

A LÉGZŐRENDSZERRE HATÓ SZINCICIÁLIS VÍRUS REPLIKÁCIÓJÁT GÁTLÓ VEGYÜLETEK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek, valamint pro-drugjaik, N-oxidjaik, addíciós sóik, kvaterner aminszármazékaik, fém-komplexeik és sztereoizomer alakjaik alkalmazása. Az (I) általános képletben $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ képletű csoport, amelyben minden egyes hidrogénatom adott esetben szubsztituált lehet; Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) vagy (b-8) általános képletű csoport; G közvetlen kötést vagy 1-10 szénatomos alkándiilcsoportot jelent; R^1 jelentése adott esetben szubsztituált monociklusos heterociklus. A találmány szerinti vegyületek vírushatások, különösen a légúti szinciciális (RSV) vírus leküzdésére alkalmazható. Az (I) általános képletű vegyületek egy része új származék.

Jellemző képlet: (I), (b-1), (b-2), (b-3), (b-4),
(b-5), (b-6), (b-7), (b-8)

U.
C.



P0201723

A LÉGZŐRENDSZERRE HATÓ SZINCICIÁLIS VÍRUS REPLIKÁCIÓJÁT GÁTLÓ VEGYÜLETEK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány olyan benzimidazol- és imidazopiridinszármazékokra vonatkozik, amelyek vírusellenes (antivirális) hatásúak, közelebbről gátló hatást fejtenek ki a légzőrendszeri szinciciális vírus replikációjára. A találmány továbbá ezeknek a származékoknak az előállítására és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint ezek gyógyszerként való alkalmazására is kiterjed.

Az emberi, légzőrendszeri szinciciális vírus (röviden: RSV) nagy RNS vírus, a Paramyxoviridae család tagja, amely a szarvasmarha RSV vírussal együtt a pneumovirinae alcsaládba tartozik. Az emberi RSV a légzőszervi megbetegedések egész spektrumáért, bármilyen korú embereken világszerte felelős. Fő oka az alsóbb légzőszervi megbetegedéseknek a csecsemő- és gyermekkorban. A csecsemőknek több, mint a fele első életévében átesik az RSV betegségen és majdnem mindegyik csecsemő átesik a betegségen az első két életévében. Fiatal gyermekeken a fertőzés tüdőkárosodást okozhat, amely éveken át fennáll, és későbbi életkorban krónikus tüdőmegbetegedést idézhet elő (krónikus zihálás, asztma). Idősebb gyermekek és felnőttek az RSV fertőzés következtében gyakran általános náthában szenvednek. Idős korban az érzékenység ismét növekedik, és az RSV-nek része van számos tüdőgyulladás kitörésében, ami jelentős mortalitással jár.

Egy adott alcsoportba tartozó vírussal való fertőzés nem véd egy következő, azonos alcsoportba tartozó RSV-izolátummal való fertőzés ellen a következő téli időszakban. Ennek következtében az RSV-től szenvedett ismételt fertőzés általános, annak ellenére, hogy mindössze két altípus, az A és B létezik.

Eddig mindössze három hatóanyagot fogadtal el az RSV elleni alkal-



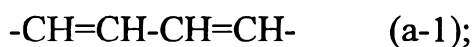
mazásra. A ribavirinnel, amely egy nukleozid-analóg, aeroszól kezelés lehetséges kórházban lévő gyermekek súlyos RSV fertőzése ellen. A rivavirin alkalmazását korlátozza az aeroszolos úton végzett adagolás, a toxicitás (teratogén hatás veszélye), a kezelés költségei és igen változó hatékonysága. A másik két gyógyszerhatóanyagot, a RespiGam®-t és palivizumab-ot – amelyek poliklón, illetve monoklón antitest-immunstimulánsok – megelőző célú alkalmazásra szánják.

További kísérletek biztonságos és hatékony RSV vakcina kidolgozására mindeddig kudarcot vallottak. Az inaktivált vakcinák nem védtek a betegség ellen, és ténylegesen egyes esetekben a betegséget a következő fertőzéssel tovább súlyosbították. A rövidített korú vakcinákat korlátozott sikerrel vizsgálták. Így nyilvánvalóan fennáll az igény hatásos, nemtoxikus és könnyen adagolható hatóanyag iránt RSV replikáció ellen.

Az EP A 0 005 318, EP A 0 099 139, EP A 0 145 037, EP A 0 144 101, EP A 0 151 826, EP A 0 151 824, EP A 0 232 937, EP A 0 295 742, EP 0 297 661, EP 0 307 014 és WO 92/01697 számú szabadalmi dokumentumok benzimidazollal és imidazopiridinnel szubsztituált piperidin- és piperazinszármazékokat írnak le, amelyeknek antihisztamin, antiallergiás vagy szerotonin-antagonista hatásuk van.

A találmány egy vegyület (vegyületek) alkalmazására vonatkozik vírush fertőzések kezelésére alkalmas gyógyszer gyártásában, ahol a vegyület az (I) általános képletű anyag, vagy annak gyógyszer-előanyaga (prekurzora), N-oxidja, addíciós sója, kvaterner származéka, fémkomplexe vagy sztereoizomer alakja, és ahol

$-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - jelentése kétértékű csoport, amelynek képlete





-CH=CH-N=CH- (a-4); vagy

-CH=CH-CH=N- (a-5),

ahol az (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) és (a-5) képletű csoport adott esetben halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, amino(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy -C(=Z)-aril csoporttal szubsztituálva lehet, ahol =Z jelentése =O, =CH-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, =CH₂, =CH-(1-6 szénatomos alkil), =N-OH vagy =N-O-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) vagy (b-8) általános képletű csoport, ahol

Alk jelentése 1-6 szénatomos alkándiilcsoport,

Y¹ jelentése -NR² vagy -CH(NR²R⁴)- képletű kétértékű csoport,

X¹ jelentése NR⁴, S, S(=O), S(=O)₂, O, CH₂, C(=O), C(=CH₂), CH(OH), CH(CH₃), CH(OCH₃), CH(SCH₃), CH(NR^{5a}R^{5b}), CH₂-NR⁴ vagy NR⁴-CH₂ csoport,

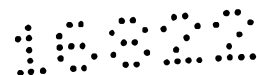
X² jelentése közvetlen kötés, CH₂, C(=O), NR⁴, (1-4 szénatomos alkil)-NR⁴, NR⁴-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

t értéke 2, 3, 4 vagy 5,

u értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

v értéke 2 vagy 3; és

valamennyi hidrogénatom az Alk csoportban és a karbociklusokban, valamint a (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) és (b-8) általános képletű csoportokban definiált heterociklusokban adott esetben R³ csoporttal helyettesítve lehet, azzal a megkötéssel, hogy ha R³ hidroxilcsoportot vagy 1-6 szénatomos alkiloxicsoprotot jelent, akkor R³ nem helyette-



sítheti a nitrogénatomhoz képest α -helyzetben kapcsolódó hidrogénatomot;

G jelentése közvetlen kémiai kötés vagy 1-10 szénatomos alkáncsoport;

R¹ jelentése monociklusos heterociklusként piperidinil-, piperazinil-, piridinil-, pirazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirrolil-, furanil-, tetrahydrofuranil-, tienil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, pirazolil-, izoxazolil-, oxadiazolil- vagy izotiazolilcsoport, és mindegyik heterociklusos adott esetben egy – vagy ahol lehetséges több, 2, 3 vagy 4 helyzetben kapcsolódó szubsztituensként – halogénnel, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}, aril-SO₂-NR^{5c}, (1-6 szénatomos alkiloxi)-karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal szubsztituálva lehet; mindegyik **n** értéke függetlenül 1, 2, 3 vagy 4;

R² jelentése hidrogénatom, formil-, 1-6 szénatomos alkilkarbonil-, Hetkarbonil-, pirrolidinil-, piperidinil-, homopiperidinilcsoport, N(R⁶)₂ csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy N(R⁶)₂ csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben második, harmadik vagy negyedik szubsztituensként amino-, hidroxil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-,



2-5 szénatomos alkándiil-, piperidinil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-amino-, aril- vagy ariloxicsoportot hordoz;

R³ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, aril(1-6 szénatomos alkil)- vagy aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} és R^{5d} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^{5a} és R^{5b}, vagy R^{5c} és R^{5d} együttvéve $-(CH_2)_s$ - képletű, kétértékű csoportot is alkothatnak, amelyben s értéke 4 vagy 5;

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkilkarbonil- vagy (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport;

aril jelentése fenilcsoport, vagy egy vagy több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)- vagy 1-6 szénatomos alkiloxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport; és

Het jelentése piridil-, pirimidinil-, pirazinil- vagy piridazinilcsoport.

A találmány továbbá eljárásra is vonatkozik vírusfertőzésekkel, különösen RSV fertőzéssel sújtott vagy vírusfertőzésekre hajlamos melegvérű állatok kezelésére. Ez az eljárás abban áll, hogy egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak prodrug formáját (prekurzor vegyületét), N-oxid-alakját, gyógyászati szempontból elfogadható sav- vagy bázis addíciós sóját, kvaterner aminvegyületét, fémkomplexét vagy sztereoizomer formáját terápiásan hatásos mennyiségben gyógyászati szempontból elfogadható vivő-



anyaggal kombinálva adagoljuk.

A találmány egy további kiviteli formáját képviselik az (I') általános képletű vegyületek, prodrugjaik, N-oxidjaik, addíciós sóik, kvaterner amin-származékaik, fémkomplexeik és sztereoizomer alakjaik, ahol

$-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - jelentése

- CH=CH-CH=CH- (a-1);
- N=CH-CH=CH- (a-2);
- CH=N-CH=CH- (a-3);
- CH=CH-N=CH- (a-4); vagy
- CH=CH-CH=N- (a-5),

ahol az (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) és (a-5) képletű csoportok bármelyik hidrogénatomja adott esetben halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, amino(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-C(=Z)-\text{aril}-C(=Z)-\text{aril}$ képletű csoporttal helyettesítve lehet, ahol $=Z$ jelentése $=O$, $=CH-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $=CH_2$, $=CH-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $=N-OH$ vagy $=N-O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport;

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) vagy (b-8) általános képletű csoport, ahol

Alk jelentése 1-6 szénatomos alkándiilcsoport,

Y¹ jelentése $-NR^2$ vagy $-CH(NR^2R^4)$ - képletű kétértékű csoport,

X¹ jelentése NR^4 , S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, O , CH_2 , $C(=O)$, $C(=CH_2)$, $CH(OH)$, $CH(CH_3)$, $CH(OCH_3)$, $CH(SCH_3)$, $CH(NR^{5a}R^{5b})$, CH_2-NR^4 vagy NR^4-CH_2 csoport,

X² jelentése közvetlen kötés, CH_2 , $C(=O)$, NR^4 , (1-4 szénatomos alkil)- NR^4 , $NR^4-(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport,

t értéke 2, 3, 4 vagy 5,

u értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

v értéke 2 vagy 3; és

valamennyi hidrogénatom az Alk csoportban és a karbociklusokban, valamint a (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) és (b-8) általános képletű csoportokban definiált heterociklusokban adott esetben R^3 csoporttal helyettesítve lehet, azzal a megkötéssel, hogy ha R^3 hidroxilcsoportot vagy 1-6 szénatomos alkiloxicssoportot jelent, akkor R^3 nem helyettesítheti a nitrogénatomhoz képest α -helyzetben kapcsolódó hidrogénatomot;

G jelentése közvetlen kémiai kötés vagy 1-10 szénatomos alkándiilcsoport;

R¹ jelentése monociklusos heterociklusként piridil-, pirazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirrolil-, imidazolil- vagy pirazolilcsoport; és mindegyik heterociklus adott esetben egy, vagy ahol lehetséges több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénnel, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}, aril-SO₂-NR^{5c}, (1-6 szénatomos alkiloxi)-karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n- és mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal szubsztituálva lehet;

mindegyik **n** értéke függetlenül 1, 2, 3 vagy 4;



- R²** jelentése hidrogénatom, formil-, pirrolidinil-, piperidinil-, homopiperidinilcsoport, N(R⁶)₂ csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy N(R⁶)₂ csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, és adott esetben második, harmadik vagy negyedik szubsztituensként amino-, hidroxil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkándiil-, piperidinil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-amino-, aril- vagy ariloxicsoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport;
- R³** jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, aril(1-6 szénatomos alkil)- vagy aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-csoport;
- R⁴** jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} és R^{5d}** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy
- R^{5a} és R^{5b}, vagy R^{5c} és R^{5d}** együttvéve -(CH₂)_s- képletű, kétértékű csoportot is alkothatnak, amelyben s értéke 4 vagy 5;
- R⁶** jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, hidroxi(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkilkarbonil- vagy (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport;
- aril** jelentése fenilcsoport, vagy egy vagy több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxi(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)- vagy 1-6 szénatomos alkiloxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
- azzal a megkötéssel, hogy ha G jelentése metiléncsoport, és R¹ jelentése 2-piridil-, 3-piridil-, 6-metil-2-piridil-, 2-pirazinil- vagy 5-metilimi-

dazol-4-il-csoport, és $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport, akkor Q jelentése az (a), (b), (c), (d), (e) és (f) általános képletű csoportoktól eltérő.

A találmánynak egy további megvalósítási formáját képviseli az alábbi vegyületek csoportja:

- 2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-5-klór-7-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-tetrahidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2,5-dimetil-4-oxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-monohidrát;
- 4-[(3-{[5-(metoximetil)-2-furanil]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil]-1-piperidinetánamin;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(5-metil-3-izoxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-monohidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-monohidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-monohidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-3-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amin;
- 4-[(3-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil]-1-piperazinetánamin;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-(4-tiazolilmetil)-1H-benzimidazol-2-amin;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid;
- 5-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-



-oxazolmetanol-tetrahidroklorid-dihidrát;
 N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(3-metil-5-izoxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-monohidrát;
 4-[(1-{[2-(dimetil-amino)-4-tiazolil]metil}-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1-piperidinetánamin-tetrahidroklorid-monohidrát-2-propanolát (1 : 1);
 etil-5-[(2-{[1-(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino}etil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-metil-4-oxazolkarboxilát;
 4-[(1-[(2-metil-4-tiazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1-piperidinetánamin;
 N-[1-(2-aminoetil-4-piperidinil)-1-[(2-metil-3-furanil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
 etil-4-[(3-[(3-hidroxi-6-metil-2-piridinil)metil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino-1-piridinkarboxilát;
 1,1-dimetiletil-4-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-metil-2-piridinilmetil]-1H-benzimidazol-2-il]amino-1-piperidinkarboxilát;
 etil-4-{[(1-[(3-amino-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-il]amino}-1-piperidinkarboxilát; és
 N-[1-(6-metil-2-piridinil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-(3-piridinilkarbonil)-4-piperidinamin,
 valamint a fenti vegyületek prodrugjai (prekursorai), N-oxidjai, addíciós sói, kvaterner aminszármazékai, fémkomplexei, és azok sztereoizomer formái.

A vegyületek fenti csoportját a továbbiakban (I'') általános képletű vegyületeknek nevezzük.

Leírásunkban a „prodrug” megnevezés farmakológiai szempontból elfogadható származékokat, például észtereket és amidokat jelent úgy, hogy az ezekből képződő biotranszformációs termék az (I) általános képlettel definiált gyógyszerhatóanyag. Leírásunkba hivatkozásként foglaljuk az alábbi

kézikönyvet: Goodman és Gilman: „A terápiás hatású anyagok farmakológiai alapja”, 8. kiadás, „A gyógyszerhatóanyagok biológiai transzformációja”, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, 13-15. old. Ez a közlemény általában írja le a gyógyszer-előanyagokat.

Leírásunkban az 1-3 szénatomos alkilcsoport, mint önálló csoport vagy mint egy másik csoportnak a része, egyenes vagy elágazó láncú, telített, 1-3 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelent, amilyen például a metil-, etil-, propil-, 1-metiletilcsoport. Az 1-4 szénatomos alkilcsoport, mint önálló csoport, vagy mint egy csoportnak egyik része, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos telített szénhidrogéncsoportot jelent, ilyenek például a fentebb 1-3 szénatomos alkilcsoportként definiált csoportok, valamint a butilcsoport. A 2-4 szénatomos alkilcsoport, mint önálló csoport vagy mint egy csoportnak a része, egyenes vagy elágazó láncú, telített 2-4 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelent, ezek közé tartozik például az etil-, propil-, izopropil- és butilcsoport. Az 1-6 szénatomos alkilcsoport, mint önálló csoport, vagy mint egy csoportnak a része, egyenes vagy elágazó, 1-6 szénatomos telített szénhidrogéncsoportot jelent, ezek közé tartoznak például az 1-4 szénatomos alkilcsoportként definiált maradékok, valamint a pentil-, hexil- és 2-metilbutil-csoport. Az 1-9 szénatomos alkilcsoport, mint önálló csoport, vagy mint egy csoportnak a része, egyenes vagy elágazó láncú telített, 1-9 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelent, amilyenek például az 1-6 szénatomos alkilcsoportként definiált csoportok, valamint a heptil-, oktil-, nonil-, 2-metilhexil- és 2-metilheptil-csoport. Az 1-10 szénatomos alkilcsoport, mint egy csoportnak a része vagy mint önálló csoport, egyenes vagy elágazó láncú, telített, 1-10 szénatomos csoportot jelent, ilyenek az 1-9 szénatomos alkilcsoportként definiált csoportok, valamint a decil-, 2-metilnonil- és ezekhez hasonló csoportok. A 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport általában ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcso-



port; a 2-5 szénatomos alkándiilcsoport kétértékű, egyenes vagy elágazó láncú, telített, 2-5 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelent, ezek közé tartozik például az 1,2-etándiil-, 1,3-propándiil-, 1,4-butándiil-, 1,2-propándiil-, 2,3-butándiil-, 1,5-pentándiilcsoport; 2-5 szénatomos alkándiilcsoport szubsztituálva az 1-10 szénatomos alkilcsoporton – amint ezt definiáltuk R^2 meghatározásában –, ezen értjük az egyik szénatomon szubsztituált származékot, amely így egy spiro-egységet alakít ki; az 1-4 szénatomos alkándiilcsoport kétértékű, egyenes vagy elágazó láncú, telített, 1-4 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelent, ilyenek például a metilén-, 1,2-etándiil-, 1,3-propándiil-, 1,4-butándiilcsoport; az 1-6 szénatomos alkándiilcsoport fogalmán az 1-4 szénatomos alkándiilcsoportot, valamint annak magasabb homológjait értjük, amelyek 5-6 szénatomot tartalmaznak, ezek közé tartozik például az 1,5-pentándiil- és az 1,6-hexándiilcsoport; az 1-10 szénatomos alkándiilcsoport magában foglalja az 1-6 szénatomos alkándiilcsoportokat és annak magasabb homológjait, amelyek például 7-10 szénatomot tartalmaznak, közéjük tartozik például az 1,7-heptándiil-, 1,8-oktándiil-, 1,9-nonándiil- és 1,10-dekándiilcsoport.

Leírásunkban az (=O) jelölés karbonilegységre utal, ha szénatommal kapcsolódik, szulfoxidegységre utal, ha kénatomhoz kötődik, és szulfonilegységre utal, ha két oxigénatom kötődik a kénatomhoz. Az (=N-OH) jelölés szénatomhoz kapcsolódva hidroxilimin-egységet alkot.

A halogén megjelölés általában fluor-, klór-, bróm- és jódatomra vonatkozik. A leírásunkban szereplő, polihalogénezett 1-4 szénatomos alkilcsoport, mint csoport, vagy mint egy csoport része – mono- vagy polihalogénezett (halogénnel poliszubsztituált) 1-6 szénatomos alkilcsoportra vonatkozik, különösen metilcsoportra, amely egy vagy több fluoratomot tartalmaz, amilyen például a difluormetil- vagy trifluormetilcsoport. Amennyiben egynél több halogén kapcsolódik az alkilcsoportához a polihalogénezett 1-4



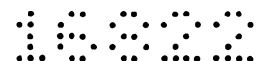
szénatomos alkilcsoportban, akkor ezek a halogének azonosak vagy különbözők lehetnek.

Ha bármilyen változó (például az aril, R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} vagy R^{5b}) egynél több alkalommal jelenik meg bármelyik alkotóelemben, akkor valamennyi meghatározás egymástól független.

Nyilvánvaló, hogy az (I), (I') vagy (I'') általános képletű vegyületek közül egyesek, valamint azok prodrugjai, N-oxidjai, addíciós sói, kvaterner aminszármazékai, fémkomplexei és sztereoizomer formái egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmazhatnak, és így sztereoizomerek alakjában létezhetnek.

A „sztereoizomer formák” leírásunkban az összes lehetséges sztereoizomer formára vonatkoznak, amelyekben az (I), (I') vagy (I'') általános képletű vegyületek, továbbá prodrugjaik, N-oxidjaik, addíciós sóik, kvaterner aminszármazékaik, fémkomplexeik vagy fiziológiailag funkcionális származékaik létezhetnek. Ha más megjegyzést erre vonatkozóan nem teszünk, akkor a vegyületeknek a kémiai elnevezése az összes sztereoizomertől szempontról izomer alakok keverékeire vonatkozik, amely keverékek az alapvető molekulaszervezet összes diasztereomer és enantiomer formájára vonatkoznak, valamint az összes (I), (I') és (I'') általános képletű vegyületek összes egyedi izomer formáira, valamint az egyedi vegyületek prodrugjaira, N-oxidjaira, sóira, szolvátjaira, kvaterner aminszármazékaira és fémkomplexeire vonatkoznak, amelyek lényegében mentesek a többi izomertől, ami annyit jelent, hogy kevesebb, mint 10 %, előnyösen 5 %-nál kevesebb, különösen 2 %-nál kevesebb, és legelőnyösebben 1 %-nál kevesebb más izomert tartalmaznak. Az (I), (I') és (I'') általános képletű vegyületek sztereoizomer formáit nyilvánvalóan úgy tekintjük, hogy a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az alábbiakban a transz és cisz, valamint R és S megjelölések a szakte-



rületen jártas egyén számára jól ismertek.

Egyes (I), (I') vagy (I'') általános képletű vegyületek esetében a pro-drugjaik, N-oxidjaik, sóik, szolvátjaik, kvaterner aminszármazikaik, fém-komplexeik és szintézisük közbeni termékeinek az abszolút sztereokémiai konfigurációját kísérletileg nem határoztuk meg. Ezekben az esetekben az elsőként izolált sztereoizomer formát jelöljük „A” betűvel, és a másodikat „B” betűvel az aktuális sztereokémiai konfigurációra történő további hivatkozás nélkül. Ezzel szemben az említett „A” és „B” sztereoizomer formák egyértelműen jellemezhetők például optikai forgatóképességük alapján, amely esetben az „A” és „B” enantiomer kapcsolata kitűnik. A szakterületen jártas személy képes meghatározni ezeknek a vegyületeknek az abszolút konfigurációját ismert módszerekkel, például a röntgensugár-diffrakció útján. Ha „A” és „B” sztereoizomer keveréket képeznek, akkor ezek a továbbiakban elkülöníthetők és ebben az esetben a megfelelő izolált szabad frakciók közül az első frakciót jelöljük „A1” és „B1” jelekkel, és a második izolált frakciót „A2” és „B2” jelöléssel, az aktuális sztereokémiai konfiguráció hivatkozása nélkül.

Terápiás alkalmazás céljára az (I), (I') vagy (I'') általános képletű vegyületek olyan sói célszerűek, amelyekben az ellenion gyógyászati szempontból elfogadható. Azonban az olyan savak és bázisok sói, amelyek gyógyászati szempontból nem fogadhatóak el, szintén felhasználhatók, például egy gyógyászati szempontból elfogadható vegyület előállításában vagy tisztításában. Az összes só, akár elfogadható, akár nem fogadható el, gyógyászati szempontból a találmány oltalmi körébe esik.

A fentebb említett, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós és bázisaddíciós sók nézetünk szerint magukban foglalják a terápiásan hatásos, nemtoxikus sav- és bázisaddíciós sóformákat, amelyeket az (I), (I') és (I'') általános képletű vegyületek alkotni képesek. A gyógyászati szempont-



ból elfogadható savaddíciós sók könnyen nyerhetők úgy, hogy a bázisformát egy megfelelő savval kezeljük. Megfelelő savak például a szerves savak, így a halogénhidrogénsavak, például a sósav vagy brómhidrogénsav, kénsav, salétromsav, foszforsav és ezekhez hasonló savak; vagy szerves savak, amilyen például az ecetsav, propionsav, hidroxiecetsav, tejsav, piroszőlősav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, ciklaminsav, szalicilsav vagy a pamoosav.

Megfordítva, a sóformák megfelelő bázissal kezelve a szabad bázisformává alakíthatók.

Az (I), (I') és (I'') általános képletű vegyületek, amelyek savas jellegű protont tartalmaznak, nemtoxikus fém- vagy aminaddíciós sóik útján szintén előállíthatók a megfelelő szerves vagy szervetlen bázisok alkalmazásával. Megfelelő bázisokkal alkotott sóformák például az ammóniumsók, az alkálifém- és alkáliföldfém-sók - például a lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium-, kalciumsók -, valamint szerves bázisokkal, így például benzatinnel, N-metil-D-glükaminnal, hidrabaminnal alkotott sók, valamint aminosavakkal, például argininnel, lizinnel és hasonló aminosavakkal képezett sók.

A leírásunkban használt „addíciós só” kifejezés magában foglalja azokat a szolvátokat is, amelyeket az (I), (I') és (I'') általános képletű vegyületek és sóik képezhetnek. Ilyen szolvátok például a hidrátok, alkoholátok és ezekhez hasonló szolvátvegyületek.

A leírásunkban alkalmazott „kvaterner ammóniumvegyületek” vagy „kvaterneraminszármazékok” olyan sókra vonatkoznak, amelyeket az (I), (I') vagy (I'') általános képletű vegyületek képesek alkotni ezeknek a vegyületeknek a bázisos nitrogénje és egy megfelelő kvaternerező ágens, például adott esetben szubsztituált alkil-halogeniddel, aril-halogeniddel vagy arilalkilhalogeniddel, továbbá például metil-halogeniddel, aril-halogeniddel vagy



arilalkilhalogeniddel, továbbá például metil-jodiddal vagy benzil-jodiddal végbemenő reakció útján. Más reagenseket is alkalmazhatunk, amelyek megfelelő kilépő csoportot tartalmaznak: ilyenek például az alkil-(trifluor-metánszulfonát)-sók, az alkil-metánszulfonátok és alkil-p-toluolszulfonátok. A kvaterner ammóniumvegyületek pozitív töltésű nitrogént tartalmaznak. Gyógyászati szempontból elfogadható ellenionok például a klorid-, bromid-, jodid-, trifluoracetát- és az acetátion. A megfelelő ellenion ioncserélő gyan-ták alkalmazásával vezethető be.

Nyilvánvaló, hogy az (I), (I') általános képletű vegyületek, valamint a (I'') általános képletű vegyületek fémmegkötő, kelátképző, komplexképző tulajdonságokkal rendelkezhetnek, és ennél fogva fémkomplexek vagy fémelátok alakjában lehetnek. Úgy tekintjük, hogy az (I) és (I') általános képletű vegyületek, valamint az (I'') általános képletű vegyületek fémszármazékai a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Egyes (I), (I') általános képletű vegyületek, valamint (I'') általános képletű vegyületek továbbá tautomer alakban is létezhetnek. Ezek a formák a fenti képletekben explicite nem foglaltatnak, nézetünk szerint azonban a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány szerinti vegyületeknek egy különleges csoportját képezik azok az (I) vagy (I') általános képletű vegyületek, amelyekre az alábbi korlátozások közül egy vagy több érvényes:

- Q** jelentése (b-1), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) vagy (b-8) általános képletű csoport;
- X²** jelentése közvetlen kötés, CH₂ vagy C(=O) csoport;
- R¹** jelentése monociklusos heterociklusként piridil-, pirazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirrolil-, imidazolil- vagy pirazolilcsoport; és mindegyik heterociklus adott esetben egy, vagy ahol lehetséges több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénnel, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-,



1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}, aril-SO₂-NR^{5c}, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n- és mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal szubsztituálva lehet;

R² jelentése hidrogénatom, pirrolidinil-, piperidinil-, homopiperidinilcsoport, NHR⁶ csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy NHR⁶ csoporttal szubsztituált és adott esetben egy második, harmadik vagy negyedik szubsztituensként amino-, hidroxil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkándiil-, piperidinil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonilamino-, aril- vagy ariloxicsoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi- vagy aril(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, 1-6 szénatomos alkilkarbonil- vagy (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport.

A vegyületeknek egy különleges csoportját alkotják azok az (I') általános képletű vegyületek, amelyekre a következő korlátozások érvényesek:

- ha Q jelentése (g) általános képletű csoport - ahol X¹ jelentése NR⁴, O, S, S(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O), C(=CH₂) vagy CH(CH₃) csoport -, akkor R¹ jelentése a piridil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridil-,



pirimidinil-, pirazinil-, imidazolil- és az 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő;

- ha Q jelentése (h) általános képletű csoport - ahol X^1 jelentése NR^4 , O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)$, $C(=CH_2)$ és $CH(CH_3)$ csoport -, akkor R^1 jelentése a piridil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridil-, 1 vagy 2 1-6 szénatomos alkiloxicssoporttal szubsztituált piridil-, pirazinil-, pirrolil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolil-, imidazolil- és 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő;
- ha Q jelentése (i) általános képletű csoport - ahol X^1 jelentése NR^4 , O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)$, $C(=CH_2)$ vagy $CH(CH_3)$ csoport -, akkor R^1 jelentése a piridil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, imidazolil- és 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő;
- ha Q jelentése (j) általános képletű csoport, akkor R^1 jelentése a piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, imidazolil- és 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő;
- ha Q jelentése (k) általános képletű csoport - ahol X^2 jelentése CH_2 csoport vagy közvetlen kémiai kötés -, akkor R^1 jelentése a piridil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, imidazolil- és 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő.

A vegyületeknek egy speciális csoportját képezik azok az (I') általános képletű vegyületek is, ahol az alábbi meghatározások egyike érvényes:

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-5), (b-6), (b-7), (b-8), (b-4) általános képletű csoport, ahol u értéke 1, 3, 4 vagy 5; vagy (b-4) általános képletű csoport, amelyben u értéke 2, ahol Y^1 jelentése $-CH(NR^2R^4)-$ csoport, ahol X^1 jelentése $CH(OH)$, $CH(OCH_3)$, $CH(SCH_3)$, $CH(NR^{5a}R^{5b})$, CH_2-NR^4

vagy $\text{NR}^4\text{-CH}_2$ csoport, és ahol R^1 jelentése piridil- vagy imidazolilcsoport; és mindegyik heterociklus egy, vagy ha lehetséges több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-4 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-4 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)- $\text{SO}_2\text{-NR}^{5c}$, aril- $\text{SO}_2\text{-NR}^{5c}$ -, 1-6 szénatomos alkiloxi-karbonil-, $\text{-C(=O)-NR}^{5c}\text{R}^{5d}$, $\text{HO(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ -, halogén($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ -, (1-6 szénatomos alkiloxi)($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ -, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ -, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ - csoporttal helyettesítve van; vagy minden egyes heterociklus, ahol lehetséges, 2, 3 vagy 4 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált; vagy ahol R^1 jelentése pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, mindegyik heterociklus egy, vagy ahol lehetséges több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, 1-6 szénatomos alkil- $\text{SO}_2\text{-NR}^{5c}$, aril- $\text{SO}_2\text{-NR}^{5c}$, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, $\text{C(=O)-NR}^{5c}\text{R}^{5d}$, $\text{HO(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ -, halogén($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ -, (1-6 szénatomos alkiloxi)($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ -, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ - és mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n$ - csoporttal szubsztituált; vagy ahol R^1 jelentése pirrolil- vagy pirazolilcsoport, ott mindegyik fenti heterociklus adott esetben egy,



vagy ahol lehetséges több, például 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogén-
 atommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6
 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-
 6 szénatomos alkil)-csoport, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szén-
 atomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szén-
 atomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szén-
 atomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkar-
 bonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szén-
 atomos alkiloxi)karbonil-, C(=O)-NR^{5c}R^{5d}-, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén-
 (CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénato-
 mos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, valamint mono- vagy di(1-6 szénatomos al-
 kil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- képletű csoporttal helyettesítve lehet; vagy

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-6), (b-7), (b-8) vagy (b-5) ál-
 talános képletű csoport, ahol v értéke 3; vagy (b-5) általános képletű cso-
 port, ahol v értéke 2, ahol Y¹ jelentése -CH(NR²R⁴)-, amelyben X¹ jelentése
 CH(OH), CH(OCH₃), CH(SCH₃), CH(NR^{5a}R^{5b}) CH₂-NR⁴ vagy NR⁴-CH₂
 csoport, és ahol R¹ pirrolil- vagy imidazolilcsoport, és bármelyik heterocik-
 lus egy, vagy ahol ez lehetséges több, például 2, 3 vagy 4 szubsztituensként
 halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-
 oxil-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos al-
 kil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-,
 hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-,
 mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, poliha-
 logén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6
 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)-
 karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}-, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-,
 (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-
 (CH₂-CH₂-O)_n-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n-



csoporttal helyettesítve lehetnek; vagy bármelyik heterociklus, ahol lehet, 2, 3 vagy 4, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált; vagy ahol R^1 jelentése piridilcsoport, amely egy, vagy ahol lehetséges több, így például 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}, aril-SO₂-NR^{5c}, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal van helyettesítve; vagy piridilcsoport, amely szubsztituálva van 2, 3 vagy 4, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 3 vagy 4, 1-6 szénatomos alkiloxics csoporttal; vagy ahol R^1 jelentése pirazinilcsoport, amely egy, vagy - ha ez lehetséges - több, például 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxi(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}, aril-SO₂-NR^{5c}, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, C(=O)-NR^{5c}R^{5d}-, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- képletű csoporttal szubsztituálva van; vagy ahol R^1 je-



lentése piridazinil-, pirimidinil- vagy pirazolilcsoport, bármelyik heterociklus adott esetben egy, vagy ahol lehetséges több, például 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, C(=O)-NR^{5c}R^{5d}-, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- képletű csoporttal helyettesítve van; vagy

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-6), (b-7), (b-8) vagy (b-5) általános képletű csoport, ahol v értéke 2; vagy (b-5) általános képletű csoport, ahol v értéke 3, ahol Y¹ jelentése -CH(NR²R⁴)-, ahol X¹ jelentése CH(OH), CH(OCH₃), CH(SCH₃), CH(NR^{5a}R^{5b}) CH₂-NR⁴ vagy NR⁴-CH₂ csoport, és ahol R¹ jelentése piridil- vagy imidazolilcsoport; és bármelyik heterociklus egy, vagy ahol ez lehetséges több, például 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}-, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-



-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal helyettesítve lehetnek; vagy bármelyik heterociklus, ahol lehet, 2, 3 vagy 4, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált; vagy ahol R¹ jelentése pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, és bármelyik heterociklus egy, vagy ahol lehetséges több, így például 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}, aril-SO₂-NR^{5c}, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal van helyettesítve; vagy ahol R¹ jelentése pirrolil- vagy pirazolilcsoport, és bármelyik heterociklus adott esetben egy, vagy - ahol ez lehetséges - több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, C(=O)-NR^{5c}R^{5d}-, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos



alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- képletű csoporttal szubsztituálva van; vagy

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-7), (b-8) általános képletű csoport; (b-6) általános képletű csoport, ahol v értéke 3; vagy (b-6) általános képletű csoport, ahol v értéke 2, ahol Y¹ jelentése -CH(NR²R⁴)-csoport, ahol X² jelentése közvetlen kémiai kötés vagy C(=O) csoport, vagy X² jelentése közvetlen kémiai kötés, C(=O), NR⁴, (1-4 szénatomos alkil)-NR⁴, NR⁴-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol R¹ jelentése piridil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, és bármelyik heterociklus egy, vagy - ahol ez lehetséges - több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-4 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n-csoporttal helyettesített; vagy ahol R¹ jelentése imidazolilcsoport, amely egy, vagy - ahol ez lehetséges - több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, C(=O)-NR^{5c}R^{5d},



HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-(CH₂-CH₂-O)_n-; vagy imidazolilcsoport, amely 2 vagy 3, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált; vagy ahol R¹ jelentése piridazinil-, pirrolil- vagy pirazolilcsoport, és bármelyik heterociklus adott esetben egy, vagy - ahol ez lehetséges - több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, C(=O)-NR^{5c}R^{5d}-, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-(CH₂-CH₂-O)_n-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- képletű csoport; vagy

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-7), (b-8) általános képletű csoport; (b-6) általános képletű csoport, ahol v értéke 2; vagy (b-6) általános képletű csoport, ahol v értéke 3, Y¹ jelentése -CH(NR²R⁴)- csoport, ahol X² jelentése C(=O) vagy X² jelentése C(=O), NR⁴, (1-4 szénatomos alkil)-NR⁴, NR⁴-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, és ahol R¹ jelentése piridil- vagy imidazolilcsoport, és bármelyik heterociklus egy, vagy - ahol ez lehetséges - több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-

amino(1-4 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal helyettesített; vagy bármelyik heterociklus - ahol ez lehetséges - 2, 3 vagy 4 szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált; vagy ahol R¹ jelentése pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, bármelyik heterociklus egy, vagy - ahol ez lehetséges - több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-4 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal helyettesített; vagy ahol R¹ pirrolil- vagy pirazolilcsoport, bármelyik heterociklus adott esetben egy, vagy - ahol ez lehetséges - több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-4 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6



szénatomos alkil)karbonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂NR^{5c}-, aril-SO₂-NR^{5c}-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal helyettesített.

Előnyös vegyületek a következők:

- (±)-2-[(2-{[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino}-7-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-monohidrát;
- [(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-3-piridinol;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-klór-1-[(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-monohidrát;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-klór-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- (±)-2-[(2-{[3-amino-2-hidroxipropil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[[3-(2-etoxietoxi)-6-metil-2-piridinil]metil]-1H-benzimidazol-2-amin-tetrahidroklorid-dihidrát;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[(2-klór-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-klór-1-[(2-klór-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-metil-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- (±)-N-[1-(2-aminopropil)-4-piperidinil]-1-[(3,5,6-trimetilpirazinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-tetrahidroklorid-trihidrát;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[(3,5,6-trimetilpirazinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;

N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-{[3-(2-klóretoxi)-6-metil-2-piridinil]-metoxi}-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-dihidrát;

(±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[(3-amino-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-tetrahidroklorid-trihidrát,

valamint azok prodrugjai, N-oxidjai, addíciós sói, kvaterner ammóniumszármazékai, fémkomplexei és sztereoizomerjei.

A legelőnyösebb vegyületek az alábbiak:

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid;

(±)-2-[(2-{[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino}-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-6-metil-3-piridinol;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-6-klór-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-2-propanolát (1:1);

(±)-2-[(2-{[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino}-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol;

(±)-2-[(2-{[1-(2-aminopropil)-4-piperidinil]amino}-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-trihidrát;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-7-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-dihidrát;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-6-bróm-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-monohidrát;

(±)-2-[(2-{[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol; és

(±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-4-metil-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin,

valamint azok prodrugjai, N-oxidjai, addíciós sói, kvaterner ammóniumszár-



mazékai, fémkomplexei és sztereoizomerjei.

Az 1. reakcióvázlat útmutatása szerint az (I') általános képletű vegyületek általában úgy állíthatók elő, hogy egy (II-a) vagy (II-b) általános képletű közbenső terméket - ahol P jelentése védőcsoport, például (1-4 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport, vagy olyan védőcsoport, amelyet T. Greene és P. Wuyts közölnek „Védőcsoportok a szerves szintézisben” című munkájuk 7. fejezetében (John Wiley & Sons Inc., 1991) - reagáltatunk egy (III) általános képletű közbenső termékkel - ahol W_1 jelentése kilépő csoport, például halogénatom, így klór- vagy brómatom - alkalmas bázis, például nátrium-hidrid vagy nátrium-karbonát - jelenlétében reagáltatunk. Ezt a reakciót a reakcióval szemben inert oldószerben, például N,N-dimetilformamidban (röviden: DMF) végezhetjük.

Olyan (I') általános képletű vegyületeket, ahol a Q definíciójában az R^2 vagy legalább egyik R^6 szubsztituens hidrogénatom - ennek a Q-nak a jele $H-Q_1$ és e vegyületeket az (I'-a) általános képlet szemlélteti - a 2. reakcióvázlat szerint úgy állíthatók elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, amelyben P jelentése védőcsoport, például (1-4 szénatomos alkoxi)karbonil- vagy benzilcsoport, vagy a T. Greene fentebb idézett munkájának 7. fejezetében említett valamelyik védőcsoport - a védőcsoportot eltávolítjuk. Ha P jelentése például (1-4 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport, akkor a védőcsoport eltávolítását például savas hidrolízissel, alkalmas sav, így például brómhidrogénsav, sósav, kénsav, ecetsav vagy trifluorecetsav jelenlétében, vagy ezeknek a savaknak a keverékével vagy alkálikus hidrolízissel, megfelelő bázis, például kálium-hidroxid jelenlétében, alkalmas oldószerben, így vízben, alkoholban, vagy víz és alkohol keverékében vagy víz-alkohol és diklór-metán keverékében végezhetjük. Alkalmas alkohol például a metanol, etanol, 2-propanol, vagy az 1-butanol. A reakció sebességének a növelése céljából előnyösen melegítjük a reakcióelegyet, különösen a reakció-



elegy forráspontján. Egy más kiviteli mód szerint, ha P jelentése például benzilcsoport, akkor a védőcsoport eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel, hidrogén jelenlétében, megfelelő katalizátor alkalmazásával a reakcióval szemben inert oldószerben végezzük. Ebben a reakcióban alkalmas katalizátor például a csontszénre lecsapott platina vagy csontszénre lecsapott palládium. Ebben a reakcióban közömbös oldószerként például valamilyen alkohol, így metanolt, etanolt, 2-propanolt, vagy valamilyen észtert, például etil-acetátot, vagy valamilyen savat, például ecetsavat alkalmazhatunk.

Amint a 3. reakcióvázlat mutatja, a fenti katalitikus hidrogénezési reakciót felhasználhatjuk olyan (I'-a) általános képletű vegyületek előállítására (IV) általános képletű közbenső termék védőcsoportjának eltávolításával és redukció útján, ahol Q_1 telítetlen kötést tartalmaz - a reakcióvázlatban ezt a $Q_{1a}(CH=CH)$ szerkezeti egység mutatja, és az említett közbenső terméket a (IVa) általános képlet szemlélteti.

A 4. reakcióvázlat szerint olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol Q definíciójában mindkét R^6 szubsztituens hidrogénatom, vagy mind R^2 , mind R^4 hidrogénatomot jelent - ebben az esetben a Q-t H_2N-Q_2 képlet ábrázolja, és a kapott vegyületeket az (I'-a-1) általános képlet mutatja - úgy állíthatók elő, hogy egy (V) általános képletű közbenső termékből a védőcsoportot eltávolítjuk. A védőcsoport-eltávolítási reakciót alkalmas bázis, például hidrazin jelenlétében, vagy megfelelő sav, például sósav jelenlétében alkalmas oldószerben, például valamilyen alkoholban, ecetsavban vagy hasonló oldószerekben fogatosítjuk.

