

1-helyzetben heteroazolil és heterociklusos csoporttal szubsztituált alkánszarmazékok és neuroprotektív szereként való felhasználásuk

ASTRA AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE, SE

A bejelentés napja: 1994.07.05.

Elsőbbsége: 1993.07.06. (9302332-3), SE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE94/00663

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/01979

A találmány a gyógyászatban hasznosítható, új ^{(2) általános} heterociklusos ^{képletű} vegyületekre, ezek előállítására szolgáló eljárásokra, és az új vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre ~~(és gyógyászati alkalmazásukra)~~ vonatkozik.

A találmány szerint a ^{gy}(2) általános képletű ~~vegyületeket~~ ~~(ahol)~~ bizonyos megszorításokkal

X oxigén- vagy kénatom;

Z oxigén-, kén- vagy szelénatom, illetve -NR₂- általános képletű vagy -C=N- képletű csoport;

R₁ egy vagy több hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, acil-, alkoxi-vagy trifluor-metil-csoport, illetve ^{gy}R₁ együttesen ~~az (a) általános képletű~~ gyűrűvel benzo-furán- vagy benzo-tiofén-gyűrűt képezhet;

R₂ egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkoxi-alkil-, hidroxil-alkil-, (acil-oxi)-alkil-, aralkil- vagy trifluor-metil-csoport; és

- A (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben
 W oxigén- vagy kénatom, illetve adott esetben alkil-
 csoporttal szubsztituált iminocsoport;
 R₃ hidrogénatom, alkil- vagy acilcsoport;
 R₄ alkil-, aralkil-, ciklopropil- vagy perfluor-alkil-
 -csoport, vagy R₃ és R₄ együttesen gyűrűt képez,
 és ekkor A (d) általános képletű csoport, amelyben
 n értéke 2, 3 vagy 4; és

R₅ és R₆ hidrogénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, ~~az~~
 egy keton és egy fémorganikus vegyület, azaz egy (5) és egy
 (6), egy (7) és egy (8), illetve egy (9) és egy R₄M vagy
 R₄SiMe₃ általános képletű vegyület reagáltatásával, és adott
 esetben a kapott termék további átalakításával vagy egy (9)
 általános képletű ketonból az alkének előállítására szolgáló
 eljárások valamelyikével állítják elő.

A vegyületek előállítására szolgáló eljárások

Szubsztituál

Zöldes csoport (2), (b), (c), (d)

37/RA/95

61.679

A

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrassy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

61.679/RAZ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1-helyzetben heteroazóliil és heterociklusos csoporttal szubsztituált alkánszármazékok és neuroprotektív szerekként való felhasználásuk

ASTRA AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE, SE

Feltalálók:

BOAR Bernard Robin,	LETCHWORTH, HERTS,	GB
CROSS Alan John,	WOODHAM, WOKING, SURREY,	GB
GRAY Duncan Alastair,	HYSSINGTON, CHURCHSTOKE, POWYS,	GB
GREEN Alfred Richard,	SOUTHMOOR, ABINGDON, OXON,	GB

A bejelentés napja: 1994.07.05.

Elsőbbsége: 1993.07.06. (9302332-3), SE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE94/00663

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/01979

A találmány a gyógyászatban hasznosítható, új heterociklusos vegyületekre, ezek előállítására szolgáló eljárásokra, az új vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és gyógyászati alkalmazásukra vonatkozik.

Az akut és krónikus neuropszichiátriai rendellenességek között több olyat találunk — ezek egy nagy csoportba sorolhatók —, amelyek biztos és klinikailag hatékony kezelése ma még nem megoldott. Az ebbe a csoportba tartozó, meglehetősen különböző eredetű rendellenességek közös jellemzője, hogy olyan folyamatok kezdetét jelentik, amelyek előbb vagy utóbb az idegsejtek elhalásához vagy diszfunkciójához vezetnek. A vaszkuláris agyi katasztrófák, az agyi isémia és sérülések, továbbá bizonyos neurodegeneratív betegségek, így az Alzheimer-kór vagy a Parkinson-kór a mindennapos gyakorlatban a leginkább előforduló kóros állapotok, amelyek valamilyen módon kapcsolatba hozhatók az agy és/vagy a gerincvelő elváltozásaival.

A neurodegeneratív rendellenességek kezelésével kapcsolatos, jelenleg is folyó kutatások felölelik az excitáns aminosav antagonisták, a lipidperoxidációt gátló vegyületek, a kálium-csatorna antagonisták, az arachidonsav-kaszád speciális folyamatait gátló hatóanyagok, a kappá-opioid agonisták, az adenzin agonisták és a PAF-antagonisták területét, de még sok más hatástani csoportot említhetnénk, és a vélemények nagyon is eltérőek a tekintetben, hogy a felsoroltak közül melyik csoportba tartoznak azok a hatóanyagok, amelyek relatív fontosságuk révén kiemelkednek a többi közül, és szerepük meghatározó jelentőségű lehet e betegségek kezelésében.

A. Treibs és munkatársai [Leibig's Ann. Chem. 602, 153-183 (1957) és 612, 242-264 (1958)] a pirrolvázás festékanyagok kémiájával foglalkozó cikksorozatukban számos (A) általános képletű — a képletben n értéke 1 vagy 2; és R különböző csoportokat jelenthet — 1,1-dipirrolil-alként leírtak. Egy, a fulvének és 1,3 dipoláris vegyületek reakcióját tárgyaló közleményből [Leibig's Ann. Chem., 1981, 491-501] ismert a (B) képletű vegyület, azonban semmiféle farmakológiai hatását e vegyületek bármelyikének nem közölték. Mindazonáltal e fenti vegyületekben a szubsztituensek olyanok, hogy kívül esnek a találmány oltalmi körén.

Az EP 293 220 számú szabadalmi iratban és a Journal of Heterocyclic Chemistry 27. kötetében [J. Heterocyclic Chem. 27, 1933-1940 (1990)] foglalkoznak a (C) általános képletű vegyületekkel — a képletben X jelentése oxigén- vagy kénatom —, és azt feltételezik, hogy ezek az 1,5-diaril-pirazolok gyulladáscsökkentő hatóanyagként hasznosíthatók. A biológiai aktivitáshoz szükséges az 1- és 5-helyzetű arilcsoport jelenléte, vagyis hatást csak az 1,5-diaril-származékoknak tulajdonítanak, ezek a vegyületek pedig szintén különböznek a találmány oltalmi körébe tartozóktól.

Az EP 351 194 számú szabadalmi iratban 5-lipoxigenáz inhibitoroként hozták nyilvánosságra a (D) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Q jelentése tiazolilcsoport; Ar^1 jelentése legfeljebb 10 szénatomos arilcsoport; Ar^2 jelentése 6-tagú arilcsoport, beleértve a piridilcsoportot is; X jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve szulfinil-, szulfonil-

vagy iminocsoport; és A jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal, illetve 1-6 szénatomos alkilén-, 3-6 szénatomos alkenilén-, 3-6 szénatomos alkinilén- vagy 3-6 szénatomos cikloalkiléncsoport. Az Ar^1-A-X - általános képletnek megfelelő szubsztituensek azonban különböznek a találmány szerinti 1. igénypontban az R_1 jelentéseként megadott csoportoktól.

Már korábban leírták az (E) képletű vegyületet [Monatsch. Chem. 118, 1031-1038 (1987)], valamint az (F) és (G) képletű vegyületeket [J. Heterocyclic Chem. 26, 1869-1873 (1989)], és bár a két közlemény egyike sem közöl semmit a vegyületek farmakológiai hatásáról, szükségesnek tartottuk mind a hármat tételesen kizárni az 1. igénypont által meghatározott vegyületkörből.

A szakirodalomból ismert vegyületek továbbá az 1-(4-piridil)-1-(2-tiazolil)-etanol [Zh. Obschch. Khim. 32, 2664-2670 (1962); Chem. Abs. 58: 9057h] és az 1-(2-piridil)-1-(2-tiazolil)-etanol [Zh. Obschch. Khim. 33, 825-828 (1963); Chem. Abs. 59: 8722a], de semmiféle adat nem található a két vegyület bármelyikének farmakológiai hatásáról. Mindazonáltal ezt a két vegyületet is töröltük egy kizáró nyilatkozattal az 1. igénypont által meghatározott oltalmi körből.

A találmány elsődleges célja, hogy olyan szerkezetileg új heterociklusos vegyületeket találjunk, amelyek farmakológiai profiljuk folytán alkalmazást nyerhetnek, és értékes előrelépést jelenthetnek bizonyos akut vagy krónikus, előbb vagy utóbb az idegsejtek pusztulásához vagy diszfunkciójához vezető neuropszichiátriai rendellenességek kezelésében.

A fenti megfogalmazás szerinti neuropszichiátriai rendellenesség lehet valamilyen vaszkuláris agyi katasztrófa (stroke); agyi isémia; az agy és/vagy a gerincvelő sérülése következtében előállt működési zavar; hipoxia és anoxia, például fulladás következtében, és beleértve a szülés során vagy a már világra jött újszülöttnél fellépő oxigénhiány vagy légzési elégtelenség okozta agykárosodást; eokinfarktusos demencia: AIDS-dementia; valamilyen neurodegeneratív betegség, például Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Huntington-chorea, epilepszia, sclerosis multiplex, izomsorvadással járó lateralsclerosis; sebészeti beavatkozás, így mesterségesen fenntartott (műszíves) vérkeringés, agyműtét vagy a nyaki verőeret érintő endartectomia következményeként kialakult agykárosodás; és a központi idegrendszer neurotoxinok vagy sugárhatás okozta működési zavara. A találmány szerinti vegyületek potenciális alkalmazhatósága e kórképekben teljesen nyilvánvalóan megmutatkozik például a késleltetett neuronelhalás gátlásában, ha ázsiai ugróegéren (gerbillus), kétoladali okklúziós isémia-modellkísérletben vizsgáljuk a hatásukat.

A találmány tárgyát tehát az (1) általános képletű vegyületek — a képletben

X jelentése oxigén-, kén- vagy szelénatom, illetve $-NR_2-$ általános képletű csoport;

Y_1, Y_2, Y_3 és Y_4 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=CR_2-$ általános képletű csoport;

Z jelentése oxigén-, kén- vagy szelénatom, illetve $-NR_2-$ általános képletű vagy $-C=N-$ képletű csoport;

- R_1 jelentése egy vagy több hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú acil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, továbbá R_1 az (a) általános képletű gyűrűvel két ponton összekapcsolt, azaz kondenzált benzolgyűrűt jelenthet, és így R_1 és az (a) általános képletű heterociklus együttesen, adott esetben további szubsztituenst hordozó, biciklusos kondenzált gyűrűrendszert képez;
- R_2 jelentése több, R_2 jelenléte esetén egymástól függetlenül, hidrogénatom, illetve rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-(rövid szénláncú alkil)-, rövid szénláncú hidroxi-alkil-, (rövid szénláncú acil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-, aril-(rövid szénláncú alkil)- vagy trifluor-metil-csoport; és
- A jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben
- W jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve szubsztituálatlan vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövidszénláncú acilcsoport;
- R_4 jelentése rövid szénláncú alkil-, aril-(rövid szénláncú alkil)-, ciklopropil- vagy rövid szénláncú perfluor-alkil-csoport; vagy
- R_3 és R_4 együttesen gyűrűt képez, és ez esetben A jelentése (d) általános képletű csoport, amelyben n értéke 2, 3 vagy 4; és

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, illetve rövid szénláncú alkilcsoport vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport;

azzal a megkötéssel, hogy az X , Y_1 , Y_2 , Y_3 és Y_4 szimbólumok közül legalább egy nitrogénatomot jelent, és az e szimbólumokat magában foglaló (e) általános képletű gyűrűből származtatható csoport különbözik az 1-metil-imidazol-2-il-csoporttól — képezik, beleértve a geometriai, valamint optikai izomereket és racemátokat, ha ilyenek léteznek, továbbá a gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat és szolvátokat is; kizárva azonban e körből a következő öt vegyületet:

1-(2,5-dimetil-pirrol-3-il)-1-(3-indolil)-etilén;

1-(1-metil-indol-2-il)-1-(1-metil-pirrol-2-il)-etilén;

1-(1-metil-indol-2-il)-1-(1-metil-pirrol-2-il)-etanol;

1-(4-piridil)-1-(2-tiazolil)-etanol; és

1-(2-piridil)-1-(2-tiazolil)-etanol.

Gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós só alatt itt a leírásban — anélkül persze, hogy ezekre korlátoznánk — első sorban hidrokloridot, hidrobromidot, hidrojodidot, nitrátot, hidrogén-szulfátot, dihidrogén-foszfátot, etándiszulfonátot, metánszulfonátot, fumarátot, maleátot vagy szukcinátot értünk.

Előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek a (2) általános képlettel írhatók le, és a képletben X oxigén- vagy kénatomot jelent, míg az A , Z , R_1 és R_2 szimbólumok az előzőekben megadott jelentésűek.

Különösen előnyösek a találmány szerinti vegyületek közül a (3) általános képlettel leírható vegyületek, mindenekeelőtt

azok, amelyek képletében X és Z jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, W jelentése oxigénatom, és R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az előzőekben megadottakkal azonos; továbbá a (4) általános képlettel jellemezhető vegyületek, amelyek képletében X és Z jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, az R_1 , R_2 , R_5 és R_6 szimbólumok pedig a korábban megadottakat jelentik.

Azok az analóg vegyületek, amelyek képletében X szelénatomot jelent, például az 1-(3-furil)-1-(4-metil-szelenazol-5-il)-etanol és az 1-(2-szelenazolil)-1-(3-tienil)-etanol hangsúlyozottan a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Végig a leírásban és az igénypontokban a képletek és a kémiai nevek az összes létező geometriai és optikai izomerre — a racemátokat is beleértve — vonatkoznak, és bármely név vagy képlet jelentheti egyben a gyógyszerészetileg elfogadható sókat, továbbá a szolvátokat, például a vízzel képzett addíciós vegyületeket, más néven hidrátokat.

