

97/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

04340

Oxazolil-származékok, valamint e vegyületek gyógyászati lag megfelelő savaddíciós sói és sztereoizomerjei

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Beerse, Belgium

A bejelentés napja: 1991. 07. 09.

A bejelentés száma: PCT/EP91/01291

Elsőbbsége: 1990. 07. 19. (554 326)

Amerikai Egyesült Államok

és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerek készítmények

K I V O N A T

A találmány tárgyát az (I) általános képletű oxazolil-származékok, valamint e vegyületek gyógyászati lag megfelelő savaddíciós sói és sztereoizomerjei képezik; a vegyületek antiallergiás tulajdonsággal rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületben

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése

(a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) vagy (a-7)

általános képletű csoport,

R jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,

R^1 jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,

m értéke 1 vagy 2;

D jelentése 1 - 4 szénatomos alkandiil-csoport,

B jelentése NR^2 , CH_2 , oxigénatom, kénatom, SO vagy SO_2 -csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2,

L jelentése hidrogénatom; 1 - 12 szénatomos alkilcsoport, 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, adott esetben arilcsoporttal szubsztituált 3 - 6 szénatomos alkenilcsoport, továbbá L jelentése (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, aril-karbonil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil- vagy valamely (b-1), (b-2), (b-3) vagy (b-4) általános képletű csoport.

A találmány tárgyához tartozik az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárás is.



97/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

28611A
64340

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

NO 92: 0070441/09

413/14

443/00

AGIK 31/4K

Oxazolil-származékok, valamint e vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói és sztereoizomerjei,
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Beerse, Belgium

és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerkészítmények

Feltalálók:

JANSSEN Frans Eduard, Bonheiden

SOMMEN Francois Maria, Wortel

DIERCKX Ann Chirstina Joannes, Kasterlee

COOYMANS Ludwig Paul, Beerse

Belgium

A bejelentés napja: 1991. 07. 09.

A bejelentés száma: PCT/EP91/01291

Elsőbbsége: 1990. 07. 19. (554 326)

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés kiegészítő száma: WO 92/01687

76324-3689-TF/KmO

A találmány tárgyát képezik az új (I) általános képletű oxazolil-származékok, valamint e vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói és sztereoizomerjei, a találmány tárgyához tartozik ezen vegyületek, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárás is.

Az (I) általános képletű vegyületek kedvező antiallergiás hatást mutatnak.

Antihisztamin és szerotonin antagonistá hatású, benzimidazolal és imidazo-piridinnel szubsztituált piperidin-származékokat ismertetnek a 4 556 660, 4 634 704, 4 695 569, 4 695 575, 4 588 722, 4 835 161 és a 4 897 401 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, valamint a 0 206 415 és 0 297 661 számú európai szabadalmi leírásban.

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

(a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) vagy (a-7)

képletű csoport,

ahol a fenti (a-1) - (a-7) csoportokban egy vagy két hidrogénatom egymástól függetlenül halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, hidroxil- vagy trifluorometil-csoporttal lehet helyettesítve;

R jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,

m értéke 1 vagy 2,

D jelentése 1 - 4 szénatomos alkándiil-csoport,

- B jelentése NR^2 , CH_2 , oxigénatom, kénatom, SO vagy SO_2 -
-csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szén-
atomos alkilcsoport;
- n értéke 0, 1 vagy 2,
- L jelentése hidrogénatom, 1 - 12 szénatomos alkil-, 3 - 6
szénatomos cikloalkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil-csoport,
amely adott esetben arilcsoporttal van helyettesítve, (1-6
szénatomos alkil)-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-
-karbonil-, aril-karbonil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-
-oxi-karbonil-csoport, vagy valamely (b-1), (b-2), (b-3)
vagy (b-4) általános képletű csoport, ahol a képletekben
- R^3 jelentése ciano-, aril- vagy Het-csoport,
- R^4 jelentése hidrogénatom, aril-, Het- vagy adott esetben
aril- vagy Het-csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos
alkilcsoport;
- R^5 jelentése hidrogénatom, aril-, Het- vagy adott esetben
aril- vagy Het-csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos
alkilcsoport;
- R^6 jelentése aril- vagy naftil-csoport,
- Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy NR^7 általános képletű
csoport, ahol R^7 jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos
alkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport;
- Z^1 és Z^2 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom,
 NR^8 általános képletű csoport, vagy egy vegyértékkötés,
ahol a képletben R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6
szénatomos alkilcsoport;
- X jelentése oxigénatom, kénatom vagy NR^9 általános képletű

csoport, ahol a képletben R^9 jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy cianocsoport;

az Alk csoportok jelentése egymástól függetlenül 1 - 6 szénatomos alkándiil-csoport;

a Het csoportok jelentése egymástól függetlenül:

- (i) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amely 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot tartalmaz, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb 2 oxigénatom és/vagy kénatom van jelen;
- (ii) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amelyben 1 vagy 2 heteroatom van, heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, ahol a heterociklusos gyűrű egy adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú gyűrűvel van kondenzálva két szénatomon, vagy egy szénatomon és egy nitrogénatomon keresztül, és ahol a kondenzált gyűrűben lévő többi atom csak szénatom lehet; vagy
- (iii) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz, heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, ahol a heterociklusos gyűrű egy adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrűvel lehet kondenzálva két szénatomon vagy egy szénatomon és egy nitrogénatomon keresztül, ahol a kondenzált gyűrű maradék részében egy vagy két heteroatom, így oxigénatom,

kénatom és/vagy nitrogénatom van;
 az esetben, ha a Het csoport egy gyűrűből álló rendszert képez,
 a gyűrű adott esetben egy-négy szubsztituenst hordozhat; az
 esetben, ha a Het csoport két gyűrűből álló rendszert képez,
 adott esetben egy-hat szubsztituenst hordozhat; ahol szubsztituensként szerepelhet halogénatom, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, nitro-, ciano-, amino-karbonil-, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, 1 - 6 szénatomos alkil-tio-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-, merkaptó-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-oxi-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-amino-, aril-amino-karbonil-amino-, oxo- vagy tio-csoport;

aril jelentése adott esetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül szerepelhet halogénatom, hidroxil-, nitro-, ciano-, trifluor-metil-, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, 1 - 6 szénatomos alkil-tio-, merkaptó-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport.

Az R^3 , R^4 vagy R^5 helyében Het-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekben Het jelentése részben vagy teljesen telített vagy telítetlen csoport. Azok az (I) általá-

nos képletű vegyületek, amelyekben Het jelentése részben telített vagy telítetlen, és hidroxil-, merkaptó- vagy aminocsoporttal szubsztituált gyűrű, tautomer alakokat is képezhetnek. A tautomer alakok szintén a találmány tárgyához tartoznak.

A fentiekben alkalmazott halogén megjelölésen fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot értünk; az 1-4 szénatomos alkilcsoport megjelölés egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos telített szénhidrogén-csoportokra vonatkozik; ezek közül példaként említjük meg a metil-, etil-, propil-, 1-metil-etil-, butil-, 1,1-dimetil-etil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil-csoport; az 1-6 szénatomos alkilcsoportokhoz tartoznak az 1-4 szénatomos alkilcsoportnál megadott jelentések, valamint ezek 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó homológjai. Az 1-12 szénatomos alkilcsoportokhoz tartoznak az 1-4 szénatomos alkilcsoportnál megadott jelentések, valamint ezeknek 5-12 szénatomot tartalmazó magasabb homológjai; a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporton ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexil-csoportot értünk; a 3-6 szénatomos alkenil megjelölésen olyan egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén-csoportot értünk, amely egy kettős kötést és 3-6 szénatomot tartalmaz; példaként említjük meg a 2-propenil-, 3-butenil-, 2-butenil-, 2-pentenil-, 3-pentenil-, 3-metil-2-butenil- valamint a hasonló csoportokat; abban az esetben, ha a 3-6 alkenilcsoport egy heteroatomhoz kapcsolódik, akkor a heteroatomhoz kapcsolódó szénatom célszerűen telített; az 1-4 szénatomos alkandiil-csoport megjelölés egyenes vagy elágazó láncú, kétértékű, 1-4 szénatomos telített

szénhidrogéneket jelöl, példaként említjük meg a metilén-, 1-metilén-, 1,2-etándiil-, 1,3-propándiil-, 1,4-butándiil-csoportot és e csoportok elágazó láncú izomerjeit; az 1-6 szénatomos alkándiil megjelölés olyan csoportokra vonatkozik, amelyeket az 1-4 szénatomos alkándiilnél soroltunk fel, továbbá ide tartoznak ezek 5-6 szénatomos magasabb homológjai is; ezek közül említjük meg példaként az 1,5-petándiil-, 1,6-hexándiil-csoportot, továbbá ezek elágazó láncú izomerjeit.

A fentiekben alkalmazott gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sók megjelölésén olyan gyógyászatilag hatásos nemtoxikus savaddíciós sókat értünk, amelyek az (I) általános képletű vegyületekkel képezhetők. E sók oly módon állíthatók elő, hogy valamely (I) általános képletű bázikus vegyületet megfelelő savval reagáltatunk; savként alkalmazhatunk valamely szervetlen savat, így például hidrogén-halogén-savat, mint például sósavat, hidrogén-bromidot és hasonló savakat; kénsavat, salétromsavat, foszforsavat és hasonló savakat; továbbá a szerves savakat, mint például ecetsav, propánsav, hidroxí-ecetsav, 2-hidroxí-propánsav, 2-oxo-propánsav, -etándisav, propándisav, butándisav, (Z)-2-buténdisav, (E)-2-buténdisav, 2-hidroxí-butándisav, 2,3-dihidroxidisav, 2-hidroxí-1,2,3-propántrisav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-metil-benzolszulfonsav, ciklohexánszulfaminsav, 2-hidroxí-benzoészav, 4-amino-2-hidroxí-benzoészav és hasonló savak. Megfordítva az előállított sókból lúgos kezeléssel felszabadíthatjuk a szabad bázist.

A savas jellegű (I) általános képletű vegyületeket

fentiekhez hasonlóan átalakíthatjuk gyógyászatilag megfelelő nemtoxikus bázisaddíciós sóvá. A bázisaddíciós sókra példaként említjük meg a nátrium-, kálium-, és kalciumsókat, továbbá a gyógyászatilag megfelelő aminokkal képzett sókat; ezek közül példaként említjük meg az ammóniát, az alkil-amin-származékokat, benzatint, N-metil-D-glukamint, hidrabamint, az aminosavakat, mint például az arginint vagy lizint.

A savaddíciós sókhoz tartoznak az (I) általános képletű vegyületek hidrátjai és szolvátjai is. Ezekre példaként említjük meg a hidrátokat, az alkoholátokat és hasonlókat.

Az (I) általános képletű vegyületekben több aszimmetriás szénatom is jelen lehet. Ezeket a királis központokat a sztereokémiában általában alkalmazott R és S megjelöléssel különböztethetjük meg.

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületekből ismert módon sztereokémiailag tiszta izomér alakokat állíthatunk elő. A diasztereoizoméereket fizikai módszerekkel különíthetjük el, ezek közül említjük meg a szelektív kristályosítást és a kromatográfiás módszereket, így például az ellenáramú szétválasztást, valamint a folyadékkromatográfiás módszereket; az enantiomereket ismert rezolválási módszerekkel különíthetjük el egymástól, így például a diasztereoizomér sókat királis savakkal kezelve szelektív kristályosítást végezhetünk. Sztereokémiai szempontból tiszta izomer alakokat kaphatunk oly módon is, hogy kiindulási anyagként sztereokémiai szempontból tiszta izomereket alkalmazunk, feltéve, ha a reakció sztereospecifikusan fut le. Az esetben, ha egy meghatározott

sztereoizomert kívánunk előállítani, célszerű e vegyületet sztereoszelektív módszerekkel előállítani. Ezen eljárásoknál előnyösen kiindulási anyagként tiszta enantiomert használunk. Az (I) általános képletű vegyületek sztereoizomerjei is a találmány tárgyához tartoznak.

Abban az esetben, ha Het-csoport jelentése piridinil-csoport, a gyűrű adott esetben egy vagy két szubsztituenset hordozhat; szubsztituensként egymástól függetlenül szerepelhet halogénatom, amino-, mono- vagy di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, nitro-, ciáno-, amino-karbonil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkil-oxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, hidroxil-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy karboxilcsoport; Het jelenthet továbbá adott esetben nitrocsoporttal szubsztituált piridinil-oxi-csoportot; pirimidinilcsoportot, amely adott esetben egy vagy két szubsztituenset hordozhat, szubsztituensként szerepelhet egymástól függetlenül halogénatom, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkil-oxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; Het jelenthet továbbá adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált piridazinilcsoportot, adott esetben halogénatommal, amino- vagy 1-6 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált pirazinilcsoportot; adott esetben halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált tienilcsoportot; adott esetben halogénatommal

vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált furilcsoportot; adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolilcsoportot; tiazolilcsoportot, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal van szubsztituálva; imidazolilcsoportot, amely adott esetben egy vagy két egymástól független szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként 1-6 szénatomos alkil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy nitro-csoport lehet jelen; tetrazolilcsoportot, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva; 1,3,4-tiadiazolil-csoportot, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoporttal van szubsztituálva; 5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il-csoportot, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal van helyettesítve; 4,5-dihidrotiazolil-csoportot, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal van szubsztituálva; oxazolil-csoportot, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal van szubsztituálva; 4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazolil-csoportot, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal van szubsztituálva; 1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-pirimidinil-csoportot, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal van szubsztituálva; 1,4-dihidro-4-oxo-pirimidinil-, 3,4-dihidro-4-oxo-pirimidinil- vagy 4,5-dihidro-4-oxo-pirimidinil-csoportot, amely csoportok adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoznak, szubsztituensként szerepelhet 1 - 6 szénatomos alkil-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-amino-, aril-amino-karbonil-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino- vagy 1-6 szénatomos alkil-amino-

csoport; 2,3-dihidro-3-oxo-piridazinil-csoportot, amely adott esetben 1 - 4 szénatomos alkilcsoporttal van szubsztituálva; 2-(amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino)-3,4-dihidro-3,6-dimetil-4-oxo-pirimidin-5-il-csoportot; 2-oxo-3-oxazolidinil-, pirrolidinil-, piperidinil-, morfolinil-csoportot; tiomorfolinil-csoportot, adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált dioxanil-csoportot; Het jelentése lehet továbbá adott esetben hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált indolil-csoport; hidroxil- vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált kinolil-csoport; adott esetben hidroxil- vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált kinazolinil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált kinoxalinil-csoport; adott esetben halogénatommal szubsztituált ftalazinil-csoport; 1,3-dioxo-1H-izoindol-2(3H)-il-csoport; 2,3-dihidro-3-oxo-4H-benzoxazinil- és 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil-csoport, ez utóbbi két csoport adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot vagy halogénatomot hordoz szubsztituensként; 2-oxo-1H-1-benzopirranil- és 4-oxo-4H-1-benzopirranil-csoport, ahol mindkét csoport adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve; 3,7-dihidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1H-purin-7-il-csoport, amely adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve; 6-purinil-csoport,

továbbá valamely (c-1), (c-2), (c-3), (c-4), (c-5), (c-6), (c-7) vagy (c-8) általános képletű biciklusos heterociklusos csoport, ahol a képletekben

X1 és X2 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom vagy

kénatom ,

az R^{10} csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

1 - 6 szénatomos alkil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-,
(1-6 szénatomos)-alkil-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-,
hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)- vagy (1-6 szénatomos
alkil)-oxi-karbonil-csoport;

az R^{11} csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

1 - 6 szénatomos alkil-, hidroxi-, merkaptó-, 1 - 6 szén-
atomos alkil-oxi-, 1 - 6 szénatomos alkil-tio-csoport,
halogénatom vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-6
szénatomos alkil)-csoport;

G^1 jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$;

G^2 jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$,
 $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$ vagy $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ képletű csoport;

G^3 jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ vagy $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ képletű
csoport;

G^4 jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ vagy
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ képletű csoport;

G^5 jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{C}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ vagy $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$
képletű csoport;

G^6 jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ vagy $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$

képletű csoport;

ahol a (c-2) vagy (c-3) általános képletben a benzolgyűrű egy vagy két hidrogénatomja vagy a G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 vagy G^6 képletű csoportok egy vagy két hidrogénatomja 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 1-6 szénatomos alkil-oxi-csoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve az esetben, ha a hidrogénatom szénatomhoz kapcsolódik; vagy pedig fenti hidrogénatomok 1-6 szénatomos alkil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal lehetnek helyettesítve, amennyiben nitrogénatomhoz kapcsolódnak; továbbá aril jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Az R^3 , R^4 és R^5 szubsztituensekben aril jelentése előnyösen fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxi-csoporttal lehet helyettesítve; aril jelentése az R^6 szubsztituensben előnyösen adott esetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R jelentése hidrogénatom; m értéke 1; és R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése (a-1) vagy (a-2) általános képletű kétértékű csoport; az (I) általános képletű vegyületeknek egy másik előnyös alcsoportját képezik azok a vegyületek, amelyek képletében $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése (a-3) - (a-5) általános képletű

kétértékű csoport; ahol az (a-1) - (a-5) általános képletű csoportokban egy vagy két hidrogénatom egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-oxi- vagy hidroxil-csoporttal lehet helyettesítve.

Az előbb felsorolt vegyületek közül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B jelentése NR^2 , oxigénatom vagy CH_2 ; és/vagy L jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, (1 - 6 szénatomos alkil)-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil- vagy egy (b-1), (b-2), (b-3) vagy (b-4) általános képletű csoport.

Ezen előnyös vegyületek közül különösen kedvezőek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B jelentése NH vagy CH_2 -csoport, és/vagy n értéke 1 vagy 2; és/vagy az (f) általános képlettel jelölt molekularésznek jelentése [2- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-1,3-oxazol-5-il)-(1-4 szénatomos alkil)-, [2- vagy 5-(1-4 szénatomos alkil)-1,3-oxazol-4-il)-(1-4 szénatomos alkil)-, [4- vagy 5-(1-4 szénatomos alkil)-1,3-oxazol-2-il)-(1-4 szénatomos alkil)-, 1,3-oxazol-2-il-, 1,3-oxazol-4-il-, 1,3-oxazol-5-il-, [2- vagy 4-(hidroxil-metil)-1,3-oxazol-5-il)-1-4 szénatomos alkil-, [2- vagy 5-(hidroxil-metil)-1,3-oxazol-4-il)-1-4 szénatomos alkil-, [4- vagy 5-(hidroxil-metil)-1,3-oxazol-2-il)-1-4 szénatomos alkil-, [2,4-di(1-4 szénatomos alkil)-1,3-oxazol-5-il]-1-4 szénatomos alkil-, [2,5-di(1-4 szénatomos alkil)-1,3-oxazol-4-il]-1-4 szénatomos alkil- vagy [4,5-di(1-4 szénatomos alkil)-1,3-oxazol-2-il]-1-4 szénatomos alkil-csoport.

Figyelemreméltóak azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében $-A1=A2-A3=A4-$ jelentése (a-1) vagy (a-2) képletű kétértékű csoport, ahol az (a-1) képletű csoportban egy hidrogénatom halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi- vagy hidroxicsoporthal lehet helyettesítve; R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R^1 jelentése hidrogénatom, metil- vagy hidroximetil-csoport; m értéke 1 vagy 2, D jelentése CH_2 ; B jelentése NH , NCH_3 , CH_2 , oxigénatom, kénatom vagy SO csoport; n értéke 0, 1 vagy 2; L jelentése hidrogénatom; 1 - 4 szénatomos alkil-, ciklohexil-, propenil-, 3-fenil-propenil-csoport; (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil- vagy valamely (b-1), (b-2), (b-3) vagy (b-4) általános képletű csoport, ahol a képletekben

Alk jelentése egymástól függetlenül 1 - 4 szénatomos alkán-diil-csoport;

R^3 jelentése fenil-, hidroxifenil-, 1 - 4 szénatomos alkil-oxi-fenil-, 3,4,5-trimetoxi-fenil-, piridinil-, tienil-, 2-metil-5-oxazolil-, 4,5-dihidro-4-etil-5-oxo-1H-tetrazolil-, 2,3-dihidro-6-metil-3-oxopiridazinil-, 2-oxo-3-oxazolidinil-, 2-(amino- vagy metil-amino)-3,4-dihidro-3,6-dimetil-4-oxo-5-pirimidinil-csoport, 2-oxo-2H-1-benzopirasil-, 3,7-dihidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1H-purin-7-il-, 2,3-dihidro-2-oxo-1-benzimidazolil- vagy valamely (c-4-a) általános képletű csoport, ahol

G^2 jelentése $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_4-$, $-S-(CH_2)_2-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-S-CH=CH-$, $-N(CH_2)_3-$, $-N=C(CH_3)-CH_2-$, $-N(CH_3)N=C(CH_3)-$; $-N(CH_3)-CH=CH-$ vagy $CH=C(CH_3)-O-$

képletű csoport;

Y jelentése NH, oxigénatom vagy kénatom;

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-, halogén-fenil-, piridinil-, halogén-piridinil-, pirimidinil-, 1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-pirimidinil-, 1,4-dihidro-4-oxo-pirimidinil-, piridazinil-, halo-piridazinil-, 1-metil-imidazolil-, tiazolil-, 2-amino-1,3,4-tiadiazolil-, 6-purinil- vagy imidazo[4,5-c]piridinil-csoport;

Z¹ és Z² jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, NH-csoport vagy egy vegyértékkötés,

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R⁵ jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-, amino-fenil-, 1 - 4 szénatomos alkil-fenil-, piridinil-, amino-piridinil-, amino-pirazinil-, 1-metil-pirrolil-, furil- vagy 1-metil-indolil-csoport;

R⁶ jelentése fenilcsoport.

Igen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése egy (a-1) vagy (a-2) képletű kétértékű csoport, R jelentése hidrogénatom; az oxazolil-csoport pedig (g), (h), (i), (k), (k), (l) vagy (m) képletű csoportot képez;

B jelentése NH, kénatom vagy CH₂-csoport;

n értéke 1;

L jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, propenil-, 3-fenil-propenil- vagy egy (b-1), (b-2), (b-3-a) vagy (b-3-b) általános képletű csoport, ahol a képletekben Alk jelentése

- egymástól függetlenül 1 - 3 szénatomos alkándiil-csoport;
- R^3 jelentése fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-hidroxi-fenil-, piridinil-, tienil-, 4,5-dihidro-4-etil-5-oxo-1H-tetrazolil-, 2-oxo-2H-1-benzopiraniil-, 2-(amino- vagy metil-amino)-3,4-dihidro-3,6-dimetil-4-oxo-5-pirimidinil-, 6-purinil-csoport vagy egy (c-4-a) általános képletű csoport, amely képletben
- G^2 jelentése $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_4-$, $-S-(CH_2)_2-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-S-CH=CH-$ vagy $-N(CH_3)-N=C(CH_3)-CH_2-$;
- Y jelentése NH vagy oxigénatom;
- R^4 jelentése pirimidinil-, 5-amino-1,3,4-tiadiazolil-, pirdazinil-, imidazo[4,5-c]piridinil- vagy 1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil-csoport;
- R^{5-a} jelentése amino-pirazinil- vagy furanil-csoport;
- Z^2 jelentése oxigénatom;
- R^{5-b} jelentése hidrogénatom.

A fent felsorolt vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése egy (a-1) vagy (a-2) képletű kétértékű csoport; ahol az (a-1) és (a-2) csoportokban egy vagy két hidrogénatom egymástól függetlenül halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi- vagy hidroxi-csoporttal lehet szubsztituálva;

D jelentése CH_2 ; továbbá a D -hez kapcsolódó oxazolil-csoport (n) általános képlettel írható le; és/vagy L jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkilcsoport; (b-1) általános képletű csoport, amelyben R^3 jelentése aril- vagy Het-csoport; (b-2) általános képletű csoport, amelyben Y jelentése NH vagy

oxigénatom és R^4 jelentése aril- vagy Het-csoport; vagy L jelentése egy (b-3-a) általános képletű csoport; a fentiekben a Het csoportok jelentése adott esetben amino- vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridinil-csoport, adott esetben amino- vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirimidinil-csoport; adott esetben aminocsoporttal szubsztituált pirazinil-csoport; tienil-csoport; furil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tetrazolil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkil vagy aminocsoporttal szubsztituált 1,3,4-tiadiazolil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált oxazolil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazolil-csoport; 1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-pirimidinil-csoport; 3,4-dihidro-4-oxo-pirimidinil-csoport, amely adott esetben 1-3 1 - 6 szénatomos alkil-, amino- és/vagy 1 - 6 szénatomos alkil-amino-csoporttal van helyettesítve; 2-oxo-3-oxazolidinil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált indolil-csoport; ftalazinil-csoport; 2-oxo-2H-1-benzopiranyl-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3,7-dihidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1H-purin-7-il-csoport; 6-purinil- vagy egy (c-1) - (c-8) általános képletű két gyűrűből álló heterociklusos csoport, ahol a képletekben R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy

1 - 6 szénatomos alkilcsoport, továbbá a (c-2) és a (c-3) általános képletű csoportokban X¹ jelentése oxigénatom;

aryl jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport; valamint egymástól függetlenül egy vagy két halogénatommal, hidrox-, nitro-, ciano-, trifluor-metil-, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-csoporttal szubsztituált fenil-csoport; vagy olyan fenilcsoport, amely a fenti két szubsztituens mellett harmadik szubsztituensként halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-csoporttal van helyettesítve.