Az 5. reakcióvázlat szerint az (I'-a-1) általános képletű vegyületek úgy is megkaphatók, hogy egy (VI) általános képletű közbenső termékből a védőcsoportot az (I'-a) általános képletű vegyületek előállítására leírt eljárással eltávolítjuk.

A 6. reakcióvázlat szerint olyan (I'-a) vagy (I'-a-1) általános képletű

vegyületek, amelyekben Q_1 vagy Q_2 hidroxilszubsztituens - ezt $Q_1-(OH)$ vagy $Q_2-(OH)$ jelzéssel szemléltetjük, és a kapott vegyületeket (I'-a-2) vagy (I'-a-1-1) jelzéssel látjuk el - úgy állíthatók elő, hogy egy (VII) vagy (VIII) általános képletű közbenső termékből a fentebb az (I'-a) általános képletű vegyületek előállítására leírt módon a védőcsoportot eltávolítjuk.

Olyan (I') általános képletű vegyületeket, ahol Q definíciójában mindkét R^6 szubsztituens hidrogénatom, vagy R^2 és R^4 jelentése hidrogénatom, és az R^6 vagy R^2 és R^4 szubsztituenseket hordozó nitrogénatommal szomszédos szénatom legalább egy hidrogénatomot tartalmaz - a Q-t H_2N-Q_3H képlet fejezi ki, és a vegyületeket az (I'-a-1-2) általános képlet szemlélteti - a 7. reakcióvázlat szerint úgy is megkaphatjuk, hogy egy (IX) általános képletű közbenső terméket megfelelő aminező reagenssel - például ammóniával, hidroxilaminnal vagy benzilaminnal redukatív aminező reakcióba viszünk. E reakciót megfelelő redukálószer, például hidrogén és megfelelő katalizátor jelenlétében hajtjuk végre. A megfelelő katalizátor például csontszénre lecsapott platina, csontszénre lecsapott palládium, Al_2O_3 -ra lecsapott ródium, adott esetben valamilyen katalizátorméreg, például tiofénoldat jelenlétében. A fenti reakció céljára alkalmas, inert oldószer például valamilyen alkohol, így metanol, etanol vagy 2-propanol.

Olyan (I') általános képletű vegyületek, amelyekben Q jelentése $-CH_2NH_2$ egységet tartalmazó csoport, és ez esetben Q összetétele $H_2N-CH_2-Q_4$, és a kapott vegyületek szerkezetét az (I'-a-1-3) általános képlet szemlélteti, a 8. reakcióvázlaton feltüntetett úton egy (X) általános képletű közbenső termék redukációjával állíthatjuk elő.

Ez a redukció alkalmas redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidriddel vagy hidrogénnel, adott esetben megfelelő katalizátor, például Raney-nikkel jelenlétében hajtható végre. E reakció céljára megfelelő oldószer például a tetrahidrofurán (THF) vagy ammónia alkoholos oldata. Megfelelő



alkohol például a metanol, etanol és 2-propanol. A 9. reakcióvázlat szerint az alkoholos ammóniaoldattal végbemenő redukciós reakció az olyan (I'-a-1-3) általános képletű vegyületek előállítására is felhasználható, ahol R^1 (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituálva van; ebben az esetben R^1 összetétele $R^{1'}$ -(1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és a kapott vegyületek összetétele (I'-a-1-3-1); ez esetben (X-a) általános képletű közbenső termékből indulunk ki.

Olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol Q jelentése a $-CH_2-CHOH-CH_2-NH_2$ egység - Q-t a $H_2N-CH_2-CHOH-CH_2-Q_4$ képlet szemlélteti, és a kapott vegyületek szerkezete az (I'-a-1-3-2) általános képletnek megfelelő - a 10. reakcióvázlat szerint úgy állíthatók elő, hogy egy (XI) általános képletű vegyületet ammóniával reagáltatunk megfelelő inert oldószer, például valamilyen alkohol, így metanol jelenlétében.

Olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol Q definíciójában R^2 , vagy az egyik R^6 szubsztituens jelentése formilcsoport - ez esetben a Q-t a $H-C(=O)-Q_1$ képlet jelenti, és a kapott vegyületek összetételét az (I'-b) általános képlet szemlélteti - a 11. reakcióvázlat szerint úgy nyerhetők, hogy egy (XII) általános képletű közbenső terméket hangyasavval, formamiddal és ammóniával reagáltatunk.

A 12. reakcióvázlat szerint olyan (I') általános képletű vegyületek, amelyekben a Q definíciójában R^2 jelentése a hidrogénatomtól eltérő - és ezt az R^2 csoportot itt R^{2a} jelenti, R^4 jelentése hidrogénatom, és azzal a nitrogénatommal szomszédos szénatom, amely az R^2 és R^4 szubsztituenseket hordozza, legalább egy hidrogénatomot is hordoz, és ez esetben a Q-t $R^{2a}-NH-HQ_5$ képlet mutatja, és az így kapott vegyületeket az (I'-c) általános képlet szemlélteti - egy (XIII) általános képletű közbenső terméknek a (XIV) általános képletű közbenső termékkel végzett aminezésével állíthatók elő, megfelelő redukálószer, így hidrogén és alkalmas katalizátor, például

csontszénre lecsapott palládium vagy csontszénre lecsapott platina jelenlétében. E reakció céljára megfelelő inert oldószer például valamilyen alkohol, így metanol, etanol vagy 2-propanol.

A 13. reakcióvázlat szerint olyan (I'-c) általános képletű vegyületek, amelyekben (ahol) R^{2a} $N(R^6)_2$ csoporttal szubsztituált, 1-10 szénatomos alkilcsoport, és hidroxilcsoporttal szubsztituált, és a hidroxilcsoportot hordozó szénatom két hidrogénatomot is visel, és ekkor az R^{2a} jelentése [(1-9 szénatomos alkil)CH₂OH]- $N(R^6)_2$ csoport, és a kapott vegyületek összetételét az (I'-c-1) általános képlet mutatja - úgy állíthatók elő, hogy egy (XV) általános képletű közbenső terméket alkalmas redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidriddel megfelelő inert oldószer, így tetrahydrofuran alkalmazásával redukálunk.

Olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol Q meghatározásában az R^2 vagy az egyik R^6 szubsztituens hidrogénatom, és Q jelentése H-Q₁, és R^1 jelentése monociklusos heterociklus, amely egy vagy több szubsztituensként hidroxil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)- vagy HO(CH₂-CH₂-O)_n-, a szubsztituenseket az A-OH képlet reprezentálja, az R^1 csoportot R^{1a} -(A-OH)_w képlet szemlélteti, és w az R^{1a} szubsztituenseinek a számát jelenti, amelynek értéke 1-4; és a kapott vegyületek képlete (I'-d) - a 14. reakcióvázlat szerint úgy állíthatók elő, hogy egy (XVI) általános képletű közbenső termékből a védőcsoportot megfelelő savval, például sósavval, adott esetben alkalmas oldószer, például valamilyen alkohol jelenlétében eltávolítjuk. E célra alkalmas alkohol például a metanol, etanol és 2-propanol.

Egy alternatív eljárás szerint - amint ez szintén a 14. reakcióvázlatban látható - egy védőcsoport egynél több R^{1a} szubsztituenst is védhet, ezt a védőcsoportot a (XVI-a) általános képletben P₁ jelenti. Így az R^{1a} szubsztituensek megvédésére két út adódik: azaz egy elkülönített módszer, amint ez a (XVI) általános képletből kitűnik; és egy kombinált eljárás, amint ez a

(XVI-a) általános képletből kitűnik, és ezek azonos közbenső termékben kombinálhatók, amint ezt a (XVI-b) általános képlet ábrázolja.

Olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol Q jelentése (b-2) általános képletű csoport, a vegyületek szerkezetét az (I'-e) mutatja a 15. reakcióvázlat szerint, úgy állíthatók elő, hogy egy (XVII) általános képletű közbenső terméket egy (XVIII) általános képletű közbenső termékkel nátrium-cianid és alkalmas, a reakcióval szemben inert oldószer, így valamilyen alkohol, például metanol jelenlétében reagáltatunk.

A 16. reakcióvázlat útmutatása szerint olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol Q meghatározásában X^2 jelentése (2-4 szénatomos alkil)- NR^4 csoport, a Q-t a Q_6N-CH_2 (1-3 szénatomos alkil)- NR^4 képlet mutatja, és a kapott vegyületek összetételét az (I'-p) általános képlet ábrázolja, úgy állíthatók elő, hogy egy (XIX) általános képletű közbenső terméket egy (XX) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk izopropil-titanát és alkalmas redukálószer, például $NaBH_3CN$ alkalmazásával megfelelő, a reakcióval szemben inert oldószer, például diklórmétán vagy valamilyen alkohol, például etanol jelenlétében.

Az (I') általános képletű vegyületek a funkciós csoportok szakterületen jól ismert transzformációs reakciói útján egymásba átalakíthatók. Ilyen reakciókat az alábbiakban ismertetünk.

Az (I') általános képletű vegyületek a megfelelő N-oxidjaikká alakíthatók jól ismert eljárások útján, és így egy háromvegyértékű nitrogénatom az N-oxid-formává alakul. Ilyen N-oxidációs reakciót általában úgy végezhetünk, hogy az (I') általános képletű kiinduló anyagot megfelelő szerves vagy szervetlen peroxiddal reagáltatjuk. Megfelelő szervetlen peroxid például a hidrogén-peroxid, továbbá az alkálifém- vagy alkáliföldfém-peroxidok, például a nátrium-peroxid, kálium-peroxid; alkalmas szerves peroxidok például a peroxisavak, így a peroxibenzoésav vagy a halogénnel szubsztitu-

ált klór-peroxibenzoészav; továbbá alkil-hidroperoxidok, így a terc-butil-hidroperoxid. Megfelelő oldószerek például: a víz, rövid szénláncú alkoholok, például az etanol; szénhidrogének, például a toluol; ketonok, például a 2-butanon; halogénezett szénhidrogének, így a diklórmétán; valamint ezeknek az oldószereknek a keverékei.

Olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoporttal szubsztituált monociklusos heterociklus, R^1 jelentése $R^1-C(=O)$ (1-6 szénatomos alkil)-csoport, és a kapott vegyületek az (I'-f) általános képlettel szemléltethetők, a 17. reakcióvázlat szerint előállíthatók az (I'-g) általános képletű vegyületek észterezésével megfelelő alkohol, például metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, valamint alkalmas sav, így sósav jelenlétében.

A 18. reakcióvázlat szerint (I'-a) általános képletű vegyületek az (I') általános képletű vegyületekké alakíthatók - ahol Q meghatározásában R^2 vagy legalább egy R^6 szubsztituens a hidrogénatomtól eltérő, R^2 vagy R^6 csoportokat Z_1 képviseli, a Q egységet Z_1-Q_1 jelenti, és a kapott vegyületeket az (I'-h) általános képlet szemlélteti - úgy, hogy egy (XXI) általános képletű reagenst - amelyben W_2 alkalmas kilépő csoport, például halogén, így bromid, vagy 4-metilbenzolszulfonát - megfelelő bázis, például nátrium-karbonát, kálium-karbonát vagy nátrium-hidroxid jelenlétében, a reakcióval szemben közömbös oldószerben, például 3-metil-2-butanonban, acetonitrilben vagy DMF-ban reagáltatjuk.

A 19. reakcióvázlat szerint olyan (I'-h) általános képletű vegyületek, ahol a Z_1 meghatározásában R^2 jelentése $N(R^6)_2$ csoporttal szubsztituált CH_2 -(1-9 szénatomos alkil)-csoport és a kapott vegyületeket az (I'-h-1) általános képlet ábrázolja, szintén úgy állíthatók elő, hogy egy (I'-a) általános képletű vegyületet - ahol a $H-Q_1$ meghatározásában R^2 jelentése hidrogénatom, és a megfelelő $H-Q_1$ egységet $H-Q_{1b}$ jelenti, és a kapott vegyületeket

az (I'-a-3) általános képlet szemlélteti - egy (XXII) általános képletű köz-benső termékkel megfelelő redukálószer, például nátrium-cianobórhidrid jelenlétében, alkalmas inert oldószer, például valamilyen alkohol jelenlétében reagáltatunk.

A 20. reakcióvázlat szerint olyan (I'-h) általános képletű vegyületet - ahol Z_1 jelentése formil-, (1-6 szénatomos alkil)karbonil- vagy (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport, a Z_1 -et Z_{1a} jelenti, és a kapott vegyületeket az (I'-h-2) általános képlet szemlélteti - az (I'-a) általános képletű vegyületekké alakíthatók savas hidrolízis útján, alkalmas sav, például brómhidrogénsav, sósav, kénsav, ecetsav vagy trifluorecetsav, vagy ezen savak valamilyen keverékének a jelenlétében; vagy alkálikus hidrolízis útján megfelelő bázis, például kálium-hidroxid jelenlétében, alkalmas oldószerben, így vízben, alkoholban, víz-alkohol elegyben vagy diklórmétánban. E célra alkalmas alkohol például a metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol vagy szekunder butanol. A reakciósebesség növelése céljából előnyösen magasabb hőmérsékleteken dolgozunk.

Az (I'-b) általános képletű vegyületek a 21. reakcióvázlat szerint úgy állíthatók elő, hogy egy (I'-a) általános képletű vegyületet hangyasavval reagáltatunk.

A 22. reakcióvázlat szerint olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése hidroxilcsoporttal szubsztituált monociklusos heterociklus, az R^1 szubsztituenst $HO-R^1$, és a kapott vegyületeket az (I'-i) általános képlet szemlélteti, előállíthatók úgy, hogy egy (I'-j) általános képletű vegyületből a védőcsoportot eltávolítjuk, ahol R^1 jelentése (1-6 szénatomos alkiloxi)-vagy aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-csoporttal szubsztituált monociklusos heterociklus, az 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoportot Z_2 jelenti, és R^1 -et Z_2-O-R^1 mutatja. A védőcsoport eltávolítását a reakcióval szemben inert oldószerben, például diklórmétánban, megfelelő

védőcsoport-eltávolító reagenssel, például bór-tribromiddal hajtjuk végre.

A 23. reakcióvázlat szerint olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése halogén(CH₂-CH₂-O)_n csoporttal szubsztituált monociklusos heterociklus, és a megfelelő kiinduló vegyületeket az (I'-k) általános képlet szemlélteti, (I'-1-1) vagy (I'-1-2) általános képletű vegyületekké alakíthatók a megfelelő (XXIII) vagy (XXIV) általános képletű aminokkal reagáltatva alkalmas, a reakcióval szemben inert oldószerben, például tetrahidrofuranban (THF).

A 24. reakcióvázlat szerint azok az (I') általános képletű vegyületek, amelyekben az R^1 jelentése halogénnel szubsztituált monociklusos heterociklus, és a kiinduló vegyületeket az (I'-m) általános képlet ábrázolja, az (I') általános képletű vegyületekké alakíthatók úgy, hogy azokat 1-butántiollal reagáltatjuk csontszénre lecsapott palládium és kalcium-oxid jelenlétében, megfelelő, a reakcióval szemben inert oldószerben, például tetrahidrofuranban.

A 25. reakcióvázlat szerint olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol az (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) vagy (a-5) általános képletben valamelyik csoportban egy hidrogénatomot nitrocsoport helyettesít, és így a megfelelő kiinduló vegyületeket az (I'-n) általános képlet szemlélteti, (I'-o) általános képletű vegyületekké redukálhatók egy megfelelő oldószer, például hidrogén alkalmazásával, alkalmas katalizátor, például csontszénre lecsapott platina jelenlétében, és adott esetben alkalmas katalizátorméreg, például tiofénoldat jelenlétében. Ezt a reakciót megfelelő, a reakcióval szemben inert oldószerben, például valamilyen alkoholban hajtjuk végre.

A fentiekben az (I') általános képletű vegyületek előállítására leírt reakciók az (I'') általános képletű csoportba tartozó vegyületek előállítására is felhasználhatók.

Az alábbiakban több módszert közlünk az előbbi eljárások közbenső

termékeinek az előállítására. Számos közbenső termék és kiinduló anyag kereskedelmi forgalomból beszerezhető, vagy olyan ismert vegyület, amely a szakirodalomban általánosan ismert eljárások útján előállítható, vagy olyan eljárásokkal állíthatók elő, amelyek analógok a következő szabadalmakban leírt módszerekkel: EP-A-0 005 318, EP-A-0 099 139, EP-A-0 151 824, EP-A-0 151 826, EP-A-0 232 937, EP-A-0 295 742, EP-A-0 297 661, EP-A-0 539 420, EP-A-0 539 421, US 4 634 704 és US 4 695 569.

Mind az előző, mind a következő előállítások során a reakcióelegyet ismert módszerekkel feldolgozzuk, a reakcióterméket elkülönítjük, és szükség esetén tovább tisztítjuk.

A (III) általános képletű közbenső termékek a 26. reakcióvázlat szerint úgy állíthatók elő, hogy egy (XXV) általános képletű közbenső terméket, amely alkalmas W_1 kilépő csoportot tartalmaz, például 1-halogén-2,5-pirroolidindiont dibenzoil-peroxid jelenlétében, a reakcióval szemben inert oldószerben, például szén-tetrakloridban reagáltatunk.

A 27. reakcióvázlat szerint olyan (XXV) általános képletű közbenső termékek, ahol R^1 jelentése klóratommal szubsztituált monociklusos heterociklus, így az R^1 csoportot $Cl-R^{1'}$ mutatja, és a közbenső termékeket a (XXV-a) általános képlet szemlélteti, úgy állíthatók elő, hogy egy (XXVI) általános képletű közbenső terméket - amelyben a $(O=)R^{1b}H$ az $R^{1'}$ karbonilszármazéka, amelyben a karbonilcsoporttal szomszédos szén- vagy nitrogénatom legalább egy hidrogénatomot hordoz - foszfor-oxikloriddal reagáltatjuk. A (XXVI) általános képletű közbenső termékek enol-tautomer alakjukban is reagálhatnak.

A 28. reakcióvázlat szerint azok a (III) általános képletű közbenső termékek, ahol W_1 klóratomot jelent, amely egy legalább egy hidrogénatomot tartalmazó szénatomhoz kötődik, G-t G_1H képviseli, és a megfelelő közbenső termékeket a (III-a) általános képlet szemlélteti, úgy is előállíthatók,

hogy egy (XXVII) általános képletű közbenső terméket inert oldószer, például diklórmetán jelenlétében tionil-kloriddal reagáltatunk.

A 29. reakcióvázlat szerint a (XXVII) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (XXVIII) általános képletű közbenső terméket a reakcióval szemben inert oldószerben, például valamilyen alkoholban alkalmas redukálószer, például nátrium-bórhidrid jelenlétében redukálunk.

A 30. reakcióvázlat szerint a (XXVII) általános képletű közbenső termékek egy más módon úgy is előállíthatók, hogy egy (XXIX) általános képletű közbenső termékből - ahol P jelentése megfelelő védőcsoport, például (1-4 szénatomos alkil)karbonil-csoport - a reakcióval szemben inert oldószerben, vagy valamilyen alkoholban, és megfelelő bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében a védőcsoportot eltávolítjuk.

A 31. reakcióvázlat szerint olyan (XXVIII) általános képletű közbenső termékek, ahol a $G_1(=O)$ egység $CH(=O)$ csoport, azaz a (XXVIII-a) általános képletű vegyületek (közbenső termékek) úgy készíthetők, hogy egy (XXX) általános képletű közbenső terméket - ahol W_3 megfelelő kilépő csoport, például halogénatom, így brómatom - butillítium jelenlétében DMF-ban reakcióval szemben inert oldószerben, például THF-ban, dietil-éterben vagy ezek keverékében reagáltatunk.

A 32. reakcióvázlat szerint a (IV) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (XXXI-a) vagy (XXXI-b) általános képletű közbenső terméket - amelyben P jelentése megfelelő védőcsoport, például (1-4 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport - egy (III) általános képletű közbenső termékkel reagáltatjuk ugyanolyan reakcióban, mint amelyet az (I') általános képletű vegyületek általános előállításával kapcsolatban közöltünk.

A 33. reakcióvázlat szerint a (IV) általános képletű közbenső termékeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XXXI-a) általános képletű közbenső

terméket egy (XXXII) általános képletű közbenső termékkel - amelyet előzőleg metánszulfonil-kloriddal reagáltattunk megfelelő bázis, például nátrium-hidrid és alkalmas, inert oldószer, például DMF jelenlétében - reagáltatunk.

A 34. reakcióvázlat szerint a (IV) általános képletű közbenső termékek úgy is megkaphatók, hogy egy (XXXIII) általános képletű közbenső terméket a reakcióval szemben inert oldószerben, például valamilyen alkoholban vagy DMF-ban higanyoxid és kén jelenlétében ciklizáló reakcióba viszünk.

A 35. reakcióvázlat szerint olyan (IV) általános képletű közbenső termékek, amelyekben Q_1 telítetlen kötést tartalmaz Q_1 -et a $Q_{1a}(CH=CH)$ fejezi ki, és a közbenső termékeket a (IV-a) általános képlet szemlélteti, úgy állíthatók elő, hogy egy (XXXIV) általános képletű közbenső terméket megfelelő bázis, például kálium-karbonát jelenlétében egy (III) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk.

A 36. reakcióvázlat szerint azon (IV) általános képletű közbenső termékek, ahol a Q_1 meghatározásában az X^1 vagy X^2 egységek a (b-1)-től (b-8)-ig terjedő képletekben NH csoportot jelentenek, és Q_1 összetételét Q_{1c} -NH képletű csoport mutatja, és a közbenső termékek (IV-b) általános képlettel ábrázolhatók, úgy is előállíthatók, hogy egy (XXXV) általános képletű közbenső terméket egy (XXXVI) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk.

A 37. reakcióvázlat szerint olyan (IV) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése amino- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-csoporttal szubsztituált heterociklusos monociklus, és R^1 megfelelő az $R^{5a}R^{5b}N-R^1$ képletnek, ahol R^{5a} és R^{5b} jelentése a fentiekben meghatározott, és a közbenső termékek (IV-c) általános képletűek, úgy állíthatók elő, hogy egy (XXXVII) általános képletű közbenső terméket (XXXVIII) általános



képletű megfelelő aminnal reagáltatunk alkalmas katalizátor, például palládium és (R)-(+)-2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil jelenlétében megfelelő, a reakcióval szemben inert oldószerben, például THF-ben.

A 38. reakcióvázlat szerint olyan (IV) általános képletű közbenső termékek, amelyekben R^1 jelentése $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ csoporttal szubsztituált monociklusos heterociklus, ahol R^{5a} és R^{5b} jelentése a fentiekben meghatározott, R^1 jelentése $R^{5a}R^{5b}N-C(=O)-R^{1'}$ csoport, és a közbenső termékek (IV-d) általános képletűek, úgy állíthatók elő, hogy egy (XXXVII) általános képletű közbenső terméket egy (XXXVIII) általános képletű, megfelelő aminnal szén-monoxid atmoszférában megfelelő katalizátor, például palládium(II)-acetát és 1,3-bisz(difenilfoszfino)propán jelenlétében alkalmas, a reakcióval szemben inert oldószerben, például THF-ben reagáltatunk.

A 39. reakcióvázlat szerint olyan (IV) általános képletű közbenső termékek, amelyekben $P-Q_1$ jelentése (1-10 szénatomos alkil)- vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-csoport, amely NR^6-P csoporttal helyettesítve van, és Z_3 jelentése (1-10 szénatomos alkil)- vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-csoport, és $P-Q_1$ csoport helyett a $P-NR^6-Z_3-Q_{1b}$ csoportból áll, és a közbenső termékek képlete (IV-e), úgy állíthatók elő, hogy egy (I'-a-3) általános képletű vegyületet egy (XXXIX) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk, amelyben a W_4 jelentése alkalmas kilépő csoport, például p-toluolszulfonátcsoport. E reakciót a reakcióval szemben közömbös oldószerben, például acetonitrilben, megfelelő bázis, például kálium-karbonát jelenlétében végezzük.

A 40. reakcióvázlat szerint azok a (IV-e) általános képletű közbenső termékek, amelyekben R^6 jelentése hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és ezen közbenső termékek (IV-e-1) általános képletűek, úgy állíthatók elő, hogy egy (XL) általános képletű közbenső terméket egy (XLI) általános képletű közbenső termékkel megfelelő bázis, például kálium-karbonát je-

lenségében, alkalmas oldószerben, például acetonitrilben reagáltatunk.

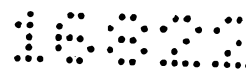
A 41. reakcióvázlat szerint a (XXXI-a) vagy (XXXI-b) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (XLII) általános képletű közbenső terméket megfelelő védőcsoporttal, például (1-4 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoporttal védünk; e reakciók inert oldószer, például diklórmétán vagy valamilyen alkohol, például metanol, etanol, 2-propanol jelenlétében, alkalmas reagens, például di(1-4 szénatomos alkil)dikarbonát alkalmazásával, és adott esetben alkalmas bázis, például nátrium-acetát jelenlétében végezzük.

Egy másik változat szerint a (XXXI-a) vagy (XXXI-b) általános képletű közbenső termékek egy (XLII) általános képletű közbenső termékkel alakíthatók megfelelő savval, például sósavval vagy brómhidrogénsavval, vagy azok keverékeivel megfelelő oldószer, például víz jelenlétében végzett reakció útján.

A 42. reakcióvázlat szerint a (XXXI-a) vagy (XXXI-b) általános képletű közbenső termékek - ahol Q_1 meghatározásában X^1 vagy X^2 egységek jelentése a (b-1)-től (b-8)-ig terjedő termékekben NH csoport, a Q_1 képlete Q_{1c} -NH csoport, és a közbenső termékek (XXXI-a-1) vagy (XXXI-b-1) általános képletűek - úgy állíthatók elő, hogy egy (XLIII-a) vagy (XLIII-b) általános képletű közbenső terméket - ahol W_5 alkalmas kilépő csoportot, például halogénatomot, így kloridot jelent - egy (XLIV) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk.

A 43. reakcióvázlat szerint a (XLIII-a) vagy (XLIII-b) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (XLV-a) vagy (XLV-b) általános képletű közbenső terméket $H_2P(=O)(W_5)_3$ reagenssel megfelelő sav, például sósav jelenlétében reagáltatunk.

A 44. reakcióvázlat szerint a (XLV-a) vagy (XLV-b) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (XLVI-a) vagy (XLVI-b)



általános képletű közbenső terméket egy (XLVII) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk.

A 45. reakcióvázlat szerint a (XXXI-a) általános képletű közbenső termékek úgy is előállíthatók, hogy egy (XLVI-a) általános képletű közbenső terméket $P-Q_1-C(=NH)-O-CH_2-CH_3$ képletű reagenssel a reakcióval szemben közömbös oldószerben, például valamilyen alkoholban reagáltatunk.

A 46. reakcióvázlat szerint a (XXXIII) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (XLVIII) általános képletű közbenső terméket egy $P-Q_1=C=S$ képletű közbenső termékkel reagáltatunk; ez utóbbi reagenst az EP 0 005 318 számú európai dokumentumban leírt eljárással a reakcióval szemben inert oldószerben, például valamilyen alkoholban, így etanolban reagáltatjuk. A reakciósebesség növelése céljából ez a reakció magasabb hőmérsékleten hajtható végre.

A 47. reakcióvázlat szerint a (XLVIII) általános képletű közbenső termékek úgy kaphatók, hogy egy (IL) általános képletű közbenső terméket a reakcióval szemben inert oldószerben, például alkoholban, megfelelő redukálószer, például hidrogén és megfelelő katalizátor, például Raney-nikkel jelenlétében redukálunk.

A 48. reakcióvázlat szerint az (IL) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (L) általános képletű közbenső terméket reagáltatunk egy (LI) általános képletű közbenső termékkel, amelyben W_6 jelentése alkalmas kilépő csoport, például halogénatom, így klóratom. A reakció inert oldószerben, például acetonitrilben, megfelelő bázis, például kálium-karbonát jelenlétében hajtható végre.

A 49. reakcióvázlat szerint az (L) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (LII) általános képletű közbenső terméket megfelelő oldószer, így valamilyen alkohol, például etanol jelenlétében megfelelő savval, például sósavval reagáltatunk.

Az 50. reakcióvázlat szerint az (LII) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (III) általános képletű közbenső terméket egy $\text{NaN}[\text{C}(=\text{O})\text{H}]_2$ képletű reagenssel reagáltatunk.

Az 51. reakcióvázlat szerint az (IL) általános képletű közbenső termékek úgy is előállíthatók, hogy egy (LI) általános képletű közbenső terméket egy (LIII) általános képletű közbenső termékkel [J. Org. Chem., 25, 1138 (1960)] egy reakcióval szemben közömbös oldószerben, például DMF-ben, megfelelő bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében reagáltatunk.

Az 52. reakcióvázlat szerint a (XXXIV) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (LIV) általános képletű közbenső terméket megfelelő sav, például kénsav alkalmazásával dehidratálunk.

Az 53. reakcióvázlat szerint az (LIV) általános képletű közbenső termékek - ahol a Q_{1a} definíciójában X^1 vagy X^2 egységek jelentése CH_2 csoport, a Q_{1a} csoportot a $Q_{1a'}$ csoport jelenti, és a közbenső termékek (LIV-a) általános képletűek - úgy állíthatók elő, hogy egy (LV) általános képletű karbonilvegyületet N,N-diizopropil-amin és butillítium jelenlétében, alkalmas, reakcióval szemben közömbös oldószerben, például THF-ban egy (LVI) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk.

Az 54. reakcióvázlat szerint az (V) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (LVII) általános képletű közbenső terméket trifenilfoszfin és dietil-azodikarboxilát jelenlétében 1H-izoindol-1,3(2H)-dionnal reagáltatunk.

Az 55. reakcióvázlat szerint az (LVIII) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (LVII) általános képletű közbenső terméket egy (LIX) általános képletű közbenső termékkel - ahol W_7 jelentése megfelelő kilépő csoport, így halogénatom, például klóratom - megfelelő bázis, például N,N-dietiletánamin jelenlétében, alkalmas oldószerben, pél-

dául diklórmétánban reagáltatunk.

A 56. reakcióvázlat szerint az (V) általános képletű közbenső termékek, ahol Q_2 definíciójában R^2 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, és így a Q_2 összetétele (1-10 szénatomos alkil)- Q_{1b} csoport és az (V-a) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (I'-a-3) általános képletű vegyületet egy (LX) általános képletű közbenső termékkel - ahol W_8 jelentése megfelelő kilépő csoport, így halogénatom, például klóratom - megfelelő bázis, például kálium-karbonát jelenlétében és megfelelő oldószerben, így például acetonitrilben reagáltatunk.

Az 57. reakcióvázlat szerint az (XVII) általános képletű közbenső termékek, ahol Q_2 definíciójában a hidroxilcsoportot viselő szénatom két hidrogénatomot is hordoz, és ahol $HO-Q_2$ csoport összetételét $HO-CH_2-Q_2$ összetétel ábrázolja, és a közbenső termékek szerkezetét az (XVII-a) általános képlet szemlélteti, úgy állíthatók elő, hogy egy (LXI) általános képletű közbenső terméket megfelelő redukálószer, például lítium-alumínium-hidrid jelenlétében, megfelelő, a reakcióval szemben inert oldószer, például THF jelenlétében redukálunk.

Az 58. reakcióvázlat szerint az (LVII) általános képletű közbenső termékeket, ahol Q_2 definíciójában a hidroxilcsoportot hordozó szénatom legalább egy hidrogént is visel, és ahol $HO-Q_2$ összetétele $HO-Q_3H$, és így a közbenső termékek összetételét az (LVII-b) formula fejezi ki, úgy állíthatók elő, hogy egy (IX) általános képletű közbenső terméket megfelelő redukálószerrel, például nátrium-bórhidriddel a reakcióval szemben inert oldószerben, például valamilyen alkoholban redukálunk. (Lásd az 59. reakcióvázlatot.)

Olyan (VI) általános képletű közbenső termékek - ahol Q_2 definíciójában R^2 jelentése 1-10 szénatomos, $N(P)_2$ csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, és az R^2 szubsztituenst hordozó nitrogénatommal

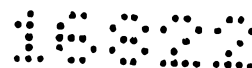
szomszédos szénatom legalább egy hidrogénatomot is visel, Q_2 összetétele $(P)_2-N-(1-10 \text{ szénatomos alkil})-NH-Q_{2a}H$, és a közbenső termékek szerkezetét a (VI-a) általános képlet szemlélteti - előállíthatók egy (LXII) általános képletű közbenső terméknek a (LXIII) általános képletű közbenső termékkel végzett redukatív aminezése útján megfelelő redukálószer jelenlétében, például hidrogén és egy alkalmas katalizátor jelenlétében - amilyen például a csontszénre lecsapott palládium, vagy a csontszénre lecsapott platina, adott esetben alkalmas katalizátorméreg, így például tiofénoldat jelenlétében (lásd a 60. reakcióvázlatot is).

A 60. reakcióvázlat szerint a (LXII) általános képletű közbenső termékek úgy készíthetők, hogy egy (LXIV) általános képletű közbenső termékből megfelelő sav, például sósav és alkalmas oldószer, például víz jelenlétében a védőcsoportot eltávolítjuk. (Ezt a 61. reakcióvázlat mutatja.)

A 62. reakcióvázlat szerint a (IX) általános képletű közbenső termékek úgy kaphatók, hogy egy (LXV) általános képletű közbenső termékből megfelelő sav, például sósav jelenlétében a védőcsoportot eltávolítjuk.

A 63. reakcióvázlat értelmében az (LXV) általános képletű közbenső termékek úgy nyerhetők, hogy egy (LXVI) általános képletű közbenső terméket egy (III) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk alkalmas bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, megfelelő inert oldószerben, például acetonitrilben.

A 64. reakcióvázlat szerint a (LXVI) általános képletű közbenső termékek, ahol Q_3 definíciójában a (b-1)-től (b-8)-ig terjedő képletű X^1 vagy X^2 egység NH csoportot jelent, Q_3 szerkezete $Q_{3'}-NH$ összetételű, és a közbenső termékeknek a szerkezetét a (LXVI-a) általános képlet szemlélteti, úgy állíthatók elő, hogy egy (LXVII) általános képletű közbenső terméket higany(II)-oxid és kén jelenlétében, megfelelő inert oldószerben, például valamilyen alkoholban ciklizálunk.



A 65. reakcióvázlat szerint a (LXVII) általános képletű közbenső termékek úgy valósíthatók meg, hogy egy (LXVIII) általános képletű közbenső terméket megfelelő redukálószer, például hidrogén jelenlétében és alkalmas katalizátor, például csontszénre lecsapott palládium vagy csontszénre lecsapott platina jelenlétében alkalmas oldószerben, például ammónia és valamilyen alkohol keverékében redukálunk. Megfelelő alkohol például a metanol, etanol és 2-propanol.

A 66. reakcióvázlat szerint a (LXVIII) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (LXIX) általános képletű közbenső terméket egy (LXX) általános képletű közbenső termékkel megfelelő, a reakcióval szemben inert oldószerben, például etanolban reagáltatunk.

A 67. reakcióvázlat szerint a (IX) általános képletű közbenső termékek - ahol Q_3 definíciójában R^2 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, Q_3 összetétele (1-10 szénatomos alkil)- Q_{1b} és a közbenső termékek szerkezetét a (IX-a) általános képlet szemlélteti, előállíthatók úgy, hogy egy (I'-a-3) általános képletű vegyületet egy (LXXI) általános képletű reagenssel - ahol $(O=)$ (1-10 szénatomos alkil)- jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport karbonszármazéka, és ahol W_9 jelentése megfelelő kilépő csoport, például halogénatom, így brómatom - inert oldószerben, például acetonitrilben megfelelő bázis, például kálium-karbonát jelenlétében reagáltatjuk.

A 68. reakcióvázlat szerint a (X) általános képletű közbenső termékek - ahol Q_4 jelentése 1-9 szénatomos alkilcsoport, és ahol a Q_4 összetételét az (1-9 szénatomos alkil)- Q_{1b} képlet mutatja, és a közbenső termékek összetételét a (10-a) általános képlet szemlélteti - úgy állíthatók elő, hogy egy (I'-a-3) általános képletű vegyületet (LXXII) általános képletű reagenssel reagáltatjuk, ahol W_{10} jelentése alkalmas kilépő csoport, így halogénatom, például klóratom, inert oldószerben, például 3-metil-2-butanonban, megfelelő bázis, például kálium-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát jelenlé-

tében reagáltatjuk.

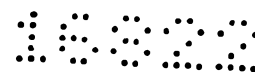
A 69. reakcióvázlat szerint azok a (X) általános képletű közbenső termékek, ahol NC-Q₄ jelentése NC-(1-10 szénatomos alkil)-(R⁴)N-C(=O)-Alk-X¹ összetételű csoport, és a közbenső termékeket a (X-b) általános képlet szemlélteti, úgy állíthatók elő, hogy egy (LXXIII) általános képletű közbenső terméket egy (LXXIV) általános képletű közbenső termékkel di-1H-imidazol-2-il-metanon, megfelelő bázis, például N,N-dietil-etánamin és alkalmas oldószer, például diklórmetán jelenlétében reagáltatjuk.

A 70. reakcióvázlat szerint a (XI) általános képletű közbenső termékek, ahol Q₄ jelentése Q_{1b} csoport, a közbenső termékek szerkezetét a (XI-a) általános képlet fejezi ki, előállíthatók úgy, hogy egy (I'-a-3) általános képletű vegyületet (LXXV) általános képletű közbenső termékkel reagáltatunk, ahol W₁₁ jelentése megfelelő kilépő csoport, így halogénatom, például klóratom, alkalmas bázis jelenlétében, például nátrium-karbonát, és megfelelő oldószer, például 3-metil-2-butanon jelenlétében - reagáltatunk.

A 71. reakcióvázlat szerint a (XIX) általános képletű közbenső termékek úgy állíthatók elő, hogy egy (LXXVI) általános képletű közbenső terméket megfelelő savval, például sósavval reagáltatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek sztereokémiaiailag tiszta izomer formái a szakterületen jól ismert eljárások alkalmazásával állíthatók elő. A diasztereomerek fizikai módszerekkel, például szelektív kristályosítással és kromatográfiás eljárásokkal, ellenáramú megoszlás alkalmazásával, folyadékkromatográfiával és hasonló módszerekkel különíthetők el.

A fentebb leírt eljárások segítségével előállított (I) általános képletű vegyületek általában enantiomerek racém keverékei, amelyek egymástól a szakterületen jól ismert rezolválási eljárásokkal elkülöníthetők. Az (I) általános képletű racém vegyületek, amelyek kielégítően bázisosak vagy savas jellegűek, a megfelelő diasztereomer sóformákká alakíthatók úgy, hogy



azokat alkalmas királis savval, illetve királis bázissal reagáltatjuk.

Ezt követően az említett diasztereomer sóformákat például szelektív vagy frakcionált kristályosítással elkülönítjük, majd a sókból alkálikus vagy savas kezeléssel az enantiomereket felszabadítjuk. Az (I) általános képletű vegyületek enantiomer alakjainak elkülönítésére alternatív módszer szerint az (I) általános képletű vegyületeket folyadékkromatográfiának vetjük alá, különösen királis nyugvófázis alkalmazásával. A sztereokémiai szempontból tiszta izomer formák a megfelelő, tiszta formáknak megfelelő kiinduló anyagok sztereoizomer alakjaiból is leszármaztathatók, azzal a feltétellel, hogy az adott reakció sztereospecifikusan megy végbe. Előnyösen, ha egy specifikus sztereoizomer kívánatos, akkor a kívánt vegyületet sztereospecifikus eljárással szintetizáljuk. Az ilyen módszerek előnyösen enantiomer tisztaságú kiinduló anyagokat alkalmaznak.

Az (I), (I') általános képletű vegyületek, vagy az (I'') általános képletű vegyületek vagy azok bármilyen alcsoportja antivirális tulajdonságokat mutatnak. A vegyületek alkalmazásával kezelhető vírusfertőzések a találmány értelmében olyan fertőzések, amelyek orto- és paramixovírusoktól, főként emberi vagy szarvasmarha eredetű légzési (légzőrendszeri) szinciciális vírustól erednek (RSV).

A találmány szerinti vegyületek RSV elleni antivirális hatását *in vitro* körülmények között a leírás kísérleti részében ismertetett teszttel vizsgáltuk; továbbá ez az aktivitás a vírusok szaporodásának a csökkenésében is kimutatható. A találmány szerinti vegyületek RSV elleni *in vivo* antivirális aktivitása kimutatható gyapotpatkányok alkalmazásával egy tesztmodellen Wyde és munkatársai leírása alapján [Antiviral Research, 38, 31-42 (1998)].

Antivirális tulajdonságaik, és különösen RSV elleni hatásuk következtében az (I), (I') általános képletű vegyületek, vagy az (I'') általános képletű csoportba tartozó vegyületek, valamint azok bármely alcsoportja, prodrugja-

ik, N-oxidjaik, addíciós sóik, kvaterner ammóniumvegyületeik, fémkomplexeik és sztereokémiai szempontból izomer alakjaik felhasználhatók vírusfertőzés által megtámadott egyének kezelésében, különösen az RSV fertőzés kezelésében, valamint ezeknek a fertőzéseknek a megelőzésében. A találmány szerinti vegyületek általánosan alkalmazhatók vírusok által, és különösen a légúti szinciciális vírus által megfertőzött melegvérű állatok kezelésében.

Az (I') általános képletű vegyületek vagy az (I'') általános képletű csoporthoz tartozó vegyületek vagy azok bármilyen alcsoportja ezek alapján gyógyszerként alkalmazható. Közelebbről az (I), (I') általános képletű vegyületek, vagy az (I'') általános képletű csoporthoz tartozó vegyületek felhasználhatók a vírusfertőzések, különösen RSV fertőzések kezelésére vagy megelőzésére alkalmazható gyógyszer gyártásában. A gyógyszerként való alkalmazás, illetve a kezelési eljárás azt jelenti, hogy a vírus által fertőzött egyéneknek, vagy vírusfertőzésekkel szemben hajlamos egyéneknek a hatóanyagot megfelelő mennyiségben szisztémásan adagoljuk a vírusfertőzésekkel, különösen az RSV fertőzésekkel együttjáró kóros állapotok leküzdésére.