Az alábbi meghatározások a leírás teljes terjedelmére, így az igénypontokra is érvényesek.

Ha az adott helyen eltérő meghatározást nem adunk meg, vagy más módon nem jelezzük, rövid szénláncú alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoportokat, például metil-, etil-, propil-, butil-, izopropil-, izobutil- vagy terc-butil-csoportot, valamint egyenes vagy elágazó láncú pentil- vagy hexilcsoportot értünk.

A rövid szénláncú perfluor-alkil-csoport kifejezés eltérő meghatározás vagy más jelzés hiányában olyan 1-4 szénatomos,

egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent, amelyben az összes hidrogénatom helyén fluoratom áll. Ilyen csoport többek között a trifluor-metil-, a pentafluor-etil- vagy heptafluor-izopropil-csoport.

Hacsak az adott helyen más meghatározás nem szerepel, vagy valamilyen módon nem jelezzük, a rövid szénláncú acilcsoport 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú acilcsoport lehet. Ilyen acilcsoportokra példaként a formil-, acetil-, propionil-, izobutiril-, valeril- vagy pivaloilcsoportokat nevezhetjük meg.

Eltérő meghatározás vagy jelzés hiányában rövid szénláncú alkoxicssoport alatt az 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoportok valamelyikét értjük. A rövid szénláncú alkilcsoport tehát itt a leírásban metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- vagy terc-butoxi-csoport, illetve valamely egyenes vagy elágazó láncú pentil-oxi- vagy hexil-oxi-csoport.

Eltérő meghatározás vagy jelzés hiányában a rövid szénláncú hidroxil-alkil-csoport megfelelője egy, a fentebbi definíció szerinti rövid szénláncú alkilcsoport, amely hidroxicssoporttal szubsztituált. Ilyen csoport például a hidroxil-metil-, az 1-hidroxil-etil- vagy a 2-hidroxil-etil-csoport.

Ha nem adunk meg más értelmezést, vagy valamilyen módon nem jelezzük, akkor a (rövid szénláncú acil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport olyan, a fentiekben meghatározott rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, amely hidroxicssoporttal szubsztituált, és a hidroxicssoport hidrogénatomja helyén rövid

szénláncú acilcsoport — ezek definíciója előzőleg szintén szerepelt már — áll. Ennek megfelelően (rövid szénláncú acil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport például az acetoxi-metil-, a (propionil-oxi)-metil-, az 1-acetoxi-etil- és a 2-acetoxi-etil-csoport.

Eltérő meghatározás vagy jelzés hiányában a halogénatom megnevezés egyaránt jelenthet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomot.

Eltérő meghatározás vagy jelzés hiányában a rövid szénláncú alkoxi-(rövid szénláncú alkil)-csoport egy, a fentebb megadottak szerinti rövid szénláncú alkoxi-csoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoportot, például metoxi-metil-, etoxi-metil-, metoxi-etil- vagy etoxi-etil-csoportot jelenthet.

Az arilcsoport megnevezés eltérő meghatározás vagy jelzés hiányában adott esetben szubsztituált fenil-, naftil-, furil-, tienil-, piridil- vagy pirrolilcsoportra vonatkozik.

Ha az adott helyen másképpen nem adjuk meg, vagy valamilyen módon nem jelezzük, aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport alatt egy, az előzőekben meghatározott arilcsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoportot, például benzil-, fenetil-, fenil-propil-, 4-fluor-benzil-, furfuril-, (3-furil)-metil-, tolil-etil- vagy tenilcsoportot értünk.

A biciklusos kondenzált gyűrűrendszer kifejezés eltérő magyarázat vagy jelzés hiányában itt azt jelenti, hogy egy 5-tagú, egy heteroatomot tartalmazó maximális telítetlenségű heterociklus és egy benzol-gyűrű kapcsolódik össze két-két

szomszédos atomján keresztül, amelyek így mindkét gyűrű tagjává válnak. Ilyen gyűrűrendszerből származtatható csoport például a benzo-furanil-, a benzo[b]tienil- vagy az indolilcsoport.

A találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek közül a legelőnyösebbek sorába tartoznak a következők:

- 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanol;
- 1-(4-metil-oxazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol;
- 1-(3-furil-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol:
- 1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-etanol;
- 1-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-1-(3-furil)-etanol;
- 1-(4-metil-tiazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol;
- 1-(2-etil-4-metil-oxazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol;
- 1-(2,5-dimetil-oxazol-4-il)-1-(3-furil)-etanol;
- 1-(4-metil-tiazol-5-il)-1-(2-tienil)-etanol;
- 1-(5-tiazolil)-1-(3-tienil)-etanol;
- 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etilén;
- 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-1-propén;
- 1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-etilén;
- 1-(2-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanol;
- 1-(2-tiazolil)-1-(2-tienil)-etanol;
- 1-(2-tiazolil)-1-(3-tienil)-etanol;
- 2,2,2-trifluor-1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-2-il)-etanol;
- 1-(4-metil-oxazol-2-il)-1-(3-tienil)-etanol;
- 1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-2,2,2-trifluor-1-(3-furil)-etanol;
- 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etil-amin; és
- 1-(2-tiazolil)-1-(3-tienil-etil-amin;

ezek gyógyzerészetileg elfogadható savaddíciós sói vagy addíciós vegyületei, más néven szolvátjai.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az itt ismertetendő kémiai átalakításokkal kapcsolatban úgy véljük teljesen nyilvánvaló, és a szerves szintetikus kémiával foglalkozó, vagy ilyen területen jártas szakember számára magától értetődő, hogy ahol szükséges vagy előnyös, megfelelő védőcsoportokat viszünk be a molekulába, és ilyen módon reagáltatjuk az egyes reaktánsokat vagy köztitermékeket, majd a reagáltatás végeztével a védőcsoportokat eltávolítjuk a molekulából. A megfelelő védőcsoportokról és azok alkalmazásáról — beleértve azokat a rutinszerű eljárásokat, amelyekkel ezeket a csoportokat beépíthetjük a molekulába vagy eltávolíthatjuk onnan — bővebb ismereteket például T.W. Green: "Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley-Interscience, New York, 1981) című munkájából szerezhetünk.

A találmány szerint azokat az (1) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A egy (f) általános képletű csoportot jelent, a következőképpen állíthatjuk elő:

a) egy (5) általános képletű vegyületet egy (6) általános képletű fémorganikus vegyülettel reagáltatunk; vagy

b) egy (7) általános képletű vegyületet egy (8) általános képletű fémorganikus vegyülettel reagáltatunk; vagy

c) egy (9) általános képletű vegyületet egy R_4M általános képletű fémorganikus vegyülettel reagáltatunk, majd a reakcióelegyhez valamilyen protonleadásra alkalmas reagenst

(R_3 hidrogénatomot jelent), alkilezőszert (R_3 rövid szénláncú alkilcsoportot jelent) vagy acilezőszert (R_3 rövid szénláncú acilcsoportot jelent) adunk; vagy

d) abban a speciális esetben, amikor R_4 jelentése perfluor-alkil-csoport, egy (9) általános képletű vegyületet egy R_4SiMe_3 általános képletű szilánszármazékkal reagáltatunk.

Egy másik lehetőséget figyelembe véve, követhetjük azt az utat is, hogy először a fentiek szerint egy olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelynek a képletében A jelentése (f) általános képletű csoport, és R_3 hidrogénatomot jelent, majd a kapott vegyületet alakítjuk át a megfelelő végtermékké, amelynek a képletében R_3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú acilcsoport.

Az a), b) vagy c) pont alatt ismertetett reakciók kivitelezése során úgy járhatunk el, hogy a megfelelő (5) vagy (7) vagy (9) általános képletű ketont valamilyen alkalmas vízmentes oldószerben, például dietil-éterben, tetrahidrofuránban, hexánban vagy ezek elegyeiben, célszerűen megválasztott, rendszerint -100°C és $+50^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen inert atmoszférában, általában nitrogéngáz vagy argongáz alatt, a fenti sorrendet figyelembe véve, egy (6) vagy (8) vagy R_4M általános képletű, preformált fémorganikus vegyülettel reagáltatjuk. Egy adott eljárásváltozatot megvalósítva például úgy végezzük a reagáltatást, hogy a megfelelő (5) vagy (7) vagy (9) általános keton vízmentes dietil-éterrel vagy tetrahidrofuránnal készült oldatához -50 és -78°C közötti hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában, cseppenként hozzáadjuk egy

(6) vagy (8) vagy R_4M általános képletű fémorganikus vegyület vízmentes dietil-éterrel, tetrahydrofuránnal vagy hexánnal, illetve ezek elegyeivel készült oldatát. A szükséges idő elteltével a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd víz vagy valamilyen rövid szénláncú alkohol hozzáadásával megbontjuk, végül a kapott (1) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése (g) általános képletű csoport, a szokásos módszerekkel elkülönítjük, tisztítjuk, és különböző jellemzők alapján azonosítjuk.

A d) pont szerinti reakció kivitelezésénél követhetjük például azt az eljárást, hogy a megfelelő (9) általános képletű keton és R_4SiMe_3 általános képletű szilánvegyület valamilyen alkalmas, vízmentes oldószerrel, így dietil-éterrel vagy tetrahydrofuránnal készült oldatához tetrabutil-ammónium-fluoridot adunk. A reagáltatást általában célszerűen megválasztott, például $-100^\circ C$ és $+50^\circ C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen valamilyen inert atmoszférában, rendszerint nitrogéngáz vagy argongáz alatt végezzük. A reakcióidő leteltével azután az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni vagy melegedni, 6 M sósavat adunk hozzá, majd a keletkezett (1) általános képletű vegyületet — a képletben A egy (g) általános képletű csoportot jelent — a szokásos módon izoláljuk, tisztítjuk és különböző jellemzők alapján azonosítjuk.

Az (5), (7) és (9) általános képletű ketonok vagy beszerezhetők a kereskedelemből, vagy már korábban előállított, ismert vegyületek, illetve ismert eljárásokkal könnyen előállíthatók.

A találmány lényeges eleme, hogy az (5) és (9) általános képletű, 4- vagy 5-helyzetben acilcsoporttal szubsztituált vegyületek némelyike új, eddig még le nem írt vegyület. Így például az etil-(4-tiazolil)-keton, a (terc-butil)-(5-tiazolil)-keton, a (terc-butil)-(5-oxazolil)-keton és a (terc-butil)-[4-(terc-butil)-2-metil-oxazol-5-il]-keton kivételével új vegyületek azok az (5) és (9) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X jelentése oxigén-, kén- vagy szelénatom;

Y_1 jelentése metincsoport, rövid szénláncú alkilcsoportot hordozó szénatom vagy trifluor-metil-csoportot hordozó szénatom;

Y_2 jelentése nitrogénatom;

Y_3 és Y_4 egyike metilén-csoportot jelent, és az acilcsoport a másikhoz kapcsolódik;

R_4 jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport vagy perfluor-alkil-csoport; és

R_1 , R_2 és Z jelentése a korábban megadottakkal azonos, azzal a megkötéssel, hogy ha X oxigénatomot jelent, akkor az acilcsoport mindenképpen az Y_4 szimbólummal jelölt atomhoz kapcsolódik.

A (6) vagy (8) vagy R_4M általános képletű fémorganikus vegyületek képletében M valamilyen fématomot, például lítium-atomot, vagy halogén-Mg- általános képletű csoportot jelent. Ezek a vegyületek vagy kaphatók a kereskedelemben, vagy olyan vegyületek, amelyek ismertek, már leírták őket, illetve a fémorganikus kémiai ismert módszereivel könnyen előállíthatók.

Az R_4SiMe_3 általános képletű vegyületek közül némelyik szilánszármazékot, így a trimetil-(trifluor-metil)-szilánt kereskedelmi árúként megvásárolhatjuk, vagy olyan vegyületekről van szó, amelyek már ismertek, leírták őket a szakirodalomban, illetve ismert eljárásokkal könnyen előállíthatók.

Azokat az (1) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A jelentése (c) általános képletű csoport, előállíthatjuk úgy, hogy

a) egy olyan (1) általános képletű vegyületből indulunk ki, amelynek a képletében A egy (b) általános képletű csoportot jelent, és egy HWR_3 általános képletű vegyület kilépletésével járó eliminációs reakciót hajtunk végre; vagy

b) egy (9) általános képletű vegyületből indulunk ki, és az alkének előállítására általánosan alkalmazható reakciók valamelyikének — ilyen például a Wittig-reakció, a Peterson-reakció vagy a McMurry-reakció — megfelelően járunk el.

Az a) pont szerinti eljárás például kivitelezhető olyan módon, hogy a megfelelő (1) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése (b) általános képletű csoport, alkalmas inert oldószerben, valamilyen savval vagy bázissal, illetve a kívánt eliminációs reakciót kiváltó reagenssel, például szulfinil-kloriddal vagy foszfor-triklorid-oxiddal reagáltatjuk. A reagáltatást célszerűen megválasztott hőmérsékleten, rendszerint például -20°C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. Az eljárás egyik előnyös kiviteli módjának megfelelően járunk el akkor, ha egy (1) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében A je-

lentése (f) általános képletű csoport, feloldunk valamilyen oldószerben, például metilén-dikloridban vagy kloroformban, majd 0 és 10°C közötti hőmérsékleten valamilyen savat, például vízmentes hidrogén-kloridot vagy p-toluolszulfonsavat, illetve szulfinil-kloridot adunk az oldathoz. Az elegyet ezután szoba-hőmérsékleten vagy esetleg magasabb hőmérsékleten tartva hagyjuk, hogy a reakció végbemenjen, és a keletkezett (1) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése (c) általános képletű csoport, a szokott módon eljárva elkülönítjük, tisztítjuk, és különböző jellemzők alapján azonosítjuk.

