoszférában 95 °C-on tartjuk. Az oldószert ezután vákuumban lepároljuk, és a maradékhoz 3 ml metanolt és lúgos pH eléréséig telített vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és ily módon felszabadítjuk az amint. Az oldatot ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként először dietil-étert, majd metilén-kloridot, végül metilén-klorid/metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,45 g kívánt terméket kapunk olaj formájában.

Trihemioxalátját [1,5$(COOH)_2$] izopropanolos oldatból hidratált oxálsavval állítjuk elő. A vegyület 3 molekula vízzel kristályosodik. Op.: 130 °C.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,60 (s, 1H); 8,53 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,44 (m, 3H); 4,64 (s, 2H); 3,7 (t, 2H); 3,36 (t, 2H); 2,82 (s, 6H); 2,2 (s, 3H).

80. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-(4-fenil)-5-oxazol

(I) képletben: A = 0; B = C; Ar_1 = 4-(CH_3) C_6H_4; R_3 = CH_3; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = $N(CH_3)_2$.

A 79. példában leírtak szerint járunk el. A dioxalát [2$(COOH)_2$], amely 1,5 H_2O-val kristályosodik, 180–190 °C között olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-bázis: δ = 8,55 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,45 (m, 3H); 7,22 (m, 2H); 4,66 (s, 2H); 3,76 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 2,86 (s, 6H); 2,43 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

81. példa

N-[2-pirrolidino-etil]-N-[3-piridil-metil]-4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-oxazol

(I) képletben: A = 0; B = C; Ar_1 = 2,4-$(Cl)_2$ C_6H_3; R_3 = CH_3; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = -N-pirrolidino.

A vegyületet a 79. példában leírt eljárással állítjuk elő.

Az oxalát, amely 4 molekula vízzel kristályosodik, 145 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,5 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 4,6 (s, 2H); 4,3 (m, 8H); 2,2 (s, 3H); 1,9 (m, 4H).

82. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[2-(3-piridil)-etil]-5-amino-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,4-tiadiazol

(I) képletben: A = S; B = N; Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3$ C_6H_2; R_3 = nincs; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = $N(CH_3)_2$.

0,45 g 5-klór-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,4-tiadiazol és 1,2 g N,N-dimetil-N'-2-((3-piridil)-etil)-etán-diamin 10 ml etanollal készített oldatát 7 órán keresztül inert atmoszférában 55 °C-on tartjuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletűre lehűlni, majd hozzáadunk 0,5 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot és 2 g szilikagélt. Az elegyet szárazra pároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként először diklór-metánt, majd diklór-metán/metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,52 g kívánt terméket kapunk olaj formájában.

A dioxalátot acetonos oldatból állítjuk elő, a só egy molekula vízzel kristályosodik és 131 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,45 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 6,9 (s, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,6 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3 (m, 2H); 2,8 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 2,09 (m, 6H).

A 83–86. példában a 82. példában leírtak szerint járunk el.

83. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-etil]-5-amino-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,4-tiadiazol

(I) képletben: A = S; B = N; Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3$–C_6H_2; R_3 = nincs; Ar_2 = 3-piridil; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; $W = N(CH_3)_2$.

Az 1,5 molekula oxálsavval alkotott só, amely fél molekula vízzel és fél molekula acetonnal kristályosodik, 145 °C-on olvad.

84. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[(3-piridil)-metil]-5-amino-3-fenil-1,2,4-tiadiazol

(I) képletben: A = S; B = N; $Ar_1 = C_6H_5$; R_3 = nincs; Ar_2 = 3-piridil; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; W = $N(CH_3)_2$.

A vegyület dioxalátjának olvadáspontja 173 °C.

85. példa

N-[metoxi-etil]-N-[3-piridil-metil]-5-amino-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,4-tiadiazol

(I) képletben: A = S; B = N; Ar_1 = 2,4,6-$(CH_3)_3$ C_6H_2; R_3 = nincs; Ar_2 = 3-piridil; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; W = OCH_3.

A vegyület dioxalátja, amely 1,5 molekula vízzel kristályosodik, 145 °C-on olvad.

86. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-5-amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,4-oxadiazol

(I) képletben: A = 0; B = N; Ar_1 = 2-$(CH_3)_2$; R_3 = nincs; Ar_2 = 3-piridil; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; W = $N(CH_3)_2$.

0,5 g 5-klór-3-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,4-oxadiazol és 1,3 g N,N-dimetil-N'-[3-piridil-metil]-etán-diamin 20 ml vízmentes toluollal készített oldatát inert atmoszférában szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A képződő csapadékot leszűrjük, a szűrlethez 10 ml 5 tömeg%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist 2×15 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként metilén-klorid/metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,6 g kívánt terméket kapunk, olaj formájában. A kapott olaj acetonos oldatából előállított dioxalát 166 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,62 (m, 1H); 8,53 (m, 1H); 7,7 (m, 2H); 7,4 (m, 1H); 7,16 (m, 2H); 4,77 (s, 2H); 3,9 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 2,82 (s, 6H); 2,47 (s, 3H); 2,31 (s, 3H).

87. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[2-piridil-metil]-5-amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,4-oxadiazol

(I) képletben: A = 0; B = N; $Ar_1 = (CH_3)_2$–C_6H_3; R_3 = nincs; Ar_2 = 2-piridil; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; $W = N(CH_3)_2$.

A vegyület előállításánál a 86. példában leírt eljárást alkalmazzuk.

Oxálsavas sója, amely 2,5 molekula oxálsavat tartalmaz, 148 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,57 (d, 1H); 7,88 (t, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,14 (m, 2H); 4,84 (s, 2H); 4,0 (t, 2H); 3,48 (t, 2H); 2,9 (s, 6H); 2,43 (s, 3H); 2,3 (s, 3H).

88. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-5-amino-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

(I) képletben: A = 0; B = N; $Ar_1 = C_6H_5$; R_3 = nincs; Ar_2 = 3-piridil; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; W = $N(CH_3)_2$.

i) N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-5-amino-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

1,5 g 5-triklór-metil-3-fenil-1,2,4-oxadiazol [amelyet a Helv. Chem. Acta, *46*, 1067–1073 (1963) irodalmi helyen leírtak szerint állítunk elő), és 2,2 g N,N-dimetil-etán-diamin elegyét 65 órán keresztül 35 °C-on tartjuk. A feleslegben lévő amint vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. A vizes fázist 3×10 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. 1,32 g kívánt terméket kapunk olaj formájában.

ii) N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-5-amino-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

1 g i) lépésben előállított termék, 0,78 g 3-klór-metil-piridin, 25 ml metilén-klorid és 20 ml 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét 16 órán keresztül keverjük.

A szerves fázist ekkor elválasztjuk, a vizes fázist 1 térfogatrész metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként először dietil-étert, majd metilén-kloridot, végül metilén-klorid és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,8 g kívánt terméket kapunk.

