

14.07.14

75102

ISÉMIÁS BETEGSÉGEKRE HATÓ BENZOLSZÁRMAZÉKOK

EGYENLETERES FARMACEVTI KÉZIKÖNYV SZERKESZTÉSÉNEK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei ~~(vagy optikai izomerjei)~~, ahol a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, acil-oxi- vagy alkoxicsoport;

R_2 és R_3 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, alkil- vagy alkoxicsoport;

R_4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan alkil-, alkenil-, alkoxi-, aril- vagy heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú ^{spiroatom}gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, ~~(és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom);~~ vagy

B ~~(III) általános képletű~~ csoport, ahol

B jelentése többek között (IV), (V) vagy (VI) képletű csoport;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan alkil-, alkenil-, aril- vagy heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrű, ami kondenzált gyűrű^{is} lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4, 5, vagy 6.

A találmány szerinti vegyületek lipid peroxidációt gátló hatással, érelazító hatással és a kalcium túlterhelést gátló hatással rendelkeznek és ezért isémiás betegségek és magas vérnyomás megelőzésére illetve kezelésére alkalmazhatók.

Buzdome

alkil-, alkenil-, aril-, heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrű, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

ISÉMIÁS BETEGSÉGEKRE HATÓ BENZOLSZÁRMAZÉKOK

ES AZ OLLÓT FOLYAMATOKAT GYAKORLATI PÉLDÁK

A találmány tárgya olyan új vegyületek, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, illetve lehetséges sztereoizomerjei és optikai izomerjei, amelyek érellazító hatáson (kalcium antagonizmus) kívül a kalcium túlterhelésre is gátló hatással vannak, valamint gátló hatásuk van a lipid peroxidációra és ily módon hatásos megelőző vagy kezelőszerek isémiás betegségek és magas vérnyomás esetében.

Az isémiának betudható sejtsérülési folyamat két részre osztható: (1) az intracelluláris ATP szint csökkenésével előidézett vagy az isémia folyamán a nem megfelelő oxigénellátás következtében az intracelluláris kalciumkoncentráció stb. növekedésével előidézett károk és (2) az isémia után a vérerek újraegyesítését vagy visszaállítását követő növekvő kalciumbeáramlás, illetve szabad gyök képződés stb. előidézett károk [Yoshiwara és munkatársai, *Metabolism and disease*, 29, 379 (1992)]. Tipikus isémiás megbetegedésekre példaként megemlítjük a PTCA/PTCR/CABG által, a koronáriás erek visszaállítása következtében kialakult kardiovaszkuláris betegségeket, mint például különböző anginás megbetegedéseket, az instabil anginát és aritmiát, vagy a cerebrovaszkuláris betegségeket, mint például átmeneti agyi görcsöt; a fej traumás sérülését és agyműtét következményeit. A különböző anginás betegségek, vagy az instabil angina kezelésében nitrovegyületeket, mint például nitroglicerint és nikorandilt, valamint kalcium antagonistákat, mint például diltiazemet, nifedipint és verapamilt alkalmaznak, és a kardiális infarktus vagy koronáriás újraegyesülés sérülésének, amit PTCA/PTCR/CABG stb. követ, javítására 5-lipoxigenáz inhibitorok vagy gyökmegkötők alkalmazását vizsgálják.

Az isémiás cerebrovaszkuláris betegségek megelőzésére vagy kezelésére alkalmas szerként vizsgálták a glyceolt (márkanév), ozagrelt, nizofenont, tiklopidint, nikaravent stb. és alkalmazták ezeket azzal a feltevéssel, hogy a cerebrovaszkuláris baleset akut állapotában a cerebrális ödémát vagy cerebrovaszkuláris görcsöt csökkentik. Krónikus állapotban cerebrális keringést fokozó anyagokat, mint például kalcium antagonistákat, ezen belül is nikardipint, cinnarizint és flunarizint, a metabolizmust elősegítő hatással rendelkező cerebrális keringésjavítókat, ezen belül is vinpocketint, nicergolint, pentoxifillint és ifenprodilt, vagy cerebrális, metabolikus aktivátorokat, ezen belül is idebenont, GABA-t és kalcium-hopantenátot alkalmaztak abból a célból, hogy a véráramlást fokozzák, illetve az isémiás sérülést túlélő szövetekben a metabolikus állapotot javítsák.

Kutatómunkánk során az isémiás megbetegedések vagy magas vérnyomás megelőzésére és kezelésére alkalmas olyan szerek kifejlesztését kutattuk, amelyek lenyomnák az aktív oxigén részecskék képződését és fokoznák a sejtközi kalciumkoncentrációt, mely intézkedések hiánya az isémiás megbetegedések és magas vérnyomás fő okaként tekinthető. Munkánk eredményeképpen olyan új (I) általános képletű vegyületeket dolgoztunk ki, amelyek érellazító hatással (kalcium antagonizmussal), a lipid peroxidációt és kalcium túlterhelést gátló hatással rendelkeznek. A fentieknek megfelelően találmányunk tárgya (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, ahol a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;

R_2 és R_3 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy **R₅** egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt képez, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az **R₅**-höz kapcsolódó szénatom spiroatom; vagy

B (III) általános képletű csoport, ahol

B jelentése (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport;

R₆ és **R₇** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy **R₆** és **R₇** egyidejű metilcsoport jelenléte kizárt, vagy **R₆** és **R₇** együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4, 5, vagy 6.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket az A-Q. eljárásváltozatokkal lehet előállítani.

A. eljárás - az eljárást az 1) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton **R₁** jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport; **R₂** és **R₃** jelentése

azonosan vagy eltérően hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport; R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport; R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrűt lehet, képez; n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6; és Z jelentése halogénatom.

B. eljárás - az eljárást a 2) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos; R_8 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport; és Z jelentése klór- vagy brómatom.

C. eljárás - az eljárást a 3) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , n és Z jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

D. eljárás - az eljárást a 4) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

E. eljárás - az eljárást az 5) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , n és Z jelentése a fenti-

ekben megadottakkal azonos; R_9 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport és m értéke 1-7.

F. eljárás - az eljárást a 6) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, n$ és m jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

G. eljárás - az eljárást a 7) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, n$ és m jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

H. eljárás - az eljárást a 8) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, Z, n$ és m jelentése a fentiekben megadottakkal azonos; R_{10} és R_{11} jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport vagy R_{10} és R_{11} együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez.

I. eljárás - az eljárást a 9) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, Z$ és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos; R_9 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport.

J. eljárás - az eljárást a 10) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

K. eljárás - az eljárást a 11) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos; R_{12} jelentése karboxil- vagy szulfonilcsoport; R_{13} jelentése karbonil- vagy szulfonilcsoport.

L. eljárás - az eljárást a 12) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos; R_{13} jelentése karbonilcsoport.

M. eljárás - az eljárást a 13) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

N. eljárás - az eljárást a 14) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos; A jelentése (VI), (VIII), (XI), (XV) és (XVI) képletű csoport; és X jelentése klór- vagy brómatom.

O. eljárás - az eljárást a 15) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , n és X jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

P. eljárás - az eljárást a 16) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 és n jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

Q. eljárás - az eljárást a 17) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 és R_7 jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

Az A-Q. eljárásokban alkalmazott reakciókörülményeket a következőkben táblázatos formában adjuk meg.

A. eljárás

(1) → (5)



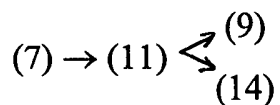
(1) → (6) → (7) → (9)

Az A. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(1) → (5)	(1) → (6)	(5) → (6)	(6) → (7)	(7) → (9)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen benzol vagy toluol	az előző lépéssel megegyező	inert oldószer, előnyösen tetrahydrofurán vagy toluol	inert oldószer, előnyösen diklórometán, kloroform vagy dietil-éter	inert oldószer, előnyösen acetón, acetonitril, DMF vagy DMSO
Reakcióhőmérséklet	szobahőmérséklet és reflux**** hőmérséklet közötti, előnyösen reflux	az előző lépéssel megegyező	-20 °C - reflux, előnyösen -10 °C és szobahőmérséklet közötti	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti
Reakcióidő	0,5-24 óra, előnyösen 3-12 óra	0,5-24 óra, előnyösen 1-5 óra	0,5-24 óra, előnyösen 1-6 óra	0,5-24 óra, előnyösen 1-7 óra	1-48 óra, előnyösen 5-24 óra
Egyéb	*		**	halogénezószer, előnyösen foszfor(III)-bromid vagy tionil-klorid	szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát***

Lábjegyet:

- * Az (5) általános képletű vegyületek racém elegye képződik, amit optikailag aktív szerves bázis, mint például brucin, cinkonidin, efedrin vagy kinin alkalmazásával választhatunk szét.
- ** A karbonsav redukcióját alkohollá bármilyen - általában alkalmazott - módszerrel végezhetjük, azonban előnyösen úgy járunk el, hogy az (5) általános képletű vegyületet kevert anhidriddé alakítjuk, például etil-klór-karbonát alkalmazásával, majd ezt redukáljuk NaBH_4 alkalmazásával. Az NaBH_4 -et 1-30 mólekvivalens, előnyösen 10 mólekvivalens mennyiségben alkalmazzuk.
- *** A reakciót előnyösen kálium-jodid jelenlétben játszadjuk le.
- **** Reflux = a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérséklet.

B. eljárás**A B. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények**

Lépés	(7) → (11)	(11) → (9)	(11) → (14)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen acetonitril vagy aceton	az előző lépéssel megegyező	az előző lépéssel megegyező
Reakcióhőmérséklet	0 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti	az előző lépéssel megegyező	az előző lépéssel megegyező
Reakcióidő	2-48 óra, előnyösen 5-24 óra	az előző lépéssel megegyező	az előző lépéssel megegyező
Bázis		szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát*	

Lábjegyzet

- * A reakciót előnyösen kálium-jodid jelenlétében kivitelezjük.

C. eljárás

(8) → (16) → (17) → (9)

A C. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(8) → (16)	(16) → (17)	(17) → (9)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen acetonitril vagy aceton	alkoholos oldószer, előnyösen metanol vagy etanol	inert oldószer, előnyösen benzol vagy toluol
Reakciót hőmérséklet	0 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti	-10 °C - 50 °C, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti	szobahőmérséklet és reflux hőmérséklet közötti, előnyösen reflux
Reakcióidő	0,5-24 óra, előnyösen 1-5 óra	2-48 óra, előnyösen 6-24 óra	0,5-24 óra, előnyösen 1-5 óra
Bázis	szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát	szerves aminos, előnyösen metil-amin vagy etil-amin; vagy hidrazin-hidrát	

D. eljárás

(9) → (18)

A D. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(9) → (18)
Oldószer	víz vagy sav, a sav előnyösen ecetsav vagy hidrogén-klorid
Reakciót hőmérséklet	-10 °C és reflux hőmérséklet közötti, előnyösen 0-50 °C
Reakcióidő	2-15 nap, előnyösen 4-10 nap
Sav	szervetlen sav, előnyösen 47 tömeg%-os hidrogén-bromid

E. eljárás

(19) → (21) → (22)

Az E. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(19) → (21)	(21) → (22)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen diklór-metán, kloroform vagy dietil-éter	inter oldószer, előnyösen aceton, acetonitril, DMF vagy DMSO
Reakciót hőmérséklet	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti
Reakcióidő	0,5-48 óra, előnyösen 4-24 óra	1-48 óra, előnyösen 5-24 óra
Reagens	halogénezőszert, előnyösen foszfor(III)-bromid vagy tionil-klorid	szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát*

Lábjegyzet

* A reakciót előnyösen kálium-jodid jelenlétében kivitelezük.

F. eljárás

(22) → (23)

Az F. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(22) → (23)
Oldószer	víz vagy alkoholos oldószer, előnyösen víz-tartalmú metanol vagy víz-tartalmú etanol
Reakciót hőmérséklet	-10 °C és reflux hőmérséklet közötti, előnyösen szobahőmérséklet és reflux hőmérséklet közötti
Reakcióidő	1-48 óra, előnyösen 6-24 óra
Bázis vagy sav	szervetlen bázis, mint például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid vagy szervetlen sav, mint például kénsav vagy hidrogén-klorid vizes oldata

G. eljárás

(22) → (24)

A G. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(22) → (24)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen THF, dietil-éter vagy toluol
Reakciót hőmérséklet	-78 °C és reflux hőmérséklet közötti, előnyösen -78 °C és szobahőmérséklet közötti
Reakcióidő	0,1-24 óra, előnyösen 1-5 óra
Redukálószer	lítium-alumínium-hidrid, lítium-bór-hidrid, DIBAL, borán-THF komplex, stb.

H. eljárás

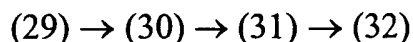
(25) → (27) → (28)

A H. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(25) → (27)	(27) → (28)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen diklór-metán, kloroform vagy dietil-éter	inert oldószer, előnyösen aceton, acetonitril, DMF vagy DMSO
Reakciót hőmérséklet	-10 °C - reflux, előnyösen 0 °C és reflux hőmérséklet közötti	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti
Reakcióidő	0,5-24 óra, előnyösen 2-12 óra	1-48 óra, előnyösen 5-24 óra
Reagens	halogénezőszer, előnyösen tionil-klorid	szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát*

Lábjegyzet

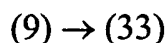
- * A reakciót előnyösen kálium-jodid jelenlétében kivitelezük.

I. eljárás**Az I. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények**

Lépés	(29) → (30)	(30) + (20) → (31)	(31)+(8) → (32)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen diklór-metán, kloroform vagy dietil-éter	ugyanaz, mint az előző reakciólépésben	inert oldószer, előnyösen acetone, acetonitril, DMF vagy DMSO
Reakciót hőmérséklet	-5 °C - reflux, előnyösen 5 °C és szobahőmérséklet közötti	ugyanaz, mint az előző reakciólépésben	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti
Reakcióidő	0,5-12 óra, előnyösen 1-3 óra	2-72 óra, előnyösen 6-24 óra	1-48 óra, előnyösen 5-24 óra
Egyéb	halogénező-szer, előnyösen szulfuril-klorid		szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát*

Lábjegyzet

* A reakciót előnyösen kálium-jodid jelenlétében kivitelezük.

J. eljárás**A J. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények**

Lépés	(9) → (33)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen diklór-metán, kloroform vagy THF
Reakciót hőmérséklet	-10 °C - reflux, előnyösen 0-50 °C közötti
Reakcióidő	0,5-48 óra, előnyösen 2-10 óra
Redukálószer	szulfurizálószer, előnyösen foszfor(V)-szulfid vagy Lawesson-reagens

K. eljárás

(34) → (35)

A K. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(34) → (35)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen THF, dietil-éter, diklór-metán vagy kloroform
Reakcióhőmérséklet	-10°C - reflux, előnyösen 0 °C és reflux hőmérséklet közötti
Reakcióidő	0,5-48 óra, előnyösen 1-24 óra
Halogénezőszer	tionil-klorid, oxalil-klorid, foszfor(III)-klorid, foszfor(III)-bromid (a reakciót előnyösen katalitikus mennyiségű DMF jelenlétében végezzük)
Bázis	szervetlen vagy szerves bázis, előnyösen piridin vagy trietil-amin

L. eljárás

(35) → (36)

Az L. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(35) → (36)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen diklór-metán vagy kloroform
Reakcióhőmérséklet	-10 °C - reflux hőmérséklet közötti, előnyösen 0-50 °C
Reakcióidő	0,5-48 óra, előnyösen 2-10 óra
Szulfurizálószer	foszfor(V)-szulfid vagy Lawesson-reagens

M. eljárás

(36) → (37)

Az M. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(36) → (37)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen THF
Reakciót hőmérséklet	-10 °C és reflux hőmérséklet közötti, előnyösen 0 °C és reflux hőmérséklet közötti
Reakcióidő	0,5-48 óra, előnyösen 5-24 óra
Bázis	szervetlen vagy szerves bázis, előnyösen nátrium-hidrid vagy lítium-diizopropil-amid
Alkilezőszer	alkil-halogenid, előnyösen etil-jodid

N. eljárás

(38) → (40) → (41)

Az N. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(38) → (40)	(40) → (41)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen DMF, DMSO, aceton vagy acetonitril	inert oldószer, előnyösen aceton vagy acetonitril
Reakciót hőmérséklet	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti
Reakcióidő	0,5 óra - 4 nap, előnyösen 3 óra - 3 nap	1-48 óra, előnyösen 5-24 óra
Bázis	szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát	szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát*

Lábjegyzet

* A reakciót előnyösen kálium-jodid jelenlétében kivitelezük.

O. eljárás

(42) → (43) → (44) → (45)

Az O. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(42) → (43)	(43) → (44)	(44) → (45)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen metanol vagy etanol	inert oldószer, előnyösen diklór-metán, kloroform vagy dietil-éter	inert oldószer, előnyösen DMF, DMSO, aceton vagy acetonitril
Reakcióhőmérséklet	0 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux hőmérséklet közötti	-10 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet és reflux közötti
Reakcióidő	1-24 óra, előnyösen 5-20 óra	0,5-24 óra, előnyösen 1-7 óra	1-48 óra, előnyösen 5-24 óra
Reagens	szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát	halogénezőszer, előnyösen fosfor(III)-bromid vagy tionil-klorid	szervetlen bázis, előnyösen kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát*

Lábjegyzet

* A reakciót előnyösen kálium-jodid jelenlétében kivitelezzük.

P. eljárás

(9) → (46)

A P. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(9) → (46)
Oldószer	szerves sav, előnyösen ecetsav
Reakcióhőmérséklet	-5- 40 °C, előnyösen szobahőmérséklet
Reakcióidő	0,5-48 óra, előnyösen 6-12 óra
Oxidálószer	hidrogén-peroxid vagy szerves persav

Q. eljárás

(1) → (47) → (48) → (49)

A Q. eljárásban alkalmazott reakciókörülmények

Lépés	(1) → (47)	(47) → (48)	(48) → (49)
Oldószer	inert oldószer, előnyösen metanol vagy THF	inert oldószer, előnyösen THF vagy diklór-metán	inert oldószer, előnyösen THF vagy kloroform
Reakciót hőmérséklet	-10 °C - reflux, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti	-10 °C - reflux, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti	0 °C - reflux, előnyösen szobahőmérséklet
Reakcióidő	0,5-48 óra, előnyösen 1-5 óra	0,5-24 óra, előnyösen 1-5 óra	0,5-24 óra, előnyösen 1-5 óra
Bázis		szervetlen vagy szerves bázis, előnyösen piridin vagy trietil-amin	

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szerkezetükben egy vagy két aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak; a tiszta sztereoizomereket vagy optikai izomereket a technika állásából ismert módszerekkel kaphatjuk meg. Így például az enantiomereket szétválaszthatjuk kromatográfiás eljárással nagynyomású folyadékkromatográfiás oszlopot alkalmazva az optikai rezolválásra vagy frakcionált kristályosítással egy optikailag aktív savat, előnyösen (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diil-hidrogén-foszfátot alkalmazva. Az optikai izomerek elválasztásának fent ismertetett technikáit nem csak a végtermékek, hanem a karboxilcsoportot hordozó intermedierek elválasztására is alkalmazhatjuk. Ez utóbbi esetben szokásosan alkalmazott, optikailag aktív bázisokat, mint például brucint alkalmazhatunk. Hasonló módon mind a cisz-, mind a transz-sztereoizomereket tartalmazó diasztereomer elegyeket is szétválaszthatjuk az egyedi optikai izomerekre, azaz

cisz(+), cisz(-), transz(+) és transz(-) izomerekre a technika állásából jól ismert hagyományos módszerekkel.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek optikai izomerjei és sztereoizomerjei is a találmány tárgykörébe tartoznak.

Példák

A találmányt közelebbről a következő referenciapéldákban, példákban és farmakológiai vizsgálati példákban mutatjuk be.