Az (1) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A jelentése (h) általános képletű csoport, előállíthatjuk

a) Ritter-reakcióval egy olyan (1) általános képletű vegyületből, amelynek képletében A jelentése (c) vagy (f) általános képletű csoport; vagy

b) Mitsunobu-típusú reakcióval egy olyan (1) általános képletű vegyületből, amelynek a képletében A jelentése (g) általános képletű csoport; vagy

c) egy (1) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése (f) általános képletű csoport, és azido-trimetil-szilánt (Me_3SiN_3) valamilyen Lewis-sav, például bór-trifluorid—dietil-éter (1/1) jelenlétében reagáltatva, majd a kapott (1) általános képletű azidovegyületet — a képletben A jelentése (j) általános képletű csoport — valamilyen módon, például palládium- vagy platinakatalizátor jelenlétében hidrogéngázzal redukálva.

Az (1) általános képletű vegyületek némelyikében aszimmetriacentrum található, ezért ezek enantiomerek formájában létezhetnek. Az enantiomereket a szerves szintetikus kémiában jártas szakemberek előtt jól ismert eljárásokkal választhatjuk szét. Ilyen eljárások például a következők:

(i) közvetlen elválasztás királis kromatográfia segítségével, például nagynyomású-folyadékkromatográfiával, királis oszlopot használva;

(ii) valamilyen optikailag aktív savval a megfelelő (1) általános képletű bázisból sókat képezünk, majd a keletkezett diasztereomer sókat átkristályosítással választjuk szét;

(iii) valamilyen optikailag aktív reagenssel a megfelelő (1) általános képletű vegyületből származékot képezünk, a diasztereomereket például kristályosítással vagy kromatográfiás módszerekkel elválasztjuk, végül a származékot visszaalakítjuk a kiindulási (1) általános képletű vegyületté.

Lehetséges olyan megoldás is, hogy a szóban forgó (1) általános képletű vegyületet közvetlenül optikailag aktív formában állítjuk elő, enzimatis vagy kémiai reakciókra alapozott aszimmetrikus szintézissel.

Bizonyos (1) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A jelentése (c) általános képletű csoport, Z-E izomerek, azaz cisz- és transz-izomerek formájában létezhetnek. Ezeket az izomereket a szakterület művelői által jól ismert és általánosan alkalmazott módszerekkel, például kristályosítással vagy kromatográfiás eljárásokkal választhatjuk el egymástól.

Az (1) általános képletű vegyületek neuroprotektív hatá-

sát például azzal a tulajdonságukkal támaszthatjuk alá, hogy képesek gátolni a késleltetett neuronelhalást ázsiai ugróegeren (gerbillus), kétoldali okklúzióval kiváltott isémiamodellt alkalmazva a vizsgálatokhoz.

Kísérleti állatként tehát hím, 60-80 g tömegű ázsiai (mongóliai) ugróegeret (gerbillus) használtunk. A vizsgálandó hatóanyagot izotóniás, dimetil-szulfoxidot tartalmazó nátrium-klorid-oldatban oldottuk fel. A vizsgálat menete a következő:

A kísérleti állatokban, mindkét nyaki verőér 5 perc időtartamú okklúziójával isémiát hozunk létre R. Gill, A.C. Foster és G.N. Woodruff [J. Neuroscience 7, 3343-3349 (1987)] leírását követve. A testhőmérsékletet mindvégig a kísérlet folyamán 37 °C-on tartjuk. Az érelzárás megszüntetése után a vérkeringés megindulásáról szemrevételezéssel győződünk meg, a kísérleti állatokat ekkor még négy napig életben tartjuk, és ezt követően megállapítjuk a hippocampusban a neuronális degeneráció mértékét. A vizsgálati anyagot intraperitoneálisan egyetlen adagban kapják az állatok, 60 perc elteltével az okklúzió után, azt megelőzően viszont semmiféle kezelést nem alkalmazunk. Az isémiás állapot miatt a kísérleti állatok CA1/CA2 hippocampális neuronjain kimutatható károsodás csökkenésében megnyilvánuló hatás egyértelműen bizonyítja, hogy az (1) általános képletű vegyületek jól alkalmazhatók a neurodegeneratív folyamatok megelőzésére. Következésképpen az várható, hogy ezek a vegyületek értékes terápiás eszközök lehetnek olyan akut vagy krónikus neuropszichiátriai rendellenes-

ségek kezelésénél, amelyek azzal jellemezhetők, hogy az általuk elindított progresszív folyamatok előbb vagy utóbb az idegsejtek elhalásához vagy diszfunkciójához vezetnek.

A találmány szerinti kezelési mód megvalósításához a hatóanyagokat alkalmazhatjuk orálisan, rektálisan, helyileg vagy parenterálisan. A találmány szerinti hatóanyagokat általában 0,01 és 1000 mg/kg, előnyösen 1,0 és 500 mg/kg, de még inkább 5,0 és 200 mg/kg közötti dózisban, napi 1-4 alkalommal kaphatja a beteg. Természetesen a dózisok nagysága függ az alkalmazás módjától, ami előnyösen orális vagy intravénás kezelést jelent. Nyilvánvalóan a betegség súlyossága, a páciens kora és még sok egyéb tényező, amelyeket a kezelőorvos feladata mérlegelni, befolyásolhatják az egyénre szabott dózisszinteket és a kezelés gyakoriságát.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmény orális alkalmazásra szánt formája lehet tabletta, pirula, kapszula, szirup, por vagy granulátum; parenterális alkalmazáshoz steril oldat vagy szuszpenzió a megfelelő gyógyszerforma; de előállíthatunk a találmány szerinti hatóanyagokból rektálisan alkalmazható készítményt, például végbélkúpot, vagy helyi kezeléshez megfelelő gyógyszerformát is. Az alkalmas gyógyszerforma kiválasztását és elkészítését hagyományos eljárásokkal végezhetjük, amelyek leírását megtalálhatjuk a szakirodalomban [lásd például "Pharmaceuticals — The Science of Dosage Form Design", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988].

Olyan orális alkalmazásra szánt, dózisegységenként ada-

golható gyógyszerkészítményt, amely egy, a találmány szerinti vegyületet tartalmaz hatóanyagként, például úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot különböző hatásjavító anyagokkal, így egy vagy több vivőanyaggal, ami lehet például laktóz, szacharóz, szorbit, mannit, valamilyen keményítőféleség, így burgonyakeményítő, kukoricakeményítő vagy amilopektin, vagy valamilyen cellulózszármazék, továbbá kötőanyagokkal, például zselatinnal vagy poli(vinil-pirrolidon)-nal, síkosítóanyagokkal vagy más néven lubrikánsokkal, így magnézium-sztearáttal, kalcium-sztearáttal, polietilén-glikollal, viaszfélékkel, paraffinnal vagy hasonlókkal összekeverjük, majd a keveréket tablettákká préseljük.

Amennyiben bevonatos tablettát — drázsét — akarunk előállítani, akkor a fenti módon előállított drázsémagokat tömény, adott esetben gumiarábikumot, zselatint, talkumot, titán-dioxidot és hasonló adalékanyagokat tartalmazó cukoroldat felhasználásával láthatjuk el bevonattal. Készülhet azonban a bevonat valamilyen, a szakterületen jártassággal bíró szakemberek előtt jól ismert polimer felhasználásával, amikor is úgy járunk el, hogy a polimert valamilyen könnyen illó oldószerben feloldjuk, esetleg a különböző hatóanyagokat, vagy ugyanazon hatóanyag különböző mennyiségeit tartalmazó filmbevonatos tablettá könnyű megkülönböztethetőségét biztosítandó, valamilyen színezőanyagot adunk az oldathoz, majd rárétegezzük a drázsémagra.

Lágy zselatin kapszulát úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot például valamilyen növényi eredetű olajjal vagy poli-

etilénglikollal keverjük össze. A kemény zselatin kapszula a hatóanyagot granulátum formájában tartalmazhatja, ilyet a már fentebb említett gyógyszerészeti segédanyagok, például laktóz, szacharóz, szorbit, mannit, keményítőfélék, így burgonyakeményítő, kukoricakeményítő vagy amilopektin, továbbá cellulóz-származékok vagy zselatin felhasználásával állíthatunk elő. Kemény zselatin kapszulába folyadék vagy félig szilárd halmazállapotú hatóanyagokat is tölthetünk.

Az egységnyi dózist tartalmazó, rektális gyógyszerforma lehet oldat vagy szuszpenzió, illetve végbélkúp — ami úgy készül, hogy a hatóanyagot neutrális, zsíros kúpalapanyaggal dolgozzuk össze — vagy zselatinból készült végbélkapszula, amely növényi olajokkal vagy paraffinolajjal összekevert alakban tartalmazza a hatóanyagot.

Az orális alkalmazásra szánt folyékony gyógyszerformák közül a szirupot, szuszpenziót és oldatot említhetjük. Az utóbbi például 0,02 és 20 tömegszázalék közötti mennyiségben tartalmazhat egy, a találmány szerinti hatóanyagot, míg a többi összetevők: cukor, valamint etanol, víz, glicerin és propilénglikol elegye. Adott esetben az ilyen folyékony gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak színezőanyagokat, ízjavító anyagokat, például szacharint, sűrítőszereket, például (karboxi-metil)-cellulózt és még más, a szakterület művelői előtt jól ismert gyógyszerészeti segéd- vagy adalékanyagokat.

A parenterálisan beadható oldatok, azaz az injekciós készítmények úgy állíthatók elő, hogy a hatóanyagból vagy annak valamely vízoldható, gyógyszerészetileg elfogadható sójából

előnyösen 0,5 és 10 tömegszázalék közötti koncentrációjú, vi-
zes oldatot készítünk. Az oldat tartalmazhat még stabilizáló-
szereket és/vagy pufferhatású anyagokat, azonfelül az ilyen
oldatok készítésénél használhatunk felületaktív anyagokat is,
hogy javítsuk az oldhatóságot. A hatóanyag egységnyi, adott
esetben különböző dózisainak megfelelő mennyiségű oldatot
végül ampullába töltjük.

A találmány szerinti eljárást az itt következő részben
példákon szemléltetjük. A példák és a hivatkozási példák címé-
ben megnevezett vegyületek előállításához szükséges kiindulási
anyagokat kereskedelmi forrásokból szereztük be, a következők
kivételével:

4-metil-5-oxazolkarbonil-klorid [Indian J. Chem., Sect. B.
24B, 535-538 (1985)];

2,4-dimetil-5-oxazolkarbonil-klorid (EP 154 132 számú szaba-
dalmi irat);

5-acetil-4-metil-oxazol [Chem. Ber. 93, 1998-2001 (1960)];

5-acetil-4-metil-tiazol [J. Agr. Food Chem. 22, 264-269
(1974)];

5-acetil-2,4-dimetil-tiazol [Chem. Ber. 93, 1998-2001 (1960)];

4-acetil-2,5-dimetil-oxazol [J. Am. Chem. Soc. 97, 6484-6491
(1975)]; és

5-acetil-3-metil-izoxazol, valamint 3-acetil-5-metil-izoxazol
[J. Org. Chem. 54, 2646-2650 (1989)].

1. hivatkozási példa

4,N-Dimetil-N-metoxi-5-oxazolkarboxamid

Bemérünk 15 g 4-metil-5-oxazolkarbonil-kloridot, 11 g N,O-dimetil-hidroxil-ammónium-kloridot és 100 ml vízmentes kloroformot, az elegyet lehűtjük 0 °C-ra, majd beadagolunk 28,5 g vízmentes piridint. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, azután 30 perc múlva vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítva, fehér, 59-60 °C-on olvadó, szilárd termék formájában kapjuk a címben megnevezett vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,5 és 3,34 és 3,82 (egyenként 3H, s); 7,86 (1H, s).

2. hivatkozási példa

2,4,N-Trimetil-N-metoxi-5-oxazolkarboxamid

2,4-Dimetil-5-oxazolkarbonil-kloridból indulunk ki, és mindenben az 1. hivatkozási példában megadott eljárást követjük. Ilyen módon a címben megnevezett vegyületet viaszos, szilárd anyagként kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,42 és 2,5 és 3,32 és 3,8 (egyenként 3H, s).

3. hivatkozási példa

(3-Furil) - (4-metil-oxazol-5-il) -keton

2,5 g 3-bróm-furán vízmentes dietil-éterrel készül és -70 °C-ra hűtött oldatát száraz nitrogéngáz alatt keverjük, miköz-

ben cseppenként beadagolunk 6,8 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot. 30 perccel később 2,89 g 4,N-dimetil-N-metoxi-5-oxazolkarboxamid vízmentes dietil-éterrel készített oldatát adjuk cseppenként a reakcióelegyhez. Újabb 30 perc elteltével szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni az elegyet, majd 5 ml etanolt, valamint telített, vizes nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá, azután a terméket metilén-dikloriddal extraháljuk, végül flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott 82-83,5°C olvadáspontú anyag a címben megnevezett vegyület.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 2,62 (3H, s); 7,01 és 7,52 és 7,95 és 8,42 (egyenként 1H).

4. hivatkozási példa

5-Acetil-2-etil-4-metil-oxazol

46,5 g 3-klór-pentán-2,4-dion, 50 g propionsavamid és 151 g propionsav elegyét felmelegítjük 145 °C-ra, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 5 óra hosszáig. Ezt követően az elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, 10 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal 10-es pH-júra lúgosítjuk, majd metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk, végül a párlási maradékot vákuumdesztillációval tisztítjuk. A termék 2 mbar nyomásnál 70 °C-on forr.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 10,6; 13,4; 21,6; 27,2; 144,7; 145,0; 166,4; 187,2.