Fenti előnyös vegyületek közül igen kedvezőek azok, amelyek képletében L jelentése hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport.

A fent felsorolt előnyös vegyületek közül további kedvező csoportot képeznek azok, amelyek képletében L jelentése (b-1) általános képletű csoport, ahol R³ jelentése 4-metoxi-fenil-csoport; 4-hidrox-fenil-csoport; tienil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolil-csoport; oxazolil-csoport; adott esetben 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 4,5-dihidro-1H-tetrazolil-csoport; 2,3-dihidro-2-oxo-benzimidazol-1-il-csoport; 1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-pirimidinil-csoport; tienil-csoport; 2-oxo-2H-1-benzopirranil-csoport vagy R³ jelentése egy (c-1-a) vagy (c-4-a) általános képletű csoport, amelyekben G¹, G² és R¹⁰ jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A fentiekben felsorolt kedvező vegyületek közül igen elő-

nyösek azok, amelyek képletében L jelentése (b-2) általános képletű csoport, ahol Y jelentése NH vagy oxigénatom és R⁴ jelentése tiazolil-, piridinil-, adott esetben 1-6 szénatomos alkil- vagy amino-csoporttal szubsztituált 1,3,4-tiadiazolil-csoport; adott esetben aminocsoporttal szubsztituált pirimidinil-csoport, 6-puridinil-, 3,4-dihidro-4-oxo-pirimidinil-, ftalazinil- vagy 3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-csoport.

Legelőnyösebb vegyületnek mutatkozott az 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin, továbbá e vegyület szolvátjai, valamint gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületek és a közbenső termékek szerkezetének egyszerűbb szemléltetése érdekében az alább következő előállítási lépéseknél a benzollal, piridinnel vagy pirimiddinnel kondenzált imidazol molekularészt Q-val jelöljük.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet megfelelően szubsztituált (III) általános képletű diaminnal reagáltatunk. A műveletet az A reakcióvázlat szemlélteti.

A reakcióvázlatban, valamint az alább következő többi reakcióvázlatban W jelentése egy megfelelő reakcióképes lehasadó csoport, például halogénatom, így klóratom, brómatom vagy jódatom; 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, 1 - 6 szénatomos alkil-tio-, aril-oxi- vagy aril-tio-csoport; és X₁ jelentése oxigénatom, kénatom vagy NH.

A B helyében CH₂ csoportot és W helyében halogénatomot

tartalmazó (II) általános képletű származékokat in situ is előállíthatjuk például úgy, hogy a megfelelő karbonsavat tionil-kloriddal, foszfor-trikloriddal, foszforil-kloriddal, polifoszforsavval vagy hasonló vegyülettel halogénezzük. A (II) és a (III) általános képletű vegyületek reakcióját a reakcióban résztvevő komponensekre nézve közömbös oldószerben végezhetjük; oldószerként alkalmazhatunk valamely szénhidrogént, így például benzolt, hexánt vagy hasonló oldószert; egy étert, mint például 1,1'-oxi-biszetánt, tetrahidrofuránt vagy hasonló vegyületeket; egy ketont, mint például 2-propanont, 2-butanont, és így tovább; egy alkoholt, mint például metanolt, etanolt, 2-propanolt, 1-butanolt vagy hasonló vegyületet; halogénezett szénhidrogént, mint például triklór-metánt, diklór-metánt vagy hasonló vegyületet; szerves savat, mint például ecetsavat, propánsavat és így tovább; dipoláros aprotonos oldószert, mint például N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, és így tovább; vagy a fent felsorolt oldószerek elegyét. Az oldószer és W szubsztituens jellegétől függően a reakcióelegyhez adhatunk valamely az N-alkilezéseknél általában alkalmazott bázist és/vagy jodidsót, mint például alkálifémjodidot. A reakció sebességét hőkezeléssel és keveréssel fokozhatjuk.

A (II) és a (III) általános képletű vegyületek reakciójánál némely esetben először egy (II-a) általános képletű közbenső termék keletkezik, amit (I) általános képletű vegyületté ciklizálhatunk; a ciklizációt végezhetjük in situ vagy pedig kívánt esetben a kapott közbenső termék elkülönítése és tisztítása után. Az átalakulást a B reakcióvázlat mutatja be.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (IV) általános képletű közbenső terméket egy (V) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk a szubsztitúciós reakcióknál alkalmazott körülmények között. A (IV) általános képletben M jelentése hidrogénatom az esetben, ha B jelentése CH_2 -től eltérő, vagy pedig M jelentése alkálifém vagy alkáliföldfém atom, így például lítium vagy magnézium, az esetben, ha B jelentése CH_2 csoport. A műveletet a C reakcióvázlat mutatja be.

Hasonlóképpen az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók oly módon is, hogy valamely (VI) általános képletű közbenső terméket (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; a képletben M jelentése a fentiekben megadottal azonos. A (VI) általános képletben W^1 jelentése egy megfelelő leszakadó csoport, így például halogénatom, mint klóratom, brómatom; vagy egy szulfoniloxicsoprot, mint például metánszulfonil-oxi-, 4-metil-benzolszulfonil-oxi-csoport, és így tovább. Az átalakítást a D reakcióvázlat mutatja be.

A B helyében $-\text{CH}_2$ -csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket, amely vegyületeket az (I-a) általános képlettel jelölhetjük, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (VIII) általános képletű közbenső terméket egy (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, vagy másik lehetőségként valamely (X) általános képletű közbenső terméket egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A műveletet az E reakcióvázlat szemlélteti.

A (IV), (VI), (VIII) és (X) általános képletű vegyü-

leteknek az (V), (VII), (IX) és (XI) általános képletű vegyületekkel való reakcióját célszerűen a komponensekre nézve közömbös oldószerben végezzük; oldószerként alkalmazhatunk például aromás szénhidrogént, így benzolt, metil-benzolt, és így tovább; valamely étert, mint például 1,4-dioxánt, 1,1'-oxi-biszetánt, tetrahidrofuránt, és így tovább; valamely halogénezett szénhidrogént, így például triklór-metánt, és így tovább; N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot; nitro-benzolt, dimetil-szulfoxidot; 1-metil-2-pirrolidinont; az esetben, ha M jelentése hidrogénatom oldószerként alkalmazhatunk 1-6-alkanolt, így például metanolt, etanolt, 1-butanolt, és így tovább; ketont, mint például 2-propanont, 4-metil-2-pentanont, és így tovább. Némely esetben különösen akkor, ha B jelentése heteroatom, célszerű valamely bázist a reakcióelegyhez adni; bázisként alkalmazhatunk például alkálifém-karbonátot vagy -hidrogén-karbonátot, így nátrium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, és így tovább; nátrium-hidridet; vagy valamely szerves bázist, mint például N,N-dietyl-etán-amint, vagy N-(1-metil-etil)-2-propán-amint és/vagy a reakcióhoz célszerűen adhatunk egy jodidsót, célszerűen alkálifém-jodidot. A reakció lefutásának sebességét fokozhatjuk, ha az elegy hőmérsékletét némileg megnöveljük és a reakcióelegyet keverjük. Másik megoldásként a -B-M- helyében -NH₂-csoportot tartalmazó (IV) általános képletű közbenső termékeket az (V) általános képletű vegyületekkel oly módon reagáltatjuk, hogy a reakcióelegyet keverjük és melegítjük fémréz jelenlétében a reakcióban résztvevő komponensekre nézve

közömbös oldószerben; oldószerként alkalmazhatjuk a fentiekben felsoroltakat, célszerűen egy bipoláros aprotonos oldószert, mint N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, és így tovább.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében B jelentése $-NR^2-$, amely képleteket az (I-b) általános képlettel is jelölhetjük, oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XII) általános képletű közbenső terméket egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben B-M jelentése $-NR^2-H$, amely vegyületet a (VII-a) képlettel jelöljük; a műveletet a redukzív N-alkilezés ismert körülményei között végezzük. A reakciót az F reakcióvázlat mutatja be.

A (XII) általános képletű vegyületnek a (VII-a) általános képletű vegyülettel való reakcióját célszerűen úgy végezzük, hogy a reakcióban résztvevő komponenseket megfelelő közömbös oldószerben elegyítjük egy alkalmas redukálószer jelenlétében. Célszerűen a (XII) általános képletű ketont először egy (VII-a) általános képletű közbenső termékkel reagáltatjuk, amikor is egy enamin keletkezik; ezt adott esetben elkülönítjük és tovább tisztítjuk, majd ezt követően redukáljuk. Oldószerként alkalmazhatunk például vizet, 1-6 szénatomos alkanolokat, mint például metanolt, etanolt, 2-propanolt, és így tovább; étereket, mint 1,4-dioxán, és így tovább; halogénezett szénhidrogéneket, így például triklór-metán, és így tovább; dipoláros aprotonos oldószereket, így N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, dimetil-szulfoxidot; vagy ezen oldószerek elegyét. A megfelelő redukálószer közül megemlítjük például a fémhidrideket vagy komplex fémhidrideket, mint pél-

dául a nátrium-bórhidridet, nátrium-cianobórhidridet, lítium-aluminium-hidridet, és így tovább. Másik megoldásként a redukcióhoz alkalmazhatunk hidrogént megfelelő katalizátor jelenlétében; katalizátorként alkalmazható például aktívszenes palládium, aktívszenes platina vagy platina vagy hasonló. Annak érdekében, hogy elkerüljük, hogy a kiindulási anyagok és a végtermékek bizonyos funkciós csoportjai nemkívánatos mértékben hidrogéneződjenek, célszerű a reakcióelegyhez megfelelő katalizátormérget is adni; katalizátorméregként használhatunk tiofént, és így tovább.

Az R^2 helyébe hidrogénatomot tartalmazó (I-b) általános képletű vegyületeket, amelyeket (I-b-1) általános képlettel is jelölhetünk, oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (II-a) általános képletű tiokarbamid-származékot ciklodeszulfurálásnak vetünk alá, a képletben X^1 jelentése kénatom - amely vegyületet a (II-a-1) általános képlettel jelöljük - e vegyületet in situ állíthatjuk elő egy (XIII) általános képletű izotiocianátnak valamely (III) általános képletű diaminszármazékkal való kondenzációja révén.

A ciklodeszulfurálási reakciót oly módon végezzük, hogy valamely (II-a-1) általános képletű vegyületet egy megfelelő alkil-halogeniddel, célszerűen jód-metánnal reagáltatunk a reakcióban résztvevő komponensekre nézve közömbös szerves oldószerben; oldószerként alkalmazhatunk 1-6 szénatomos alkanolt, mint például metanolt, etanolt, 2-propanolt, és így tovább.

Másik megoldásként a ciklodeszulfurálási reakciót úgy is elvégezhetjük, hogy egy (II-a-1) általános képletű vegyületet

egy megfelelő fémoxiddal vagy fémsóval reagáltatunk; erre a célra alkalmazhatunk Hg(II) vagy Pb(II)-oxidot vagy sót, mint például HgO, HgCl₂, Hg(OAc)₂, PbO vagy Pb(OAc)₂-t; a műveletet ismert módon megfelelő oldószerben végezzük. Némely esetben előnyös, ha a reakcióelegyhez kis mennyiségű kenet is adunk. Ciklodeszulfurálószerként alkalmazhatunk metán-diimid-származékokat is, így például diciklohexil-karbodiimidet. A műveletet a G reakcióvázlat mutatja be.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (XV) általános képletű közbenső terméket egy megfelelő (XIV) általános képletű alkilezőszerrel N-alkilezünk. Az átalakítást a H reakcióvázlat mutatja be.

Az N-alkilezési reakciót célszerűen a reakciókomponensekre nézve közömbös oldószerben végezzük; oldószerként alkalmazhatunk például vizet; aromás szénhidrogént, mint például benzolt, metil-benzolt, dimetil-benzolt, és így tovább; valamely alkanolt, mint metanolt, etanolt, 1-butanolt, és így tovább; ketont, így például 2-propanont, 4-metil-2-pentanont, és így tovább; egy étert, mint például tetrahidrofuránt, 1,4-dioxánt, 1,1'-oxibiszetánt, és így tovább; egy dipoláros aprotonos oldószert, így például N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, dimetil-szulfoxidot, nitro-benzolt, 1-metil-2-pirrolidinont, és így tovább; vagy a fenti oldószerek elegyét. A reakció során felszabaduló savat célszerűen bázis hozzáadásával kötjük meg; bázisként alkalmazhatunk alkálifém vagy alkáliföldfém-karbonátot, hidrogén-karbonátot, -alkoxidot, -hidridet, -amidot, -hidroxidot vagy -oxidot, így például

nátrium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-karbonátot, nátrium-metoxidot, nátrium-etoxidot, kálium-terc-butoxidot, nátrium-hidridet, nátrium-amidot, nátrium-hidroxidot, kalcium-karbonátot, kalcium-hidroxidot, kalcium-oxidot, és így tovább; vagy alkalmazhatunk valamely szerves bázist, mint például egy amint, ezek közül említjük meg az N,N-dietil-etán-amint, N,N-(1-metil-etil)-2-propán-amint, 4-etil-morfolint, piridint és hasonló vegyületeket. Némely esetben előnyös, ha a reakcióelegyhez egy jodidsót, célszerűen alkálifém-jodidot adunk. A reakció lefutásának sebességét a hőmérséklet növelésével és keveréssel fokozhatjuk. Ezenkívül előnyös, ha az N-alkilezést közömbös atmoszférában, így például oxigéntől mentes argon vagy nitrogéngázban végezzük.

Másik megoldásként az N-alkilezést oly módon is végezhetjük, hogy fázistranszfer katalizátort alkalmazunk ismert körülmények között. Ennek során a reakcióban résztvevő komponenseket megfelelő bázis jelenlétében és adott esetben közömbös gázatmoszférában keverjük megfelelő fázistranszfer katalizátor jelenlétében; fázistranszfer katalizátorként alkalmazhatunk trialkil-fenil-metil-ammóniumot, tetraalkil-ammóniumot, tetraalkil-foszfóniumot, tetraalkil-foszfónium-halogenidet, -hidroxidot, -hidrogén-szulfátot, illetőleg hasonló katalizátorokat.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek kép-
letében L jelentése hidrogénatomtól eltérő, ahol L helyett L^1 -t
írunk és a vegyületeket (I-d) általános képlettel jelöljük, oly
módon állíthatjuk elő, hogy az L helyén hidrogénatomot tartalmazó
(I) általános képletű vegyületeket - amely vegyületeket (I-e)

általános képlettel jelöljük - N-alkilezésnek vetünk alá. Az alkilezéshez (XVI) általános képletű alkilezőszert alkalmazunk.

Az N-alkilezést célszerűen ismert módon végezzük a fentiekben a (XIV) és (XV) általános képletű vegyületekből kiinduló reakciónál leírtak szerint.

Azon (I-d) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L jelentése 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-12 szénatomos alkil-csoport, valamint (b-1), (b-2) vagy (b-3) általános képletű csoport - ahol e csoportokat L^2H -val és ezen csoportokat tartalmazó vegyületeket (I-d-1) képlettel jelöljük - oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (I-e) általános képletű vegyületet redukatív N-alkilezésnek vetünk alá valamely megfelelő (XVII) általános képletű keton vagy aldehid alkalmazásával, a képletben L^2 jelentése oxigénatom; e csoportot az L^2H_2 csoportból vezethetjük le a két geminális hidrogénatomot oxigénatommal helyettesítve; L^2 jelentése geminális kétértékű csoport, így 3-6 szénatomos cikloalkilidén-, 1-12 szénatomos alkilidén-, R^3 -1-6 szénatomos alkilidén-, R^4 -Y-(1-6 szénatomos alkilidén)-, vagy R^5 -Z²-C(=X)-Z¹-(1-6 szénatomos alkilidén)-csoport.

Az átalakítást a J reakcióvázlat szemlélteti.

A redukatív N-alkilezési reakciót a fentiekben, a (VII-a) és (XII) általános képletű vegyületekből kiinduló, (I-b) általános képletű vegyületek előállításánál leírtak szerint végezhetjük, előnyösen katalitikus hidrogénezést alkalmazva.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L jelnetése (b-2) általános képletű csoport és R^4 jelentése aril vagy Het, ahol R^4 -et R^4 -a-val és az előállított

vegyületet (I-d-2) általános képlettel jelöljük, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben L jelentése (b-2) általános képletű csoport és R^4 jelentése hidrogénatom - amely vegyületet (I-d-3) általános képlettel jelöljük - valamely (XVIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót a K reakcióvázlattal szemléltetjük.

Hasonlóképpen a (I-d-2) általános képletű vegyületeket oly módon is előállíthatjuk, ha valamely (I-d-4) általános képletű vegyületeket valamely (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. Az átalakítást az L reakcióvázlat mutatja be.

A (I-d-3) általános képletű vegyületnek egy (XVIII) általános képletű vegyülettel, valamint az (I-d-4) általános képletű vegyületnek egy (XIX) általános képletű vegyülettel való alkilezési reakcióját célszerűen közömbös szerves oldószerben végezzük; oldószerként használhatunk például aromás szénhidrogéneket, így például benzolt, metil-benzolt, dimetil-benzolt; ketont, mint például 2-propanont, 4-metil-2-pentanont; étert, így például 1,4-dioxánt, 1,1'-oxi-biszetánt, tetrahidrofuránt; valamely bipoláros aprotonos oldószert, így például N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, dimetil-szulfoxidot, nitro-benzolt; 1-metil-2-pirrolidinont, és hasonló vegyületeket. A reakció során felszabaduló savat célszerűen valamely bázis hozzáadásával kötjük meg, bázisként alkalmazhatunk például egy alkálifém-karbonátot vagy -hidrogén-karbonátot, nátrium-hidridet vagy valamely szerves bázist, mint például N,N-dietyl-etán-amint vagy N-(1-metil-etil)-2-propánamint. A reakcióelegy hőmérsékletét némileg megemelve a

reakció lefutásának sebességét fokozhatjuk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L jelentése (b-3) általános képletű csoport, Z^1 jelentése $-NH-$, Z^2 jelentése vegyértékkötéstől eltérő és X jelentése NR^9 -től eltérő, ahol a Z^2 -t és X-et Z^{2-a} és X^2 -vel, és a fent említett vegyületeket (I-d-5) általános képlettel jelöljük, oly módon állítjuk elő, hogy valamely (XXI) általános képletű izocianátot ($X^2 = O$) vagy izotiocianátot ($X^2 = S$) egy (XX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A műveletet az M reakcióvázlat mutatja be.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L jelentése (b-3) általános képletű csoport, Z^2 jelentése $-NH$, Z^1 jelentése vegyértékkötéstől eltérő és X jelentése NR^9 -től eltérő, és ahol a Z^1 -t és X-et Z^{1a} -val és X^2 -vel, és a fenti vegyületet (I-d-6) általános képlettel jelöljük, oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XXII) általános képletű izocianátot ($X^2 = O$) vagy izotiocianátot ($X^2 = S$) valamely (I-d-7) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót az N reakcióvázlat mutatja be.

A (XX) általános képletű vegyületeknek (XXI) általános képletű vegyületekkel, vagy a (XXII) általános képletű vegyületeknek az (I-d-7) általános képletű vegyületekkel való reakcióját általában megfelelő közömbös oldószerben végezzük; oldószerként alkalmazhatunk például étert, mint például tetrahidrofuránt vagy hasonló vegyületet, egy halogénezett szénhidrogént, mint például triklór-metánt vagy hasonló származékot. A hőmérséklet növelésével a reakció lefutásának sebességét

növelhetjük.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében L jelentése (b-3), Z^2 jelentése vegyértékkötés, Z^1 jelentése vegyértékkötéstől eltérő és X jelentése NR^9 -től eltérő, ahol a Z^1 -t és X-et Z^1-a -val és X^2 -vel jelöljük, és ahol a fenti vegyületeket (I-d-8) általános képlettel írhatjuk le, oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XXIII) általános képletű vegyületet, vagy e vegyület valamely reakcióképes származékát (I-d-7) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakció lefutását az O reakcióvázlat mutatja be. A (XXIII) általános képletű vegyületeknek (I-d-7) általános képletű vegyületekkel való reakcióját ismert módon végezzük az észterezés vagy amidálás körülményei között. Így például a karbonsavat egy reakcióképes származékká, így például anhidriddé vagy karbonsav-halogeniddé alakíthatjuk át, a kapott származékot ezt követően (I-d-7) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk; vagy pedig a (XXIII) általános képletű és a (I-d-7) általános képletű vegyületeket amidok vagy észterek képzésére alkalmas reagensek jelenlétében végezzük; ezek közül említjük meg az N,N-metántetrail-bisz[ciklohexamin]-t, 2-klór1-metil-piridinium-jodidot és hasonló vegyületeket. E reakciókat célszerűen megfelelő oldószerben végezzük; oldószerként alkalmazhatunk például étert, így például tetrahidrofuránt, valamely halogénezett szénhidrogént, mint például diklór-metánt, triklór-metánt, továbbá valamely aprotonos oldószert, és így tovább. A reakcióelegyhez célszerűen egy bázist adunk, bázisként szerepelhet például N,N-dietyl-etán-amin vagy hasonló vegyület.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L jelentése L^3 -(2-6 szénatomos alkándiil)-csoport, ahol a képletben L^3 jelentése aril-, Het- vagy egy $R^5-Z^2-C(=X)$ - általános képletű csoport, ahol e vegyületeket (I-d-9) általános képlettel írjuk le, oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (I-e) általános képletű vegyületre egy (XXIV) általános képletű megfelelő alkénszármazékot addicionáltatunk. A műveletet a P reakcióvázlat mutatja be.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében L jelentése 2-hidroxil-2-6 szénatomos alkilcsoport, vagy egy (b-4) általános képletű csoport, amely vegyületeket az (I-d-10) általános képlettel írjuk le, oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (I-e) általános képletű vegyületet olyan (XXV) általános képletű epoxiddal reagáltatunk, amelynek képletében R^{12} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy R^6-O-CH_2 -csoport.

A reakciót az R reakcióvázlat szemlélteti.

A (I-e) általános képletű vegyületeknek (XXIV) illetőleg (XXV) általános képletű vegyületekkel való reakcióját keverés közben és kívánt esetben hőkezelés közben közömbös oldószerben végezzük; oldószerként alkalmazhatunk például egy ketont, így 2-propanont, 4-metil-2-pentanont, valamely étert, így például tetrahidrofuránt, 1,1'-oxibiszetánt, egy alkoholt, mint például metanolt, 1,2-butanolt, valamely bipoláros aprotonos oldószert, így például N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, és így tovább.

Az R^3 , R^4 vagy R^5 helyében Het-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket ismert módon állíthatjuk elő analóg

módszerekkel a heterociklusos gyűrűs rendszerek előállításánál alkalmazott módszerek szerint. Ilyen ciklizációs eljárásokat ismertet például a 4 695 575 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és az ott hivatkozott 4 335 127 számú, a 4 342 870 számú és a 4 443 451 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

A kapott (I) általános képletű vegyületeket egymásba átalakíthatjuk a reakcióképes csoportok átalakításának ismert módszerével. Ezek közül néhányat említünk meg a következőkben: a ciano szubsztituenst tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket átalakíthatjuk a megfelelő aminszármazékká, amennyiben a kiindulási vegyületeket hidrogén tartalmú reakcióelegyen megfelelő katalizátor jelenlétében, így például aktívszenes platina, Raney nikkel vagy hasonló katalizátor alkalmazásával keverés közben hőkezeljük. A művelethez oldószerként alkalmazhatunk például metanolt, etanolt, és így tovább. Az (I) általános képletű vegyületekben lévő aminocsoportokat alkilezhetjük vagy acilezhetjük ismert módszerekkel, így például N-alkilezést, N-acilezést, redukzív N-alkilezést vagy hasonló műveletet végezve. Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben lévő aminocsoport egy aril-metil-csoporttal van szubsztituálva, hidrogenolízisnek vethetjük alá, amikor is a kiindulási vegyületet hidrogénnel kezeljük, megfelelő katalizátor, például aktívszenes palládium, aktívszenes platina, stb. jelenlétében, célszerűen alkoholos közegben. Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L jelentése metil- vagy fenil-metil-

csoport, olyan (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk át, amelyek képletében L jelentése (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport; az átalakítást úgy végezzük, hogy a metil- vagy fenil-metil-származékot (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-halogeniddel, így például klór-hangyasav-etil-észterrel reagáltatjuk megfelelő közömbös oldószerben, valamely bázis, mint például N,N-dietyl-etán-amin jelenlétében. Az L helyében hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket olyan (I) általános képletű vegyületekből nyerhetjük, amelyek képletében L jelentése fenil-metil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport; az átalakítást ismert módon végezzük katalitikus hidrogénezés vagy hidrolízis segítségével savas vagy lúgos közegben függően L jelentésétől.