A találmány szerinti vegyületek, vagy azok bármely alcsoportja az adagolás céljából különböző gyógyszerformákban kiszerelhető (kialakítható). Mint alkalmas készítmények, valamennyi jelenleg a gyógyszerek szisztémás adagolására alkalmazott készítmény formájában lehetnek. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítására az adott vegyület hatásvivő mennyiségét, adott esetben annak valamilyen addíciós sója, vagy fémkomplexe formájában, mint hatásos komponenst benső keverék formájában kombináljuk egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal; ez a vivőanyag nagy számú változatban alkalmazható az adagolásra igényelt kiszerelési formától függően. Ezek a gyógyászati készítmények célszerűen az

adagolási egység formájában vannak, különösen orális, rektális, percután formában alkalmazhatók, vagy parenterális injekció útján adagolhatók. Így például, ha a készítményeket orális adagolási formában készítjük, akkor bármelyik szokásos gyógyszerészeti közeg alkalmazható, amilyen például a víz, glikolok, olajok, alkoholok és hasonló oldószerek, olyan orális, folyékony készítmények esetében, amilyenek például a szuszpenziók, szirupok, elixírek, emulziók és oldatok. Alkalmazhatunk továbbá szilárd vivőanyagokat, ilyenek például a keményítők, cukrok, kaolin, kenőanyagok (a gördülékenységet elősegítő anyagok), kötőanyagok, a szétesést elősegítő szerek, porok, pilulák, kapszulák és tabletták esetében. Az adagolás könnyedsége következtében a tabletták és kapszulák jelentik a legelőnyösebb orális adagolási egységformát, ebben az esetben nyilvánvalóan szilárd gyógyszerészeti vivőanyagokat használunk. Parenterális készítmények számára a vivőanyag általában - legalább is túlnyomó részében - steril víz, jöllehet más komponensek, például az oldékonyságot növelő szerek is felhasználhatók. Az injekciós oldatok például előállíthatók úgy, hogy a vivőanyag konyhasó-oldat, glükózoldat vagy konyhasó- és glükózoldat keveréke. Előállíthatók továbbá befecskendezhető szuszpenziók is, és ebben az esetben megfelelő folyékony vivőanyagokat, szuszpendálószerket és hasonló ágenseket használhatunk. Ide sorolhatók továbbá szilárd készítmények is, amelyek célja közvetlenül a felhasználás előtt folyékony készítménnyé való átalakítás (rekonstituálás). A percután adagolásra alkalmazható készítményekben a vivőanyag adott esetben egy áthatolást elősegítő szert és/vagy alkalmas nedvesítőszert tartalmaz, adott esetben bármilyen természetű, célszerű adalékok kisebb mennyiségeinek a kombinációival; ezeknek az adalékoknak nem szabad káros hatást kifejtenie a bőrre.

A találmány szerinti vegyületek orális belélegzéssel (inhalálással) adagolhatók az ilyen úton adagolható készítmények területén alkalmazott esz-

közössel és módszerekkel. Ennek alapján a találmány szerinti vegyületek a tüdőkre általában oldat, szuszpenzió vagy száraz por alakjában adagolhatók, ezek közül az oldat adagolása előnyös. Bármely, oldatok célbajuttatására, szuszpenziók vagy száraz porok szállítására orális inhalálás vagy befűvés által alkalmazott forma felhasználható a találmány szerinti vegyületek adagolására.

Mindezek alapján a találmány gyógyászati készítményeket is nyújt, amelyek alkalmasak a szájon át történő adagolásra inhalálással vagy befűvétással; ez abban áll, hogy egy (I') általános képletű vegyületet, vagy (I'') általános képletű csoportba tartozó vegyületet és annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját valamilyen gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal adagoljuk. A találmány szerinti vegyületeket előnyösen köddé alakított vagy aeroszóllá alakított dózisokban, inhalálás útján adagoljuk.

Különösen előnyös a fentebb említett gyógyászati készítmények kiszereleése az adagolási egység alakjában, mert így az adagolás könnyű, és az adag egységessége biztosított. Az adagolási egység formájának a fogalmát leírásunkban fizikailag különálló egységeknek definiáljuk, amelyek a dózis egységét tartalmazzák, azaz minden egyes egység a hatóanyag előre meghatározott mennyiségét tartalmazza, amely a számítások alapján a kívánt terápiás hatást váltja ki; az adagolási egységben ezzel a hatóanyagmennyiséggel együttes kombinációban van a kívánt gyógyszerészeti vivőanyag. Az ilyen adagolási egységformákra példát adnak a tabletták (beleértve az osztott vagy bevont tablettákat is), kapszulák, pilulák, port tartalmazó csomagok, végbélkúpok, ostyák, injekciós oldatok és szuszpenziók; ezek elkülönített többszöröseik alakjában is kiszerezhetők.

Általában úgy ítéljük, hogy az antivirálisan hatásos napi mennyiség 0,01 mg/kg-tól 500 mg/kg-ig terjed a testtömeg 1 kg-jára vonatkoztatva; előnyösebben a testtömegre vonatkoztatva 0,1 mg/kg és 50 mg/kg között

van. Célszerű lehet a kívánt adag adagolása két, három, négy vagy több részdózisban; megfelelő időközökben adagolva a nap folyamán. Az említett részdózisok az adagolási egység formájában adhatók, adagolási egységenként például 1-1000 mg, és különösen 5-200 mg hatásos komponens tartalommal.

Célszerű lehet az antivirális hatású anyag adagolása két, három, négy vagy több részdózis alakjában, megfelelő időközökben a nap folyamán. Az említett részdózisok az adagolási egységformában formulázhatók.

A pontos adagolás és az adagolás gyakorisága az adott (I), (I') vagy (I'') általános képletű csoportba tartozó adott vegyülettől függ, továbbá a következő körülményektől: a kezelni kívánt kóros állapot súlyosságától, a kortól, testtömegtől, nemtől és a beteg általános fizikai állapotától, valamint más, egyidőben szedett gyógyszerektől, amint ez a szakterületen jártas egyének számára jól ismert. Továbbá nyilvánvaló, hogy a hatásos napi adag csökkenthető vagy növelhető a kezelt beteg válaszára és/vagy az orvos értékelésétől függően, aki a találmány szerinti vegyületet előírja. Ennélfogva a fentebb említett hatásos napi mennyiségek csupán vezérfonalat jelentenek.

Ehhez járul, hogy gyógyszerként felhasználható egy (I), (I') vagy (I'') általános képletű csoporthoz tartozó vegyület és egy másik antivirális hatóanyag kombinációja is. Ennek alapján a találmány egy olyan termékre is vonatkozik, amely (a) egy (I) általános képletű vegyületet, (I') általános képletű vegyületet, vagy egy (I'') általános képletű csoporthoz tartozó vegyületet, valamint (b) egy másik antivirális vegyületet kombinációban tartalmaz az antivirális kezelés során egyidejű, külön-külön vagy egymást követő alkalmazás során. A különböző hatóanyagok kombinálhatók egymással egy egyetlen készítményben gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokkal együtt: így például a találmány szerinti vegyületek β -interferonnal vagy tumornekrózis-faktor- α hatóanyaggal kombinálhatók RSV fertőzések

kezelése vagy megelőzése céljából.

Az alábbi példák célja a találmány szemléltetése.

Kísérleti rész

A leírásokban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

DMF: N,N-dimetilformamid

DIPE: diizopropil-éter

DMSO: dimetil-szulfoxid

THF: tetrahidrofurán.

A közbenső termékek előállítása

A1. példa

a) 0,1 mól N-(4-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amin-dihidrobromid és 389 ml metanol keverékéhez 0,2 mól nátrium-metanolátot (nátrium-metoxidot) adtunk, a keveréket jégfürdőben hűtöttük, és 2 órán át kevertük. Utána a jégfürdőben hűtött keverékhez 0,1 mól bisz(1,1-dimetiletil)dikarbonátot adtunk, és 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Bepárlás után a maradékot víz és DIPE elegyében szuszpendáltuk. A maradékot szűrtük, víz és DIPE keverékében mostuk, szárítottuk, és az így kapott terméket metanollal felforraltuk. Így 17,46 g (55,2 %) 1,1-dimetiletil-4-(1H-benzimidazol-2-il-amino)-1-piperidinkarboxilátot [(1) általános képletű közbenső terméket] kaptunk.

b) A (2) általános képletű közbenső termék előállítása

0,05 mól 2,6-dimetilpirazin és 100 ml szén-tetraklorid elegyéhez előbb 0,055 mól 1-bróm-2,5-pirrolidindiont, majd utána katalitikus mennyiségű dibenzoil-peroxidot adtunk. Az elegyet keverés közben 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd éjszakán át áramló nitrogéngázban szobahőmérsékleten kevertük, utána jéggel lehűtöttük, szűrtük. A szűrletet bepároltuk, így az 1. maradékot kaptuk. A fenti (1) általános képletű közbenső termék 0,04 mól mennyiségét 150 ml DMF-ban oldottuk, és 0,04 mól nátrium-



hidridet adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten, áramló nitrogéngázban egy órán át kevertük. Az 1. maradékot 50 ml DMF-ban oldottuk, és az elegyhez csepegtettük. Az elegyet éjszakán át 50 °C hőmérsékleten kevertük, majd a DMF-ot lepároltuk. A maradékot vízben felvettük, és diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, szárítottuk, és szűrés után az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanol 98 : 2 arányú elegyének az alkalmazásával a tiszta frakciók bepárlása után 6,82 g (32 %) (2) általános képletű közbenső terméket nyertünk.

A2. példa

A (3) általános képletű közbenső termék előállítása

E reakciót nitrogéngáz alatt végeztük. 0,02 mól 60 %-os nátrium-hidridet adtunk 0,02 mól ($\pm$)-6-metil-3-{2-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]-etoxi}-2-piridinmetanol és 75 ml DMF oldatához. Az elegyet szobahőmérsékleten 0,02 mól (1) közbenső termék és 0,022 mól nátrium-hidrid 100 ml DMF-dal készült keverékéhez adtuk, amely utóbbit előzőleg 40 °C hőmérsékleten 1 órán át kevertünk. Az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át kevertük, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot víz és diklórmétán keverékében felvettük, a szerves fázist elkülönítettük, szárítás után szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia 97 : 3 arányú elegyét alkalmaztuk. A tiszta frakciókat összegyűjtöttük, és az oldószer lepárlása után 3,52 g (31 %) (3) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

A3. példa

A (4) általános képletű közbenső termék előállítása

0,0615 mól 2-klór-1-(2-piridinilmetil)-1H-benzimidazol és 0,123 mól 4-amino-hexahidro-1H-azepin-1-karboxilsav-etil-észter keverékét 3 órán át 160 °C hőmérsékleten kevertük. Utána vizet adtunk hozzá, és az elegyet di-



klórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, szárítás után szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Az így kapott 13,6 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként kloroform, metanol és NH_4OH 98 : 2 : 0,1 arányú keverékét alkalmaztuk. A tiszta frakciókat összegyűjtöttük, és az oldószert lepároltuk. Így 10,5 g (43 %) hozammal jutottunk a (4) általános képletű közbenső termékhez.

A4. példa

a) Az (5) általános képletű közbenső termék előállítása

0,166 mól 3-amino-4-{{6-metil-2-piridinil}metil}amino}benzoesav-etil-észter, 0,166 mól 4-izotiocianáto-1-(fenilmetil)piperidin és 500 ml etanol keverékét előbb 8 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. A csapadékot leszűrtük, és további tisztítás nélkül felhasználtuk. Így az (5) általános képletű közbenső terméket kaptuk.

b) A (6) általános képletű közbenső termék előállítása

0,16 mól (5) általános képletű közbenső termék, 0,192 mól HgO és spatulahegynyi kén 100 ml DMF-dal készült keverékét 80°C hőmérsékleten 4 órán át kevertük, utána melegen szűrtük dikaliton át, meleg DMF-dal mostuk, ismét felmelegítettük, és dikaliton forrón szűrtük. Az oldószer eltávolítása után kapott maradékot diklórmétánban felvettük. Az elegyet vízzel mostuk, a szerves fázist elkülönítettük, és magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrés után az oldószert lepároltuk. A maradékhoz toluolt tettünk, és ismét bepároltuk. Az így kapott maradékot acetonitrilből kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, és szárítottuk. Így 53,5 g (70 %) (6) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

A5. példa

a) A (7) általános képletű közbenső termék előállítása

0,098 mól N-(1-metiletil)-2-propánamin és 100 ml THF keverékét nit-



rogénáramban 40 °C hőmérsékleten kevertük, és 0,098 mól 1,6 moláris hexános butil-lítium-oldatot csepegtettünk hozzá. A keveréket 30 percig -40 °C hőmérsékleten kevertük, majd -70 °C-ra hűtöttük, és 0,098 mól 1-(dietoximetil)-2-metil-1H-benzimidazol és 50 ml THF keverékét csepegtettük hozzá, és az így kapott elegyet 45 percig kevertük. Ekkor 0,049 mól hexahidro-1-(fenilmetil)-4H-azepin-4-on és 50 ml THF keverékét csepegtettük hozzá -70 °C hőmérsékleten. A keveréket hidegen hidrolizáltuk, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, szárítás után szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanol 98 : 2 arányú keverékét alkalmaztuk. A tiszta frakciókat összegyűjtöttük, és az oldószert lepároltuk. Így 7,5 g maradékot kaptunk. Ennek 3,5 g alikvot részét etil-acetátból kristályosítottuk. Szűrés után a csapadékot szárítottuk. Így 2,3 g (7) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

b) A (8) általános képletű közbenső termék előállítása

0,029 mól (7) általános képletű közbenső termék, 300 ml 1,1'-oxibisz-[2-metoxietán] és 20 ml tömény kénsav keverékét 24 órán át 160 °C hőmérsékleten kevertük, majd jégvizet adtunk hozzá. Az elegyet szilárd kálium-karbonáttal lúgosítottuk, és diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, és szárítás után szűrtük, majd az oldószert lepároltuk. Így 18 g hozammal két vegyület keverékét kaptuk, amelyek egyike a (8) általános képletű közbenső termék. A hozam 75 %.

c) A (9) általános képletű közbenső termék előállítása

A (8) általános képletű közbenső termék, 0,047 mól 2-(klórmetil)piridin és 0,0775 mól kálium-karbonát 500 ml acetonitrillel készült keverékét visszafolyató hűtő alatt keverés közben 24 órán át forraltuk. Ekkor vizet adtunk hozzá, és az elegyet diklórmétánnal extraháltuk. Elkülönítés után a szerves fázist szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Így 15,4 g ho-

zammal két vegyület keverékét kaptuk, amelyek egyike a (9) általános képletű közbenső termék.

A6. példa

A (10) általános képletű közbenső termék előállítása

16 ml N,N-dietil-etánamint és 0,0376 mól 2-klórmetyl-6-metyl-3-piridinoltadtunk 0,0376 mól 4-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-1-piperidinkarboxilsav-etil-észter és 550 ml DMF keverékéhez. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át, majd 50 °C hőmérsékleten éjszakán át kevertük. Az oldószer lepárlása után kapott maradékot víz és diklórmetyl keverékébe öntöttük. A szerves fázist elkülönítettük, szárítás után szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélén HPLC eljárással tisztítottuk. Eluálószerként diklórmetyl és etanol 95 : 5 arányú keverékétől 70 : 30 arányú keverékéig terjedő elegyeket alkalmazva (gradiens elúcióval) kapott kívánt frakciókat összegyűjtöttük, és az oldószert lepároltuk. Így 2,1 g hozammal nyertük a (10) általános képletű közbenső terméket.

A7. példa

a) A (11) általános képletű közbenső termék előállítása

0,28 mól 1,4-dioxaspiro[4,5]dekán-8-amin és 0,28 mól 1-izotiocianáto-2-nitrobenzol és 300 ml etanol elegyét szobahőmérsékleten 2 órán át kevertük. Az oldószer lepárlása után kapott terméket tisztítás nélkül felhasználtuk. A hozam 90 g (11) általános képletű közbenső termék.

b) A (12) általános képletű közbenső termék előállítása

0,178 mól (11) általános képletű közbenső termék, 500 ml metanolos ammónia és 100 ml THF keverékét szobahőmérsékleten 300 kPa nyomáson 24 órán át 52 g csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénez-tük. 3 ekvivalens H₂ felvétele után a katalizátort celiten szűrtük, metanollal mostuk, és a szűrletet bepároltuk. Az így kapott terméket további tisztítás nélkül felhasználtuk. A hozam 44 g (12) általános képletű közbenső termék.

c) A (13) általános képletű közbenső termék előállítása

0,071 mól (12) általános képletű közbenső termék, 0,142 mól HgO és 0,56 g S keverékét 300 ml etanolban keverés közben 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd celiten szűrtük, diklórmétánnal mostuk és a szűrletet bepároltuk. A reakciót megismételtük azonos mennyiségek felhasználásával. A maradékokat egyesítettük, és szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és NH₄OH 94 : 6 : 0,5 arányú elegyét alkalmaztuk (20-45 μm). A tiszta frakciókat összegyűjtöttük, és az oldószert lepároltuk. A hozam 14,5 g (43 %) (13) általános képletű közbenső termék, a termék olvadáspontja 260 °C fölött van.

d) A (14) általános képletű közbenső termék előállítása

0,049 mól (13) általános képletű közbenső termék, 0,0735 mól 2-(klórmetil)piridin, 0,196 mól kálium-karbonát és 325 ml acetonitril keverékét keverés közben 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. A reakciót azonos mennyiségek felhasználásával megismételtük. Az elegyeket egyesítettük, vizet adtunk hozzá, és a keveréket etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és NH₄OH 98 : 2 : 0,1 arányú keverékét alkalmaztuk (20-45 μm). A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Az így kapott termék 0,6 g mennyiségű frakcióját dietil-éterből kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, szárítottuk. Így 0,46 g (14) általános képletű közbenső termékhez jutottunk, olvadáspont: 136 °C.

e) A (15) általános képletű közbenső termék előállítása

0,077 mól (14) általános képletű közbenső termék és 350 ml 3N sósavoldat keverékét keverés közben 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, utána jég-víz keverékbe öntöttük, a keveréket szilárd kálium-karbonáttal lú-

gosítottuk, és diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, és szűrés után az oldószert lepároltuk. A maradéknak 1,5 g tömegű részét acetonitril és dietil-éter elegyből kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, szárítottuk, és így 0,5 g (15) általános képletű közbenső terméket kaptunk, olvadáspont: 148 °C.

A8. példa

a) A (16) általános képletű közbenső termék előállítása

0,021 mól ($\pm$)-etil- α -etil-4-{-[1-(2-piridinilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]amino}-1-piperidinecetsav-etil-észter és 100 ml THF oldatához apró részletekben 5 °C hőmérsékleten 0,023 mól lítium-alumínium-hidridet adagoltunk, majd a keveréket 1 órán át 5 °C hőmérsékleten kevertük. Etil-acetátot adtunk hozzá, és a keveréket jeges vízzel hidrolizáltuk, celiten szűrtük, etil-acetáttal mostuk, a szűrletet magnézium-szulfáton szárítottuk, és szűrés után az oldószert lepároltuk. Így 7,2 g (88 %) (16) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

b) A (17) általános képletű közbenső termék előállítása

0,019 mól (16) általános képletű közbenső termék, 0,028 mól 1H-izindol-1,3(2H)-dion és 0,028 mól trifenilfoszfin 200 ml THF-nal készült oldatához szobahőmérsékleten 0,028 mól dietil-azodikarboxilátot adagoltunk lassú ütemben szobahőmérsékleten. Az elegyet szobahőmérsékleten 8 órán át kevertük, majd az oldószert szárazra pároltuk. A maradékot diklórmétánban oldottuk, 3N sósavoldattal savanyítottuk, NH_4OH -val bázisossá tettük, és diklórmétánnal extraháltuk. Elválasztás után a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A 12 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és NH_4OH 97 : 3 : 0,1 arányú elegyét alkalmaztuk (20-45 μm). A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 5,5 g (57 %) (17) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

A9. példa

a) A (18) általános képletű közbenső termék előállítása

0,0196 mól 8-{[1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-il]-metil}-1,4,8-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekán, 55 ml 6N sósavoldat és 55 ml víz keverékét keverés közben visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraltuk, majd toluoltadtunk hozzá, és a keveréket jégre öntöttük. A keveréket nátrium-hidroxid-oldattal alkáliskussá tettük, majd diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, szárítás után szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Ennek a frakciónak egy részét DIPE-ban szuszpendáltuk, és szűrés után szárítottuk. Így 0,32 g (91 %) (18) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

b) A (19) általános képletű közbenső termék előállítása

0,008 mól (18) általános képletű közbenső termék, 0,01 mól N,N-dibenzil-etiléndiamin és 150 ml metanol keverékét 150 ml metanolban 1 g 10 %-os csontszén palládiumkatalizátorral 0,5 ml tiofénoldat jelenlétében hidrogéneztek. Egy ekvivalens H₂ felvétele után a katalizátort szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. Így 5,30 g (19) általános képletű közbenső terméket kaptunk (kvantitatív hozammal).

A10. példa

a) A (20) általános képletű közbenső termék előállítása

0,026 mól (±)-N-(4-piperidinil)-1-[1-(2-piridinil)etil]-1H-benzimidazol-2-amin, 0,039 mól 2-klórpropán-nitril és 0,052 mól kálium-karbonát 100 ml acetonitrillel készült elegyét keverés közben 8 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Vizet tettünk hozzá, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, magnézium-szulfáton szárítottuk, és szűrés után az oldószert lepároltuk. Az így kapott 8,5 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanol 96 : 4 arányú elegyét alkalmaztuk. A tiszta frakciókat összegyűjtöttük, az oldószert

lepároltuk, és így 4,5 g (46 %) (20) általános képletű közbenső terméket nyertünk.

b) A (22) általános képletű közbenső termék előállítása

0,0164 mól (49) általános képletű vegyület, 0,03 mól 1-bróm-3-metil-2-butanon, 0,06 mól kálium-karbonát és 100 ml acetonitril elegyét több órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, utána vizet adtunk hozzá, az oldószert lepároltuk, és a maradékhoz 4-metil-2-pentanont adtunk. A szerves réteget elkülönítettük, szárítottuk, és szűrés után az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmetán és metanolos NH_3 98 : 2 arányú elegyét alkalmaztuk. A kívánt frakciókat összegyűjtöttük, az oldószert lepároltuk, és így 2,75 g (40 %) (22) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

A11. példa

A (21) általános képletű közbenső termék előállítása

0,015 mól (90) általános képletű vegyület, 0,008 mól (klórmetil)oxirán és 1,59 g nátrium-karbonát keverékét 150 ml 4-metil-2-pentanonban lassan 100 °C hőmérsékletre melegítettük (40 °C hőmérsékletre 1 óra alatt, 70 °C hőmérsékletre 1 óra alatt), utána éjszakán át 100 °C hőmérsékleten kevertük, majd keverés közben 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Az oldószer lepárlása után kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmetán és metanolos ammónia 95 : 5 arányú elegyét használtuk. Két frakciót gyűjtöttünk, és egyesítés után az oldószereket lepároltuk. Az 1. frakciót DIPE-ből kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, szárítottuk, és így 0,18 g (21) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

A12. példa

a) A (23) általános képletű közbenső termék előállítása

0,0512 mól metánszulfonil-kloridot csepegtettünk nitrogénáramlással

védve 0 °C hőmérsékleten 0,0256 mól 4-{{[1-(2-piridinilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]amino}}-1-piperidinetanol, 0,0512 mól N,N-dietyl-etánamin és 200 ml diklórmétán keverékéhez. Az elegyet szobahőmérsékleten 90 percig kevertük, utána az oldószert szárazra pároltuk; így a (23) általános képletű közbenső termékhez jutottunk.

b) A (24) általános képletű közbenső termék előállítása

0,028 mól (23) általános képletű közbenső termék, 0,034 mól 2-[(fenilmetil)amino]etanol, 0,112 mól kálium-karbonát és 200 ml acetonitril keverékét 4 órán át 60 °C hőmérsékleten kevertük, majd vizet tettünk hozzá, és az elegyet etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, magnézium-szulfáton szárítottuk, és szűrés után az oldószert lepároltuk. Így 13,5 g maradékot kaptunk, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottunk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és NH₄OH 97 : 3 : 0,5 arányú elegyét használva (35-70 μm) a tiszta frakciókat összegyűjtöttük, és az oldószert lepároltuk. Így 5,5 g (24) általános képletű közbenső terméket kaptunk, a hozam 41 %.

A13. példa

A (25) általános képletű közbenső termék előállítása

0,049 mól (36) általános képletű közbenső termék és 165 ml víz keverékéhez 165 ml 12N sósavoldatot adtunk [a (36) általános képletű közbenső terméket az A7.c) példa szerint állítottuk elő]. Az elegyet 6 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd az oldószert lepároltuk, és 320 ml 48 %-os brómhidrogénsavat adtunk a maradékhoz. Az elegyet kevertük, 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, és másnapig kevertük. Az oldószer lepárlása után a maradékhoz 2-propanolt adtunk, és az oldószert ismételtelen lepároltuk. A maradékot DIPE-ban szuszpendáltuk. Utána a keveréket dekantáltuk, víz és DIPE keverékében felvettük, és a rétegeket elkülönítettük. A vizes réteghez diklórmétánt adtunk, és NH₄OH-val alkalini-

záltuk. Ezután 2-propanolt adtunk hozzá, a szerves réteget elkülönítettük, szárítottuk, és szűrés után az oldószert lepároltuk. Így 15 g hozammal nyertük a (25) általános képletű közbenső terméket.

A14. példa

a) A (26) általános képletű közbenső termék előállítása

0,056 mól 3,4-diaminofenil-(3-fluorfenil)metanon és 0,084 mól karbamid keverékét 150-160 °C hőmérsékleten olvadékállapotban 4 órán át kevertük, majd lehűtöttük, és vizet adtunk hozzá. A keveréket egy ideig 50 °C hőmérsékleten kevertük, majd lehűtöttük. A csapadékot szűrtük, 2-propánollal kevertük, majd szárítottuk. Így 11,4 g (26) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

b) A (27) általános képletű közbenső termék előállítása

0,045 mól (26) általános képletű közbenső termékhez óvatosan 50 ml foszfor-oxikloridot adagoltunk. Az elegyet keverés közben 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd állni hagytuk szobahőmérsékleten a hét végén. Az oldószert lepárlása után kapott maradékot diklórmétán, jég és szilárd kálium-karbonát keverékével felvettük, és ezt a keveréket rétegei szerint elkülönítettük. A vizes fázist diklórmétánnal extraháltuk. Az oldatlan anyagot szűrtük, és így az 1. maradékot kaptuk. Az egyesített szerves fázist szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepárolva a 2. maradékhoz jutottunk. Az 1. és 2. maradékot egyesítettük. Így 16,75 g (100 %) (27) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

A15. példa

A (28) általános képletű közbenső termék előállítása

0,0025 mól B25.a) szerint előállított (341) általános képletű vegyület, 0,00275 mól 2-(2-brómetil)-1H-izoindol-1,3(2H)-dion és 3 g kálium-karbonát elegyét 100 ml acetonitrilben 24 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, utána az oldószert lepároltuk. A maradékot diklórmétán-

ban oldottuk, vízzel mostuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia 97 : 3 arányú elegyét használtuk. A tiszta frakciókat összegyűjtöttük, és az oldószert lepároltuk. Így a (28) általános képletű közbenső termékhez jutottunk.

A16. példa

a) 0,225 mól 2,4,5-trimetiloxazolt 500 ml szén-tetrakloridban nitrogén-áram alatt kevertünk, majd 0,225 mól 1-bróm-2,5-pirrolidindiont és katalitikus mennyiségű dibenzoil-peroxidot tettünk hozzá. A keveréket 1 órán át állandó nitrogénáramban keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet hűtőfürdőben (jég és só keveréke) hűtöttük, majd az elegyet szűrtük, és a szűrletet bepároltuk, így 42,7 g (nagyobb, mint 100 % hozammal) 5-(brómmetil)-2,4-dimetiloxazolt, azaz a (30) általános képletű közbenső terméket kaptuk.

b) 0,225 mól (30) általános képletű közbenső terméket 450 ml DMF-ban felvettünk, 0,225 mól $\text{Na}[\text{N}(\text{CH}(\text{=O}))_2]$ vegyületet adagoltunk hozzá, majd az elegyet 50 °C hőmérsékleten 1 órán át, utána szobahőmérsékleten másnapig kevertük. Lepárlás után 41 g (100 %) N-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)-metil]-N-formilformamidot, azaz (31) általános képletű közbenső terméket kaptunk.

c) 0,225 mól (31) általános képletű közbenső termék, 120 ml 36 %-os sósav és 500 ml etanol keverékét 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd másnapig kevertük. Az elegyet szűrtük, a csapadékot etanollal mostuk, és a szűrletet bepároltuk. A lepárlási maradékot jeges vízben felvettük, nátrium-hidroxiddal lúgosítottuk, és diklórmétánnal extraháltuk. Elválasztás után a szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. Így 28 g (100 %) 2,4-dimetil-5-oxazolmetánamint kaptunk [(32) általános képletű közbenső termék].

d) 0,225 mól (32) általános képletű közbenső termék és 500 ml etanol elegyéhez 0,225 mól 2-klór-3-nitropiridint és 0,225 mól nátrium-karbonátot adtunk, majd az elegyet 6 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Az elegyet bepároltuk, a maradékot vízben felvettük és diklórmetánnal extraháltuk. Elkülönítés után a szerves fázist szárítottuk, és szűrés után bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A tiszta terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtöttük, bepároltuk, és így 27 g (48 %) (33) általános képletű közbenső termékként N-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-3-nitro-2-piridinamint kaptunk.

e) 0,1 mól (33) általános képletű közbenső termék, 3 ml 4 %-os tiofénoldat és 400 ml metanol elegyét 4 g 5 %-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéneztek. Három ekvivalens H_2 felvétele után a katalizátort szűrtük, a szűrletet bepároltuk, és a maradékot további tisztítás nélkül felhasználtuk. A hozam 21,4 g (100 %) N^2 -[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-2,3-piridindiamint kaptunk [(34) általános képletű közbenső termék].

f) 0,1 mól (34) általános képletű közbenső terméket 250 ml DMF-ban oldottunk, 0,1 mól 4-izotiocianáto-1-piperidinkarboxilsav-etil-észtert adtunk hozzá, majd az elegyet 50 °C hőmérsékleten 20 órán át kevertük. Ekkor 0,125 mól HgO -t és néhány kristálynyi kénport adtunk hozzá, és a keveréket 75 °C hőmérsékleten 3,5 órán át kevertük. Ezt követően a keveréket dikaliton szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot víz és diklórmetán keverékében felvettük, a fázisokat elkülönítettük, a szerves fázist szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmetán és metanol 95 : 5 arányú elegyét alkalmaztuk. A tiszta frakciókat összegyűjtöttük és bepároltuk. A lepárlási maradékot DIPE-ből kristályosítottuk, majd acetonitrilből átkristályosítottuk. Így 216,6277 g (55,4 %) hozammal kaptuk a várt 4-{[3-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}-1-piperidinkarboxilsav-etil-

-észtart [(35) általános képletű közbenső termék].

A17. példa

0,05 mól N^2 -[(2-metil-5-oxazolil)metil]-2,3-piridindiamin és 150 ml ecetsav keverékéhez 0,0625 mól $Cl-CH_2-C(=NH)-O-C_2H_5$ vegyületet adtunk, és a keveréket 20 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Ezt követően az elegyet 90 °C hőmérsékletre melegítettük, és ezen a hőmérsékleten 10 percig tartottuk. Ekkor a reakcióelegyet 50 °C alatti hőmérsékleten bepároltuk. A maradékot víz és diklórmétán keverékében felvettük, és nátrium-karbonátot adtunk hozzá. A szerves fázist elkülönítettük, diklórmétánnal extraháltuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, és szűrtük. A bepárlás után kapott maradékot DIPE-ben felvettük, és aktívszénrel 1 órán át kevertük. Szűrés után a szűrletet bepároltuk, így 13,1 g (100 %) 2-(klórmetil)-3-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridint kaptunk [(29) általános képletű közbenső termék].

A végtermékek előállítása

B1. példa

a) (1') általános képletű vegyület előállítása

0,016 mól (2) általános képletű közbenső termék, 10 ml hidrogén-kloridot tartalmazó 2-propanol és 100 ml 2-propanol elegyét 2 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük. A csapadékot szűrtük, DIPE-val mostuk, és szárítottuk. A maradékot víz, ammónia és metanol keverékében felvettük, és a keveréket diklórmétánnal extraháltuk. a szerves fázist elválasztottuk, szárítás után szűrtük és az oldószert lepároltuk. A maradékot üvegszűrőn elhelyezett szilikagélen tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia 90 : 10 arányú elegyét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 1,8 g (35 %) (1') általános képletű vegyületet kaptunk.

b) (308') általános képletű vegyület előállítása

0,0054 mól (10) általános képletű közbenső termék és 50 ml 48 %-os brómhidrogénsav elegyét keverés közben 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot DIPE-ban szuszpendáltuk, szűrtük, és etanolból kristályosítottuk. Az oldószert bepároltuk és az így kapott terméket nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával RP Hyperprep tölteten tisztítottuk. Eluálószerként 0,5 %-os vizes ammónium-acetát-oldat és acetonitril elegyét alkalmaztuk 100 : 0-tól 0 : 100 arányig. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 0,188 g hozammal jutottunk a (308') általános képletű vegyülethez.

B2. példa

a) (2') általános képletű vegyület előállítása

0,00622 mól (3) általános képletű közbenső termék, 10 ml 2-propanolos hidrogén-klorid-oldat és 100 ml 2-propanol elegyét 4 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, utána az oldószert lepároltuk. A maradékot víz, nátrium-karbonát és diklórmétán keverékében felvettük, a szerves réteget elválasztottuk, szárítás után szűrtük, és a szűrletből az oldószert lepároltuk. A maradékot 2-propanolban és DIPE-ban oldottuk, majd sósavas sójává alakítottuk izopropanolos hidrogén-klorid-oldattal. A csapadékot szűrtük, és szárítottuk. Ezt a frakciót szabad bázissá alakítottuk, és üvegszűrőn elhelyezett szilikagélen tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia 90 : 10 arányú elegyét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot sósavas sóvá (bázis és HCl aránya 1 : 3) alakítottuk. A szűrés után kapott csapadékot szárítottuk, és így 0,65 g (20 %) (2') általános képletű vegyületet kaptunk.

b) (3') általános képletű vegyület előállítása

0,00552 mól 4-{[1-[[3,5-dihidro-3,3-dimetil-9-(fenilmetoxi)-1H-[1,3]-dioxepino[5,6-c]piridin-2-il]metil]-1H-benzimidazol-2-il]amino}-1-piperi-



dinkarboxilsav-(1,1-dimetiletil)észter és 200 ml 10 N sósavoldat keverékét 6 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot DIPE-ben szuszpendáltuk, és szűrés után a csapadékot szárítottuk. Így 0,58 g (3') általános képletű vegyülethez jutottunk.

B3. példa

(4') általános képletű vegyület előállítása

0,021 mól (4) általános képletű közbenső termék és 0,43 mól kálium-hidroxid 100 ml 2-propanollal készült keverékét éjszakán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd vizet adtunk hozzá, és diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, és szűrés után a szűrletből az oldószert lepároltuk. Így 6,9 g (kvantitatív) hozammal nyertük a (4') általános képletű vegyületet.

B4. példa

(5') általános képletű vegyület előállítása

0,02 mól (6) általános képletű közbenső termék és 120 ml etanol elegyét 2 g 10 %-os csontszenes palládiumkatalizátoron hidrogéneztek. Egy ekvivalens H_2 felvétele után a katalizátort szűrtük, a szűrletet bepároltuk, és így 8 g (100 %) maradékot kaptunk. Ennek a frakciónak 0,7 g tömegét etanolban oldottuk, és hidrokloriddá (1 : 3) alakítottuk 2 propanolos hidrogén-klorid-oldattal. Az elegyhez DIPE-t adtunk, és kevertük. A csapadékot szűrtük, és szárítottuk. Így az (5') általános képletű vegyületet 0,65 g hozammal nyertük.

B5. példa

(6') általános képletű vegyület előállítása

0,035 mól (9) általános képletű közbenső termék és 200 ml metanol keverékét szobahőmérsékleten 300 kPa nyomáson 48 órán át 1,5 g csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéneztek, majd a hidrogénezést 40 °C hőmérsékleten 300 kPa nyomáson 48 órán át folytattuk. Két ek-



vivalens H_2 felvétele után a katalizátort celiten szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A 12 g tömegű maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és NH_4OH 80 : 20 : 3 arányú keverékét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 3,8 g (34 %) (6') általános képletű vegyülethez jutottunk.

B6. példa

(7') általános képletű vegyület előállítása

6- $\{[2-(4\text{-Piperidinilamino})-1H\text{-benzimidazol-1-il}]metil\}$ -2-piridinkarboxilsav, 5 ml 36 %-os sósav és 50 ml etanol keverékét éjszakán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Az oldószert lepároltuk, a maradékhoz vizet, nátrium-hidrogén-karbonátot és diklórmétánt adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítás után szűrtük, és a szűrletből az oldószert lepároltuk. A lepárlási maradékot üvegszűrőn szilikagélen tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia 90 : 10 arányú keverékét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 0,83 g (7') általános képletű vegyületet kaptunk.

B7. példa

(8') általános képletű vegyület előállítása

0,003 mól (1') általános képletű vegyület, 0,004 mól (1,1-dimetiletil-(2-brómetil)karbamát, 0,004 mól nátrium-karbonát és 100 ml 2-butanon keverékét éjszakán át kevertük, és visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet lehűtöttük, vízzel mostuk, és a fázisokat elválasztottuk. A szerves fázist ammónium-kloriddal mostuk. A vizes fázist diklórmétánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázist szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot üvegszűrőn elhelyezett szilikagélen tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia 97 : 3 arányú elegyét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 1,18 g (84 %) hozammal kaptuk a (8') általános képletű vegyületet.

B8. példa

(9') általános képletű vegyület előállítása

Ezt a reakciót áramló nitrogénben végeztük. 0,01 mól 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-1-piperidinil]etil karbaminsav-(1,1-dimetiletil)észter és 100 ml száraz pa. minőségű DMF keverékéhez 0,01 mól nátrium-hidridet adtunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át kevertük, majd 0,01 mól 6-klórmetil-2-(1,1-dimetiletil)-4-pirimidinolt kis mennyiségű DMF-ban (pa. minőség) oldva csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet éjszakán át 50 °C hőmérsékleten kevertük, majd lehűtöttük. 50 ml vizet adtunk hozzá, és az oldószert lepároltuk. A maradékot diklórmétánban felvettük, a szerves oldatot víz és ecetsav elegyével mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Így az 1. maradékot kaptuk. A vizes fázist ecetsavban felvettük, és diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, és szűrés után az oldószert lepároltuk. Így kaptuk a 2. maradékot. Az 1. és 2. maradékot egyesítettük, és oszlop-kromatográfiával RP 18 BDS tölteten tisztítottuk. Eluálószerként 0,5 %-os vizes ammónium-acetát, metanol és acetonitril 70 : 15 : 15, 0 : 50 : 50 és 0 : 0 : 100 arányú keverékeit használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így a (9') általános képletű vegyülethez jutottunk.

B9. példa

a) (10') általános képletű vegyület előállítása

0,015 mól ($\pm$)-6-metil-3-{2-[(tetrahydro-2H-pirán-2-il)oxi]etoxi}-2-piridinmetanol és 100 ml diklórmétán elegyéhez 0,03 mól tionil-kloridot adtunk, toluolt adtunk hozzá, és ismét bepároltuk. A maradékot 50 ml DMF-ban felvettük, és 0,015 mól 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-1-piperidinil]etil karbamát, 0,06 mól nátrium-hidrid és 200 ml DMF keverékéhez adtuk. Az elegyet másnapig 50 °C hőmérsékleten kevertük, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot víz és diklórmétán keverékében felvettük, a szerves



fázist elválasztottuk, szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot üvegszűrőn elhelyezett szilikagélen tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanos ammónia 99 : 1 arányú elegyét alkalmaztuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot petroléterben szuszpendáltuk. A csapadékot szűrtük, és szárítottuk. Hozam 1,55 g (20 %) (10') általános képletű vegyület.

b) (11') általános képletű vegyület előállítása

0,00147 mól (10') általános képletű vegyület, 20 g dimetil-amin (gáz-állapotú) és 100 ml THF keverékét 125 °C hőmérsékleten 16 órán át kevertük, utána az oldószert lepároltuk. A maradékot üvegszűrőn elhelyezett szilikagélen tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanos ammónia 95 : 5 arányú elegyét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 0,43 g (53 %) (11') általános képletű vegyületet kaptunk.

B10. példa

a) (12') általános képletű vegyület előállítása

0,088 mól 1-bróm-2,5-pirrolidindiont, majd utána katalitikus mennyiségű dibenzoil-peroxidot adtunk 0,08 mól 3-klór-6-metilpiridazin és 200 ml molekulaszitán szárított széntetraklorid oldatához. Az elegyet keverés közben 6 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd dikaliton szűrtük. Utána ismét 0,088 mól 1-bróm-2,5-pirrolidindiont és katalitikus mennyiségű dibenzoil-peroxidot adtunk hozzá, és keverés közben éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd dikaliton szűrtük. Az oldószert 40 °C alatti hőmérsékleten lepároltuk, a maradékot 70 ml DMF-ban oldottuk, és 0,0214 mól 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-1-piperidinil]etil karbaminsav-(1,1-dimetiletil)észtert, 0,0235 mól nátrium-hidridet és 190 ml DMF-ot tartalmazó keverékhez adtuk (a karbamátot, nátrium-hidridet és DMF-ot a hozzáadása előtt 1 órán át szobahőmérsékleten, majd 1 órán át 40 °C hőmérsékle-

ten kevertük). Az így kapott reakcióelegyet éjszakán át 50 °C hőmérsékleten kevertük, majd az oldószert lepároltuk. A maradékhoz vizet és diklórmetánt adtunk, a szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Az így kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmetán és metanolos ammónia 97 : 3 arányú elegyét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, az oldószereket lepároltuk, és így 1,21 g (12') általános képletű vegyületet kaptunk.

b) (13') általános képletű vegyület előállítása

0,0025 mól (12') általános képletű vegyület, 2 g CaO és 1 g csontszemes palládiumkatalizátor, 2 ml 1-butántiol és 100 ml THF elegyét szobahőmérsékleten hét végén kevertük, majd az oldószert lepároltuk. Így 1 g (88 %) (13') általános képletű vegyülethez jutottunk.

B11. példa

A (14') általános képletű cisz- és (15') általános képletű transz-vegyület előállítása

0,031 mól (15) általános képletű közbenső termék, 0,093 mól N-(2-aminoetil)acetamid és 300 ml metanol elegyét 30 °C hőmérsékleten 300 kPa nyomáson 12 órán át 5 g csontszemes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéneztek. Egy ekvivalens H₂ felvétele után a katalizátort szűrtük celi-ten, a szűrőréteget metanollal mostuk, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmetán, metanol és ammónium-hidroxid 92 : 8 : 0,5 arányú elegyét alkalmaztuk (20-45 µm). Két tiszta frakciót egyesítettünk, és oldószertartalmukat lepároltuk, így 2,8 g (22 %) és 9 g (71 %) maradékot kaptunk. Ezekből a frakciókból 0,6 g-ot, illetve 0,8 g-ot dietil-éterből kristályosítottunk. A csapadékot szűrtük és szárítottuk. Hozam 0,52 g (14') általános képletű vegyület, olvadáspont: 126 °C és 0,53 g (15') általános képletű vegyületek, olvadáspont: 200 °C.