A dioxalát [2(COOH)$_2$], amelyet acetonos oldatból állítunk elő és amely 0,5 H_2O-val kristályosodik, 125 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,65 (s, 1H); 8,56 (m, 1H); 7,9 (m, 3H); 7,5 (m, 4H); 4,80 (s, 2H); 3,93 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 2,86 (s, 6H).

89. példa

A 2. példa szerint előállított vegyület N-oxidja

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_3$–C_6H_2; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; $Z_1 = (CH_2)_2$; $Z_2 = CH_2$; W = $N(O)(CH_3)_2$.

0,5 g 2. példa szerint előállított vegyületet hozzá-

adunk 0,56 g 2-fenil-szulfonil-3-fenil-oxaziridin [amelyet az Org. Synth., *66*, 203–210 (1987) szerint állítunk elő], 5 ml kloroformmal készített oldatához. Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten inert atmoszférában keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként először metilén-klorid/metanol 95:5, majd 90:10 térfogatarányú elegyét, végül metilén-klorid/metanol/25 tömeg%-os vizes ammónium-hidroxid 80:15:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,35 g N-oxidot kapunk, amely 2 molekula vízzel kristályosodik, és így 115 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,56 (d, 1H); 8,55 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,59 (s, 1H); 4,79 (s, 2H); 3,97 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 3,05 (s, 6H); 2,87 (m, 1H); 2,7 (m, 2H); 1,21 (d, 6H); 1,07 (d, 12H).

90. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-5-bróm-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-[CH(CH$_3$)$_2$ C$_6$H$_2$; R_3 = Br; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = (CH$_2$)$_2$; Z_2 = CH$_2$; W = N(CH$_3$)$_2$.

2,3 g 2. példa szerint előállított vegyületet 100 ml 0,05 n vizes hidrogén-bromid-oldatban feloldunk, lassan hozzáadunk 0,8 g brómot és az elegyet 30 percig visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilén-klorid/metanol 95:5 térfogatarányú elegyében feloldjuk, szilikagélen átszűrjük, majd bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot etanolos oldatból dietil-éter hozzáadásával kristályosítjuk. 1,2 g terméket kapunk, amely a kívánt vegyület dibrómhidrát monohidrátja, és amely 230 °C-nál szublimál.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,84 (m, 2H); 8,30 (m, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,05 (s, 2H); 4,91 (s, 2H); 3,94 (t, 2H); 3,47 (t, 2H); 2,86 (s, 6H); 2,52 (m, 3H); 1,24 (d, 6H); 1,13 (d, 6H); 1,01 (d, 6H).

91. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-5-klór-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-[CH(CH$_3$)$_2$ C$_6$H$_2$; R_3 = Cl; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = (CH$_2$)$_2$; Z_2 = CH$_2$; W = N(CH$_3$)$_2$.

2,3 g 2. példa szerint előállított vegyületet 80 ml víz és 10 ml 1 n vizes sósavoldat elegyében feloldunk, és az oldathoz 0,36 g klórgázt adunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékhoz mintegy 20 ml 2 n jeges vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk lúgos pH elérésig. A vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként metilén-klorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk.

A termék acetonos oldatából dioxalátot állítunk elő, amelynek olvadáspontja 178 °C.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ = 8,54 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,06 (s, 2H); 4,71 (s, 2H); 3,82 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 2,76 (s, 6H); 2,61 (m, 3H); 1,24 (d, 6H); 1,13 (d, 6H); 1,04 (d, 6H).

92. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(4-karboxi-2,6-dimetil-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = (COOH)–2,6-4(CH$_3$)$_2$ C$_6$H$_2$; R_3 = Cl; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = (CH$_2$)$_2$; Z_2 = CH$_2$; W = N(CH$_3$)$_2$.

1,6 g 61. példában előállított vegyület 50 ml metanollal készített oldatát 2,13 g kálium-hidroxid 50 ml vízzel készített oldatával együtt 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegy hőmérsékletét 15 °C-ra lehűtjük és azt 2 n vizes sósavoldat hozzáadásával semlegesítjük. A metanolt ezután vákuumban ledesztilláljuk. A vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk és így 1,4 g kívánt vegyületet kapunk, amely 0,5 H_2O-val kristályosodik és 125 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-bázis: δ = 8,53 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,60 (s, 2H); 7,35 (m, 1H); 6,60 (s, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,47 (t, 2H); 2,15 (s, 6H); 2,10 (s, 6H).

93. példa

N-metil-N-[N'-(3-piridil-metil)-N'-[4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-2-tiazolil]-2-amino-etil]-acetamid

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-[CH(CH$_3$)$_2$ C$_6$H$_2$; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = (CH$_2$)$_2$; Z_2 = CH$_2$; W = NCH$_3$COCH$_3$.

0,35 g 66. példában előállított vegyület és 0,2 ml dietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatához 10 °C-on hozzáadunk 0,06 g acetil-kloridot. Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd 20 ml vizet adunk hozzá és a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázisból 0,32 g kívánt terméket vonunk ki, olaj formájában. A termék difoszfátját izopropanolos oldatból állítjuk elő, ez 1,5 H_2O-val kristályosodik és 165 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-bázis: δ = 8,5 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7 (s, 2H); 6,55 (m, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 3–2,65 (m, 6H); 1,90 (s, 3H); 1,22 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).

94. példa

N-metil-N-[N'-(3-piridil-metil)-N'-[(2,4,6-triizopropil-4-fenil)-2-tiazolil]-2-amino-etil]-metán-szulfonamid

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-[CH(CH$_3$)$_2$ C$_6$H$_2$; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = (CH$_2$)$_2$; Z_2 = CH$_2$; W = NCH$_3$SO$_2$CH$_3$.

A 93. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy acetil-klorid helyett metán-szulfonil-kloridot használunk.

A vegyület 1/3 molekula vízzel kristályosodik és így 120 °C-on olvad.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-bázis: δ = 8,55 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,28 (s, 1H); 4,78 (s, 2H); 3,69 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,86 (s, 3H); 2,80 (m, 3H); 2,76 (s, 3H); 1,26 (d, 6H); 1,14 (d, 12H).

95. példa

N-metil-N'-metil-N'-[N''-(3-piridil-metil)-N''-[4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-2-tiazolil]-2-amino-etil]-tiokarbamid

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_2C_6H_2$; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = $NCH_3CSNHCH_3$.

0,5 g 66. példa szerint előállított vegyület 5 ml diklór-metánnal készített oldatához hozzáadunk 0,08 g metil-izotiocianátot. Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékhoz 10 ml izopropil-étert adunk, a képződő csapadékot elválasztjuk, majd etil-acetátból átkristályosítjuk. 0,26 g kívánt terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 160 °C.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-bázis: δ = 8,63 (m, 2H); 7,90 (s, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,04 (s, 2H); 6,35 (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 3,55 (s, 4H); 3,26 (s, 3H); 2,90 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,22 (d, 6H); 1,11 (d, 12H).