5. hivatkozási példa

4-Metil-5-propionil-oxazol

5 g 4,N-dimetil-N-metoxi-5-oxazolkarboxamidot vízmentes tetrahydrofuranban -40 °C-on, száraz nitrogéngáz alatt kevertünk, és közben cseppenként beadagolunk 35 ml, tetrahydrofuránnal készült, 1 M etil-magnézium-bromid-oldatot. 30 percnyi reakcióidő után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és folytatjuk a kevertetést még 1 óra hosszáig. Ezt követően vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal összerázzuk az elegyet, majd dietil-éterrel extraháljuk, és a nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott halványsárga folyadék hűtésre megszilárdul.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,22 (3H, t); 2,53 (3H, s); 2,85 (2H, q); 7,84 (1H, s).

6. hivatkozási példa

2,4-Dimetil-5-propionil-oxazol

Ugyanúgy járunk el, mint ahogyan azt az 5. hivatkozási példában megadtuk, de itt 2,4,N-trimetil-N-metoxi-5-oxazolkarboxamidból indulunk ki. Ilyen módon a címben megnevezett vegyületet alacsony olvadáspontú, szilárd anyagként kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,21 (3H, t); 2,48 és 2,52 (egyenként 3H, s); 2,84 (2H, q).

7. hivatkozási példa

4-Metil-2-(trimetil-szilil)-tiazol

1,0 ekvivalens 4-metil-tiazol vízmentes dietil-éterrel

készült oldatához száraz nitrogéngáz alatt, -70 °C-on, cseppenként 1,1 ekvivalens 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot adunk. 30 perccel később cseppenként beadagolunk 1,0 ekvivalens klór-trimetil-szilánt, azután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adva hozzá, megbontjuk. A szokásos módon végezzük a feldolgozást, majd a nyersterméket vákuumban desztilláljuk. A címben megnevezett vegyület 133,3 Pa (1 mmHg) nyomásnál 42 °C-on forr.

8. hivatkozási példa

(2,4-Dimetil-oxazol-5-il) - (3-furil) -keton

A 3. hivatkozási példában megadottak szerint járunk el, azonban itt 2,4,N-trimetil-N-metoxi-5-oxazolkarboxamidből indulunk ki. Az így kapott 73,5-74,5 °C-on olvadó termék a címben megnevezett vegyület.

9. hivatkozási példa

Ciklopropil-(4-metil-oxazol-5-il)-keton

Ugyanúgy járunk el, mint ahogyan azt a 3. hivatkozási példában megadtuk, de itt ciklopropil-magnézium-bromidot reagáltatunk. A keletkezett termék a címben megnevezett vegyület. ¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,06 és 1,25 (egyenként 2H, m); 2,53 (3H, s); 2,65 (1H, m); 7,91 (1H, s).

10. hivatkozási példa

(terc-Butil)-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-keton

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában leírtak szerint, 2,4,N-trimetil-N-metoxi-5-oxazolkarboxamidból és terc-butil-lítiumból kiindulva állítjuk elő.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 13,7; 13,9; 26,0; 43,3; 144,2; 147,1; 160,8; 195,1.

11. hivatkozási példa

(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-izopropil-keton

A címben megnevezett vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 2,4,N-trimetil-N-metoxi-5-oxazolkarboxamidból és izopropil-magnézium-kloridból indulunk ki, és a 3. példában megadottak szerint járunk el.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 13,3; 13,9; 17,9; 36,8; 144,3; 145,3; 161,6; 193,8.

12. hivatkozási példa

3-(Trifluor-acetil)-furán

60 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldat és 200 ml dietil-éter elegyéhez $-72\text{ }^\circ\text{C}$ -on 20 g 3-bróm-furánt adunk. 30 perc múlva lassú ütemben beadagolunk 28,6 g etil-(trifluor-acetát)-ot, majd újabb 1 óra elteltével a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, azután éjszakán át kevertetjük. Másnap 100 ml 1 M sósavat adunk az elegyhez, 5 percnyi kevertetés után a szerves réteget elválasztjuk, majd mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot desztillálva a címben megneve-

zett vegyületet kapjuk, amelynek a forráspontja 118°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 109,0; 116,2 (q, $J = 290$ Hz);
121,0; 144,9; 150,6; 175,5 (q, $J = 37$ Hz).

13. hivatkozási példa

3-(Trifluor-acetil)-tiofén

A címben megnevezett vegyületet a 12. példában bemutatott eljárással állítjuk elő, azonban itt 3-bróm-tiofént reagáltattunk. A termék forráspontja 10 mbar nyomásnál 48°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 116,8 (q, $J = 290$ Hz); 127,4;
127,9; 143,5; 137,3; 174,8 (q, $J = 37$ Hz).

14. hivatkozási példa

5-Acetil-2-amino-4-(trifluor-metil)-tiazol

78,5 g [hidroxi-(tozil-oxi)-jódl]-benzolt (Koser-reagens) hozzáadunk 1,1,1-trifluor-pentán-2,4-dion 500 ml acetonitril-lel készült oldatához. Az elegyet 45 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd beadagolunk 15,2 g tiokarbamidot, azután még 4 órán át folytatjuk a forralást. A reakcióidő leteltével az elegyet éjszakán át állni hagyjuk, másnap bepároljuk, és a maradékot metilén-dikloridból átkristályosítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület.

^{13}C -NMR-spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 25,9; 120,1 (q, $J = 270$ Hz);
125,5; 141,1 (q, $J = 35$ Hz); 170,3; 187,2.

15. hivatkozási példa

5-Acetil-4-(trifluor-metil)-tiazol

7 g, a 14. hivatkozási példában leírtak szerint előállított vegyületet 10 ml 69 %-os salétromsav és 48 ml 85 %-os foszforsav elegyéhez adunk. A szuszpenziót keverés közben lehűtjük -20 °C-ra, azután cseppenként beadagoljuk 3,6 g nátrium-nitrit 30 ml vízzel készült oldatát. 30 percig -20 °C-on keverjük az elegyet, majd cseppenként hozzáadunk 19,5 ml 50 %-os foszfinsavat, és újabb 15 perc elteltével hagyjuk 0 °C-ra melegedni. 1 óra múlva 40 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk a reakcióelegyet, metilén-dikloriddal extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, aminek eredményeképpen a címben megnevezett vegyületet kapjuk.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 30,3; 120,2 (q, $J = 270$ Hz); 140,2; 144,0 (q, $J = 38$ Hz); 155,6; 189,2.

16. hivatkozási példa

4-Bróm-1,3,5-trimetil-pirazol

1,8 g nátrium-hidridet vízmentes N,N-dimetil-formamidban szuszpendálunk, majd a 0 °C-ra hűtött szuszpenzióhoz keverés közben hozzáadjuk 10 g 4-bróm-3,5-dimetil-pirazol 50 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát. Amikor a hidrogéngáz fejlődése megszűnt, cseppenként beadagolunk 8,9 g metil-jodidot, azután hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni. 30 perc múlva 5 ml telített, vizes nátrium-

-hidrogén-karbonát-oldatot adunk az elegyhez, majd nagyvákuumban bepároljuk, végül a párlási maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,2 és 2,22 és 2,73 (egyenként 3H, s).

17. hivatkozási példa

4-Metil-2-(trifluor-acetil)-oxazol

Bemérünk 9,95 g 4-metil-2-(trimetil-szilil)-oxazolt [J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 258] és 100 ml dietil-étert, majd 0 °C-on, száraz nitrogéngáz atmoszférában, cseppenként beadagolunk 10 g 1-(trifluor-acetil)-imidazolt. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vizet adunk hozzá, utána a szerves fázist elválasztjuk, mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az így kapott termék a címben megnevezett vegyület.

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6 , ppm): (hidrátkánt) 11,0; 89,5 (q, $J = 33$ Hz); 122,3 (q, $J = 287$ Hz); 136,0; 136,1; 158,6.

18. hivatkozási példa

4-Metil-5-(metoxi-metil)-tiazol

4-Metil-5-tiazolkarbaldehydet [J. Amer. Chem. Soc. 104, 4934-4943 (1982)] izopropil-alkoholban alumínium-izopropiláttal readukálunk. Az így keletkezett alkoholt ezután 1,2-dimetoxi-etánban nátrium-hidriddel és metil-jodiddal reagál-

tatjuk, majd a terméket disztilláljuk, aminek eredményeképpen megkapjuk a címben megnevezett vegyületet.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 14,2; 57,0; 64,9; 127,2; 149,9; 150,5.

1. példa

1-(3-Furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanol

a) Bemérünk 7,6 g 3-bróm-furánt és 25 ml vízmentes tetrahidrofuránt, azután $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -on, száraz nitrogéngáz alatt, cseppenként beadagolunk előbb 20,8 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot, majd 30 perc múlva 5 g 5-aceti-4-metil-oxazolt. A reakcióelegyet további 30 percig $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és még 30 percen át folytatjuk a kevertetést. Ezt követően 12 ml etanolt adunk az elegyhez, azután az egészet ráöntjük telített, vizes nátrium-klorid-oldatra, majd a terméket metilén-dikloriddal extraháljuk. A nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen vagy semleges alumínium-oxidon tisztítjuk, végül dietil-éterből átkristályosítjuk. Az így kapott fehér, $102\text{-}103\text{ }^\circ\text{C}$ -on olvadó, szilárd anyag az 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanol.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,9 (3H, s); 2,1 (3H, s); 6,36 (1H, q); 7,37-7,41 (2H, m); 7,67 (1H, s).

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,4; 28,9; 68,4; 108,8; 130,7; 131,1; 138,8; 143,5; 148,4; 149,0.

b) 1 g (3-furil)-(4-metil-oxazol-5-il)-keton és 15 ml vízmentes dietil-éter elegyéhez $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -on, száraz nitrogéngáz

atmoszférában, cseppenként 4,1 ml 1,5 M dietil-éteres metil-lítium-oldatot adunk. 45 percnyi reakcióidő után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, hozzáadunk 2 ml metanolt, majd ráöntjük telített, vizes nátrium-klorid-oldatra, és a terméket metilén-dikloriddal extraháljuk. Kromatográfiás tisztítás, valamint átkristályosítás után, a fenti a) pontban leírtak szerint előállított anyaggal megegyező 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanolt kapunk.

2. példa

1-(4-Metil-oxazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol

10,4 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldat és 20 ml vízmentes dietil-éter elegyéhez -70 °C-on, nitrogéngáz alatt, cseppenként hozzáadjuk 4,23 g 3-bróm-tiofén 10 ml dietil-éterrel készült oldatát. 3 órával később cseppenként beadagolunk 2,5 g 5-acetil-4-metil-oxazolt 10 ml dietil-éterben oldva, azután a reakcióelegyet további 2,5 óra hosszat -70 °C-on tartjuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjszakára félretesszük. Másnap vízre öntjük az elegyet, utána dietil-éterrel extraháljuk, végül a nyersterméket dietil-éterből átkristályosítjuk. Az így kapott 1-(4-metil-oxazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol olvadáspontja: 87-89°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,93 (3H, s); 2,0 (3H, s); 7,05 (1H, m); 7,2-7,35 (2H, m); 7,66 (1H, s).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 12,2; 29,3; 71,0; 120,8; 125,9; 126,3; 131,0; 146,9; 148,5; 149,3.

3. példa

1-(4-Metil-oxazol-5-il)-1-(2-tienil)-etanol

Bemérünk 3,36 g tiofént és 20 ml vízmentes tetrahidrofuránt, az elegyet keverés közben lehűtjük -40 °C-ra, azután száraz nitrogéngáz atmoszférában, cseppenként beadagolunk 16 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni -20 °C-ig, majd 1 óra múlva lehűtjük -70 °C-ra, és cseppenként hozzáadjuk 5 g 5-acetil-4-metil-oxazol 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. További 1 órányi kevertetés után hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, majd újabb 2 óra elteltével vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és dietil-éterrel extraháljuk. A nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, aminek eredményeképpen a címben megnevezett vegyületet kapjuk. A termék olvadáspontja: 84-85°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 2,04 és 2,1 (egyenként 3H, s); 2,87 (1H, széles s); 6,96 (2H, m); 7,29 (1H, m); 7,72 (1H, s).

4. példa

1-(3-Furil)-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol

18,4 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldat és 20 ml dietil-éter -70 °C-ra hűtött elegyéhez nitrogéngáz alatt, cseppenként hozzáadjuk 6,8 g 2-bróm-furán 15 ml dietil-éterrel készült oldatát. 1 órával később, 15 ml dietil-éterben oldva, cseppenként beadagolunk 5 g 5-acetil-4-metil-tiazolt, azután még 3 óra hosszat -70 °C-on keverjük az elegyet, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjszakára félretesszük. Más-

nap a reakcióelegyet vízre öntjük, dietil-éterrel extraháljuk, majd a nyersterméket dietil-éterből átkristályosítjuk. Az így kapott termék olvadáspontja: 102-104°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,94 (3H, s); 2,25 (3H, s); 6,35 (1H, m); 7,35 (2H, m); 8,47 (1H, s).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 15,9; 30,2; 69,2; 109,0; 131,9; 139,0; 139,7; 143,5; 147,3; 149,0.

5. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet a 4. példában bemutatott eljárást követve állítjuk elő, azonban itt 5-acetil-2,4-dimetil-oxazolból indulunk ki. A termék olvadáspontja: 93-95°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,88 (3H, s); 2,0 (3H, s); 2,35 (3H, s); 3,5 (1H, s); 6,36 (1H, m); 7,4 (2H, m).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 12,3; 13,6; 29,0; 68,3; 108,9; 130,8; 131,4; 138,8; 143,3; 148,4; 158,8.