B12. példa

(16') általános képletű vegyület előállítása

0,032 mól N-4-piperidinil-1-(2-piridinilmetil)-1H-benzimidazol-2-amin-dihidroklorid és 0,032 mól (1,1-dimetil-2-oxoetil)karbaminsav-(1,1-dimetiletil)észter 100 ml metanollal készült keverékéhez 5 °C hőmérsékleten 0,048 mól nátrium-cianobórhidridet adagoltunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 8 órán át kevertük, majd 5 °C hőmérsékleten jeges vízzel hidrolizáltuk. A metanolt lepároltuk, és a maradékot diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Az így kapott 13 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia elegyét használtuk (arány 95 : 5 : 0,1; 20-45 µm). A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 2,2 g (14 %) hozammal kaptuk a (16') általános képletű vegyületet.

B13. példa

(17') általános képletű vegyület előállítása

0,0084 mól 1,1-dimetiletil 2-[4-[[1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-6-nitro-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1-piperidinil]etil karbamát és 150 ml metanol keverékét 50 °C hőmérsékleten hidrogéneztek 1 g 5 %-os csontszén palládiumkatalizátor és 1 ml tiofénoldat jelenlétében. Három ekvivalens H₂ felvétele után a katalizátort szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia elegyét alkalmaztuk 99 : 1 aránytól 97,5 : 2,5 arányig terjedő mennyiségben. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 3,3 g (82 %) (17') általános képletű vegyületet kaptunk.

B14. példa

(18') általános képletű vegyület előállítása

0,143 mól N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2-piridinil)metil]-1H-



-benzimidazol-2-amin és 50 ml hangyasav elegyét 3 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd az oldószert szárazra pároltuk. A maradékot diklórmétánban oldottuk, az elegyet nátrium-karbonáttal bázisosá tettük, szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. A kapott 4,9 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónium-hidroxid 92 : 8 : 1 arányú keverékét használtuk (20-45 μm). A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert bepároltuk. A maradékot 2 propanonból kristályosítottuk. A szilárd terméket szűrtük és szárítottuk. A hozam 2,8 g (18') általános képletű vegyület (a hozam 51 %), olvadáspont: 146 °C.

B15. példa

(19') általános képletű vegyület előállítás

0,0059 mól ($\pm$)-1,1-dimetiletil[1-(metoxikarbonil)-2-[4-[[1-(2-piridinilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1-piperidinil]etil]karbamát és 30 ml THF oldatához 5 °C hőmérsékleten 0,0065 mól lítium-alumínium-hidridet adagoltunk. Az elegyet 1 órán át 5 °C hőmérsékleten kevertük, majd etil-acetátot adtunk hozzá. Az elegyet jég és víz keverékével hidrolizáltuk, celiten szűrtük, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, magnézium-szulfáttal szárítottuk, szűrtük és az oldószert lepároltuk. Az így kapott 2,8 g maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónium-hidroxid 92 : 8 : 0,5 arányú keverékét (15-40 μm) használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 1,55 g (56 %) (19') általános képletű vegyületet kaptunk.

B16. példa

a) (290') általános képletű vegyület előállítás

0,021 mól (19'') általános képletű vegyület, 29 ml 2-propanolos HCl-oldat és 290 ml 2-propanol elegyét 2 órán át keverés közben visszafolyató



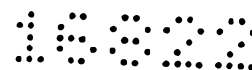
hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. A csapadékot szűrtük, és egyesítettük egy hasonló módon előállított frakcióval. A csapadékot forrásban tartott 150 ml etanolban oldottuk, majd kikristályosodni hagytuk. A csapadékot szűrtük, 16 órán át 45 °C hőmérsékleten, majd 30 percig levegőn szárítottuk. Így 8,9 g (70 %) (290') általános képletű vegyületet kaptunk. A (290') általános képletű vegyületet ismert eljárás szerint szabadbázissá alakítottuk. Így a (355') vegyülethez jutottunk.

b) (356') és (357') általános képletű vegyületek előállítása

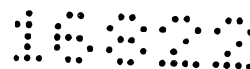
0,001 mól (355') általános képletű vegyületet 6 ml abszolút etanolhoz adtunk, és az elegyet a forráspontig hevítettük, így homogén I. oldatot kaptunk. Ezt az I. oldatot 0,118 g (0,001 mól) borostyánkőssavval kezeltük, azonnal só képződött. Az elegyet forráspontig hevítettük, ennek során homogénné vált, utána szobahőmérsékletre hagytuk lehűlni. A csapadékot szűrtük, vákuumban 50 °C hőmérsékleten 24 órán át szárítottuk, így 0,40 g (78 %) (356') általános képletű vegyületet nyertünk. Az I. oldatot 0,134 g (0,001 mól) hidroxibutándisavval kezeltük, és az elegyet forráspontra hevítettük; az elegy homogénné vált. Ekkor szobahőmérsékletre hagytuk lehűlni, a csapadékot leszűrtük és vákuumban 50 °C hőmérsékleten 24 órán át szárítottuk. Így 0,46 g (87 %) (357') általános képletű vegyületet kaptunk.

c) (354') általános képletű vegyület előállítása

0,000065 mól (290') általános képletű vegyületet 3 ml vízben oldottunk, majd keverés közben 400 µl és 100 µl koncentrált NH₄OH oldattal lúgosítottuk, és 20 ml kloroformot adtunk hozzá. Az elegyet 10 percig erélyesen kevertük, ekkor további 100 µl tömény NH₄OH-t tettünk hozzá, és 5 percig erélyesen kevertük. A szerves fázist elválasztottuk, majd az alkális fázist 5 ml kloroformmal ismét extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, és telített vizes konyhasóoldattal egyszer mostuk, majd magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot 20



ml hangyasavval kevertük teljes oldódásig (2 perc múlva). Ekkor 1 perc alatt 0,00213 mól ecetsavanhidridet csepegtettünk hozzá 1 perc alatt, utána szobahőmérsékleten kevertük. 24 óra múlva további 50 µl ecetsavanhidridet adtunk hozzá, és a reakcióelegyet 15 percig kevertük, majd még 50 µl ecetsavanhidridet tettünk hozzá, és 2 órán át kevertük. Az elegyet 2 óra 15 percig 60 °C hőmérsékletű olajfürdőben kevertük, majd hét végén szobahőmérsékleten állni hagytuk. Ekkor még 1000 µl ecetsavanhidridet adtunk hozzá, és 30 percig 60-70 °C hőmérsékletű olajfürdőben, majd éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. Ekkor a reakcióelegyet 2,5 órán át 60 °C hőmérsékleten kevertük, majd még 100 µl ecetsavanhidridet tettünk hozzá és 45 percig kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. Ekkor 100 µl ecetsavanhidridet adtunk hozzá, és a reakcióelegyet 45 percig 60 °C hőmérsékleten kevertük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A megmaradt ecetsavanhidrid elbontása céljából 100 µl vizet adtunk hozzá, és az oldószert vákuumban 60 °C hőmérsékleten lepároltuk, majd éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A maradékhoz toluolt adtunk, és vákuumban 60 °C hőmérsékletig ismét lepároltuk. Ekkor xilolt adtunk hozzá, és vákuumban 60 °C hőmérsékleten bepároltuk. Így kaptuk (x)-et. Egy mintához 3 csepp vizet, utána 10 µl NH₄OH-t adtunk, 5 csepp vizet adtunk hozzá, az elegyet erősen ráztuk, és így kaptuk az (y)-t. (x)-et és (y)-t feloldottuk diklórmétán, metanol és metanolos ammónia 94 : 12 : 4 arányú elegyében, majd szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és metanolos ammónia 94 : 12 : 4 arányú elegyét használtuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Ezt a 0,185 g frakciót forró etanolban kevertük (±10 ml), majd szobahőmérsékletre hagytuk hűlni, 10 ml dietil-étert adtunk hozzá, és a reakcióelegyet 15 percig kevertük. A csapadékot szivatással szűrtük, dietil-éterrel öblítettük, majd 3 órán át levegőn



szárítottuk, utána tovább szárítottuk nagyvákuumban, 2 órán át szobahőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten levegőn szárítottuk. Így 0,153 g (354') általános képletű vegyületet kaptunk.

B17. példa

(21') általános képletű vegyület előállítása

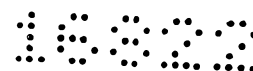
0,002 mól 1,1-dimetiletil-2-[4-[[1-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1-piperidinil]etil-karbamát, 1 g KOH és 25 ml szek-butanol keverékét visszafolyató hűtő alatt keverés közben 1 órán át forraltuk, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanolos ammónia 90 : 10 arányú elegyét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, az oldószert lepároltuk, és a maradékot DIPE-ban szuszpendáltuk. A csapadékot szűrtük és szárítottuk. Így 0,57 g (21') általános képletű vegyületet nyertünk.

B18. példa

(22') általános képletű vegyület előállítása

[HCl (1 : 4); H₂O (1 : 2)]

0,005 mól 2-{2-[4-[[1-[3-(2-piridinil)propil]-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil]etil}-1H-izoindol-1,3(2H)-dion, 120 ml 6N sósav és 60 ml ecetsav keverékét 30 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd jégfürdőben lehűtöttük. Az elegyhez óvatosan nátrium-hidroxid-oldatot csepegtettünk pH = 7 eléréséig. Az elegyet diklórmétánnal extraháltuk, és az elkülönült vizes réteget diklórmétánnal ismételtelen extraháltuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mostuk, elválasztás után magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot kis mennyiségű 2-propanolban felvettük, és hidrokloridjává alakítottuk 2-propanol és 6N sósav keverékével. [A vegyület 1 : 4 arányban tartalmaz HCl-t a hidrokloridsójában.] Az elegyhez DIPE-t adtunk, a csapadékot szűr-



tük, DIPE-vel mostuk, és szárítottuk. A hozam 1,95 g (70 %) (22') általános képletű vegyület.

B19. példa

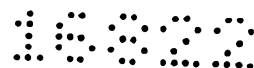
(23') általános képletű vegyület előállítása

0,01 mól (17) általános képletű közbenső termék, 5 ml hidrazin és 50 ml etanol elegyét 30 percig keverés közben visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot diklórmétánban oldottuk, vízzel mostuk, és magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Az így kapott 4,8 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanolos ammónium-hidroxid 89 : 10 : 1 arányú elegyét használtuk (15-40 μ m). A tiszta frakciókat egyesítettük, az oldószert lepároltuk, és a maradékot dietil-éterből kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, szárítottuk, és így 51,7 g (45 %) (23') általános képletű vegyületet kaptunk, olvadáspont: 112 °C.

B20. példa

(24') általános képletű vegyület előállítása

0,01 mól 3-metil-1-{4-[[1-(2-piridinilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-amino]-1-piperidinil}-2-butanon, 0,031 mól benzil-amin és 50 ml metanol keverékét 40 °C hőmérsékleten 300 kPa nyomás alatt 24 órán át 0,4 g csontszén-palládiumkatalizátorral hidrogéneztek. Egy ekvivalens H₂ felvétele után a katalizátort celiten szűrtük, metanollal és diklórmétánnal mostuk, és a szűrletet bepároltuk. Az így kapott 5 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálásra diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 93 : 7 : 1 arányú keverékét használtuk (15-40 μ m). A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot pentánból kristályosítottuk: a csapadékot szűrtük, és szárítottuk. Így 1 g (21 %) (24') általános képletű vegyülethez jutottunk, olvadáspont: 115 °C.



B21. példa

(25') általános képletű vegyület előállítása

E reakciót nitrogénatmoszférában végeztük. 0,0028 mól 1,1-dimetil-etil-2-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-1-piperidinil]etil-karbamát és 10 ml DMF keverékéhez 0,250 g nátrium-karbonátot adtunk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a reakcióelegyet 5 kémcsőben elosztottuk. Minden egyes csőbe 0,100 g 2-klórmetyl-3-klór-5-trifluorpiridint adagoltunk, és az így kapott reakcióelegyet éjszakán át 50 °C hőmérsékleten kevertük, majd az elegyet 2-propanolos HCl-oldattal savanyítottuk, és utána 3 órán át 90 °C hőmérsékleten kevertük. Utána az elegyet metanolos ammóniával lúgosítottuk, és a kívánt vegyületet Prochrom D.A.C. oszlopon Hypersil „BDS” HS C18 (100 g, 8 µm, 100 Å; gradiens eluálószer: 0,5 % vizes ammónium-acetát-oldat, metanol és acetonitril elegye, 0 perc) 70 : 15 : 05 (10,31 perc) 0 : 50 : 50 arányú elegy (16,32 perc) 0 : 0 : 100 (16,33 perc-végállapot), (70 : 15 : 15). A kívánt frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 0,020 g (25') általános képletű vegyületet kaptunk.

B22. példa

a) (26') általános képletű vegyület előállítása

0,0065 mól 1-{4-[[1-[(3-hidroxi-6-metyl-2-piridinil)metyl]-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1-piperidinil}-3-metyl-2-butanon és 300 ml metanolos ammónia keverékét szobahőmérsékleten hidrogéneztük 1 g alumínium-oxidra lecsapott ródiumkatalizátor és 3 ml metanolos ammónia jelenlétében. Egy ekvivalens H₂ felvétele után a katalizátort leszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot üvegszűrőre helyezett szilikagélén tisztítottuk. Eluálásra diklórmetyl és metanolos ammónia 95 : 5 aránytól 90 : 10 arányig terjedő keverékeit alkalmaztuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így a (26') általános képletű vegyületet 1,52 g (55 %) hozammal kaptunk.



b) (298') általános képletű vegyület előállítása

0,6 g keveréket - amely a (298') és (298'b) általános képletű komponensekből állt, és amelyet az A10.b) példában leírt eljáráshoz hasonlóan állítottunk elő - 100 ml metanolos ammóniával együtt hidrogénezünk 16 órán át 50 °C hőmérsékleten 0,5 g aktívszénre lecsapott ródiumkatalizátor és 1 ml tiofénoldat jelenlétében. Egy ekvivalens H₂ felvétele után a katalizátort szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot HPLC eljárással tisztítottuk Kromasil C18 oszlopon (100 Å; eluálószer: 0,5 %-os vizes ammónium-acetát-oldat és 75 % acetonitril; 25 % metanol-100 % acetonitril). A kétféle, tiszta frakciókat tartalmazó részleteket egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 0,165 g (298') általános képletű vegyületet (keveréket) kaptunk.

B23. példa

(27') általános képletű vegyület előállítása

[HCl (1 : 3); H₂O (1 : 1)]

0,0014 mól (±)-1,1-dimetiletil-{2-[4-[[1-[[6-metil-3-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]etoxi]-2-piridinil]metil]-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1-piperidinil]etil}karbamát, 5 ml 2-propanolos HCl-oldat és 50 ml 2-propanol elegyét keverés közben 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd víz, nátrium-karbonát és diklórmetán keverékében felvettük. A szerves fázist elválasztottuk, és ismét 5 ml 2-propanolos HCl-oldatot és 50 ml 2-propanolt adtunk hozzá. Az elegyet 1 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, és átalakítottuk a hidrokloridsójává. A csapadékot szűrtük és szárítottuk. A maradékot üvegszűrőn elhelyezett szilikagélen tisztítottuk. Eluálásra diklórmetán és metanolos ammónia 90 : 10 arányú keverékét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot sósavas sójává alakítottuk. (A vegyület 3 ekvivalens HCl-dal ad trihidrokloridot; vízzel 1 : 1 arányban képez hidrátot.) A csapadékot szűrtük, szárítottuk, és így 0,18 g (23 %) (27') általános képletű vegyületet

kaptunk.

B24. példa

(28') általános képletű vegyület előállítása

0,00213 mól 1,1-dimetiletil-{2-[4-[[1-[[3,5-dihidro-3,3-dimetil-9-(fenilmetoxi)-1H-[1,3]dioxepino[5,6-c]piridin-2-il]metil]-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1-piperidinil]etil}karbamát és 100 ml 10N sósavoldat elegyét 4 órán át keverés közben visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd az oldószeret lepároltuk. A maradékot DIPE-ban szuszpendáltuk, a csapadékot szűrtük és szárítottuk, így 0,9 g (28') általános képletű vegyületet kaptunk.

B25. példa

a) (29') általános képletű vegyület előállítása

0,008 mól (19) általános képletű közbenső termék és 150 ml metanol elegyét 1 g csontszemes palládiumkatalizátorral hidrogéneztek. Egy ekvivalens H_2 felvétele után a katalizátort szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot egy üvegszűrőn elhelyezett szilikagélen tisztítottuk. Eluálásra diklórmétán és metanolos ammónia 95 : 5 arányú elegyét, majd 93 : 7-től 90 : 10-ig terjedő arányú elegyeit alkalmaztuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószeret bepároltuk. Így a (29') általános képletű vegyületet 1,81 g (60 %) hozammal kaptuk.

b) (312') általános képletű vegyület előállítása

0,011 mól (24) általános képletű közbenső termék és 100 ml metanol elegyét szobahőmérsékleten 300 kPa nyomáson éjszakán át 2 g csontszemes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéneztek. Ekkor a katalizátort frissítettük, és a hidrogénezést szobahőmérsékleten 300 kPa nyomáson 2 órán át 2 g csontszemes palládiumkatalizátorral folytattuk. Egy ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort szűrtük, metanollal és diklórmétánnal mostuk, és a szűrletet bepároltuk. A 4,5 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálásra diklórmétán és metanolos ammónium-hidroxid

85 : 15 : 1 és 56 : 40 : 4 arányú keverékeit használtuk (15-40 μm). A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot 2-propanol és dietil-éter keverékéből kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük és szárítottuk. Így 1,8 g (40 %) (312') általános képletű vegyületet kaptunk.

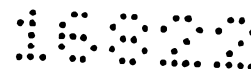
c) (313') általános képletű vegyület előállítása

0,016 mól (313'a) általános képletű vegyületet - amelyet az A5.c) példa szerint állítottunk elő -, 250 ml metanolban 2 g 10 %-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk. Három ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanos ammónia 90 : 10 arányú keverékét használtuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk, így a (313') általános képletű vegyületet 4,2 g hozammal kaptuk.

B26. példa

(30') általános képletű vegyület előállítása

0,012 mól (20) általános képletű közbenső termék és 50 ml THF oldathoz 5 °C hőmérsékleten 0,014 mól lítium-alumínium-hidridet adagoltunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd szobahőmérsékleten 48 órán át kevertük. Etil-acetátot adtunk hozzá, és az elegyet jeges vízzel hidrolizáltuk, celiten szűrtük, etil-acetáttal mostuk, és a szűrletet etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist elkülönítettük, magnézium-szulfáton szárítottuk, és szűrés után az oldószert eltávolítottuk. Az így kapott 3 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 87 : 13 : 1 arányú keverékét alkalmaztuk (15-40 μm). A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot DIPE-ből kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, és szárítottuk. Így 0,75 g (16 %) (30') általános képletű vegyületet kaptunk: olvadáspont: 85 °C.

**B27. példa****a) (31') általános képletű vegyület előállítása**

0,01 mól 4-{[1-(2-piridinilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]amino}-1-piperidin-butánnitril és 80 ml metanos ammónia elegyét szobahőmérsékleten 300 kPa nyomáson 3,8 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében éjszakán át hidrogéneztük. Két ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort szűrtük (celiten), és a szűrletet bepároltuk. A maradékot dietil-éterből kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, szárítottuk, így 2,9 g (31') általános képletű vegyület kaptunk, olvadáspont: 94 °C.

b) (314') általános képletű vegyület előállítása

0,0068 mól 5-{[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]metil}-2-furánmetanol és 300 ml metanos ammónia elegyét 20 °C hőmérsékleten 1 g Raney-nikkel katalizátorral hidrogéneztük. Két ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanos ammónia 95 : 5 arányú elegyétől 90 : 10 arányú elegyéig terjedő arányban. A kívánt frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot ismételten tisztítottuk szilikagélen oszlopkromatográfiával. Ehhez eluálószerként diklórmétán és metanos ammónia 95 : 5 arányú keverékét használtuk. A legtisztább frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot HCl 2-propanolos oldatában felvettük, és DIPE-t adtunk hozzá. Az így kapott sót szűrtük, és szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálásra diklórmétán és metanos ammónia 98 : 2 arányú elegyét alkalmaztuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 0,2 g (314') általános képletű vegyületet kaptunk.

B28. példa

(303') általános képletű vegyület előállítása

0,001 mól (21) általános képletű közbenső termék és 100 ml metanolos ammónia keverékét szobahőmérsékleten 20 órán át, utána 100 °C hőmérsékleten 16 órán át kevertük, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluálásra diklórmétán és metanolos ammónia 90 : 10 arányú keverékét használtuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot szárítottuk. Így 0,11 g hozammal nyertük a (303') általános képletű vegyületet.

B29. példa

(315') általános képletű vegyület előállítása

0,00494 mól jódmétántadtunk szobahőmérsékleten 0,004491 mól (328') képletű vegyület és 17 ml 2-propanon oldatához, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A csapadékot szűrtük és szárítottuk. Az 1,6 g tömegű maradékot 2-propanonból kristályosítottuk. A csapadékot szűrtük és szárítottuk. Így a (315') általános képletű vegyületet 1,5 g (64 %) hozammal kaptuk.

B30. példa

(316') általános képletű vegyület előállítása

[Hidroklorid (1 : 3); hidrát (1 : 1)]

0,0027 mól (317') általános képletű vegyületet 50 ml etanolban oldottunk, és a keveréket hidrokloriddá alakítottuk (1 : 3 arányban van a bázis a sóhoz képest) 2-propanolos HCl-oldattal. A csapadékot szűrtük, és szárítottuk. A hozam 1,68 g (316') általános képletű vegyület.

Az 1-17. táblázatok felsorolják azokat az (I') általános képletű vegyületeket és az (I'') általános képletű csoportba tartozó vegyületeket, amelyeket valamelyik fenti példa szerint állítottunk elő.

1. táblázat

(Ig) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	n	R ^a	R ^b	Fizikai adatok (só, szolvát)
32	B1.a)	1	H	1,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il	H ₂ O (1:2)
33	B1.a)	1	H	1,4-dimetil-5-[-COOC ₂ H ₅]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il	HCl (1:3)
34	B1.a)	1	H	2-bróm-5-piridil	
35	B1.a)	1	CH ₃	2-pirazinil	
36	B1.a)	1	etil	2-pirazinil	
37	B1.a)	1	H	2-piridil	HCl (1 : 2), op:>160 °C
38	B1.a)	1	CH ₃	2-piridil	
39	B1.a)	2	H	2-piridil	HCl (1:2); H ₂ O (1:2)
40	B1.b)	2	H	2-piridil	
41	B1.b)	3	H	2-piridil	HBr (1:3)
42	B1.a)	0	---	2-pirimidinil	
43	B1.a)	1	H	2-pirimidinil	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
44	B1.a)	1	H	3,5,6-trimetil-2-pirazinil	
45	B1.a)	1	H	3-[C ₂ H ₅ -O-(CH ₂) ₂ -O]-6-metil-2-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:3)
46	B1.a)	1	H	3-amino-2-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
47	B1.a)	1	H	3-amino-2-piridil	
48	B1.a)	1	H	3-hidroxi-2-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
49	B1.a)	1	H	3-hidroxi-6-metil-2-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:3)
50	B1.a)	1	H	3-hidroxi-6-piridazinil	HCl (1:2); H ₂ O (1:1)
51	B1.a)	1	H	3-metoxi-6-metil-2-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
52	B1.a)	1	H	3-metoxi-6-metil-2-piridil	
53	B1.a)	1	H	3-metil-2-pirazinil	
3'	B2.b)	1	H	3-OH-4,5-(-CH ₂ -OH) ₂ -2-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
54	B1.b)	1	H	3-piridazinil	
55	B3.	1	H	1,5-(CH ₃) ₂ -1 <i>H</i> -pirrol-2-il	
56	B1.a)	1	H	4,6-dimetil-2-piridil	
57	B1.a)	1	H	4-klór-2-piridil	
58	B1.a)	1	H	4-metoxi-2-piridil	
59	B1.a)	1	H	4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
60	B1.a)	1	H	4-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
61	B1.a)	1	H	4-piridil	
62	B1.a)	1	H	4-pirimidinil	
63	B1.a)	1	H	5-klór-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il	
64	B1.a)	1	H	5-metil-2-pirazinil	HCl (1:1)
65	B1.a)	1	H	5-metil-2-pirazinil	
66	B1.a)	1	H	6-(-CH ₂ -O-CH ₃)-2-piridil	HCl (1:2); H ₂ O (1:3)



Vegy. száma	Példa száma	n	R ^a	R ^b	Fizikai adatok (só, szolvát)
67	B1.a)	1	H	6-(hidroximetil)-2-piridil	
68	B1.a)	1	H	6-[-CO-N(CH ₃) ₂]-2-piridil	
69	B1.b)	1	H	6-bróm-2-piridil	HCl (1:2)
70	B1.b)	1	H	6-bróm-2-piridil	
71	B1.a)	1	H	6-klór-2-piridil	HCl (1:2)
72	B1.a)	1	H	6-HOOC-2-piridil	
73	B1.a)	1	CH ₃	6-hidroximetil-2-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
74	B1.a)	1	H	6-metoxi-2-piridil	
1'	B1.a)	1	H	6-metil-2-pirazinil	
75	B1.a)	1	CH ₃	6-metil-2-pirazinil	
2'	B2.a)	1	H	6-metil-3-[-O-(CH ₂) ₂ -OH]-2-piridil	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
76	B1.a)	1	H	6-metil-3-[-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂]-2-piridil	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
7'	B6.	1	H	6-(-COOC ₂ H ₅)-2-piridil	

2. táblázat

(IIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	n	a	R ^a	R ^b	R ^c	Fizikai adatok
78	B1.a)	1	CH	H	H	CH ₃	---
4'	B3.	2	CH	H	H	H	---
81	B16.	1	CH	H	H	-CH ₂ -fenil	---
308'	B1.b)	1	N	3-OH	6-CH ₃	H	---

3. táblázat

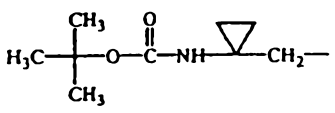
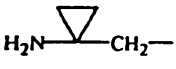
(IIIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	a	R ^a	R ^b	R ^c	Fizikai adatok
82	B4.	CH ₂	5-OCH ₃	6-OCH ₃	H	
83	B1.b)	NH	5-Cl	6-Cl	CH ₃	HBr (1:3)
84	B1.b)	NH	5-CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	HBr (1:3)
85	B1.b)	NH	4-Cl	H	CH ₃	HBr (1:3)
86	B1.b)	NH	7-Cl	H	CH ₃	HBr (1:3); H ₂ O (1:1)
87	B1.b)	NH	6-NO ₂	H	CH ₃	HBr (1:3); H ₂ O (1:1)
88	B1.b)	NH	7-CH ₃	H	CH ₃	HBr (1:3)
89	B1.b)	NH	5-NO ₂	H	CH ₃	HBr (1:3); H ₂ O (1:1)

Vegy. száma	Példa száma	a	R ^a	R ^b	R ^c	Fizikai adatok
90	B1.b)	NH	7-CH ₃	H	CH ₃	
91	B1.b)	NH	4-CH ₃	H	CH ₃	HBr (1:3)
92	B1.b)	NH	4-CH ₃	H	CH ₃	
93	B1.b)	NH	5-CF ₃	H	H	
94	B1.b)	NH	6-CF ₃	H	CH ₃	
95	B1.b)	NH	6-Cl	H	CH ₃	
96	B1.b)	NH	5-Cl	H	CH ₃	
5'	B4.	NH	6-(-COOC ₂ H ₅)	H	CH ₃	
97	B4.	NH	6-(-COOC ₂ H ₅)	H	CH ₃	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
98	B4.	NH	6-(-CH ₂ -OH)	H	CH ₃	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
99	B4.	NH	6-(-CH ₂ -OH)	H	CH ₃	
100	B1.a)	CH[N(CH ₃) ₂]	H	H	CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)

4. táblázat

(IVg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	*	L	Fizikai adatok
101	B4.	4	3-piperidinil	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
102	B4.	3	H	
18'	B14.	4	-(CH ₂) ₂ -NH-CHO	op.: 146 °C
103	B7.	4		
104	B16.	4		HCl (1:4); H ₂ O (1:2), op.: 226 °C
105	B16.	4	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -NH ₂	HCl (1:3); H ₂ O (1:2), op.: 195 °C
106	B16.	4	-CH ₂ -CH(CH ₂ OH)-NH ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:2), op.: 200 °C
23'	B19.	4	-CH(C ₂ H ₅)-CH ₂ -NH ₂	op.: 112 °C
107	B19.	4	-CH(C ₆ H ₅)-CH(C ₆ H ₅)-NH ₂	(A); op.: 106 °C
108	B19.	4	-CH(C ₆ H ₅)-CH(C ₆ H ₅)-NH ₂	(B); op.: 98 °C
109	B19.	4	2-aminociklohexil	op.: 116 °C
110	B19.	4	-CH(fenilmetil)-CH ₂ -NH ₂	op.: 168 °C
111	B19.	4	-CH[C(CH ₃) ₃]-CH ₂ -NH ₂	op.: 133 °C
112	B19.	4	-CH[CH ₂ -N(CH ₃) ₂]-CH ₂ -NH ₂	op.: 112 °C
113	B19.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-fenil	op.: 128 °C
114	B19.	4	-CH[CH ₂ -(1-piperidinil)]-CH ₂ -NH ₂	CHI (1:4); op.: 203 °C
115	B19.	4	-CH ₂ -CH(ciklopropil)-NH ₂	H ₂ O (1:2); op.: 84 °C
24'	B20.	4	-CH ₂ -CH[CH(CH ₃) ₂]-NH ₂	op.: 115 °C



Vegy. száma	Példa száma	*	L	Fizikai adatok
116	B20.	4	-CH ₂ -CH(CH ₃)-NH ₂	H ₂ O (1:1)
117	B20.	4	-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-NH ₂	(B); op.: 114 °C
118	B20.	4	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-NH ₂	op.: 140 °C
119	B20.	4	-CH ₂ -CH(cikloC ₆ H ₁₁)-NH ₂	op.: 134 °C
120	B20.	4	-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-NH ₂	(A); HCl (1:4); H ₂ O (1:4); op.: 214 °C
121	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	op.: 124 °C
122	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₃ -CH ₃	op.: 142 °C
123	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	op.: 152 °C
124	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ -CH ₃	op.: 146 °C
125	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₇ -CH ₃	op.: 136 °C
126	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ -fenil	op.: 136 °C
127	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); op.: 244 °C
128	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	(A); H ₂ O (1:1); op.: 80 °C
129	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	(B); op.: 90 °C
130	B20.	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ -(4-metoxifenil)	op.: 100 °C
131	B1.a)	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(4-piperidinil)	HCl (1:5); H ₂ O (1:1); op.: 269 °C
31'	B27.a)	4	-(CH ₂) ₄ -NH ₂	op.: 94 °C
132	B27.a)	4	-CH(CH ₃)-CH ₂ -NH ₂	op.: 142 °C
133	B27.a)	3	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	H ₂ O (1:1); op.: 90 °C
134	B16.	4	-(CH ₂) ₃ -NH ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); op.: >250 °C
328	B7.	4	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	---
327	B7.	4	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:3); op.: 180 °C

* piperidinil-helyzet

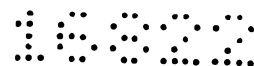
(A) jelöli az első izolált sztereoizomer formát

(B) jelöli a második izolált sztereoizomer formát

5. táblázat

(Vg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	n	a	R ^a	R ^b	R ^c	Fizikai adatok
135	B1.a)	1	CH	6-[-COOCH(CH ₃) ₂]	H	H	
136	B1.a)	1	CH	6-[-COOC ₂ H ₅]	H	H	
137	B16.	1	CH	6-CH ₂ OH	H	H	
138	B16.	1	CH	6-CH ₃	5-Cl	6-Cl	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
139	B16.	1	N	3-CH ₃	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
20	B16.	1	N	6-CH ₃	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
140	B16.	1	N	5-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
141	B16.	2	CH	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)



Vegy. száma	Példa száma	n	a	R ^a	R ^b	R ^c	Fizikai adatok
142	B16.	1	CH	6-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 2-propanolát (1:1)
143	B16.	1	CH	6-CH ₃	4-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
144	B16.	1	CH	6-CH ₃	7-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
145	B16.	1	CH	6-CH ₃	6-NO ₂	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
146	B16.	1	CH	6-CH ₃	6-NH ₂	H	HCl (1:5); H ₂ O (1:2)
147	B16.	1	CH	6-CH ₃	5-NO ₂	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
148	B16.	1	CH	6-CH ₃	5-NH ₂	H	HCl (1:5); H ₂ O (1:1)
149	B16.	1	CH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	
151	B16.	1	CH	6-Cl	H	H	
153	B16.	1	CH	6-Br	H	H	
154	B16.	1	CH	6-OH	H	H	
155	B16.	1	CH	6-OCH ₃	H	H	
156	B16.	1	CH	4-Cl	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
157	B16.	1	CH	4-OCH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 2-propanolát (1:1)
158	B16.	1	CH	6-CH ₂ OCH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
159	B16.	1	N	5-COOC ₂ H ₅	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
160	B16.	1	CH	6-CH ₃	4-CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
161	B16.	1	CH	6-CH ₃	6-COOC ₂ H ₅	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
162	B16.	1	CH	6-CH ₃	6-CH ₂ OH	H	H ₂ O (1:1)
163	B16.	1	CH	6-CH ₃	5-CF ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
164	B16.	1	CH	6-CH ₃	6-CF ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
165	B16.	1	CH	6-CON(CH ₃) ₂	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
166	B16.	1	CH	6-CH ₃	5-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
22'	B18.	3	CH	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
167	B27.a)	1	CH	6-CH ₃	H	H	
305	B16.	1	CH	6-CH ₃	5-CH ₃	H	---
306	B16.	1	CH	6-CH ₃	6-Cl	H	HCl (1:4)

6. táblázat

(VIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	a	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	Fizikai adatok
168	B27.a)	CH	3-OH	H	H	H	H	---
169	B1.a)	CH	3-[O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂]	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:5); H ₂ O (1:2)
152	B16.	CH	H	H	H	CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
170	B20.	CH	3-NH ₂	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)



Vegy. száma	Példa száma	a	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	Fizikai adatok
171	B20.	N	5-CH ₃	H	H	H	CH ₃	op.: 175 °C
172	B20.	N	6-CH ₃	H	H	H	CH ₃	op.: 126 °C
173	B20.	N	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:3); op.: 208 °C
174	B20.	N	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	op.: 124 °C
175	B16.	N	H	H	H	CH ₃	H	HCl (1:3)
176	B16.	N	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 2-propanolát (1:1)
177	B16.	N	H	H	H	etil	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
178	B16.	N	6-CH ₃	H	H	CH ₃	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
179	B16.	CH	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
180	B16.	CH	6-Cl	H	H	CH ₃	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
181	B16.	CH	3-OH	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
182	B16.	CH	3-OCH ₃	6-CH ₃	H	H	H	
183	B16.	CH	6-CH ₂ OH	H	H	CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
184	B16.	CH	3-[-O-(CH ₂) ₅ - OC ₂ H ₅]	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
185	B16.	CH	3-OCH ₂ CH ₂ Cl	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
186	B20.	CH	H	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl (1:3); H ₂ O (1:3); op.: 170 °C
187	B20.	N	6-CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	HCl (1:3); H ₂ O (1:3); op.: 200 °C
188	B20.	CH	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	op.: 233 °C
189	B20.	N	5-CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	op.: 114 °C
190	B20.	CH	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	op.: 50 °C
25'	B21.	CH	3-Cl	5-CF ₃	H	H	H	
26'	B22.a)	CH	3-OH	6-CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	
27'	B23.	CH	3-O-(CH ₂) ₂ - OH	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
28'	B24.	CH	4-CH ₂ OH	3-OH	5-CH ₂ OH	H	H	HCl (1:1)
192	B27.a)	CH	6-CH ₃	H	H	CH ₃	H	
299	B16.	CH	3-CN	H	H	H	H	op.: 142 °C
300	B20.	CH	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); op.: 210 °C
301	B16.	CH	3-NH-SO ₂ -fe- nil	6-Cl	H	H	H	op.: 161 °C
307	B20.	CH	5-OCH ₃	6-OCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₂ O ₄ (2:7); op.: 90 °C

7. táblázat
(VIIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	n	*	a	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	Fizikai adatok
193	B16.	2	2	CH ₂	H	H	H	H	etándioát (1:3); H ₂ O (1:2); op.: 125 °C
194	B22.b)	1	2	NH	Cl	H	6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	
195	B22.b)	1	2	NH	H	7-CH ₃	6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	
196	B16.	2	2	NH	H	H	H	H	etándioát (2:7); H ₂ O (1:2); op.: 175 °C
197	B16.	1	2	N(CH ₃)	H	H	H	H	
198	B16.	1	2	N(CH ₂ - -fenil)	H	H	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
199	B27.a)	0	2	NH	H	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
200	B1.a)	1	2	CH ₂	OCH ₃	6-OCH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 2-propanolát (1:1)
201	B1.a)	1	3	NH	H	H	6-Br	H	HBr (1:4); H ₂ O (1:4)
202	B16.	1	4	NH	H	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
296	B22.b)	1	2	NH	CH ₃	H	6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	---

*: piridil-helyzet

8. táblázat
(VIIIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	L	a	R	Fizikai adatok
203	B16.	4-pirimidinil	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
204	B16.	2-pirimidinil	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
205	B16.	2-pirimidinil	NH	H	
206	B16.	3-piridazinil	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
207	B16.	4,6-dimetoxi-2-pirimidinil	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
208	B16.	2-pirimidinil	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
209	B16.	6-metil-2-piridil	CH[N(CH ₃) ₂]	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 2-propanolát (1:1)
210	B7.	6-metil-2-piridil	CH[N(CH ₃) ₂]	-COOC(CH ₃) ₃	
211	B25.a)	2-piridil	NH	CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); op.: 224 °C
212	B27.a)	2-[C(CH ₃) ₃]-6-OH-4-pirimidinil	NH	H	
320	B30.	2-pirimidinil	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)



Vegy. száma	Példa száma	L	a	R	Fizikai adatok
319	B27.a)	2,4-dimetil-5-oxazolil	NH	H	
329	B16.	2,5-dimetil-4-oxazolil	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
333	B16.	5-metil-3-oxoxazolil	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
317	B27.a)	2-metil-5-oxazolil	NH	H	op.: 225 °C; H ₂ O (1:1)
323	B27.a)	4-tiazolil	NH	H	
326	B16.	5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il	NH	H	HCl (1:3)
332	B16.	2-(hidroximetil)-5-oxazolil	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
331	B16.	3-metil-5-izoxazolil	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
324	B16.	2-(dimetilamino)-4-tiazol	CH ₂	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); propanolát (1:1)
325	B27.a)	2-metil-4-tiazolil	CH ₂	H	
318	B27.a)	2-metil-3-furanil	NH	H	op.: 142 °C
312'	B25.b)	2-piridinil	NH	CH ₂ -CH ₂ OH	op.: 151 °C
316'	B30.	2-metil-5-oxazolil	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)

9. táblázat

(IXg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	*	a	R ^a	R ^b	R ^c	Fizikai adatok
213	B16.	2	N	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	HCl (1:4)
214	B16.	5	N	H	4-CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
215	B16.	5	N	CH ₃	4-CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
216	B16.	2	N	CH ₃	5-COOC ₂ H ₅	4-CH ₃	HCl (1:4)
217	B16.	2	N	CH ₃	5-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
218	B16.	5	N	2-propil	2-SCH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
219	B16.	5	N	C ₂ H ₅	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 2-propanolát (1:1)
220	B16.	5	N	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
21'	B17.	2	CH	CH ₃	5-CH ₃	H	H ₂ O (1:1)
221	B27.a)	2	CH	CH ₃	5-COOC ₂ H ₅	H	
222	B27.a)	2	CH	CH ₃	5-COOC ₂ H ₅	4-Br	

*: helyzet a monociklusos heterocikluson

10. táblázat

(Xg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	a	b	R ^a	R ^b	R ^c	Fizikai adatok
14'	B11.	CH	CH	H	COCH ₃	H	(cisz); op.: 126 °C
15'	B11.	CH	CH	H	COCH ₃	H	(transz); op.: 200 °C
223	B16.	CH	CH	H	H	H	transz); HCl (1:4); H ₂ O (1:1); op.: 210 °C
29'	B25.a)	CH	N	CH ₃	H	H	
224	B25.a)	CH	N	CH ₃	H	CH ₃	HCl (1:5); H ₂ O (1:3)

11. táblázat

(XIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	n	p	R ^a	L	Fizikai adatok
225	B7.	1	1	H	6-klór-2-piridil	
8'	B7.	1	1	H	6-metil-2-pirazinil	
226	B7.	1	2	H	2-piridil	
227	B7.	1	1	H	5-metil-2-pirazinil	
228	B7.	1	1	CH ₃	2-piridil	
229	B7.	1	2	H	2-piridil	
230	B7.	1	1	H	4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il	
231	B7.	1	1	H	3-metil-2-pirazinil	
232	B7.	2	1	H	2-piridil	
233	B7.	1	1	H	1,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il	
234	B7.	1	1	H	4-pirimidinil	
235	B7.	0	1	---	2-pirimidinil	
236	B7.	1	1	H	6-(hidroximetil)-2-piridil	
237	B7.	1	1	H	1,4-dimetil-5-(-COOC ₂ H ₅)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il	
238	B7.	1	1	CH ₃	2-pirazinil	
239	B7.	1	1	H	3,5,6-trimetil-2-pirazinil	
240	B7.	1	1	etil	2-pirazinil	
241	B7.	1	1	CH ₃	6-metil-2-pirazinil	
242	B7.	1	1	H	5-klór-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il	
243	B7.	1	1	H	4,6-dimetil-2-piridil	
244	B7.	1	1	H	6-bróm-2-piridil	
245	B7.	1	1	H	6-(-COOC ₂ H ₅)-2-piridil	
246	B7.	1	1	H	1,5-dimetil-2-pirrolil	
247	B7.	1	1	H	6-metoxi-2-piridil	