96. példa

N-metil-N'-metil-N'-[N''-(3-piridil-metil)-N''-[4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-2-tiazolil]-2-amino-etil]-karbamid

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 2,4,6-$[CH(CH_3)_2]_2C_6H_2$; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = $NCH_3CONHCH_3$.

A 95. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy metil-izotiocianát helyett metil-izocianátot alkalmazunk. A vegyület olvadáspontja 135 °C.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-bázis: δ = 8,51 (m, 2H); 7,69 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,58 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 4,71 (s, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,34 (m, 2H); 2,72 (m, 3H); 2,69 (s, 3H); 2,15 (d, 3H); 1,18 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).

97. példa

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)-tiazol

(I) képletben: A = S; B = C; Ar_1 = 4-NH_2-2,6-$(CH_3)_2C_6H_2$; R_3 = H; Ar_2 = 3-piridil; Z_1 = $(CH_2)_2$; Z_2 = CH_2; W = $N(CH_3)_2$.

0,8 g 55. példa szerint előállított vegyület 5 ml etanollal és 2 ml 12 n vizes sósavoldattal készített elegyét 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószereket ezután lepároljuk, a maradékot 2 n jeges vizes nátrium-hidroxid hozzáadásával lúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a kapott olajat acetonban feloldjuk és hozzáadunk 0,3 g oxálsavból (dihidrát) készült oldatot. 0,6 g terméket kapunk, amely a kívánt vegyület dioxalátja. Op.: 157 °C.

RMN^{1}H(DMSOd_6)-só: δ-8,55 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,41 (m, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,29 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 3,86 (t, 2H); 3,37 (t, 2H); 2,81 (s, 6H); 1,96 (s, 6H).

6. táblázat

Példaszám	δ (ppm)
3 só	DMSOd_6: 8,6 (s, 1H); 8,55 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,55–7,36 (m, 3H); 4,74 (s, 2H); 3,98 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,84 (s, 6H).
4 só	DMSOd_6: 8,6 (s, 1H); 8,52 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 6,92 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,62 (s, 6H).
5 só	DMSOd_6: 8,63 (m, 2H); 7,8–7,4 (m, 6H); 7,31 (s, 1H); 4,69 (s, 2H); 3,86 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,83 (s, 6H).
6 só	DMSOd_6: 8,5 (m, 2H); 7,8 (m, 3H); 7,3 (m, 5H); 4,7 (s, 2H); 4 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,9 (s, 6H).
7 só	DMSOd_6: 8,54 (m, 2H); 7,82–7,58 (m, 5H); 7,43 (m, 1H); 6,94 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,93 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,82 (s, 6H).
8 só	DMSOd_6: 8,53 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,41 (m, 3H); 4,67 (s, 2H); 3,91 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,84 (s, 6H); 2,36 (s, 3H).
9 só	DMSOd_6: 8,59 (m, 1H); 8,52 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,22 (m, 2H); 4,67 (s, 2H); 3,89 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,84 (s, 6H); 2,35 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).
10 amin	DMSOd_6: 8,6 (m, 2H); 7,83 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,28 (t, 1H); 6,67 (d, 2H); 6,48 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,68 (s, 6H); 3,48 (t, 2H); 2,49 (m, 2H); 2,16 (s, 6H).
11 só	DMSOd_6: 8,5 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,85 (s, 2H); 6,6 (s, 1H); 4,7 (s, 2H); 3,9 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 2,7 (s, 6H); 2,2 (s, 3H); 2 (s, 6H).
12 amin	DMSOd_6: 8,6 (s, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,96 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,25–7,1 (m, 3H); 4,72 (s, 2H); 3,55 (m, 2H); 2,9–2,7 (m, 4H); 2,48 (m, 2H); 2,17 (s, 6H); 1,95 (m, 2H).

Példaszám	δ (ppm)
13 só	$DMSOd_6$: 8,56 (s, 1H); 8,51 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,05 (m, 3H); 4,67 (s, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 2,77 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).
14 amin	$DMSOd_6$: 8,55 (s, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,71 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,48 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,15 (s, 6H); 2,03 (s, 6H).
15 só	$DMSOd_6$: 8,56 (s, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,51 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,63 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,34 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).
16 só	$DMSOd_6$: 8,63 (s, 1H); 8,50 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,57 (s, 2H); 6,46 (s, 1H); 6,26 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,68 (s, 6H); 3,63 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 2,40 (s, 6H).
17 só	$DMSOd_6$: 8,95 (s, 1H); 8,90 (m, 1H); 8,55 (m, 1H); 8,05 (m, 1H); 6,88 (s, 2H); 6,77 (s, 1H); 5,07 (s, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,72 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,15 (m, 2H); 2,02 (s, 6H).
18 só	$DMSOd_6$: 8,9 (m, 2H); 8,6 (m, 1H); 8,1 (m, 1H); 6,9 (s, 2H); 6,7 (s, 1H); 5,45 (q, 1H); 3,9 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 2,8 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 2,0 (s, 6H); 1,8 (d, 3H).
19 só	$DMSOd_6$: 9 (m, 2H); 8,1 (m, 2H); 6,9 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 5,6 (m, 1H); 4,1 (t, 2H); 3,5 (m, 2H); 2,9 (s, 6H); 2,3 (s, 3H); 2 (s, 6H); 1,9 (d, 3H).
20 só	$DMSOd_6$: 8,57 (s, 1H); 8,44 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 6,84 (s, 2H); 6,61 (s, 4H); 6,49 (s, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,36 (q, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,47 (m, 1H); 2,29 (s, 6H); 2,22 (s, 3H); 1,99 (s, 6H); 1,20 (d, 3H).
21 só	$DMSOd_6$: 9,03 (s, 1H); 8,90 (m, 1H); 8,81 (m, 1H); 8,63 (m, 1H); 8,42 (m, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,85 (m, 2H); 6,84 (s, 2H); 6,77 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,91 (s, 6H).
22 só	$DMSOd_6$: 9 (m, 4H); 8,6 (m, 2H); 8,3 (m, 2H); 6,9 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 5,2 (s, 4H); 2,3 (s, 3H); 2,06 (s, 6H).
23 só	$DMSOd_6$: 9,30 (s, 1H); 8,67 (m, 2H); 8,47 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 5,01 (s, 2H); 4,35 (t, 2H); 3,61 (t, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,99 (s, 6H).
24 só	$DMSOd_6$: 8,55 (s, 1H); 8,46 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,65 (s, 2H); 6,63 (s, 3H); 6,5 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,51 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,43 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H).
25 só	$DMSOd_6$: 8,55 (s, 1H); 8,46 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 6,6 (s, 2H); 6,37 (s, 1H); 4,7 (s, 2H); 3,6 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,3 (s, 6H); 2,2 (s, 3H); 2,15 (s, 6H); 1,92 (s, 6H).
26 amin	$DMSOd_6$: 8,54 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,49 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,49 (t, 2H); 2,6 (m, 2H); 2,43 (q, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 0,9 (t, 6H).
27 só	$DMSOd_6$: 9 (s, 1H); 8,88 (m, 1H); 8,67 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 6,88 (s, 2H); 6,78 (s, 1H); 5,55 (q, 1H); 3,64 (t, 2H); 3,09 (t, 2H); 2,70 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); 2,02 (s, 6H); 1,83 (d, 3H).
28 amin	$DMSOd_6$: 8,52 (s, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,87 (s, 3H); 6,52 (s, 1H); 5,40 (q, 1H); 3,98 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 1,62 (d, 3H).