A következő referenciapéldákban, példákban és az 1-24. táblázatokban megadott NMR-adatokat JEOL JNM-FX200 vagy JEOL JNM-EX270 berendezéssel határoztuk meg, kivéve a csillaggal megjelölt eredményeket, amelyek esetében a mérést Hitachi R-24B (60 MHz) berendezéssel mértük.

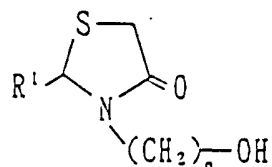
1. referenciapélda

2-(3,5-Diizopropil-4-hidroxi-fenil)-3-(3-hidroxi-propil)-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

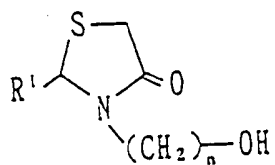
50 ml benzolban 5,00 g 3,5-diizopropil-4-hidroxi-benzaldehydet és 1,82 g 3-amino-propanolt nitrogéngáz atmoszféra alatt szuszpendálunk. A reaktorhoz egy Dean-Stark csapdát erősítünk, és a szuszpenziót 1,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk, majd 2,23 g α -merkaptó-ecetsavat adunk hozzá, és az így kapott reakcióelegyet további 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyből ezután a benzolt evaporálással eltávolítjuk, majd a maradékhoz 50 ml vizet adunk, és az így kapott elegyet kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (99 : 1) elegyet alkalmazva. 1,97 g (hozam: 24 %) cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,23 (12H, d, J = 6,6 Hz), 1,0-1,8 (2H, m), 2,5-3,8 (7H, m), 3,73 (2H, széles s), 5,50 (2H, széles s), 6,92 (2H, s).

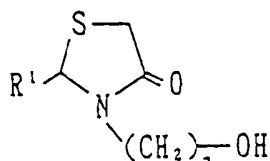
Az 1. referenciapéldában ismertetett eljárás alkalmazásával az 1-3. táblázatban ismertetett alkoholokat állítottuk elő a 3,5-diizopropil-4-hidroxi-benzaldehyd és a 3-amino-propanol helyett a megfelelően szubsztituált benzaldehydet és a megfelelő ω -alkil-alkoholt alkalmazva.

1. táblázat

Referen- ciapélda	R¹	n	Fizikai tulajdonságok [¹H-NMR spektrum (CDCl₃)] δ (ppm)
2.		3	1,3-1,7 (2H, m), 2,0 (1H, széles s), 2,9-3,2 (1H, m), 3,3-3,8 (3H, m), 3,7 és 3,82 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,57 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (1H, széles s)
3.		3	1,4-1,7 (2H, m), 1,68 (1H, széles s), 2,26 (6H, s), 2,9-3,1 (1H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,4-3,8 (2H, m), 3,73 és 3,86 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,04 (1H, széles s), 5,48 (1H, s), 6,92 (2H, s)
4.	*	3	1,58 (2H, kvint, J = 6,0 Hz), 2,17 (9H, s), 2,6-3,9 (5H, m), 3,70 (2H, széles s), 5,43 (1H, s), 5,83 (1H, széles s), 6,72 (1H, s)
5.	*	3	1,20 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,0-1,7 (2H, m), 2,55 (4H, q, J = 7,5 Hz), 2,8-3,6 (5H, m), 3,77 (2H, széles s), 5,27 (1H, széles s), 5,47 (1H, széles s), 6,87 (2H, s)
6.	*	3	1,35 (9H, s), 1,0-2,1 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,7-3,8 (5H, m), 3,72 (2H, széles s), 5,27 (1H, széles s), 5,43 (1H, széles s), 6,8-7,2 (2H, m)
7.		3	1,4-1,7 (2H, m), 2,9-3,2 (1H, m), 3,3-4,1 (4H, m), 3,72 és 3,85 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 3,89 (6H, s), 5,55 (1H, s), 6,07 (1H, széles s), 6,56 (2H, s)
8.	*	3	1,67 (2H, kvint, J = 6,0 Hz), 2,7-4,0 (7H, m), 5,47 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,17 (2H, s)

2. táblázat

Referen- ciapélda	R¹	n	Fizikai tulajdonságok [¹H-NMR spektrum (CDCl₃)] δ (ppm)
9.	*	4	1,37 (18H, s), 1,2-1,9 (4H, m), 2,6-3,2 (2H, m), 3,3-3,4 (3H, m), 3,67 (2H, széles s), 5,30 (1H, széles s), 5,53 (1H, széles s), 7,00 (2H, s)
10.	*	5	1,40 (18H, s), 1,0-1,8 (6H, m), 2,23 (1H, s), 2,4-3,0 (1H, m), 3,2-3,8 (3H, m), 3,68 (2H, széles s), 5,33 (1H, s), 5,53 (1H, széles s), 7,03 (2H, s)
11.	*	3	1,65 (2H, kvint, J = 6,0 Hz), 2,20 (9H, széles s), 2,5-4,2 (7H, m), 3,67 (3H, s), 5,87 (1H, s), 6,77 (1H, s)
12.	*	3	1,40 (18H, s), 1,2-1,7 (2H, m), 2,8-3,7 (5H, m), 3,65 (3H, s), 3,72 (2H, széles s), 5,50 (1H, széles s), 7,13 (2H, s)

3. táblázat

Referenciapélda	R¹	n	Fizikai tulajdonságok [¹H-NMR spektrum (CDCl₃)] δ (ppm)
13.		3	1,33 (18H, s), 1,3-1,5 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,0-3,3 (1H, m), 3,4-3,6 (4H, m), 3,72 és 3,84 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,60 (1H, s), 7,2-7,3 (2H, m)
14.		3	1,32 (18H, s), 1,3-1,8 (2H, m), 3,0-3,7 (5H, m), 3,74 és 3,87 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,60 (1H, s), 7,14 (2H, s), 7,42 (1H, s)
15.		3	1,42 (18H, s), 1,2-1,6 (2H, m), 3,0-3,2 (1H, m), 3,3-3,6 (4H, m), 3,70 és 3,83 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,39 (1H, s), 5,54 (1H, s), 7,11 (2H, s)

16. referenciapélda**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-hidroxi-propil)-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

50 ml benzolban 5,00 g 3,5-diizopropil-4-hidroxi-benzaldehydet és 1,82 g 3-amino-propanolt nitrogéngáz atmoszféra alatt szuszpendálunk. A reaktorhoz egy Dean-Stark csapdát erősítünk, és a szuszpenziót 1,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk, majd 2,23 g α-merkaptó-ecetsavat adunk hozzá, és az így kapott reakcióelegyet további 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyből ezután a benzolt evaporálással eltávolítjuk, majd a maradékhoz 50 ml vizet adunk, és az így kapott elegyet kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesít-

jük, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (98 : 2) elegyet alkalmazva. 54,6 g (hozam: 67 %) cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 164-165 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,42 (18H, s), 2,2-2,5 (1H, m), 2,5-2,8 (1H, m), 3,0-3,3 (1H, m), 3,5-4,0 (3H, m), 5,33 (1H, s), 5,64 (1H, s), 7,09 (2H, s), 8,5 (1H, széles s).

A kapott 100 mg 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(2-karboxi-etil)-1,3-tiazolidin-4-ont és 3 ml tetrahidrofuránt tartalmazó oldathoz -10 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában 27 mg trietil-amint és 28 mg klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk, majd a kapott reakcióelegyet -10 °C és -5 °C közötti hőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegybe ezután 100 mg nátrium-bór-hidridet adunk, és a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük, majd jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (98 : 2) elegyet alkalmazva. 70 mg (hozam: 73 %) terméket kapunk, ami azonos a 15. referenciapélda szerinti termékkel.

17. referenciapélda

2-(3,5-Diizopropil-4-hidroxi-fenil)-3-(3-klór-propil)-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

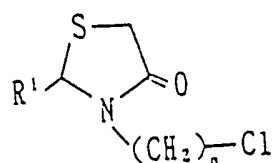
1,97 g, az 1. referenciapéldában kapott 2-(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil)-3-(3-hidroxi-propil)-1,3-tiazolidin-4-ont és 50 ml diklór-metánt tartalmazó oldathoz nitrogéngáz atmoszférában 1,04 g tionil-kloridot adunk, majd a kapott reakcióelegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, majd a mara-

dékhoz sóoldatot és kloroformot adunk. A szerves réteget elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként diklór-metánt alkalmazva. 1,25 g (hozam: 60 %) cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga színű, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 105-106 °C.

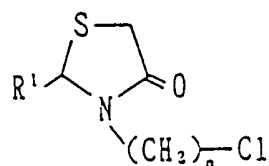
¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,23 (12H, d, J = 6,6 Hz), 1,5-2,1 (2H, m), 2,6-3,8 (6H, m), 3,67 (2H, széles s), 5,20 (1H, s), 5,50 (1H, széles s), 6,88 (2H, s).

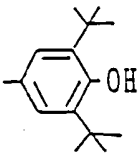
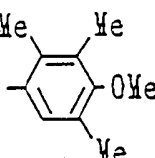
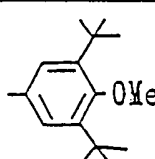
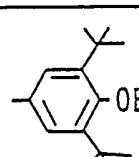
18-28. referenciapéllda

A 17. referenciapéllda szerinti eljárással, a megfelelő alkoholt alkalmazva a 4. és 5. táblázatban ismertetett vegyületeket állítottuk elő.

4. táblázat

Referen- ciapélda	R ¹	n	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
18.		3	1,7-2,1 (2H, m), 2,8-3,1 (1H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,5-3,8 (1H, m), 3,69 és 3,83 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,59 (2H, széles s), 6,86 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz)
19.		3	1,6-2,2 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,8-3,1 (1H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,5-3,8 (1H, m), 3,67 és 3,82 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,23 (1H, széles s), 5,53 (1H, s), 6,91 (1H, s)
20.	*	3	1,5-2,4 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,6-3,9 (4H, m), 3,67 (2H, széles s), 5,20 (1H, széles s), 5,87 (1H, széles s), 6,77 (1H, s)
21.	*	3	1,23 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,7-2,2 (2H, m), 2,4-3,2 (5H, m), 3,3-3,6 (3H, m), 3,70 (2H, széles s), 5,20 (1H, s), 5,50 (1H, széles s), 6,87 (2H, s)
22.		3	1,7-2,1 (2H, m), 2,8-3,1 (1H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,5-3,7 (1H, m), 3,69 és 3,82 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 3,90 (6H, s), 5,58 (1H, s), 5,82 (1H, széles s), 6,56 (2H, s)
23.		3	1,6-2,2 (2H, m), 2,8-3,1 (1H, m), 3,3-3,6 (3H, m), 3,68 és 3,82 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,51 (1H, s), 6,37 (1H, s), 7,24 (2H, s)
24.	*	4	1,70 (18H, s), 1,2-2,0 (4H, m), 2,6-3,0 (1H, m), 3,2-3,6 (3H, m), 3,67 (2H, széles s), 5,27 (1H, s), 5,50 (1H, széles s), 7,02 (2H, s)

5. táblázat

Referen- ciapélda	R¹	n	Fizikai tulajdonságok [¹H-NMR spektrum (CDCl₃)] δ (ppm)
25.	 *	5	1,40 (18H, s), 1,1-2,0 (6H, m), 2,4-3,0 (1H, m), 3,2-3,8 (3H, m), 3,67 (2H, széles s), 5,27 (1H, s), 5,50 (1H, széles s), 7,00 (2H, s)
26.	 *	5	1,6-2,4 (2H, m), 2,20 (9H, s), 2,5-3,5 (2H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,62 (3H, s), 3,68 (2H, széles s), 5,83 (1H, széles s), 6,68 (1H, s)
27.	 *	3	1,40 (18H, s), 1,5-2,2 (2H, m), 2,6-3,6 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,63 (3H, s), 3,68 (2H, széles s), 5,52 (1H, széles s), 7,13 (2H, s)
28.	 *	3	1,40 (18H, s), 1,5-2,0 (2H, m), 2,6-3,6 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,68 (2H, széles s), 5,27 (1H, s), 5,50 (1H, széles s), 7,02 (2H, s)

29. referenciapélda**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

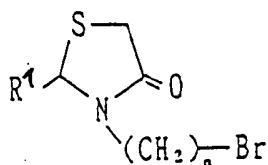
2,00 g, a 15. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-hidroxi-propil)-1,3-tiazolidin-4-ont és 20 ml dietil-étert tartalmazó oldathoz nitrogéngáz atmoszférában 0,74 g foszfor(III)-bromidot adunk, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet 100 ml jég-víz elegybe öntjük, majd a terméket dietil-éterrel extraháljuk. A szerves réteget sóoldat-

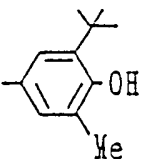
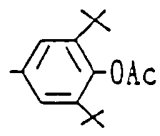
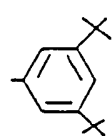
tal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroformot alkalmazva. 1,31 g (hozam: 56 %) cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 130-131 °C.

^1H -NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,6-2,2 (2H, m), 2,6-3,6 (2H, m), 3,28 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,70 (2H, széles s), 5,28 (1H, s), 5,53 (1H, széles s), 7,05 (2H, s).

A 29. referenciapélda szerinti eljárással, a megfelelő alkoholt alkalmazva a 6. táblázatban bemutatott bromidokat állítottuk elő.

6. táblázat



Referenciapélda	R^1	n	Fizikai tulajdonságok [^1H -NMR spektrum (CDCl_3)] δ (ppm)
30.		3	1,38 (9H, s), 1,5-2,2 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,5-3,7 (4H, m), 3,70 (2H, széles s), 5,17 (1H, s), 5,50 (1H, széles s), 6,8-7,2 (2H, m)
31.		3	1,34 (18H, s), 1,7-2,1 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,9-3,1 (1H, m), 3,30 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,4-3,7 (1H, m), 3,68 és 3,76 (2H, ABq, $J = 16$ Hz), 5,61 (1H, s), 7,27 (2H, s)
32.		3	1,31 (18H, s), 1,7-2,2 (2H, m), 2,8-3,1 (1H, m), 3,29 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,4-3,7 (1H, m), 3,69 és 3,83 (2H, ABq, $J = 16$ Hz), 5,61 (1H, s), 7,13 (2H, s), 7,40 (1H, s)

1. példa**2-(3,5-Diizopropil-4-hidroxi-fenil)-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

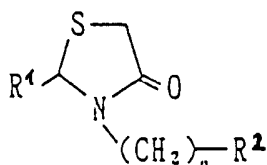
0,50 g, a 17. referenciapéldában kapott 2-(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil)-3-(3-klór-propil)-1,3-tiazolidin-4-ont, 0,30 g N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amint és 10 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldatba, nitrogéngáz atmoszférában 0,29 g nátrium-karbonátot és 0,30 g kálium-jodidot adunk, majd a kapott reakcióelegyet 80 °C hőmérsékleten, 24 órán át kevertetjük. A reakcióelegyből ezután az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, majd a maradékhoz 20 ml vizet adunk, és a kapott elegyet kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget egymás után vízzel és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (97 : 3) elegyet alkalmazva. 0,26 g (hozam: 36 %) cím szerinti vegyületet kapunk, világosbarna, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,23 (12H, d, J = 6,6 Hz), 1,4-1,9 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,3-3,8 (8H, m), 3,67 (2H, széles s), 3,87 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,00 (1H, széles s), 5,57 (1H, s), 5,80 (2H, s), 6,0-6,7 (3H, m), 6,90 (2H, s).

2-25. példa

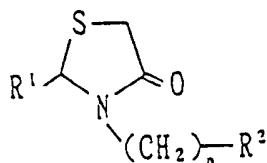
Az 1. példa szerinti eljárással, a megfelelő klorid és megfelelő amin alkalmazásával a 7-10. táblázatban bemutatott vegyületeket állítottuk elő.

7. táblázat



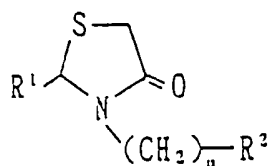
Példa száma	R ¹	n	R ²	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
2.		3		1,5-1,8 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-3,1 (1H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 3,66 és 3,80 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,94 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,59 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,2-7,2 (8H, m)
3.		3		1,5-1,8 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,26 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 3,65 és 3,81 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,90 (1H, széles s), 5,56 (1H, s), 5,90 (2H, s), 6,2-6,7 (3H, m), 6,88 (2H, s)
4.		3		1,5-1,9 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-2,9 (1H, m), 3,4-3,8 (1H, m), 3,61 és 3,76 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,87 (3H, széles s), 5,95 (1H, s), 6,1-6,9 (4H, m)
5.		3		1,18 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,4-1,8 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,3-3,1 (9H, m), 3,3-3,8 (1H, m), 3,65 (2H, széles s), 3,83 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,00 (1H, széles s), 5,52 (1H, s), 5,78 (2H, s), 6,0-6,7 (3H, m), 6,80 (2H, s)
6.		3		1,5-1,8 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 3,67 és 3,79 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,85 (6H, s), 3,93 (3H, t, J = 5,7 Hz), 5,63 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,2-6,7 (6H, m)
7.		3		1,5-2,0 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,3-2,9 (3H, m), 2,86 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,5-3,8 (1H, m), 3,64 és 3,79 (2H, ABq, J = 16 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,51 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,9 (4H, m), 7,14 (2H, s)

8. táblázat



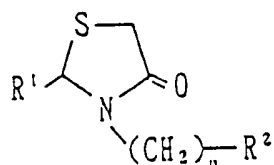
Példa száma	R ¹	n	R ²	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
8.		4		1,40 (18H, s), 1,1-1,9 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,2-2,8 (3H, m), 2,65 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,2-3,8 (1H, m), 3,65 (2H, széles s), 3,88 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,30 (1H, széles s), 5,52 (1H, széles s), 5,82 (2H, s), 6,1-6,9 (3H, m), 7,00 (2H, s)
9.		5		1,40 (18H, s), 1,0-1,8 (6H, m), 2,23 (3H, s), 2,1-3,0 (3H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,2-3,8 (1H, m), 3,67 (2H, széles s), 3,90 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,33 (1H, széles s), 5,50 (1H, széles s), 5,80 (2H, s), 6,1-6,7 (3H, m), 7,02 (2H, s)
10.		3		1,5-1,9 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-3,0 (1H, m), 3,5-4,0 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,89 (2H, s), 5,94 (1H, s), 6,1-6,9 (4H, m)
11.		3		1,41 (18H, s), 1,2-1,8 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-2,9 (1H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,64 és 3,77 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,80 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,57 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,06 (2H, s)
12.		3		0,97 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,43 (18H, s), 1,2-1,8 (2H, m), 2,4-2,6 (4H, m), 2,7-3,0 (1H, m), 2,74 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,4-3,7 (1H, m), 3,66 és 3,79 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,89 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,33 (1H, s), 5,61 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,08 (2H, s)
13.		3		0,93 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (18H, s), 1,2-1,7 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-3,0 (4H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,62 és 3,75 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,80 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,33 (1H, s), 5,57 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,06 (2H, s)

9. táblázat



Példa száma	R ¹	n	R ²	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
14.		3		1,43 (18H, s), 1,1-1,8 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-3,0 (1H, m), 3,4-3,9 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,30 (1H, s), 5,64 (1H, s), 6,79 (4H, s), 7,09 (2H, s)
15.		3		1,38 (18H, s), 1,2-1,9 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,6-3,2 (3H, m), 3,2-4,2 (3H, m), 3,67 (2H, széles s), 3,76 (6H, s), 5,22 (1H, s), 5,57 (1H, széles s), 6,2-6,9 (3H, m), 7,00 (2H, s)
16.		3		1,43 (18H, s), 1,3-1,9 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-3,0 (1H, m), 3,4-3,9 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,83 (6H, s), 3,97 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,30 (1H, s), 5,63 (1H, s), 6,12 (2H, s), 7,08 (2H, s)
17.		3		1,43 (18H, s), 1,2-2,0 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 3,66 és 3,80 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,87 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,31 (1H, s), 5,57 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,07 (2H, s)
18.		3		1,43 (18H, s), 1,3-1,9 (6H, m), 2,07 (3H, m), 2,1-2,5 (4H, m), 2,6-3,0 (1H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,67 és 3,80 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,86 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,30 (1H, s), 5,58 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,07 (2H, s)
19.		3		1,43 (18H, s), 1,2-1,9 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,1-2,4 (2H, m), 2,6-3,0 (1H, m), 3,34 (2H, s), 3-4-3,7 (1H, m), 3,64 és 3,78 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,31 (1H, s), 5,56 (1H, s), 6,6-6,9 (3H, m), 7,06 (2H, s)

10. táblázat



Példa száma	R ¹	n	R ²	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
20.		3		1,41 (18H, s), 1,3-1,8 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,2-2,9 (7H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,66 és 3,81 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,83 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,31 (1H, s), 5,60 (1H, s), 6,6-6,9 (3H, m), 7,10 (2H, s)
21.		3		1,43 (18H, s), 1,4-3,0 (13H, m), 3,2-4,2 (15H, m), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,30 (1H, s), 5,61 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (2H, s)
22.		3		1,36 (18H, s), 1,1-1,9 (9H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,50 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,7-2,9 (3H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 3,66 és 3,79 (2H, ABq, J = 16 Hz), 5,32 (1H, s), 5,62 (1H, s), 7,0-7,3 (7H, m)
23.		3		1,40 (18H, s), 1,2-1,8 (2H, m), 2,1-2,5 (10H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 3,65 és 3,77 (2H, ABq, J = 16 Hz), 4,16 (1H, s), 5,27 (1H, s), 5,58 (1H, s), 7,04 (2H, s), 7,1-7,4 (10H, s)
24.	 *	3		1,37 (18H, s), 1,5-2,0 (2H, m), 2,1-3,1 (8H, m), 3,42 (2H, s), 3,65 (2H, széles s), 3,75 (6H, s), 5,39 (1H, s), 5,57 (1H, széles s), 6,42 (1H, s), 6,50 (1H, s), 7,02 (2H, s)
25.	 *	3		1,43 (18H, s), 1,0-3,2 (15H, m), 3,00 (3H, s), 3,67 (2H, széles s), 5,27 (1H, s), 5,56 (1H, széles s), 6,7-8,0 (6H, m)

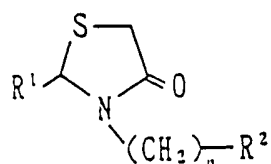
26-A. példa**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

89,3 mg, a 29. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-ont, 48,8 mg N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amint és 5 ml acetont tartalmazó oldatba, nitrogéngáz atmoszférában, 34,6 mg kálium-karbonátot adunk, majd a reakcióelegyet 10 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk, majd a szervesetlen anyagot szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuum alkalmazásával bepároljuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (97 :3) elegyet alkalmazva. 67,4 mg (hozam: 60 %) cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont 70-71 °C.