Az előbbieken említett műveleteknél a kapott terméket kívánt esetben a reakcióelegyből elkülöníthetjük és szükség esetén további tisztításnak vetjük alá, a tisztítást ismert módon végezve.

A fentiekben említett kiindulási vegyületek és intermedierek némelyike ismert vegyület, amelyeket ismert módon lehet előállítani a hasonló vegyületek előállítási módszere szerint, a fentiekben említett vegyületek közül némelyik új. Az ismert előállítási módszerek közül néhányat az alábbiakban ismertetünk.

A kiindulási anyagok közül a (II), (IV), (VI), (VIII), (X), (XII), (XIII) és (XV) általános képletű közbenső terméket a 4 219 559 számú, 4 556 660 számú, 4 634 704 számú, 4 695 569 számú, 4 695 575 számú, 4 588 722 számú, 4 835 262 számú és

4 897 402 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és az EP-A-0 206 415, 0 282 133, 0 297 661 és 0 307 014 számú európai szabadalmi bejelentések írják le.

A (III) általános képletű közbenső termékeket vicinális halogénatomokat és nitroszubsztituenszt tartalmazó (XXVII) általános képletű aromás kiindulási vegyületekből állíthatjuk elő, aholis e vegyületet egy megfelelő (XXVI) általános képletű aminszármazékkal reagáltatjuk ismert módon, majd a kapott vegyületet a nitrocsoporthoz amincsoporttá való redukciója szerint alakítjuk át. A műveletet az S reakcióvázlat szemlélteti.

Az (V), (VII), (IX) és (XI) általános képletű közbenső termékeket a (III) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő ismert módon, amikoris vicinális amincsoportokat tartalmazó aromás vegyületeket benzimidazol-, imidazopiridin- és/vagy purin-származékká alakítjuk át.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói és sztereoizomerjei kedvező farmakológiai tulajdonságokat mutatnak. E vegyületek előnyös antiallergiás és antihisztamin hatású származékok, a vegyületek hatását az irodalomban leírt módszerekkel igazolhatjuk, e módszerek közül említjük meg a "Protection of Rats from Compound 48/80-induced lethality", továbbá a PCA (passive cutane anaphylaxis) test in Rats című, a Drug Dev. Res. 5, 137-145 (1985)-ben található közleményeket, valamint a "Histamine-induced lethality test in Guinea Pigs", valamint az Ascaris Allergy test in Dogs" közleményekben leírt módszereket; ez

utóbbi két vizsgálat az Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 151 39-51 (1981) szakirodalmi helyen jelent meg.

Az (I) általános képletű származékok igen kedvező tulajdonsága, hogy hatásukat gyorsan fejtik ki és a hatás időtartama is előnyös.

Tekintettel az (I) általános képletű vegyületek és e vegyületek savaddíciós sóinak antiallergiás hatására e vegyületek eredményesen alkalmazhatók számos allergiás nátha, allergiás kötőhártyagyulladás, krónikus csalánkiütés, allergiás asztma és hasonló megbetegedések gyógyítására.

A találmány szerinti eljárással előállított, kedvező antiallergiás tulajdonságokat mutató (I) általános képletű vegyületeket különféle gyógyászati készítményekké alakíthatjuk, s így adjuk a betegeknek. Az antiallergiás készítmények előállításánál hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet használunk bázikus alakban vagy savaddíciós só formájában. A hatóanyagot alaposan elkeverjük a gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyagokkal; a készítmény fajtájától függően különféle segéd- és vivőanyagokat alkalmazunk. A gyógyászati készítményeket célszerűen dózisegység formájában állítjuk elő, a készítményeket orálisan, rektálisan, percután vagy parenterális injekció formájában adjuk be. Így például az orális készítmények előállításához bármely szokásos gyógyszerészeti segédanyagot alkalmazhatunk, ezek közül említjük meg például a vizet, glikolokat, olajokat, alkoholokat és hasonló anyagokat, amelyeket az orális alkalmazásra szánt folyékony készítményekhez, így például a szuszpenziókhoz,

szirupokhoz, elixírekhez és oldatokhoz általában alkalmaznak; a szilárd segédanyagok közül megemlítjük a keményítőt, cukrokat, kaolint, lubrikánsokat, kötőanyagokat, a szétesést elősegítő szereket és hasonló anyagokat, amelyeket a porok, drazsék, kapszulák és tabletták előállításához használunk. Az egyszerű beadási mód miatt a tabletták és kapszulák képezik a legelőnyösebb orális dózisegységet, ezeknél természetesen szilárd gyógyászati segédanyagokat használunk fel. A parenterális készítményekhez segédanyagként általában steril vizet használunk, legalábbis nagy részben, noha egyéb komponenseket is, így például oldást elősegítő anyagokat is alkalmazhatunk. Előállíthatunk olyan injekciós célra szánt oldatokat, amelyek például vivőanyagként sóoldatot, glükózoldatot vagy a só- és a glükózoldat elegyét tartalmazzák. Készíthetünk injekciós célra szánt szuszpenziókat is, ezekhez célszerű folyékony vivőanyagokat, szuszpendálószeret és hasonló anyagokat alkalmazunk. A perkután beadásra szánt készítményeknél a vivőanyag célszerűen tartalmaz felszívódást fokozó szert és/vagy megfelelő nedvesítőszeret, ezen kívül adott esetben megfelelő segédanyagokat is adunk a készítményhez kisebb mennyiségben; a segédanyagokat úgy választjuk meg, hogy ezek a bőrre nézve ne fejtsenek ki számottevő káros hatást. A segédanyagok megkönnyítik a bőrön keresztül való beadást és/vagy segítséget nyújtanak a készítmény előállításánál. Ezeket a készítményeket különféle módon adhatjuk be, így például transzdermális patch-ek formájában, amit a bőrre tapasztunk vagy pedig kenőcsöket készíthetünk. A vizes készítmények előállításánál az (I) általános képletű vegyületek

savaddiciós sóit előnyös alkalmazni, minthogy ezek kedvezőbb vízőldékonyságot mutatnak, mint a bázikus alak.

A gyógyászati készítményeket célszerű dózisegység formájában elkészíteni, ez az egységes adagolást megkönnyíti. A leírásban és igénypontokban említett dózisegység kifejezés fizikailag különálló egységekre vonatkozik, amelyek alkalmasak az egységes adagolás biztosítására, ahol minden egyes egység meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, amely úgy van megállapítva, hogy a kívánt terápiás hatást biztosítsa, figyelembe véve a felhasznált gyógyászati vivőanyagot is. A dózisegységekre példaként említjük meg a tablettákat (ide értve a préselt és a bevont tablettákat is), kapszulákat, pilulát, portasakokat, ostyákat, injekciós célra szánt oldatokat és szuszpenziókat, a teáskanálnyi adagokat, a kanálnyi adagokat, és hasonló készítményeket, továbbá ezen adagok többszörösét tartalmazó csomagolásokat.

A találmány tárgyához tartozik a fenti allergiás megbetegedésekben szenvedő humán betegek és a melegvérű állatok kezelésére szolgáló eljárás is, amikor is a humán betegeknek és a melegvérű állatoknak hatásos mennyiségű antiallergiás hatású (I) általános képletű vegyületet vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő savaddiciós sóját adjuk.

A leírásban ismertetett hatástani vizsgálatok alapján a szakember könnyen megállapíthatja a humán betegek és a melegvérű állatok kezeléséhez szükséges hatásos mennyiséget. A hatásos antiallergiás mennyiség általában 0,001 mg/kg és 20 mg/kg testtömeg között van, előnyösen ez az érték mintegy 0,01

mg/kg és 5 mg/kg testtömeg között található.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik a korlátozás szándéka nélkül. A példákban említett rész-megjelölés hacsak másképp az nincs feltüntetve, tömegre vonatkozik.

Kísérleti rész

A. Közbenső termékek előállítása

1. Példa

a) 25,4 rész 2-kálium-1H-izoindol-1,3(2H)-dionnak 141 rész N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 22 rész 5-(bróm-metil)-2-metil-oxazolnak 141 rész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük. A maradékot víz és diklór-metán elegyével felvesszük. Az elegyet összerázzuk, a szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Két frakciót kapunk, összesen 24,2 rész (79,9 %) 2-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dion képződik (1. számú közbenső termék).

b) 12 rész 1. számú közbenső termék és 100 ml 7 n sósav-oldat elegyét 4 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk, majd 18 óra hosszat szobahőmérsékleten tovább kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet le-szűrjük, a szűrletet betöményítjük. A maradékot némi vízzel meghígítjuk és nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A keletkezett terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk,

szűrjük, majd betöményítjük, így 4,3 rész (76,7 %) 2-metil-5-oxazol-metán-amint kapunk (2. számú közbenső termék).

c) 5,95 rész 2-klór-3-nitro-piridin, 79 rész etanol és 4,3 rész 2. számú közbenső termék elegyéhez 3,78 rész nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat keverés közben forraljuk, a reakcióelegyet ezután bepároljuk. A maradékot diklór-metán és víz elegyével felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékhoz metil-benzolt adva újra bepároljuk, így 8,4 rész (95,6 %) N-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-3-nitro-2-piridin-amint kapunk (3. számú közbenső termék).

d) 8,4 rész 3. számú közbenső termék, 3,2 rész 4 %-os, metanollal készült tiofén oldat és 198 rész metanol elegyét normál nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogénezzük 2 rész 10 %-os aktívszenes palládium katalizátor jelenlétében. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort szűrővel elkülönítjük, majd a szűrletet bepároljuk, így 7,6 rész (100 %) N²-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-2,3-piridin-diamint (4. számú közbenső termék) kapunk.

e) 7,64 rész 4. számú közbenső termék, 165 rész tetrahidrofurán, 8,04 rész 4-izotiocianát-1-piperidin-karbonsav-etil-észter és 94 rész N,N-dimetil-formamid elegyét 20 óra hosszat 50 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet úgy ahogy van használjuk fel a következő szintézis lépésekben. Elméleti hozam: 15,7 rész (100 %) 4-[[[2-[[[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-amino]-3-piridinil]-amino]-tioxo-metil]-amino]-1-piperidin-

-karbonsav-etil-észter (5. számú közbenső termék).

A fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

4-[[[[4-[[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-amino]-3-piridinil]-amino]-tioxo-metil]-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észter (6. számú közbenső termék);

4-[[[[4-[[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-amino]-5-pirimidinil]-amino]-tioxo-metil]-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észter (7. számú közbenső termék);

4-[[[[3-[[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-amino]-4-piridinil]-amino]-tioxo-metil]-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észter (8. számú közbenső termék).

2. Példa

a) 795 rész vízmentes tetraklór-metán, 40,1 rész N-bróm-szukcinimid és néhány rész benzoil-peroxid elegyéhez 25 rész 2,4,5-trimetil-oxazolt adunk nitrogén atmoszférában. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat keverjük, majd jeges/sós fürdővel lehűtjük, és szűrjük; a szűrletet bepároljuk, így 42,7 rész (99,9 %) 5-(bróm-metil)-2,4-dimetil-oxazolt kapunk (9. számú közbenső termék).

b) 43 rész 9. számú közbenső terméknek 423 rész N,N-dimetil-formamiddal készült elegyéhez 23,75 rész N-formil-N-nátrium-formamidot adagolunk részletekben. A reakcióelegyet 1 óra hosszat 50 °C hőmérsékleten, majd 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, ezután bepároljuk, így 41 rész (100 %) N-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)-metil]-N-formil-formamidot kapunk

(10. számú közbenső termék).

c) 41 rész 10. számú közbenső termék, 152 rész koncentrált sósav és 395 rész etanol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat, majd 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a kapott csapadékot etanollal mossuk. A szűrleteket egyesítjük, betöményítjük, majd a kapott maradékot jeges vízzel felvesszük. Ezt vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd a keletkezett vegyületet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük, így 28 rész (98,6 %) 2,4-dimetil-5-oxazol-metán-amint kapunk (11. számú közbenső termék).

d) 28 rész 11. számú közbenső termék, 395 rész etanol, 37,7 rész 2-klór-3-nitro-piridin és 23,85 rész nátrium-karbonát elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 6 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük. A keletkezett vegyületet diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként hexán/ $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 60:40 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakcióból az oldószert elpárologtatjuk, így 27 rész (48,3 %) N-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)-metil]-3-nitro-2-piridin-amint kapunk (12. számú közbenső termék).

e) 26,5 rész 12. számú közbenső terméket, 3 rész 4 %-os, metanollal készült tiofén oldatot és 316 rész metanolt elegyítünk, az elegyet normál nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogé-

nezzük 4 rész 5 %-os aktív szenes platina katalizátor jelenlétében. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort szűréssel elkülönítjük, a szűrletet bepároljuk; így 21,8 rész (100 %) N^2 -[(2,4-dimetil-5-oxazolil)-metil]-2,3-piridin-diamint kapunk (13. számú közbenső termék).

3. Példa

33,63 rész 1-amino-4-metoxi-2-nitro-benzolnak 282 rész N,N -dimetil-formamiddal készült oldatához 21,2 rész nátrium-karbonátot és 35,2 rész 5-bróm-metil-2-metil-oxazolnak 94 rész N,N -dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 20 óra hosszat 70 °C hőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, a keletkezett vegyületet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakcióból az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot petroléterből átkristályosítjuk. A kapott terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk; így 30 rész (57,0 %) N -(4-metoxi-2-nitro-fenil)-2-metil-5-oxazol-metán-amint kapunk (14. számú közbenső termék).

Az 1. példa (d) és (e) művelete szerint eljárva a 14. számú közbenső terméket 4-[[[[5-metoxi-2-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-amino]-fenil]-amino]-tioxo-metil]-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észterré alakítjuk (15. számú közbenső termék).

4. Példa

a) 412 rész N,N'-metán-tetraail-bisz[ciklohexán-amin] és 2225 rész tetrahidrofurán elegyéhez keverés közben 1092 rész szén-diszulfidot csepegtetünk, majd az elegyet -10°C hőmérsékletre lehűtjük, és ehhez részletekben 228 rész 1-metil-4-piperidin-amint adagolunk. A reakcióelegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékot 2,2'-oxi-biszpropánból átkristályosítjuk. A kapott terméket szűrőssel elkülönítjük, szárítjuk; így 416,6 rész (100 %) 4-izotiocianát-1-metil-piperidint kapunk (16. számú közbenső termék).

b) 28 rész 11. számú közbenső terméknek 395 rész etanollal készült elegyéhez 37,7 rész 2-klór-3-nitro-piridint és 23,85 rész nátrium-karbonátot adunk. Az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat keverés közben forraljuk, majd a reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, a keletkezett vegyületet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk; a maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként hexán/ $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 60:40 arányú elegyét alkalmazzuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciót betöményítjük, így 27 rész (48,3 %) N-[(2,5-dimetil-4-oxazolil)-metil]-3-nitro-2-piridin-amint kapunk (17. számú közbenső termék).

Az 1. példa (d) és (e) művelete szerint eljárva a 17. számú közbenső terméket N-[2-[[[(2,5-dimetil-4-oxazolil)-metil]-amino]-3-piridinil]-N'-(1-metil-4-piperidinil)-tiokarbamidot kapunk (18. számú közbenső termék).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő a következő vegyü-

leteket:

N-[4-metoxi-2-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-amino]-fenil]-N'-(1-metil-4-piperidinil)-tiokarbamid (19. számú közbenső termék) és

N-[4-fluor-2-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-amino]-fenil]-N'-(1-metil-4-piperidinil)-tiokarbamid (20. számú közbenső termék).

5. Példa

a) 6,2 rész 5-metil-2-oxazol-karbonsav-etil-észtert és 191 rész vízmentes tetraklór-metánt elegyítünk, az elegyhez 7,1 rész N-bróm-szukcinimidet és néhány rész benzoil-peroxidot adunk nitrogén atmoszférában. Az elegyet ezt követően visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat keverés közben forraljuk. Az elegyet lehűtjük, majd szűrjük, a szűrletet betöményítjük, így 11 rész (100 %) 5-(bróm-metil)-2-oxazol-karbonsav-etil-észtert kapunk (21. számú közbenső termék).

b) 11,52 rész 4-[(1H-benzimidazol-2-il)-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert és 235 rész N,N-dimetil-formamidot elegyítünk, az elegyhez részletekben 1,92 rész 50 %-os, ásványolajjal készült nátrium-hidrid diszperziót adagolunk. A reakcióelegyet fél óra hosszat keverjük, majd ehhez 11 rész 21. számú közbenső terméknek 47 rész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük, miközben a reakcióelegyet jéggel hűtjük. Ezt követően a reakcióelegyet 18 óra hosszat keverjük, miközben az elegy lassan szobahőmérsékletre felmelegszik. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot víz és 4-metil-2-pentanon elegyével megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük; a maradékot oszlopkroma-

tográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluáló-szerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakcióból az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot 2,2'-oxi-biszpropán és acetonitril elegyből átkristályosítjuk. A kapott terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk, így 10 rész (56,6 %) 4-[[1-[[2-(etoxi-karbonil)-5-oxazolil]-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert kapunk; olvadáspont: 132,1 °C (22. számú közbenső termék).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő a következő vegyületet:

4-[[1-[[2-(etoxi-karbonil)-5-oxazolil]-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidin-karbonsav-(1,1-dimetil-etil)-észter; olvadáspont 192,8 °C (23. számú közbenső termék).

6. Példa

a) 38,1 rész 2-klór-1H-benzimidazol és 235 rész N,N-dimetil-formamid elegyéhez 44 rész 5-bróm-metil-2-metil-oxazolt, 26,5 rész nátrium-karbonátot és néhány kálium-jodid kristályt adunk. Az elegyet 18 óra hosszat 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük; a maradékot víz és diklór-metán elegyével megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot 2,2'-oxi-biszpropánból kétszer átkristályosítjuk; így 9,01 rész (14,6 %) terméket kapunk. Az anyalúgokat egyesítjük, ezt betöményítjük, így további 10,23 rész (16,5 %) termékhez jutunk. Összes hozam: 19,24 rész (31,1 %) 2-klór-1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol; olvadáspont: 101,0 °C (24. számú közbenső

termék).

b) 14,73 rész 24. számú közbenső terméket, 5,03 rész tio-karbamidot és 79 rész etanolt elegyítünk, az elegyet visszafo-lyatósító hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat keverés közben forral-juk. Ezt követően a reakcióelegyet betöményítjük, a maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2 arányú elegyet alkalmazunk. A keresett vegyületet tartalmazó frakcióból az oldószert elpá-rologtatjuk, a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. A keletkezett terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk, így 19,33 rész (99,0 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benz-imidazol-2-tiolt kapunk. Olvadáspont: 153,3 °C (25. számú köz-benső termék).

7. Példa

18,5 rész 2,5-dimetil-4-oxazol-metanolnak 200 rész triklór-metánnal készült oldatához 21,1 rész tionil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, majd bepároljuk; a maradékot metil-benzollal még egyszer bepároljuk, így 26,4 rész (100 %) 4-(klór-metil)-2,5-dimetil-oxazol-hidrogén-kloridot kapunk (26. számú közben-ső termék).

8. Példa

a) 2,5 rész nátrium-tetrahidroborátot és 87 rész 1,2-di-metoxi-etánt elegyítünk, az elegyhez keverés közben 2,82 rész lítium-kloridot adunk, majd egy óra eltelte után 15,5 rész 2--metil-4-oxazol-karbonsav-etil-észtert csepegtetünk. Az elegyet 95 °C hőmérsékleten tovább kevertetjük 10 óra hosszat, majd

szobahőmérsékleten 18 óra hosszat. Az elegyhez etil-acetátot és valamennyi vizet adunk, majd az egészet 120 rész vegyes vízhez öntjük, és az elegyet 15 rész sósavval megsavanyítjuk. A vizes fázist elkülönítjük, majd 2,2'-oxi-biszpropánnal extraháljuk, nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Ez utóbbi extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot ledesztilláljuk (133 Pa, 75 °C), így 3,7 rész (32,7 %) 2-metil-4-oxazol-metanolt kapunk (27. számú közbenső termék).

b) 3,7 rész 27. számú közbenső terméknek 133 rész diklór-metánnal készült oldatához 4,1 rész N,N-dietyl-etán-amint adunk, majd 4,14 rész metán-szulfonil-kloridot csepegtetünk hozzá, miközben az elegyet jéggel hűtjük. A keverést és a hűtést további 2 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékleten vízzel meghígítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot metil-benzollal még egyszer betöményítjük, így 5 rész (79,2 %) 2-metil-4-oxazol-metanol-metánszulfonátot (észter) kapunk (28. számú közbenső termék).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

5-metil-2-oxazol-metanol-metánszulfonát(észter) (29. számú közbenső termék) és

5-metil-4-oxazol-metanol-metánszulfonát(észter) (30. számú közbenső termék).

B. Végtermékek előállítása**9. Példa**

23 rész 5-(bróm-metil)-2-metil-oxazolt, 57,6 rész 4-[(1H-benzimidazol-2-il)-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert, 26,5 rész nátrium-karbonátot és 470 rész N,N-dimetil-formamidot elegyítünk, majd az elegyet keverés közben 18 óra hosszat 80 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezt követően vízhez öntjük, majd az egészet 4-metil-pentanonnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot acetonitrillel elkeverjük. A keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítjük, a szűrletet betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakcióból az oldószert elpárologtatjuk, így 6 rész (11,2 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert kapunk (2. számú vegyület).

10. Példa

26 rész 2-[[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]-metil]-1H-benzimidazolnak 282 rész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához 4,8 rész, nátrium-hidridnek ásványolajjal készült 50 %-os diszperzióját adjuk nitrogén atmoszférában. Az elegyet ezt követően 1 óra hosszat kevertetjük, majd részletekben 15 rész 5-(bróm-metil)-2-metil-oxazolnak 47 rész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát adagoljuk, miközben az elegyet jeges fürdővel hűtjük (<20 °C). A reakcióelegyet 18 óra hosszat kevertetjük, és hagyjuk, hogy szobahőmérsékletre felmelegedjen. Az olajos

fázist elkülönítjük és elöntjük. Az N,N-dimetil-formamidos fázist vízhez öntjük, majd az egészet 4-metil-2-pentanonnal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót betöményítjük, a maradékot 2,2'-oxi-biszpropánból, majd acetonnitrilből átkristályosítjuk, így 14,31 rész (42,0 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-2-[[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]-metil]-1H-benzimidazolt kapunk; olvadáspont: 108,6 °C (1. számú vegyület).

11. Példa

15,7 rész 5. számú közbenső terméket, 94 rész N,N-dimetil-formamidot, 10,2 rész higany(II)oxidot és néhány rész kenet elegyítünk, majd az elegyet 3 óra hosszat 75 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezt követően diatómaföldön átszűrjük, a diatómaföldet N,N-dimetil-formamiddal szintelenre öblítjük. A szűrleteket egyesítjük, majd betöményítjük, a maradékot víz és diklór-metán elegyével felvesszük és kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót betöményítjük, így 5,5 rész (38,2 %) 4-[[3-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert kapunk (94. számú vegyület).

12. Példa

21,8 rész 13. számú közbenső terméknek 235 rész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához 21,4 rész 4-izotiocianát-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert adunk, majd az elegyet 20 óra hosszat 50 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezt követően az elegyhez 27,1 rész higany(II)oxidot és néhány rész kenet adunk. Az elegyet 3,5 óra hosszat 75 °C hőmérsékleten tovább kevertetjük, majd diatómaföldön leszűrjük; a szűrletet betöményítjük. A maradékot víz és diklór-metán elegyével megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót betöményítjük, a maradékot 2,2'-oxi-biszpropánból, majd acetonitrilből átkristályosítjuk. A keletkezett terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk; így 16,62 rész (41,7 %) 4-[[3-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)-metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-amino]-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert kapunk (153. számú vegyület).