Példaszám	δ (ppm)
29 só	$DMSOd_6$: 8,53 (m, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,61 (s, 3H); 6,50 (s, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,50 (t, 2H); 2,37 (m, 6H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,79 (m, 2H).
30 só	$DMSOd_6$: 8,9 (m, 2H); 8,64 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 6,86 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,46 (q, 1H); 3,99 (t, 2H); 3,35 (m, 4H); 3,12 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 2 (s, 6H); 1,83 (d, 3H).
31 só	$DMSOd_6$: 9,00 (s, 1H); 8,89 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,5–7,3 (m, 5H); 4,98 (s, 2H); 4 (t, 2H); 3,43 (m, 2H); 2,81 (s, 6H); 2,74 (t, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,25 (m, 6H); 0,82 (t, 3H).
32 amin	$CDCl_3$: 8,70 (m, 2H); 8,55 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 6,9 (s, 2H); 6,25 (s, 1H); 5,35 (q, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,1 (s, 6H); 1,6 (d, 6H).
33 só	$DMSOd_6$: 8,55 (s, 1H); 8,5 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,61 (s, 3H); 6,5 (s, 1H); 5,31 (m, 1H); 3,5 (m, 6H); 2,52 (m, 1H); 2,4 (m, 5H); 2,21 (s, 3H); 2,05 (s, 6H); 1,65 (m, 3H).
34 só	$DMSOd_6$: 8,85 (m, 2H); 8,50 (m, 1H); 8,01 (m, 1H); 6,86 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 5,35 (m, 1H); 4,01 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,47 (m, 2H); 3,04 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,15–1,7 (m, 13H); 1,15 (m, 3H).
35 só	$DMSOd_6$: 8,9 (m, 2H); 8,6 (m, 1H); 8,07 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 5,48 (q, 1H); 4 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,00 (s, 6H); 1,81 (d, 3H); 1,70 (m, 6H).
36 só	$DMSOd_6$: 8,96 (s, 1H); 8,89 (m, 1H); 8,57 (m, 1H); 8,10 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,12 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,33 (m, 12H).
37 só	$DMSOd_6$: 8,95 (s, 1H); 8,89 (m, 1H); 8,62 (m, 1H); 8,10 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 5,39 (m, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,82 (m, 3H); 1,33 (m, 3H); 1,26 (m, 9H).
38 só	$DMSOd_6$: 8,64 (s, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,66 (s, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 6,59 (s, 2H); 4,73 (s, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,38 (s, 6H); 1,3 (s, 18H).
39 amin	$CDCl_3$: 8,62 (m, 1H); 8,53 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,65 (s, 2H); 7,25 (m, 1H); 6,54 (s, 1H); 5,24 (s, 1H); 4,79 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 2,59 (t, 2H); 2,28 (s, 6H); 1,46 (s, 18H).
40 só	$DMSOd_6$: 9,00 (s, 1H); 8,95 (m, 1H); 8,64 (m, 1H); 8,13 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 6,74 (s, 1H); 5,35 (m, 1H); 3,94 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,08 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,81 (m, 3H); 1,54 (m, 4H); 1,21 (m, 4H); 0,8 (t, 6H).
41 amin	$DMSOd_6$: 8,56 (s, 1H); 8,46 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 6,99 (s, 2H); 6,50 (s, 1H); 5,40 (m, 1H); 3,41 (m, 2H); 2,88 (m, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,5–2,3 (m, 2H); 2,10 (s, 6H); 1,65 (d, 3H); 1,21 (m, 6H); 1,05 (m, 12H).
42 amin	$DMSOd_6$: 8,43 (m, 2H); 7,64 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,49 (s, 1H); 3,64 (t, 2H); 3,49 (t, 2H); 2,99 (m, 2H); 2,88 (m, 1H); 2,73 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 2,22 (s, 6H); 1,22 (d, 6H); 1,09 (d, 12H).
43 só	$DMSOd_6$: 8,50 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7 (s, 2H); 6,55 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,5 (t, 2H); 3,05 (t, 2H); 2,95 (m, 3H); 2,75 (s, 6H); 2,05 (m, 2H); 1,2 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).

Példaszám	δ (ppm)
44 amin	$DMSOd_6$: 8,55 (s, 1H); 8,45 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,00 (s, 2H); 6,54 (s, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,6 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,77 (m, 1H); 2,7 (m, 2H); 2,5 (m, 4H); 1,65 (m, 4H); 1,20 (d, 6H); 1,06 (d, 12H).
45 só	$DMSOd_6$: 8,55 (m, 2H); 7,71 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,15 (m, 4H); 2,87 (m, 1H); 2,68 (m, 2H); 1,65 (m, 4H); 1,47 (m, 2H); 1,20 (d, 6H); 1,08 (d, 12H).
46 só	$DMSOd_6$: 8,44 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,15 (m, 2H); 7,01 (s, 2H); 6,70 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 5,06 (s, 2H); 2,91 (s, 6H); 2,8 (m, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,07 (d, 12H).
47 só	$DMSOd_6$: 8,55 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,25 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,82 (m, 3H); 2,33 (t, 2H); 2,25 (s, 6H); 1,70 (m, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,24 (d, 6H); 1,16 (d, 12H).
48 só	$DMSOd_6$: 8,52 (m, 2H); 7,71 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 4,85 (s, 2H); 3,86 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,84 (s, 6H); 1,92–1,37 (m, 1H).
49 só	$DMSOd_6$: 8,63 (s, 1H); 8,5 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,1 (s, 2H); 4,73 (s, 2H); 4 (m, 2H); 3,83 (s, 6H); 3,68 (s, 3H); 3,43 (m, 2H); 2,89 (s, 6H).
50 só	$DMSOd_6$: 8,58 (s, 1H); 8,5 (m, 1H); 7,7 (m, 2H); 7,5 (m, 3H); 4,68 (s, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,26 (t, 2H); 2,73 (s, 6H); 2,1 (s, 3H).
51 só	$DMSOd_6$: 8,5 (m, 2H); 7,7 (d, 1H); 7,4 (m, 1H); 7 (m, 3H); 4,7 (s, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,8 (s, 6H); 2,5 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 1,1 (d, 6H).
52 bázis	$DMSOd_6$: 8,61 (m, 1H); 8,48 (m, 1H); 7,76 (m, 3H); 7,36 (m, 1H); 7,20 (m, 2H); 7,07 (s, 1H); 4,77 (s, 2H); 3,60 (t, 2H); 2,53 (t, 2H); 2,15 (s, 6H); 1,78 (m, 6H).
53 só	$DMSOd_6$: 8,35 (m, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 6,86 (s, 2H); 6,62 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,73 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,01 (s, 6H).
54 só	$DMSOd_6$: 8,57 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,91 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,77 (s, 6H); 2,50 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).
55 só	$DMSOd_6$: 8,55 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,15 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,87 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,02 (s, 6H); 2,01 (s, 3H).
56 só	$DMSOd_6$: 8,53 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,57 (s, 2H); 7,40 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,88 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,13 (s, 6H).
57 só	$DMSOd_6$: 8,53 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); 7,59 (s, 2H); 7,44 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,8 (m, 0,5H); 3,37 (m, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,13 (s, 6H); 1,05 (d, 3H).
58 só	$DMSOd_6$: 8,53 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,12 (m, 3H); 6,66 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,36 (t, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,09 (s, 6H).
59 só	$DMSOd_6$: 8,55 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,27 (m, 6H); 6,40 (s, 1H); 4,84 (s, 2H); 3,83 (m, 4H); 2,75 (s, 2H); 2,57 (s, 6H).
60 só	$DMSOd_6$: 8,86 (m, 2H); 8,50 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,20 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 2,87 (s, 6H); 1,36 (s, 18H); 1,23 (d, 6H).
61 só	$DMSOd_6$: 8,55 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); 7,68 (s, 2H); 7,40 (m, 1H); 6,76 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,86 (m, 5H); 3,40 (m, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,16 (s, 6H).
62 só	$DMSOd_6$: 8,63–7,12 (m, 9H); 6,95 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,99 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,43 (t, 2H); 2,87 (d, 6H).