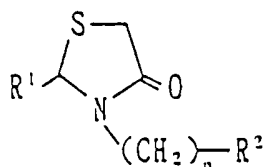
¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,42 (18H, s), 1,4-1,7 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,66 és 3,80 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 3,92 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,32 (1H, s), 5,66 (1H, s), 5,90 (2H, s), 6,2-6,7 (3H, m), 7,09 (2H, s).

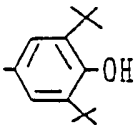
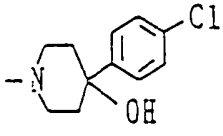
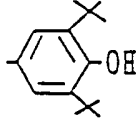
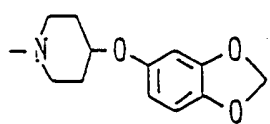
27-34. példa

A 26-A. példa szerinti eljárással, a megfelelő bromidot és a megfelelő amint alkalmazva, a 11. és 12. táblázatban bemutatott vegyületeket állítottuk elő.



Példa száma	R ¹	n	R ²	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
27.		3		1,39 (9H, s), 1,2-1,8 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-2,9 (1H, m), 3,5-3,8 (1H, m), 3,67 és 3,80 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,19 (1H, széles s), 5,58 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-7,1 (5H, m)
28.		3		1,41 (18H, s), 1,5-1,8 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,1-2,4 (2H, m), 2,6-3,0 (1H, m), 3,27 (2H, s), 3,4-3,7 (1H, m), 3,63 és 3,77 (2H, ABq, J = 16 Hz), 5,31 (1H, s), 5,56 (1H, s), 5,90 (2H, s), 6,5-6,8 (3H, m), 7,09 (2H, s)
29.		3		1,31 (18H, s), 1,4-1,8 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,67 és 3,80 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,63 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,10 (2H, s), 7,37 (1H, s)
30.		3		1,27 (18H, s), 1,4-1,8 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,62 és 3,73 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,89 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,61 (1H, s), 5,80 (2H, s), 6,2-7,2 (5H, m)
31.		3		1,42 (18H, s), 1,5-1,7 (3H, m), 2,61 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,8-2,9 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,68 és 3,78 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,95 (2H, t, J = 5,3 Hz), 5,34 (1H, széles s), 5,60 (1H, s), 5,90 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,08 (2H, s)
32.		3		1,41 (18H, s), 1,4-2,0 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,2-2,6 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7-3,0 (1H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,68 és 3,81 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,30 (1H, s), 5,61 (1H, s), 6,6-7,3 (6H, m)

12. táblázat

Példa száma	R¹	n	R²	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
33.		3		1,42 (18H, s), 1,5-1,8 (5H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 2,5-2,9 (3H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,63 és 3,77 (2H, ABq, J = 16 Hz), 5,32 (1H, s), 5,60 (1H, s), 7,05 (2H, s), 7,2-7,4 (4H, m)
34.		3		1,43 (18H, s), 1,5-1,8 (4H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,0-2,4 (4H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 3,67 és 3,78 (2H, ABq, J = 16 Hz), 4,0-4,2 (1H, m), 5,31 (1H, s), 5,62 (1H, s), 5,91 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,08 (2H, s)

33. referenciapélda**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-(N-metil-amino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-on-hidrobromid előállítás**

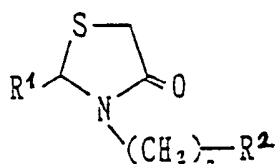
1,10 g, a 29. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-ont, 20 ml, 40 tömeg%-os etil-amin metanolos oldatot és 15 ml acetonitrilt tartalmazó reakcióelegyet szobahőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában, 15 órán át kevertetünk. A reakció teljessé válása után az oldószert és a felesleges metil-amint vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (95 : 5) elegyet alkalmazva. 0,90 h (hozam: 76 %) cím szerinti vegyületet kapunk, halvány narancssárga színű, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 195-196 °C.

^1H -NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz) δ (ppm): 1,42 (18H, s), 1,6-2,2 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,6-3,6 (4H, m), 3,77 (2H, széles s), 5,33 (1H, s), 5,63 (1H, széles s), 7,08 (2H, s).

A 33. referenciapélda szerinti eljárással a metil-amin helyett a megfelelő amint alkalmazva a 13. táblázatban bemutatott vegyületeket állítottuk elő.

A 35. referenciapéldában a kromatográfiás tisztítást szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon, eluensként 1 % trietil-amin tartalmazó kloroform/metanol (95 : 5) elegyet alkalmazva végeztük.

13. táblázat



Példa száma	R ¹	n	R ²	Fizikai tulajdonságok [^1H -NMR spektrum (CDCl_3)] δ (ppm)
34.		3		0,4-1,0 (4H, m), 1,43 (18H, s), 1,5-2,5 (3H, m), 2,6-3,7 (4H, m), 3,75 (2H, széles s), 5,33 (1H, széles s), 5,52 (1H, széles s), 7,07 (2H, s)
35.		3		1,43 (18H, s), 1,4-1,8 (3H, m), 2,4-3,2 (7H, m), 3,4-4,0 (4H, m), 5,30 (1H, s), 5,55 (1H, s), 7,06 (2H, s)

26-B. példa

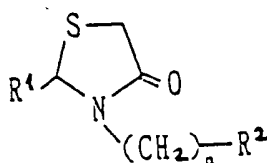
380 mg, a 33. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butyl)-4-hidroxifenil]-3-[3-(-metil-amino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-on-hidrobromidot, 260 mg 2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil-bromidot és 10 ml acetont tartal-

mazó oldatba 300 mg kálium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet nitrogéngáz atmoszférában, 10 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk, majd az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (97 : 3) elegyet alkalmazva. 350 mg (hozam: 64 %) terméket kapunk, ami azonos a 26-A. példában kapott vegyülettel.

35-37. példa

A 26-B. példa szerinti eljárással a 13. táblázatban szereplő vegyületeket a megfelelő bromiddal reagáltatva a 14. táblázatban bemutatott vegyületeket állítottuk elő.

14. táblázat



Példa száma	R ¹	n	R ²	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
35.		3		1,43 (18H, s), 1,2-2,0 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,0-3,3 (4H, m), 3,40 (2H, s), 3,70 (2H, széles s), 5,30 (1H, s), 5,57 (1H, széles s), 7,07 (2H, s), 7,20 (5H, s)
36.		3		0,2-0,6 (4H, m), 1,40 (18H, s), 1,2-2,1 (2H, m), 2,2-3,5 (5H, m), 3,57 (2H, s), 3,63 (2H, széles s), 5,23 (1H, s), 5,42 (1H, széles s), 6,97 (2H, s), 7,12 (5H, s)
37.		3		1,41 (18H, s), 1,4-2,0 (2H, m), 2,4-3,0 (7H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 3,64 és 3,77 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,89 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,30 (1H, s), 5,54 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,06 (2H, s)

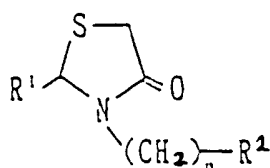
38. példa**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-hidroxi-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

0,50 g, a 33. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-(-metil-amino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-on-t és 10 ml, acetonitril-t tartalmazó oldatba szobahőmérsékleten 0,26 g 2,3-epoxi-propil-3,4-metilén-dioxi-fenil-étert adunk, majd a kapott reakcióelegyet 8 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk, majd jég-víz elegybe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilika-géllal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (98 : 2) elegyet alkalmazva. 0,72 g (hozam: 95 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,4-1,8 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,2-2,6 (4H, m), 2,7-3,0 (1H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,67 és 3,80 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,8-4,1 (4H, m), 5,33 (1H, s), 5,57 (1H, s), 5,91 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,09 (2H, s).

39. és 40. példa

A 38. példa szerinti eljárással, a megfelelő epoxidot alkalmazva, a 15. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

15. táblázat

Példa száma	R ¹	n	R ²	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
39.		3		1,43 (18H, s), 1,4-1,8 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,2-3,0 (6H, m), 3,3-3,7 (1H, m), 3,66 és 3,79 (2H, ABq, J = 16Hz), 3,8-4,2 (3H, m), 5,31 (1H, s), 5,54 (1H, s), 6,7-7,0 (3H, m), 7,06 (2H, s), 7,1-7,5 (2H, m)
40.		3		1,44 (18H, s), 1,4-1,9 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,2-3,0 (6H, m), 3,3-4,2 (6H, m), 3,74 (3H, s), 5,31 (1H, s), 5,54 (1H, s), 6,81 (4H, s), 7,06 (2H, s)

36. referenciapélda**3-{N-Metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil-amin előállítása**

20 ml acetonban 1,0 g N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amint, 1,51 g N-(3-bróm-propil)-ftálimidet és 0,78 g kálium-karbonátot szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk, majd a szerves anyagok eltávolítására szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (10 : 1) elegyét alkalmazva. 1,82 g (hozam: 93 %) N-[3-{N'-metil-N'-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-ftálimidet kapunk, barna színű olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,5-2,2 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,3-2,9 (4H, m), 3,72 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,82 (2H, s), 6,0-6,8 (3H, m), 7,4-8,0 (4H, m).

1,82 g kapott N-[3-{N'-metil-N'-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-ftálimidet feloldunk 10 ml 40 tömeg%-os metil-amin metanolos oldatban, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. A reakció teljessé válása után az oldószert és a felesleges metil-amint vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként 1 % trietil-amint tartalmazó kloroform/metanol (1 : 1) elegyét alkalmazva. 0,74 g (hozam: 67 %) cím szerinti vegyületet kapunk, világosbarna színű, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,33 (2H, s), 1,1-2,1 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,2-3,0 (6H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,77 (2H, s), 6,0-6,8 (3H, m).

37. referenciapélda

2-{N-Metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-etil-amin előállítás

A 36. referenciapélda szerinti eljárással az N-(3-bróm-propil)-ftálimid helyett az N-(2-bróm-etil)-ftálimidet alkalmazva a cím szerinti vegyületet állítottuk elő.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 2,34 (3H, s), 2,0-3,2 (8H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,85 (2H, s), 6,0-6,9 (3H, m).

41. példa (A. eljárás)

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. referenciapélda szerinti eljárással a 3-amino-propanol és α-merkaptó-ecetsav helyett 3-{N-metil-N-[2-(3,4-meti-

lén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil-amint és 2-merkapto-propionsavat alkalmazva állítottuk elő.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 1,2-1,8 (2H, m), 1,58 (3x2/5H, d, J = 6,9 Hz), 1,65 (3x3/5H, d, J = 6,9 Hz), 2,20 (3x3/5H, s), 2,23 (3x2/5H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,6-2,9 (3H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,8-4,1 (3H, m), 5,29 (2/5H, s), 5,30 (3/5H, s), 5,56 (3/5H, s), 5,57 (2/5H, széles s), 5,90 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,05 (2x2/5H, s), 7,11 (2x3/5H, s).

42. példa

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[2-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-etil]-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. referenciapélda szerinti eljárással a 3-amino-propanol helyett 2-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-etil-amint alkalmazva állítottuk elő.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,40 (18H, s), 2,20 (3H, s), 2,5-3,0 (5H, m), 3,3-4,1 (3H, m), 3,65 (2H, széles s), 5,23 (1H, s), 5,73 (1H, s), 5,82 (2H, s), 6,0-6,8 (3H, m), 7,00 (2H, s).

43. példa

2-[3-(Terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

5 ml ecetsavban feloldunk 0,35 g 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on feloldunk, majd az oldathoz 5 ml 47 tömeg%-os hidrogén-bromidot adunk, és a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 napon át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet jéggel hűtött 5 tömeg%-os, vizes nátrium-karbonát-oldatba öntjük, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szili-

kagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (98 : 2) elegyét alkalmazva. 0,05 g (hozam: 16 %) cím szerinti vegyületet kapunk világosbarna színű, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,37 (9H, s), 1,2-1,9 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,1-2,5 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,6-3,0 (1H, m), 3,4-3,8 (1H, m), 3,67 és 3,80 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 3,94 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,60 (1H, s), 5,82 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-7,0 (5H, m), 7,14 (1H, s).

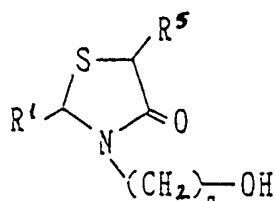
38. referenciapélda

Az 1. referenciapélda szerinti eljárással az α-merkaptó-ecetsav helyett 2-merkaptó-propionsavat alkalmazva 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-hidroxi-propil)-5-metil-1,3-tiazolidin-4-ont állítottunk elő.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,1-1,7 (2H, m), 1,60 (3x1/4H, d, J = 6,9 Hz), 1,67 (3x3/4H, d, J = 6,9 Hz), 3,0-3,3 (1H, m), 3,3-3,7 (4H, m), 3,9-4,2 (1H, m), 5,34 (1/4H, s), 5,36 (3/4H, s), 5,49 (3/4H, s), 5,52 (1/4H, s), 7,07 (2x1/4H, s), 7,12 (2x3/4H, s).

39. és 40. referenciapélda

A 38. referenciapélda szerinti eljárással a 2-merkaptó-propionsav helyett a megfelelő α-merkaptó-karbonsavat alkalmazva a 16. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

16. táblázat

Ref. példa	R ¹	n	R ⁵	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
39.		3		1,40 (18H, s), 1,2-1,8 (2H, m), 2,56 (1H, széles s), 3,0-3,8 (4H, m), 5,10 (1H, s), 5,33 (1H, s), 5,57 (1H, s), 7,0-7,7 (7H, m)
40.		3		1,43 (18H, s), 1,1-1,8 (2H, m), 3,0-3,7 (5H, m), 3,81 (3H, s), 5,08 (1H, s), 5,37 (1H, s), 5,58 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz)

41. referenciapélda**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-hidroxi-propil)-5-karboxi-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítás**

200 ml benzolban, nitrogéngáz atmoszféra alatt 23,4 g 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-benzaldehydet és 9,01 g 3-amino-propanolt szuszpendálunk. A reaktorhoz Dean-Stark csapdát illesztünk és a szuszpenziót 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk, majd 19,52 g tio-butándisavat adunk hozzá, és a kapott reakcióelegyet további 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A benzolt evaporálással eltávolítjuk, és a maradék fehér színű, szilárd anyagot víztartalmú metanolból átkristályosítjuk. 10,5 g (hozam: 25 %) cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 227-228 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,2-1,8 (2H, m), 2,3-2,8 (1H, m), 3,0-3,6 (5H, m), 4,0-4,2 (1H, m), 4,37 (1H, széles s), 5,73 (1H, s), 7,10 (2H, s), 7,13 (1H, s).

42. referenciapélda

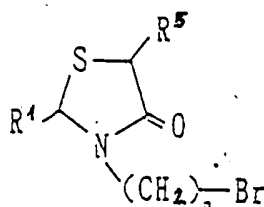
A 17. referenciapélda szerinti eljárással 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-hidroxi-propil)-5-metil-1,3-tiazolidin-4-onból kiindulva 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-klór-propil)-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on-t állítottunk elő.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,42 (18H, s), 1,1-2,2 (5H, m), 2,7-4,2 (5H, m), 5,23 (1H, s), 5,43 (1H, széles s), 6,97 (2H, széles s).

43. és 44. referenciapélda

A 39. és 40. referenciapélda szerinti vegyületekből a 29. referenciapélda szerinti eljárással a 17. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

17. táblázat



Ref. példa	R ¹	n	R ⁵	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
43.		3		1,43 (18H, s), 1,7-2,3 (2H, m), 2,8-3,7 (4H, m), 5,04 (1H, s), 5,32 (1H, s), 5,60 (1H, s), 7,0-7,7 (7H, m)
44.		3		1,43 (18H, s), 1,7-2,3 (2H, m), 2,9-3,7 (4H, m), 3,81 (3H, s), 5,03 (1H, s), 5,35 (1H, s), 5,61 (1H, s), 7,21 (2H, s), 7,43 (2H, d, J = 8,7 Hz)

45. referenciapélda**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-5-etoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

2,45 g 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-hidroxi-propil)-5-karboxi-metil-1,3-tiazolidin-4-ont és 30 ml dietil-étert tartalmazó szuszpenzióba 3,45 g foszfor(III)-bromidot adunk és a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegybe ezután jeges hűtés közben 30 ml etanolt csepegtetünk, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet 100 ml jeges vízbe öntjük, majd a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként etil-acetát/n-hexán (20 : 80) elegyét alkalmazva, majd a terméket ezután kloroform/n-hexán elegyből átkristályosítjuk. 1,50 g (hozam: 50 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 154-155 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (18H, s), 1,6-2,2 (2H, m), 2,6-3,1 (2H, m), 3,2-3,6 (4H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,1-4,4 (1H, m), 5,33 (1H, s), 5,53 (1H, s), 7,14 (2H, s).

46. referenciapélda

A 45.referenciapélda szerinti eljárással etanol helyett izopropil-alkoholt alkalmazva 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-5-izopropoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-ont állítottunk elő. Olvadáspont: 170-171 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,24 (6H, d, J = 5,7 Hz), 1,43 (18H, s), 1,6-2,2 (2H, m), 2,6-3,7 (6H, m), 4,1-4,4 (1H, m), 4,8-5,2 (1H, m), 5,33 (1H, s), 5,53 (1H, s), 7,14 (2H, s).