6. példa

1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-1-(3-furil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet a 4. példában bemutatott eljárást követve állítjuk elő, azonban itt 5-acetil-2,4-dimetil-tiazolból indulunk ki. Az így kapott termék olvadáspontja: 104-105°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,9 (3H, s); 2,15 (3H, s); 2,55 (3H, s); 3,85 (1H, s); 6,33 (1H, m); 7,38 (2H, m).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 15,95; 18,5; 30,6; 69,3; 108,95;

132,1; 138,3; 138,9; 143,4; 146,25; 161,9.

7. példa

1-(4-Metil-tiazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet a 4. példában bemutatott eljárást követve állítjuk elő, azonban itt 3-bróm-tiofén a kiindulási vegyület. A kapott termék olvadáspontja: 149-151°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, ppm): 1,96 (3H, s); 2,16 (3H, s); 6,2 (1H, s); 7,08 (1H, m); 7,5 (2H, m); 8,8 (1H, s).

¹³C-NMR-spektrum (DMSO-d₆, ppm): 15,8; 30,5; 70,4; 120,6; 125,95; 126,8; 140,8; 146,5; 148,8; 149,2.

A fenti módon előállított vegyületet vízmentes tetrahidrofuránban, vízmentes dietil-éterben oldott hidrogén-kloriddal reagáltatjuk. Az így kapott 1-(4-metil-tiazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol-hidroklorid olvadáspontja: 111-112°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, ppm): 2,04 és 2,26 (egyenként 3H, s); 6,0 (széles s); 7,16 (1H, m); 7,62 (2H, m); 9,5 (1H, s).

8. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-(3-tienil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet 3-bróm-tiofénből, valamint 5-acetil-2,4-dimetil-oxazolból kiindulva, és a 4. példában megadottak szerint eljárva állítjuk elő. A kapott termék olvadáspontja: 132-133°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,86 és 1,92 és 2,35 (egyenként 3H, s); 3,23 (1H, széles s); 7,05 és 7,27 és 7,31 (egyenként 1H, m).

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,2; 13,8; 29,4; 71,0; 120,8; 126,1; 126,2; 131,3; 147,1; 148,6; 158,9.

9. példa

1-(2-Etil-4-metil-oxazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet 3-brómtiofénből, valamint 5-acetil-2-etil-4-metil-oxazolból kiindulva, a 4. példában bemutatott eljárással állítjuk elő. Az így kapott termék olvadáspontja: 77,5-79°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,23 (3H, t); 1,77 (3H, s); 1,9 (3H, s); 2,6 (2H, q); 5,15 (1H, s); 7,0 (1H, m); 7,23 (2H, m).

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 10,7; 11,5; 20,9; 29,0; 70,1; 120,1; 125,4; 125,8; 130,3; 147,3; 148,5; 162,6.

10. példa

1-(2-Furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-propanol

A címben megnevezett vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 3-bróm-furánból, valamint 4-metil-5-propionil-oxazolból indulunk ki, és követjük a 4. példában bemutatott eljárást.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 0,92 (3H, t); 2,0-2,3 (2H, m); 2,15 (3H, s); 6,36 (1H, m); 7,4 (2H, m); 7,66 (1H, s).

11. példa

1-(2-Etil-4-metil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 3-bróm-furánból, valamint 5-acetil-2-etil-4-metil-oxazolból indulunk ki, és követjük a 4. példában megadott eljárást.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,32 (3H, t); 1,88 és 2,04 (egyenként 3H, s); 2,73 (2H, q); 2,82 (1H, széles s); 6,38 (1H, m); 7,4 (2H, m).

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 11,1; 12,5; 21,5; 29,1; 68,6; 108,9; 130,9; 131,4; 138,9; 143,4; 148,0; 163,2.

12. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-tienil)-propanol

A címben megnevezett vegyületet 3-bróm-tiofénből, valamint 2,4-dimetil-5-propionil-oxazolból kiindulva állítjuk elő, a 4. példában megadott eljárást követve. A preparatív nagynyomású-folyadékromatográfiás eljárással tisztított termék fehér, szilárd anyag, amelynek az olvadáspontja: 81-83°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 8,0; 12,4; 13,8; 35,1; 74,5; 124,0 124,9; 126,8; 132,5; 147,7; 149,9, 159,0.

13. példa

1-(2,5-Dimetil-oxazol-4-il)-1-(3-furil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 3-bróm-furánból, valamint 4-acetil-2,5-dimetil-oxazolból indulunk ki, és mindenben követjük a 4. példában bemutatott eljárást.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,8 és 2,12 és 2,34 (egyenként 3H, s); 3,6 (1H, széles s); 6,38 (1H, m); 7,32 (2H, m).

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 11,1; 13,6; 29,2; 68,1; 109,1; 132,1; 138,7; 142,4; 143,1; 158,2.

14. példa

1-(2,5-Dimetil-oxazol-4-il)-1-(3-tienil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 3-bróm-tiofénből, valamint 4-acetil-2,5-dimetil-oxazolból indulunk ki, és követjük a 4. példában bemutatott eljárást. Az így kapott termék olvadáspontja: 83-84°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,88 és 1,98 és 2,35 (egyenként 3H, s); 3,85 (1H, széles s); 7,08 (1H, m); 7,26 (2H, m).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 10,8; 13,5; 29,6; 70,6; 120,4; 125,6; 126,4; 139,1; 142,5; 148,2; 158,2.

15. példa

1-(2,5-Dimetil-furán-3-il)-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol

Bemérünk 6,51 g 4-metil-tiazolt és 50 ml vízmentes tetrahydrofuránt, az elegyet keverés közben, száraz nitrogéngáz alatt lehűtjük -70 °C-ra, majd cseppenként beadagolunk 29 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot. 30 pernyi reagáltatás után 7,14 g klór-trimetil-szilánt adunk az elegyhez, amelyet ezt követően szobahőmérsékletre hagyunk melegedni. Újabb 30 perc múlva ismét lehűtjük a reakcióelegyet -70 °C-ra, majd cseppenként beadagolunk előbb további 29 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot, azután 30 perc elteltével 10 g 3-acetil-2,5-dimetil-furánt. Az elegyet 1 óra hosszat -70 °C-on keverjük, utána hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 30 perccel később vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk, végül a nyers-

terméket dietil-éterből átkristályosítjuk. Az így kapott 100,5-101,5°C olvadáspontú anyag a címben megnevezett vegyület.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,9 és 2,06 és 2,24 (egyenként 3H, s); 2,42 (1H, széles s); 5,94 (1H, s); 8,57 (1H, s).

16. példa

1-(2-Furil)-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol

A címben megnevezett vegyületet a 15. példában megadott eljárást követve állítjuk elő, azonban itt 4-metil-tiazolból és 2-acetil-furánból indulunk ki. A kapott termék olvadáspontja: 127-128°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,97 és 2,18 (egyenként 3H, s); 3,3 (1H, széles s); 6,32 és 6,39 és 7,41 (egyenként 1H, m); 8,56 (1H, s).

17. példa

1-(4-Metil-tiazol-5-il)-1-(2-tienil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet 4-metil-tiazolból és 2-acetil-tiofénből kiindulva állítjuk elő úgy, hogy a 15. példában leírtaknak megfelelően járunk el. A kapott termék olvadáspontja: 146,5-147,5°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 2,08 és 2,23 (egyenként 3H, s); 3,14 (1H, széles s); 6,96 (2H, m); 7,3 (1H, m); 8,54 (1H, s).

A fenti terméket vízmentes tetrahydrofuranban reagáltatjuk vízmentes dietil-éterben oldott hidrogén-kloriddal, aminek eredményeképpen 109,5-110,5 °C-on olvadó anyagként megkapjuk

az 1-(4-metil-tiazol-5-il)-1-(2-tienil)-etanol-hidrokloridot.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,84 és 1,95 (egyenként 3H, s); 3,87 (széles s); 6,65 és 6,73 és 7,13 (egyenként 1H, m); 8,84 (1H, s).

18. példa

1-(5-Tiazolil)-1-(3-tienil)-etanol

5,6 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldat és 25 ml dietil-éter elegyét keverés közben, száraz nitrogéngáz alatt lehűtjük $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -ra és cseppenként hozzáadjuk 2 g 2-(trimetil-szilil)-tiazol 25 ml dietil-éterrel készült oldatát. 30 perc múlva cseppenként beadagolunk 25 ml dietil-éterben oldva 1,93 g 3-acetil-tiofént, majd további 45 perc elteltével a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és még 1 óra hosszat keverjük. A reakcióidő leteltével az elegyet telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal összerázzuk, a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes részt dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk, végül a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott olaj a címben megnevezett vegyület.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,02 (3H, s); 3,82 (1H, széles s); 7,07 (1H, m); 7,28 (2H, m); 7,56 (1H, s); 8,63 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 32,3; 71,8; 120,8; 126,0; 126,4; 139,3; 147,9; 148,3; 152,9.

19. példa

1-(3-Furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etilén

900 mg 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanolt vízmentes kloroformban feloldunk, majd hozzáadunk 1,1 ekvivalens, vízmentes dietil-éterrel készült 1 M hidrogén-klorid-oldatot. 10 percig szobahőmérsékleten tartjuk az elegyet, azután vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és metilén-dikloriddal extraháljuk. A nyersteget flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, aminek eredményeképpen csaknem színtelen folyadékként kapjuk a címben megnevezett vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,22 (3H, s); 5,42 és 5,59 (egyenként 1H, s); 6,55 és 7,44 (egyenként 1H, m); 7,52 és 7,81 (egyenként 1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 13,0; 109,2; 115,0; 123,9; 128,1; 133,2; 140,9; 143,2; 145,4; 148,9.

20. példa

1-(3-Furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-1-propén

A címben megnevezett vegyületet (Z)- és (E)-izomerek keverékeként kapjuk, ha 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-propánolból indulunk ki, és követjük a 19. példában bemutatott eljárást.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,8 és 1,92 (összesen 3H, d); 2,02 és 2,12 (összesen 3H, s); 6,1-6,3 (összesen 1H, m); 6,37 és 6,5 (összesen 1H, m); 7,18 és 7,43 (összesen 1H, s); 7,38 és 7,5 (összesen 1H, m); 7,74 és 7,89 (összesen 1H, s).

21. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-etilén-hidroklorid

790 mg 1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-1-metoxi-etánt feloldunk vízmentes dietil-éterben, majd hozzáadunk 1,2 ekvivalens, vízmentes dietil-éterrel készült 1 M hidrogén-klorid-oldatot. A fehér csapadék formájában levált sót kiszűrjük, mossuk és szárítjuk. A termék olvadáspontja: 128,5 - 130°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, ppm): 12,7; 13,7; 109,5; 114,8; 123,8; 127,8; 132,7; 141,5; 144,0; 144,6; 159,7.

22. példa

1-(2-Furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanol

1 ekvivalens 2-furil-lítium dietil-éterrel készült oldatát lehűtjük -20 °C-ra, majd keverés közben, cseppenként beadagolunk 4 g 5-acetil-4-metil-oxazol vízmentes dietil-éterben oldva. A beadagolás végeztével az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, azután éjszakára félretesszük. A reakcióelegyet másnap feldolgozzuk, és a nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott fehér, 73-75 °C-on olvadó, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,93 és 1,95 (egyenként 3H, s); 2,92 (1H, s); 6,30 (1H, m); 6,38 (1H, m); 7,41 és 7,71 (egyenként 1H, s).

23. példa

1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-1-(3-piridil)-etanol

3,5 g 3-bróm-piridinből előállított 3-piridil-lítium dietil-éteres oldatához -70 °C-on, keverés közben, cseppenként hozzáadjuk 2,5 g 5-acetil-2,4-dimetil-tiazol 10 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatát. 3 órával később a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd újabb 1 óra elteltével vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal osszerázzuk, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes részt dietil-éterrel extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumból kinyert nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott 107,5-109°C olvadáspontú anyag a címben megnevezett vegyület.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 16,3; 18,7; 32,7; 71,9; 123,1; 144,5; 137,9; 142,4; 146,9; 148,0; 162,2.

24. példa

1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-1-(2-piridil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet a 23. példában megadottak szerint eljárva állítjuk elő, azonban itt 2-piridil-lítiumot reagáltatunk. A termék olvadáspontja: 104-105°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 16,2; 18,8; 31,9; 72,5; 120,1; 122,4; 136,9; 137,2; 147,3; 148,6; 161,8; 163,5.

25. példa

1-(3,5-Dimetil-izoxazol-4-il)-1-(3-furil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 4-acetil-3,5-dietil-izoxazolból [J. Am. Chem. Soc. 97, 6484-6491 (1975)] indulunk ki, és mindenben a 4. példában megadott

eljárást követjük. A kapott termék olvadáspontja: 88-90°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,83 és 2,11 és 2,33 (egyenként 3H, s); 6,33 és 7,38 (egyenként 1H, dd); 7,42 (1H, t).

26. példa

1-(3,5-Dimetil-izoxazol-4-il)-1-(3-tienil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet a 4. példában bemutatott eljárást követve állítjuk elő, azonban itt 4-acetil-3,5-dimetil-izoxazolból és 3-bróm-tiofénből indulunk ki. A kapott termék olvadáspontja: 93,5-95°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 11,8; 12,7; 30,3; 70,1; 119,3; 120,8; 126,4; 126,5; 148,4; 158,9; 164,8.

27. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-1-metoxi-etán

300 mg 80 %-os nátrium-hidridet felszuszpendálunk 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban, majd 0 °C-on, keverés közben beadagoljuk 2 g 1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-etanol 15 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát. 20 perc múlva cseppenként 1,5 g metil-jodidot adunk az elegyhez, amelyet azután hagyunk szobahőmérsékletre melegedni. 30 perccel később vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal megbontjuk, majd ezt követően szárazra pároljuk az elegyet, a maradékot vízben felvesszük, dietil-éterrel extraháljuk, végül a nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,5; 13,8; 24,8; 50,9; 73,4; 109,3; 129,1; 132,7; 139,7; 143,1; 146,5; 159,2.