Példaszám	δ (ppm)
63 só	$DMSOd_6$: 8,64–7,49 (m, 11H); 7,44 (s, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,05 (t, 2H); 3,47 (t, 2H); 2,91 (s, 6H).
69 só	$DMSOd_6$: 8,66 (s, 1H); 8,63 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,63 (m, 1H); 6,67 (s, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,8 (s, 2H); 3,86 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,03 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 1,81 (m, 2H).
70 só	$DMSOd_6$: 8,54 (m, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,66 (s, 2H); 6,53 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 3,61 (t, 2H); 3,07 (m, 4H); 2,68 (m, 9H); 2,23 (s, 3H); 2,02 (s, 6H).
71 amin	$CDCl_3$: 8,90 (m, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,65–7,8 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 6,89 (s, 2H); 6,27 (s, 1H); 4,99 (s, 2H); 3,59 (t, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,26 (s, 6H); 2,17 (s, 6H).
72 só	$DMSOd_6$: 7,9 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,0 (s, 2H); 5,55 (s, 1H); 4,8 (s, 2H); 4,1 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,66 (s, 6H); 2,65 (m, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).
73 amin	$DMSOd_6$: 7,56 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,38 (s, 2H); 7,18 (t, 1H); 7,01 (t, 1H); 6,89 (s, 2H); 6,47 (s, 1H); 4,80 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,13 (s, 12H).
74 só	$DMSOd_6$: 8,85 (m, 2H); 8,45 (m, 1H); 8,02 (m, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 4,99 (s, 2H); 3,78 (t, 2H); 2,87 (m, 3H); 2,60 (m, 4H); 1,15 (m, 21H).
75 só	$DMSOd_6$: 8,55 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,37 (m, 2H); 6,85 (s, 2H); 6,50 (s, 1H); 4,67 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,7 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,01 (s, 6H); 1,03 (d, 6H).
76 bázis	$DMSOd_6$: 8,61 (d, 1H); 8,50 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,0 (s, 2H); 6,58 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,36 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 1,20 (d, 6H); 1,05 (d, 12H).
77 bázis	$DMSOd_6$: 8,48 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,0 (s, 2H); 6,53 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,59 (m, 4H); 3,23 (s, 3H); 2,80 (m, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,06 (d, 12H).
83 só	$DMSOd_6$: 8,55 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 6,90 (s, 2H); 4,78 (s, 2H); 3,94 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 2,77 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,03 (s, 6H).
84 só	$DMSOd_6$: 8,63 (s, 1H); 8,54 (m, 1H); 8,12 (m, 2H); 7,80 (m, 1H); 7,40 (m, 4H); 4,78 (s, 2H); 4,05 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 2,85 (s, 6H).
85 só	$DMSOd_6$: 8,8 (m, 2H); 8,37 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 6,85 (s, 2H); 4,96 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,6 (m, 4H); 2,2 (s, 3H); 2 (s, 6H).

A már említett in vitro vizsgálattal megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek gyógyhatását. PAF-acéter által kiváltott, nyulaknál tapasztalható vérlemezke-aggregáció gátlást vizsgáltunk a Thrombosis Research, *41*, 211–226 (1986) irodalmi helyen ismertetett eljárással. A vizsgálatban a gátló hatást IC_{50} értékben fejezzük ki (ez az a koncentráció, amely a közegbe 4×10^{-10} mól koncentrációval bevitt PAF által kiváltott aggregációt 50%-ban gátolja. A kapott eredményeket az alábbi táblázatban tüntetjük fel:

7. táblázat

Példaszám	IC_{50} értékek
2–3–4–8–9–10–13–14–15–16–17–20–25–26–27–34–35–41–42–43–44–45–47–48–51–56–58–59–90–91	IC_{50}<10 nM
1–5–7–11–12–18–23–28–30–31–36–39–40–60–61	IC_{50} 10 és 100 nM közötti
6–19–21–22–24–29–32–33–37–38–46–52–54–55–57–62–63	IC_{50} 100 nM és 1000 nM közötti
49	IC_{50}<2000 nM

A táblázatból látható, hogy a legtöbb vegyület IC_{50} értéke <1000 nM.