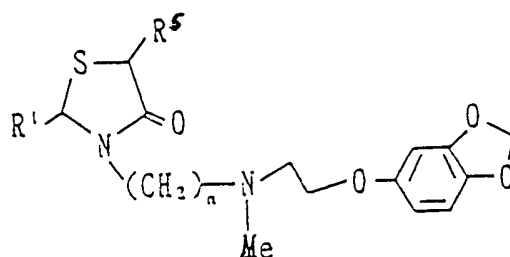
41. példa (B. eljárás)

2-[3,5-Di(terc-butyl)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-di-oxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa szerinti eljárással, a 42. referenciapélda szerint előállított 2-[3,5-di(terc-butyl)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-klór-propil)-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on alkalmazva állítottuk elő. A kapott termék analízis adatai azonosak voltak a 41-A. példa szerint előállított vegyület megfelelő adataival.

44. és 45. példa

A 26-A. példa szerinti eljárással, a 2-[3,5-di(terc-butyl)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-on helyett a 43. és 44. referenciapéldában kapott vegyületeket alkalmazva a 18. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

18. táblázat

Példa száma	R¹	n	R⁵	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
44.		3		1,41 (18H, s), 1,4-1,9 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7-3,0 (1H, m), 3,3-3,8 (1H, m), 3,92 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,03 (1H, s), 5,29 (1H, s), 5,65 (1H, s), 5,86 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,9-7,7 (7H, m)
45.		3		1,42 (18H, s), 1,4-1,9 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7-3,0 (1H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,98 (1H, s), 5,30 (1H, s), 5,64 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,7 Hz)

46. példa

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-di-oxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-etoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

A 26-A. példa szerinti eljárással a 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-on helyett a 45. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-5-etoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-on-t alkalmazva a cím szerinti vegyületet állítottuk elő, színtelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 88-89 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41 (18H, s), 1,4-1,9 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7-3,0 (2H, m), 3,2-3,7 (2H, m), 3,91 (2H, t,

$J = 5,7$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,1-4,4 (1H, m), 5,29 (1H, s), 5,58 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,09 (2H, s).

47. példa

A 46. példa szerinti eljárással a 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-5-etoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-on helyett 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-5-izopropoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-ont alkalmazva 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-izopropoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-ont állítottunk elő, színtelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 81-82 °C.

^1H -NMR spektrum (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,23 (6H, d, $J = 5,7$ Hz), 1,41 (18H, s), 1,4-2,0 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 3,1-3,7 (2H, m), 3,93 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,1-4,4 (1H, m), 4,8-5,2 (1H, m), 5,30 (1H, s), 5,57 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,10 (2H, s).

48. példa

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-karboxi-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítás

5 ml etanolban feloldunk 100 mg, 46. példában előállított 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-etoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-ont, majd az oldathoz 200 mg nátrium-hidroxidot 20 tömeg% víztartalmú etanolban oldva adunk, és a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet 1n sósavoldattal semlegesítjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradékhoz 50 ml víz és 50 ml kloroform elegyét adjuk, és a kapott elegyet kevertetjük.

A szerves réteget elválasztjuk, sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot n-hexánnal trituráljuk. 80 mg (hozam: 84 %) cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga színű, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,41 (18/2H, s), 1,42 (18/2H, s), 1,4-2,4 (2H, m), 2,85 (3/2H, s), 2,90 (3/2H, s), 2,7-3,8 (8H, m), 4,1-4,7 (3H, m), 5,2-5,4 (1H, m), 5,66 (1/2H, széles s), 5,81 (1/2H, széles s), 5,89 (2H, s), 6,2-6,7 (3H, m), 7,13 (2/2H, s), 7,14 (2/2H, s).

49. példa

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-(2-hidroxi-etil)-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

80 mg, 46. példában előállított 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-etoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-ont és 5 ml vízmentes tetrahidrofuránt tartalmazó oldatba -78 °C hőmérsékleten 20 mg lítium-alumínium-hidridet adunk, és a kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten, 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegybe ezután 5 ml, víztartalmú tetrahidrofuránt adunk, majd a kevertetést 1 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezután 1n sósavoldattal semlegesítjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (95 : 5) elegyét alkalmazva. 68 mg (hozam: 86 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,41 (18H, s), 1,3-1,8 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,2-2,5 (3H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 3,8-4,0 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz),

4,04 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,33 (1H, s), 5,60 (1H, s), 5,90 (2H, s), 6,2-6,7 (3H, m), 7,12 (2H, s).

47. referenciapélda

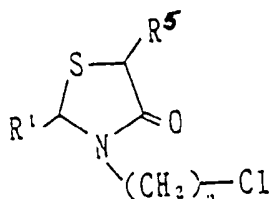
2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-klór-propil)-5-(1-pirrolidin-karbonil-metil)-1,3-tiazolidin-4-on előállítás

0,61 g, 41. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-hidroxi-propil)-5-karboxi-metil-1,3-tiazolidin-4-ont és 20 ml diklór-metánt tartalmazó szuszpenzióba 0,38 g tionil-kloridot és katalitikus mennyiségű dimetil-formamidot adunk, majd a kapott reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk lehűlni, majd a lehűlt elegyet 1,02 g pirrolidin és 20 ml diklór-metán oldatba csepegtetjük, jeges hűtés közben, majd a kapott elegyet 1 órán át ugyanezen a hőmérsékleten kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget egymás után 1n sósavoldattal és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (97 : 3), majd ezután kloroform/n-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,65 g (hozam: 92 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 193-194 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,4-2,2 (6H, m), 2,5-3,1 (2H, m), 3,2-3,7 (8H, m), 4,2-4,5 (1H, m), 5,29 (1H, s), 5,53 (1H, s), 7,08 (2H, s).

48-50. referenciapélda

A 47. referenciapélda szerinti eljárással, a megfelelő amin alkalmazásával, a 19. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

19. táblázat

Ref. példa	R ¹	n	R ⁵	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
48.		3		1,43 (18H, s), 1,4-2,2 (2H, m), 2,5-3,2 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,3-3,8 (4H, m), 4,1-4,5 (1H, m), 5,29 (1H, s), 5,53 (1H, s), 7,09 (2H, s)
49.		3		1,42 (18H, s), 1,6-2,1 (2H, m), 2,6-3,2 (2H, m), 3,3-3,8 (12H, m), 4,2-4,5 (1H, m), 5,30 (1H, s), 5,53 (1H, s), 7,08 (2H, s)
50.		3		1,41 (18H, s), 1,6-2,1 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,3-2,6 (2H, m), 2,6-3,1 (2H, m), 2,94 (3x2/5H, s), 3,01 (3x3/5H, s), 3,2-3,8 (7H, m), 4,1-4,5 (1H, m), 5,28 (1H, s), 5,52 (1H, s), 7,08 (2H, s)

50. példa

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-di-oxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-(1-pirrolidin-karbonil-metil)-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

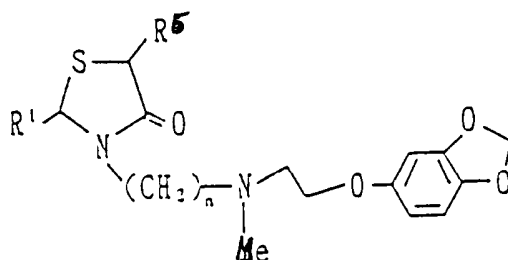
A cím szerinti vegyületet az 1. példa szerinti eljárással, a 2-(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil)-3-(3-klór-propil)-1,3-tiazolidin-4-on helyett a 47. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-klór-pro-

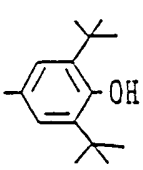
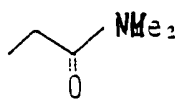
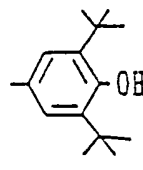
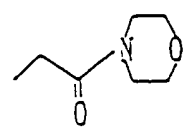
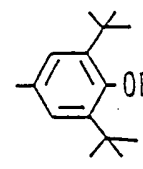
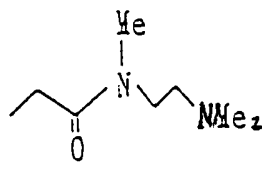
pil)-5-(1-pirrolidin-karbonil-metil)-1,3-tiazolidin-4-ont alkalmazva állítottuk elő.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,41 (18H, s), 1,4-2,1 (6H, m), 2,20 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,5-3,1 (4H, m), 3,2-3,8 (6H, m), 3,93 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,2-4,5 (1H, m), 5,29 (1H, s), 5,57 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,9-7,2 (2H, m).

51-53. példa

Az 50. példa szerinti eljárással, a 2-[3,5-di(terc-butyl)-4-hidroxi-fenil]-3-(klór-propil)-5-(1-pirrolidin-karbonil-metil)-1,3-tiazolidin-4-on helyett a 48-50. referenciapéldákban előállított vegyületeket alkalmazva a 20. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

20. táblázat

Példa száma	R¹	n	R⁵	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
51.		3		1,41 (18H, s), 1,4-1,9 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,5-3,1 (4H, m), 2,94 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,2-3,8 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,1-4,5 (1H, m), 5,25 (1H, s), 5,56 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,9-7,29 (2H, m)
52.		3		1,41 (18H, s), 1,4-2,0 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,2-3,0 (5H, m), 3,1-3,8 (11H, m), 3,92 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,1-4,5 (1H, m), 5,28 (1H, s), 5,57 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,9-7,2 (2H, m)
53.		3		1,41 (18H, s), 2,0-3,1 (7H, m), 2,20 (3H, s), 2,31 (6H, s), 2,94 (3x2/5H, s), 3,01 (3x3/5H, s), 3,2-3,8 (5H, m), 3,92 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,1-4,5 (1H, m), 5,28 (1H, s), 5,56 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,0-7,2 (2H, m)

51. referenciapélda**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-5-metoxi-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

1,0 g, a 29. referenciapéldában előállított 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-on-t és 15 ml diklór-metánt tartalmazó oldatba jeges vízzel történő hűtés közben 0,36 g szulfuril-kloridot csepegtetünk, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 1,5 órán át kevertetjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk,

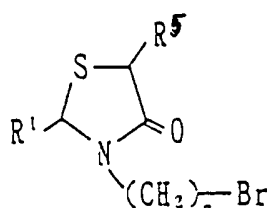
és a maradékhoz 10 ml metanolt adunk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroformot alkalmazva. 0,59 g (hozam: 48 %) cím szerinti vegyületet kapunk, világosbarna, olajos anyag formájában.

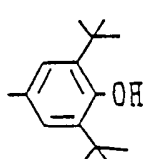
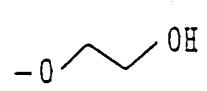
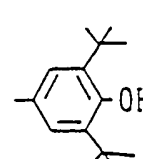
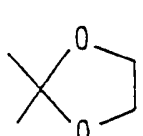
^1H -NMR spektrum (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,42 (18H, s), 1,5-2,3 (2H, m), 2,8-3,6 (4H, m), 3,46 (3x2/5H, s), 3,52 (3x3/5H, s), 5,2-6,1 (3H, m), 7,08 (2x2/5H, s), 7,12 (2x3/5H, s).

52. és 53. referenciapélda

Az 51. referenciapélda szerinti eljárással, a metanol helyett etilén-glikolt alkalmazva, a 21. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

21. táblázat



Ref. példa	R ¹	n	R ⁵	Fizikai tulajdonságok [^1H -NMR spektrum (CDCl_3)] δ (ppm)
52.		3		1,43 (18H, s), 1,7-2,4 (2H, m), 2,8-4,1 (9H, m), 5,2-5,9 (3H, m), 7,12 (2x1/2H, s), 7,22 (2x1/2 H, s)
53.		3		1,43 (18H, s), 1,7-2,3 (2H, m), 2,9-3,7 (4H, m), 4,1-4,5 (4H, m), 5,35 (1H, s), 5,53 (1H, s), 7,22 (2H, s)

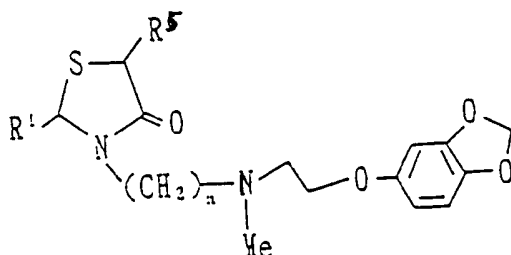
54. példa**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metoxi-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

A cím szerinti vegyületet a 26-A. példa szerinti eljárással, a 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-on helyett az 51. referenciapélda szerinti eljárással előállított 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-5-metoxi-1,3-tiazolidin-4-on alkalmazva állítottuk elő. A termék halványsárga színű, olajos anyag.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 1,41 (18H, s), 1,4-1,9 (2H, m), 2,18 (3x2/5H, s), 2,22 (3x3/5H, s), 2,2-3,1 (5H, m), 3,46 (3x2/5H, s), 3,51 (3x3/5H, s), 3,5-3,7 (1H, m), 3,8-4,1 (2H, m), 5,2-5,8 (3H, m), 5,90 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,21 (2x2/5H, s), 7,26 (2x3/5H, s).

55. és 56. példa

Az 54. példa szerinti eljárással, a 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-on helyett az 52. és 53. referenciapéldában előállított vegyületeket alkalmazva a 22. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

22. táblázat

Példa száma	R¹	n	R⁵	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
55.		3		1,41 (18H, s), 1,4-2,0 (2H, m), 2,18 (3x2/5H, s), 2,22 (3x3/5H, s), 2,2-3,0 (5H, m), 3,4-4,1 (8H, m), 5,2-5,9 (3H, m), 5,90 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,09 (2x2/5H, s), 7,18 (2x3/5H, s)
56.		3		1,41 (18H, s), 1,4-2,0 (2H, m), 2,2118 (3H, s), 2,2-2,6 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,7-3,0 (1H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,0-4,5 (4H, m), 5,31 (1H, s), 5,60 (1H, s), 5,90 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,18 (2H, s)

57. példa**2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-di-oxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-tion előállítás**

5 ml THF-ben 217 mg 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-ont és 194 mg Lawesson-reagnest szuszpendálunk és a szuszpenziót szobahőmérsékleten, 5 órán át kevertetjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékhoz 20 ml vizet adunk, majd a reakcióelegyet kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget egymás után vízzel és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (99 : 1)

elegyét alkalmazva. 181 mg (hozam: 81 %) cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,41 (18H, s), 1,3-1,8 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,1-3,3 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,9-4,1 (1H, m), 4,26 és 4,40 (2H, ABq, J = 16,0 Hz), 5,34 (1H, s), 6,18 (2H, s), 6,04 (1H, s), 6,2-7,0 (3H, m), 7,07 (2H, s).

58. példa

N-[3-{N-Metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzamid előállítása

1,00 g 3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzoésavat és 17 ml tetrahidrofuránt tartalmazó szuszpenzióba 0 °C hőmérsékleten 0,76 g oxalil-kloridot és katalitikus mennyiségű dimetil-formamidot adunk, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 1 órán át kevertetjük. Az oldószert és a feleslegben lévő oxalil-kloridot vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékhoz 8 ml tetrahidrofuránt adunk. A kapott oldathoz 0 °C hőmérsékleten 1,01 g 3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil-amint, 0,41 g trietil-amint és 13 ml tetrahidrofuránt tartalmazó oldatot csepegtetünk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 6 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet hideg vízbe öntjük, és a terméket kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (97 : 3) elegyét alkalmazva. 1,35 g (hozam: 70 %) cím szerinti vegyületet kapunk, világosbarna színű, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (18x1/3H, s), 1,43 (18x2/3H, s), 1,7-1,9 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,6-2,7 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,5-

-3,6 (2H, m), 3,9-4,1 (2H, m), 5,48 (1H, s), 5,86 (2x2/3H, s), 5,88 (2x1/3H, s), 6,1-6,7 (3H, m), 7,64 (2x2/3H, s), 7,79 (2x1/3H, s), 7,8-8,0 (1H, széles s).

59. példa

Az 58. példa szerinti eljárással 3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzolszulfonil-kloridot állítunk elő a 3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzoészav és oxalil-klorid helyett 3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzolszulfonsavat és tionil-kloridot alkalmazva, majd a kapott vegyületet N-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzolszulfonamiddá konvertáljuk, ami szintelen, olajos anyag.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,3-1,8 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,51 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,72 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,66 (1H, s), 5,90 (2H, s), 6,2-6,7 (3H, m), 7,67 (2H, s).

60. példa

N-[3-{N-Metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzo-tioamid előállítás

A cím szerinti vegyületet az 57. példa szerinti eljárással halványsárga, kristályos anyag formájában kapjuk a 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on helyett az 58. példa szerinti eljárással előállított N-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzamid alkalmazásával. Olvadáspont: 114-115 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,42 (18H, s), 1,6-2,1 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,5-2,9 (4H, m), 3,80 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,8-4,1 (2H, m), 5,44 (1H, s), 5,82 (2H, s), 5,8-6,7 (3H, m), 7,5-7,8 (3H, m).

61. példa**N-Ciano-N'-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzamidin előállítása**

1,0 g, a 60. példában kapott N-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzo-tioamidot vízmentes tetrahidrofuránt tartalmazó oldatba 0 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában 0,16 g nátrium-hidridet adagolunk, és a kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegybe ezután 0,31 g etil-jodidot adunk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten, 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet ismét 0 °C-ra hűtjük, majd 0,84 g ciánamidot adunk hozzá, és a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 15 órán át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd a terméket kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (99 : 1) elegyét alkalmazva. 0,70 g (hozam: 69 %) cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 129-130 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,45 (18H, s), 1,6-2,1 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,6-3,0 (4H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,56 (1H, s), 5,84 (2H, s), 5,8-6,8 (3H, m), 7,48 (2H, s), 8,44 (1H, széles s).

54. referenciapélda**3-(3-Bróm-propil)-5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on előállítása**

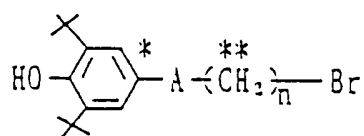
0,50 g 5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ont és 8 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldatba 0,36 g nátrium-karbonátot

és 1,74 g dibróm-propánt adunk, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 5 órán át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroformot, majd kloroform/n-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,45 g (hozam: 63 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 130-131 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,46 (18H, s), 2,1-2,6 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,60 (1H, s), 7,63 (2H, s).

55-58. referenciapélda

Az 54. referenciapélda szerinti eljárással az 5-[3,5-di(terc-butil)-4-hid-roxi-fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on helyett a megfelelő 5-tagú heterociklusos vegyületet alkalmazva a 23. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

23. táblázat

Referen- ciapélda	A	n	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
55.		3	1,47 (18H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,55 (1H, s), 7,47 (2H, s)
56.		3	1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (18H, s), 2,2-2,6 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,77 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,50 (1H, s), 7,33 (2H, s)
57.		3	1,43 (18H, s), 2,0-2,7 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,70 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,06 (1H, s), 6,93 (2H, s)
58.		3	1,44 (18H, s), 2,2-2,6 (2H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,73 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,23 (1H, s), 7,10 (2H, s)

62. példa

5-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-di-oxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-oxadiazol-2(3H)-on előállítása

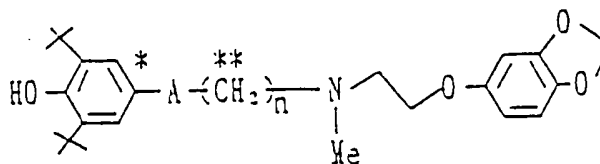
A cím szerinti vegyületet a 26-A. példa szerinti eljárással a 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-(3-bróm-propil)-1,3-tiazolidin-4-on helyett az

54. referenciapéldában kapott 3-(3-bróm-propil)-5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ont alkalmazva állítottuk elő. A termék színtelen, olajos anyag.

^1H -NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1,45 (18H, s), 1,8-2,2 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,4-3,0 (4H, m), 3,7-4,2 (4H, m), 5,60 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,65 (2H, s).