Vegy. száma	Példa száma	n	p	R ^a	L	Fizikai adatok
248	B7.	1	1	H	4-klór-2-piridil	
249	B7.	1	1	H	4-metoxi-2-piridil	
250	B7.	1	1	H	2-pirimidinil	
251	B7.	1	1	H	3-metoxi-6-metil-2-piridil	
252	B7.	1	1	H	6-metil-3-(-O-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₅)-2-piridil	
253	B7.	1	1	CH ₃	6-hidroximetil-2-piridil	
254	B7.	1	1	H	6-bróm-3-piridil	
9'	B8.	1	1	H	2-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-4-pirimidinil	
255	B8.	1	1	H	1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il	
256	B8.	1	1	H	1-(2-propil)-2-(-S-CH ₃)-1 <i>H</i> -imidazol-5-il	
257	B8.	1	1	CH ₃	6-klór-2-piridil	
258	B8.	1	1	H	1-etil-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il	H ₂ O (1:1)
259	B8.	1	1	H	3-hidroxi-6-metil-2-piridil	
260	B8.	1	1	H	4,6-dimetoxi-2-pirimidinil	
261	B8.	1	1	H	5-(-COOC ₂ H ₅)-2-pirazinil	
262	B8.	1	1	H	1,2,4-trimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il	
10'	B9.a)	1	1	H	3-(-O-C ₂ H ₄ Cl)-6-metil-2-piridil	
263	B9.a)	1	1	H	6-(-CH ₂ -O-CH ₃)-2-piridil	
11'	B9.b)	1	1	H	3-[-O-C ₂ H ₄ -N(CH ₃) ₂]-6-metil-2-piridil	
12'	B10.a)	1	1	H	6-klór-3-piridazinil	
13'	B10.b)	1	1	H	3-piridazinil	
330	B7.	1	1	H	2-metil-4-metoxikarbonil-5-oxazolil	

12. táblázat

(XIIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	R ^{a1} , R ^{a2}	R ^b	R ^c	a	R ^d	Fizikai adatok
264	B7.	H, H	OCH ₃	6-OCH ₃	CH ₂	H	
265	B7.	H, H	H	H	N(CH ₃)	H	
266	B7.	H, H	H	H	N(CH ₂ -C ₆ H ₅)	H	
267	B7.	H, H	Cl	6-Cl	NH	CH ₃	
268	B7.	H, H	CH ₃	6-CH ₃	NH	CH ₃	
269	B7.	H, H	H	4-Cl	NH	CH ₃	
270	B7.	H, H	H	7-Cl	NH	CH ₃	
271	B7.	H, H	H	6-NO ₂	NH	CH ₃	
272	B7.	H, H	NO ₂	H	NH	CH ₃	
273	B7.	H, H	H	7-CH ₃	NH	CH ₃	
274	B7.	H, H	H	4-CH ₃	NH	CH ₃	H ₂ O (1:1)



Vegy. száma	Példa száma	R ^{a1} , R ^{a2}	R ^b	R ^c	a	R ^d	Fizikai adatok
275	B7.	H, H	H	6-etoxikarbonil	NH	CH ₃	
276	B7.	H, H	H	6-hidroximetil	NH	CH ₃	
277	B7.	H, H	CF ₃	H	NH	CH ₃	
278	B7.	H, H	H	6-CF ₃	NH	CH ₃	
279	B7.	H, H	H	H	NH	-CO-N(CH ₃) ₂	
280	B7.	H, H	Cl	H	NH	CH ₃	
16'	B12.	CH ₃ , CH ₃	H	H	NH	H	
17'	B13.	H, H	-NH ₂	H	NH	CH ₃	
281	B13.	H, H	H	6-NH ₂	NH	CH ₃	
19'	B15.	-CH ₂ OH, H	H	H	NH	H	

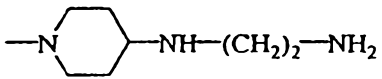
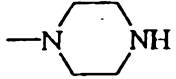
13. táblázat

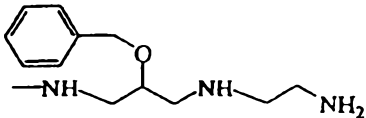
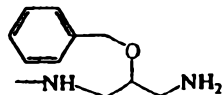
(XIIIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	n	m	o	p	a	R ^a	R ^b	L	Fizikai adatok
6'	B5.	1	0	2	1	CH	H	H	H	
283	B27.a)	1	0	1	1	N	H	H	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 2-propanolát (1:1)
284	B27.a)	1	1	1	1	N	H	H	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	HCl (1:1)
285	B27.a)	1	1	0	2	CH	H	H	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); op.: 205 °C
286	B4.	1	1	0	2	CH	H	H	H	
30'	B26.	0	1	1	1	CH	CH ₃	H	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂	op.: 85 °C

14. táblázat

(XIVg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	R _a	L	Fizikai adatok
288	B25.a)	H		
289	B4.	H		
309	B19.	H	-NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
347	B16.	H	-NH-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	HCl (1:4); 2-propanolát (1:1)

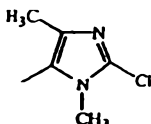
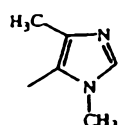
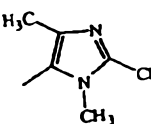
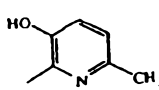
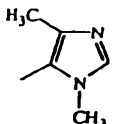
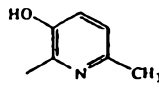
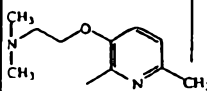
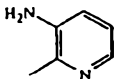
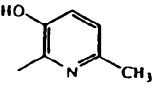
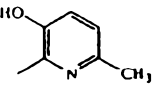
Vegy. száma	Példa száma	R _a	L	Fizikai adatok
345	B19.	H	$-N(CH_3)-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_2-NH_2$	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
346	B19.	H		HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
341	B25.a)	H		HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
313'	B25.c)	OH	$-NHCH_2CH(OH)CH_2NH_2$	

15. táblázat

(XVg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	a	n	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	Fizikai adatok
290'	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:4)
291	B22.b)	N	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	---
292	B22.b)	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
293	B22.b)	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	---
195	B22.b)	CH	0	6-CH ₃	H	7-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	---
303'	B28.	CH	1	6-CH ₃	H	7-CH ₃	H	OH	H ₂ O (1:1)
304	B22.b)	CH	0	6-CH ₃	H	6-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	---
342	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	5-Cl	7-CH ₃	H	HCl (1:4); 2-propanolát (1:1)
348	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	5-Br	7-CH ₃	H	HCl (1:4)
351	B22.b)	CH	0	3-OH	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
340	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	4-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
344	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	4-CH ₃	6-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:4)
349	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	5-(4-fluor-benzoil)	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
350	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	6-(4-fluor-benzoil)	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
355	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	
356'	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	C ₄ H ₆ O ₄ (1:1); H ₂ O (1:1)
357	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	C ₄ H ₆ O ₄ (1:1); H ₂ O (1:2)
353	B16.	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:5)

16. táblázat
(XVIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	a	b	R'	L	P	Fizikai adatok
295	B22.b)	CH	CH	5-Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
297	B22.b)	CH	CH	5-Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H ₂ O (1:1)
298'	B22.b)	CH	CH	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
310	B1.b)	CH	N	H	H		HBr (1:3); H ₂ O (1:1); C ₂ H ₆ O (1:1)
302	B1.a)	CH	CH	5-Cl	H		
321	B27.a)	N	CH	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	2,4-dimetil-5-oxazolil	
339	B8.	N	CH	7-CH ₃	$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$		
336	B9.b)	CH	CH	H	$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$		
337	B25.a)	CH	CH	H	$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$		op.: 171 °C
352	B7.	CH	CH	7-CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$		
354'	B16.	CH	CH	7-CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}=\text{O}$		.HCl (1:4)

17. táblázat
(XVIIg) általános képletű vegyületek

Vegy. száma	Példa száma	a	b	c	R ^a	R ^b	R ^c	L	Fizikai adatok
343	B1.b)	CH	NH	CH	H	5-Br	7-CH ₃	3-hidroxi-6-metil-2-piridinil	HBr (1:3)
338	B1.b)	CH	NH	CH	H	H	7-CH ₃	3-hidroxi-6-metil-2-piridinil	
335	B20.	N	NH	CH	$\begin{array}{c} \text{CH(CH}_3)_2 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---NH}_2 \end{array}$	H	H	2-piridinil	op.: 198 °C
334	B27.a)	N	NH	CH	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	H	2-piridinil	op.: 186 °C
322	B27.a)	N	CH ₂	N	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	H	2-metil-5-oxazolil	
314'	B27.b)	CH	CH ₂	N	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	H	5-metoximetil-2-furanil	

C. Farmakológiai példa

C1. példa

A légúti szinciciális vírus elleni hatás szűrővizsgálata *in vitro* körülmények között

A vírusok által előidézett kóros sejttani állapotok elleni védelem százalékos értékét (antivirális aktivitás, azaz IC₅₀ érték) és a vizsgált vegyületek citotoxicitását (CC₅₀) a dózis-válasz-görbékből számítottuk ki. A vírusellenes hatás szelektivitását a szelektivitási index (SI) fejezi ki, amelyet úgy számítunk, hogy a CC₅₀ értékét (citotoxikus dózis a sejtek 50 %-ában) az IC₅₀ értékkel (antivirális aktivitás a sejtek 50 %-ában) elosztjuk.

A vizsgálati vegyületek IC₅₀ és CC₅₀ értékeinek a meghatározására automatizált, tetrazóliumra alapozott klorometriás mérőmódszert alkalmaztunk. Lapos aljú, 96-üreges műanyag mikrotitráló lemezeket (lapokat) 180 µl Eagle-féle alapközeggel töltöttünk, kiegészítve 5 % FCS-val (borjúmagzatszérum) (0 % FLU esetére) és 20 mM HEPES-pufferoldattal. Ezt követően a vegyületek törzsoldatait (7,8 x végső teszt koncentráció) 45 µl térfogatban adtuk sorozatban, három párhuzamosban az üregekbe azzal a

céllal, hogy a vegyületek hatását egyidejűleg értékeljük ki a vírus- és mock által fertőzött sejtekre. Öt sorozat ötszörös hígítást végeztünk közvetlenül a mikrotitráló lemezek robotrendszer alkalmazásával. Minden egyes próbában kezeletlen vírusokkal és HeLa sejtekkel kontrollvizsgálatot végeztünk. A három sor közül két sorban megközelítőleg a légúti szinciciális vírus TCID₅₀ értékének százszorosát adagoltuk 50 µl térfogatban. Azonos térfogatú közeget adtunk a harmadik sorban a vegyületek citotoxicitásának a mérésére ugyanazokban a koncentrációkban, mint amelyeket az antivirális aktivitás mérésére alkalmaztunk. Két órás inkubálás után HeLa sejtekből álló szuszpenziót (4×10^5 sejt/ml) adagoltunk valamennyi üregbe 50 µl térfogatban. A tenyészeteket 70 °C hőmérsékleten, 5 % CO₂-t tartalmazó atmoszférában inkubáltuk. A fertőzés után hét nappal a citotoxicitást és az antivirális aktivitást spektrofotometriásan vizsgáltuk. A mikrotitráló lemez mindegyik üregébe 25 µl MIT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium-bromid]] oldatot adagoltunk. A lemezeket 37 °C hőmérsékleten további 2 órán át inkubáltuk, majd a közeget minden egyes üregből eltávolítottuk. A formázánkristályokat 100 µl 2-propanol hozzáadásával oldatba vittük. A formázánkristályok teljes oldódását úgy értük el, hogy a lemezeket egy lemezrázó berendezésben 10 percig rázattuk. Végül az abszorbanciaértékeket nyolccsatornás, számítógéppel ellenőrzött fotométerben olvastuk le (Multiskan MCC, Flow Laboratories) két hullámhosszon (540 és 690 nm-en). A 690 nm-en mért abszorbanciát az 540 nm hullámhosszon kapott abszorbanciából automatikusan levontuk, hogy a nemspecifikus abszorpciós hatásokat kiküszöböljük.

Az egyedi IC₅₀, CC₅₀ és SI értékeket az alábbi 18. táblázatban tüntettük fel.

18. táblázat

Vegyület száma	IC₅₀ (μM)	CC₅₀ (μM)	SI
290	0,00013	>0,010	>79
292	0,00032	63,85	199526
351	0,00063	50,04	79433
297	0,00251	>99,93	>39811
296	0,00631	19,95	3162
27	0,0126	>100,08	>7943
192	0,0631	63,1	1000
144	0,1259	50,11	398
222	0,5012	39,59	79
142	1,2589	40,28	32
145	2,5119	>50,24	>20



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek, valamint prodrugjaik, N-oxidjaik, addíciós sóik, kvaterner aminszármazékaik, fémkomplexeik vagy sztereoizomer alakjaik alkalmazása vírusfertőzések kezelésére alkalmazható gyógyszer gyártásában, ahol az (I) általános képletben

$-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - jelentése kétértékű csoport, amelynek képlete

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2);

$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-3);

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-4); vagy

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-5),

ahol az (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) és (a-5) képletű csoport adott esetben halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, amino-, hidrox-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, amino(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, hidrox(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-\text{C}(=\text{Z})$ -aril csoporttal szubsztituálva lehet, ahol $=\text{Z}$ jelentése $=\text{O}$, $=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $=\text{N}-\text{OH}$ vagy $=\text{N}-\text{O}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport;

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) vagy (b-8) általános képletű csoport, ahol

Alk jelentése 1-6 szénatomos alkándiilcsoport,

Y¹ jelentése $-\text{NR}^2$ vagy $-\text{CH}(\text{NR}^2\text{R}^4)-$ képletű kétértékű csoport,

X¹ jelentése NR^4 , S , $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, O , CH_2 , $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{CH}_2)$, $\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}(\text{SCH}_3)$, $\text{CH}(\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b})$, CH_2-NR^4 vagy NR^4-CH_2 csoport,

X^2 jelentése közvetlen kötés, CH_2 , $C(=O)$, NR^4 , (1-4 szénatomos alkil)- NR^4 , NR^4 -(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

t értéke 2, 3, 4 vagy 5,

u értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

v értéke 2 vagy 3; és

valamennyi hidrogénatom az Alk csoportban és a karbociklusokban, valamint a (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) és (b-8) általános képletű csoportokban definiált heterociklusokban adott esetben R^3 csoporttal helyettesítve lehet, azzal a megkötéssel, hogy ha R^3 hidroxilcsoportot vagy 1-6 szénatomos alkiloxicsoprotot jelent, akkor R^3 nem helyettesítheti a nitrogénatomhoz képest α -helyzetben kapcsolódó hidrogénatomot;

G jelentése közvetlen kémiai kötés vagy 1-10 szénatomos alkándiilcsoport;

R¹ jelentése monociklusos heterociklusként piperidinil-, piperazinil-, piridinil-, pirazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirrolil-, furanil-, tetrahydrofuranil-, tienil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, pirazolil-, izoxazolil-, oxadiazolil- vagy izotiazolilcsoport, és mindegyik heterociklusos adott esetben egy – vagy ahol lehetséges több, 2, 3 vagy 4 helyzetben kapcsolódó szubsztituensként – halogénnel, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)- SO_2 - NR^{5c} , aril- SO_2 - NR^{5c} , (1-6 szénatomos alkiloxi)-karbonil-, $-C(=O)-NR^{5c}R^{5d}$, $HO(CH_2-CH_2-O)_n$, halogén $(CH_2-CH_2-O)_n$ -,



(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂O)_n- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-(CH₂-CH₂-O)_n- csoporttal szubsztituálva lehet;

mindegyik **n** értéke függetlenül 1, 2, 3 vagy 4;

R² jelentése hidrogénatom, formil-, 1-6 szénatomos alkilkarbonil-, Hetkarbonil-, pirrolidinil-, piperidinil-, homopiperidinilcsoport, N(R⁶)₂ csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy N(R⁶)₂ csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben második, harmadik vagy negyedik szubsztituensként amino-, hidroxil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkándiil-, piperidinil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-amino-, aril- vagy ariloxicsoprotot hordoz;

R³ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, aril(1-6 szénatomos alkil)- vagy aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} és R^{5d} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^{5a} és R^{5b}, vagy R^{5c} és R^{5d} együttvéve -(CH₂)_s- képletű, kétértékű csoportot is alkothatnak, amelyben **s** értéke 4 vagy 5;

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkilkarbonil- vagy (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport;

aryl jelentése fenilcsoport, vagy egy vagy több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos

alkil)- vagy 1-6 szénatomos alkiloxicsoporthal szubsztituált fenil-csoport; és

Het jelentése piridil-, pirimidinil-, pirazinil- vagy piridazinilcsoport.

2. Az (I') általános képletű vegyületek, valamint prodrugjaik, N-oxidjaik, addíciós sóik, kvaterner aminszármazékaik, fémkomplexeik vagy sztereoizomer alakjaik, ahol az (I') általános képletben

$-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - jelentése

- CH=CH-CH=CH- (a-1);
- N=CH-CH=CH- (a-2);
- CH=N-CH=CH- (a-3);
- CH=CH-N=CH- (a-4); vagy
- CH=CH-CH=N- (a-5),

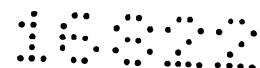
ahol az (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) és (a-5) képletű csoportok bármelyik hidrogénatomja adott esetben halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, amino(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-C(=Z)-\text{aril}-C(=Z)-\text{aril}$ képletű csoporttal helyettesítve lehet, ahol $=Z$ jelentése $=O$, $=CH-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $=CH_2$, $=CH-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$, $=N-OH$ vagy $=N-O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport;

Q jelentése (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) vagy (b-8) általános képletű csoport, ahol

Alk jelentése 1-6 szénatomos alkándiilcsoport,

Y¹ jelentése $-NR^2$ vagy $-CH(NR^2R^4)$ - képletű kétértékű csoport,

X¹ jelentése NR^4 , S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, O , CH_2 , $C(=O)$, $C(=CH_2)$, $CH(OH)$, $CH(CH_3)$, $CH(OCH_3)$, $CH(SCH_3)$, $CH(NR^{5a}R^{5b})$, CH_2-NR^4 vagy NR^4-CH_2 csoport,



X² jelentése közvetlen kötés, CH₂, C(=O), NR⁴, (1-4 szénatomos alkil)-NR⁴, NR⁴-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

t értéke 2, 3, 4 vagy 5,

u értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

v értéke 2 vagy 3; és

valamennyi hidrogénatom az Alk csoportban és a karbociklusokban, valamint a (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) és (b-8) általános képletű csoportokban definiált heterociklusokban adott esetben R³ csoporttal helyettesítve lehet, azzal a megkötéssel, hogy ha R³ hidroxilcsoportot vagy 1-6 szénatomos alkiloxicsoprotot jelent, akkor R³ nem helyettesítheti a nitrogénatomhoz képest α-helyzetben kapcsolódó hidrogénatomot;

G jelentése közvetlen kémiai kötés vagy 1-10 szénatomos alkándiilcsoport;

R¹ jelentése monociklusos heterociklusként piridil-, pirazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirrolil-, imidazolil- vagy pirazolilcsoport; és mindegyik heterociklus adott esetben egy, vagy ahol lehetséges több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénnel, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkiloxi)-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkilkarbonil)amino-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-NR^{5c}, aril-SO₂-NR^{5c}, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(CH₂-CH₂-O)_n-, halogén(CH₂-CH₂-O)_n-, (1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n-, aril(1-6 szénatomos alkiloxi)(CH₂-CH₂-O)_n- és mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino(CH₂-

$-\text{CH}_2\text{-O})_n$ - csoporttal szubsztituálva lehet;

mindegyik n értéke függetlenül 1, 2, 3 vagy 4;

R^2 jelentése hidrogénatom, formil-, pirrolidinil-, piperidinil-, homo-piperidinilcsoport, $\text{N}(\text{R}^6)_2$ csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy $\text{N}(\text{R}^6)_2$ csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, és adott esetben második, harmadik vagy negyedik szubsztituensként amino-, hidroxil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 2-5 szénatomos alkándiil-, piperidinil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)amino-, (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-amino-, aril- vagy ariloxicsoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, aril(1-6 szénatomos alkil)- vagy aril(1-6 szénatomos alkiloxi)-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} és R^{5d} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^{5a} és R^{5b} , vagy R^{5c} és R^{5d} együttvéve $-(\text{CH}_2)_s$ - képletű, kétértékű csoportot is alkothatnak, amelyben s értéke 4 vagy 5;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkilkarbonil- vagy (1-6 szénatomos alkiloxi)karbonil-csoport;

aril jelentése fenilcsoport, vagy egy vagy több, így 2, 3 vagy 4 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-, polihalogén(1-6 szénatomos alkil)- vagy 1-6 szénatomos alkiloxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,



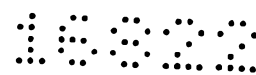
azzal a megkötéssel, hogy ha G jelentése metilénecsoport, és R^1 jelentése 2-piridil-, 3-piridil-, 6-metil-2-piridil-, 2-pirazinil- vagy 5-metilimidazol-4-il-csoport, és $-a^1 = a^2-a^3 = a^4-$ jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport, akkor Q jelentése az (a), (b), (c), (d), (e) és (f) általános képletű csoportoktól eltérő.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a következő korlátozások érvényesek: ha Q jelentése (g) általános képletű csoport - ahol X^1 jelentése NR^4 , O, S, $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, CH_2 , $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{CH}_2)$ vagy $\text{CH}(\text{CH}_3)$ általános képletű csoport -, akkor R^1 jelentése a piridil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, imidazolilcsoporttól és az 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő.

4. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a következő korlátozások érvényesek: ha Q jelentése (h) általános képletű csoport - ahol X^1 jelentése NR^4 , O, S, $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, CH_2 , $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{CH}_2)$ vagy $\text{CH}(\text{CH}_3)$ általános képletű csoport -, akkor R^1 jelentése a piridil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridil-, egy vagy két 1-6 szénatomos alkiloxicsoporthal szubsztituált piridil-, pirazinil-, pirrolil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolil-, imidazolil-, valamint 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő.

5. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a következő korlátozások érvényesek: ha Q jelentése (i) általános képletű csoport - ahol X^1 jelentése NR^4 , O, S, $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, CH_2 , $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{CH}_2)$ vagy $\text{CH}(\text{CH}_3)$ általános képletű csoport -, akkor R^1 jelentése a piridil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, imidazolil-, valamint az 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő.

6. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a következő korlátozások érvényesek: ha Q jelentése (j) általános képletű csoport, akkor R^1 jelentése a piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, imidazolilcsoporttól és 1-6 szénatomos alkil-



csoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő.

7. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a következő korlátozások érvényesek: ha Q jelentése (k) általános képletű csoport - ahol X^2 jelentése CH_2 csoport vagy közvetlen kémiai kötés -, akkor R^1 jelentése a piridil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, imidazolilcsoporttól és 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imidazolilcsoporttól eltérő.

8. A 2. igénypont szerinti

- (±)-2-[(2-{[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino}-7-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-monohidrát;
- 2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-3-piridinol;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-klór-1-[(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-monohidrát;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-klór-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- (±)-2-[(2-{[3-amino-2-hidroxipropil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(3-(2-etoxietoxi)-6-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-tetrahidroklorid-dihidrát;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[(2-klór-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-klór-1-[(2-klór-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- (±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-metil-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- (±)-N-[1-(2-aminopropil)-4-piperidinil]-1-[(3,5,6-trimetilpirazinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-tetrahidroklorid-trihidrát;



(±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[(3,5,6-trimetilpirazinil)-metil]-1H-benzimidazol-2-amin;

N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-{[3-(2-klóretoxi)-6-metil-2-piridinil]-metoxi}-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-dihidrát;

(±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[(3-amino-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-tetrahidroklorid-trihidrát;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid;

(±)-2-[(2-{[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino}-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-6-metil-3-piridinol;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-6-klór-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-2-propanolát (1:1);

(±)-2-[(2-{[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino}-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol;

(±)-2-[(2-{[1-(2-aminopropil)-4-piperidinil]amino}-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-trihidrát;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-7-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-dihidrát;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-6-bróm-4-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid;

2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-monohidrát;

(±)-2-[(2-{[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol; és

(±)-N-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-4-metil-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin,

valamint a fenti vegyületek prodrugjai, N-oxidjai, addíciós sói, kvaterner aminszármazékai, fémkomplexei és azok sztereoizomer alakjai.



9.

- 2-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-5-klór-7-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-6-metil-3-piridinol-tetrahidroklorid-tetrahidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2,5-dimetil-4-oxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-monohidrát;
- 4-[(3-{[5-(metoximetil)-2-furanil]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil]-1-piperidinetánamin;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(5-metil-3-izoxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-monohidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-monohidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-monohidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-3-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amin;
- 4-({3-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil}-1-piperazinetánamin;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-(4-tiazolilmetil)-1H-benzimidazol-2-amin;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid;
- 5-[(2-{[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-oxazolmetanol-tetrahidroklorid-dihidrát;
- N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(3-metil-5-izoxazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-amin-trihidroklorid-monohidrát;
- 4-[(1-{[2-(dimetil-amino)-4-tiazolil]metil}-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1-

-piperidinetánamin-tetrahidroklorid-monohidrát-2-propanolát (1 : 1);
 etil-5-[(2-{[1-(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino}etil)-4-piperidinil]amino}-
 -1H-benzimidazol-1-il)metil]-2-metil-4-oxazolkarboxilát;
 4-[(1-[(2-metil-4-tiazolil)metil]-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1-piperidin-
 etánamin;
 N-[1-(2-aminoetil-4-piperidinil)-1-[(2-metil-3-furanil)metil]-1H-benzimida-
 zol-2-amin;
 etil-4-[(3-[(3-hidroxi-6-metil-2-piridinil)metil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-
 -b]piridin-2-il]amino-1-piridinkarboxilát;
 1,1-dimetiletil-4-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-metil-2-piridinilmetil]-
 -1H-benzimidazol-2-il]amino-1-piperidinkarboxilát;
 etil-4-{[(1-[(3-amino-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol-2-il]amino}-1-pi-
 peridinkarboxilát; és
 N-[1-(6-metil-2-piridinil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-(3-piridinilkarbonil)-4-
 -piperidinamin,

valamint a fenti vegyületek prodrugjai, N-oxidjai, addíciós sói, kvaterner
 aminszármazékai, fémkomplexei, és azok sztereoizomer alakjai.

10. A 2-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása
 gyógyszerként.

11. A 9. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása vírusfertőzések ke-
 zelésére alkalmazható gyógyszer gyártására.

12. A vegyületek 1. vagy 11. igénypont szerinti alkalmazása, **a z z a l**
j e l l e m e z v e, hogy a vírusfertőzés a légúti szinciciális vírus általi fertő-
 zés.

13. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászati szempontból elfogad-
 ható vivőanyagot és hatóanyagként a 2. vagy 9. igénypont szerinti vegyület
 gyógyászati szempontból elfogadható mennyiségét tartalmazza.

14. Eljárás a 13. igénypont szerinti készítmény előállítására, **a z z a l**

j e l l e m e z v e, hogy egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot a 2. igénypont szerinti vagy 9. igénypont szerinti vegyület gyógyászati szempontból hatásos mennyiségével bensőleg összekeverjük.

15. Eljárás a 2. igénypont szerinti vegyületek előállítására, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy

a) egy (II-a) vagy (II-b) általános képletű közbenső terméket egy (III) általános képletű közbenső termékkel - ahol R^1 , G, Q és $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - jelentése a 2. igénypont szerinti, és W_1 jelentése alkalmas kilépő csoport – megfelelő bázis jelenlétében, megfelelő, a reakcióval szemben közömbös oldószerben reagáltatunk;

b) egy (IV) általános képletű közbenső termékből - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - jelentése a 2. igénypont szerinti, azzal a megkötéssel, hogy R^2 , vagy legalább egyik R^6 szubsztituens hidrogénatom, és P jelentése védőcsoport - a védőcsoportot eltávolítjuk;

c) egy (IV-a) általános képletű közbenső termékből - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - jelentése a 2. igénypont szerinti, H-Q₁ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy R^2 vagy legalább az egyik R^6 szubsztituens hidrogénatom, és Q_{1a}(CH=CH) jelentése ugyanaz, mint Q₁ jelentése, azzal a megkötéssel, hogy Q₁ telítetlen kötést tartalmaz; és P jelentése védőcsoport - a védőcsoportot eltávolítjuk, majd redukáljuk;

d) egy (V) általános képletű közbenső termékből - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - jelentése a 2. igénypont szerinti, és H₂N-Q₂ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy mindkét R^6 szubsztituens hidrogénatom, vagy mind R^2 , mind R^4 jelentése hidrogénatom - a védőcsoportot eltávolítjuk;

e) egy (VI) általános képletű közbenső termékből - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - jelentése a 2. igénypont szerinti, és H₂N-Q₂ jelentése ugyanaz,



mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy mindkét R^6 szubsztituens hidrogénatom, vagy mind R^2 , mind R^4 jelentése hidrogénatom; és P jelentése védőcsoport - a védőcsoportot eltávolítjuk;

f) egy (VII) vagy (VIII) általános képletű közbenső termékből - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti, $H-Q_1-(OH)$ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy R^2 vagy legalább az egyik R^6 szubsztituens jelentése hidrogénatom, és azzal a megkötéssel, hogy Q hidroxilegységet tartalmaz, $H_2N-Q_2-(OH)$ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy mindkét R^6 szubsztituens hidrogénatom, vagy mind R^2 , mind R^4 jelentése hidrogénatom, és azzal a megkötéssel, hogy Q hidroxilcsoportot tartalmaz; és P jelentése védőcsoport - a védőcsoportot eltávolítjuk;

g) egy (IX) általános képletű közbenső terméket - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti és H_2N-Q_3H jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy mindkét R^6 szubsztituens hidrogénatom, vagy mind R^2 , mind R^4 hidrogénatom, és az R^6 vagy R^2 és R^4 szubsztituenseket hordozó nitrogénatommal szomszédos szénatom legalább egy hidrogénatomot tartalmaz - megfelelő aminező reagens jelenlétében aminezzük; vagy

h) egy (X) általános képletű közbenső terméket - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti és $H_2NCH_2-Q_4$ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy Q egy $-CH_2-NH_2$ egységet tartalmaz - megfelelő redukálószer jelenlétében redukálunk;

i) egy (X-a) általános képletű közbenső terméket - ahol G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti és $H_2N-CH_2-Q_4$ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy Q egy $-CH_2-NH_2$ egységet tartalmaz, és $R^{1'}$ jelentése ugyanaz, mint R^1 a 2.



igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy az legalább egy szubsztituenst tartalmaz - megfelelő redukálószer jelenlétében, alkalmas oldószerben redukálunk;

j) egy (XI) általános képletű közbenső terméket - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti és $H_2N-CH_2-CHOH-CH_2-Q_4$ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy Q egy $-CH_2-CHOH-CH_2-NH_2$ egységet tartalmaz - alkalmas aminező reagens jelenlétében aminezünk;

k) egy (XII) általános képletű közbenső terméket - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti és $H-C(=O)-Q_1$ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy R^2 vagy legalább az egyik R^6 szubsztituens formilcsoport - hangyasavval, formamiddal és ammóniával reagáltatunk;

l) egy (XIII) általános képletű közbenső terméket egy (XIV) általános képletű közbenső termékkel végbemenő reakciója útján aminezünk - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti és $R^{2a}-NH-H-Q_5$ jelentése ugyanaz, mint Q jelentése a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy R^2 jelentése a hidrogénatomtól eltérő, és ezt a jelentést R^{2a} képviseli; R^4 jelentése hidrogénatom, és a nitrogénatommal szomszédos szénatom, amely az R^2 és R^4 szubsztituenseket hordozza, legalább egy hidrogénatomot is visel - megfelelő redukálószer jelenlétében aminezünk;

m) egy (XV) általános képletű közbenső terméket - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti, és $(R^6)_2N-[(1-6 \text{ szénatomos alkil})CH_2OH]-NH-HQ_5$ jelentését úgy definiáljuk, mint Q-t a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy R^2 jelentése a hidrogénatomtól eltérő, és jelentése $N(R_6)_2$ csoporttal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, és a hidroxilcsoportot hordozó szénatom két hidrogénatomot is hordoz; valamint azzal a megkötéssel, hogy R^4 jelentése hidrogén-



atom, és az R^2 és R^4 szubsztituenseket hordozó, nitrogénatommal szomszédos szénatom legalább egy hidrogénatomot is visel - megfelelő redukálószerrel redukálunk;

n) egy (XVI), (XVI-a) vagy (XVI-b) általános képletű közbenső termékből - ahol G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti, és H-Q₁-et ugyanúgy definiáljuk, mint Q-t a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy R^2 vagy legalább az egyik R^6 szubsztituens hidrogénatom, és $R^{1a}-(A-O-H)_w$, $R^{1a'}-(A-O-H)_2$ és $R^{1a''}-(A-O-H)_3$ -t úgy definiáljuk, mint R^1 -et a 2. igénypont szerint, azzal a megkötéssel, hogy R^1 hidroxilcsoporttal, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$ csoporttal van szubsztituálva, és w értéke 1, 2, 3 vagy 4; és P vagy P₁ jelentése megfelelő védőcsoport - alkalmas savval a védőcsoportot eltávolítjuk;

o) egy (XVII) általános képletű közbenső terméket - ahol R^1 , G, $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, Alk, X¹, R^2 és R^4 jelentése a 2. igénypont szerinti - megfelelő aminezőszer jelenlétében aminezünk;

p) egy (IX) általános képletű közbenső terméket - ahol R^1 , G és $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése a 2. igénypont szerinti, és Q₆N-CH₂-(1-3 szénatomos alkil)-NR⁴-et ugyanúgy definiáljuk, mint Q-t a 2. igénypontban, azzal a megkötéssel, hogy Q definíciójában X² jelentése (2-4 szénatomos alkil)-NR⁴ csoport - megfelelő aminezőszer jelenlétében aminezünk;

és kívánt esetben egy (I') általános képletű vegyületet egy másik (I') általános képletű vegyületté alakítunk a szakterületen jól ismert átalakító reakcióval, továbbá kívánt esetben egy (I') általános képletű vegyületet savval kezelve gyógyászati szempontból hatásos, nemtoxikus bázisaddíciós sójává alakítjuk, vagy megfordítva, egy savaddíciós sót savval kezelve szabad savformává alakítunk; vagy kívánt esetben ezen vegyületek sztereoizomer alakjait, fémkomplexeit, kvaterneraminszármazékait vagy N-oxidjait állítjuk elő.

16. Termék, amely (a) egy 2. igénypont vagy 9. igénypont szerinti vegyületet, és (b) egy másik vírusellenes vegyületet tartalmaz kombinált készítményként egyidejű, külön-külön vagy egymást követő alkalmazás céljára vírusfertőzések kezelésében vagy megelőzésében.

17. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot, valamint hatásos komponensekként (a) egy 2. vagy 9. igénypont szerinti vegyületet és (b) egy másik vírusellenes hatású vegyületet tartalmaz.

+ 44 lap rajz

41.

A meghatalmazott:

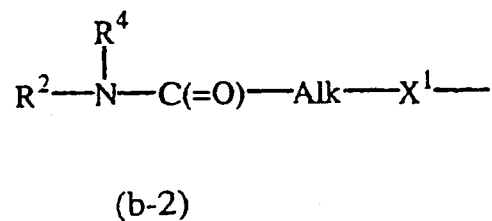
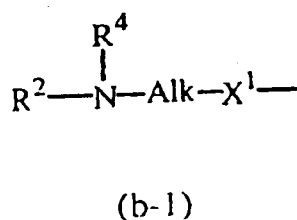
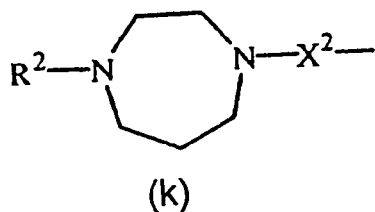
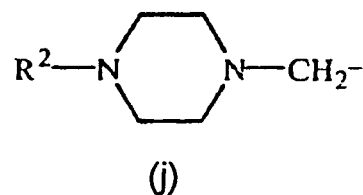
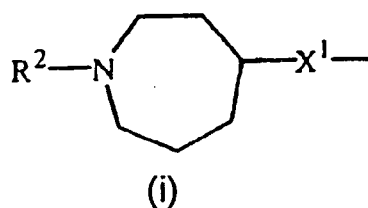
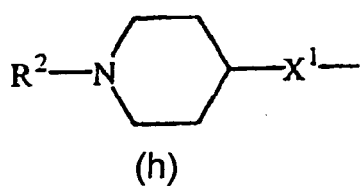
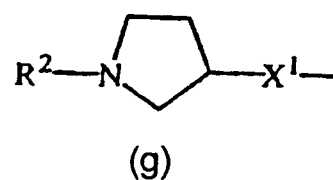
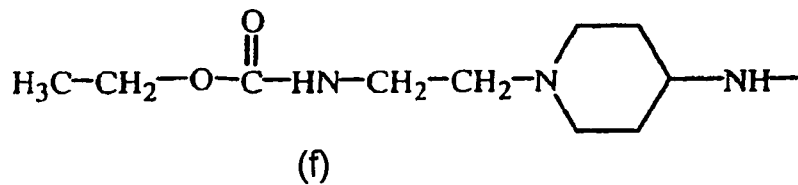
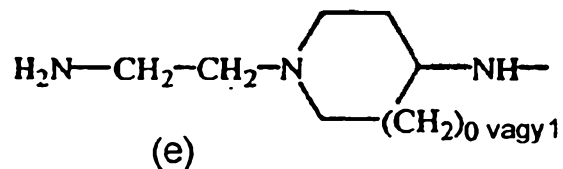
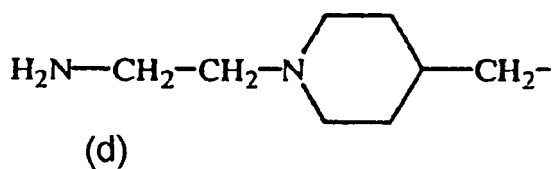
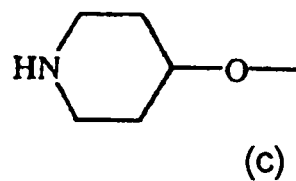
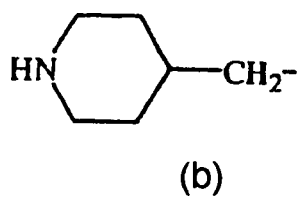
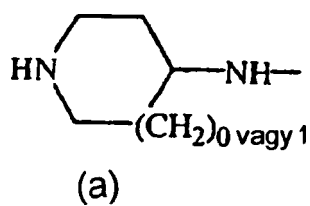
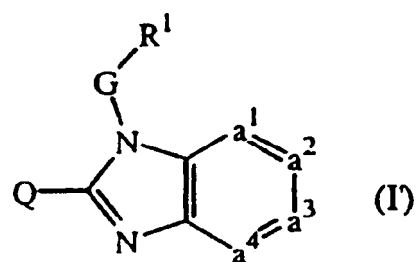
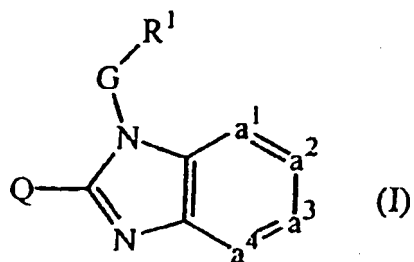
Valt

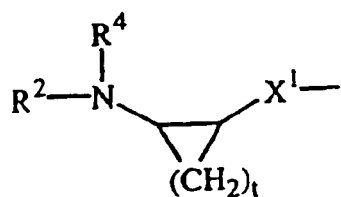
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

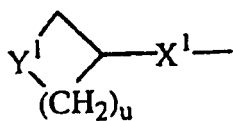
Dr. Valyon Józsefné

Magyarországi lakóhelye

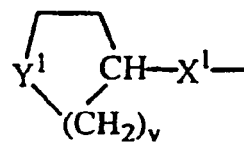




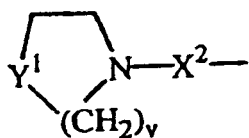
(b-3)



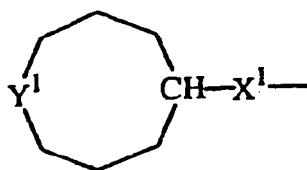
(b-4)



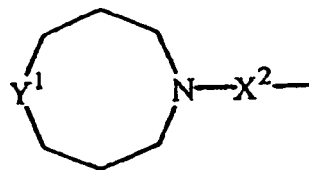
(b-5)



(b-6)

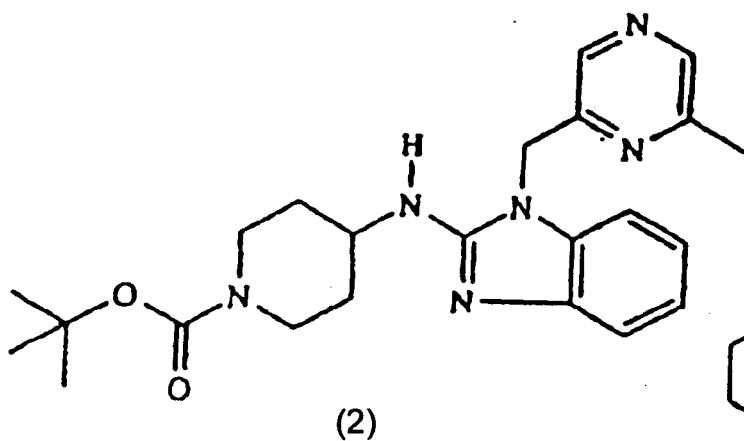


(b-7)

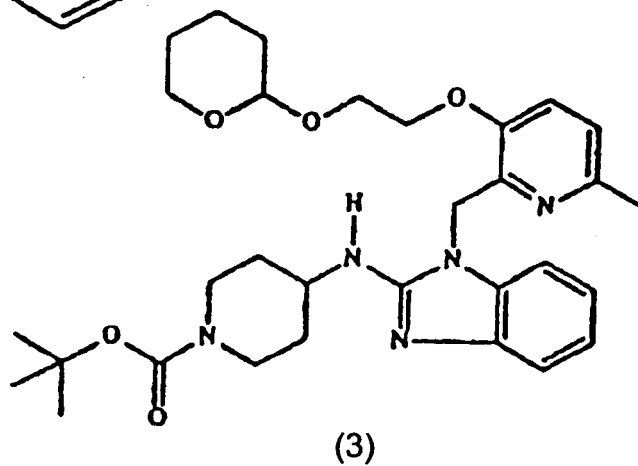


(b-8)

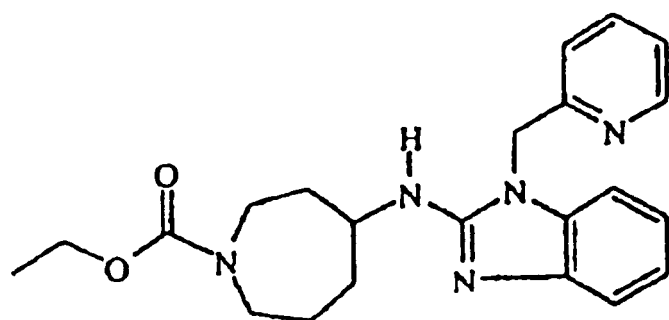
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(2)



(3)



(4)