Ezek szerint az (I) általános képletű vegyületek kiváló PAF-acéter antagonista tulajdonságokkal rendelkeznek.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás PAF-acéter antagonista hatású (I) általános képletű vegyületek – ahol

A jelentése oxigénatom vagy kénatom;

B jelentése szénatom vagy nitrogénatom;

Z_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilén- vagy feniléncsoport;

Z_2 jelentése 1–4 szénatomos alkiléncsoport;

W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

R_2 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport,

egy $-CONQ_1Q_2$ vagy $-CSNQ_1Q_2$ általános képletű csoport, amelyekben

Q_1 és Q_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R_2 jelenthet még egy $-SO_2Q_3$ vagy $-COQ_3$ általános képletű csoportot, amelyekben

Q_3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy $-COOQ_4$ általános képletű csoportot, ahol

Q_4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R_1 és R_2 együttesen a közbezárt nitrogénatommal együtt egy telített heterociklusos gyűrűt, nevezetesen morfolin, pirrolidin, piperidin, piperazin vagy 4-(1–3 szénatomos alkil)-piperazin-gyűrűt alkot, vagy

W jelentheti még az $-NR_1R_2$ aminok N-oxidjait vagy

W jelenthet továbbá 1–4 szénatomos alkoxi- vagy 1–4 szénatomos alkiltio-csoportot, $-CONQ_1Q_2$ általános képletű csoportot, piridil-, imidazolilcsoportot vagy egy $-COOQ_5$ általános képletű csoportot, ahol Q_5 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R_3 nincs jelen, amikor B nitrogénatomot jelent, és amikor B szénatomot jelent, akkor jelentése hidrogénatom, 1–8 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom;

Ar_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens jelentése egy vagy több halogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, hidroxilcsoport, karboxilcsoport vagy $-COOQ_6$ általános képletű csoport, ahol Q_6 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy a szubsztituens jelentése karbamoilcsoport, cianocsoport, ciklohexil-, amino-, acetamido-, nitro-, trifluor-metil-csoport, vagy

Ar_1 jelentése aromás heterociklusos csoport, nevezetesen adott esetben 1–3 szénatomos alkilcsoporttal diszubsztituált tienil- vagy adott esetben 1–3 szénatomos alkilcsoporttal N-szubsztituált indolilcsoport, vagy

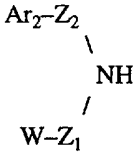
Ar_1 jelentése naftil-, benzil- vagy ciklohexilcsoport, vagy

Ar_1 és R_3 együttesen egy (1) általános képletű csoportot alkot, amelyben a fenilcsoport szénatomja a heterociklus 4-es helyzetéhez kapcsolódik, és amelyben q értéke 2 és 4 közötti egész szám,

Ar_2 jelentése kinolil-, 1–3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált indolil- vagy piridilcsoport –,

és savval vagy bázissal alkotott sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) R^3 helyén halogénatomtól eltérő vegyületek előállítására egy $H_2N–Z_1W$ vagy $H_2NZ_2–Ar_2$ általános képletű primer amint, ahol a szubsztituensek jelentése az (I) képletnél megadott, vagy egy (IV) általános képletű



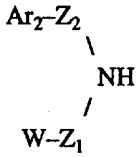
szekunder amint és egy (V) általános képletű heterociklusos vegyületet – ahol X jelentése halogénatom vagy szulfonátcsoport – reagáltatunk, majd amikor primer amint reagáltattunk, akkor a kapott szekunder amint egy $W–Z_1–Y$, illetve $Ar_2–Z_2–Y$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – ahol Y jelentése halogénatom vagy szulfonátcsoport és A, B, R_3, Ar_1, Z_2, Ar_2, Z_1 és W jelentése a tárgyi kör szerinti, az R_3 = halogénatom jelentés kivételével, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol A jelentése kénatom és B jelentése szénatom, R^3 jelentése halogénatomtól eltérő;

egy (VI) általános képletű tiokarbamidot, ahol Ar_2, Z_2, W, Z_1 jelentése a tárgyi kör szerinti, és egy (VII) általános képletű ketont – ahol Ar_1, X és R_3 jelentése a fenti, az R_3 = halogénatom jelentés kivételével, kondenzálunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol A jelentése kénatom és B jelentése szénatom, és R^3 jelentése halogénatomtól eltérő;

egy (IV) általános képletű amint



egy (VIII) általános képletű alfa-tiocianáto-ketonnal reagáltatunk, a képletekben Ar_1, Ar_2, Z_1, Z_2, R_3 és W jelentése a fenti, az R_3 = halogénatom jelentése kivételével, vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, amelyben R_2 jelentése $-CONQ_1Q_2$, $-CSNQ_1Q_2$, $-SO_2Q_3$ vagy $-COQ_3$ általános képletű csoport, ahol Q_1, Q_2 és Q_3 jelentése a tárgyi kör szerinti;

egy R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet egy, a jelen eljárásban meghatározott R_2 csoport reakcióképes származékával reagáltatunk, vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_3 jelentése halogénatom;

egy R_3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet halogénezünk, vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ar_1 jelentése aminocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

egy Ar_1 helyén acetamidocsoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk, vagy

g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ar_1 jelentése karboxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

egy Ar_1 helyén $COOQ_6$ általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk, vagy

h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol W jelentése az NR_1R_2 általános képletű csoport N-oxidja;

egy W jelentésében NR_1R_2 általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet oxidálunk, és

kívánt esetben egy bármely fenti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületből sót képzünk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol B jelentése szénatom, és sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol B jelentése szénatom és A jelentése kénatom, és sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol B jelentése szénatom, A jelentése kénatom, Ar_1 jelentése fenilcsoport, amely legalább ortohelyzetben szubsztituálva van, és sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol B jelentése szénatom, A jelentése kénatom, Ar_1 jelentése ortohelyzetben szubsztituenst nem tartalmazó fenilcsoport és R_3 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, és sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savval vagy bázissal alkotott sóik előállítására, ahol

A jelentése kénatom;

B jelentése szénatom;

Z_1 jelentése 1–4 szénatomos alkiléncsoport vagy feniléncsoport;

Z_2 jelentése 1–3 szénatomos alkiléncsoport;

W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és R_2 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy R_1 és R_2 együttesen a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy telített heterociklusos csoportot alkot, amely lehet morfolin, pirrolidin, piperidin, piperazin vagy 4-(1–3 szénatomos alkil)-piperazin, vagy W jelentése piridil- vagy imidazolilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport;

Ar_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens jelentése egy vagy több halogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoport, nitro-, trifluormetil- vagy hidroxilcsoport, vagy Ar_1 és R_3 együttesen egy (1) általános képletű csoportot alkot, ahol q értéke 2 és 4 közötti egész szám, és amelyben a fenilcsoport szénatomja a heterociklusos csoport 4-helyzetéhez kapcsolódik, és

Ar_2 jelentése kinolil-, 1–3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált indolil- vagy piridilcsoport.

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan vegyületek előállítására, ahol Ar_2 jelentése piridilcsoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

8. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan vegyületek és sóik előállítására, ahol Ar_2 jelentése 2- vagy 3-piridilcsoport, Z_1 jelentése 2–4 szénatomos alkiléncsoport, és W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése a 6. igénypont szerinti, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

9. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol W jelentése 1–2 szénatomos alkoxi- vagy alkiltiocsoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

10. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol W jelentése aminocsoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

11. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol Z_1 jelentése 2–3 szénatomos alkiléncsoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás a következő vegyületek

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol;
N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-tiazol;
N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-tiazol;
N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-oxazol;
N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-5-klór-tiazol;
N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-5-bróm-tiazol

és sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

13. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy vagy több az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját – ahol A, B, Z_1, Z_2, Ar_2, W, Ar_1 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyszerészeti vivőanyagokkal összekeverjük és a keveréket gyógyszerkészítménnyé kiszereljük.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a keveréket PAF-acéter felesleggel kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 28.)