13. Példa

12,97 rész 4-hidroxi-1-piperidin-karbonsav-etil-észternek 705 rész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához 3,6 rész, nátrium-hidridnek ásványolajjal készült 50 %-os diszperzióját adjuk nitrogén atmoszférában. Az elegyet fél óra hosszat szobahőmérsékleten, majd fél óra hosszat 40 °C hőmérsékleten kevertetjük. Hűtés után az elegyhez 18,6 rész 24. számú közbenső terméket adunk, miközben az elegy hőmérsékletét 20 °C hőmérsék-

let alatt tartjuk. Az elegyet 18 óra hosszat tovább kevertetjük, majd betöményítjük, és a maradékot víz és diklór-metán elegyével megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot metanolos közegben aktív szénnel kezeljük. Az elegyet leszűrjük, majd betöményítjük; a maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett terméket tartalmazó frakciót betöményítjük, így 23,5 rész (81,5 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-oxi]-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert kapunk (63. számú vegyület).

14. Példa

a) Az alábbi reakciót nitrogén atmoszférában végezzük. 8.8 rész (25) számú közbenső terméket 188 rész N,N-dimetil-formamiddal elegyítünk, majd az elegyhez 1,92 rész nátrium-hidridnek ásványolajjal készült 50 %-os diszperzióját adjuk, az elegyet 1,5 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 13,33 rész 1-[(4-metil-fenil)-szulfonil]-4-piperidinol-metán-szulfonátot (észter) adunk. Az elegyet 18 óra hosszat tovább kevertetjük, majd betöményítjük. A maradékot víz és diklór-metán elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót betöményítjük, így 12,4 rész (71,4 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-tio]-1-[(4-metil-fenil)-szulfonil]-piperidint

kapunk (31. számú közbenső termék).

b) 10 rész 31. számú közbenső terméket és 149 rész 48 %-os hidrogén-bromid oldatot elegyítünk, az elegyet 3 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően betöményítjük, a maradékot vízzel felvesszük. Az egészet vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd diklór-metánnal extrahálunk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót betöményítjük, a maradékot 2-propanonos közegben ciklohexil-szulfamáttá (1:2) alakítjuk. A kapott söt szűrővel elkülönítjük, szárítjuk, így 8,85 rész (53,7 %) 1-
-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-2-(4-piperidinil-tio)-1H-benzimidazol-ciklohexil-szulfamátot (1:2) kapunk; olvadáspont: 147,8 °C (85. számú vegyület).

15. Példa

a) 4,7 rész 23. számú közbenső terméket és 89 rész tetrahidrofuránt elegyítünk, az elegyhez 3,5 ml, lítium-tetrahidroborátnak tetrahidrofuránnal készült 2 mól-os oldatát adjuk nitrogén atmoszférában. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 10 óra hosszat keverés közben forraljuk, majd az elegyet 24 óra hosszat szobahőmérsékleten tovább keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet jéggel lehűtjük, majd etil-acetátot és némi vizet adunk hozzá. Az elegyet összerázzuk, a szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot először 2,2'-oxi-biszpropánból, majd acetonitrilből

átkristályosítjuk, így 0,92 rész (21,5 %) 4-[[1-[[2-(hidroximetil)-5-oxazolil]-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidin-karbonsav-(1,1-dimetil-etil)-észtert kapunk (141. számú vegyület); olvadáspont: 132,3 °C.

b) 8,3 rész 141. számú vegyületet, 133 rész, sósavval telített 2-propanolt és 13,4 rész metanolt elegyítünk, az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 óra hosszat forraljuk. Ezután a reakcióelegyet betöményítjük, a maradékot 2-propanolból átkristályosítjuk. A kapott terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk, így 6,1 rész (72,0 %) 5-[[2-(4-piperidinil-amino)-1H-benzimidazol-1-il]-metil]-2-oxazol-metanol-trihidrogén-klorid-hemihidrátot kapunk; olvadáspont: 279,5 °C (146. számú vegyület).

c) 3,4 rész 1-(2-klór-etil)-4-metoxi-benzolt, 5,2 rész 146. számú vegyületet, 3,2 rész nátrium-karbonátot, továbbá néhány kristály kálium-jodidot, valamint 160 rész 4-metil-2-pentanont elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően betöményítjük, a maradékot vízzel felvesszük. A keletkezett terméket diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk, így 1,24 rész (19,9 %) 5-[[2-[[1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-piperidinil]-amino]-1H-benzimidazol-1-il]-metil]-2-oxazol-metanol-monohidrátot kapunk; olvadáspont: 130,7 °C (147. számú vegyület).

16. Példa

6 rész 2. számú vegyületet, 10,22 rész kálium-hidroxidot

és 66,3 rész 2-propanolt elegyítünk, az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat keverés közben forraljuk, majd az elegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet betöményítjük, a maradékhoz vizet adunk és ismét betöményítjük, majd a maradékot kismennyiségű víz és diklórmétán elegyével felvesszük. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk; a maradékot oszlopkromatográfiával segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 85:15 arányú elegyét használjuk. A keresett terméket tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk; két frakciót, összesen 2,21 rész (45,4 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil-N-(4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amint kapunk; olvadáspont; 227,2 °C (3. számú vegyület).

17. Példa

3,1 rész 3. számú vegyületet, 1 rész polioxi-metilént, 2 rész metanollal készült 4 %-os tiofén-oldatot és 119 rész metanolt elegyítünk, majd az elegyet normál nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogénezzük 2 rész 5 %-os aktívszenes platina jelenlétében. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. A kapott terméket szűrővel elkülönítjük, szárítjuk, így 0,82 rész (24,5 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil-metil)-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benz-

- imidazol-2-amin-hemihidrátot kapunk; olvadáspont: 78,2 °C (9. számú vegyület).

18. Példa

2,6 rész 6-(2-klór-etil)-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-on-monhidrokloridot, 3,1 rész 5. számú vegyületet, 2,1 rész nátrium-karbonátot és 160 rész 4-metil-2-pentanont elegyítünk, az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 18 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük. A keletkezett vegyületet diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. A kapott terméket szűrőssel elkülönítjük, szárítjuk, így 1,34 rész (26,7 %) 7-metil-6-[2-[4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-metil]-1-piperidinil]-etil]-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ont kapunk; olvadáspont: 173,8 °C (14. számú vegyület).

19. Példa

a) 11,0 rész 5. számú vegyületet, 6,0 rész trietil-amint és 122 rész N,N-dimetil-formamidot elegyítünk, az elegyhez 3,6 rész klór-acetonitrilnek 19 rész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát kevertetjük. A keverést szobahőmérsékleten 36 óra hosszat folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet telített nátrium-klorid-oldathoz öntjük, majd az egészet etil-acetát és 4-metil-2-pentanon 1:1 arányú elegyével extraháljuk. A szerves

fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot 2-propanolos közegben (E)-2-butén-disav sóvá (2:3) alakítjuk, így 13,75 rész (72,9 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-metil]-1-piperidin-acetonitril-(E)-2-buténdisavsót (2:3) kapunk. Olvadáspont: 189,6 °C (18. számú vegyület).

b) 10 rész 18. számú vegyületet és 237 rész ammóniával telített metanolt elegyítünk, az elegyet normál nyomáson és szobahőmérsékleten 3 rész Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort szűrőssel eltávolítjuk, a szűrletet bepároljuk, így 9,6 rész (90,5 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-metil]-1-piperidin-etán-amint kapunk (19. számú vegyület).

c) 1,1 rész 2-klór-pirimidint, 3,2 rész 19. számú vegyületet, 1,7 rész nátrium-hidrogén-karbonátot és 119 rész etanolt elegyítünk, az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 20 óra hosszat keverés közben forraljuk. Az elegyet ezután lehűtjük, majd diatómaföldön átszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 98:2 $\rightarrow$ 96:4 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot etanolos közegben etándisavsóvá (1:2) alakítjuk. A kapott sót etanolból átkristályosítjuk, így 2,7 rész (49,1 %) N-[2-[4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-metil]-1-piperidinil]-etil]-2-pirimidin-amin-etán-disavsót (1:2) kapunk; olvadáspont: 173,7 °C (20.

számú vegyület).

20. Példa

2,2 rész 2-etenil-piridint, 3,1 rész 3. számú vegyületet és 81 rész 1-butanolt elegyítünk, majd az elegyet 44 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 97:3 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot etanolos közegben (E)-2-buténdisavsóvá (1:1) alakítjuk. A kapott sót ezt követően 4-metil-2-pentanon és etanol elegyéből és 2-propanolból átkristályosítjuk; így 1,1 rész (20,6 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-N-[1-[2-(2-piridinil)-etil]-4-piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amin-(E)-2-buténdisavsót (1:1) kapunk. Olvadáspont: 184,6 °C (21. számú vegyület).

21. Példa

a) 6,2 rész 3. számú vegyületet és 119 rész metanolt elegyítünk, az elegyet 15 óra hosszat kevertetjük, miközben az elegyen oxiránt buborékoltatunk át. A keverést 3 óra hosszat folytatjuk, miközben az oxiránt egy további 15 percre áramoltatjuk át az elegyen. A reakcióelegyet betöményítjük, a maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, majd a maradékot 2-propanolos közegben (E)-2-buten-disavsóvá alakítjuk. A kapott sót 2-propanol és etanol elegyéből, majd 2-propanolból átkristályosítjuk; így 4,06 rész (31,3 %) 4-

-[1-[2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidin-etanol-(E)-2-buténdisav-(1:2)-2-propanolát sót (1:1) kapunk. Olvadáspont: 201,2 °C (36. számú vegyület).

b) 3,6 rész 36. számú vegyületet, 1,2 rész 2-[di(2-hidroxi-etil)-amino]-etanolt és 106,4 rész diklór-metánt elegyítünk, az elegyhez keverés közben nitrogén atmoszférában 1,3 rész metánszulfonil-kloridnak 26,6 rész diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük. Ezt követően a reakcióelegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vízzel kétszer mossuk, szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk; így 3,6 rész (100 %) 2-[4-[1-[2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]-etil-metánszulfonátot kapunk (észter) (32. számú közbenső termék).

c) 1,1 rész 1-metil-1H-imidazol-2-tiolt, 3,5 rész 32. számú közbenső terméket, 1,4 rész kálium-karbonátot és 119 rész 2-propanont elegyítünk; az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával keverés közben 12 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot víz és diklór-metán elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és CH₂Cl₂/CHOH 95:5 arányú elegyet alkalmazunk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot etanolos közegben etándisavsóvá (1:3) alakítjuk. A kapott sót etanolból átkristályosítjuk, így 1,0 rész (17,1 %) N-[1-[2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)-tio]-etil]-4-piperidinil]-1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-amin-etándisav (1:3) -hemihidrátot kapunk; olvadáspont: 195,2

°C (68. számú vegyület).

22. Példa

0,7 rész izocianát-metánt, 3,5 rész 30. számú vegyületet és 134 rész tetrahidrofuránt elegyítünk, az elegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet betöményítjük, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk, ehhez szilikagélt és $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét alkalmazuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. A kapott terméket szűrőssel elkülönítjük és szárítjuk; így 2,8 rész (68,0 %) N-metil-N'-[2-[4-[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]-etil]-karbamidot nyerünk; olvadáspont: 203,4 °C (31. számú vegyület).

23. Példa

2,1 rész 3-amino-2-pirazin-karbonsavat, 2,8 rész 2-klór-1-metil-piridinium-jodidot és 266 rész diklór-metánt elegyítünk, az elegyhez keverés közben 1,5 rész N,N-dietyl-etán-amint és 15 perc eltelte után 4,6 rész 30. számú vegyületet adunk. A keverést szobahőmérsékleten 1 óra hosszat folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét alkalmazuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. A kapott terméket szűrőssel elkülönítjük, szárítjuk, így 1,79 rész (24,2 %) 3-amino-N-[2-[4-[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]-etil]-2-pirazin-karboxamid-

-monohidrátot kapunk; olvadáspont: 134,2 °C (42. számú vegyület).

24. Példa

2,3 rész 1-metil-1H-indol-2-karbonil-kloridot, 3,5 rész 30. számú vegyületet, 3 rész N,N-dietil-etán-amint és 298 rész triklór-metánt elegyítünk, majd az elegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlop-kromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot 2,2'-oxi-biszpropánból átkristályosítjuk. A kapott terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk, így 0,61 rész (11,9 %) 1-metil-N-[2-[4-[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]-etil-1H-indol-2-karboxamidot kapunk; olvadáspont: 104,0 °C (65. számú vegyület).

25. Példa

1,6 rész 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diont és 37,6 rész N,N-dimetil-formamidot elegyítünk, majd az elegyhez keverés és 60 °C hőmérsékletre való melegítés után 3,5 rész 30. számú vegyületnek 28,2 rész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük. A keverést 60 °C hőmérsékleten 4 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten 18 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet vízhez öntjük, a keletkezett terméket 4-metil-2-pentanonnak és etil-acetátnak 1:1 arányú elegyével háromszor kirázzuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk,

szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlop-kromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét használjuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót betöményítjük, a maradékot etanolos közegben (E)-2-butándisavsóvá (1:2) alakítjuk, így 4,4 rész (62,3 %) 2-amino-N-[2-[4-[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]-etil]-benzamid-(E)-2-buténdisavsót (1:2) kapunk; olvadáspont: 219,6 °C (57. számú vegyület).

26. Példa

a) 18 rész szén-diszulfidot, 6,2 rész N,N-metán-tetra-bisz[ciklohexán-amin]-t és 134 rész tetrahidrofuránt elegyítünk, az elegyet -10 °C hőmérsékletre lehűtjük, és keverés közben ehhez 10,5 rész 30. számú vegyületnek némi tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk nitrogén atmoszférában. Et követően hagyjuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre felmelegedjen, majd 1 óra hosszat tovább keverjük. A reakcióelegyet betöményítjük, így 12 rész (100 %) N-[1-(2-izotiocianát-etil)-4-piperidinil]-1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-amint kapunk (33. számú közbenső termék).

b) 3,3 rész 3,4-piridin-diamint, 12 rész 33. számú közbenső terméket és 134 rész tetrahidrofuránt elegyítünk, az elegyet 18 óra hosszat visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet úgy ahogy van használjuk fel a további műveletekhez. Elméleti hozam: 15,2 rész (100 %) N-(4-amino-3-piridinil)-N'-[2-[4-[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amio-1-piperidinil]-etil]-tiokarbamid (34. számú közben-

só termék).

c) 15 rész 34. számú közbenső terméket, 10,7 rész higany(II)-oxidot, néhány rész kenet és 134 rész tetrahidrofuránt elegyítünk, az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet még forrón diatóma-földön átszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot 2,2'-oxi-biszpropánból átkristályosítjuk. A kapott terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk, így 0,54 rész (3,74 %) N-[2-[4-[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]-etil]-1H-imidazol[4,5-c]piridin-2-amin-hemihidráatot kapunk; olvadáspont; 181,8 °C (83. számú vegyület).

27. Példa

16,5 rész bór-tribromidnak 66,5 rész diklór-metánnal készült, -70 °C hőmérsékletre lehűtött elegyéhez keverés közben 6,1 rész 13. számú vegyületnek 133 rész diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakcióelegyet vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntjük. Az egészet bepároljuk, a maradékot metanol és diklór-metán 10:90 arányú elegyével felvesszük. Az elegyet diatóma-földön átszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével kétszer tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10 arányú elegyét, majd a második lépésben

szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHOH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. A kapott terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk, így 4,2 rész (73,3 %) 4-[2-[4-[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]-etil]-fenol-hemihidrátot kapunk; olvadáspont: 212,8 °C (47. számú vegyület).

28. Példa

5,8 rész 163. számú vegyületet és 149 rész 48 %-os hidrogén-bromid-oldatot elegyítünk, az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 1 óra hosszat forraljuk. Ezt követően az elegyet lehűtjük, szűrjük, a szűrletet betöményítjük. A maradékot metil-benzol hozzáadása után ismét bepároljuk, majd 2-propanonnal eldörzsöljük; így 4,8 rész (53,2 %) 4-[2-[4-[1-[(2,5-dimetil-4-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]-etil]-fenol-trihidro-bromid-szeszkvihidrátot kapunk. Olvadáspont: >280 °C (bomlás) (165. számú vegyület).

29. Példa

5,3 rész 70. számú vegyületet, 1 rész 4 %-os, metanollal készült tiofén-oldatot, 2 rész kalcium-oxidot és 119 rész metanolt elegyítünk, az elegyet normál nyomáson és szobahőmérsékleten 2 rész 10 %-os aktívszenes palládium jelenlétében 18 óra hosszat hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét

alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot 2-propanonos közegben ciklohexil-szulfamát sóvá (1:2) alakítjuk. A keletkezett sót szűrővel elkülönítjük, szárítjuk, így 5,0 rész (63,3 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-N-[1-[2-(2-piridinil-amino)-etil]-4-piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amin-ciklohexil-szulfamátsót (1:2) kapunk; olvadáspont: 212,3 °C (71. számú vegyület).

30. Példa

5,4 rész 89. számú vegyülethez 100 rész vizes oldatot adunk, amely 0,52 rész nátrium-hidroxidot tartalmaz. Az elegyet 3 óra hosszat 40 °C hőmérsékleten keverjük, majd 1,27 rész koncentrált sósavat adunk hozzá. Az egészet triklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist előntjük, a vizes fázist bepároljuk. A maradékot triklór-metánnal felvesszük, az így kapott oldatot szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot 2-propanolos közegben ciklohexil-szulfamátsóvá (1:2) alakítjuk. A kapott terméket szűrővel elkülönítjük, szárítjuk, így 0,92 rész (9,5 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidin-propánsav-ciklohexil-szulfamátsót (1:2) kapunk; olvadáspont; 182,5 °C (91. számú vegyület).

31. Példa

2,5 rész 9. számú vegyületet, 70,5 rész N,N-dimetil-formamidot elegyítünk, az elegyhez nitrogén atmoszférában 0,384 rész 50 %-os, ásványolajjal készült nátrium-hidrid disperziót adunk, az elegyet fél óra hosszat szobahőmérsékleten, majd további fél óra hosszat 40 °C hőmérsékleten keverjük, ezt

követően az elegyhez 1,14 rész jód-metánt adunk. A keverést szobahőmérsékleten 18 óra hosszat folytatjuk. Az elegyhez némi etanolt adva, az egészet bepároljuk. A maradékot víz és diklór-metán elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10 arányú elegyét adjuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot 2-propanolos közegben etándisavsóvá (1:2) alakítjuk. A kapott terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk, így 0,92 rész (23,0 %) N-metil-1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin-etándisav-sót (1:2) kapunk; olvadáspont: 149,7 °C (54. számú vegyület).

32. Példa

a) 3,3 rész 85. számú vegyületnek 133 rész diklór-metánnal készült oldatához 2,18 rész bisz(1,1-dimetil-etoxi)-hangyasav-anhidridet adunk. Az elegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vízzel meghígítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10 arányú elegyét alkalmazuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót betöményítjük, így 3,4 rész (79,3 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-tio]-1-piperidin-karbonsav-(1,1-dimetil-etil)-észtert kapunk (86. számú vegyület).

b) 3,4 rész 86. számú vegyületnek 133 rész diklór-metánnal készült jeges/sós fürdőn lehűtött oldatához 1,38 rész 3-klór-

-benzolkarbonperoxisavat adunk. Az egészet 1,5 óra hosszat hűtés közben keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet ezután vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, ezután szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk; így 4,1 rész (100 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-szulfinil]-1-piperidin-karbonsav-(1,1-dimetil-etil)-észtert kapunk (87. számú vegyület).

33. Példa

a) 14,2 rész 3. számú vegyületet, 2 rész 4 %-os, metanol-lal készült tiofén oldatot, 5 rész polioxi-metilént és 198 rész metanolt elegyítünk, az elegyet normál nyomáson és 50 °C hőmérsékleten 2 rész 10 %-os aktívszenes palládium jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort szűrőssel eltávolítjuk, a szűrletet betöményítjük. A maradékot diklór-metán és híg ammónium-hidroxid-oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, a maradékot 2-propanon és etanol elegyében trihidroklorid-sóvá alakítjuk, ehhez sósavval telített 2-propanolt használunk. A keletkezett sót szűrőssel elkülönítjük, majd szárítjuk, így 12,3 rész (56,8 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil-metil)-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-dihidrátot kapunk; olvadáspont 177,1 °C (bomlás) (24. számú vegyület).

b) 3 rész 9. számú vegyületet és 3 rész $[R-(R^*,R^*)]-2,3-$ -dihidroxil-1,4-butándisavat külön-külön felforralunk, az egyiket 119 rész, a másikat 23,7 rész acetonitrilben. Ezt követően a két oldatot egyesítjük, majd az elegyet hagyjuk kikristályosodni. A keletkezett terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk, így 4,53 rész (77,5 %) $(+)-1-[(2\text{-metil-5-oxazolil})\text{-metil}]\text{-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin-}[R-(R^*,R^*)]-2,3\text{-dihidroxil-butándisav}$ sót (1:2)-hemihidrátot kapunk; olvadáspont: $155,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = +14,76^{\circ}$ (koncentráció = 1 % metanolban) (26. számú vegyület).

c) 3 rész 9. számú vegyületet, 39,5 rész etanolt és 79 rész 2-propanont elegyítünk, visszafolyató hűtő alkalmazásával az elegyet keverés közben felforraljuk, majd részletekben 4,5 rész ciklohexilszulfaminsavat adunk hozzá. A keverést folytatjuk, majd hagyjuk, hogy lehűlés közben az elegy kikristályosodjon. A keletkezett terméket szűréssel elkülönítjük és 2-propanolból átkristályosítjuk. Így 3,1 rész (49,7 %) $1-[(2\text{-metil-5-oxazolil})\text{-metil}]\text{-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin-ciklohexil-szulfamátsó}$ (1:2)-hemihidrátot kapunk; olvadáspont: $199,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (33. számú vegyület).

d) 5,04 rész 2-hidroxil-1,2,3-propántrisavnak 39 rész 2-propanollal készült és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre felmelegített oldatához 2,6 rész 9. számú vegyületnek 156 rész 2-propanollal készült oldatát adjuk. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük, vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk, majd 156 rész 2-propanollal elkeverjük. Ehhez 1 rész 2-hidroxil-1,2,3-propántrisavnak 2-propanollal készült oldatát adjuk. A kelet-

kezett sőt szűrőssel elkülönítjük, 156 rész 2-propanollal elkeverjük; így 2,95 rész (49,2 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin-hemihidrát-2-propanolátsót (2:1)-2-hidroxi-1,2,3-propán-trikarboxilátot (1:2) kapunk; olvadáspont 85,2 °C (51. számú vegyület).

e) 0,294 rész 9. számú vegyületet acetonitril és víz 9:1 arányú elegyéből átkristályosítunk. A kapott terméket szűrőssel elkülönítjük, szárítjuk, így 0,193 rész (56,2 %) 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin-trihidrátot kapunk; olvadáspont: 94,5 °C (84. számú vegyület).

34. Példa

13 rész 1. számú vegyületnek 266 rész diklór-metánnal készült oldatához 5,45 rész klór-hangyasav-etil-észtert és 5,7 rész N,N-dietil-etán-amint adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 17 óra hosszat keverés közben forraljuk. A reakcióelegyet vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagélt és CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10 arányú elegyét adjuk. A kersettséget tartalmazó frakciót bepároljuk, így 11 rész (89,9 %) 4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-metil]-1-piperidin-karbonsav-etil-észtert kapunk (4. számú vegyület).

35. Példa

17 rész (cisz+transz)-4-amino-3-metil-1-piperidin-karbonsav-metil-észtert, 25 rész 24. számú közbenső terméket és 7

rész fém-rezet elegyítünk, az elegyet 6 óra hosszat keverés közben 150 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően az elegyet lehűtjük, a reakcióelegyet diklór-metánnal felvesszük, az egészet diatómafeldön átszűrjük. A szűrletet híg nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 98:2 arányú elegyét alkalmazzuk. A keresett vegyületet tartalmazó frakciót bepároljuk, így 15,6 rész (40,7 %) (cisz+transz)-3-metil-4-[[1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidin-karbonsav-(±)-metil-észtert kapunk. (143. számú vegyület).

A 13-35. példában leírtak szerint eljárva állíthatjuk elő az 1-5. táblázatban felsorolt vegyületeket. A táblázatok második oszlopában tüntetjük fel, melyik példa szerint végeztük a vegyület előállítását.