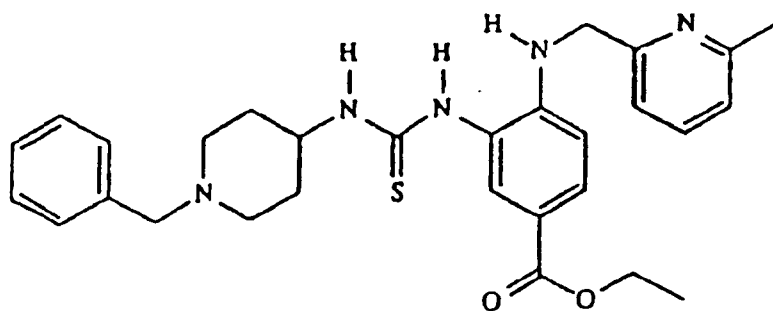
P0201723

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

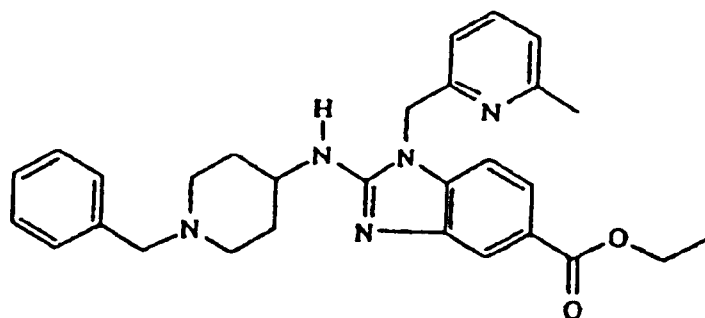
16823

3/44

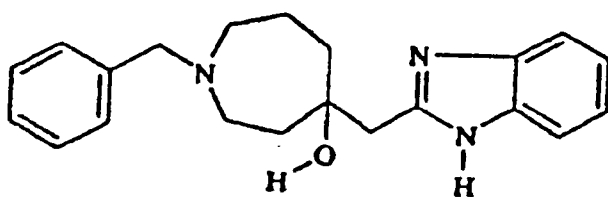
A2



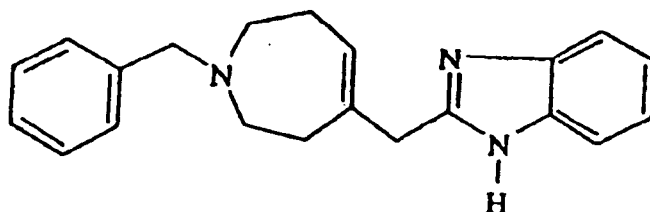
(5)



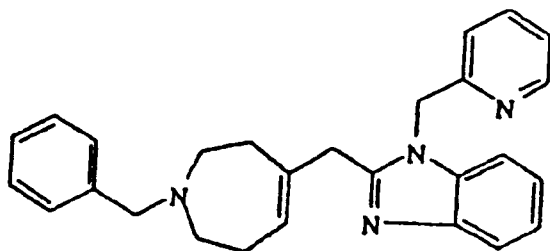
(6)



(7)



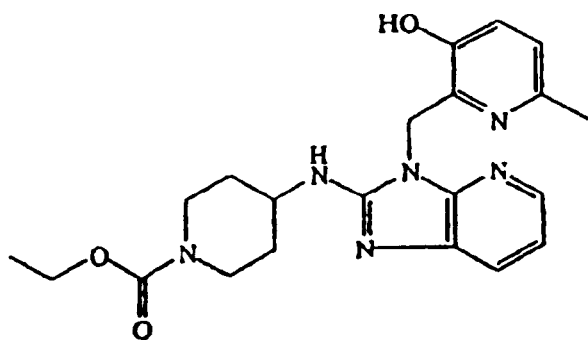
(8)



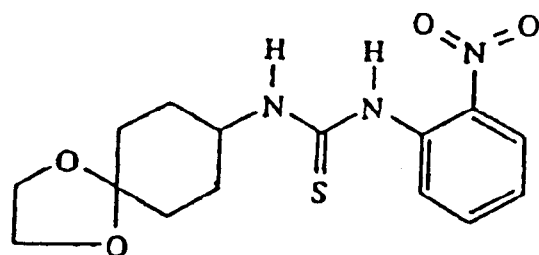
(9)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

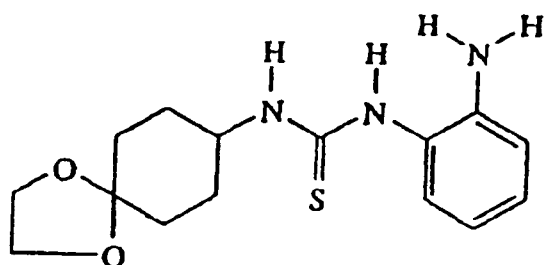
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



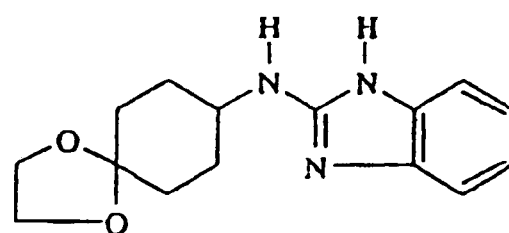
(10)



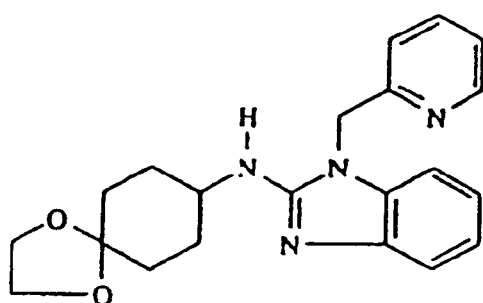
(11)



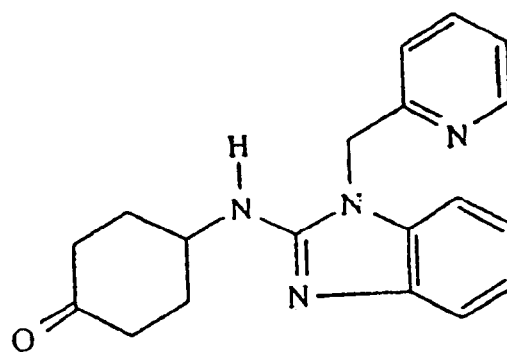
(12)



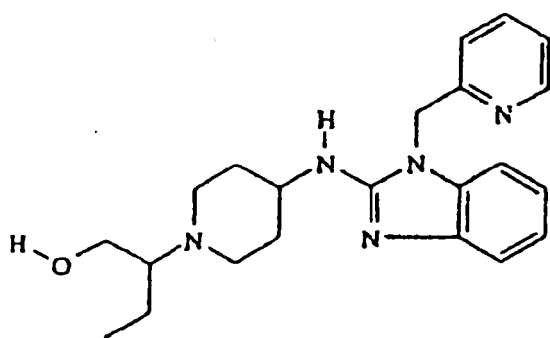
(13)



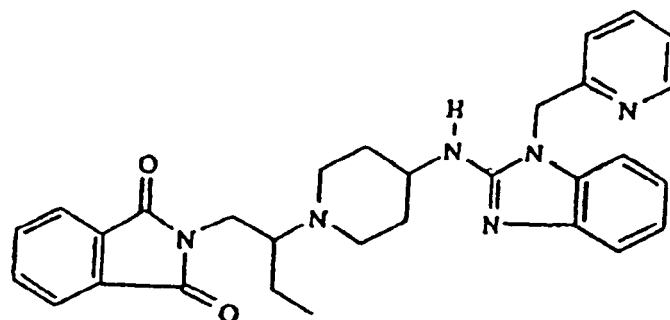
(14)



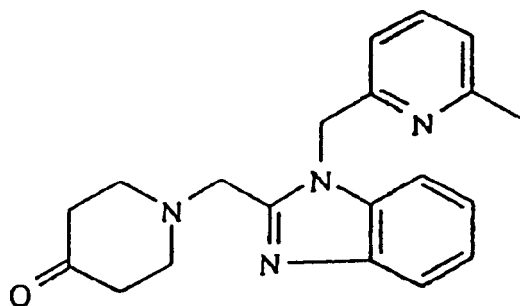
(15)



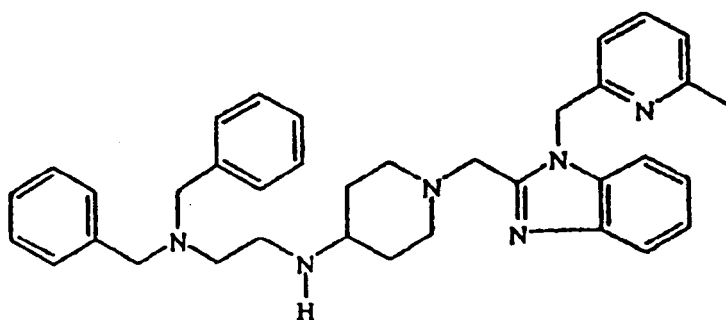
(16)



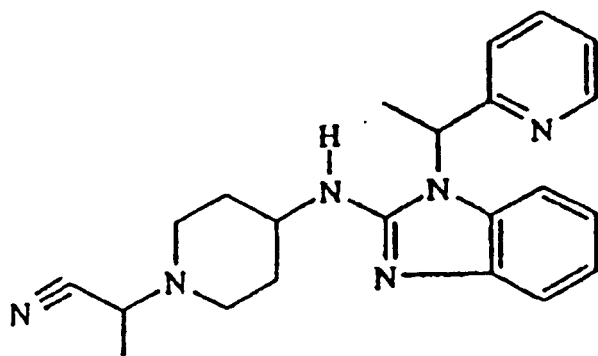
(17)



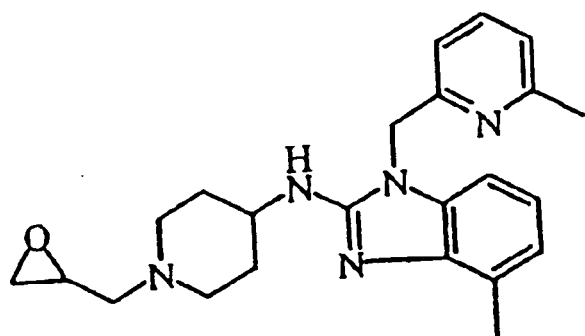
(18)



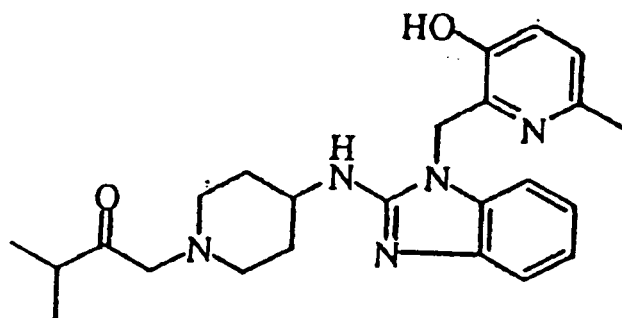
(19)



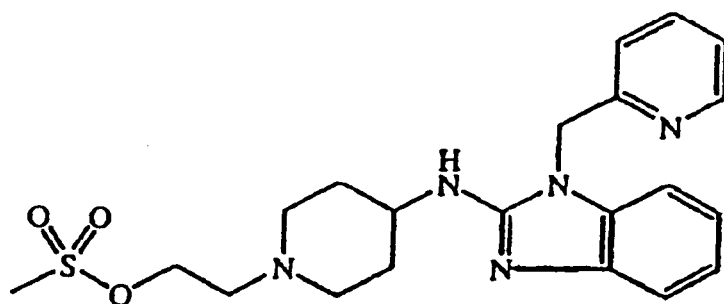
(20)



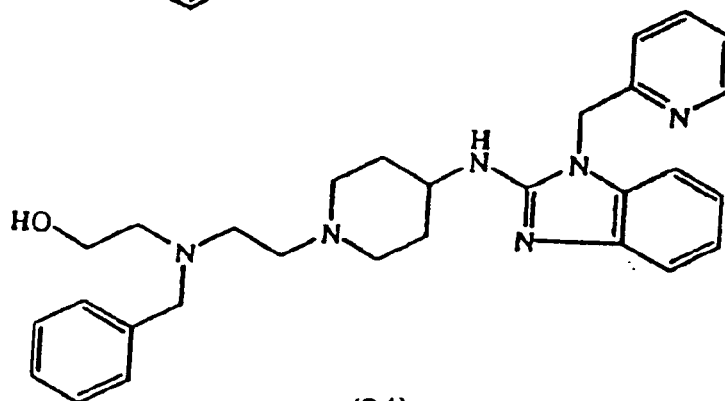
(21)



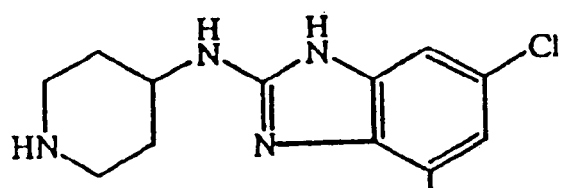
(22)



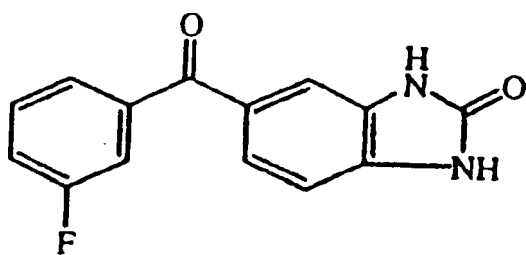
(23)



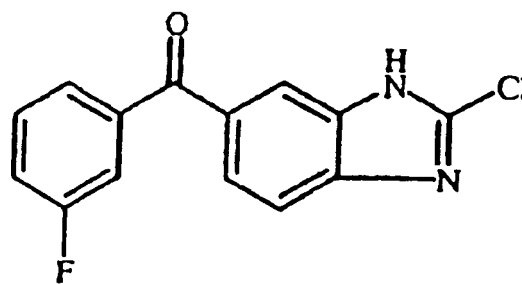
(24)



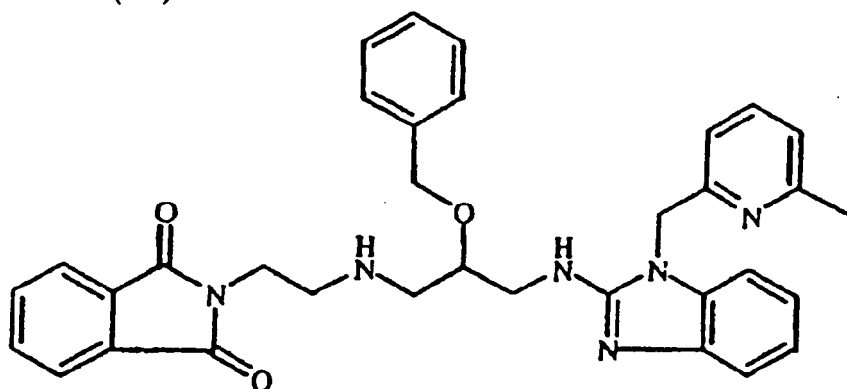
(25)



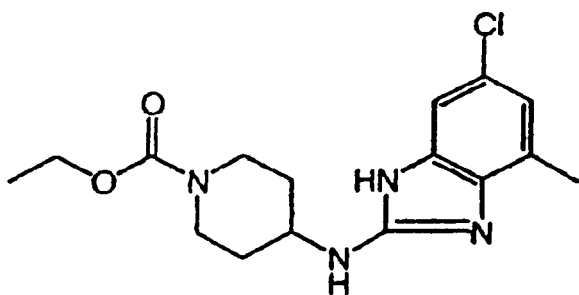
(26)



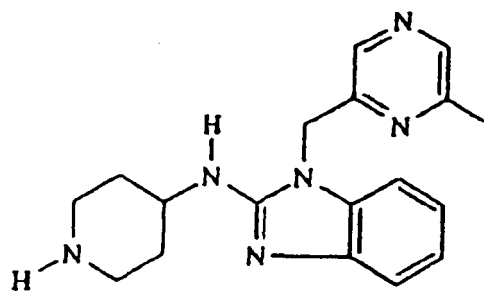
(27)



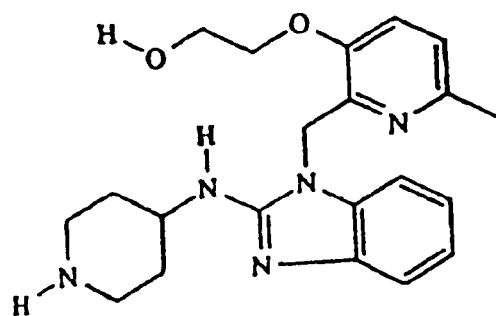
(28)



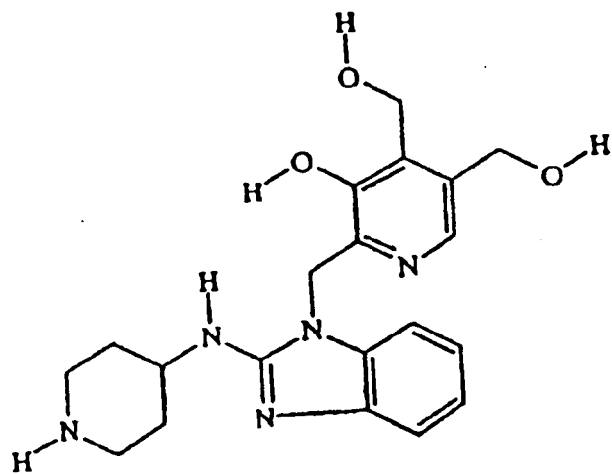
(36)



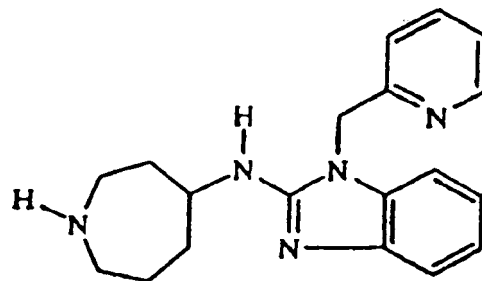
(1')



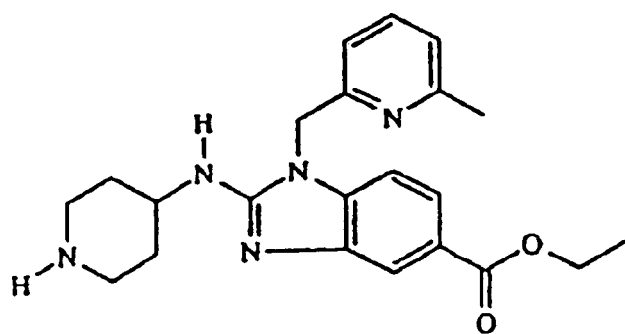
(2')



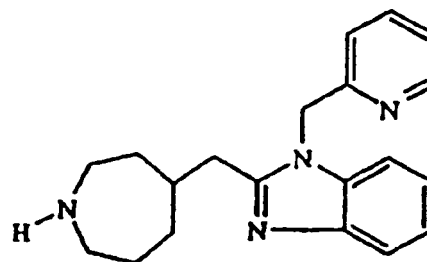
(3')



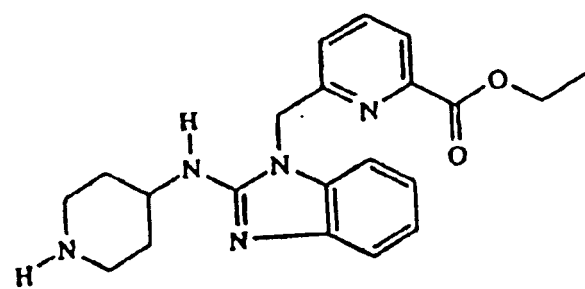
(4')



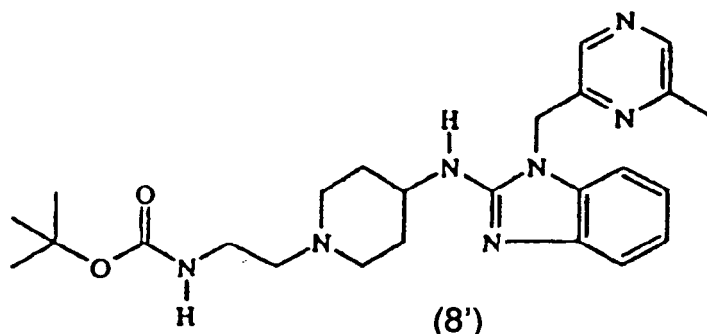
(5')



(6')



(7')



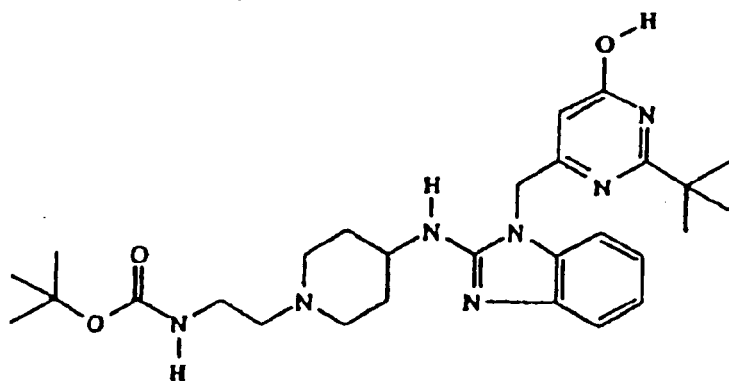
(8')

P0201723

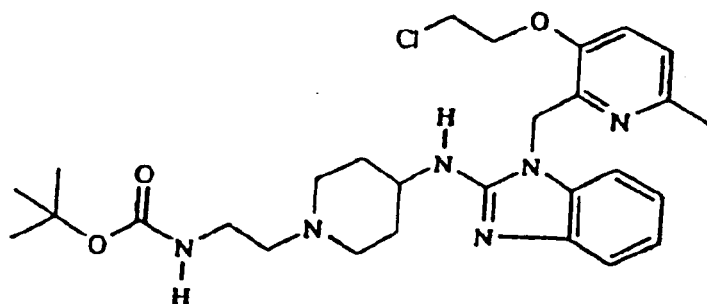
16822

9/44

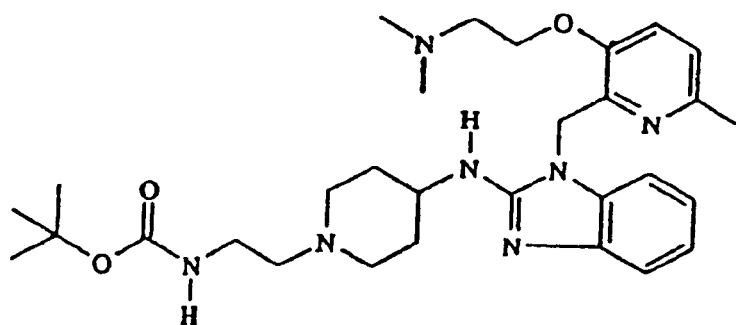
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



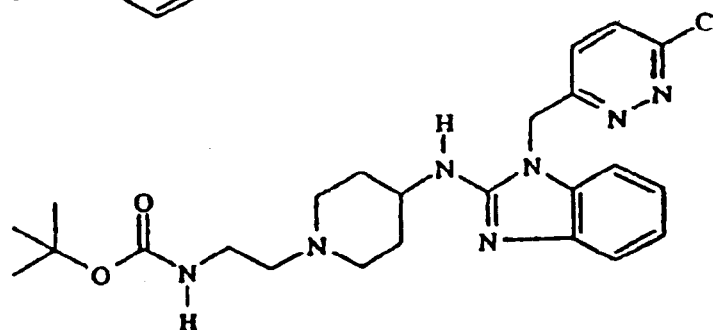
(9')



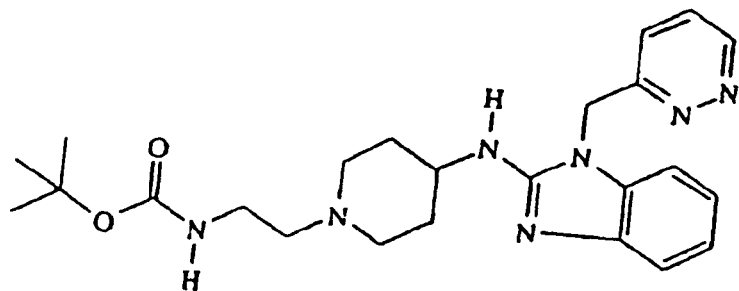
(10')



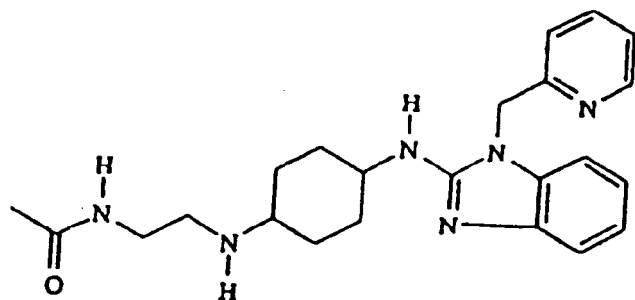
(11')



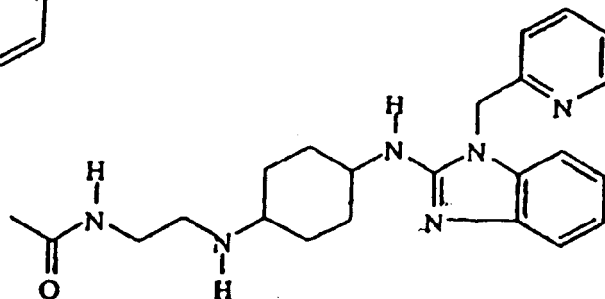
(12')



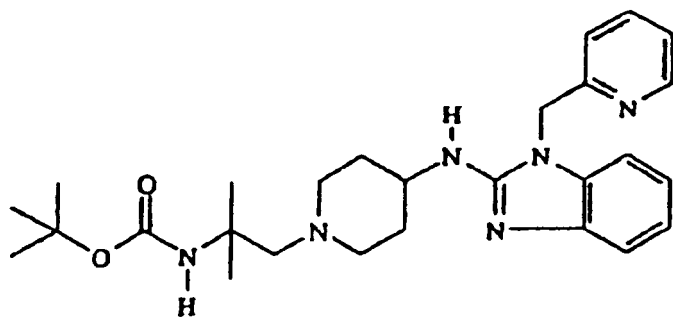
(13')



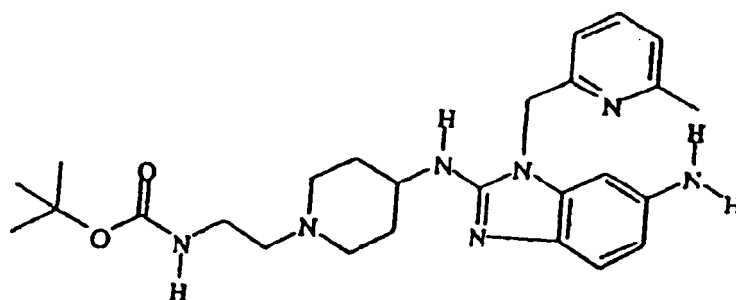
(cisz) (14')



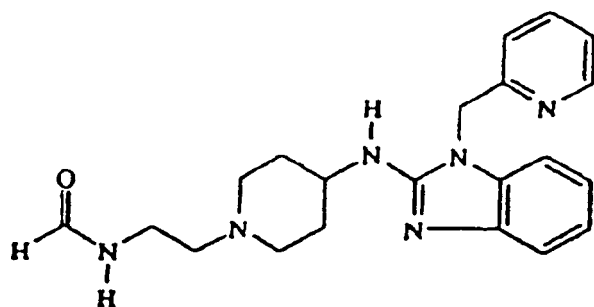
(transz) (15')



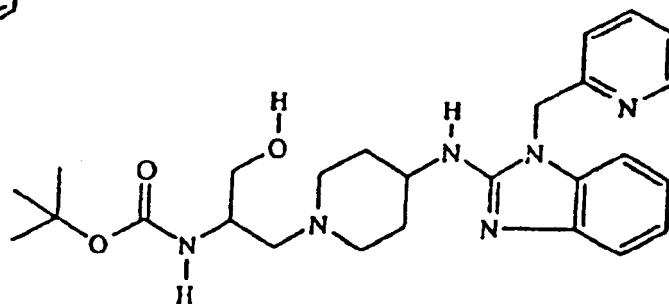
(16')



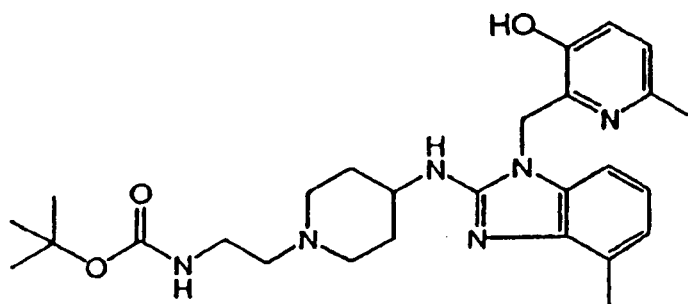
(17')



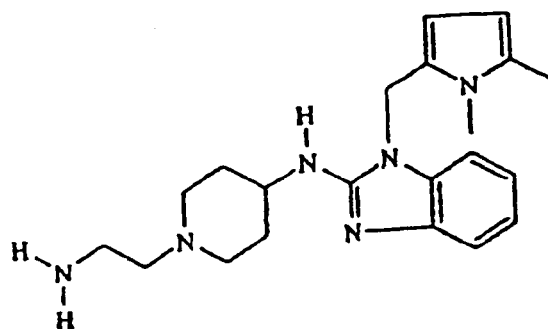
(18')



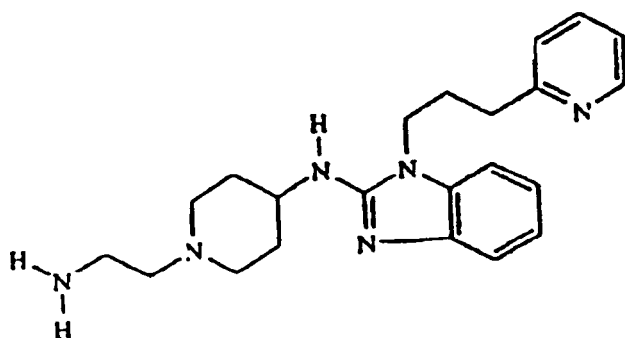
(19')



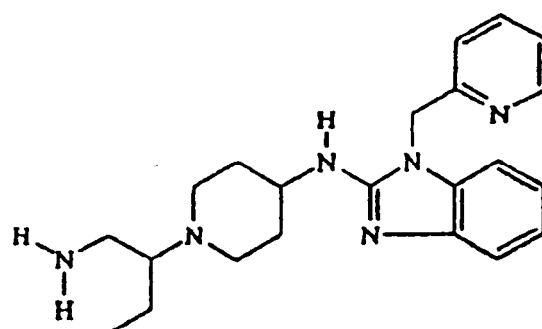
(19'')



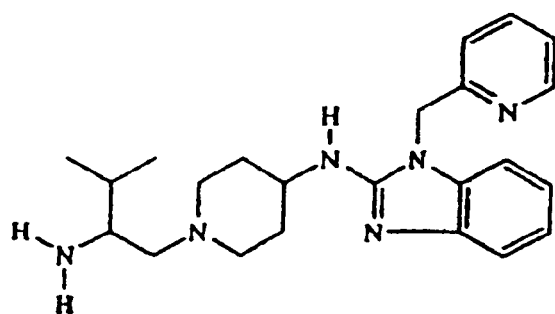
(21')



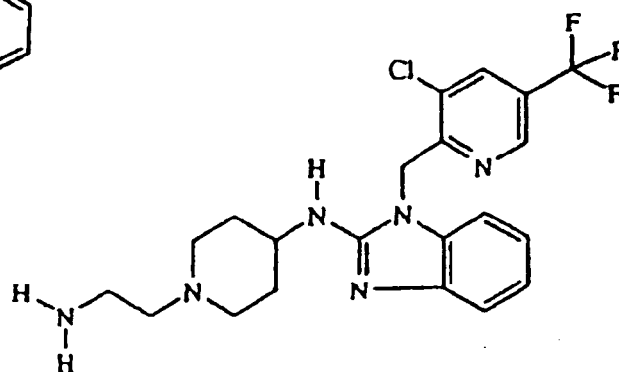
(22')



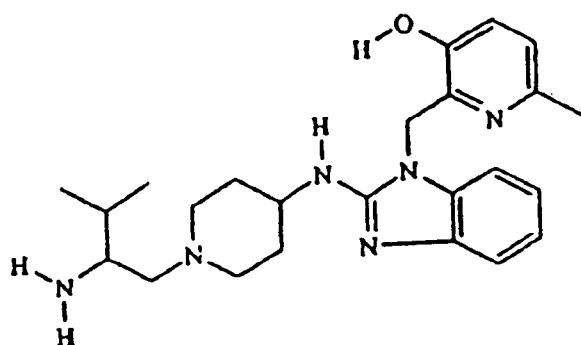
(23')



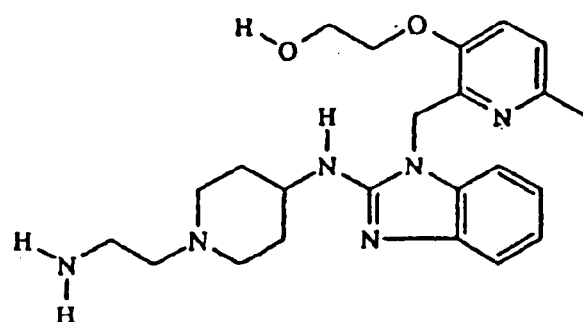
(24')



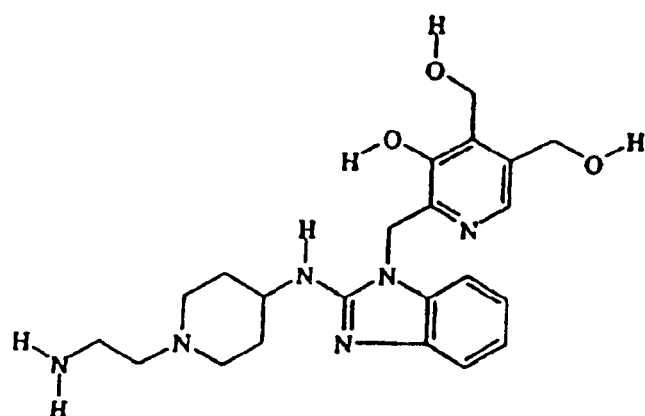
(25')



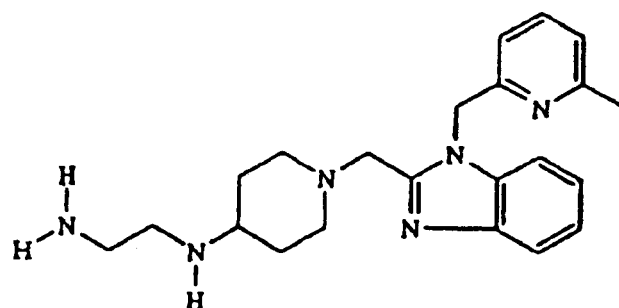
(26')



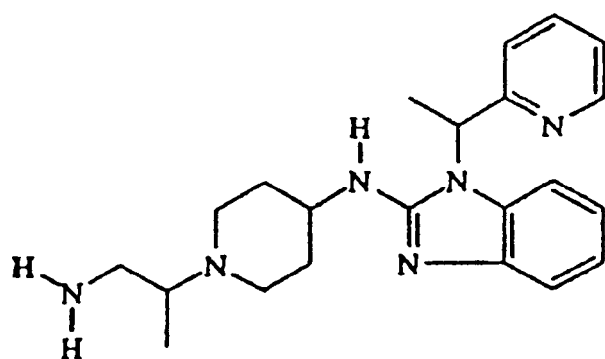
(27')



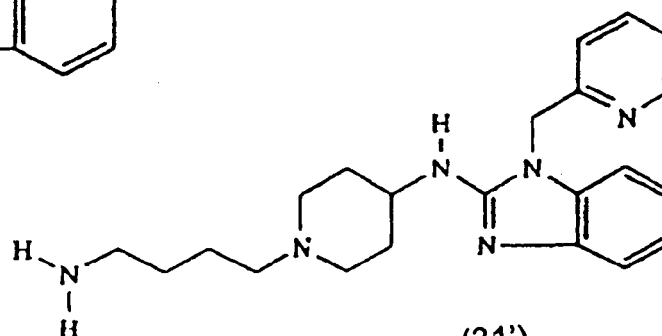
(28')



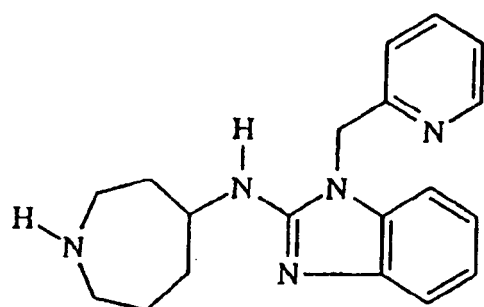
(29')



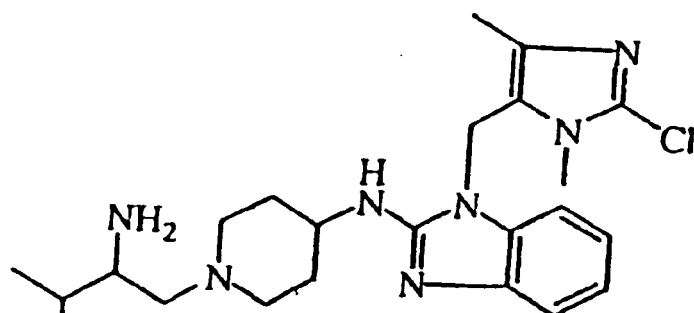
(30')



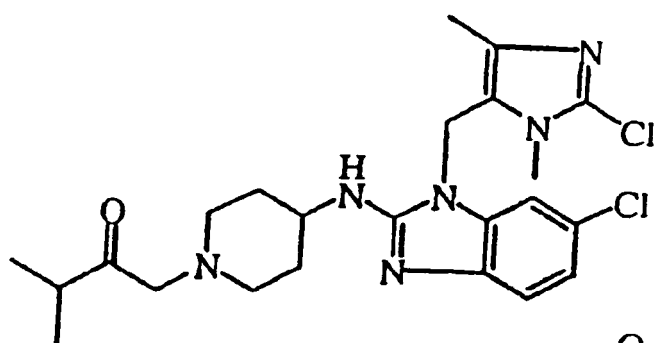
(31')



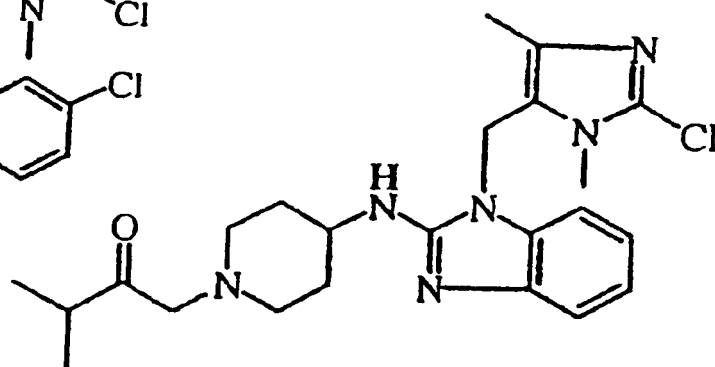
(290')



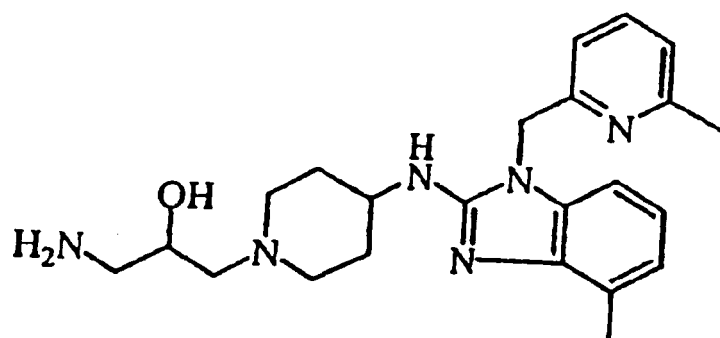
(298')



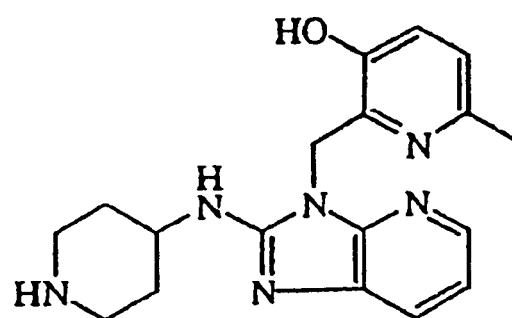
(298a)



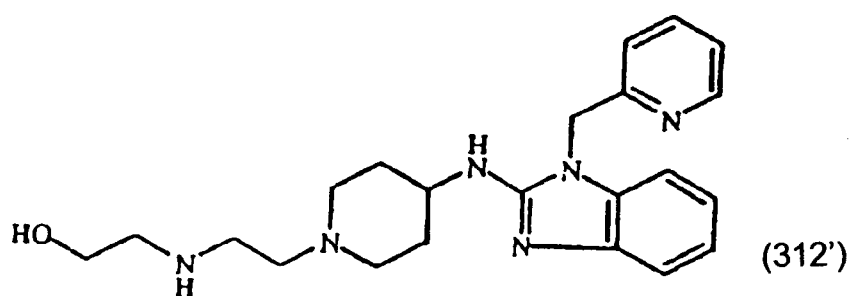
(298b)



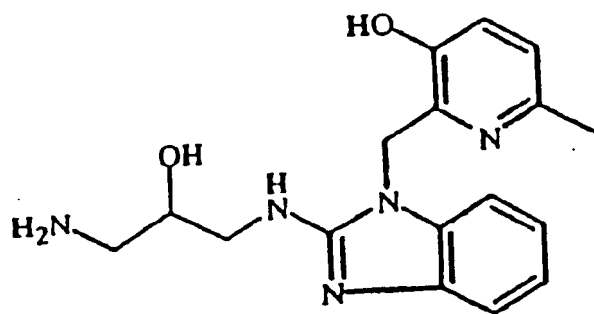
(303')



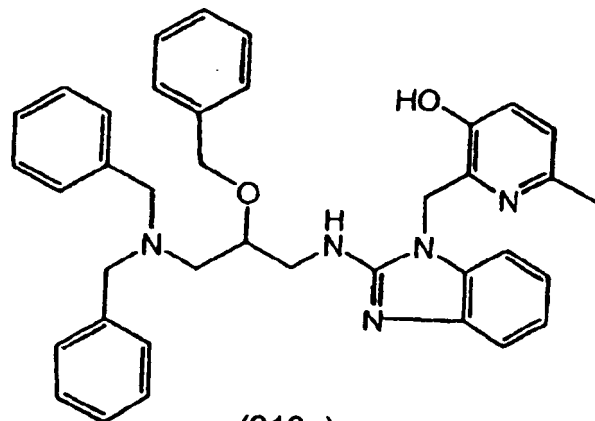
(308')



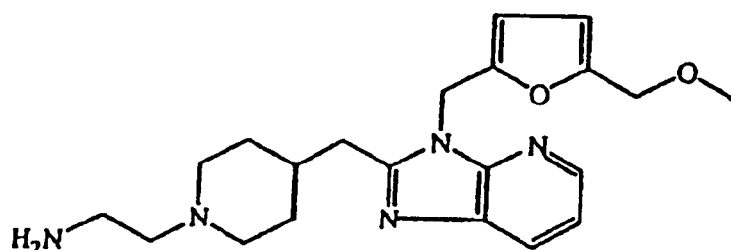
(312')