28. példa

1-(3-Furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-1-metoxi-etán

A címben megnevezett vegyületet 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanolból állítjuk elő, a 27. példában megadott eljárást követve.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,81 és 2,14 és 3,16 (egyenként 3H, s); 6,32 és 7,74 (egyenként 1H, széles s); 7,4 (1H, m).

29. példa

1-(2-Tiazolil)-1-(2-tienil)-etanol

5 g 2-bróm-tiazolt feloldunk 50 ml dietil-éterben, majd keverés közben, száraz nitrogéngáz alatt, $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -on, cseppenként beadagoljuk 13,4 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldat és 25 ml vízmentes dietil-éter elegyét. 30 perc múlva becsepegtetjük 3,85 g 2-acetil-tiofén 25 ml dietil-éterrel készült oldatát, majd további 1 óra elteltével a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, azután éjszakán át keverjük. Másnap vizet adunk az elegyhez, utána dietil-éterrel extraháljuk, végül a nyersterméket dietil-éterből átkristályosítjuk. Az így kapott $112\text{-}113\text{ }^\circ\text{C}$ olvadáspontú anyag a címben megnevezett vegyület.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 31,6; 74,8; 119,7; 124,1; 125,3; 126,8; 142,2; 150,5; 177,1.

A megfelelő ketonból kiindulva, a 29. példában bemutatott

eljárással állítjuk elő a 30-35. példák szerinti vegyületeket.

30. példa

1-(2-Furil)-1-(2-tiazolil)-etanol

A termék olvadáspontja: 91-92°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 28,3; 72,7; 106,4; 110,3;
119,7; 142,1; 142,4; 156,6; 175,4.

31. példa

1-(2-Tiazolil)-1-(3-tienil)-etanol

A termék olvadáspontja: 107-108°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 30,6; 74,6; 119,3; 121,1;
126,0; 126,1; 142,2; 147,3; 177,8.

A hidrokloridsó olvadáspontja: 120-122°C.

¹³C-NMR-spektrum (DMSO-d₆, ppm): 30,2; 73,8; 120,2; 120,6;
125,9; 126,3; 141,1; 148,1; 179,8.

32. példa

1-(1-Metil-pirrol-2-il)-1-(2-tiazolil)-etanol

A termék olvadáspontja: 143-144°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 31,8; 35,4; 72,9; 106,3; 108,4;
119,9; 124,9; 134,2; 141,7; 177,6.

33. példa

1-(Benzo-furán-2-il)-1-(2-tiazolil)-etanol

A termék olvadáspontja: 120-121°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 28,3; 73,2; 103,0; 111,3; 119,9;

121,3; 122,9; 124,5; 128,0; 142,1; 155,0; 159,3; 174,7.

34. példa

2,2,2-Trifluor-1-(2-tiazolil)-1-(3-tienil)-etanol

A termék olvadáspontja: 96-97°C.

35. példa

2,2,2-Trifluor-1-(3-furil)-1-(2-tiazolil)-etanol

A termék olvadáspontja: 106-107°C.

36. példa

1-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-1-(2-tienil)-etanol

2,5 g 4,5-dimetil-tiazolt feloldunk 30 ml vízmentes dietil-éterben, majd -70 °C-on, száraz nitrogéngáz alatt, keverés közben, cseppenként hozzáadunk 9,7 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot. 30 percnyi reagáltatás után cseppenként beadagoljuk 3,1 g 2-acetil-tiofén 20 ml dietil-éterrel készült oldatát, azután újabb 1 óra elteltével a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a szokásos módon feldolgozzuk. Az így kapott 129-130 °C-on olvadó termék a címben megnevezett vegyület.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 11,2; 14,6; 31,6; 74,3; 123,9; 124,9; 126,6; 127,2; 147,3; 151,2; 171,7.

37. példa

2-(4-Metil-tiazol-2-il)-2-(2-tienil)-tetrahydrofuran

A címben megnevezett vegyületet 4-metil-tiazolból, vala-

mint 4-klór-1-(2-tienil)-1-butanonból állítjuk elő, a 36. példában megadott eljárást követve. Az így kapott termék olvadáspontja: 59-60°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 17,4; 26,2; 41,2; 69,3; 86,2; 113,9; 124,2; 124,7; 126,8; 148,9; 153,1; 175,6.

38. példa

1-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-2,2,2-trifluor-1-(3-tienil)-etanol

A címben megnevezett vegyületet 3-(trifluor-acetil)-tiofénből állítjuk elő, a 36. példában bemutatott eljárást követve. Az így kapott termék olvadáspontja: 90-92°C.

A 39-45. példák szerinti vegyületeket a 4. példában megadott eljárást követve állítjuk elő a megfelelő ketonból.

39. példa

1-(3-Furil)-1-(3-metil-izoxazol-5-il)-etanol

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 11,3; 28,4; 68,5; 101,2; 108,5; 130,2; 139,0; 143,3; 159,6; 175,9.

40. példa

1-(3-Furil)-1-(5-metil-izoxazol-3-il)-etanol

A termék olvadáspontja: 49-52°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,2; 29,1; 68,7; 99,8; 108,7; 131,4; 138,8; 143,3; 169,3; 169,6.

41. példa

1-(3-Furil)-1-[4-(trifluor-metil)-tiazol-5-il]-etanol

A termék olvadáspontja: 84-85°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,95 (3H, s); 3,15 (1H, s); 6,27 (1H, m); 7,32 (2H, m); 8,56 (1H, s).

42. példa

Ciklopropil-(3-furil)-(4-metil-oxazol-5-il)-metanol

A termék olvadáspontja: 85-85°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 1,3; 1,5; 12,5; 20,4; 70,3; 109,3; 129,9; 131,5; 139,8; 143,2; 148,4; 148,6.

43. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-2,2-dimetil-propanol

A termék olvadáspontja: 163-164°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 13,2; 13,8; 25,3; 40,2; 78,2; 111,0; 128,6; 132,9; 140,3; 141,8; 147,3; 158,4.

44. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-2-metil-propanol

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 12,6; 13,8; 16,9; 36,9; 75,3; 109,3; 129,5; 132,0; 139,6; 142,8; 148,0; 158,9.

45. példa

2,2,2-Trifluor-1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-2-il)-etanol

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 2,18 (3H, s); 6,16 (1H, s); 6,67

és 7,42 és 7,46 és 7,68 (egyenként 1H, m).

46. példa

A címben megnevezett vegyületet a 2. példában leírtaknak megfelelően eljárva, 2-acetil-4-metil-oxazolból állítjuk elő.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 11,4; 28,5; 71,7; 120,8; 125,7; 126,1; 134,8; 136,3; 146,1; 166,8.

47. példa

1-(Benzo-furán-2-il)-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol

1 ekvivalens 4-metil-2-(trimetil-szilil)-tiazol vízmentes dietil-éterrel készült és $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtött oldatához száraz nitrogéngáz alatt, cseppenként 1 ekvivalens butil-lítiumot adunk, 2,5 M hexános oldat formájában. 30 perccel később, dietil-éterben oldva beadagolunk 1 ekvivalens 2-acetil-benzo-furánt, majd további 1 óra múlva a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, azután telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával megbontjuk. A feldolgozást a szokásos módon végezzük, és a nyersterméket kromatográfiás eljárással, szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, amelynek az olvadáspontja: $139\text{-}140\text{ }^\circ\text{C}$.

A 47. példában bemutatott eljárást követve, a megfelelő ketonból állítjuk elő a 48-50. példák szerinti vegyületeket.

48. példa

1-(5-Metil-furán-2-il)-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol

A termék olvadáspontja: 120-123°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 13,4; 15,8; 28,5; 70,3; 106,2; 107,5; 138,3; 147,9; 149,3; 152,3; 155,0.

49. példa

1-(1-Metil-pirrol-3-il)-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol

A termék olvadáspontja: 116-117°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 16,2; 30,2; 36,4; 70,9; 106,5; 119,2; 122,2; 130,4; 141,4; 147,0; 148,5.

50. példa

2-(4-Metil-tiazol-5-il)-2-(2-tienil)-tetrahydrofuran

A címben megnevezett vegyületet 4-klór-1-(2-tienil)-1-butanonból állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,0-2,16 (2H, m); 2,33 (3H, s); 2,5-2,62 és 2,68-2,8 (egyenként 1H, m); 4,06 (2H, m); 6,9 (2H, m); 7,24 (1H, m); 8,57 (1H, s).

A 27. példában megadott eljárást követve, a megfelelő alkoloból állítjuk elő az 51-53. példák szerinti vegyületeket.

51. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1-etoxi-1-(3-furil)-etán

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,4; 13,8; 15,5; 25,4; 58,6; 72,9; 109,3; 129,5; 132,4; 139,5; 143,0; 146,9; 158,9.

52. példa

1-Metoxi-1-(2-tiazolil)-1-(2-tienil)-etán

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 25,3; 51,3; 79,8; 119,5; 125,5; 125,7; 126,5; 142,3; 147,8; 176,2.

53. példa

1-(4-Metil-tiazol-5-il)-1-metoxi-1-(2-tienil)-etán

A termék olvadáspontja: 49-50°C.

Az 54-57. példa szerinti vegyületeket a megfelelő tercier alkohol savkatalizált dehidratálásával állítjuk elő, a 19-21. példákban megadott eljárást követve.

54. példa

1-(3,5-Dimetil-izoxazol-4-il)-1-(3-tienil)-etilén

A termék olvadáspontja: 35-36°C.

55. példa

1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-1-(1-metil-pirrol-2-il)-etilén

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 15,5; 19,0; 34,7; 107,5; 110,2; 117,5; 123,9; 131,7; 132,0; 133,4; 148,8; 163,3.

56. példa

1-(1-Metil-pirrol-3-il)-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etilén

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 16,1; 36,2; 106,6; 112,7; 121,2; 122,7; 125,1; 131,9; 133,6; 149,8; 149,9.

57. példa

**1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-2-metil-1-propén-
-hidroklorid**

A termék olvadáspontja: 125-126°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 9,2; 13,4; 22,6; 23,1; 111,0; 112,1; 122,0; 125,4; 141,3; 143,4; 145,0; 149,4; 162,4.

58. példa

1-(2-Furil)-1-(1,3,5-trimetil-pirazol-4-il)-etanol

4-Bróm-1,3,5-trimetil-pirazolt először a megfelelő 4-lítium-vegyületté alakítunk át, majd azt in situ 2-acetil-furánal reagáltatjuk. Az így kapott termék olvadáspontja: 102-105°C.

59. példa

**1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-2,2,2-trifluor-1-(3-furil)-
-etanol**

1,7 g (2,4-dimetil-oxazol-5-il)-(3-furil)-ketont és 1,9 g trimetil-(trifluor-metil)-szilánt feloldunk 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban, azután -10 °C-on, keverés közben 250 mg (tetrabutyl-ammónium)-fluoridot adunk az oldathoz. Ezt követően a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 45 perccel később 30 ml 6 M sósavat adunk hozzá. Újabb 1 órányi reakcióidő után az elegyet telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és metilén-dikloriddal extraháljuk. A nyersterméket előbb flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, végül dietil-éterből átkristályosítjuk. Az

így kapott 129-130,5 °C-on olvadó anyag a címben megnevezett vegyület.

60. példa

**1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-1-(1-metil-pirrol-2-il)-
-etanol**

20 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldat és vízmentes dietil-éter elegyét száraz nitrogéngáz alatt lehűtjük -70 °C-ra, azután hozzáadunk 5,8 g N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamint (TMEDA). 5 perc múlva cseppenként beadagoljuk 5,4 g 1-metil-pirrol dietil-éterrel készült oldatát, majd újabb 15 perc elteltével becsepegtetünk 4,5 ml 5-acetil-2,4-dimetil-tiazolt. Ezt követően még 30 percig -70 °C-on tartjuk az elegyet, utána hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a szokásos módon feldolgozzuk. Az így kapott termék 194-197 °C-on bomlás közben olvad.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 14,4; 18,8; 31,6; 35,5; 70,7; 106,1; 108,0; 124,7; 135,0; 137,5; 145,7; 162,5.

61. példa

**1-[5-(2-Hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-1-(3-tienil)-
-etanol**

35 mmol 5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol 80 ml vízmentes tetrahydrofuranál készült oldatához száraz nitrogéngáz atmoszférában, -70 °C-on, keverés közben 75 mmol butil-lítiumot adunk 2,5 M hexános oldat formájában. 30 percnyi reagáltatás után cseppenként beadagoljuk 38 mmol 3-acetil-tiofén 10 ml

vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd további 1 óra múlva az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjszakán át kevertetjük. A szokott módon végzett feldolgozást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, aminek eredményeképpen 127-129°C olvadáspontú anyagként kapjuk a címben megnevezett vegyületet.

^{13}C -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 15,7; 30,3; 30,8; 62,1; 74,5; 120,9; 126,4; 127,4; 129,0; 148,0; 149,6; 175,4.

62. példa

1-[5-(2-Acetoxi-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-1-(3-tienil)- -etanol

A 61. példában leírtak szerint előállított vegyületet szobahőmérsékleten, metilén-dikloridban, trietil-amin jelenlétében acetil-kloriddal reagáltatjuk.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 14,9; 20,9; 26,0; 30,7; 64,0; 74,4; 121,1; 126,0; 126,1; 127,5; 147,5; 148,6; 170,7; 173,7.

63. példa

1-(4-Bróm-furán-3-il)-1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-etanol

A címben megnevezett vegyületet az 1. példa a) pontjában leírtak szerint eljárva állítjuk elő, azonban itt 5-acetil-2,4-dimetil-oxazol és (4-bróm-furán-3-il)-lítiumot [Liebigs Ann. Chem. 1986, 625-637] reagáltatunk.