1. Táblázat

Az (I) általános képlet alá tartozó (I-1) általános képletű vegyületek jellemző

adatai

Vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
1.	10.	CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	op.: 108,6 °C
2.	9.	NH	C ₂ H ₅ OCO-	-
3.	16.	NH	H	op.: 227,2 °C
4.	34.	CH ₂	C ₂ H ₅ OCO-	-
5.	16.	CH ₂	H	op.: 230 °C/3/2*
6.	18.	CH ₂	(20) képletű csoport	op.: 172,9 °C
7.	18.	NH	(20) képletű csoport	op.: 193,5 °C/1/2H ₂ O
8.	18.	NH	(21) képletű csoport	op.: 203,2 °C
9.	17.	NH	CH ₃	op.: 78,2 °C/1/2H ₂ O
10.	18.	NH	(22) képletű csoport	op.: 199,6 °C/1/2H ₂ O
11.	18.	NH	(23) képletű csoport	op.: 133,0 °C/C ₂ H ₅ OH/*

1. Táblázat (folytatás)

vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
12.	18.	CH ₂	(23) képletű csoport	op.: 176,1 °C
13.	18.	NH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂	op.: 134,3 °C/1/2H ₂ O
14.	18.	CH ₂	(22) képletű csoport	op.: 173,8 °C
15.	17.	CH ₂	CH ₃	op.: 196,1 °C/2*
16.	18.	CH ₂	(21) képletű csoport	op.: 182,1 °C
17.	18.	CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂	op.: 144,2 °C/3/2*
18.	19a.	CH ₂	NC-CH ₂ -	op.: 189,6 °C/3/2*
19.	19b.	CH ₂	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-
20.	19c.	CH ₂	(24) képletű csoport	op.: 173,7 °C/2(COOH) ₂
21.	20.	NH	(25) képletű csoport	op.: 184,6 °C/*
22.	18.	NH	(26) képletű csoport	op.: 196,9 °C/3/2* H ₂ O
23.	19a.	NH	NC-CH ₂ -	op.: 191,0 °C
24.	33a.	NH	-CH ₃	op.: 177,1 °C/3HCl 2H ₂ O

1. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
25.	18.	NH	(27) képletű csoport	op.: 131,8 °C/1/2H ₂ O 2*
26.	33b.	NH	-CH ₃	op.: 155,9 °C/1/2H ₂ O 2* [α] _D ²⁰ 1%CH ₃ OH = +14,76°
27.	18.	NH	(28) képletű csoport	op.: 142,7 °C
28.	18.	NH	C ₆ H-CH=CH-CH ₂ -	op.: 155,0 °C/(E)/H ₂ O
29.	18.	NH	(29) képletű csoport	op.: 203,7 °C/2*
30.	19b.	NH	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-
31.	22.	NH	CH ₃ -NH-CO-NH-(CH ₂) ₂ -	op.: 203,4 °C
32.	18.	NH	(CH ₃) ₂ CH-NH-CO-(CH ₂) ₂	op.: 78,5 °C/1/2H ₂ O
33.	33c.	NH	-CH ₃	op.: 199,5 °C/2*** 1/2H ₂ O
34.	18.	NH	(30) képletű csoport	op.: 188,8 °C/H ₂ O 3/2*
35.	21a.	NH	C ₆ H ₅ O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -	op.: 173,0 °C
36.	21a.	NH	HO-(CH ₂) ₂ -	op.: 210,2 °C/2* CH ₃ CH(OH)CH ₃



1. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
37.	19C.	NH	(31) képletű csoport	op.: 167,4 °C/2*
38.	18.	NH	CH ₃ -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	op.: 186,0 °C/2(COOH) 2
39.	18.	NH	(32) képletű csoport	op.: 206,3 °C/5/2*
40.	17.	NH	(33) képletű csoport	op.: 112,8 °C/H ₂ O
41.	17.	NH	c.C ₆ H ₁₁	op.: 108,2 °C/H ₂ O
42.	23.	NH	(34) képletű csoport	op.: 134,2 °C/H ₂ O
43.	19C.	NH	(35) képletű csoport	op.: 184,1 °C
44.	18.	NH	(36) képletű csoport	op.: 212,8 °C/1/2H ₂ O 2*
45.	23.	NH	(37) képletű csoport	op.: 209,3 °C/2(COOH) 2
46.	17.	NH	-CH ₃ -CH ₂ -	op.: 105,9 °C/1/2H ₂ O
47.	27.	NH	4-HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂	op.: 212,8 °C/1/2H ₂ O
48.	18	NH	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃	op.: 91,5 °C/1/2H ₂ O
49.	22	NH	CH ₃ -NH-CS-NH-(CH ₂) ₂ -	op.: 180,8 °C/H ₂ O 2***

1. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
50.	18.	NH	(32) képletű csoport	op.: 188,3 °C
51.	33d.	NH	-CH ₃	op.: 85,2 °C/1/2H ₂ O 2**** 1/2 CH ₃ CH(OH)CH ₃
52.	18.	NH	(38) képletű csoport	op.: 204,4 °C
53.	18.	NH	(39) képletű csoport	op.: 169,5 °C/H ₂ O
54.	31	N(CH ₃)	-CH ₃	op.: 149,7 °C/2(COOH) 2
55.	18.	NH	(40) képletű csoport	op.: 177,1 °C/
56.	18.	NH	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) 3-	op.: 91,3 °C/H ₂ O
57.	25.	NH	(34) képletű csoport	op.: 219,6 °C/2*
58.	18.	NH	(41) képletű csoport	op.: 180,1 °C
59.	18.	NH	(42) képletű csoport	op.: 130,8 °C
60.	23.	NH	(43) képletű csoport	op.: 186,5 °C/2(COOH) 2
61.	18.	NH	(44) képletű csoport	op.: 205,4 °C/H ₂ O
62.	18	NH	(45) képletű csoport	op.: 208,8 °C/2*



1. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
63.	13.	O	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-	-
64.	16.	O	-H	op.: 160,9 °C/3/2(COOH) ₂
65.	24.	NH	(46) képletű csoport	op.: 104,0 °C
66.	17.	O	-CH ₃	op.: 166,3 °C/2*
67.	14b.	NH	-H	op.: 279,6 °C/3HBr
68.	21c.	NH	(47) képletű csoport	op.: 195,2 °C/1/2 H ₂ O
69.	20.	NH	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₂	3(COOH) ₂ op.: 173,1 °C/3HBr
70.	18.	NH	(48) képletű csoport	5/2 H ₂ O
71.	29.	NH	(24) képletű csoport	-
72.	18.	NH	(49) képletű csoport	op.: 212,3 °C/2***
73.	18.	NH	(50) képletű csoport	op.: 107,1 °C/H ₂ O
				op.: 230,0 °C/H ₂ O 5/2*

1. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
74.	19c.	NH	(51) képletű csoport	op.: 142,0 °C/1/2 H ₂ O
75.	19c.	NH	(52) képletű csoport	op.: 195,0 °C/2***
76.	19c.	NH	(53) képletű csoport	op.: 90,3 °C/1/2 H ₂ O
77.	23.	NH	(54) képletű csoport	op.: 181,2 °C
78.	18.	NH	(CH ₃) ₂ CH-	op.: 82,5 °C/1/2H ₂ O
79.	19c.	NH	(55) képletű csoport	op.: 177,5 °C/3/2* H ₂ O
80.	19c.	NH	(56) képletű csoport	-
81.	29.	NH	(57) képletű csoport	op.: 84,5 °C
82.	18.	NH	(58) képletű csoport	op.: 199,7 °C/3/2*
83.	26.	NH	(59) képletű csoport	op.: 181,8 °C/1/2 H ₂ O
84.	33e.	NH	-CH ₃	op.: 94,5 °C/3H ₂ O
85.	14.	S	-H	2***
86.	32a.	S	(CH ₃) ₃ CH-O-CO-	-

1. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
87.	32b.	S(O)	(CH ₃) ₃ CH-O-CO-	-
88.	15b.	S(O)	-H	op.: 172,4 °C/3/2*
89.	18.	NH	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-(CH ₂) ₂ -	op.: 173,6 °C/2*
90.	10.	NH	-CH ₃	op.: 133,1 °C
91.	30.	NH	HOCO-(CH ₂) ₂ -	op.: 182,5 °C/2***
92.	17.	S	-CH ₃	op.: 184,2 °C/2*
93.	17.	S	-CH ₃	op.: 88,7 °C/

*: (E)-2-buten-2-disavó

** (+)-[R-(R*, R*)]-2,3-dihidroxi-butándisav

***: ciklohexilszulfamát

****: 2-hidroxi-1,2,3-propántrisavó

2. Táblázat

Az (I) általános képlet alá tartozó (I-2) általános képletű vegyületek jellemző adatai

Vegyület száma	Példa száma	$-A^1=A^2-A^3=A^4-$	L	Fizikai adatok
94.	11.	$-N=CH-CH=CH-$	$CH_3-CH_2-O-CO-$	-
95.	16.	$-N=CH-CH=CH-$	-H	op.: 122,5 °C/1/2H ₂ O
96.	17.	$-N=CH-CH=CH-$	-CH ₃	op.: 141,6 °C
97.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	$4-F-C_6H_4-O-(CH_2)_3-$	op.: 104,0 °C/H ₂ O
98.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	$CH_2=CH-CH_2-$	op.: 92,4 °C/1/2 H ₂ O
99.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	$4-CH_3O-C_6H_4-(CH_2)_2-$	op.: 134,2 °C
100.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	(60) képletű csoport	op.: 177,1 °C
101.	20.	$-N=CH-CH=CH-$	(25) képletű csoport	op.: 110,3 °C/3/2H ₂ O
102.	11.	$-CH=CH-N=CH-$	$CH_3-CH_2-O-CO-$	op.: 123,8 °C/3H ₂ O
103.	14b.	$-CH=CH-N=CH-$	-H	op.: 204,6 °C
104.	11.	$-N=CH-N=CH-$	$CH_3-CH_2-O-CO-$	op.: 187,7 °C

2. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa	$-A^1=A^2-A^3=A^4-$	L	Fizikai adatok
105.	17.	$-CH=CH-N=CH-$	$-CH_3$	op.: 174,6 °C/H ₂ O
106.	18.	$-CH=CH-N=CH-$	$4-CH_3O-C_6H_4-(CH_2)_2-$	op.: 191,5 °C
107.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	(30) képletű csoport	op.: 88,9 °C
108.	19a.	$-N=CH-CH=CH-$	$NC-CH_2-$	-
109.	19b.	$-N=CH-CH=CH-$	$H_2N-(CH_2)_2-$	-
110.	23.	$-N=CH-CH=CH-$	(61) képletű csoport	op.: 84,5 °C/1/2 H ₂ O
111.	11.	$-CH=N-CH=CH-$	$CH_3-CH_2-O-CO-$	166,7 °C/H ₂ O
112.	23.	$-N=CH-CH=CH-$	(54) képletű csoport	op.: 173,1 °C
113.	19c.	$-N=CH-CH=CH-$	(55) képletű csoport	op.: 180,0 °C/5/2*
114.	14b.	$-N=CH-N=CH-$	H	-
115.	17.	$-N=CH-N=CH-$	$-CH_3$	op.: 148,1 °C
116.	18.	$-N=CH-N=CH-$	$4-CH_3O-C_6H_4-(CH_2)_2-$	op.: 199,8 °C
117.	23.	$-N=CH-CH=CH-$	(34) képletű csoport	op.: 103,5 °C

2. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	$-A^1=A^2-A^3=A^4-$	L	Fizikai adatok
118.	19c.	$-N=CH-CH=CH-$	(35) képletű csoport	op.: 189,2 °C
119.	14b.	$-CH=N-CH=CH-$	H	-
120.	17.	$-CH=N-CH=CH-$	$-CH_3$	op.: 202,2 °C/ 1/2CH ₃ CH(OH)CH ₃ 3/2*
121.	21a.	$-N=CH-CH=CH-$	$C_6H_5O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$	op.: 146,9 °C
122.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	(45) képletű csoport	op.: 201,4 °C/5/2*
123.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	(32) képletű csoport	op.: 91,8 °C/3/2H ₂ O
124.	28.	$-N=CH-CH=CH-$	4-HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	op.: 179,2 °C/1/2H ₂ O
125.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	(40) képletű csoport	op.: 123,3 °C/2H ₂ O
126.	18.	$-N=CH-CH=CH-$	(56) képletű csoport	op.: 214,6 °C
127.	18.	$-CH=N-CH=CH-$	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	op.: 201,9 °C/3/2*
128.	25.	$-N=CH-CH=CH-$	(34) képletű csoport	op.: 193,2 °C

*: (E)-2-buténdioát

3. Táblázat

Az (I) általános képlet alá tartozó (I-3) általános képletű vegyületek jellemző

adatai

Vegyület száma	példa száma	R	n	R _{ar}	R ¹	L	Fizikai adatok
129.	15a.	H	1	H	CH ₂ OH	CH ₃ CH ₂ O-CO-	op.: 178,4 °C
130.	10.	H	0	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O-CO-	op.: 133,4 °C
131.	16.	H	0	H	CH ₃	H	op.: 188,1 °C/ 2(COOH) ₂
132.	17.	H	0	H	CH ₃	CH ₃	op.: 217,4 °C/ 1/2C ₂ H ₅ OH 2(COOH) ₂
133.	10.	H	2	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O-CO-	op.: 125,4 °C HCl 1/2H ₂ O
134.	16.	H	2	H	CH ₃	H	2(COOH) ₂

3. Táblázat (folytatás)

vegyület száma	Példa száma	R	n	R ^{ar}	R ¹	L	Fizikai adatok
135.	17.	H	2	H	CH ₃	CH ₃	op.: 197,7 °C 2(COOH) ₂
136.	11.	H	1	6-CH ₃ O-	CH ₃	CH ₃	op.: 152,4 °C
137.	11.	H	1	5-CH ₃ O-	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O-CO-	
138.	16.	H	1	5-CH ₃ O-	CH ₃	H	op.: 199,2 °C 1/2H ₂ O 2*
139.	17.	H	1	5-CH ₃ O-	CH ₃	CH ₃	op.: 187,4 °C/2**
140.	28.	H	1	5-HO-	CH ₃	CH ₃	op.: 131,9 °C/ H ₂ O
141.	15a.	H	1	H	CH ₂ OH	(CH ₃) ₃ CO-CO-	op.: 132,3 °C
142.	11.	H	1	6-F	CH ₃	CH ₃	op.: 204,6 °C 5/2*
143.	35.	CH ₃	1	H	CH ₃	CH ₃ O-CO-	(cisz+transz)

3. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	R	n	R ¹	L	Fizikai adatok
144.	14b.	CH ₃	1	H	CH ₃	(cisz+transz)
145.	17.	CH ₃	1	H	CH ₃	op.: 163,0 °C/ (cisz+transz)/2**
146.	15b.	H	1	H	CH ₂ OH	op.: 279,5 °C/ 3HCl 1/2H ₂ O
147.	15c.	H	1	H	CH ₂ OH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ - op.: 130,7 °C/ H ₂ O
148.	17.	H	1	H	CH ₂ OH	CH ₃ op.: 118,5 °C/ H ₂ O

* (E)-2-buténdisav

** ciklohexilszulfamát

4. Táblázat

Az (I) általános képlet alá tartozó (I-4) általános képletű vegyületek jellemző adatai

Vegyület száma	Példa száma	B	L	Fizikai adatok
149.	10.	CH	CH ₃ CH ₂ O-CO-	op.: 147,8 °C
150.	14b.	CH	H	op.: 174,9 °C/1/2H ₂ O
151.	17.	CH	CH ₃	op.: 125,9 °C
152.	18.	CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂	op.: 138,8 °C/1/2H ₂ O
153.	12.	N	CH ₃ CH ₂ O-CO-	op.: 132,6 °C
154.	14b.	N	H	op.: 162,9 °C
155.	17.	N	CH ₃	op.: 114,8 °C/H ₂ O
156.	18.	N	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂	op.: 112,7 °C/H ₂ O
157.	28.	N	4-HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂	op.: 143,2 °C/H ₂ O

5. Táblázat

Az (I) általános képlet alá tartozó (I-5) általános képletű vegyületek jellemző

adatai

Vegyület száma	Példa száma	A ¹	R ^{1-a}	R ^{1-b}	L	Fizikai adatok
158.	11.	N	CH ₃	CH ₃	CH ₃	op.: 173,2 °C/2*
159.	10.	CH	CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₃ CO-CO-	-
160.	15b.	CH	CH ₃	CH ₃	H	op.: 208,5 °C/2*
161.	10	CH	CH ₃	H	CH ₃	op.: 183,4 °C/ 1/2H ₂ O/3/2*
162.	10.	CH	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH(OH)CH ₃ / 3/2*
163.	18.	CH	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	op.: 173,4 °C/ 1/2H ₂ O 2*
164.	17.	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	op.: 183,9 °C/ C ₂ H ₅ OH 3/2*

5. Táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	A ¹	R ¹ -a	R ¹ -b	L	Fizikai adatok
165.	28	CH	CH ₃	CH ₃	4-HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	op.: >280 °C/3HBr 3/2H ₂ O
166.	10.	CH	H	H	CH ₃ CH ₂ -O-CO-	
167.	16.	CH	H	H	H-	
168.	17.	CH	H	H	CH ₃	op.: 155,3 °C/3/2* 1/2C ₂ H ₅ OH/1/2H ₂ O

* (E)-2-buten-dikarbonsav

C. Farmakológiai példa**36. Példa**

Az (I) általános képletű vegyületek kedvező antiallergiás és antihisztamin hatását a 4 556 660 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszerrel [a 48/80 jelzésű vegyületek letális hatásának kivédése patkányokon] vizsgáljuk. Az (I) általános képletű vegyületeket szubkután és/vagy orálisan adjuk be a patkányoknak. A 3, 9, 12, 14, 15, 16 és 17 számú vegyületeknek ED_{50} értéke (mg/kg-ban kifejezve) 0,01 mg/kg és 0,04 mg/kg között van.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek, ezek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói vagy sztereoizomerjei, ahol a képletben

$-A^1=A^2-A^3=-A^4-$ jelentése

(a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) vagy (a-7)

képletű csoport,

ahol a fenti (a-1) - (a-7) csoportokban egy vagy két hidrogénatom egymástól függetlenül halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, hidroxil- vagy trifluorometil-csoporttal lehet helyettesítve;

R jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,

m értéke 1 vagy 2,

D jelentése 1 - 4 szénatomos alkándiol-csoport,

B jelentése NR², CH₂, oxigénatom, kénatom, SO vagy SO₂-csoport, ahol R² jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2,

L jelentése hidrogénatom, 1 - 12 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil-csoport, amely adott esetben arilcsoporttal van helyettesítve, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, aril-karbonil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, vagy valamely (b-1), (b-2), (b-3)

- vagy (b-4) általános képletű csoport, ahol a képletekben
- R³ jelentése ciano-, aril- vagy Het-csoport,
- R⁴ jelentése hidrogénatom, aril-, Het- vagy adott esetben aril- vagy Het-csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;
- R⁵ jelentése hidrogénatom, aril-, Het- vagy adott esetben aril- vagy Het-csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;
- R⁶ jelentése aril- vagy naftilcsoport,
- Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy NR⁷ általános képletű csoport, ahol R⁷ jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport;
- Z¹ és Z² jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom, NR⁸ általános képletű csoport, vagy egy vegyértékkötés, ahol a képletben R⁸ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;
- X jelentése oxigénatom, kénatom vagy NR⁹ általános képletű csoport, ahol a képletben R⁹ jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy cianocsoport;
- az Alk csoportok jelentése egymástól függetlenül 1 - 6 szénatomos alkándiil-csoport;

a Het csoportok jelentése egymástól függetlenül:

- (i) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amely 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot tartalmaz, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb 2

oxigénatom és/vagy kénatom van jelen;

(ii) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amelyben 1 vagy 2 heteroatom van, heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, ahol a heterociklusos gyűrű egy adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú gyűrűvel van kondenzálva két szénatomon, vagy egy szénatomon és egy nitrogénatomon keresztül, és ahol a kondenzált gyűrűben lévő többi atom csak szénatom lehet; vagy

(iii) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz, heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, ahol a heterociklusos gyűrű egy adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrűvel lehet kondenzálva két szénatomon vagy egy szénatomon és egy nitrogénatomon keresztül, ahol a kondenzált gyűrű maradék részében egy vagy két heteroatom, így oxigénatom, kénatom és/vagy nitrogénatom van;

az esetben, ha a Het csoport egy gyűrűből álló rendszert képez, a gyűrű adott esetben egy-négy szubsztituenst hordozhat; az esetben, ha a Het csoport két gyűrűből álló rendszert képez, adott esetben egy-hat szubsztituenst hordozhat; ahol szubsztituensként szerepelhet halogénatom, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, nitro-, ciano-, amino-karbonil-, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, 1 - 6 szénatomos alkil-tio-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-(1-

6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-, merkaptol-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-oxi-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-amino-, aril-amino-karbonil-amino-, oxo- vagy tio-csoport;

aril jelentése adott esetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül szerepelhet halogénatom, hidroxil-, nitro-, ciano-, trifluor-metil-, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, 1 - 6 szénatomos alkil-tio-, merkaptol-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R jelentése hidrogénatom, m értéke 1, és R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése (a-1) vagy (a-2) képletű kétértékű csoport, ahol az (a-1) képletű csoportban egy hidrogénatom halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi- vagy hidroxicsoporthal lehet helyettesítve; R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R¹ jelentése hidrogénatom, metil- vagy hidroxil-metil-csoport; m értéke 1 vagy 2, D jelentése CH₂; B jelentése NH, NCH₃, CH₂, oxigénatom, kénatom vagy SO csoport; n értéke 0, 1 vagy 2; L jelentése hidrogénatom; 1 - 4 szénatomos alkil-, ciklohexil-, propenil-, 3-fenil-propenil-csoport; (1-4

szénatomos alkil)-oxi-karbonil- vagy valamely (b-1), (b-2), (b-3) vagy (b-4) általános képletű csoport, ahol a képletekben Alk jelentése egymástól függetlenül 1 - 4 szénatomos alkán-diil-csoport;

R³ jelentése fenil-, hidroxifenil-, 1 - 4 szénatomos alkil-oxi-fenil-, 3,4,5-trimetoxi-fenil-, piridinil-, tienil-, 2-metil-5-oxazolil-, 4,5-dihidro-4-etil-5-oxo-1H-tetrazolil-, 2,3-dihidro-6-metil-3-oxopiridazinil-, 2-oxo-3-oxazolidinil-, 2-(amino- vagy metil-amino)-3,4-dihidro-3,6-dimetil-4-oxo-5-pirimidinil-csoport, 2-oxo-2H-1-benzopiránil-, 3,7-dihidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1H-purin-7-il-, 2,3-dihidro-2-oxo-1-benzimidazolil- vagy valamely (c-4-a) általános képletű csoport, ahol

G² jelentése -CH=CH-CH=CH-, -(CH₂)₄-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-CH=CH-, -N(CH₂)₃-, -N=C(CH₃)-CH₂-, -N(CH₃)N=C(CH₃)-; -N(CH₃)-CH=CH- vagy CH=C(CH₃)-O-képletű csoport;

Y jelentése NH, oxigénatom vagy kénatom;

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-, halogén-fenil-, piridinil-, halogén-piridinil-, pirimidinil-, 1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-pirimidinil-, 1,4-dihidro-4-oxo-pirimidinil-, piridazinil-, halogén-piridazinil-, 1-metil-imidazolil-, tiazolil-, 2-amino-1,3,4-tiadiazolil-, 6-purinil- vagy imidazo[4,5-c]piridinil-csoport;

Z¹ és Z² jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, NH-csoport vagy egy vegyértékkötés,

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R⁵ jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-, amino-fenil-, 1 - 4 szénatomos alkil-fenil-, piridinil-, amino-piridinil-, amino-pirazinil-, 1-metil-pirrolil-, furil- vagy 1-metil-indolil-csoport;

R⁶ jelentése fenilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol -A¹=A²-A³=A⁴- jelentése egy (a-1) vagy (a-2) képletű kétértékű csoport, R jelentése hidrogénatom; az oxazolil-csoport pedig (g), (h), (i), (k), (k), (l) vagy (m) képletű csoportot képez;

B jelentése NH, kénatom vagy CH₂-csoport;

n értéke 1;

L jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, propenil-, 3-fenil-propenil- vagy egy (b-1), (b-2), (b-3-a) vagy (b-3-b) általános képletű csoport, ahol a képletekben Alk jelentése egymástól függetlenül 1 - 3 szénatomos alkándiil-csoport;

R³ jelentése fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-hidroxifenil-, piridinil-, tienil-, 4,5-dihidro-4-etil-5-oxo-1H-tetrazolil-, 2-oxo-2H-1-benzopiránil-, 2-(amino- vagy metil-amino)-3,4-dihidro-3,6-dimetil-4-oxo-5-pirimidinil-, 6-purinil-csoport vagy egy (c-4-a) általános képletű csoport, amely képletben

G² jelentése -CH=CH-CH=CH-, -(CH₂)₄-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-CH=CH- vagy -N(CH₃)-N=C(CH₃)-CH₂- képletű csoport,

Y jelentése NH vagy oxigénatom;

R⁴ jelentése pirimidinil-, 5-amino-1,3,4-tiadiazolil-, piri-

dazinil-, imidazo[4,5-c]piridinil- vagy 1,4-dihidro-4-oxo-
-2-pirimidinil-csoport;

R^{5-a} jelentése amino-pirazinil- vagy furil-csoport;

Z² jelentése oxigénatom;

R^{5-b} jelentése hidrogénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol a vegyület 1-[(2-metil-5-oxazolil)-metil]-N-(1-metil-4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin, vagy e vegyület szolvátja vagy gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sója.

6. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyagot és hatóanyagként hatásos mennyiségű 1-5. igénypont szerint definiált (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként hatásos mennyiségű 1-5. igénypont szerinti definiált (I) általános képletű vegyületet valamely gyógyászatilag megfelelő segéd és/vagy vivőanyaggal elegyítve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

8. Az 1-5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászati célú alkalmazása.

9. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, e vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói, valamint sztereoizomerjei előállítására, a képletben

-A1=A2=A3=A4 jelentése

(a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) vagy (a-7)

képletű csoport,

ahol a fenti (a-1) - (a-7) csoportokban egy vagy két hidrogén-

atom egymástól függetlenül halogénatommal, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoporttal lehet helyettesítve;

R jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,

m értéke 1 vagy 2,

D jelentése 1 - 4 szénatomos alkándiil-csoport,

B jelentése NR², CH₂, oxigénatom, kénatom, SO vagy SO₂-csoport, ahol R² jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2,

L jelentése hidrogénatom, 1 - 12 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil-csoport, amely adott esetben arilcsoporttal van helyettesítve, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, aril-karbonil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, vagy valamely (b-1), (b-2), (b-3) vagy (b-4) általános képletű csoport, ahol a képletekben

R³ jelentése ciano-, aril- vagy Het-csoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom, aril-, Het- vagy adott esetben aril- vagy Het-csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;

R⁵ jelentése hidrogénatom, aril-, Het- vagy adott esetben aril- vagy Het-csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;

R⁶ jelentése aril- vagy naftilcsoport,

- Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy NR^7 általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport;
- Z^1 és Z^2 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom, NR^8 általános képletű csoport, vagy egy vegyértékkötés, ahol a képletben R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;
- X jelentése oxigénatom, kénatom vagy NR^9 általános képletű csoport, ahol a képletben R^9 jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy cianocsoport;
- az Alk csoportok jelentése egymástól függetlenül 1 - 6 szénatomos alkándiil-csoport;

a Het csoportok jelentése egymástól függetlenül:

- (i) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amely 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot tartalmaz, ahol heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb 2 oxigénatom és/vagy kénatom van jelen;
- (ii) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amelyben 1 vagy 2 heteroatom van, heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, ahol a heterociklusos gyűrű egy adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú gyűrűvel van kondenzálva két szénatomon, vagy egy szénatomon és egy nitrogénatomon keresztül, és ahol a kondenzált gyűrűben lévő többi atom csak szénatom lehet; vagy

(iii) adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz, heteroatomként szerepelhet oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, ahol a heterociklusos gyűrű egy adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrűvel lehet kondenzálva két szénatomon vagy egy szénatomon és egy nitrogénatomon keresztül, ahol a kondenzált gyűrű maradék részében egy vagy két heteroatom, így oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom van;

az esetben, ha a Het csoport egy gyűrűből álló rendszert képez, a gyűrű adott esetben egy-négy szubsztituenst hordozhat; az esetben, ha a Het csoport két gyűrűből álló rendszert képez, adott esetben egy-hat szubsztituenst hordozhat; ahol szubsztituensként szerepelhet halogénatom, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, nitro-, ciano-, amino-karbonil-, 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-oxi-, 1 - 6 szénatomos alkil-tio-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-, merkaptó-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-amino-, aril-amino-karbonil-amino-, oxo- vagy tio-csoport;

aril jelentése adott esetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül szerepelhet halogénatom, hidroxil-, nitro-, ciano-,

azzal jellemezve, hogy

b) valamely (IV) általános képletű közbenső terméket - a képletben L, R, B és n jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, M jelentése hidrogénatom, az esetben, ha B jelentése CH_2 -től eltérő, vagy M jelentése alkálifém vagy alkáliföldfém, az esetben, ha B jelentése CH_2 -csoport - valamely (V) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk közömbös oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében, a képletben W jelentése reakcióképes leszakadó csoport, $-\text{A}^1=\text{A}^2-\text{A}^3=\text{A}^4-$, D, R^1 és n jelentése a tárgyi körben megadottal azonos; vagy

c) valamely (VI) általános képletű közbenső terméket - a

képletben W^1 jelentése reakcióképes leszakadó csoport, L, R és n jelentése a tárgyi körben megadottal azonos - valamely (VII) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk közömbös oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében, a képletben M és B jelentése a (IV) általános képletnél megadottal azonos, $-A^1=A^2-A^3=A^4-$, D, R^1 és n jelentése a tárgyi körben megadottal azonos; vagy

d) valamely (XV) általános képletű közbenső terméket egy (XIV) általános képletű alkilezőszerrel közömbös oldószerben bázis jelenlétében N-alkilezünk, a képletekben W^1 jelentése reakcióképes leszakadó csoport, D, R^1 , m, L, R, n, B, $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ jelentése a tárgyi körben megadottal azonos; vagy

e) az L helyében (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására valamely L helyében benzilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet klór-hangyasav-(1-6 szénatomos alkil)-észterrel reagáltatunk; vagy

f) valamely (I-e) általános képletű vegyület előállítására egy L helyében (1-6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet savas vagy lúgos vizes közegben hidrolizálunk, vagy

g) valamely (Id) általános képletű vegyület előállítására valamely (I-e) általános képletű vegyületet - a képletben a szubsztituensek jelentése a tárgyi körben megadottal azonos -, valamely (XVI) általános képletű vegyülettel közömbös oldószerben bázis jelenlétében reagáltatunk, a képletben L^1 jelentése L jelentésével azonos, azzal a megkötéssel, hogy az hidrogénatomtól eltérő, vagy

h) a (I-d-1) általános képletű vegyületek előállítására valamely (I-e) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben hidrogén és hidrogénező katalizátor jelenlétében valamely (XVII) általános képletű vegyülettel N-alkilezünk, a képletben L^2 jelentése 3-6-cikloalkilidén, 1-12-alkilidén, R^3 - (1-6 szénatomos alkilidén)-, R^4 -Y-(1-6 szénatomos alkilidén)- vagy R^5 -Z²-C(=X)-Z¹-(1-6 szénatomos alkilidén)-csoport, vagy

i) az (I-d-2) általános képletű vegyületek előállítására egy (I-d-3) általános képletű vegyületet, közömbös oldószerben, adott esetben egy bázis jelenlétében valamely (XVIII) általános képletű vegyülettel alkilezünk, a képletben R^4 -a jelentése aril- vagy Het- csoport, vagy

j) valamely (I-d-2) általános képletű vegyület előállítására valamely (XIX) általános képletű közbenső terméket egy (I-d-4) általános képletű vegyülettel közömbös oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében reagáltatunk, a képletekben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos, vagy

k) valamely (I-d-6) általános képletű vegyület előállítására, egy (I-d-7) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben egy (XXII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletekben Z^2 jelentése oxigénatom vagy kénatom, a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadottal azonos; vagy

l) valamely (I-d-8) általános képletű vegyület előállítására, a képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos, valamely (I-d-7) általános képletű vegyületet egy (XXIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk közömbös oldószerben, a szubsztituensek jelentése a fentiekben

megadottal azonos; vagy

m) valamely (I-d-9) általános képletű vegyület előállítására egy (I-e) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben valamely (XXIV) általános képletű alkénnel reagáltatunk, a képletekben L^3 jelentése aril-, Het- vagy $R^5-Z^2-C(=X)$ - általános képletű csoport, a többi szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos, vagy

n) valamely (I-d-10) általános képletű vegyület előállítására, a képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos, egy (I-e) általános képletű vegyületet egy (XXV) általános képletű epoxiddal reagáltatunk közömbös oldószerben, a képletben R^{12} jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil- vagy R^6-O-CH_2- általános képletű csoport, ahol R^6 jelentése a tárgyi körben megadottal azonos,

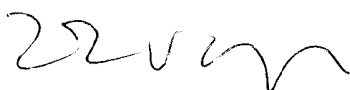
majd kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületeket a funkciós csoportok átalakításával az egyik vegyületből a másikká alakítjuk, majd

kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületeket gyógyászatilag megfelelő savval vagy bázissal kezelve gyógyászatilag megfelelő nem-toxikus addíciós sóvá alakítjuk,

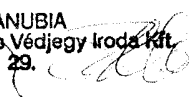
vagy kívánt esetben a kapott sót lúggal, illetőleg savval kezelve azt szabad bázissá vagy savvá alakítjuk,

és/vagy a kapott (I) általános képletű vegyületeket sztereoizomerekké különítjük el.





A meghatalmazott:

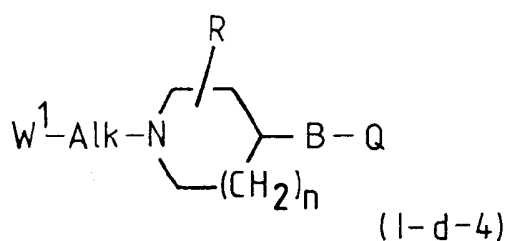
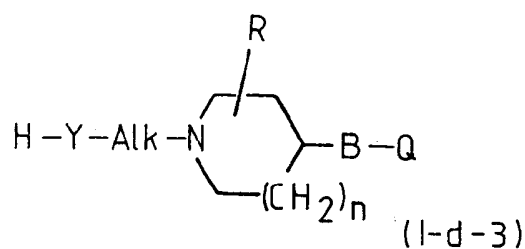
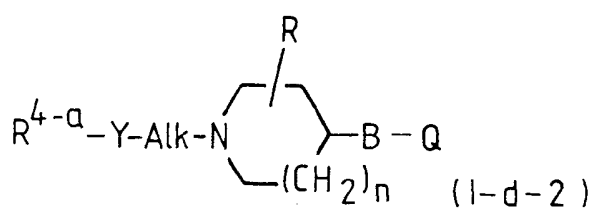
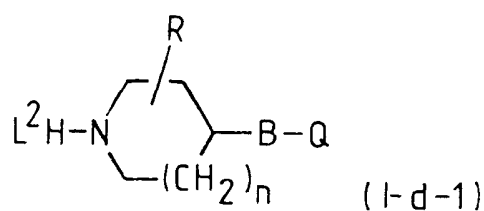
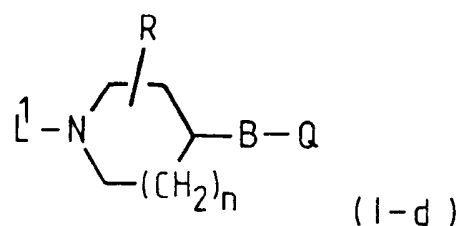
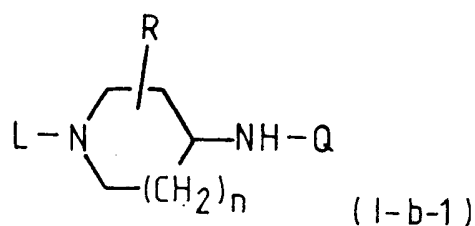
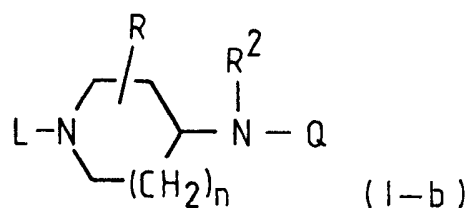
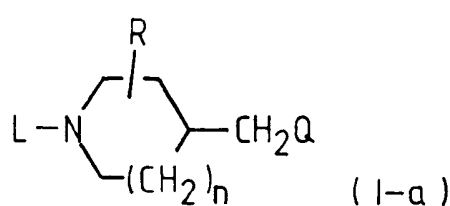
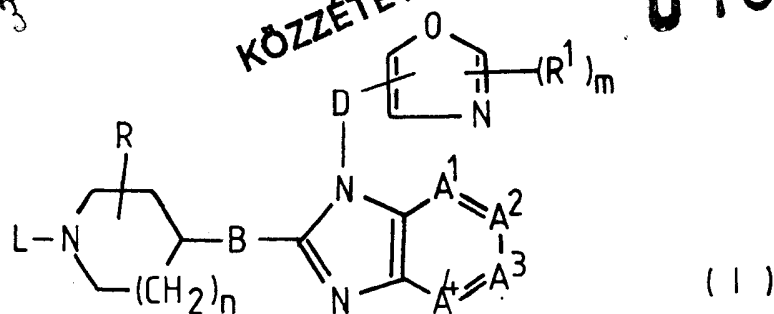
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29. 105 

0097793

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

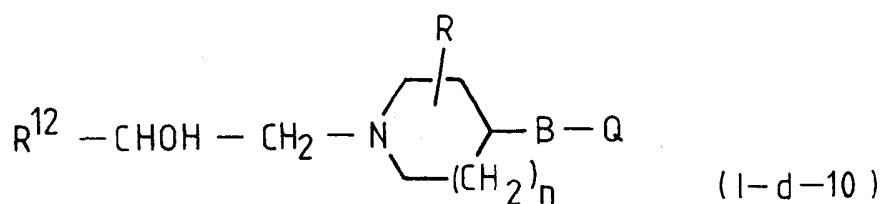
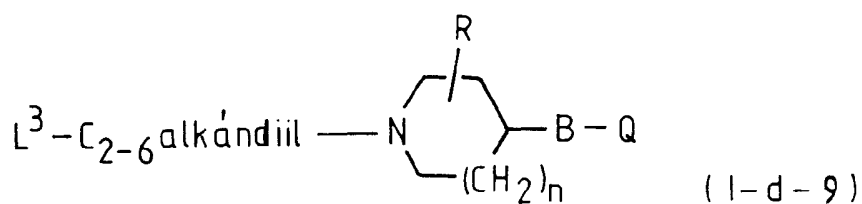
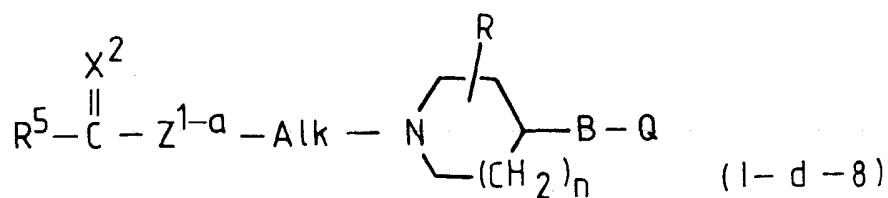
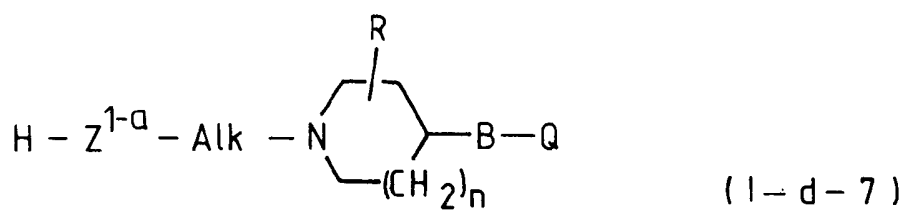
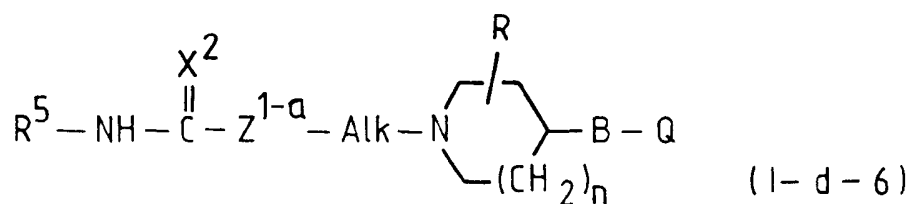
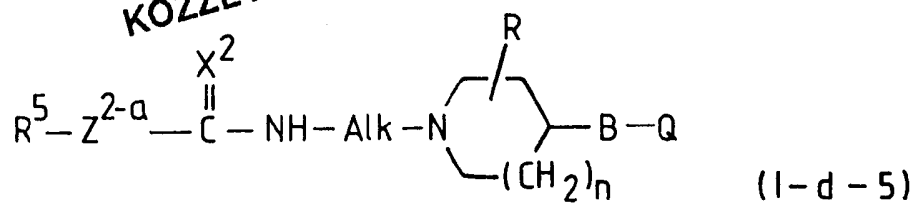
64340

22/1

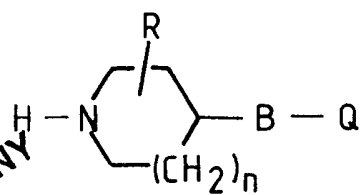


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

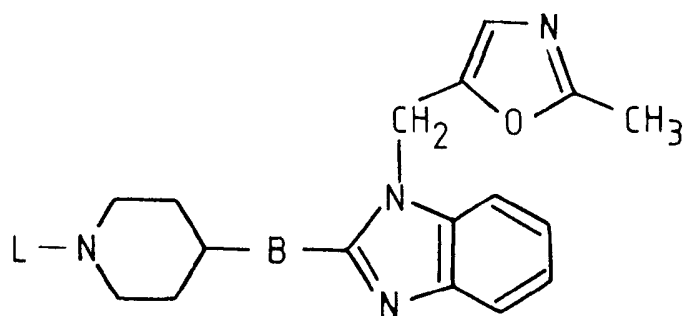
22/2



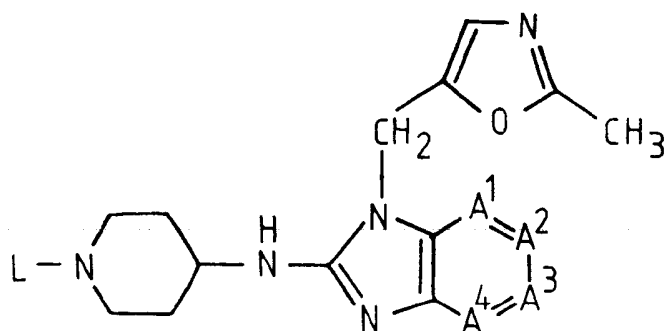
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



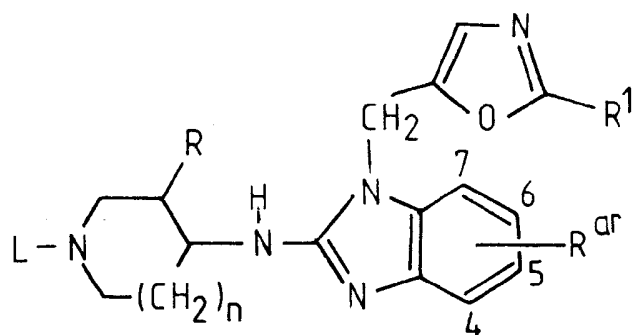
(I-e)



(I-1)

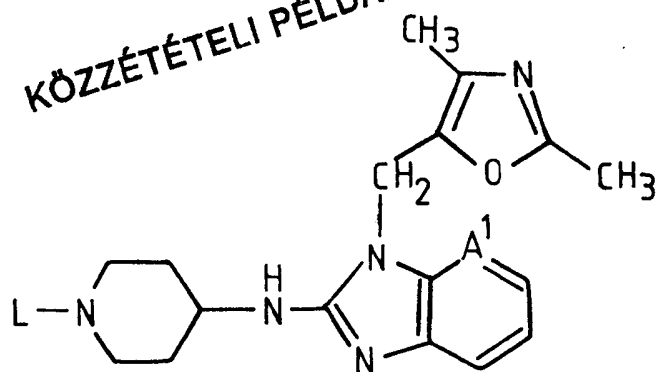


(I-2)

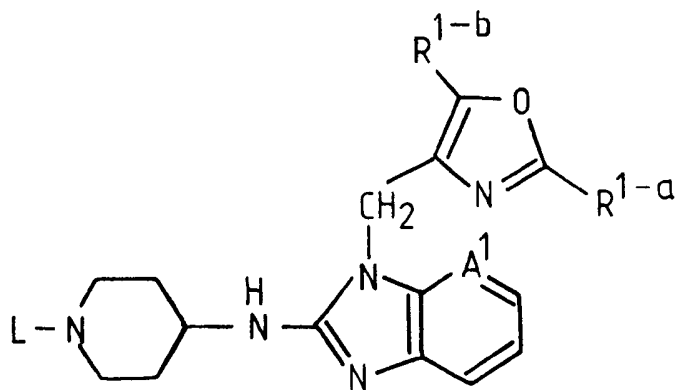


(I-3)

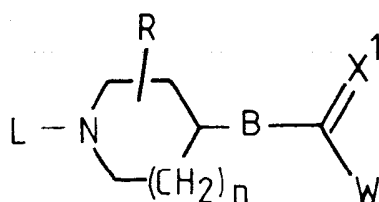
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



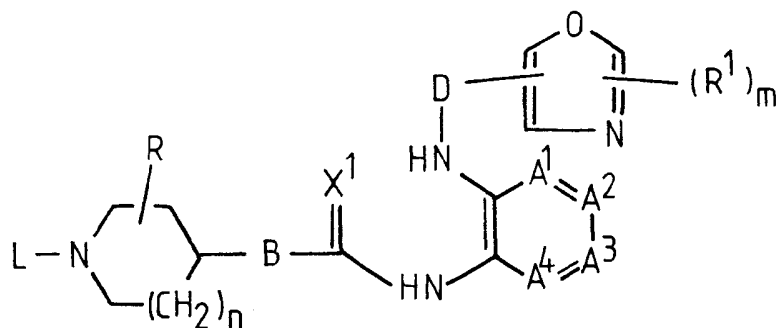
(I - 4)



(I - 5)

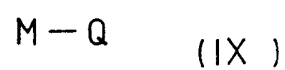
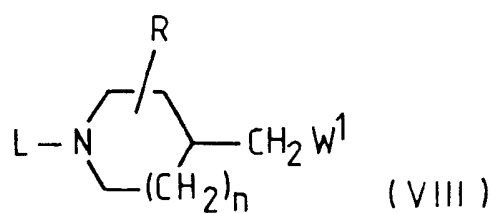
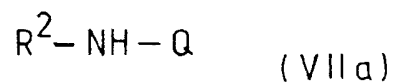
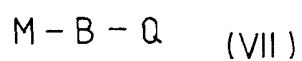
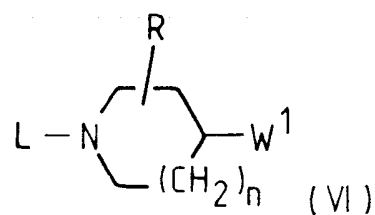
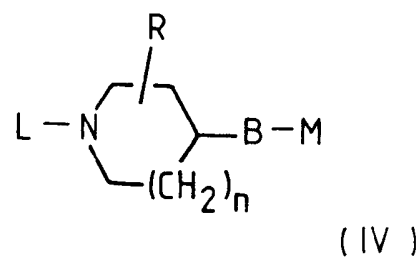
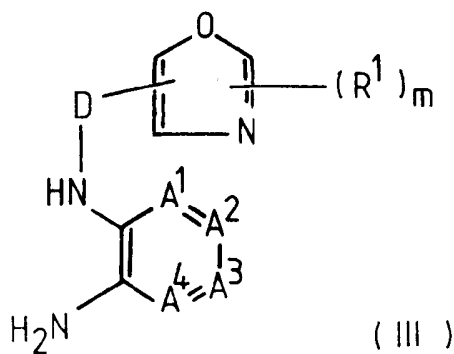
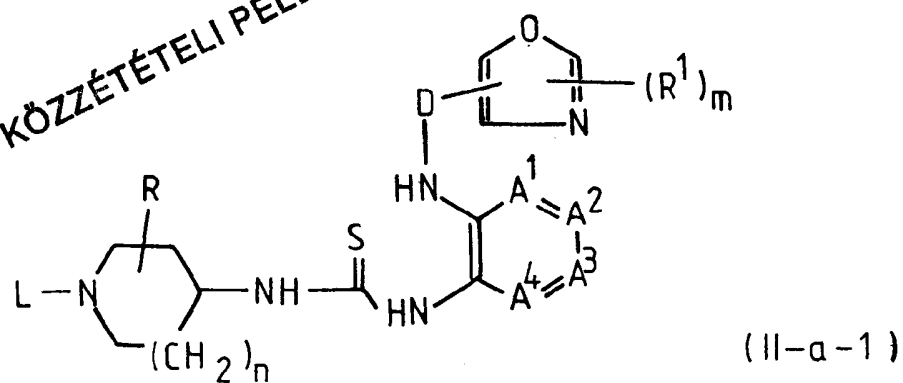