15. Eljárás PAF-acéter antagonista hatású (I) általános képletű vegyületek – ahol

A jelentése kénatom;

B jelentése szénatom;

Z_1 jelentése 1–4 szénatomos alkiléncsoport vagy feniléncsoport;

Z_2 jelentése 1–3 szénatomos alkiléncsoport;

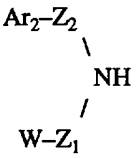
W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és R_2 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy R_1 és R_2 együttesen a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy telített heterociklusos csoportot alkot, amely lehet morfolin, pirrolidin, piperidin, piperazin vagy 4-(1–3 szénatomos alkil)-piperazin, vagy W jelentése piridil- vagy imidazolilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport;

Ar_1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens jelentése egy vagy több halogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, nitro-, trifluormetil- vagy hidroxilcsoport, vagy Ar_1 és R_3 együttesen egy (1) általános képletű csoportot alkot, ahol q értéke 2 és 4 közötti egész szám, és amelyben a fenilcsoport szénatomja a heterociklusos csoport 4-helyzetéhez kapcsolódik, és

Ar_2 jelentése kinolil-, 1–3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált indolil- vagy piridilcsoport, és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy

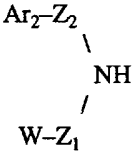
a) egy (IV) általános képletű



szekunder amint és egy (V) általános képletű heterociklusos vegyületet – ahol X jelentése halogénatom és A, B, R_3, Ar_1, Z_2, Ar_2, Z_1 és W jelentése a tárgyi kör szerinti –, reagáltatunk, vagy

b) egy (VI) általános képletű tiokarbamidot, ahol Ar_2, Z_2, W, Z_1 jelentése a tárgyi kör szerinti, és egy (VII) általános képletű halogén-ketont – ahol Ar_1, X és R_3 jelentése a fenti, kondenzálunk, vagy

c) egy (IV) általános képletű amint



egy (VIII) általános képletű alfa-tiocianáto-ketonnal reagáltatunk, a képletekben Ar_1, Ar_2, Z_1, Z_2, R_3 és W jelentése a fenti, és kívánt esetben egy bármely fenti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületből savaddíciós sót képzünk.

(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

16. A 15. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol Ar_1 jelentése fenilcsoport, amely legalább ortohelyzetben szubsztituálva van, és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

17. A 15. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol Ar_1 jelentése ortohelyzetben szubsztituenst nem tartalmazó fenilcsoport és R_3 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

18. A 15. igénypont szerinti eljárás olyan vegyületek előállítására, ahol Ar_2 jelentése piridilcsoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

19. A 15. igénypont szerinti eljárás olyan vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol Ar_2 jelentése 2- vagy 3-piridil-csoport, Z_1 jelentése 2–4 szénatomos alkiléncsoport, és W jelentése egy $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése a 15. igénypont szerinti, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

20. A 15–19. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savad-

díciós sóik előállítására, ahol W jelentése aminocsoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

21. A 15–20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol Z_1 jelentése 2–3 szénatomos alkiléncsoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

22. A 15. igénypont szerinti eljárás a következő vegyületek

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-triizopropil-fenil)-tiazol;

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-tiazol;

N-[N',N'-2-dimetil-amino-etil]-N-[3-piridil-metil]-2-amino-4-(2,4-diklór-fenil)-5-metil-tiazol;

és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

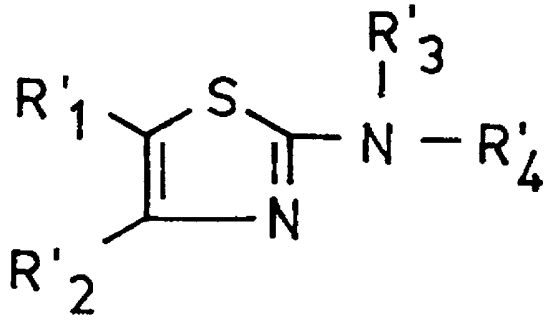
(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

23. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy vagy több a 15. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóját – ahol A, B, Z_1, Z_2, Ar_2, W, Ar_1 és R_3 jelentése a 15. igénypontban megadott – gyógyszerészeti vivőanyagokkal összekeverjük és a keveréket gyógyszerkészítménnyé kiszereljük.

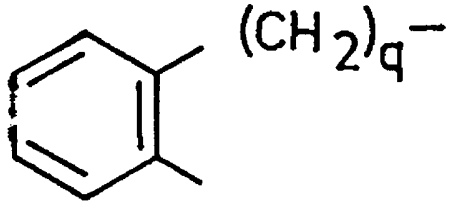
(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a keveréket PAF-acéter felesleggel kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

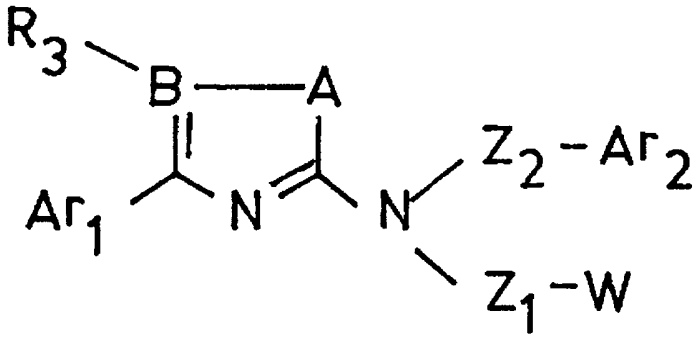
(Elsőbbsége: 1989. 12. 29.)



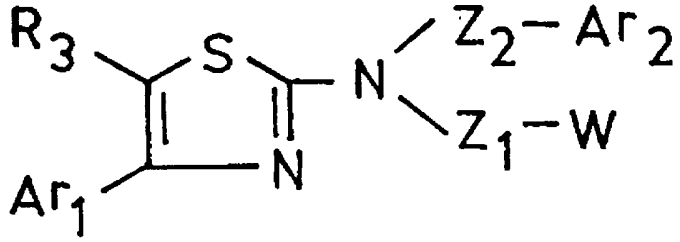
(A)



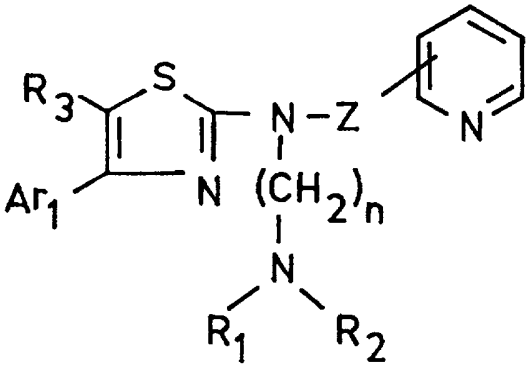
(1)