A kapott termék olvadáspontja: 124-125°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,3; 13,7; 27,6; 68,5; 99,0; 129,9; 132,0; 140,4; 142,7; 146,9; 159,0.

64. példa

**1-[4-Metil-5-(metoxi-metil)-tiazol-2-il]-1-(3-tienil)-
-etanol**

A címben megnevezett vegyületet a 36. példában bemutatott eljárást követve, 3-acetil-tiofénből és 4-metil-5-(metoxi-metil)-tiazolból állítjuk elő.

Az így kapott termék olvadáspontja: 71-73°C.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 15,1; 30,7; 57,9; 65,9; 74,4; 121,1; 125,9; 126,0; 128,5; 147,3; 149,5; 175,4.

65. példa

1-Azido-1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etán

1 g 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanolt felszuszpendálunk 4 ml benzolban, majd a szuszpenzióhoz előbb 822 μl azido-trimetil-szilánt, azután 770 μl bór-trifluorid—dietil-éter (1/1) reagenst adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, utána vízre öntjük, végül extraháljuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület.

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, ppm): 12,4; 25,9; 59,9; 108,8; 127,4; 132,5; 139,6; 143,9; 146,1; 149,0.

66. példa

1-(3-Furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etil-amin

A 65. példában leírtak szerint előállított vegyületet 10 %-os csontszemes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük, így megkapjuk a címben megnevezett vegyületet, amelynek az olvadáspontja: 82,5-83,5°C.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,7; 29,9; 50,5; 109,0; 129,5; 132,4; 138,4; 143,3; 148,0; 150,6.

67. példa

1-Azido-1-(2-tiazolil)-1-(3-tienil)-etán

A címben megnevezett vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 1-(2-tiazolil)-1-(3-tienil)-etanolból indulunk ki, és követjük a 65. példában bemutatott eljárást.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 26,8; 66,2; 119,8; 122,4; 126,0; 126,6; 143,0; 143,2; 173,4.

68. példa

1-(2-Tiazolil)-1-(3-tienil)-etil-amin

A 67. példában leírtak szerint előállított vegyületet a 66. példában megadottaknak megfelelően redukáljuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 31,6; 57,4; 118,8; 120,3; 125,8; 126,0; 142,4; 148,4; 179,7.

69. példa

1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-2,2,2-trifluor-1-(3-furil)-etil-amin

160 mg 1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-2,2,2-trifluor-1-(3-furil)-etanolt 2 ml benzolban szuszpendálunk, majd szobahőmérsékleten előbb 156 μl difenil-foszforil-azidot, azután 112 μl 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént adunk a szuszpenzióhoz. A reakcióelegyet 20 órán át keverjük, utána etil-acetáttal,

valamint vízzel meghígítjuk. A szokásos módon végezve a feldolgozást, elkülönítjük az 1-azido-1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-2,2,2-trifluor-1-(3-furil)-etánt, amelyet azután a 66. példában megadottak szerint redukálunk, és így megkapjuk a címben megnevezett vegyületet.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,4; 13,8; 58,0; (q, J = 30 Hz); 109,9; 122,8; 125,7 (q, J = 286 Hz); 135,0, 141,0; 141,3; 143,4; 159,8.

70. példa

N-[1-(3-Furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etil]-acetamid

A 66. példa szerinti vegyületet trietil-amin jelenlétében acetyl-kloriddal reagáltatjuk, aminek eredményeképpen a címben megnevezett vegyületet kapjuk.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , ppm): 12,6; 23,8; 25,6; 52,5; 108,9; 129,4; 130,8; 139,5; 143,6; 147,1; 148,0; 168,9.

A következő példákban ismertetjük azoknak a gyógyszerkészítményeknek az előállítását, amelyek alkalmasak arra, hogy a találmány szerinti kezelési módot megvalósítsuk.

71. példa

Tabletta előállítása

Összetétel:

Az 5. példa szerinti vegyület	10 g
Laktóz	94 g
Mikrokristályos cellulóz	86 g
Poli(vinil-pirrolidon)	8 g

Magnézium-sztearát	2 g
--------------------	-----

Az 5. példában leírtak szerint előállított hatóanyagot, a laktózt, a cellulózt és a poli(vinil-pirrolidon)-t megszitáljuk, majd alaposan összekeverjük. Ezt követően a magnézium-sztearátot is megszitáljuk és hozzákeverjük a fenti anyagkeverékhez, majd az így kapott masszából megfelelő préselész számmal felszerelt tablettázógépen 1000 darab, egyenként 10 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát préselünk. Kívánt esetben az így kapott tablettákat filmbevonattal láthatjuk el.

72. példa

Tabletta előállítása

Összetétel:

A 46. példa szerinti vegyület	50 g
Laktóz	80 g
Mikrokristályos cellulóz	20 g
Burgonyakeményítő	40 g
Poli(vinil-pirrolidon)	8 g
Magnézium-sztearát	2 g

A 46. példában leírtak szerint előállított hatóanyagot, a laktózt, a cellulózt és a keményítő egy részét összekeverjük, majd a keveréket 10 %-os keményítőpéppel granuláljuk. A granulátumot megszáritjuk, azután hozzákeverjük a keményítő maradékát, a poli(vinil-pirrolidon)-t és a megszitált magnézium-sztearátot, végül a keverékből 1000 darab, egyenként 50 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát préselünk.

73. példa

Kapszula előállítás

Összetétel:

A 31. példa szerinti vegyület	100 g
Csirizesített keményítő	98 g
Magnézium-sztearát	2 g

A 31. példában leírtak szerint előállított hatóanyagot és a keményítőt megszitáljuk, egymással összekeverjük, majd a megszitált magnézium-sztearáttal síkosítjuk. Az anyagkeveréket ezután beletöltjük 1000 darab megfelelő méretű kemény zselatin kapszulába, így minden egyes kapszula 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

74. példa

Injekciós oldat előállítás

Összetétel:

A 66. példa szerinti vegyület	0,5-10 g
Polietoxilezett ricinusolaj	15 g
Injekciós minőségű víz	100 g-ig

Az oldat ozmózisnyomásának beállítását nátrium-klorid hozzáadásával végezzük. Híg savat vagy lúgot, illetve valamilyen pufferhatású sót használhatunk arra, hogy az oldat pH-ját a maximális stabilitás és/vagy a találmány szerinti hatóanyag oldódása szempontjából legkedvezőbb értékre állítsuk be. Az oldat tartalmazhat még antioxidánsokat és fémkelátokat képező sókat is.

Az elkészített oldatot derítjük, megfelelő méretű fiolák-

ba töltjük, majd a fiolákat lezárjuk, és autoklávban, hőhatással sterilizzük.

Eljárhatunk azonban úgy is, hogy az oldatot sterilre szűrjük, azután csíramentes körülmények között steril fiolákba töltjük. Az oldat betöltését végezhetjük nitrogéngáz alatt.

75. példa

Injekciós készítmény előállítása

Összetétel:

Az 5. példa szerinti vegyület	0,5-10 g
Polietoxilezett ricinusolaj	15 g
Propilénglikol	20 g
Poli(oxi-etilén)—poli(oxi-propilén)	
blokkpolimer (Pluronic F68)	10 g
Injekciós minőségű víz	100 g-ig

A találmány szerinti hatóanyagot hozzáadjuk a polietoxilezett ricinusolaj, a propilénglikol és a Pluronic F68 elegyéhez. Az elegyet gyengén melegítjük, hogy tiszta, éles oldatot kapjunk, majd ezt az oldatot autoklávban hősterilizálásnak vetjük alá, vagy sterilre szűrjük. Ilyen módon tömény, steril oldatot állíthatunk elő, amely alkalmas arra, hogy steril vízzel meghígítva, parenterálisan beadható injekciós oldatot készítsünk belőle.

76. példa

Injekciós oldat előállítása

Összetétel:

Az 59. példa szerinti vegyület	0,5-10 g
(Hidroxi-propil)- β -ciklodextrin	10 g
Injekciós minőségű víz	100 g-ig

A találmány szerinti hatóanyag és a (hidroxi-propil)- β -ciklodextrin keverékéhez hozzáadjuk az injekciós minőségű vizet. Az elegyet finoman keverjük, amíg éles, tiszta oldat keletkezik. Az oldatot ezután fiolákba töltjük, majd a fiolákat lezárjuk, és autoklávban, hőhatással sterilezzük. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy az oldatot sterilre szűrjük.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. A (2) általános képletű vegyületek — beleértve a geometriai, valamint optikai izomereket és racemátokat, ha ilyenek léteznek, továbbá a gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat és szolvátokat is — amelyek képletében

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

Y jelentése oxigén-, kén- vagy szelénatom, illetve $-NR_2-$ általános képletű vagy $-C=N-$ képletű csoport;

R_1 jelentése egy vagy több hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú acil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, illetve R_1 az (a) általános képletű gyűrűvel benzo-furán- vagy benzo-tiofén-gyűrűt képezhet;

R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkil)-, rövid szénláncú hidroxil-alkil-, (rövid szénláncú acil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-, aril-(rövid szénláncú alkil)- vagy trifluor-metil-csoport; és

A jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben

W jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve szubsztituálatlan vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú acilcsoport;

R_4 jelentése rövid szénláncú alkil-, aril-(rövid szén-

láncú alkil)-, ciklopropil- vagy rövid szénláncú perfluor-alkil-csoport; vagy

R_3 és R_4 együttesen gyűrűt képez, és ez esetben A jelentése (d) általános képletű csoport, amelyben n értéke 2, 3 vagy 4; és

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, illetve rövid szénláncú alkilcsoport vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport —

kizárva azonban e körből a következő két vegyületet:

1-(4-piridil)-1-(2-tiazolil)-etanol és

1-(2-piridil)-1-(2-tiazolil)-etanol.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a (3) általános képlettel jellemezhető olyan vegyületek, amelyek képletében X és Y jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom; W jelentése oxigénatom vagy iminocsoport; és az R_1 , R_2 , R_3 és R_4 szimbólumok jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a (3) általános képlettel jellemezhető olyan vegyületek, amelyek képletében X és Y jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, és az R_1 , R_2 , R_5 és R_6 szimbólumok jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal.

4. Az igénypont szerinti vegyületek közül név szerint a következők:

1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanol;

1-(4-metil-oxazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol;

1-(3-furil)-1-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol:

1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-etanol;
 1-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-1-(3-furil)-etanol;
 1-(4-metil-tiazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol;
 1-(2-etil-4-metil-oxazol-5-il)-1-(3-tienil)-etanol;
 1-(2,5-dimetil-oxazol-4-il)-1-(3-furil)-etanol;
 1-(4-metil-tiazol-5-il)-1-(2-tianil)-etanol;
 1-(5-tiazolil)-1-(3-tianil)-etanol;
 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etilén;
 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-1-propén;
 1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1-(3-furil)-etilén;
 1-(2-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etanol;
 1-(2-tiazolil)-1-(2-tienil)-etanol;
 1-(2-tiazolil)-1-(3-tienil)-etanol;
 2,2,2-trifluor-1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-2-il)-etanol;
 1-(4-metil-oxazol-2-il)-1-(3-tienil)-etanol;
 1-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-2,2,2-trifluor-1-(3-furil)-etanol;
 1-(3-furil)-1-(4-metil-oxazol-5-il)-etil-amin; és
 1-(2-tiazolil)-1-(3-tienil-etil-amin);
 valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói
 vagy szolvátjai.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előál-
 lítására, azzal jellemezve, hogy

I. ha A jelentése (e) általános képletű csoport, akkor

a) egy (5) általános képletű vegyületet egy (6)
 általános képletű fémorganikus vegyülettel reagáltatunk; vagy

b) egy (7) általános képletű vegyületet egy (8)
 általános képletű fémorganikus vegyülettel reagáltatunk; vagy

c) egy (9) általános képletű vegyületet egy R_4M általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a reakcióelegyhez valamilyen protonleadásra alkalmas reagenst (R_3 jelentése hidrogénatom), alkilezőszert (R_3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport) vagy acilezőszert (R_3 jelentése rövid szénláncú acilcsoport) adunk; vagy

d) egy (8) általános képletű vegyületet egy R_4SiMe_3 általános képletű szilánszármazékkal reagáltatunk; vagy

II. ha az előállítandó vegyület képletében A jelentése (f) általános képletű csoport, amelyben R_3 rövid szénláncú alkilcsoportot vagy rövid szénláncú acilcsoportot jelent, akkor egy, a fenti módon előállított vegyületet, ahol a képletben R_3 jelentése hidrogénatom, olyan terméké alkilezünk vagy acilezünk, amelynek képletében R_3 rövid szénláncú alkilcsoportot, illetve rövid szénláncú acilcsoportot jelent; vagy

III. ha A jelentése (c) általános képletű csoport, akkor

a) egy (2) általános képletű vegyülettel, amelynek a képletében A egy (b) általános képletű csoportot jelent, eliminációs reakciót hajtunk végre, melynek során egy HWR_3 általános képletű vegyületet kihasítunk a molekulából; vagy

b) egy (9) általános képletű vegyületet a szerves szintetikus kémia alkének előállítására általánosan alkalmazott eljárásainak valamelyike szerint reagáltatunk; vagy

IV. ha A jelentése (h) általános képletű csoport, akkor

a) egy (2) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése (c) vagy (f) általános képletű csoport, a Ritter-reakció körülményeinek megfelelően reagáltatunk; vagy

b) egy (2) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése (g) általános képletű csoport, a Mitsunobu-reakció körülményeinek megfelelően reagáltatunk; vagy

c) egy (2) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése (f) általános képletű csoport, valamilyen Lewis-sav jelenlétében azido-trimetil-szilánnal reagáltatunk, majd a kapott azidot redukáljuk.