(II)

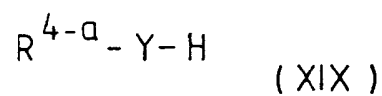
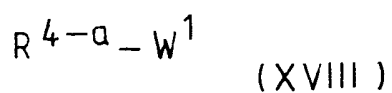
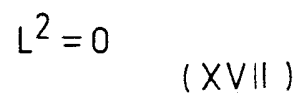
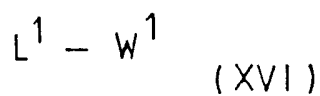
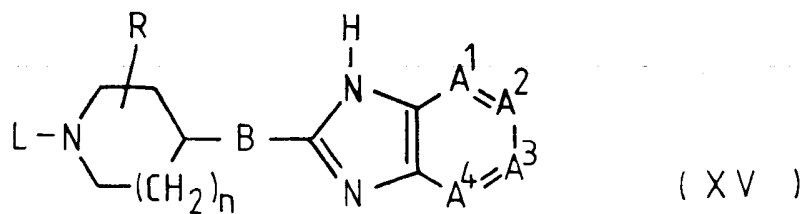
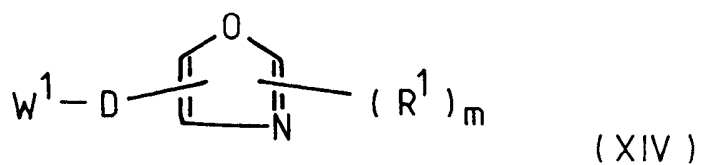
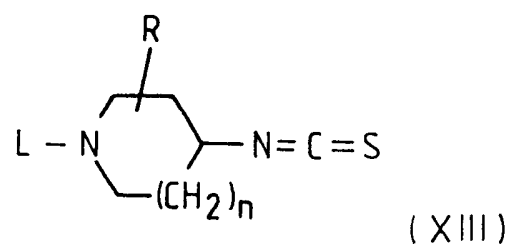
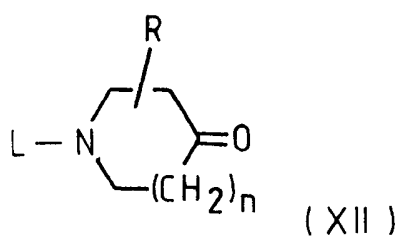
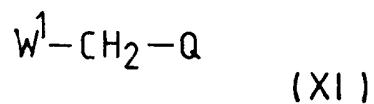
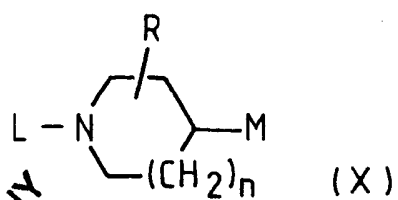


(II - a)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

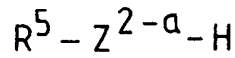


0097193

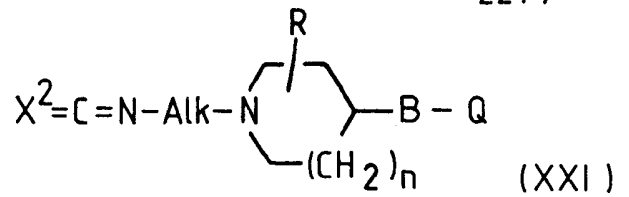
KÖZZÉTÉTEL

20011

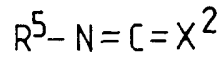
22/7



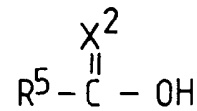
(XX)



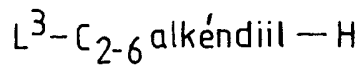
(XXI)



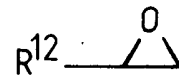
(XXII)



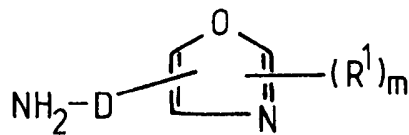
(XXIII)



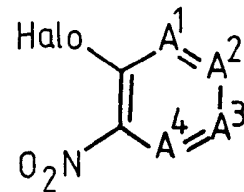
(XXIV)



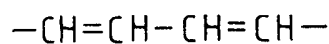
(XXV)



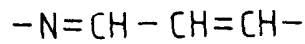
(XXVI)



(XXVII)



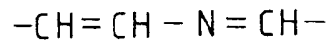
(a-1)



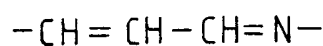
(a-2)



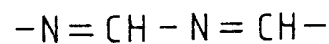
(a-3)



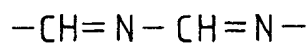
(a-4)



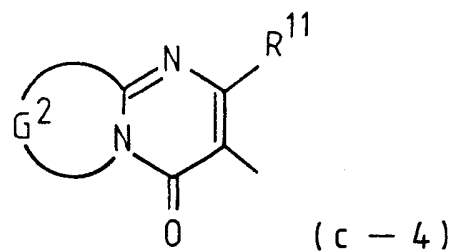
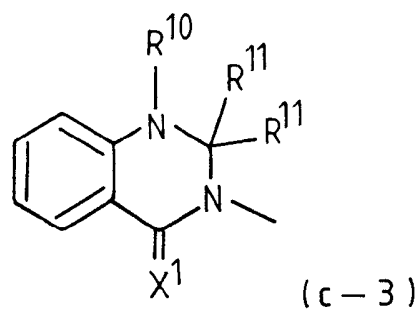
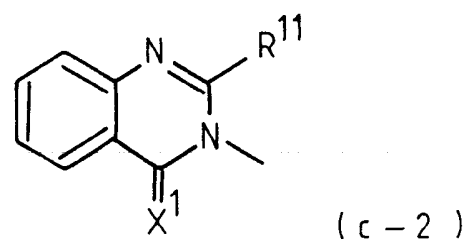
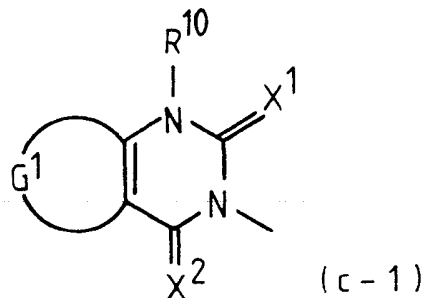
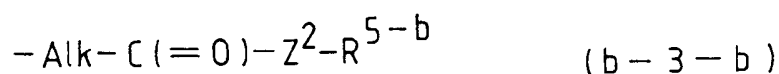
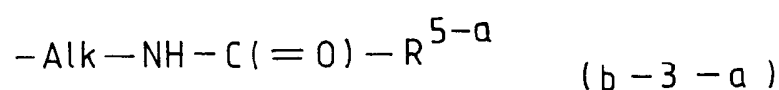
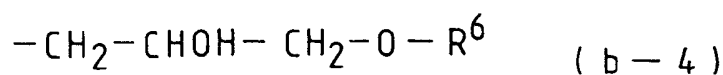
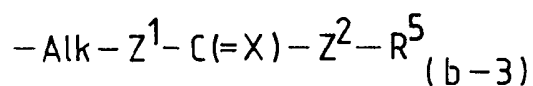
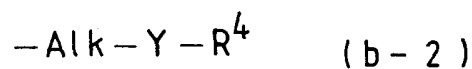
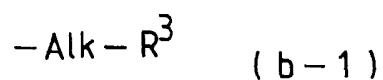
(a-5)



(a-6)

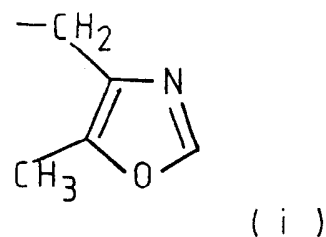
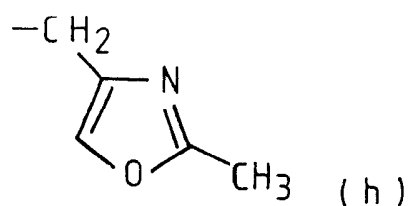
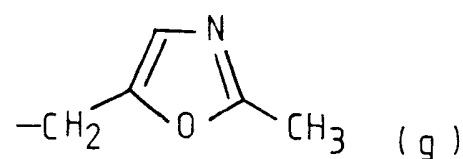
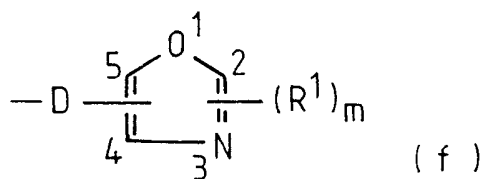
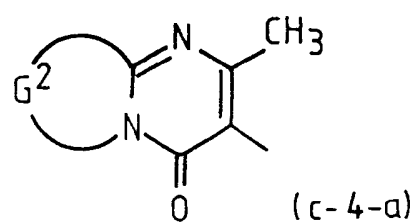
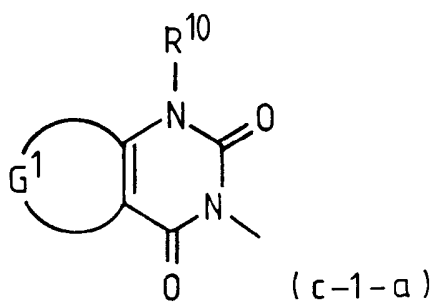
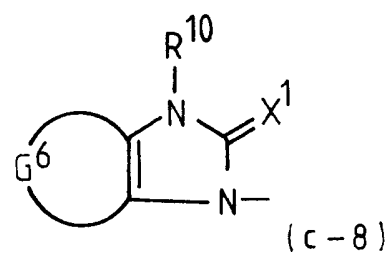
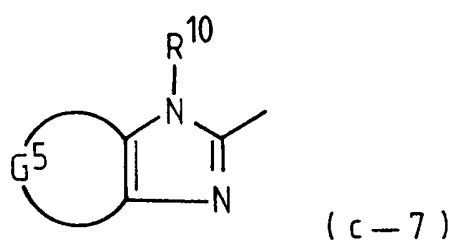
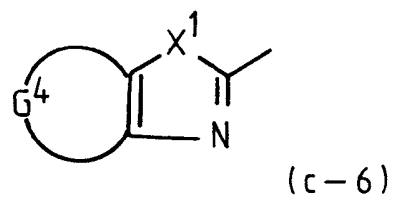
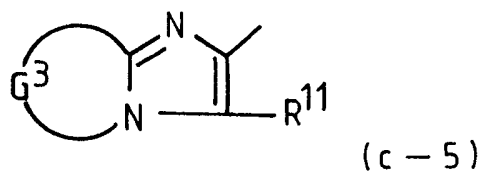


(a-7)

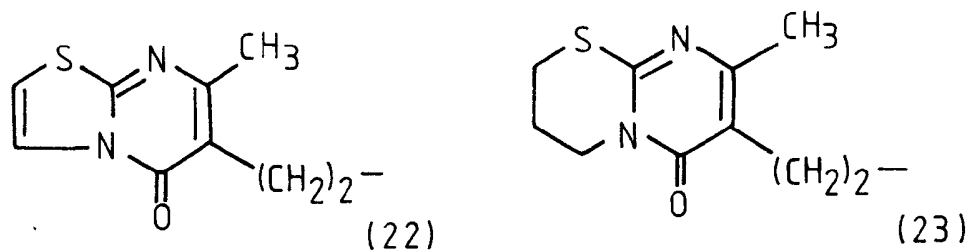
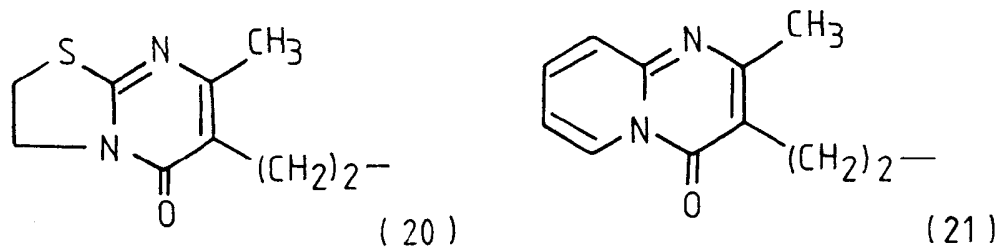
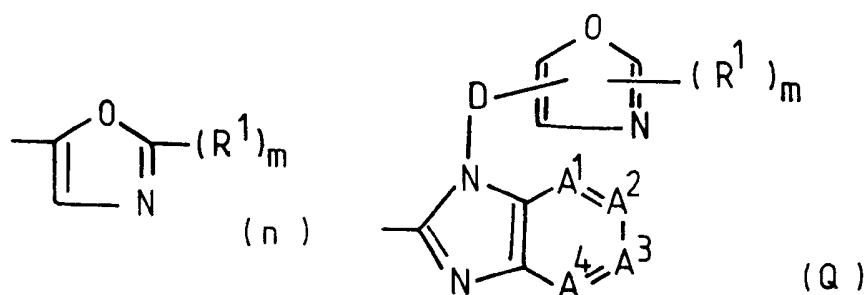
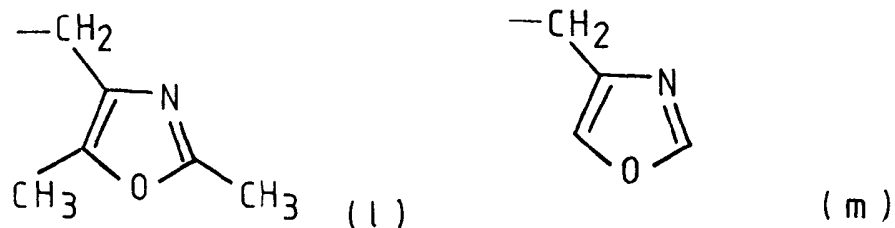
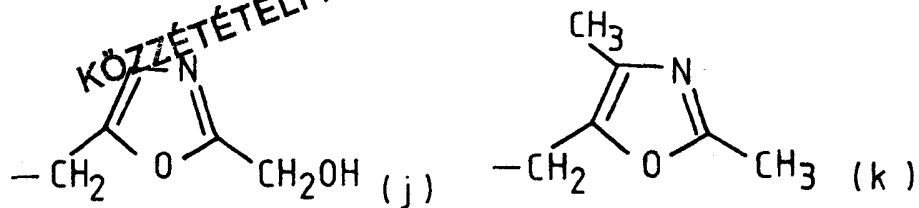


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

22/9

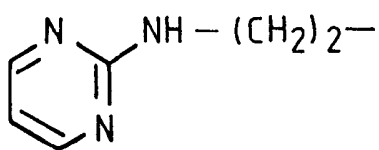


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

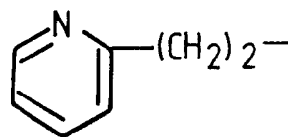


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

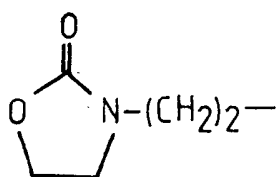
22/11



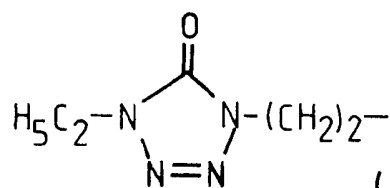
(24)



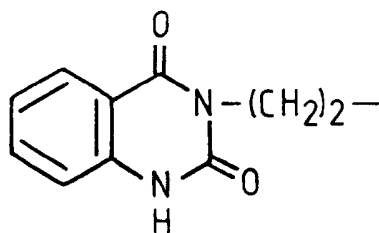
(25)



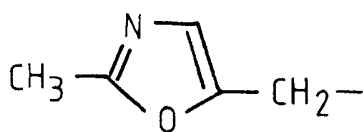
(26)



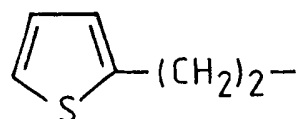
(27)



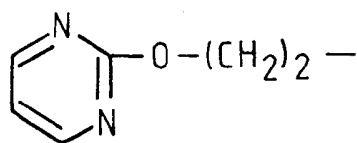
(28)



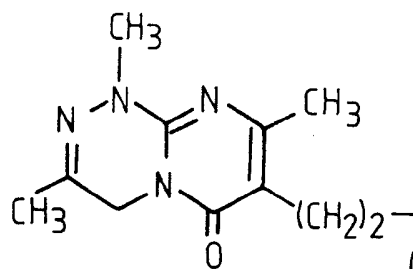
(29)



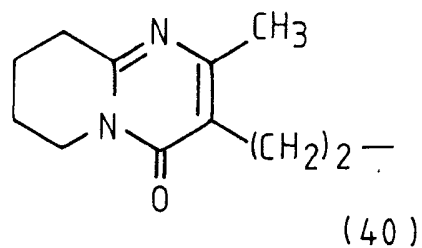
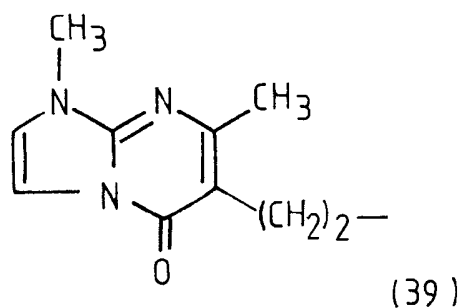
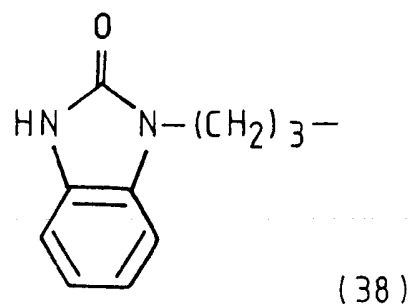
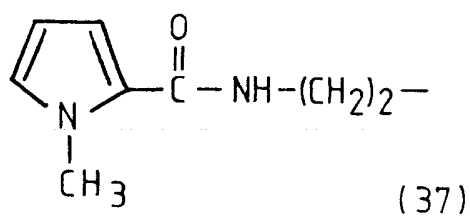
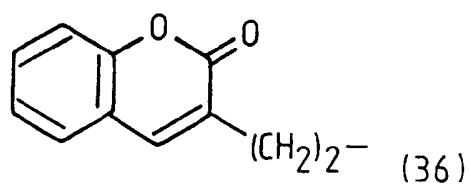
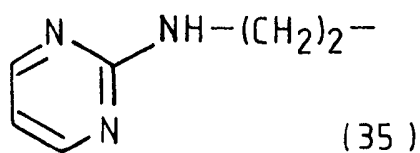
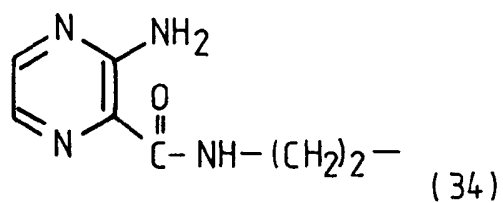
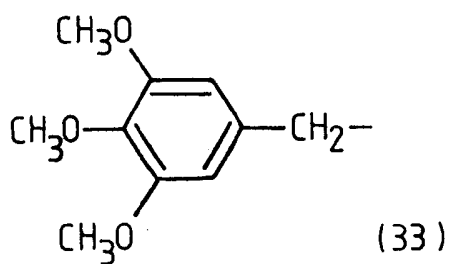
(30)



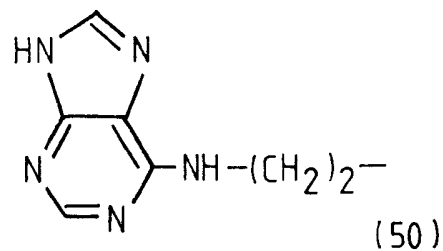
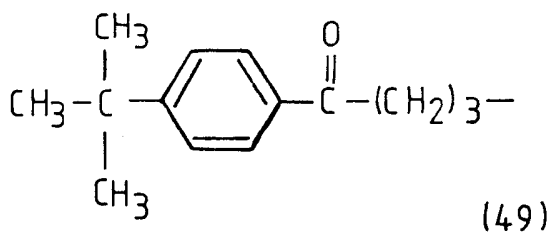
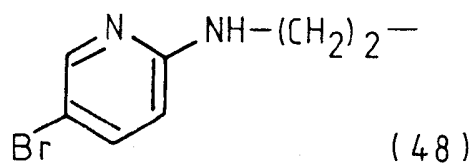
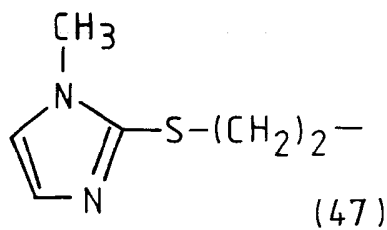
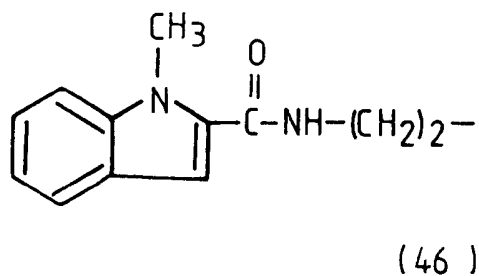
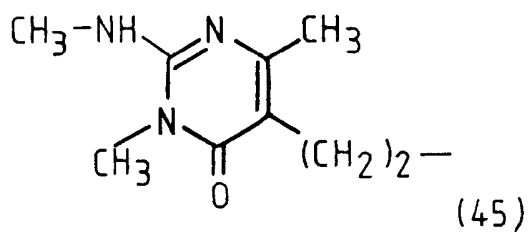
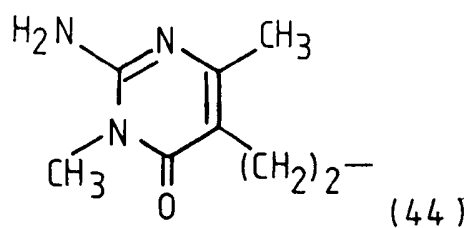
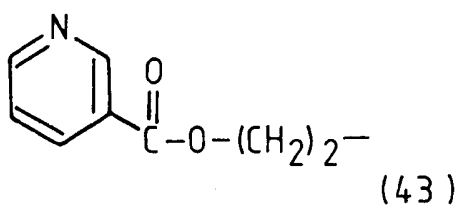
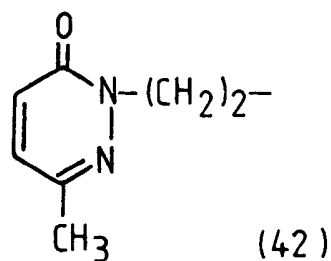
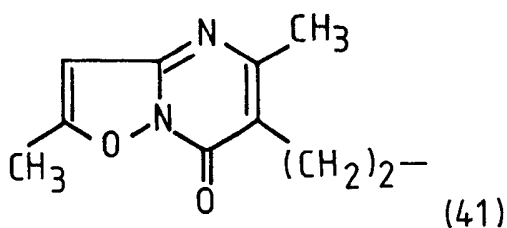
(31)