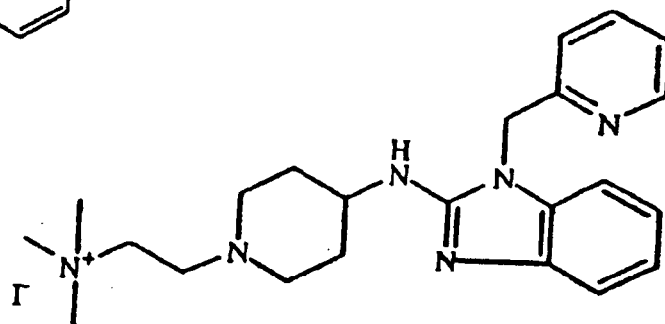
(313')



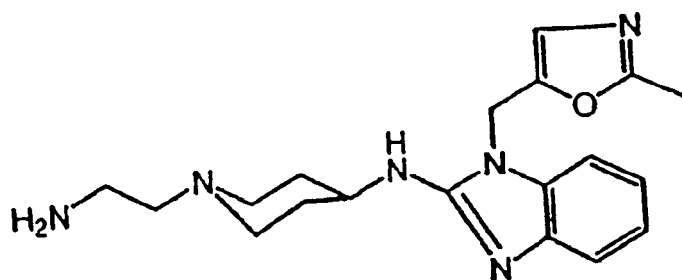
(313a)



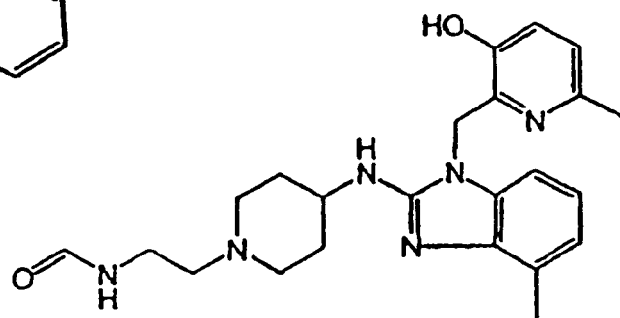
(314')



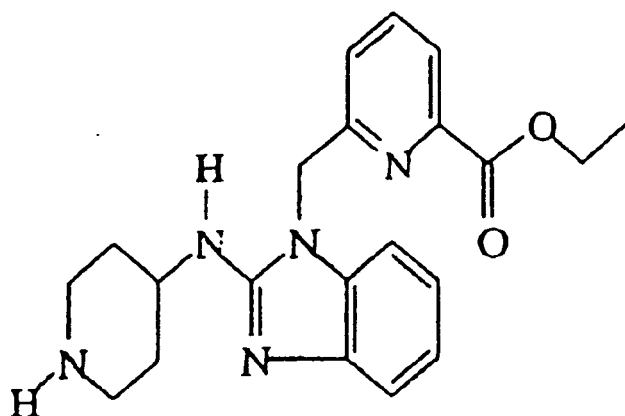
(315')



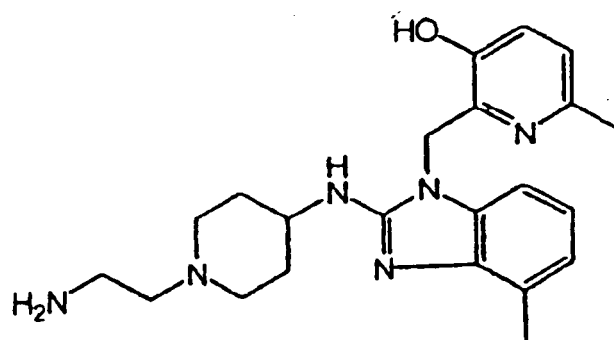
(316')



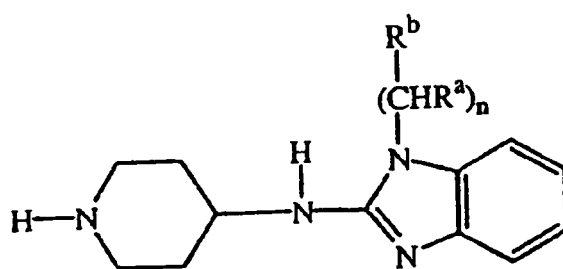
(354')



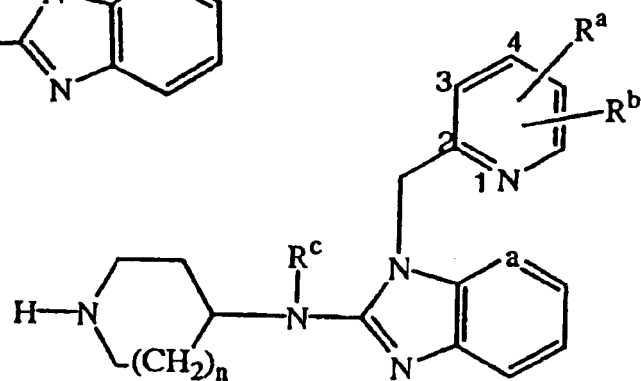
(356')



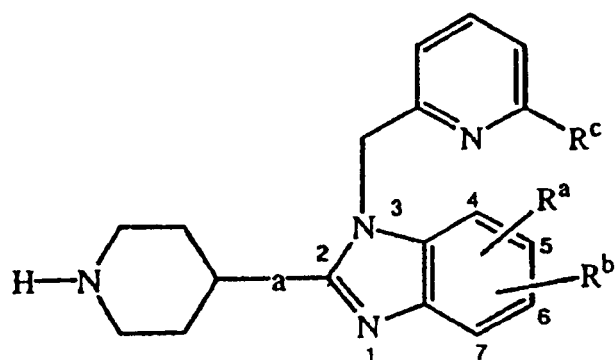
(357')



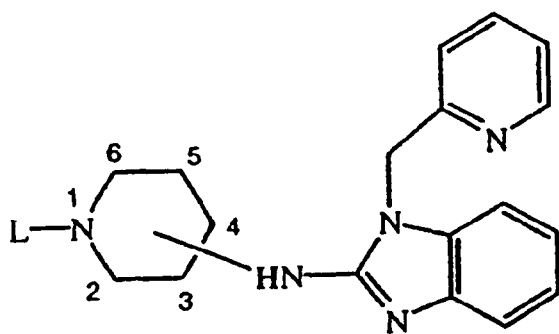
(Ilg)



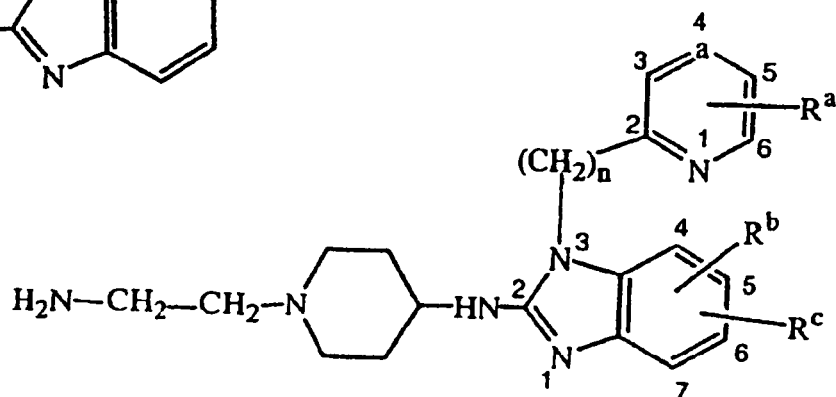
(IIlg)



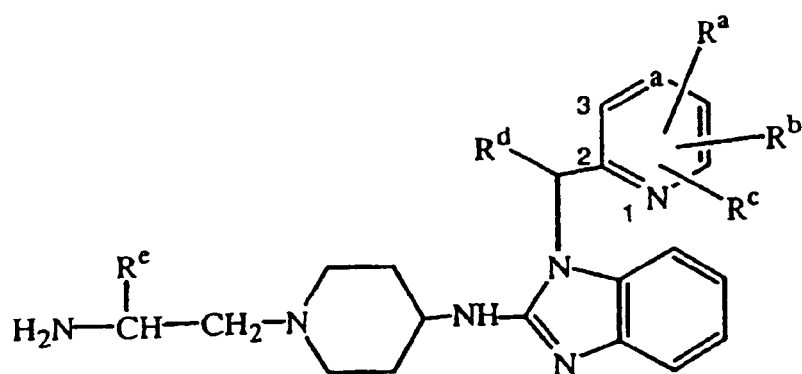
(IIIlg)



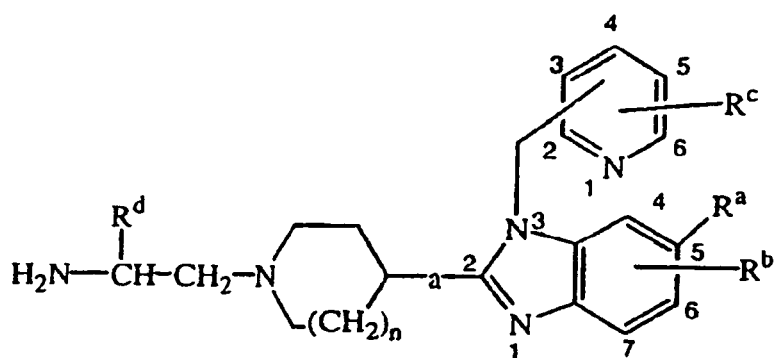
(IVg)



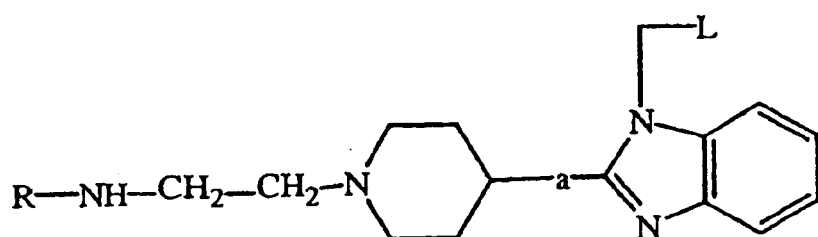
(Vg)



(VIg)

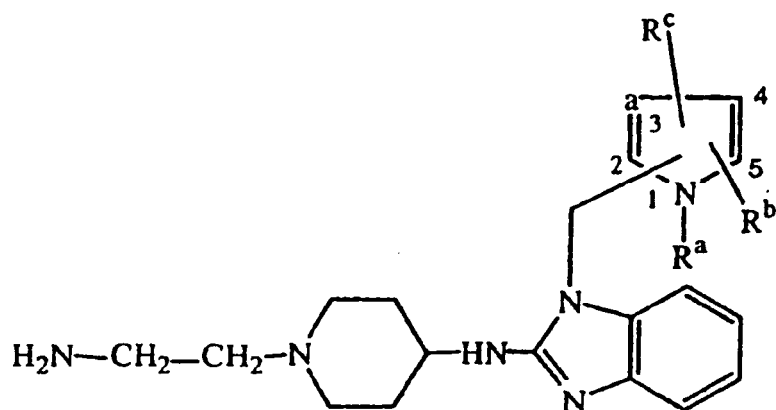


(VIIg)

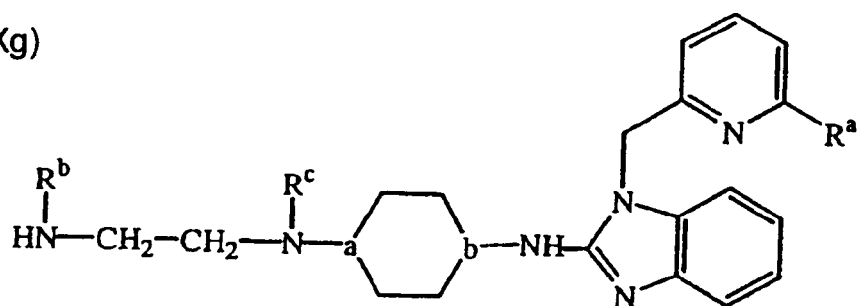


(VIIIg)

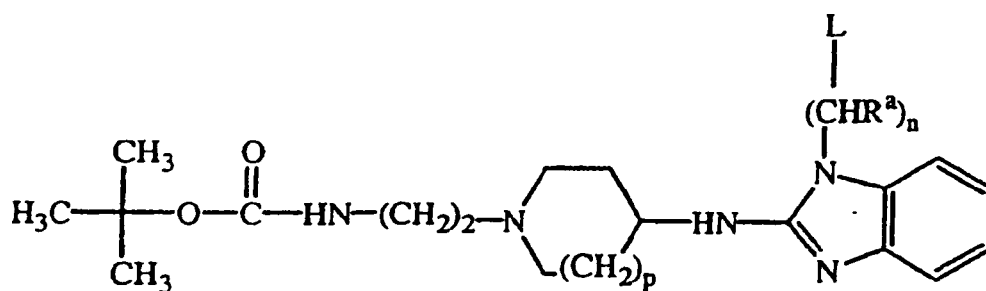
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



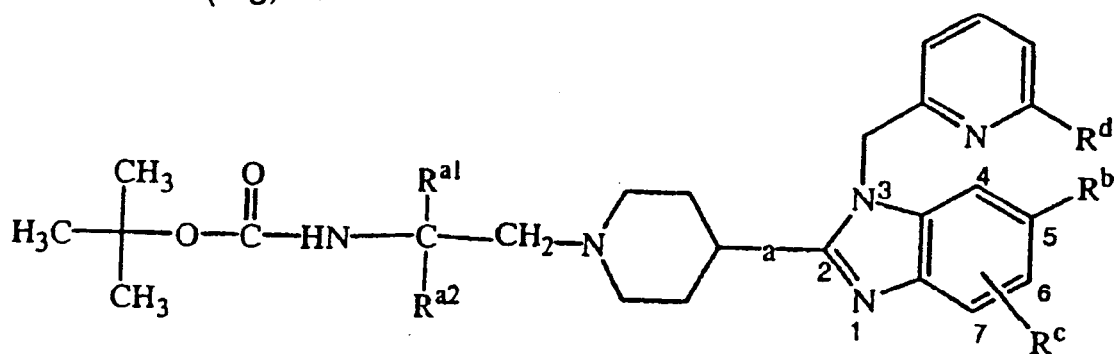
(IXg)



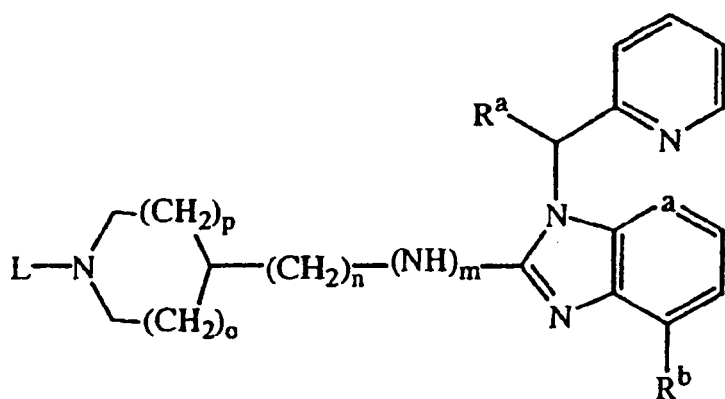
(Xg)



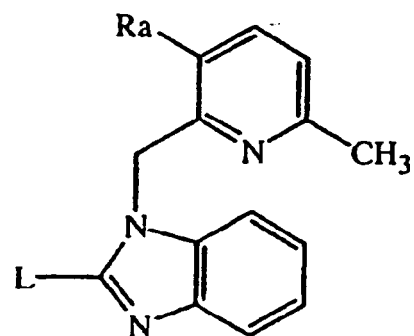
(XIg)



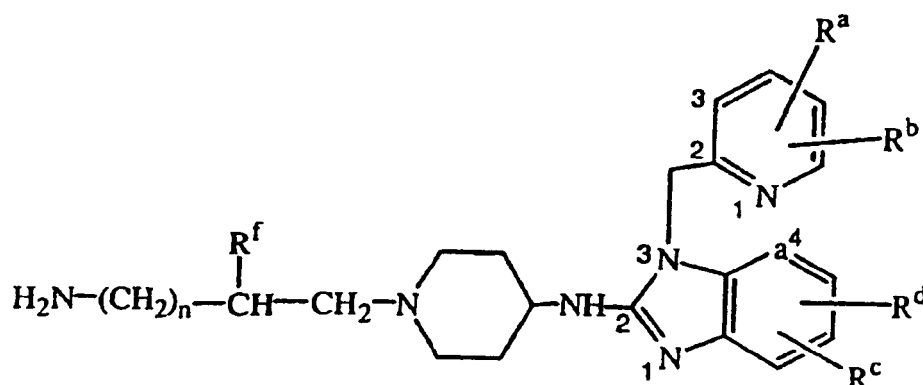
(XIIg)



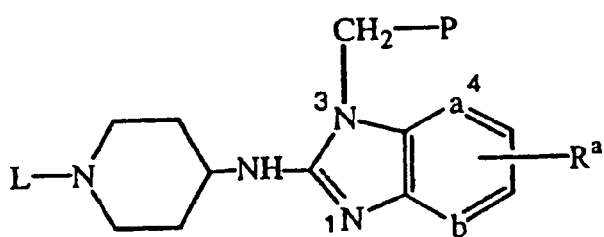
(XIIIg)



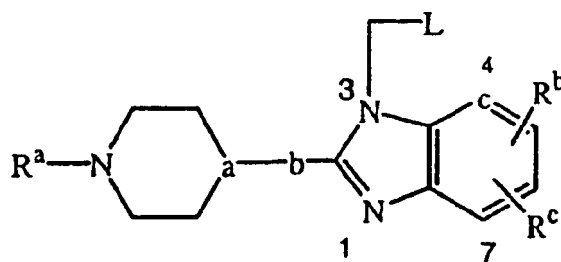
(XIVg)



(XVg)

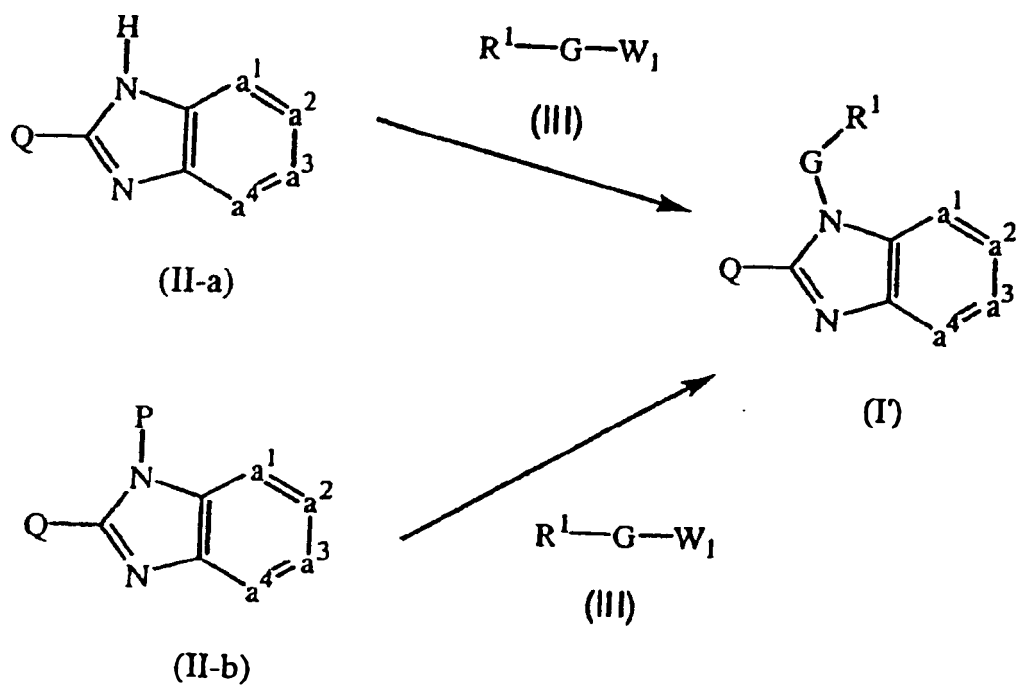


(XVIg)



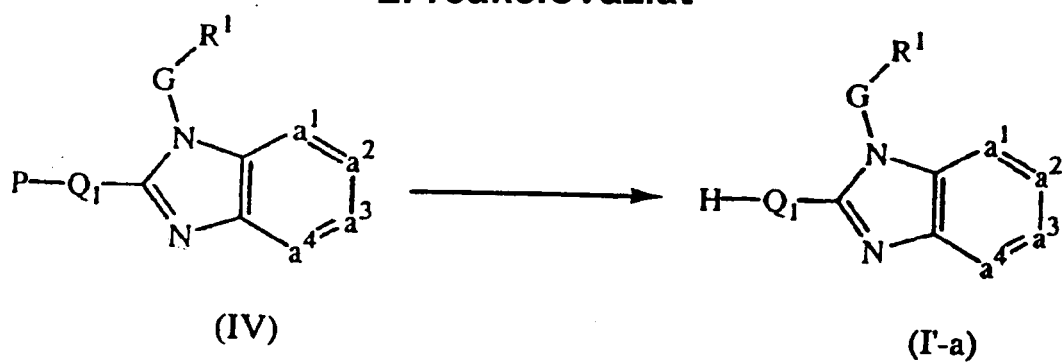
(XVIIg)

1. reakcióvázlat

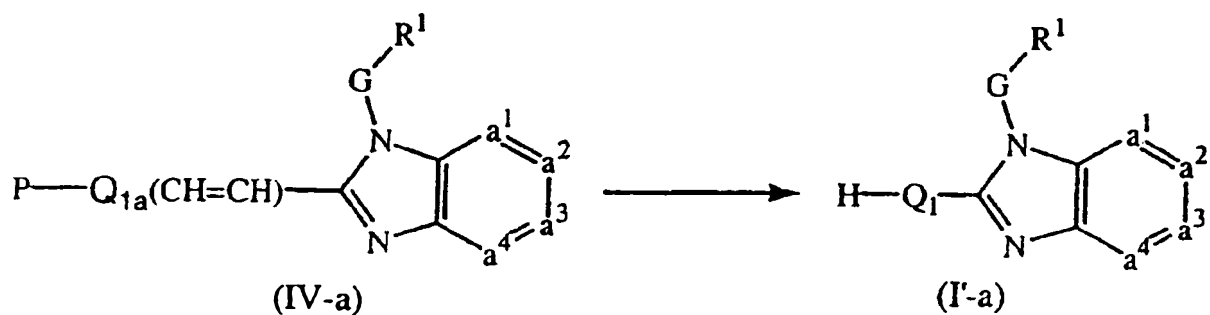


KÖZLETÉTELI PÉLDÁNY

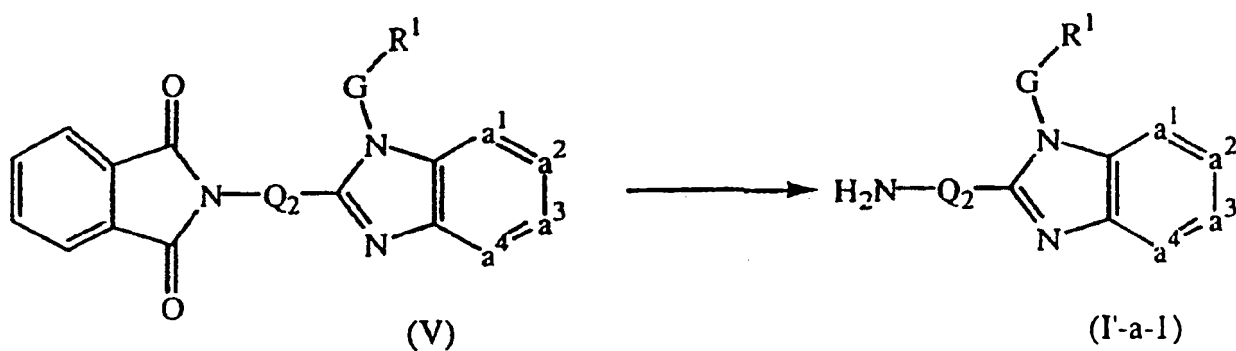
2. reakcióvázlat



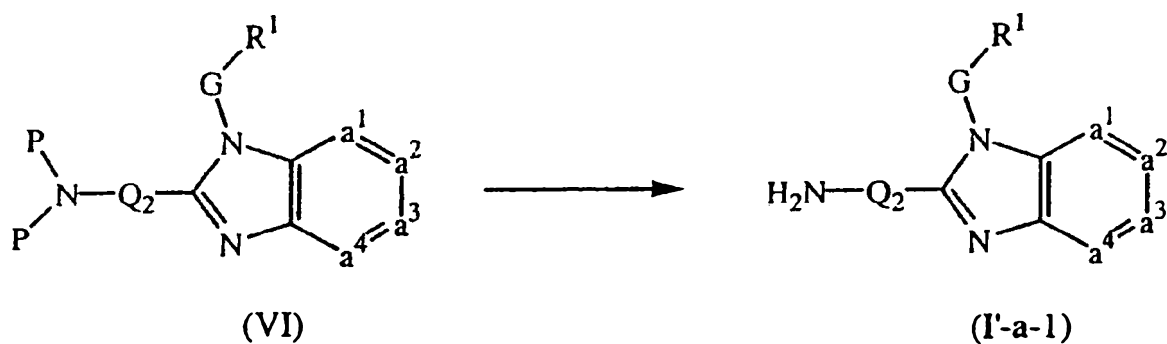
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

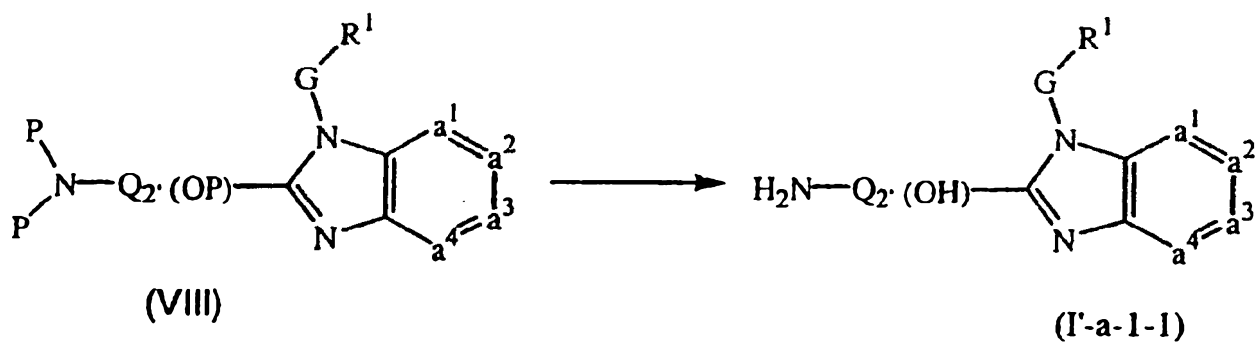
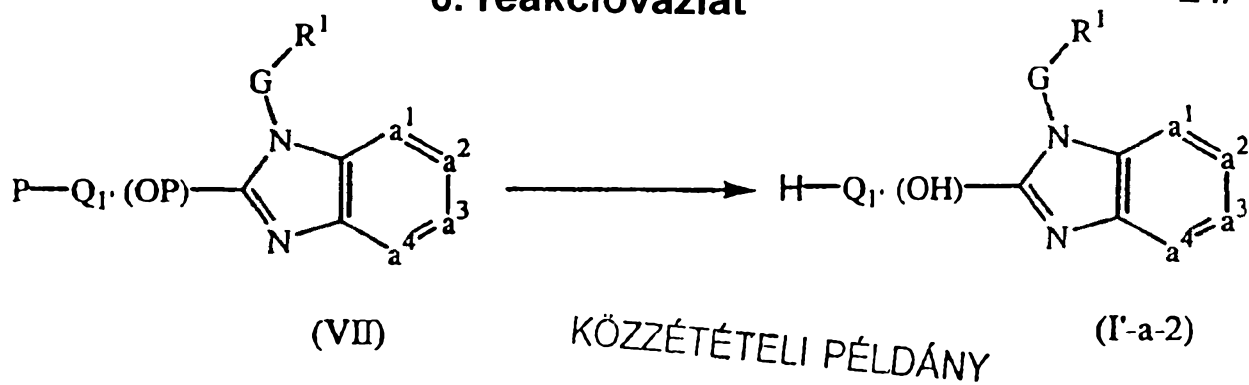


5. reakcióvázlat

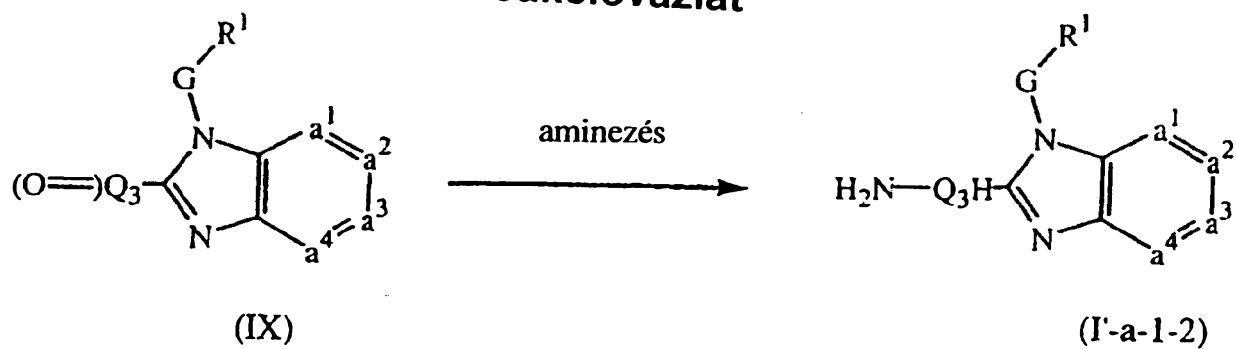


6. reakcióvázlat

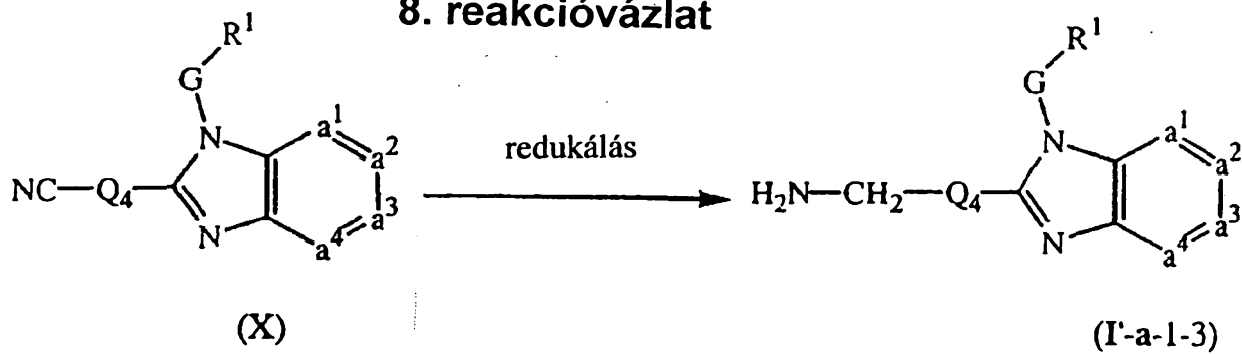
21/44



7. reakcióvázlat

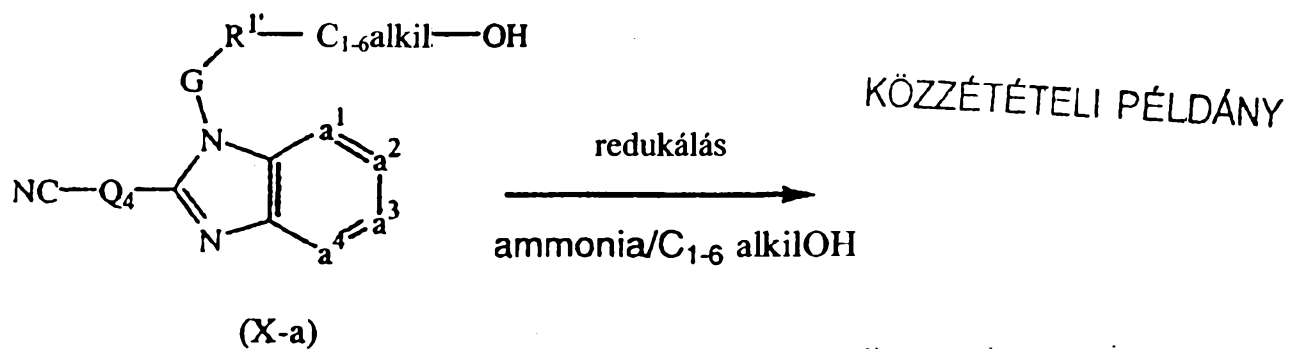


8. reakcióvázlat

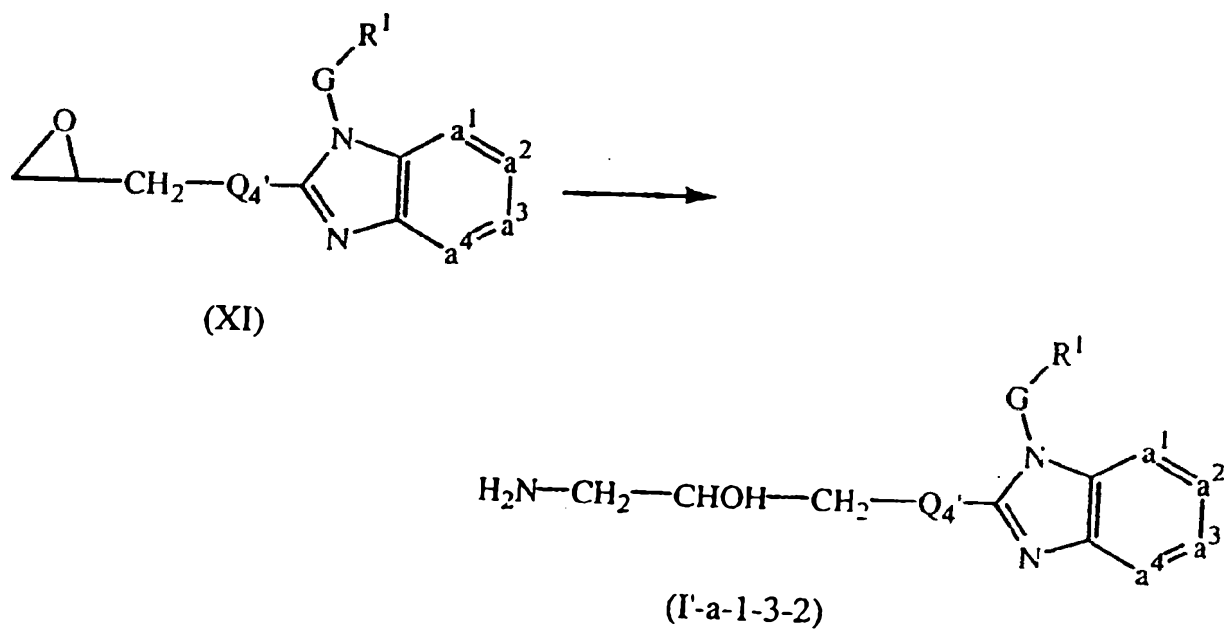


9. reakcióvázlat

22/44



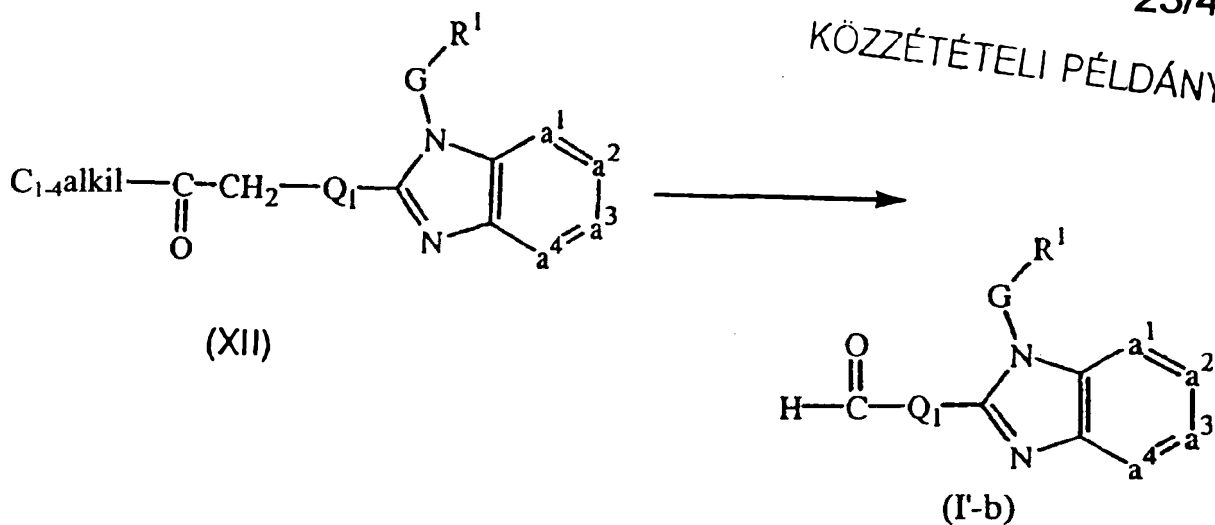
10. reakcióvázlat



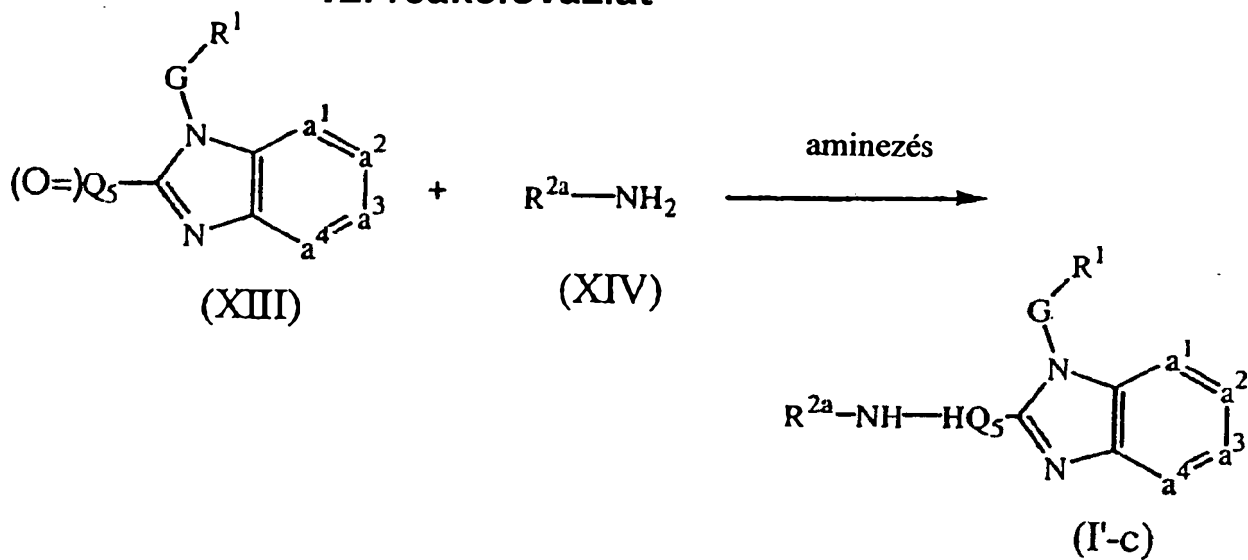
11. reakcióvázlat

23/44

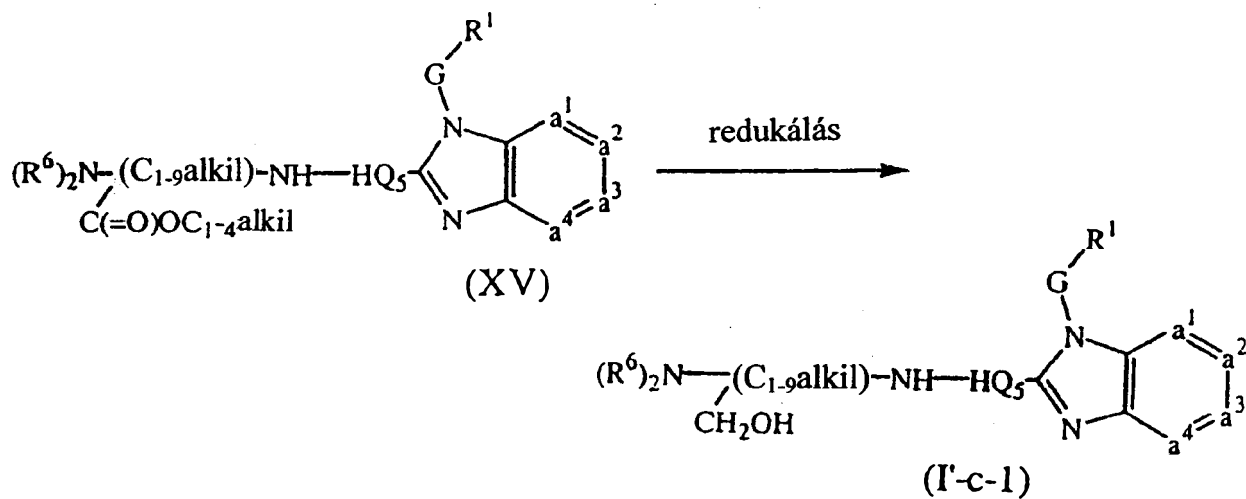
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