63-66. példa

A 62. példa szerinti eljárással a 3-(3-bróm-propil)-5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on helyett, a 23. táblázatban bemutatott vegyületeket alkalmazva, a 24. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

24. táblázat

Referenciapélda	A	n	Fizikai tulajdonságok [¹ H-NMR spektrum (CDCl ₃)] δ (ppm)
63.		3	1,46 (18H, s), 1,9-2,1 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,53 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,46 (2H, s)
64.		3	1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (18H, s), 1,8-2,2 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,56 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,76 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,51 (1H, s), 5,87 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 7,32 (2H, s)
65.		3	1,42 (18H, s), 1,7-2,2 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,77 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,05 (1H, s), 5,88 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,95 (2H, s)
66.		3	1,41 (18H, s), 1,7-2,2 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,77 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,95 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,05 (1H, s), 5,85 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,94 (2H, s)

59. referenciapélda**5-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1-(3-hidroxi-propil)-imidazol előállítás**

1,50 g 3-hidroxi-N-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzilidén]-propil-amint és 50 ml metanolt tartalmazó oldatba 1,68 g tozil-metil-izocianidot

és 1,43 g kálium-karbonátot adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 16 órán át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradék nyers kristályokat kloroform/dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. 1,41 g (hozam: 82 %) cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 166-167 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,5-2,3 (3H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,30 (1H, széles s), 6,92 (1H, széles s), 7,10 (2H, s), 7,50 (1H, s).

60. referenciapélda

5-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1-(3-klór-propil)-imidazol előállítás

1,20 g, az 59. referenciapéldában kapott 5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1-(3-hidroxi-propil)-imidazolt és 30 ml diklór-metánt tartalmazó oldatba 0,65 g tionil-kloridot és katalitikus mennyiségű dimetil-formamidot adunk, majd a kapott reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd a reakcióelegyet jeges vízzel hűtött, 5 tömeg%-os nátrium-karbonát vizes oldatába öntjük, majd a terméket diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük, majd az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A kapott nyers terméket diklór-metán/dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. 1,09 g (hozam: 86 %) cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 178-179 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,6-2,8 (2H, m), 3,35 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,45 (1H, széles s), 6,90 (1H, s), 7,05 (2H, s), 7,43 (1H, s).

67. példa**5-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-di-oxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-imidazol előállítása**

A cím szerinti vegyületet az 1. példa szerinti eljárással a 2-(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil)-3-(3-klór-propil)-1,3-tiazolidin-4-on helyett a 60. referenciapéldában kapott 5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1-(3-klór-propil)-imidazolt alkalmazva állítjuk elő. A termék színtelen, olajos anyag.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,5-2,0 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,32 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,64 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,88 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,35 (1H, széles s), 5,87 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,96 (1H, s), 7,12 (2H, s), 7,52 (1H, s).

68. példa**5-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-di-oxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on-1-oxid előállítása**

0,30 g, a 26-A. vagy 26-B. példában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-ont és 5 ml ecetsavat tartalmazó reakcióelegybe 0,20 g 35 tömeg%-os hidrogén-peroxid vizes oldatot adunk, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten, egy éjszakán át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet etil-acetát és 5 tömeg%-os nátrium-karbonát vizes oldatának elegyébe adjuk, és a kapott reakcióelegyet kevertetjük. A szerves réteget elválasztjuk és vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (98 : 2) elegyét alkalmazva. 0,12 g (hozam: 39 %) cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen, olajos anyag formájában.

MS (m/z): 558 (M⁺)

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,41 (18H, s), 1,4-2,0 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,3-2,7 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,9-3,2 (1H, m), 3,37 és 3,69 (2H, ABq, J = 16 Hz), 3,8-4,2 (3H, m), 5,40 (1H, s), 5,61 (1H, s), 5,87 (2H, s), 6,1-6,8 (3H, m), 6,94 (2H, s).

61. referenciapéllda

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1,3-tiazolidin-hidroklorid előállítás

100 ml metanolt és 100 ml tetrahidrofuránt tartalmazó oldószerkelegben feloldunk 5,0 g 3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzaldehidet, majd az oldathoz 1,73 g 2-amino-etán-tiólt és 10 ml metanolt tartalmazó oldatot adunk. A kapott reakciókelegyet szobahőmérsékleten, 2 órában át kevertetjük. A reakció teljessé válása után az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, majd a maradékhoz 200 ml jeges vizet adunk. A terméket kloroformmal extraháljuk, majd a szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékhoz 5 ml metanol-hidrogén-kloridot adunk. Az kelegyet dietil-éterrel trituráljuk. 5,81 g (hozam: 82 %) cím szerinti vegyületet kapunk, fehér színű, porszerű anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 2,9-3,2 (2H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 3,8-4,0 (1H, m), 5,20 (1H, s), 5,46 (1H, s), 7,2-7,4 (2H, m).

62. referenciapéllda

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-akrilóil-1,3-tiazolidin előállítás

1,65 g, a 61. referenciapélldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1,3-tiazolidin-hidrokloridot és 20 ml tetrahidrofuránt tartalmazó szuszpenzióba 0 °C hőmérsékleten 1,52 g trietil-amint és 0,63 g akrilóil-kloridot adunk. A kapott reakciókelegyet fenti hőmérsékleten 3 órában át kevertetjük. A reakció teljessé válása után a reakciókelegyet jeges vízbe önt-

jük, majd a terméket kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget egymás után 1n sósavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton vízmentesítjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (98 : 2) elegyét alkalmazva. 0,93 g (hozam: 54 %) cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 147-149 °C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,40 (18H, s), 3,0-3,2 (2H, m), 3,8-4,0 (1H, m), 4,2-4,5 (1H, m), 5,20 (1H, széles s), 5,5-5,8 (1H, m), 5,9-6,6 (3H, m), 6,98 (2H, széles s).

69. példa

2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propionil]-1,3-tiazolidin előállítása

0,35 g, 62. referenciapéldában kapott 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-akrilóil-1,3-tiazolidint és 5 ml kloroformot tartalmazó oldatba 0,20 g N-metil-2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil-amint adunk és a kapott reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakció teljessé válása után az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllel töltött kromatográfiás oszlopon tisztítjuk, eluensként kloroform/metanol (98 : 2) elegyét alkalmazva. 0,41 g (hozam: 76 %) cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,41 (18H, s), 2,14 (3H, s), 2,2-2,7 (4H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,8-4,1 (3H, m), 4,2-4,4 (1H, m), 5,1-5,3 (1H, m), 5,89 (2H, s), 6,02 (1H, széles s), 6,2-7,1 (5H, m).

70. példa**(+)-2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

400 mg 26-A. vagy 26-B. példában kapott vegyületet nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel rezolválunk optikai rezolválásra alkalmas oszlopon [CHIRALCEL OD; 2 cm (átmérő) x 25 cm] néhányszor tíz frakcióra bontva a következő körülmények között: mozgó fázis: n-hexán/izopropil-alkohol (80 : 20), áramlási sebesség 16 ml/min, detektálási hullámhossz 280 nm. 180 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A kapott vegyület hidrokloridjának fajlagos forgatóképessége a következő:

$[\alpha]_D = +36,14$ (EtOH, c = 0,332).

71. példa**(-)-2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

400 mg 26-A. vagy 26-B. példában kapott vegyületet nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálattal néhányszor tíz frakcióra bontunk a 70. példában ismertetett körülmények között. 170 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A kapott vegyület hidrokloridjának fajlagos forgatóképessége a következő:

$[\alpha]_D = -36,72$ (EtOH, c = 0,610).

72. példa**2,5-transz-2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítása**

500 mg, a 41-A. vagy 41-B. példában kapott vegyületet nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel, szilikagél oszlopon [YMC-PackSIL SH-043-5, 2 cm (átmérő) x 25 cm] néhányszor tíz frakcióra bontunk a következő körülmények között: mozgó fázis: kloroform/izopropanol (97 : 3),

áramlási sebesség 12 ml/min, detektálási hullámhossz 280 nm. 150 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A sztereokémiát az $^1\text{H-NMR}$ adatokból Johnson, M.R. és munkatársai által a J. Org. Chem., 48, 494 (1983) irodalmi helyen ismertetett módszerrel határoztuk meg.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1,41 (18H, s), 1,5-1,9 (2H, m), 1,58 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 3,94 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,02 (1H, dq, $J = 1,7, 6,9$ Hz), 5,28 (1H, s), 5,57 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 5,90 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,05 (2H, s).

73. példa

2,5-cisz-2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítás

500 mg, a 41-A. vagy 41-B. példában kapott vegyületet nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel néhányszor tíz frakcióra bontunk a 72. példában ismertetett körülmények között. 140 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A sztereokémiát az $^1\text{H-NMR}$ adatokból Johnson, M.R. és munkatársai által a J. Org. Chem., 48, 494 (1983) irodalmi helyen ismertetett módszerrel határoztuk meg.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 1,43 (18H, s), 1,2-2,0 (2H, m), 1,65 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,20 (3H, m), 2,2-2,5 (2H, m), 2,67 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,7-3,0 (1H, m), 3,4-3,8 (1H, m), 3,92 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,02 (1H, q, $J = 6,9$ Hz), 5,30 (1H, s), 5,55 (1H, s), 5,91 (2H, s), 6,2-6,8 (3H, m), 7,12 (2H, s).

74. példa

(+)-2,5-cisz-2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

A 73. példában kapott vegyületet nagynyomású folyadékkromatográfias módszerrel néhányszor tíz frakcióra bontjuk a 70. példában ismertetett körülmények között, a cím szerinti vegyület kinyerésére. A kapott vegyület fajlagos forgatóképessége a következő:

$$[\alpha]_D = +27,59 \text{ (CHCl}_3, c = 1,000\text{)}.$$

75. példa

(-)-2,5-cisz-2-[3,5-Di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

A 73. példában kapott vegyületet nagynyomású folyadékkromatográfias módszerrel néhányszor tíz frakcióra bontjuk a 70. példában ismertetett körülmények között, a cím szerinti vegyület kinyerésére. A kapott vegyület fajlagos forgatóképessége a következő:

$$[\alpha]_D = -28,39 \text{ (CHCl}_3, c = 1,000\text{)}.$$

A következő vizsgálati példákban bemutatjuk, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a következő három hatással rendelkeznek: lipidperoxidáció inhibíciós hatás, érellazító hatás és kalcium túlerhelés gátló hatás.

1. vizsgálati példa**Lipid peroxidáció gátló hatás *in vitro* vizsgálata****A. módszer**

A vizsgálati vegyületet Havel és munkatársai által a J. Clin. Invest., 34, 1345 (1955) szakirodalmi helyen ismertetett módszer szerint preparált nyúl LDL-hez adtuk, majd ezután szójabab lipoxigenáz IS-típust (SLO)

adagoltunk 40 $\mu\text{g/ml}$ végső koncentráció eléréséig. Az LDL oxidációját 37 °C hőmérsékleten CO_2 inkubátorban, 24 órán át végeztük. Az oxidált LDL oldatot géppermeációs kromatográfiával analizáltuk, és az LDL frakció fluoreszcencia intenzitását 360 nm gerjesztési hullámhossznál és 430 nm emissziós hullámhossznál mértük. A mérési eredményeket a kontroll minta %-ában fejeztük ki. A mérési eredményeket a 25. táblázatban foglaltuk össze.

25. táblázat

Vegyület (példa száma)	A kontroll %-a (%)	
	$5 \times 10^{-6} \text{ mol/l}$	$5 \times 10^{-7} \text{ mol/l}$
kontroll	100	100
9. vegyület	5,9	13,5
12. vegyület	6,4	16,8
17. vegyület	3,9	16,4
20. vegyület	0,6	8,7
41. vegyület	6,2	18,3
57. vegyület	11,3	22,8
70. vegyület	5,1	15,2
71. vegyület	2,8	12,7
Diltiazem	110,7	109,1

B. módszer

A vizsgálati vegyületet Havel és munkatársai által a J. Clin. Invest., 34, 1345 (1955) szakirodalmi helyen ismertetett módszer szerint preparált nyúl LDL-hez adtuk, majd ezután CuSO_4 -et adagoltunk 1 $\mu\text{mol/l}$ végső koncentráció eléréséig. Az LDL oxidációját 37 °C hőmérsékleten, 24 órán át tartó rázással biztosítottuk. A fejlődött TBARS-t mértük Yagi alkalmazott fluorometriával [Yagi, K., Biochem. Med., 15, 212 (1976)]. Az ered-

ményeket a kontroll %-ában fejeztük ki, és a 26. táblázatban foglaljuk össze.

26. táblázat

Vegyület (példa száma)	A kontroll %-a (%) 1×10^5 mol/l
kontroll	100
9. vegyület	26,4
12. vegyület	25,9
17. vegyület	21,0
20. vegyület	21,3
41. vegyület	26,3
57. vegyület	23,0
70. vegyület	21,1
71. vegyület	23,8
46. vegyület	20,4
49. vegyület	15,7
34. vegyület	20,5
55. vegyület	20,0
51. vegyület	16,6
Diltiazem	96,9

2. vizsgálati példa

Érellazító hatás *in vitro* vizsgálata

Módszer

350-550 g testtömegű Sprague-Dawley hím patkányok mellkasi aortáját kimetszettük és a környezeti kötőszövettől szabaddá tettük. Az eret 2-3 mm szélességű gyűrűkre feldaraboltuk. A kapott készítményt izometriás feszültségrekorderhez erősítettük egy szerves fürdőben, ami 10 ml Krebs-Henseleit oldattal (K-H oldat, pH = 7,4, 37 °C) volt megtöltve és

amin át 95 térfogat% O_2 /5 térfogat% CO_2 elegyet buborékolattunk. Az izometriás feszültségváltozást egy izometriás átalakítóval (TB-611T, gyártó cég: Nihon Kohden Corp.) figyeltük. A kísérlet megkezdése előtt a preparátumot 2 g nyújtófeszültségnek tettük ki és ezután 30 percen át kiegyenlítődni hagytuk (a K-H oldatot 15 percenként felfrissítettük). Először a preparátumot a fürdő kicserélésével egy 30 mmol/l K^+ -t tartalmazó fürdőben összehúztuk. Az összehúzás 20 percen át történő fenntartása után a preparátumot K-H oldattal mossuk. 60 perccel ezután (a K-H oldatot minden 20 percben kicseréltük) az összehúzódot a fentiekben ismertetett módszerrel azonos módon ismét indukáltuk. Miután az összehúzódot stabilizálódott, vizsgálati vegyületet vagy diltiazemet adagoltunk a rendszerhez kumulatív módon fél log-egység növekményekkel, és ily módon a koncentráció-válasz görbét kaptuk meg.

A 30 mmol/l K^+ -nál kapott összehúzódot 100 %-nak véve azt a gyógyszerkoncentrációt, aminél az összehúzódot 50 %-ra csökkent, IC_{50} -értéknek fogadtuk el. Az eredményeket a 27. táblázatban foglaltuk össze.

27. táblázat

Vegyület (példa száma)	Érellazító hatás, IC₅₀ mmol/l
26. vegyület	0,037
1. vegyület	0,17
8. vegyület	0,17
9. vegyület	0,028
11. vegyület	0,021
12. vegyület	0,063
17. vegyület	0,028
19. vegyület	0,11
41. vegyület	0,056
72. vegyület	0,098
73. vegyület	0,049
70. vegyület	0,30
71. vegyület	0,027
55. vegyület	0,021
49. vegyület	0,023
74. vegyület	0,141
75. vegyület	0,022
Diltiazem	0,11

3. vizsgálati példa**Az inhibitor hatás *in vitro* vizsgálata a kalcium túlterhelésre****A. módszer**

Inkubált szívkamrai izomsejteket állítottunk elő 300-500 g testtömegű Sprague-Dawley hím patkányok szívéből enzim-perfúziós módszerrel. Az így kapott rúd-formájú normál izomsejteket a vizsgálati vegyülettel vagy diltiazemmel 30 percen át kezeltük és 100 µg/ml veratrint adtunk hozzá. 5 perccel később a sejtek formáját megvizsgáltuk, a túlélési arányt ily módon

meghatároztuk a vizsgálati vegyület hatásosságának megállapítására. Az eredményeket a 28. táblázatban foglaltuk össze.

28. táblázat

Vegyület (példa száma)	Sejtek túlélési aránya
26. vegyület	++
8. vegyület	++
9. vegyület	++
12. vegyület	++
20. vegyület	+
Diltiazem	-

++: a sejtek csaknem teljes mértékben túléltek 10^{-7} mol/l koncentrációnál

+: sejtek csaknem teljes mértékben túléltek 10^{-8} mol/l koncentrációnál

-: sejtek csaknem teljesen elhaltak 10^{-8} mol/l koncentrációnál

B. módszer

A hatásosságot az A. módszerrel azonos módon vizsgáltuk, azzal az eltéréssel, hogy a 100 $\mu\text{g/ml}$ veratrin helyében 50 $\mu\text{g/ml}$ veratridint alkalmaztunk. Az eredményeket a 29. táblázatban foglaltuk össze.

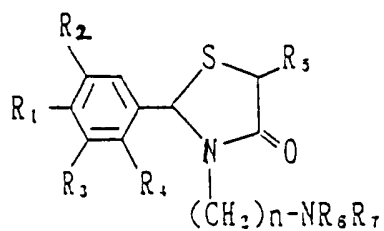
29. táblázat

Vegyület (példa száma)	Koncentráció, amelynél a sejtek majdnem teljes mértékben túlélnek ($\mu\text{mol/l}$)
17. vegyület	0,32
34. vegyület	0,32
72. vegyület	0,32
74. vegyület	0,32
75. vegyület	0,32
Diltiazem	---*

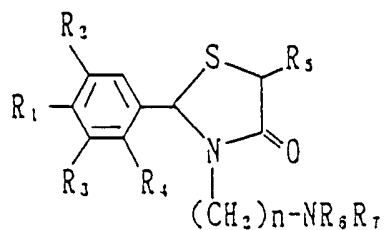
*: a sejtek majdnem teljes mértékben $1 \mu\text{mol/l}$ koncentrációnál elpusztultak

A példákban ismertetett vegyületeket a 30-37. táblázatban mutatjuk be.