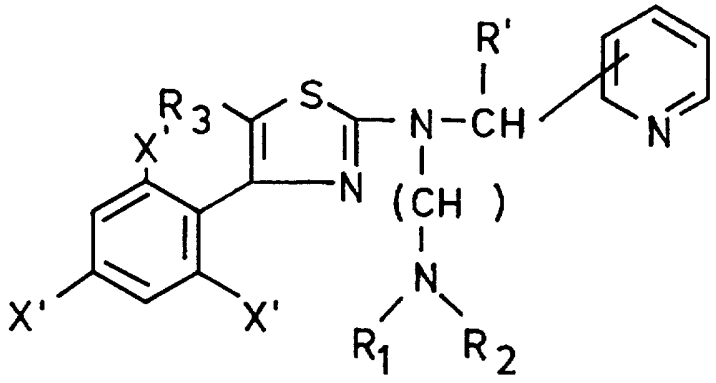
(I)



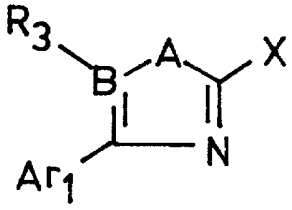
(I')



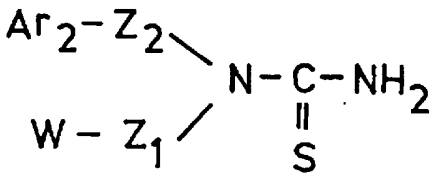
(II)



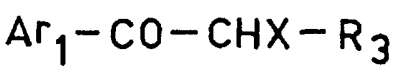
(III)



(V)



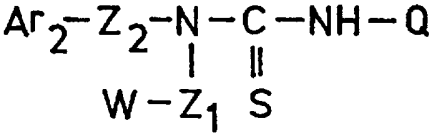
(VI)



(VII)

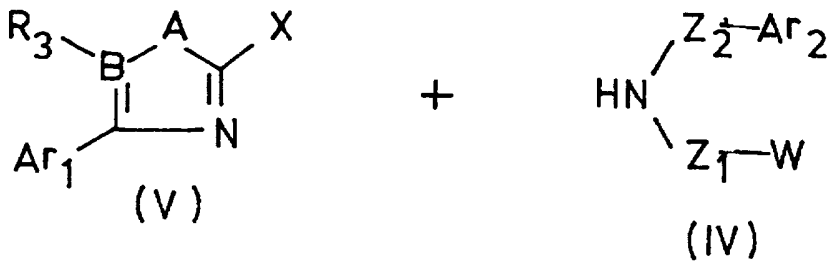


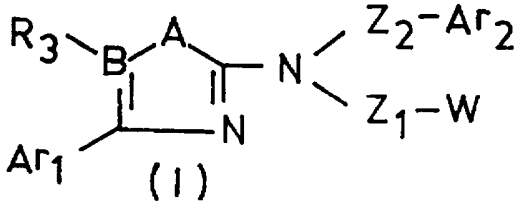
(VII')



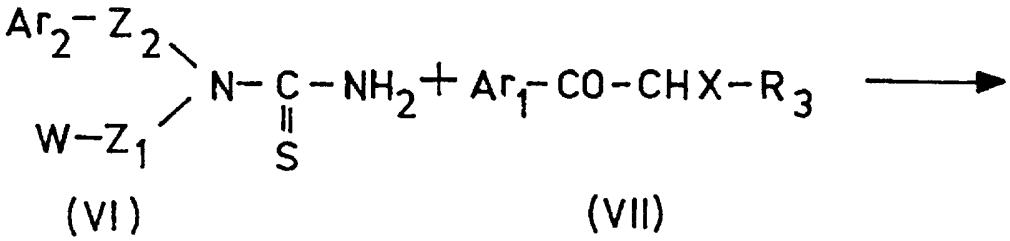
(IX)

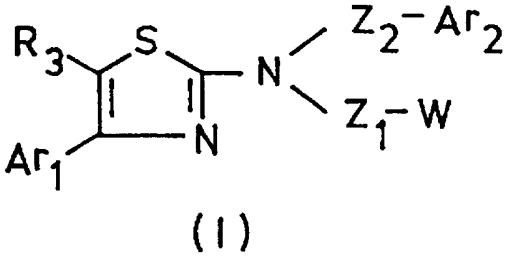
a) reakcióvázlat



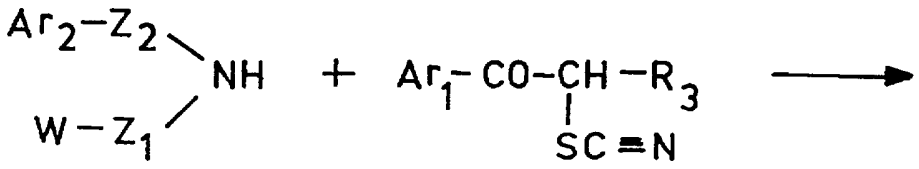


b) reakcióvázlat

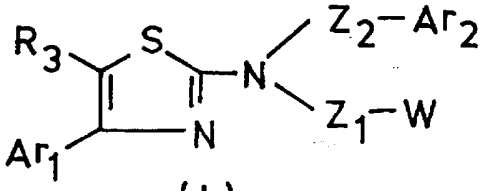




c) reakcióvázlat

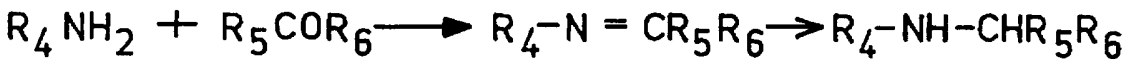


(IV) (VIII)



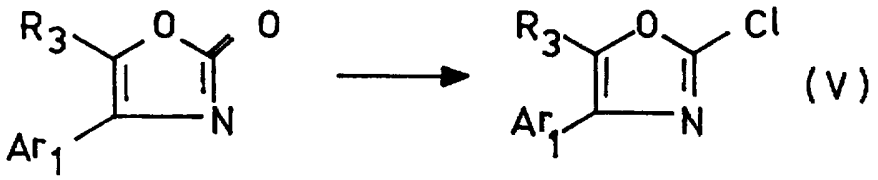
(I)

d) reakcióvázlat



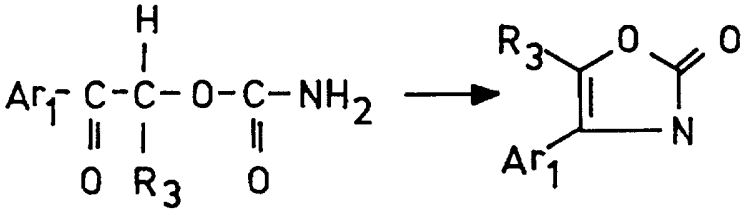
(IV b)

e) reakcióvázlat



(V)

f) reakcióvázlat



(X)