6. Hatóanyagként egy (2) általános képletű vegyületet — a képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

Y jelentése oxigén-, kén- vagy szelénatom, illetve $-NR_2$ - általános képletű vagy $-C=N$ - képletű csoport;

R_1 jelentése egy vagy több hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú acil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, illetve R_1 az (a) általános képletű gyűrűvel benzo-furán- vagy benzo-tiofén-gyűrűt képezhet;

R_2 jelentése egymástól függetlenül, hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkil)-, rövid szénláncú hidroxil-alkil-, (rövid szénláncú acil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-, aril-(rövid szénláncú alkil)- vagy trifluor-metil-csoport; és

A jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben

W jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve szubsztituálatlan vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsz-

tituált iminocsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú acilcsoport;

R_4 jelentése rövid szénláncú alkil-, aril-(rövid szénláncú alkil)-, ciklopropil- vagy rövid szénláncú perfluor-alkil-csoport; vagy

R_3 és R_4 együttesen gyűrűt képez, és ez esetben A jelentése (d) általános képletű csoport, amelyben n értéke 2, 3 vagy 4; és

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, illetve rövid szénláncú alkilcsoport vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport —

vagy annak valamilyen geometriai izomerjét, optikai izomerjét vagy racemátját — ha ilyenek léteznek —, vagy ezek valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját vagy szolvátját, valamint legalább egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény.

7. A (2) általános képletű vegyületek — a képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

Y jelentése oxigén-, kén- vagy szelénatom, illetve $-NR_2-$ általános képletű vagy $-C=N-$ képletű csoport;

R_1 jelentése egy vagy több hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú acil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, illetve R_1 az (a) általános képletű gyűrűvel benzo-furán- vagy benzotiofén-gyűrűt képezhet;

R_2 jelentése egymástól függetlenül, hidrogénatom, rövid

szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-(rövid szénláncú alkil)-, rövid szénláncú hidroxil-alkil-, (rövid szénláncú acil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-, aril-(rövid szénláncú alkil)- vagy trifluor-metil-csoport; és

A jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben

W jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve szubsztituálatlan vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú acilcsoport;

R₄ jelentése rövid szénláncú alkil-, aril-(rövid szénláncú alkil)-, ciklopropil- vagy rövid szénláncú perfluor-alkil-csoport; vagy

R₃ és R₄ együttesen gyűrűt képez, és ez esetben A jelentése (d) általános képletű csoport, amelyben n értéke 2, 3 vagy 4; és

R₅ és R₆ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, illetve rövid szénláncú alkilcsoport vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport —

és geometriai izomerjeik, optikai izomerjeik vagy racemátjaik — ha ilyenek léteznek —, illetve gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik vagy szolvátjaik alkalmazása a gyógyászatban.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása hatóanyagként olyan akut vagy krónikus neuropszichiátriai rendellenességek kezelésére, amelyekre az jellemző, hogy az általuk

elindított progresszív folyamatok előbb vagy utóbb az idegsejtek elhalásához vagy diszfunkciójához vezetnek.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása a következő kórképekben: valamilyen vaszkuláris agyi katasztrófa (stroke), agyi isémia, az agy és/vagy a gerincvelő sérülése következtében előállt működési zavar, hipoxia és anoxia, sokinfarktusos demencia, AIDS-dementia, valamilyen neurodegeneratív betegség, műtéti beavatkozással kapcsolatos agykárosodás és a központi idegrendszer neurotoxinok vagy sugárhatás okozta zavarai.

10. A (2) általános képletű vegyületek — a képletben
- X jelentése oxigén- vagy kénatom;
 - Y jelentése oxigén-, kén- vagy szelénatom, illetve $-NR_2$ - általános képletű vagy $-C=N-$ képletű csoport;
 - R_1 jelentése egy vagy több hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú acil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, illetve R_1 az (a) általános képletű gyűrűvel benzo-furán- vagy benzo-tiofén-gyűrűt képezhet;
 - R_2 jelentése egymástól függetlenül, hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkil)-, rövid szénláncú hidroxil-alkil-, (rövid szénláncú acil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-, aril-(rövid szénláncú alkil)- vagy trifluor-metil-csoport; és
 - A jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben
 - W jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve szubsztituá-

latlan vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú acilcsoport;

R_4 jelentése rövid szénláncú alkil-, aril-(rövid szénláncú alkil)-, ciklopropil- vagy rövid szénláncú perfluor-alkil-csoport; vagy

R_3 és R_4 együttesen gyűrűt képez, és ez esetben A jelentése (d) általános képletű csoport, amelyben n értéke 2, 3 vagy 4; és

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, illetve rövid szénláncú alkilcsoport vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport —

és geometriai izomerjeik, optikai izomerjeik vagy racemátjaik — ha ilyenek léteznek —, illetve gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik vagy szolvátjaik felhasználása bizonyos akut vagy krónikus neuropszichiátriai rendellenességek — ezekre az jellemző, hogy az általuk megindult progresszív folyamatok előbb vagy utóbb az idegsejtek elhalásához vagy diszfunkciójához vezetnek — kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

11. A 10. igénypont szerinti felhasználás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek a következő kórképekben alkalmasak kezelésre: valamilyen vaszkuláris agyi katasztrófa (stroke), agyi isémia, az agy és/vagy a gerinvelő sérülése következtében előállt működési zavar, hipoxia és anoxia, sokinfarktusos demencia, AIDS-dementia, valamilyen

neurodegeneratív betegség, műtéti beavatkozással kapcsolatos agykárosodás és a központi idegrendszer neurotoxinok vagy sugárhatás okozta zavarai.

A meghatalmazott:

Ráthonyi Zoltán
 szabadványi ügyvivő
 az S. B. C. & K. Nemzetközi
 Szabadványi Iroda tagja
 H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

Suzanne

+ 1 oldalal

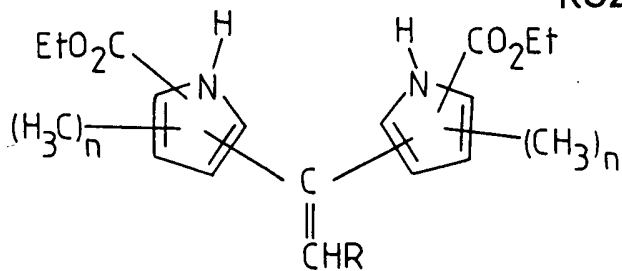
3704/95

61.679 / RAZ

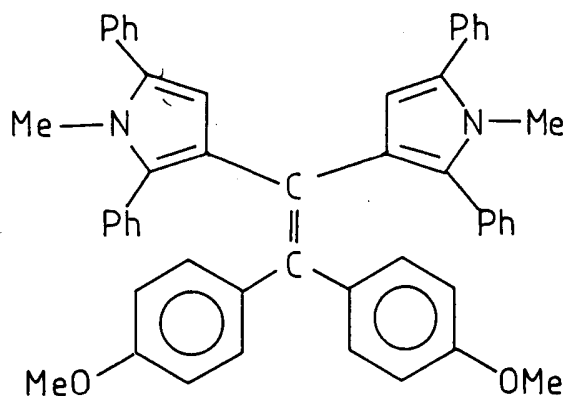
61.679 / RAZ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

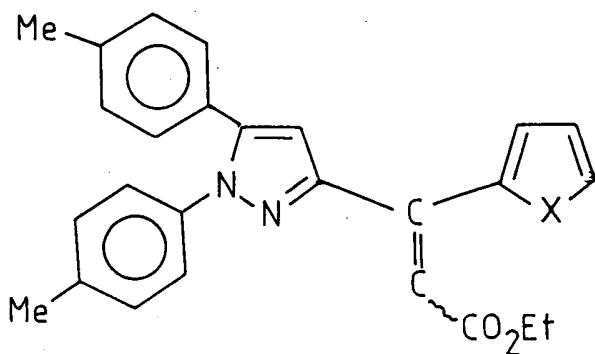
1 / 4



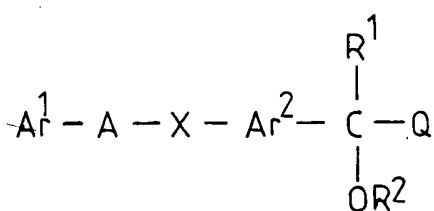
(A)



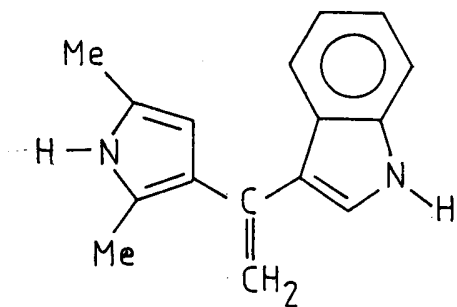
(B)



(C)



(D)



(E)

4244/91

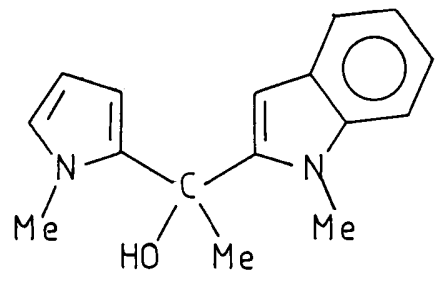
2.5.18

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

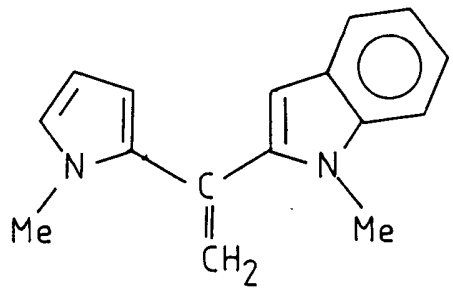
61.679 / RAZ

214

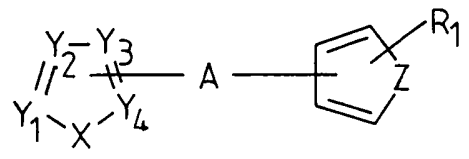
75097



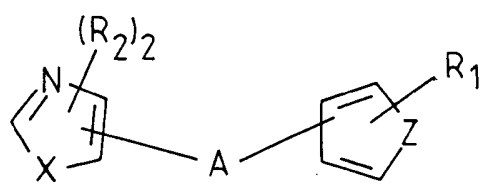
(F)



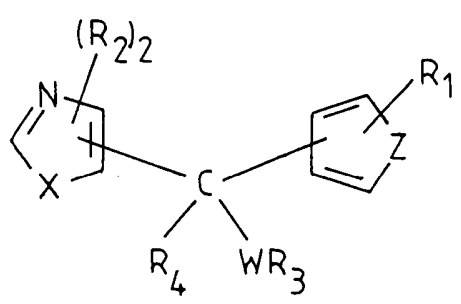
(G)



(1)



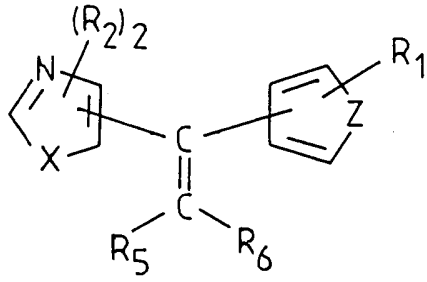
(2)



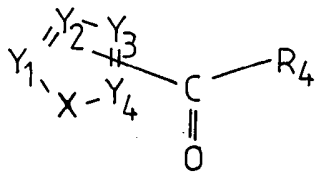
(3)

Ráthonyi Zoltán
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja

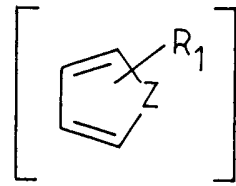
37101/95



(4)

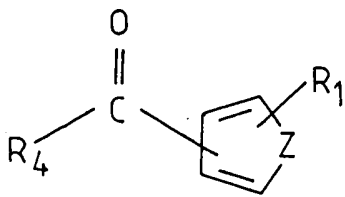


(5)

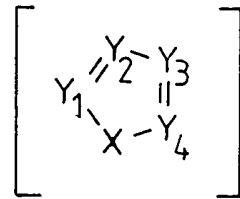


M

(6)

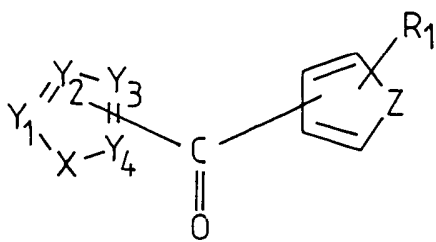


(7)



M

(8)



(9)

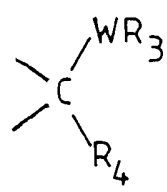


(a)

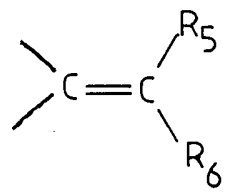
Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
Budapest, Andrássy út 113.
Tel: 34-450, Fax: 34-24-323

3.244/77

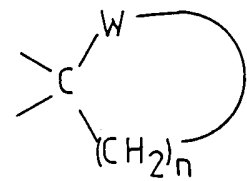
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



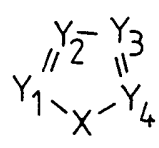
(b)



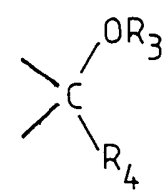
(c)



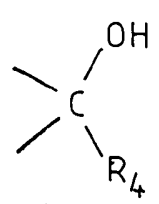
(d)



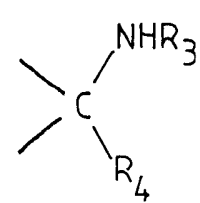
(e)



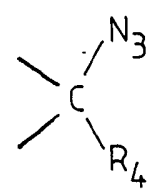
(f)



(g)



(h)



(j)