30. táblázat

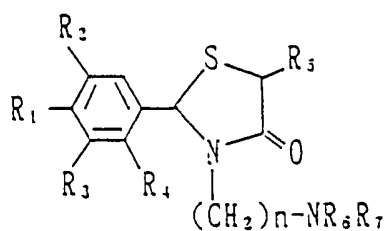


Példa száma	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
1	OH	ⁱ Pr	ⁱ Pr	H	H	3	
2	OH	H	H	H	H	3	"
3	OH	Me	Me	H	H	3	"
4	OH	Me	Me	Me	H	3	"
5	OH	Et	Et	H	H	3	"
6	OH	OMe	OMe	H	H	3	"
7	OH	Cl	Cl	H	H	3	"
8	OH	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	4	"
9	OH	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	5	"
10	OMe	Me	Me	Me	H	3	"
11	OMe	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	3	"
12	OH	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	3	
13	OH	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	3	
14	OH	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	3	
15	OH	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	3	
16	OH	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	3	
17	OH	ⁱ Bu	ⁱ Bu	H	H	3	

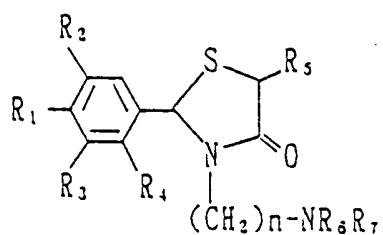
31. táblázat

Példa száma	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
18	OH	'B u	'B u	H	H	3	
19	OH	'B u	'B u	H	H	3	
20	OH	'B u	'B u	H	H	3	
21	OH	'B u	'B u	H	H	3	
22	OH	'B u	'B u	H	H	3	
23	OH	'B u	'B u	H	H	3	
24	OH	'B u	'B u	H	H	3	
25	OH	'B u	'B u	H	H	3	
26	OH	'B u	'B u	H	H	3	
27	OH	'B u	Me	H	H	3	
28	OH	'B u	'B u	H	H	3	

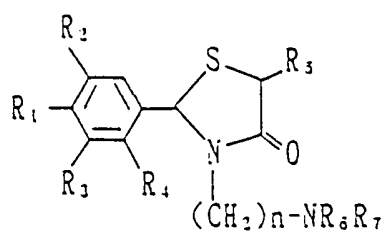
32. táblázat



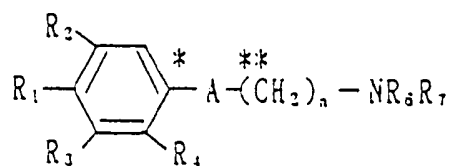
Példa száma	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
29	H	'B u	'B u	H	H	3	
30	O A c	'B u	'B u	H	H	3	"
31	OH	'B u	'B u	H	H	3	
32	OH	'B u	'B u	H	H	3	
33	OH	'B u	'B u	H	H	3	
34	OH	'B u	'B u	H	H	3	
35	OH	'B u	'B u	H	H	3	
36	OH	'B u	'B u	H	H	3	
37	OH	'B u	'B u	H	H	3	
38	OH	'B u	'B u	H	H	3	
39	OH	'B u	'B u	H	H	3	
40	OH	'B u	'B u	H	H	3	

33. táblázat

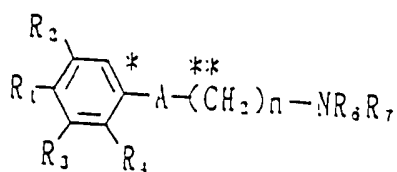
Példa száma	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
41	OH	'B u	'B u	H	M e	3	
42	OH	'B u	'B u	H	H	2	"
43	OH	'B u	H	H	H	3	"
44	OH	'B u	'B u	H		3	"
45	OH	'B u	'B u	H		3	"
46	OH	'B u	'B u	H		3	"
47	OH	'B u	'B u	H		3	"
48	OH	'B u	'B u	H		3	"
49	OH	'B u	'B u	H		3	"
50	OH	'B u	'B u	H		3	"
51	OH	'B u	'B u	H		3	"

34. táblázat

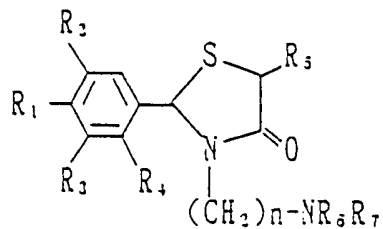
Példa száma	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
52	OH	'B u	'B u	H		3	
53	OH	'B u	'B u	H		3	"
54	OH	'B u	'B u	H	OMe	3	"
55	OH	'B u	'B u	H		3	"
56	OH	'B u	'B u	H		3	"

35. táblázat

Példa száma	R 1	R 2	R 3	R 4	A	n	-NR ₆ R ₇
57	OH	'B u	'B u	H		3	
58	OH	'B u	'B u	H		3	"
59	OH	'B u	'B u	H		3	"
60	OH	'B u	'B u	H		3	"
61	OH	'B u	'B u	H		3	"

36. táblázat

Példa száma	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A	n	-NR ₆ R ₇
62	OH	'Bu	'Bu	H		3	
63	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
64	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
65	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
66	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
67	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
68	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
69	OH	'Bu	'Bu	H		2	"

37. táblázat

Példa száma	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
70	OH	'B u	'B u	H	H	3	
71	OH	'B u	'B u	H	H	3	"
72	OH	'B u	'B u	H	Me	3	"
73	OH	'B u	'B u	H	Me	3	"
74	OH	'B u	'B u	H	Me	3	"
75	OH	'B u	'B u	H	Me	3	"

Ipari alkalmazhatóság

Amint a fentiekben ismertettük a találmány szerinti vegyületek lipid peroxidációt gátló hatással, érellazító hatással és a kalcium túlterhelést gátló hatással rendelkeznek és ezért isémiás betegségek és magas vérnyomás megelőzésére illetve kezelésére alkalmazhatók.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, ahol a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;

R₂ és **R₃** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxicsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az **R₅**-höz kapcsolódó szénatom spiroatom; vagy

B (III) általános képletű csoport, ahol

B jelentése (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport;

R₆ és **R₇** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy

szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4, 5, vagy 6.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R₂ és **R₃** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom; vagy

B (III) általános képletű csoport, ahol

B jelentése (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport;

R₆ és **R₇** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy **R₆** és **R₇** egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy **R₆** és **R₇** együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4, 5, vagy 6.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R₂ és **R₃** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az **R₅**-höz kapcsolódó szénatom spiroatom; vagy

B (III) általános képletű csoport, ahol

B jelentése (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) vagy (IX) képletű csoport;

R₆ és **R₇** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy **R₆** és **R₇** egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy **R₆** és **R₇** együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R₂ és **R₃** jelentése azonosan vagy eltérően metil-, etil-, izopropil- vagy terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tar-

talmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom; vagy

B (III) általános képletű csoport, ahol

B jelentése (IV) képletű csoport;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R_1 jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R_2 jelentése terc-butil-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tar-

talmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R_1 jelentése hidroxil- vagy metoxics csoport;

R_2 jelentése terc-butil-csoport;

R_3 jelentése terc-butil-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R_1 jelentése hidroxil- vagy metoxics csoport;

R_2 jelentése terc-butil-csoport;

R_3 jelentése terc-butil-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált

vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése hidroxilcsoport;

R₂ jelentése terc-butil-csoport;

R₃ jelentése terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R₆ és **R₇** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy

szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 3.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R_1 jelentése hidroxilcsoport;

R_2 jelentése 1-9 szénatomos acil-oxi-csoport;

R_3 jelentése terc-butil-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7

együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoport;

R₂ jelentése terc-butil-csoport;

R₃ jelentése terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxicsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az **R₅**-höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R₆ és **R₇** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy **R₆** és **R₇** egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy **R₆** és **R₇** együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése metoxicsoport;

R₂ jelentése terc-butil-csoport;

R₃ jelentése terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxicsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az **R₅**-höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R₆ és **R₇** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkenilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, azzal a feltétellel, hogy **R₆** és **R₇** egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy **R₆** és **R₇** együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

12. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R_1 jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;

R_2 jelentése terc-butil-csoport;

R_3 jelentése terc-butil-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxicsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

13. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R_1 jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;

R_2 jelentése terc-butil-csoport;

R_3 jelentése terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R₅-höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R₆ és **R₇** jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R₆ és R₇ egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R₆ és R₇ együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrű, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 3.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R₂ jelentése terc-butil-csoport;

R₃ jelentése terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű,

ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R_1 jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R_2 jelentése terc-butyl-csoport;

R_3 jelentése terc-butyl-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy eltérően szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R_6 és R_7 egyidejű metilcsoport jelentése kizárt, vagy R_6 és R_7 együtt egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűt, ami kondenzált gyűrű lehet, képez;

n értéke 3.

16. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;

R₂ jelentése terc-butil-csoport;

R₃ jelentése terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxicsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az **R₅**-höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R₆ jelentése azonosan vagy eltérően szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-3 szénatomos alkilcsoport;

R₇ jelentése 2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil-, 3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-n-butil- vagy 3,4-dimetoxi-fenil-metil-csoport; vagy -NR₆R₇ jelentése 4-(N-2-benzotiazolil-N-metil-amino)-piperidil-, 4-fenil-metil-piperidil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-piperidil- vagy 4-(2,3,4-trimetoxi-fenil-metil)-piperazinilcsoport és

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

17. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

- R₁** jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;
- R₂** jelentése terc-butil-csoport;
- R₃** jelentése terc-butil-csoport;
- R₄** jelentése hidrogénatom;
- A** jelentése (II) általános képletű csoport, ahol
- R₅** jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxicsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R₅-höz kapcsolódó szénatom spiroatom;
- R₆** jelentése azonosan vagy eltérően szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-3 szénatomos alkilcsoport;
- R₇** jelentése 2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil-, 3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-n-butyl- vagy 3,4-dimetoxi-fenil-metil-csoport; vagy -NR₆R₇ jelentése 4-(N-2-benzotiazolil-N-metil-amino)-piperidil-, 4-fenil-metil-piperidil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-piperidil- vagy 4-(2,3,4-trimetoxi-fenil-metil)-piperazinilcsoport és
- n** értéke 3.

18. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

- R₁** jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport;
- R₂** jelentése terc-butil-csoport;
- R₃** jelentése terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R₅-höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R₆ jelentése metil- vagy etilcsoport;

R₇ jelentése 2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil-, 3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-n-butyl- vagy 3,4-dimetoxi-fenil-metil-csoport; vagy -NR₆R₇ jelentése 4-(N-2-benzotiazolil-N-metil-amino)-piperidil-, 4-fenil-metil-piperidil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-piperidil- vagy 4-(2,3,4-trimetoxi-fenil-metil)-piperazinilcsoport; és

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

19. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászati lag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R₂ jelentése terc-butyl-csoport;

R₃ jelentése terc-butyl-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, szubsztituált vagy

szubsztituálatlan arilcsoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 jelentése metil- vagy etilcsoport;

R_7 jelentése 2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-n-butyl- vagy 3,4-dimetoxi-fenil-metil-csoport; vagy $-NR_6R_7$ jelentése 4-(N-2-benzotiazolil-N-metil-amino)-piperidil-, 4-fenil-metil-piperidil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-piperidil- vagy 4-(2,3,4-trimetoxi-fenil-metil)-piperazinilcsoport; és

n értéke 3.

20. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R_1 jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

R_2 jelentése terc-butyl-csoport;

R_3 jelentése terc-butyl-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxics csoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R_6 jelentése metilcsoport;

R_7 jelentése 2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil-, 3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-n-butyl- vagy 3,4-

-dimetoxi-fenil-metil-csoport; vagy $-NR_6R_7$ jelentése 4-(N-2-benzotiazolil-N-metil-amino)-piperidil-, 4-fenil-metil-piperidil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-piperidil- vagy 4-(2,3,4-trimetoxi-fenil-metil)-piperazinilcsoport; és

n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

21. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, amelyek képletében

R₁ jelentése hidroxil-, 1-9 szénatomos acil-oxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoport;

R₂ jelentése terc-butil-csoport;

R₃ jelentése terc-butil-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom;

A jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkoxicssoport, vagy egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, ami 2 vagy több oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely esetben az R_5 -höz kapcsolódó szénatom spiroatom;

R₆ jelentése metilcsoport;

R₇ jelentése 2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil-, 3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-n-butyl- vagy 3,4-dimetoxi-fenil-metil-csoport; vagy $-NR_6R_7$ jelentése 4-(N-2-benzotiazolil-N-metil-amino)-piperidil-, 4-fenil-metil-piperidil-, 4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-piperidil- vagy 4-(2,3,4-trimetoxi-fenil-metil)-piperazinilcsoport; és

n értéke 3.

22. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói körébe tartozó következő vegyületek:

2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, (+)-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, (-)-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-etil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[4-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-butil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[5-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-pentil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{1-[4-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-piperazinil]-propil}-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, (-)-2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, (+)-2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 2,5-transz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-butil]-ami-

no}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-imidazol, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-tion, 5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-4-etil-2-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,2,4-tiazol-3-on, N-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzamid, 3-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-5-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propoxi]-1,2,4-oxadiazol, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-(2-hidroxi-etil)-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-etoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-on, N-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzolszulfonamid, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metoxi-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-izopropoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-tiazolidin-4-on, spiro{2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on-5,2'-[1,3]dioxolán}, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-N,N-dimetil-karbamoil-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-{3-[1-(4-benzil)-piperidil]-propil}-1,3-tiazolidin-4-on és 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{1-[4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-piperidil]}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on.

23. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói körébe tartozó következő vegyületek:

2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, (+)-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, (-)-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-etil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-propil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, (-)-2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, (+)-2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 2,5-transz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-1-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-imidazol, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on, 5-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-4-etil-2-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,2,4-tiazol-3-on, N-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzamid, 3-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-5-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propoxi]-

-1,2,4-oxadiazol, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-(2-hidroxi-etil)-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-etoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-on, N-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-benzolszulfonamid, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metoxi-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-izopropoxi-karbonil-metil-1,3-tiazolidin-4-on, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-tiazolidin-4-on, spiro{2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on-5,2'-[1,3]dioxolán}, 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-N,N-dimetil-karbamoil-metil-1,3-tiazolidin-4-on és 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-{3-[1-(4-benzil)-piperidil]-propil}-1,3-tiazolidin-4-on.

24. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges optikai izomerjei körébe tartozó 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on vegyület.

25. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói körébe tartozó (+)-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on vegyület.

26. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói körébe tartozó (-)-2-[3,5-di(terc-butil)-4-

-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-1,3-tiazolidin-4-on vegyület.

27. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei körébe tartozó 2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on vegyület.

28. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges optikai izomerjei körébe tartozó 2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on vegyület.

29. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy lehetséges optikai izomerjei körébe tartozó 2,5-transz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on vegyület.

30. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói körébe tartozó (-)-2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on vegyület.

31. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói körébe tartozó (+)-2,5-cisz-2-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil]-3-[3-{N-metil-N-[2-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-etil]-amino}-propil]-5-metil-1,3-tiazolidin-4-on vegyület.

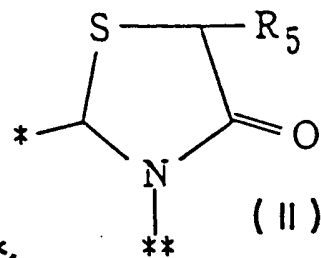
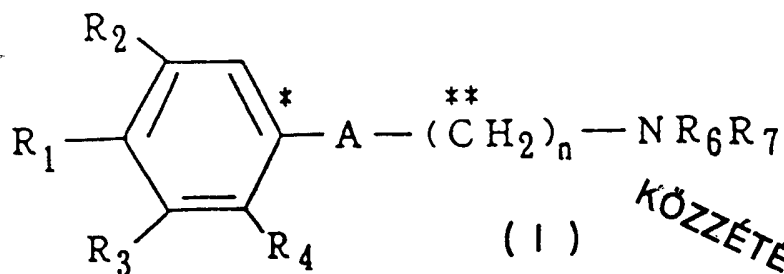
Buzsácsi

+ 12. oldal

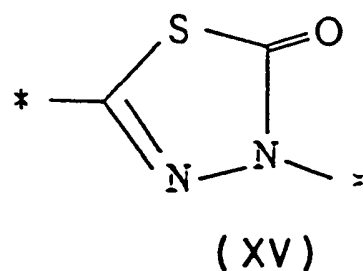
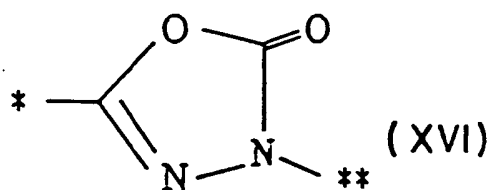
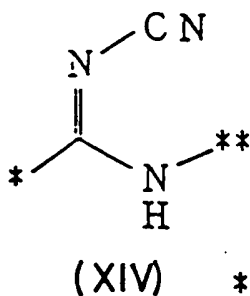
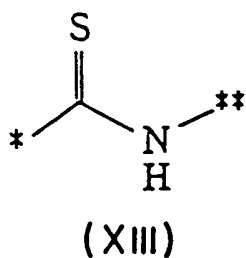
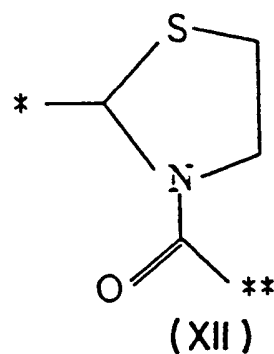
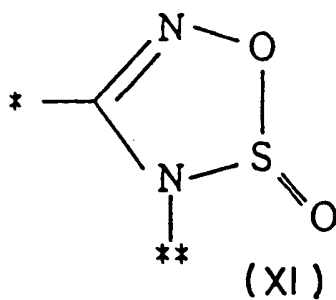
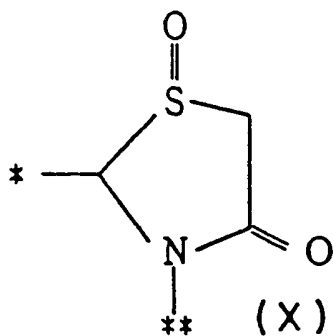
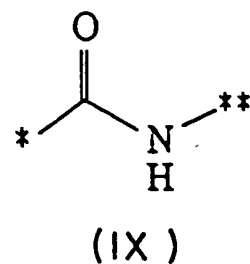
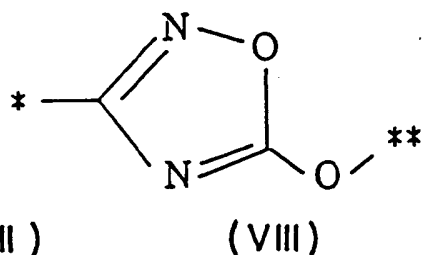
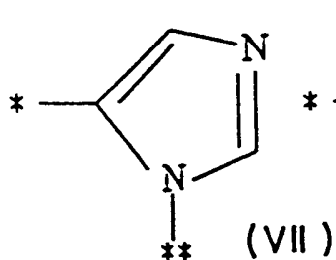
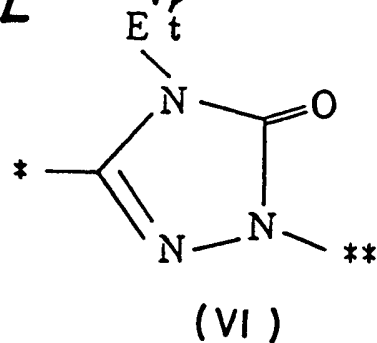
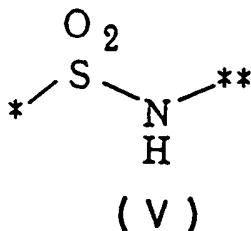
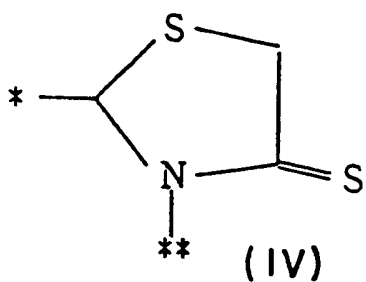
A meghatalmazott:

dr. Valyonné T. Elvira

szabadalmi ügyvivő

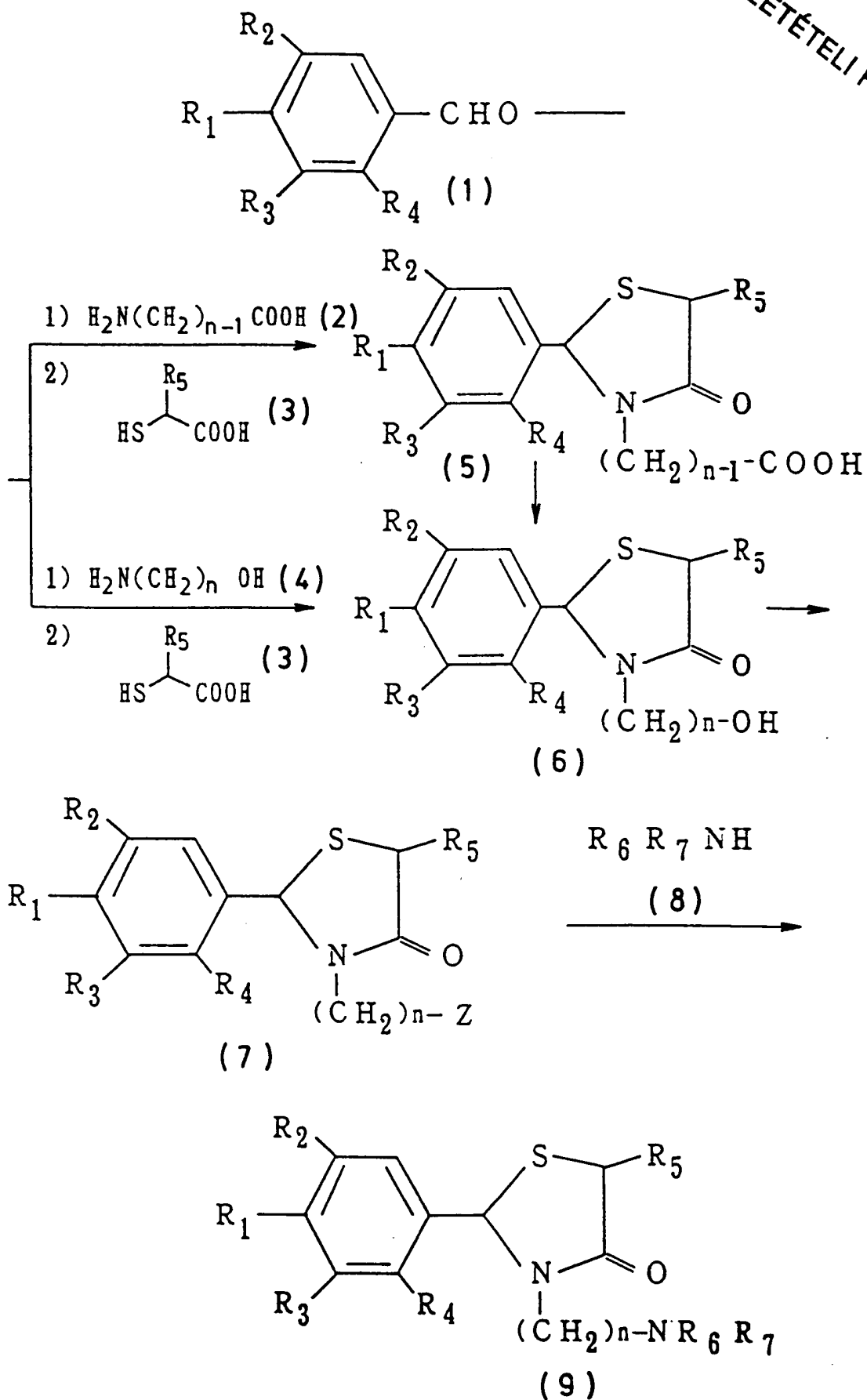


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
75102



1. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



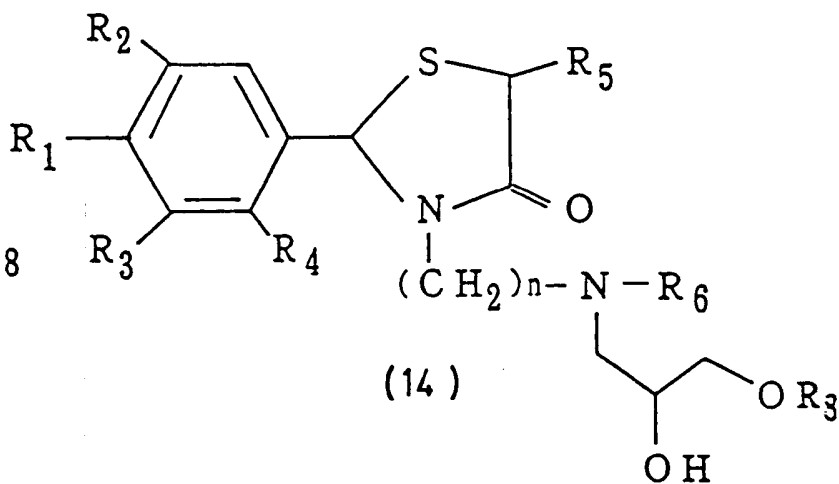
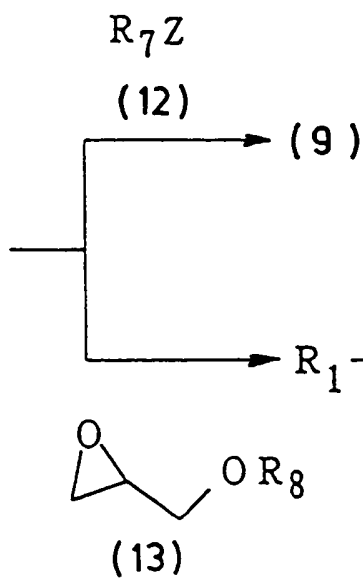
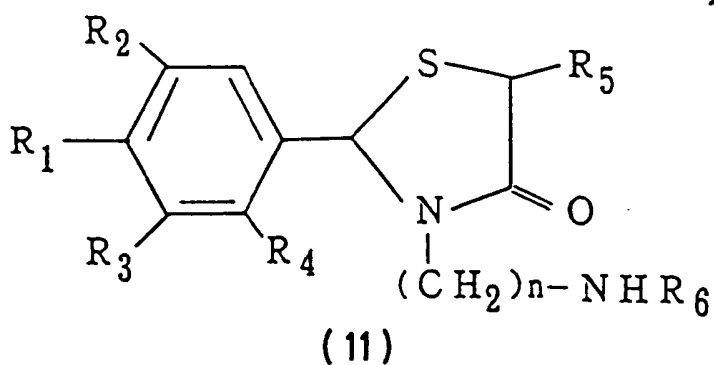
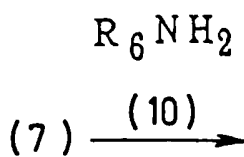
6775/95

14371

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3/12

2. reakcióvázlat



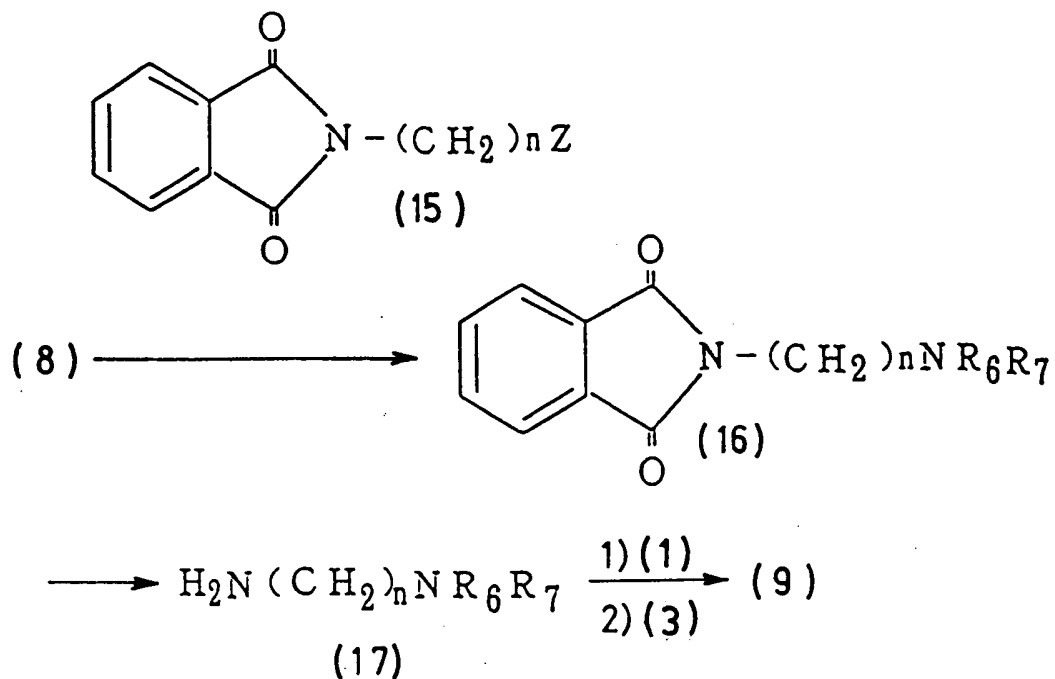
2225/34

14371

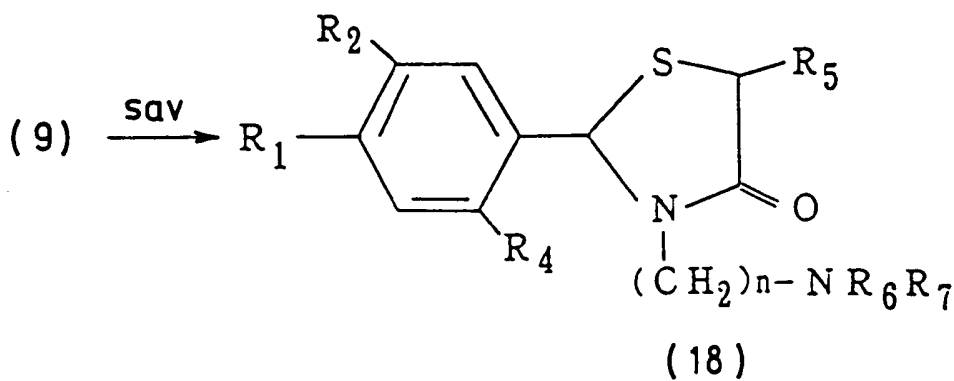
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4/12

3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



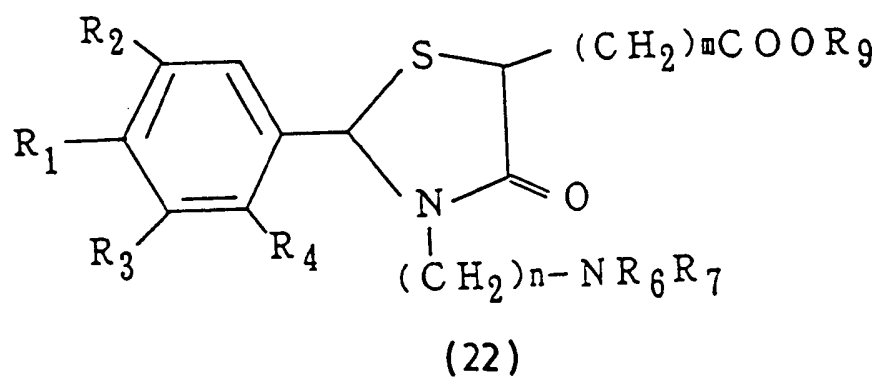
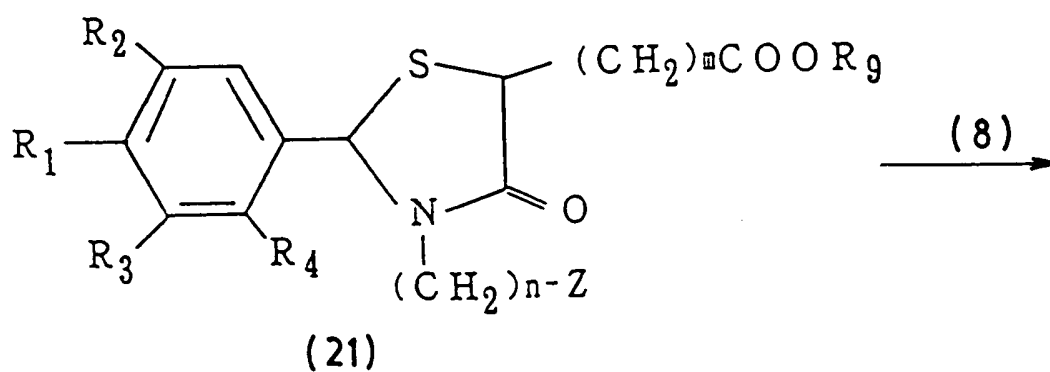
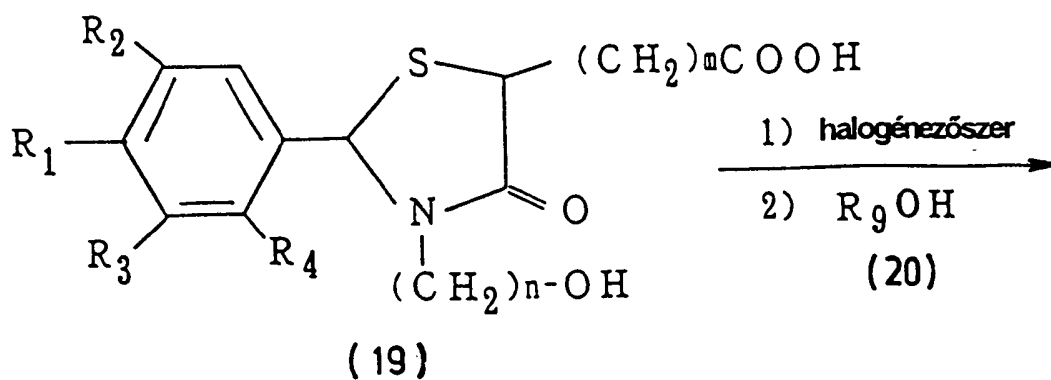
3725/91

14371

5. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5/12



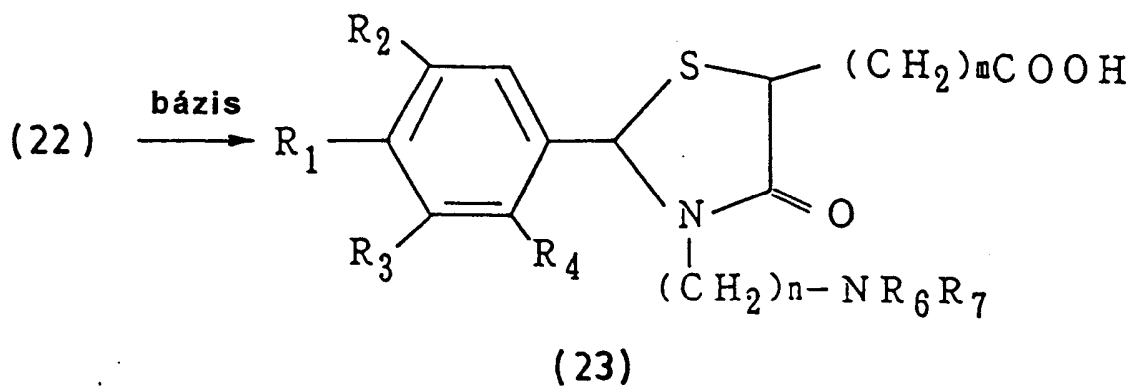
3275/95

14371

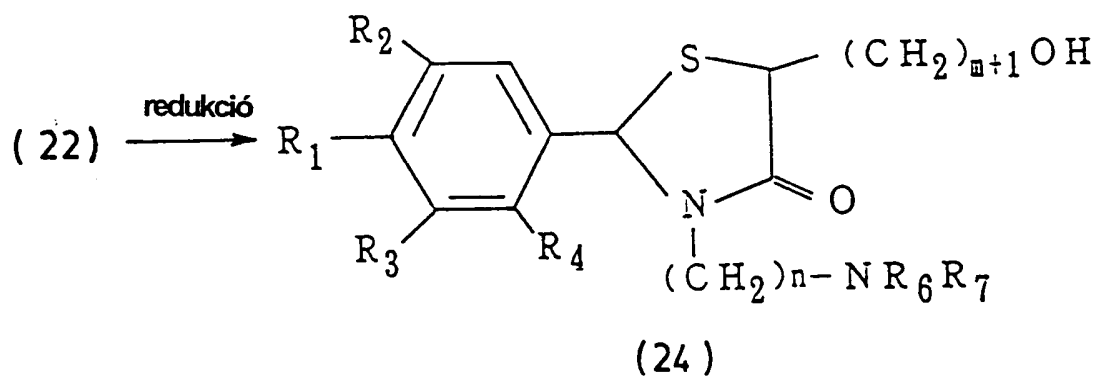
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6/12

6. reakcióvázlat



7. reakcióvázlat

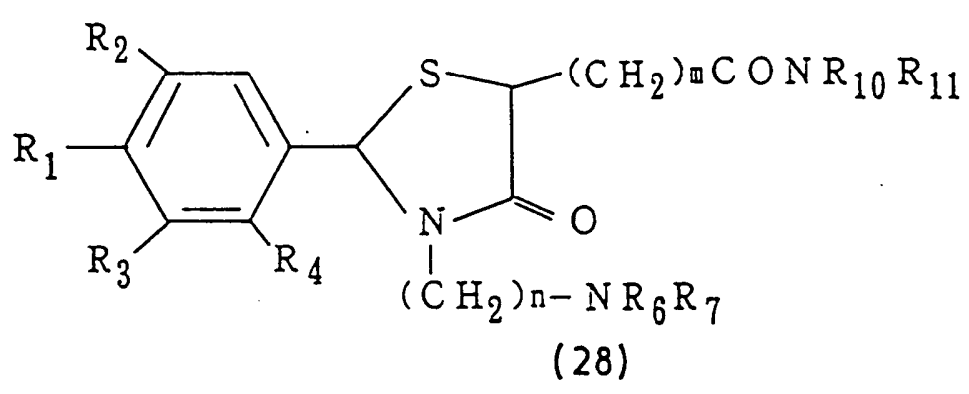
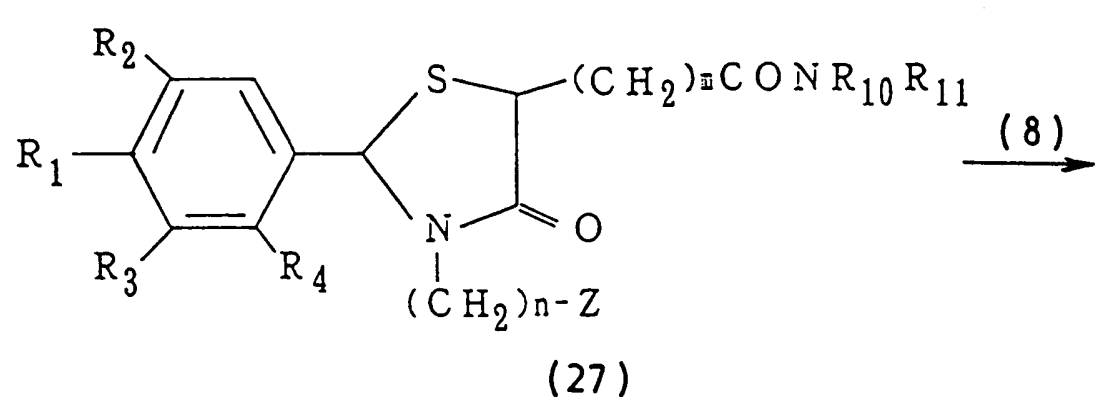
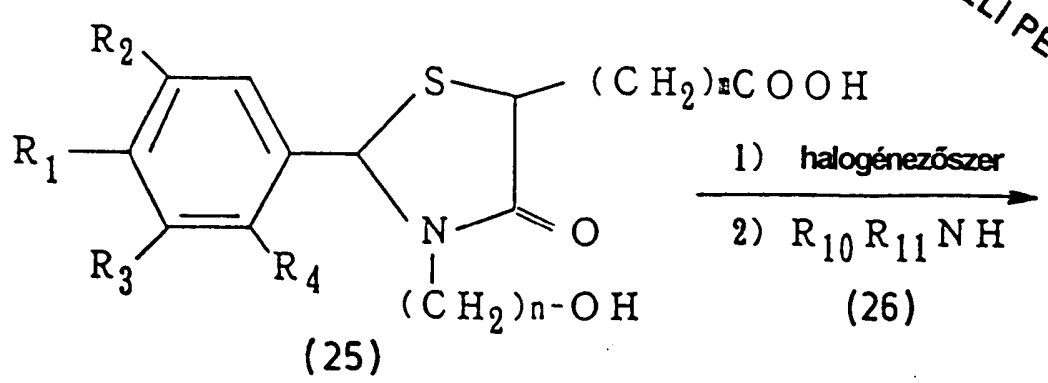