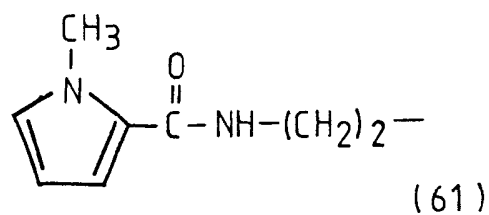
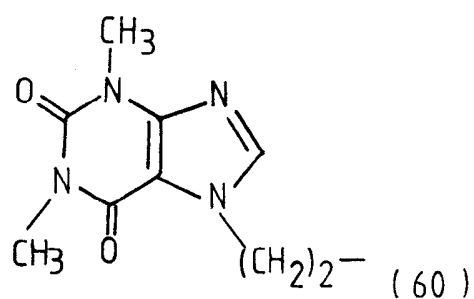
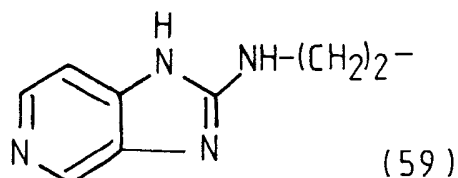
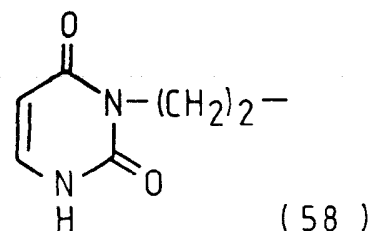
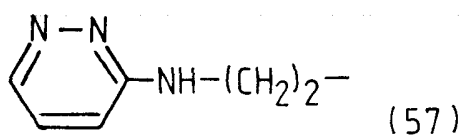
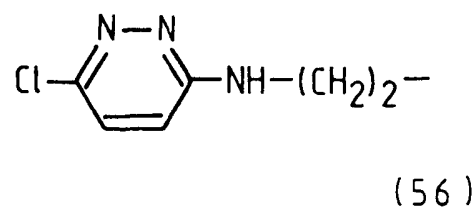
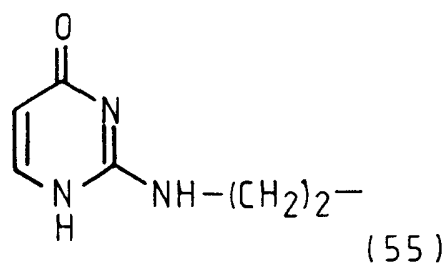
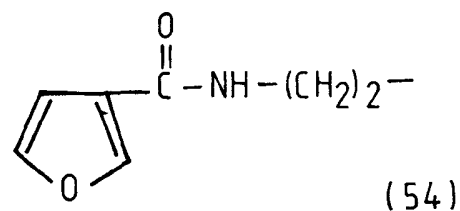
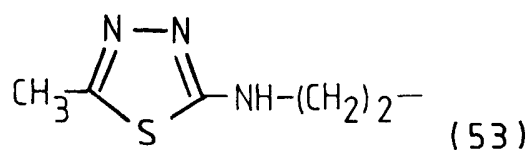
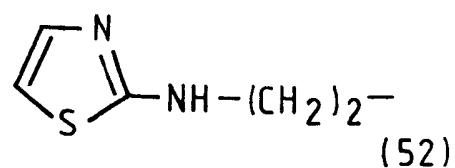
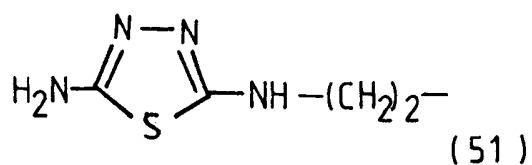
(32)



22/13



E 672600



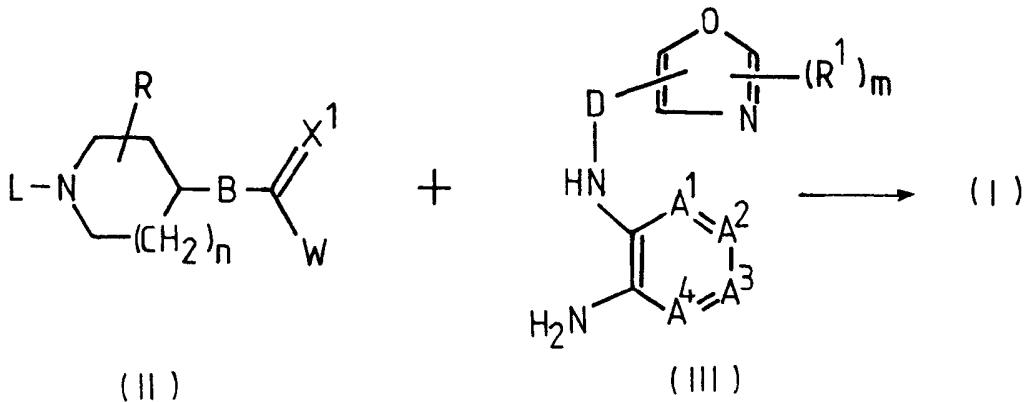
097193

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

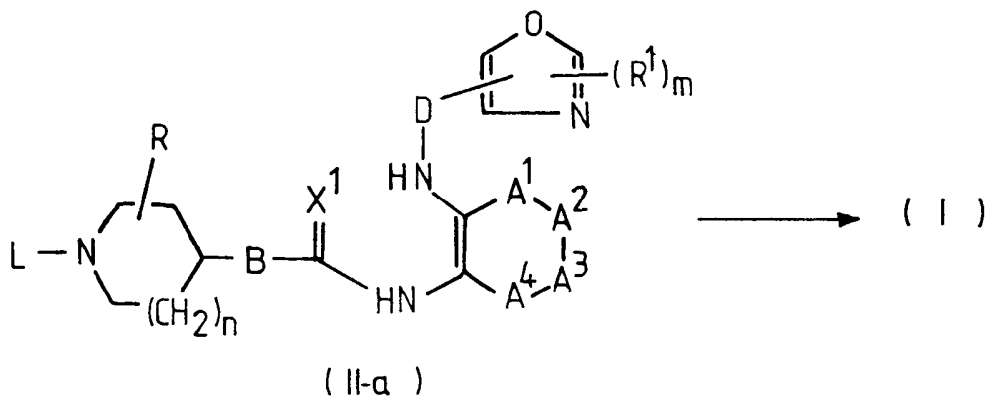
28811

22/15

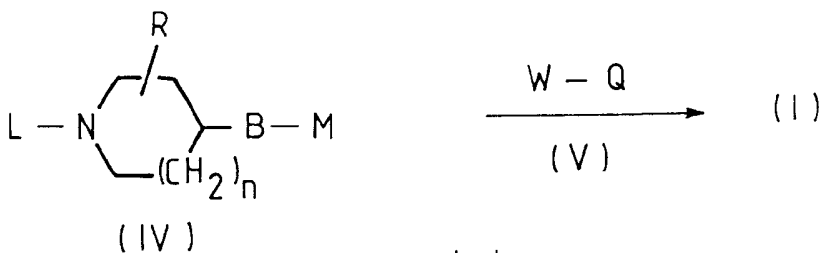
A, reakcióvázlat



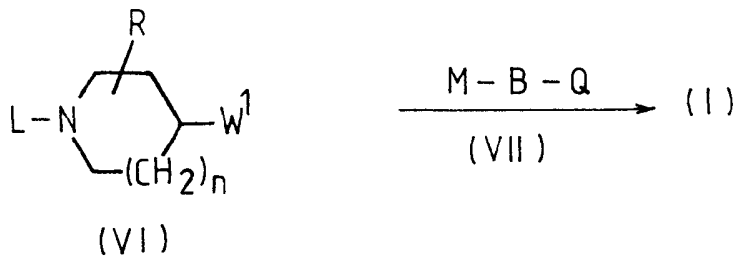
B, reakcióvázlat



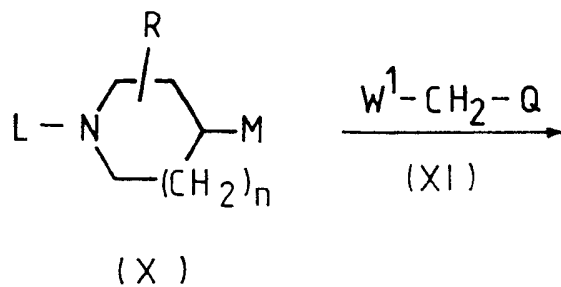
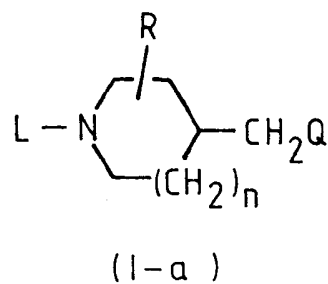
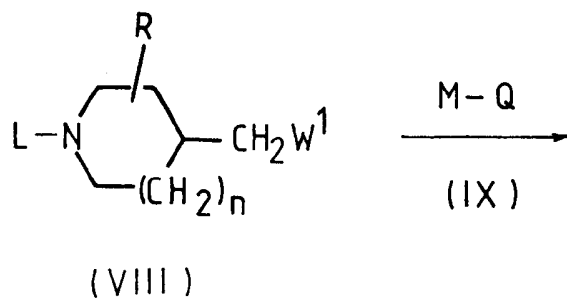
C, reakcióvázlat



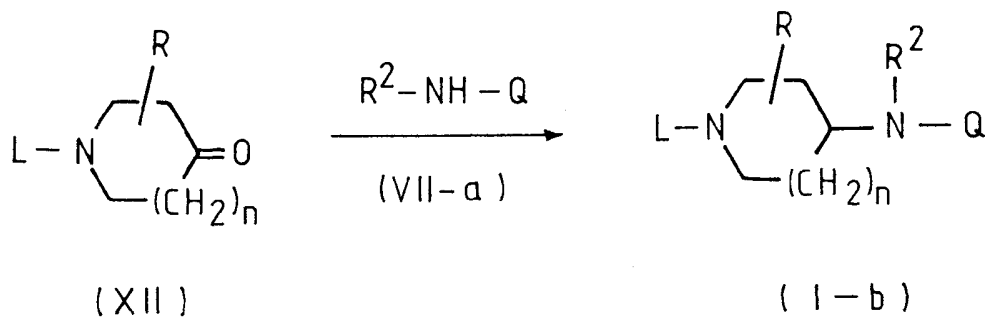
D, reakcióvázlat



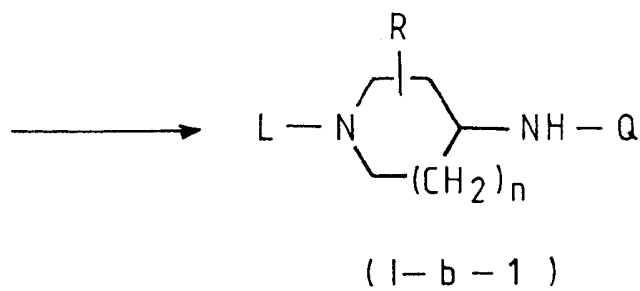
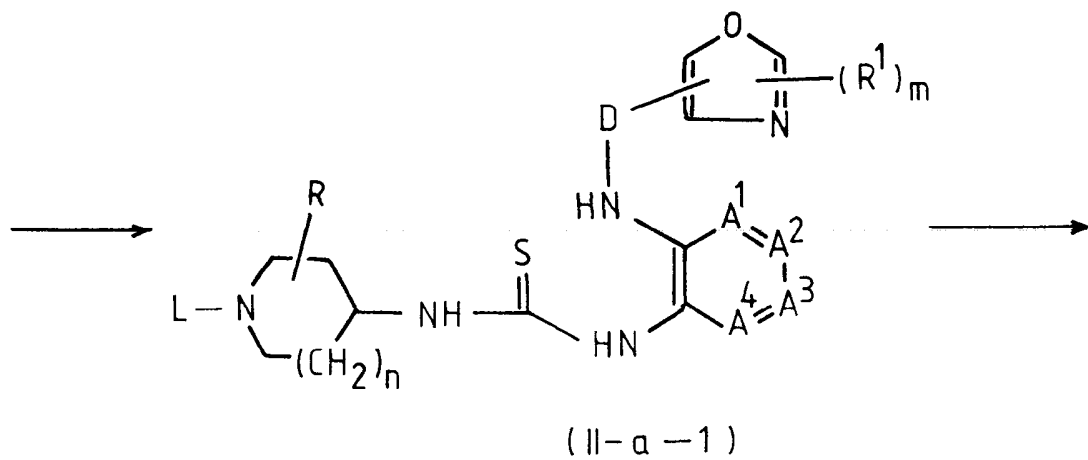
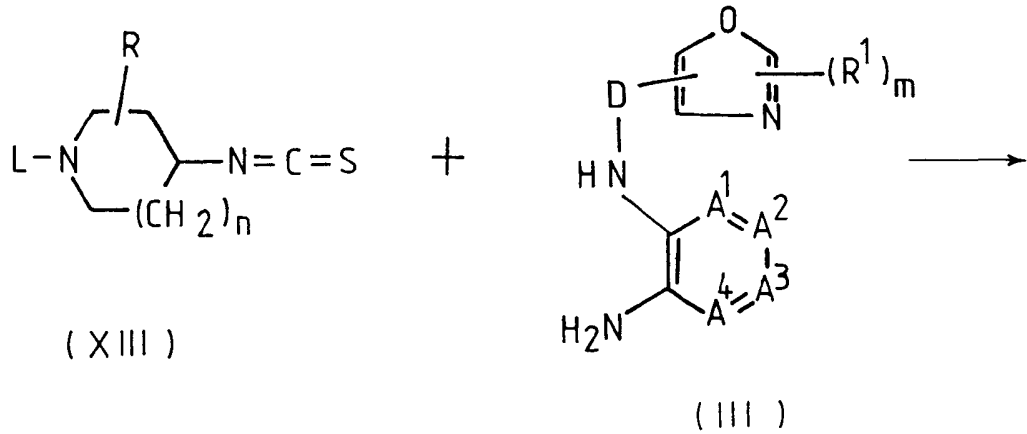
E_j reakcióvázlat



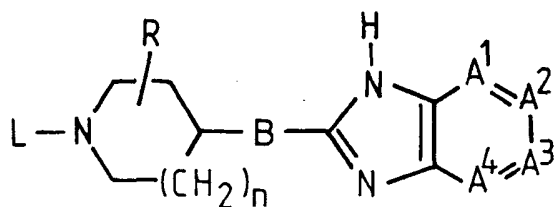
F_j reakcióvázlat



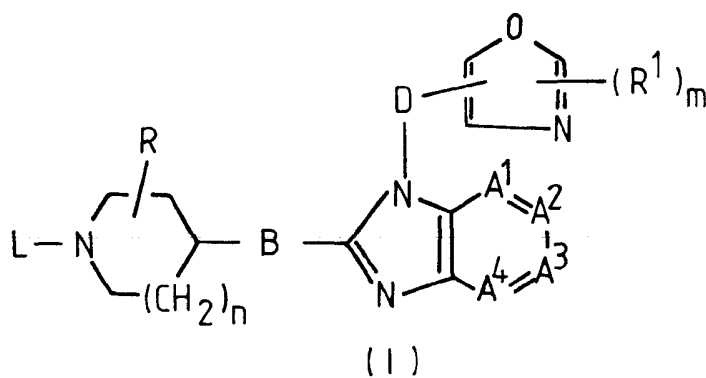
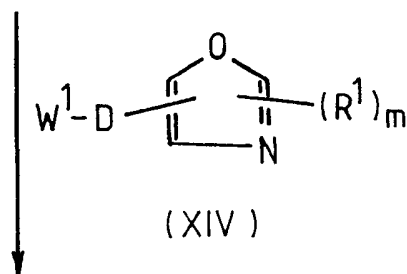
G, reakcióvázlat



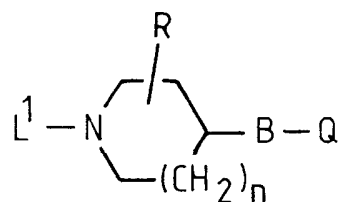
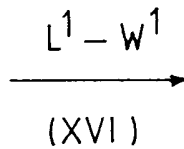
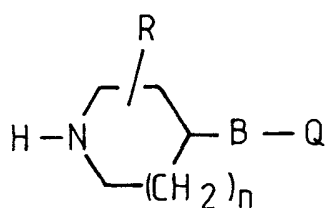
H₁ reakcióvázlat



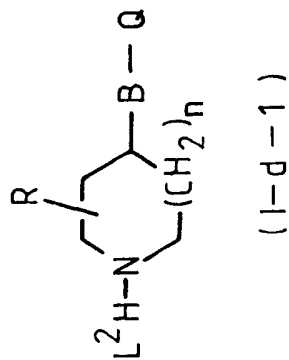
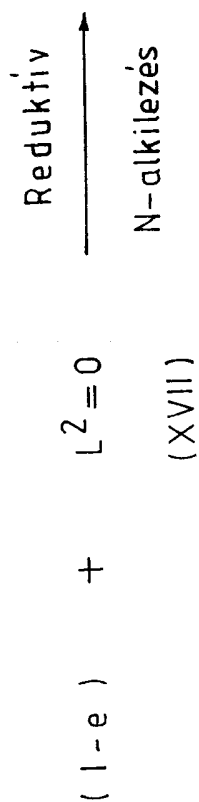
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



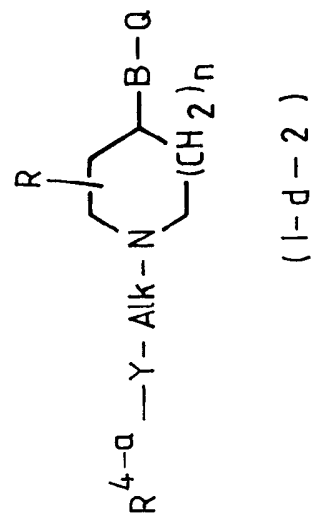
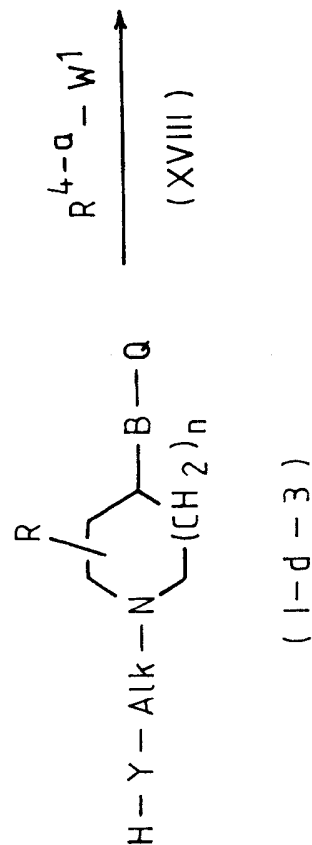
I₂ reakcióvázlat



J, reakcióvázlat



K, reakcióvázlat



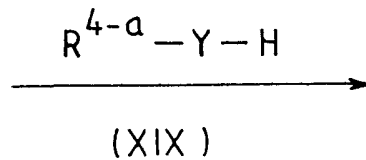
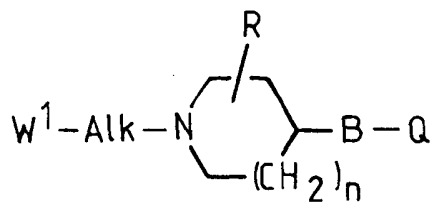
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

22/19

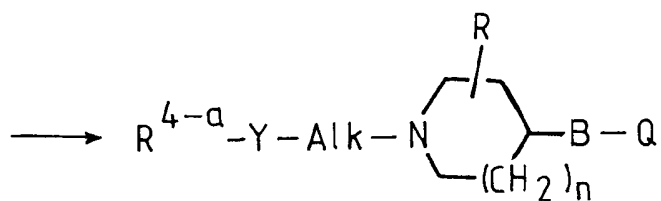
288 11

L_j reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

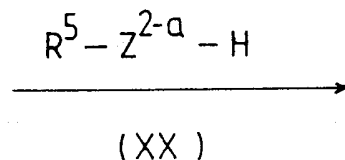
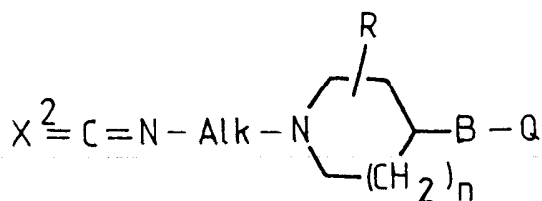


(1-d-4)

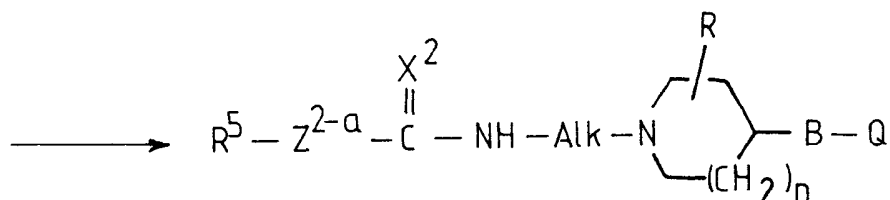


(1-d-2)

M_j reakcióvázlat

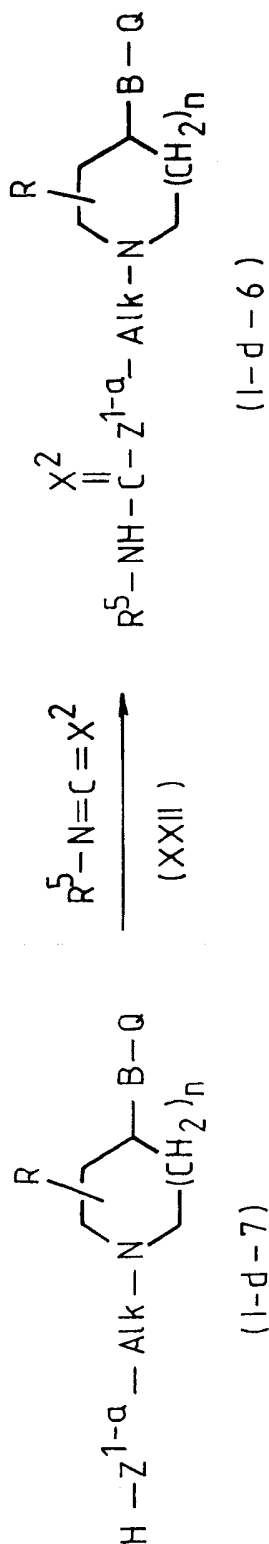


(XXI)

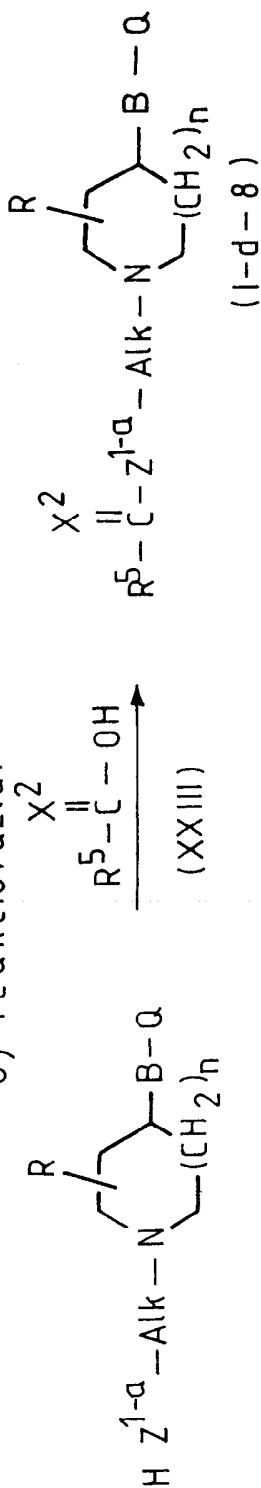


(1-d-5)

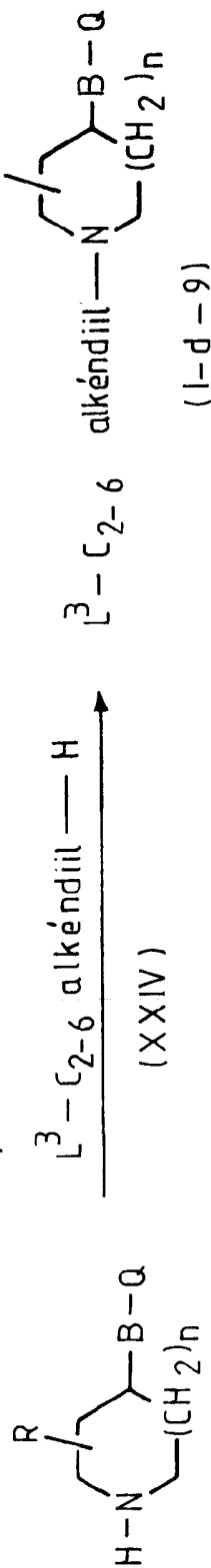
N_j reakcióvázlat

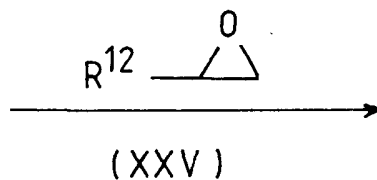


O_j reakcióvázlat

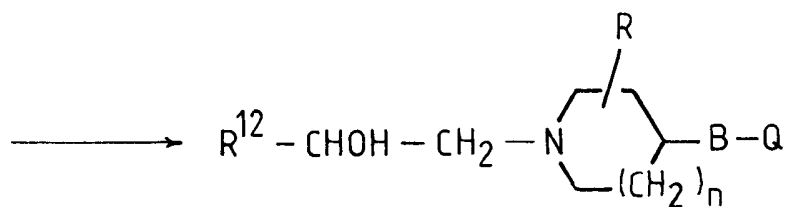


P_j reakcióvázlat



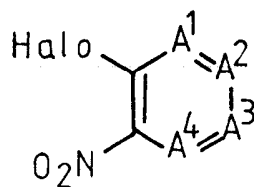


(1-e)



(1- d -10)

S₁ reakcióvázlat



(XXVII)