3275/75

14371

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
7/12

8. reakcióvázlat



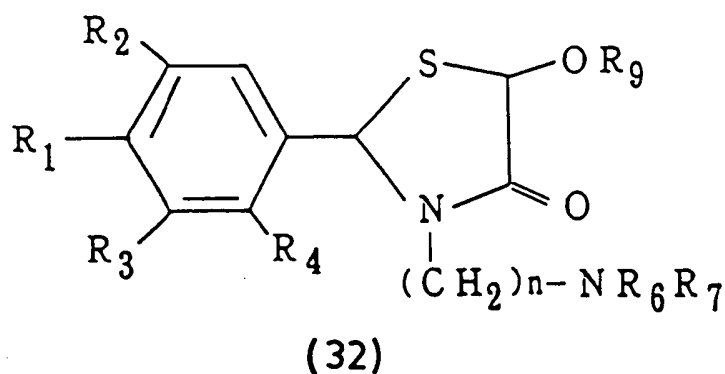
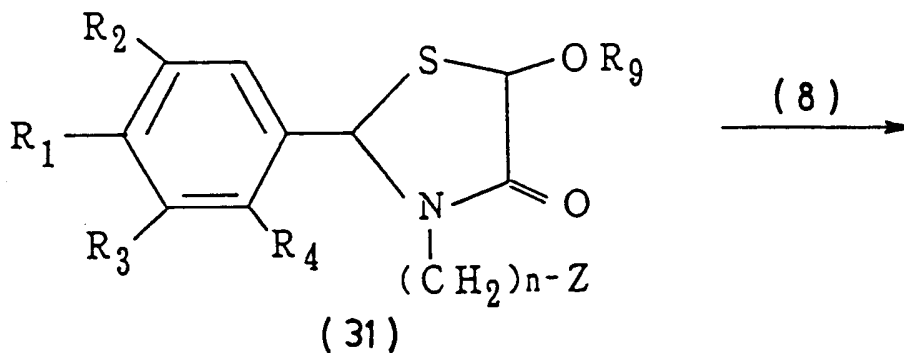
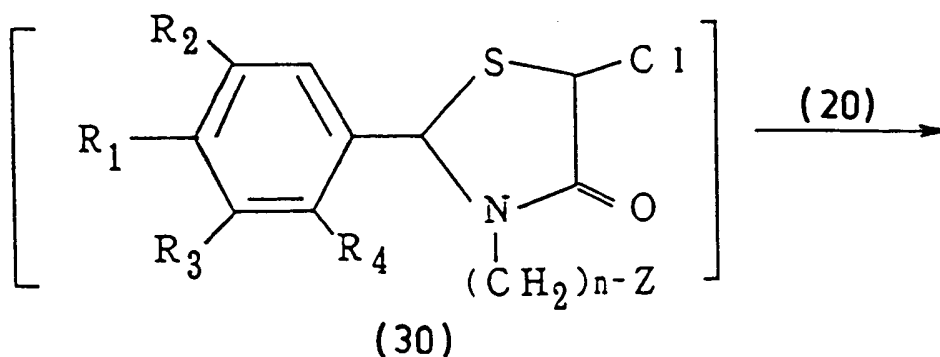
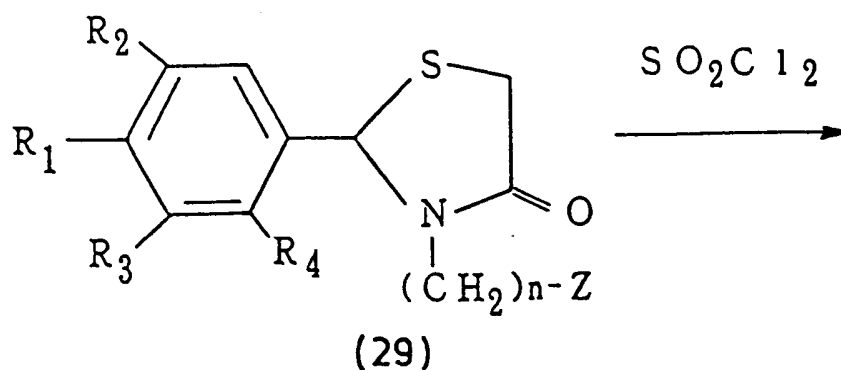
3775/95

14371

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

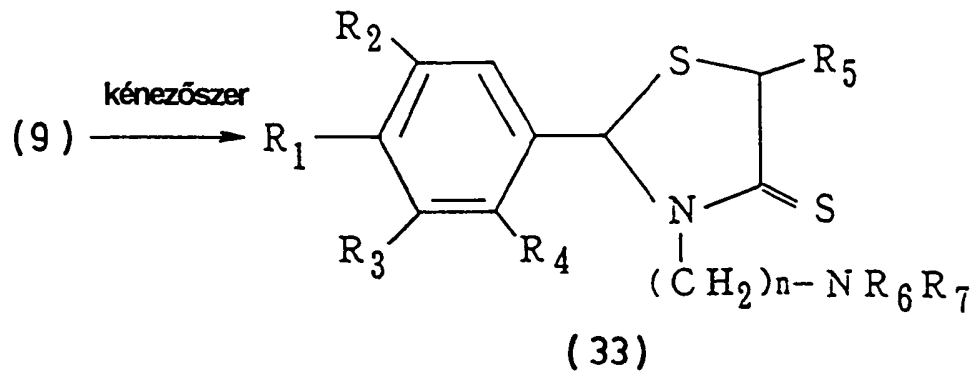
8/12

9. reakcióvázlat

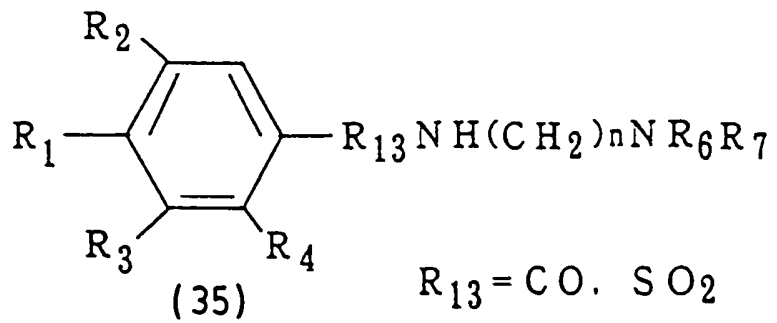
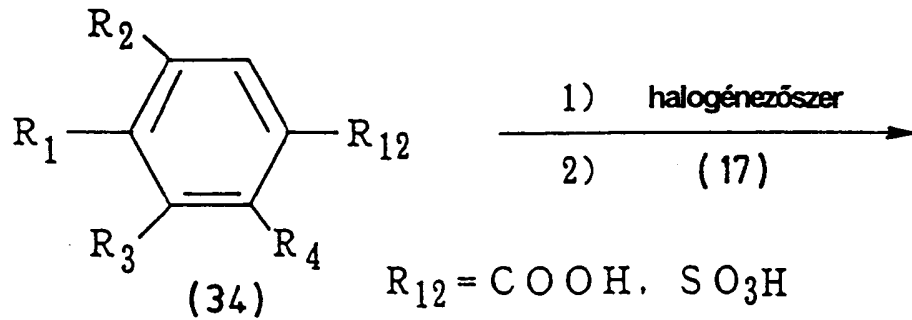


3225/95

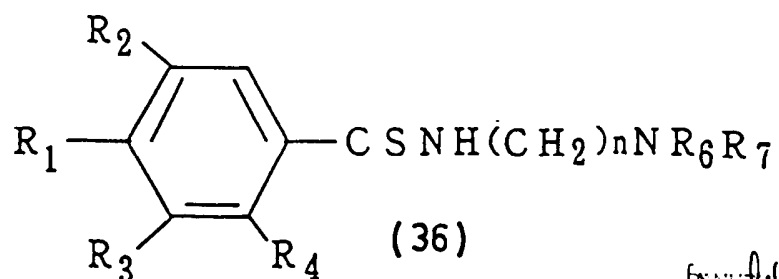
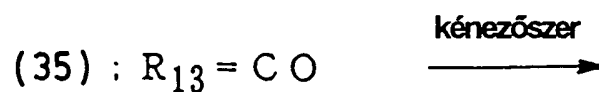
10. reakcióvázlat



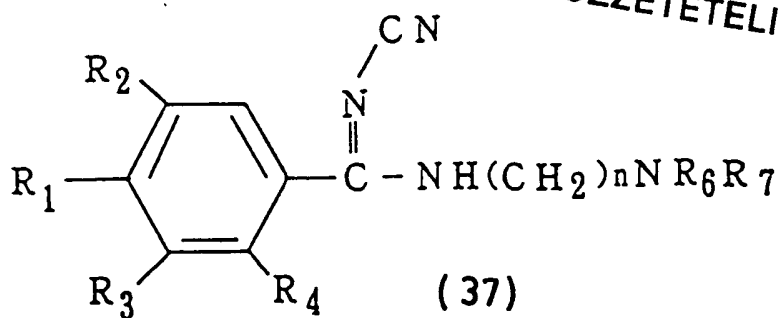
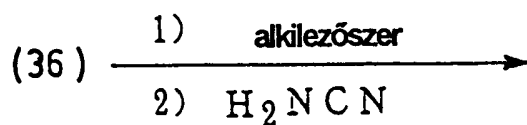
11. reakcióvázlat



12. reakcióvázlat

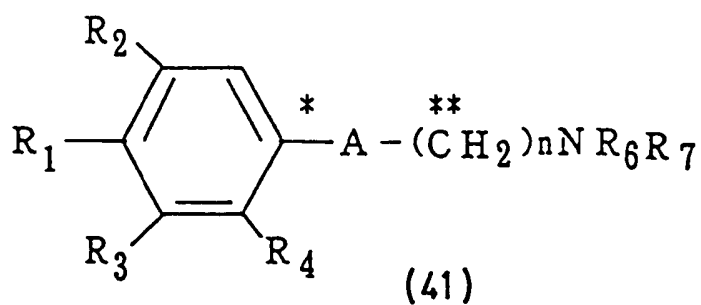
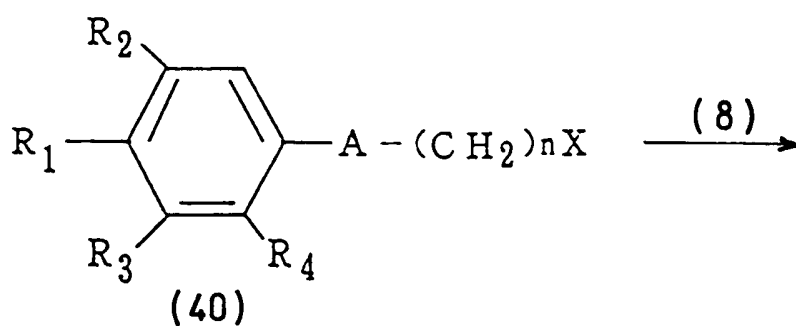
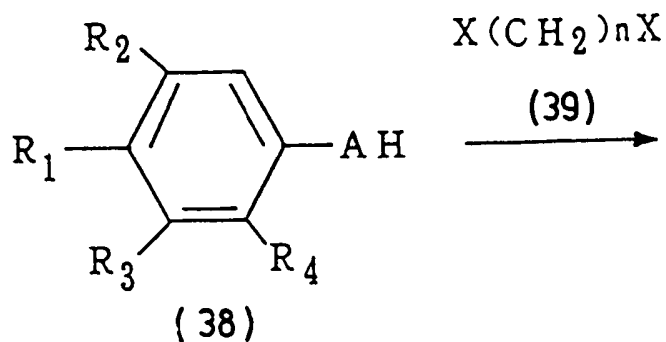


13. reakcióvázlat



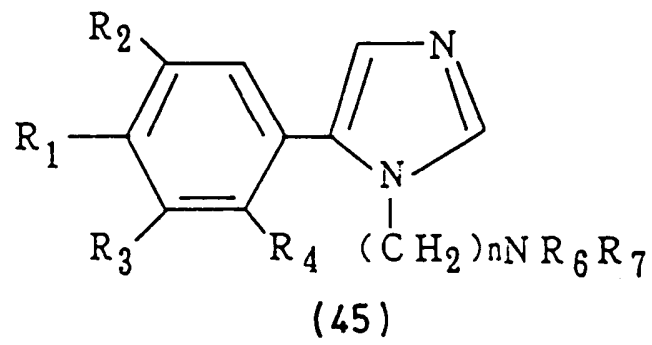
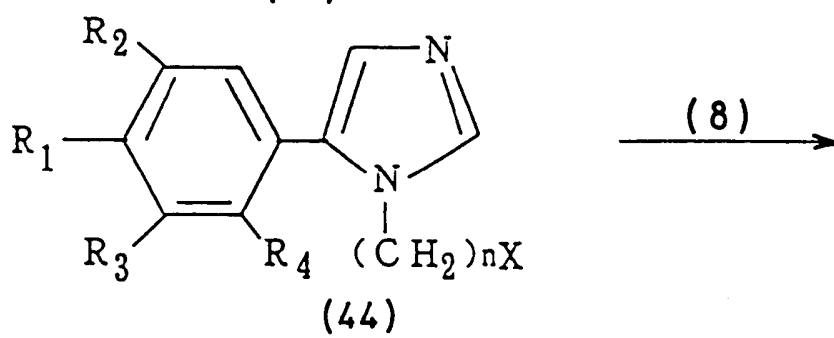
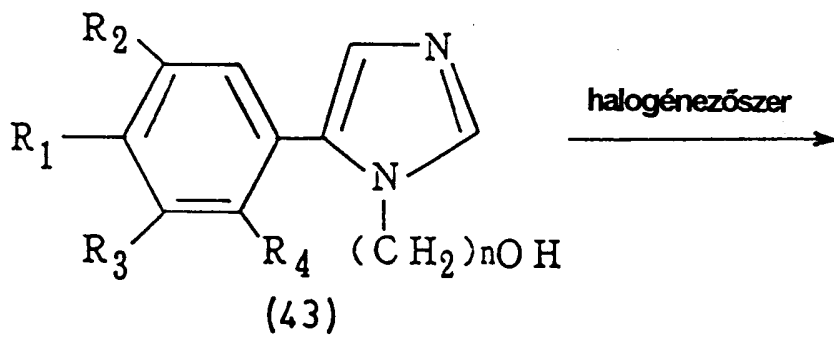
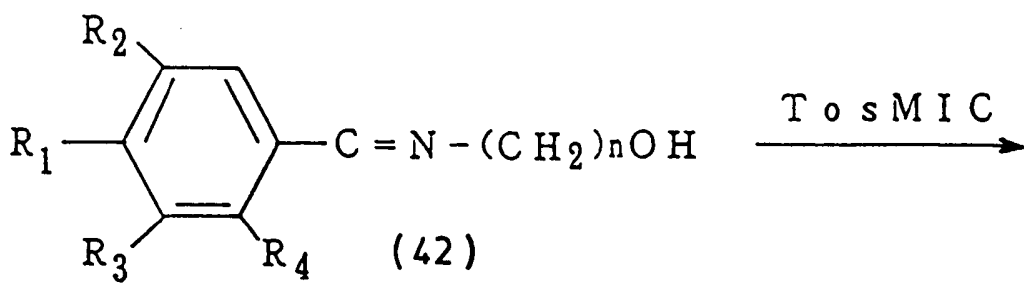
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

14. reakcióvázlat



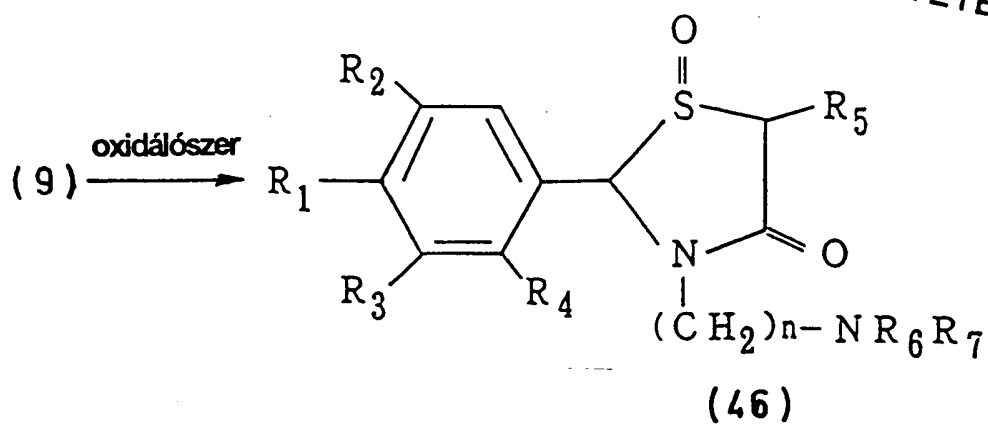
3275/25

15. reakcióvázlat

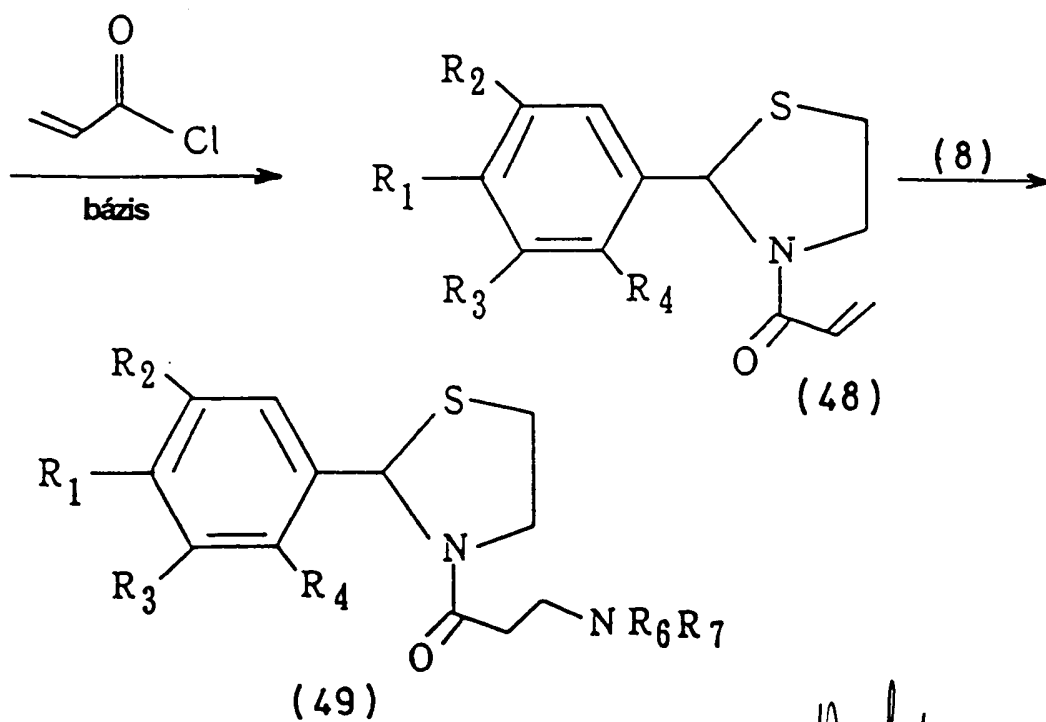
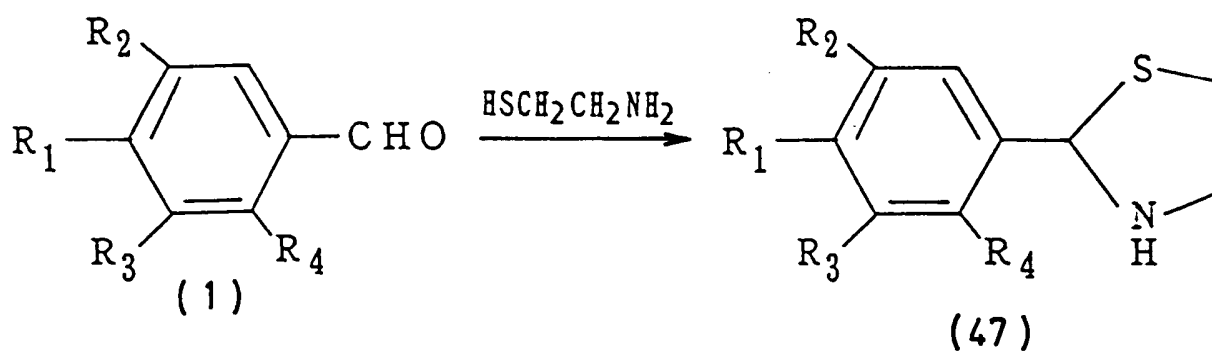


16. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



17. reakcióvázlat



Dak!