12. reakcióvázlat



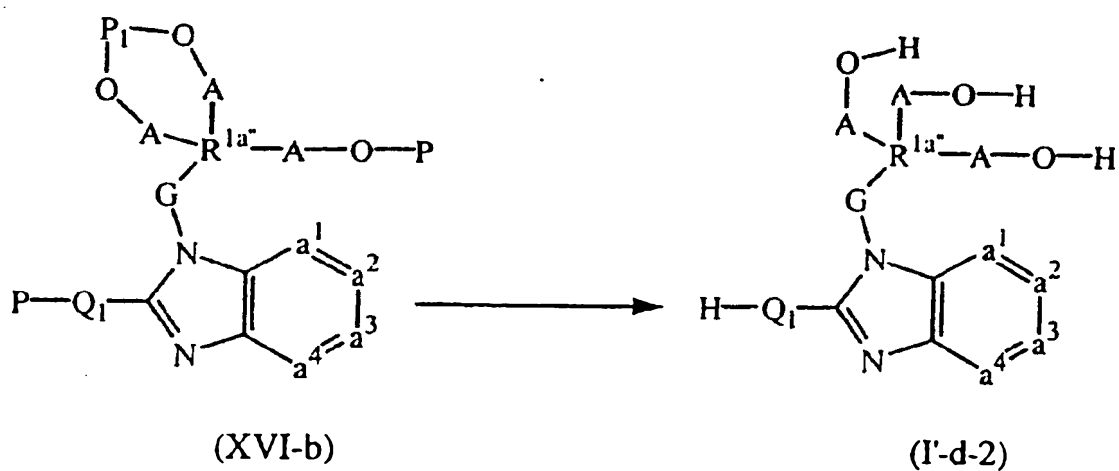
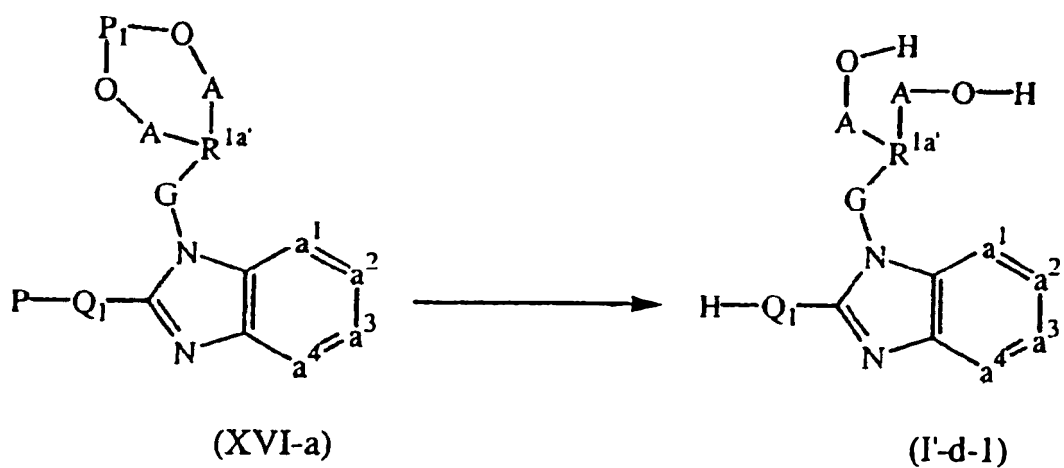
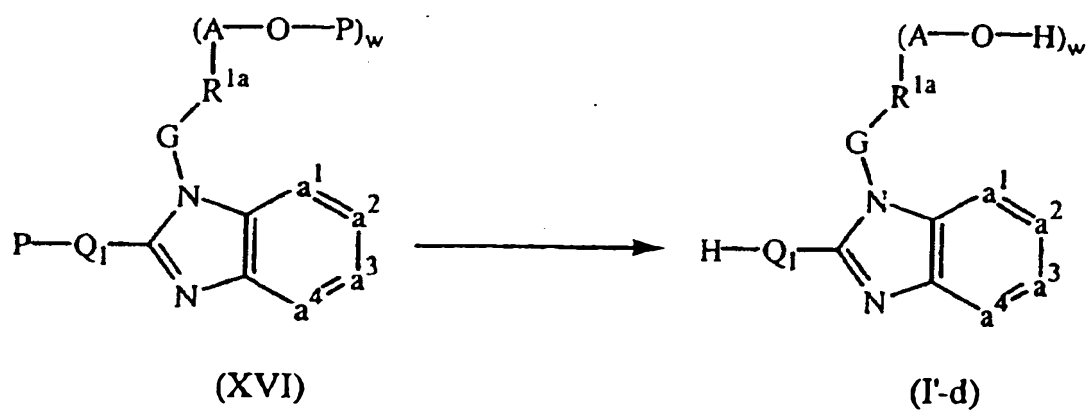
13. reakcióvázlat



14. reakcióvázlat

24/44

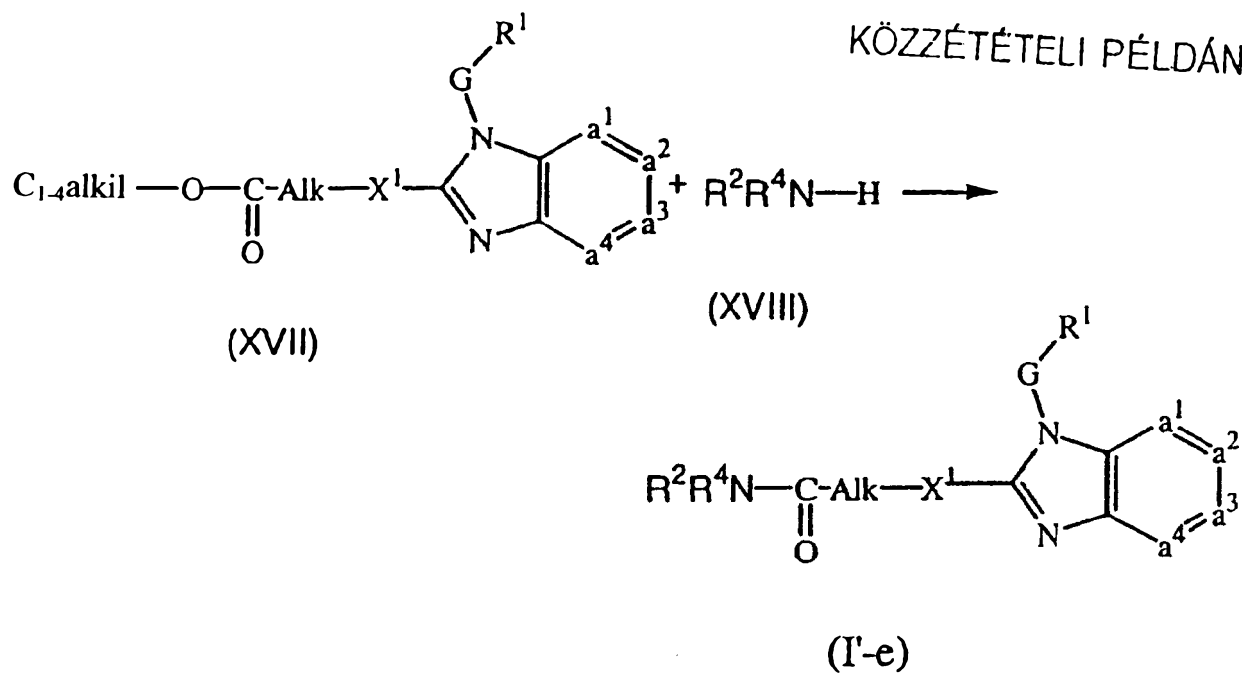
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



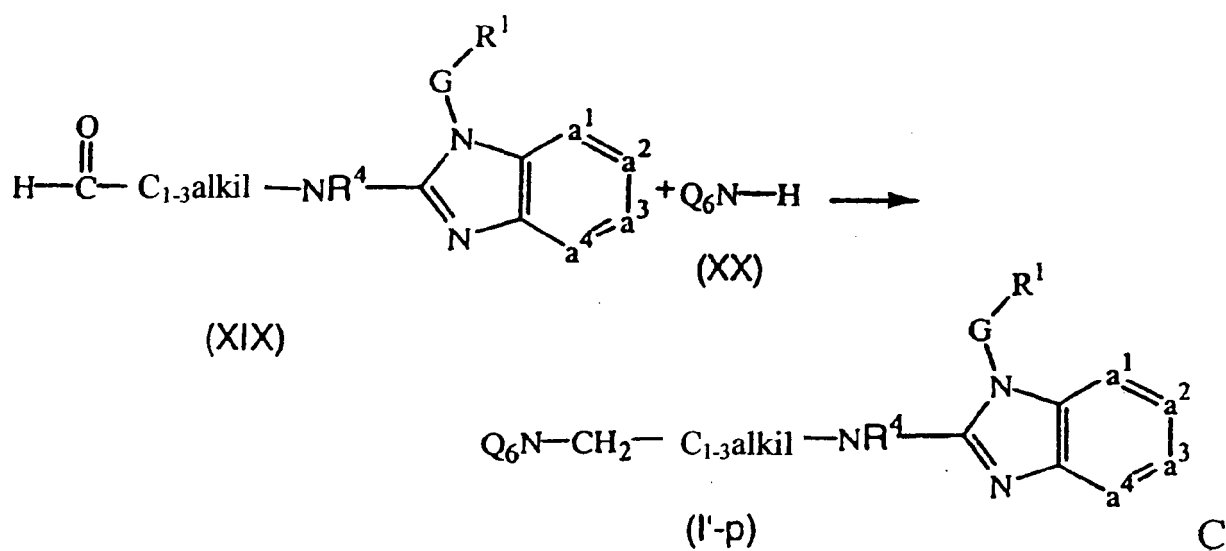
15. reakcióvázlat

25/44

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

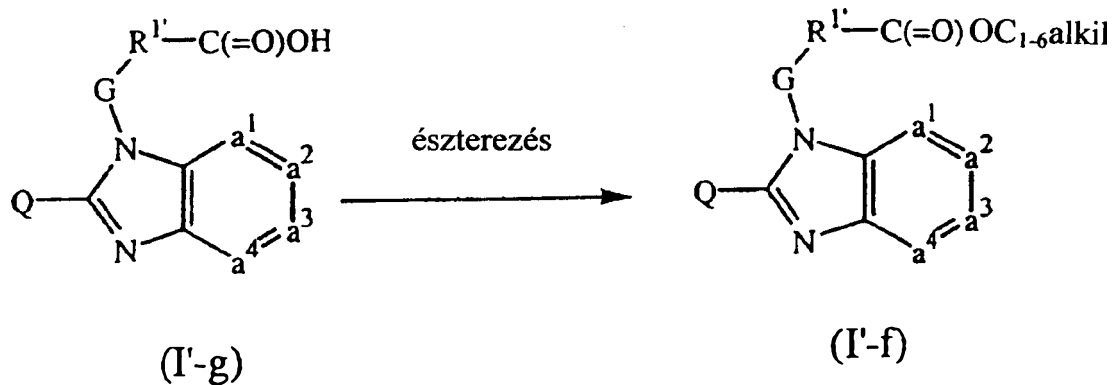


16. reakcióvázlat

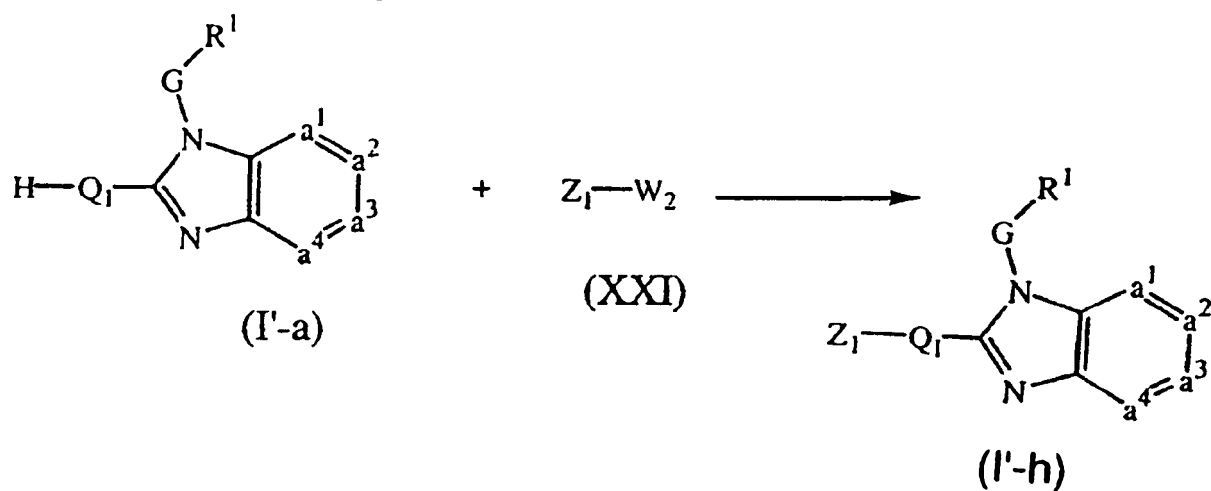


C

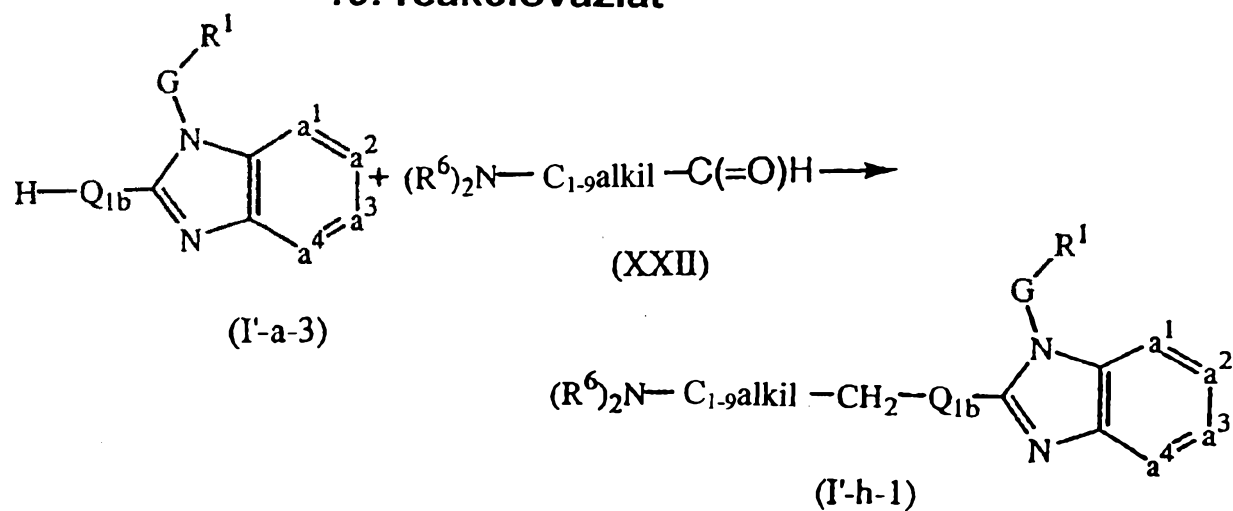
17. reakcióvázlat



18. reakcióvázlat

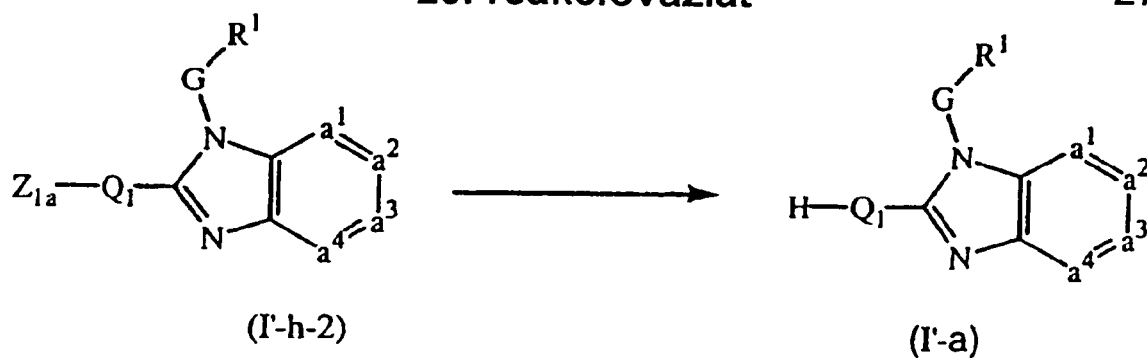


19. reakcióvázlat

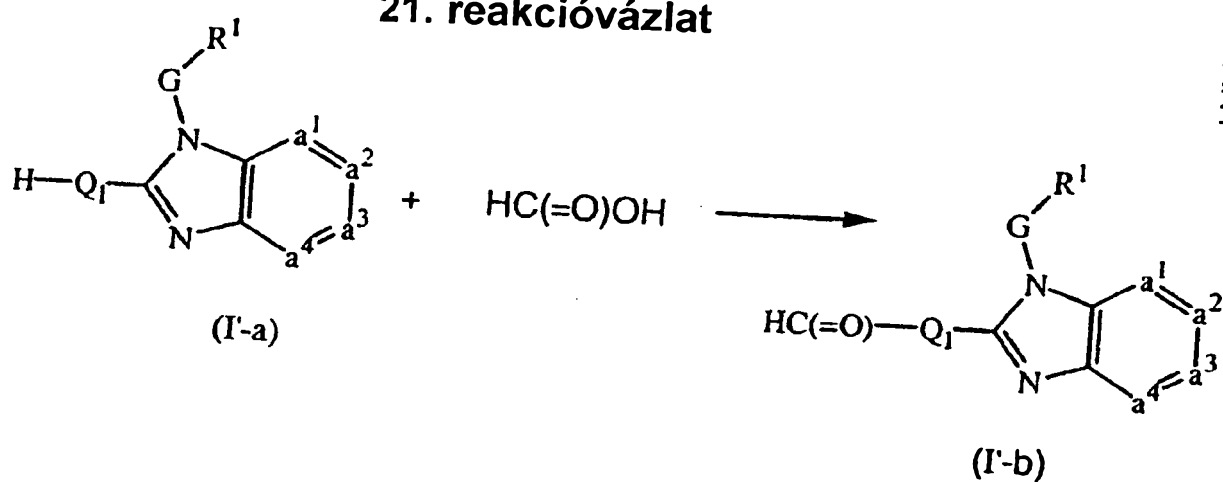


20. reakcióvázlat

27/44



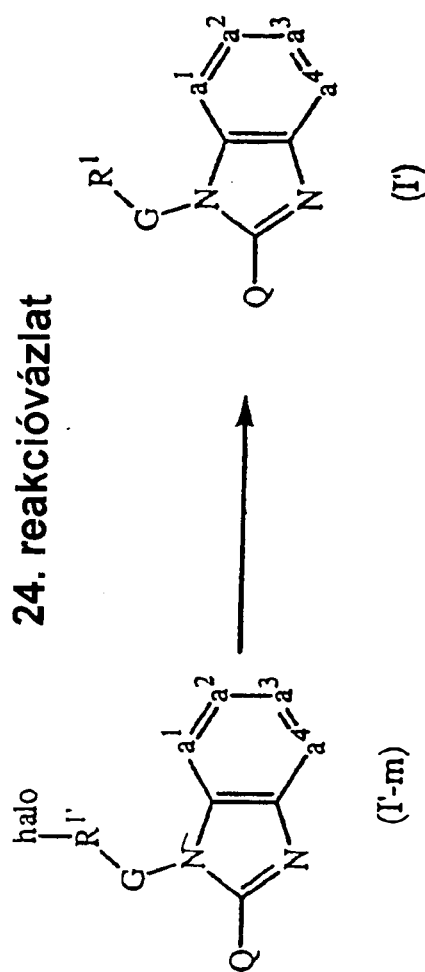
21. reakcióvázlat



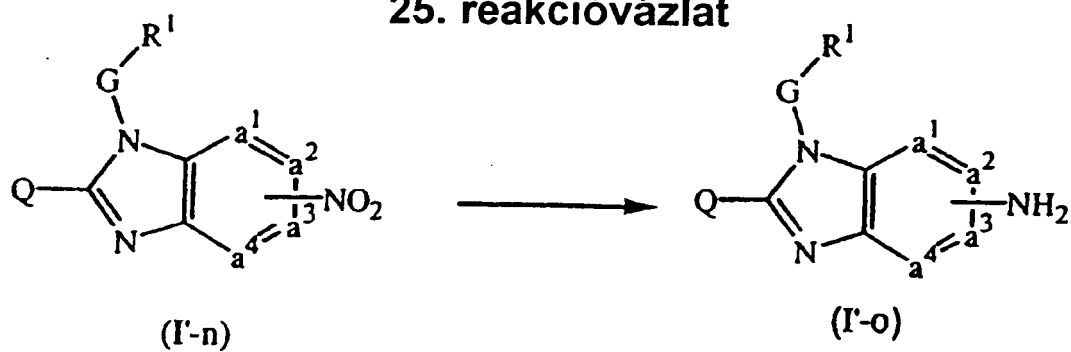
22. reakcióvázlat



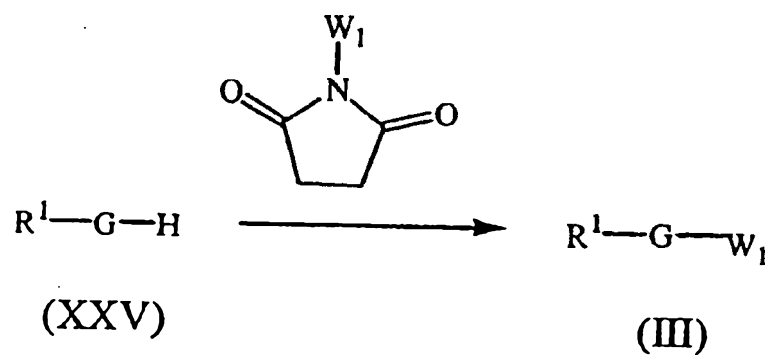
24. reakcióvázlat



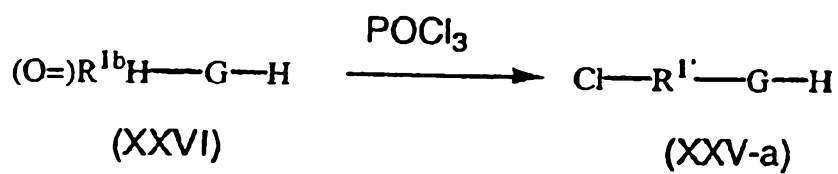
25. reakcióvázlat



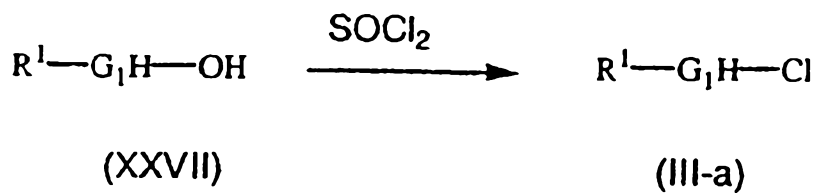
26. reakcióvázlat



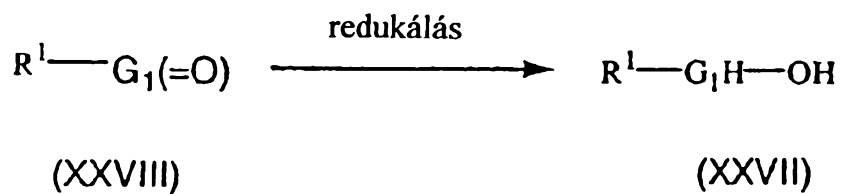
27. reakcióvázlat



28. reakcióvázlat



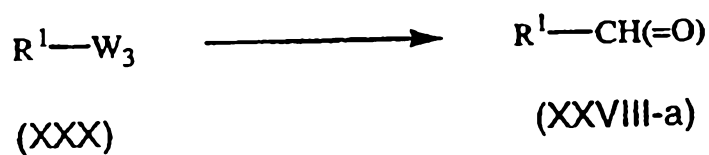
29. reakcióvázlat



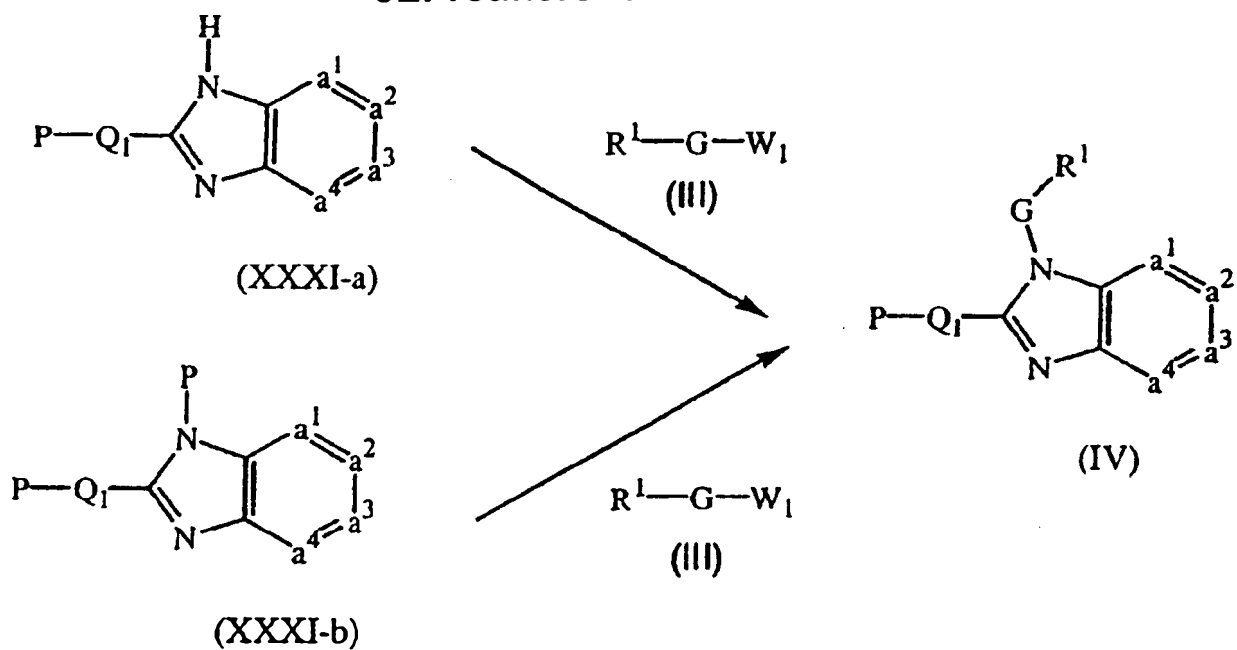
30. reakcióvázlat



31. reakcióvázlat



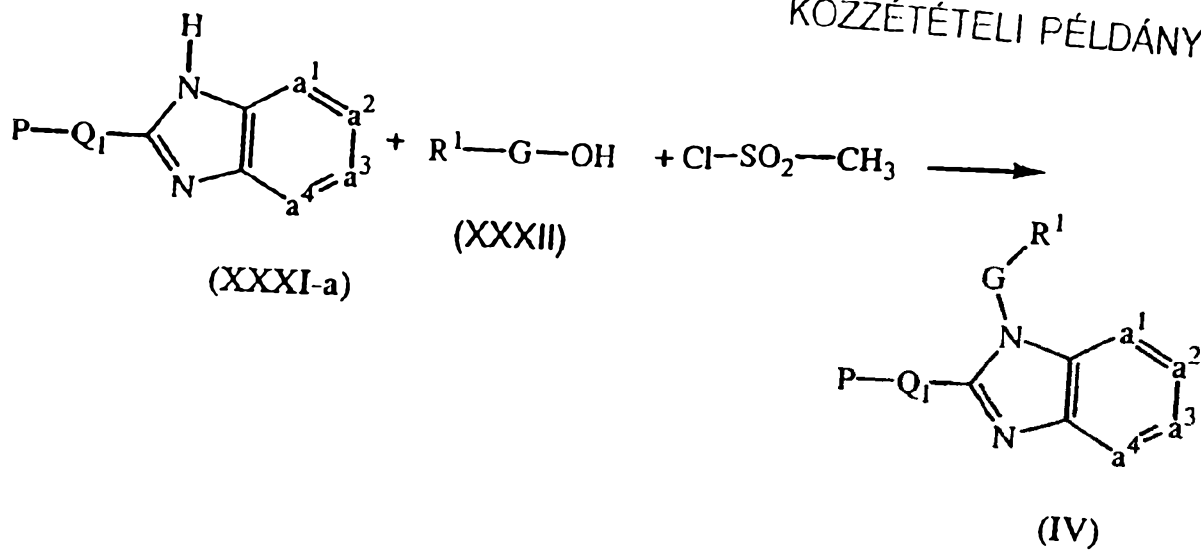
32. reakcióvázlat



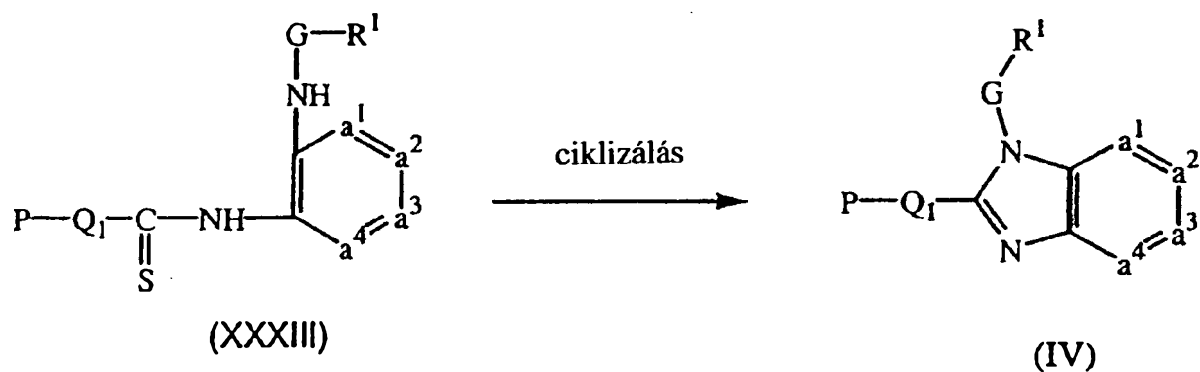
33. reakcióvázlat

31/44

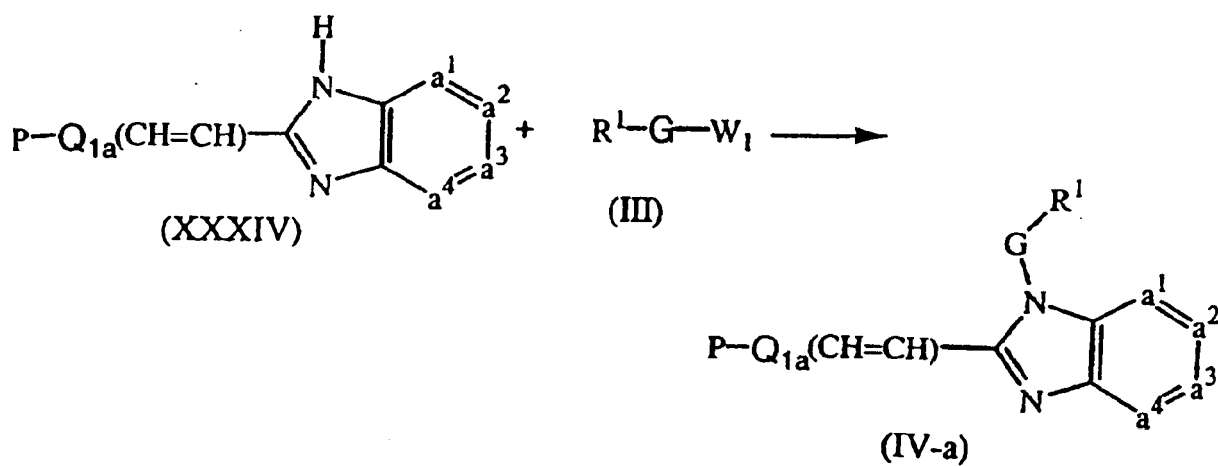
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



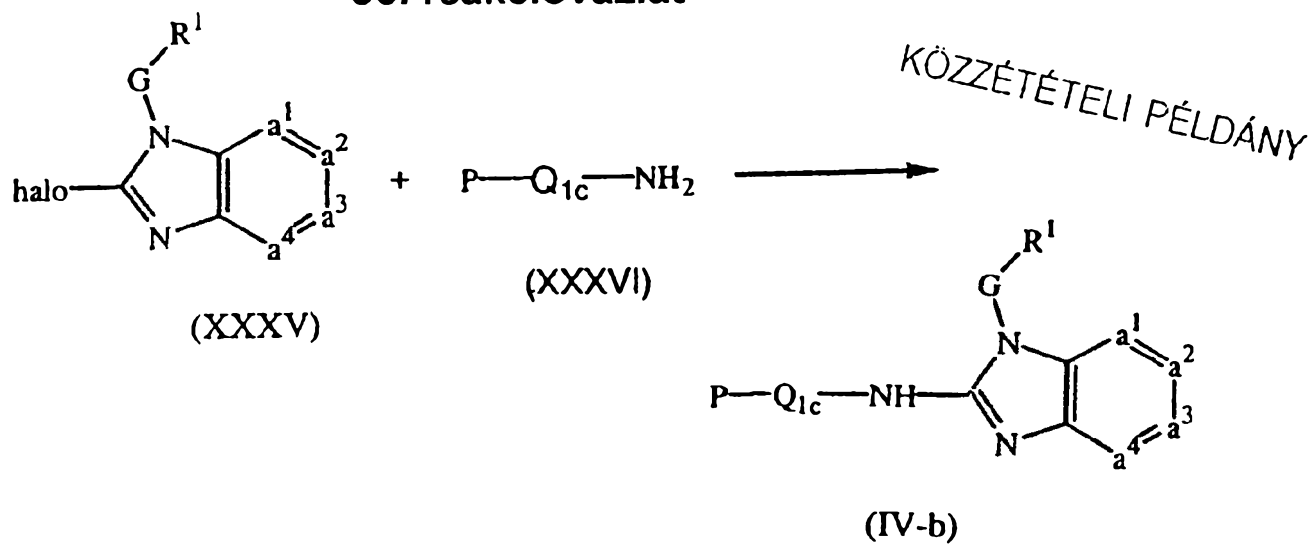
34. reakcióvázlat



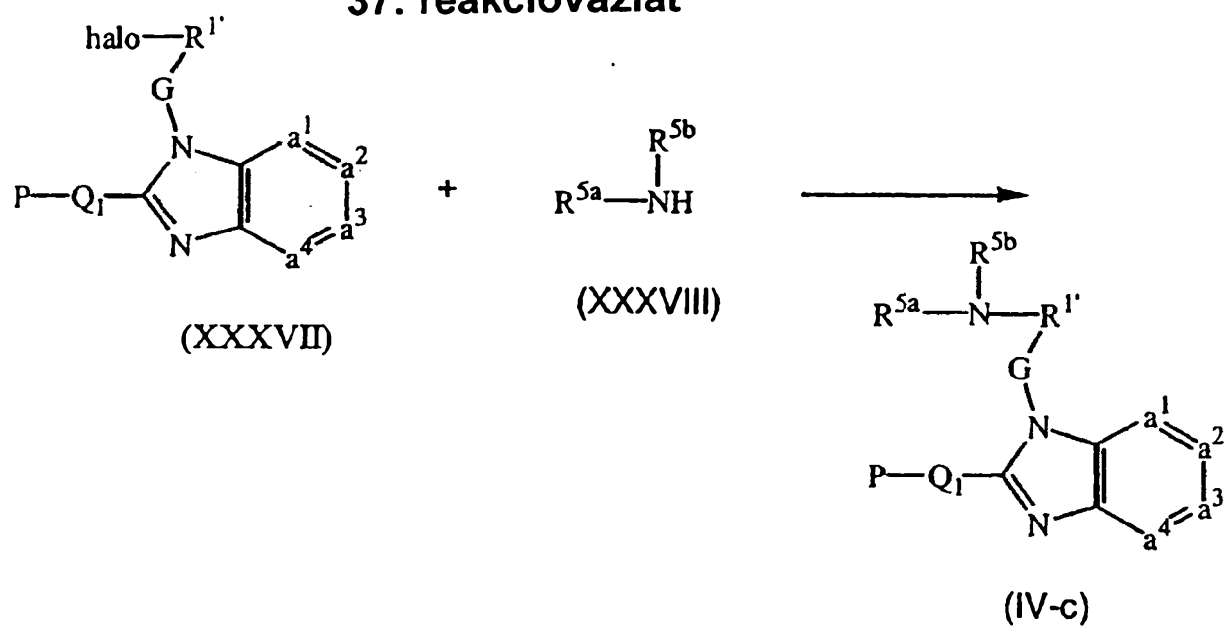
35. reakcióvázlat



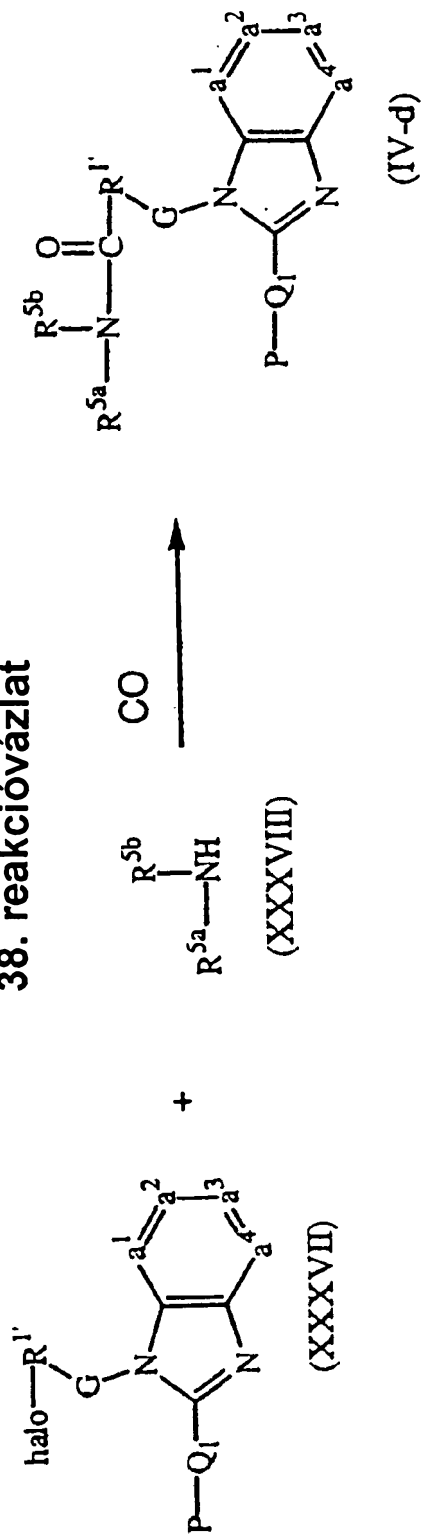
36. reakcióvázlat



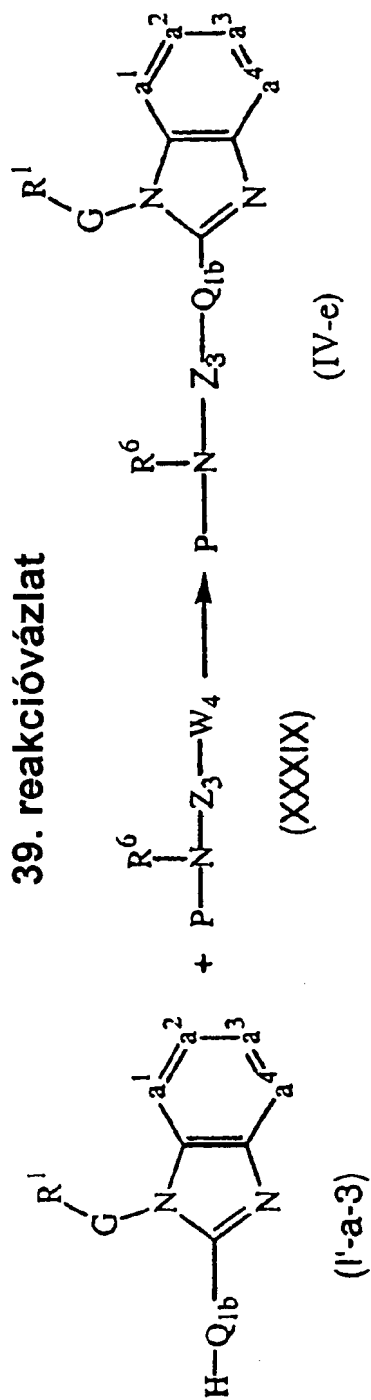
37. reakcióvázlat



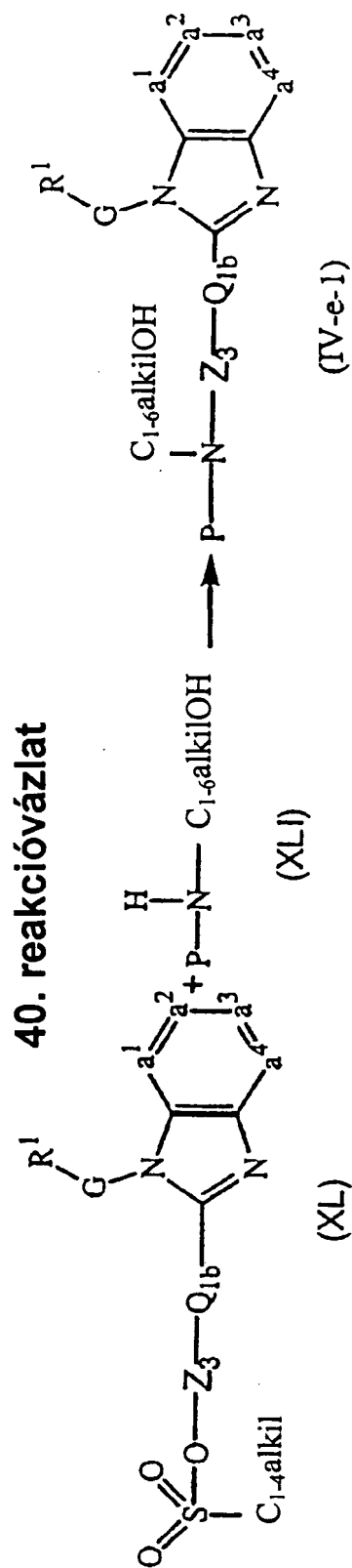
38. reakcióvázlat



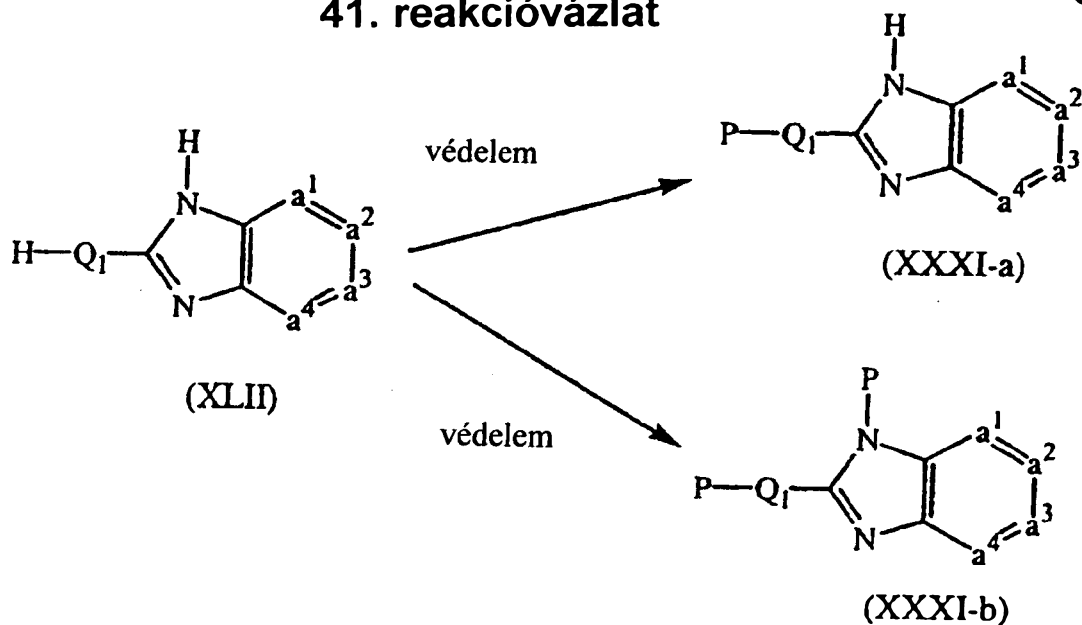
39. reakcióvázlat



40. reakcióvázlat

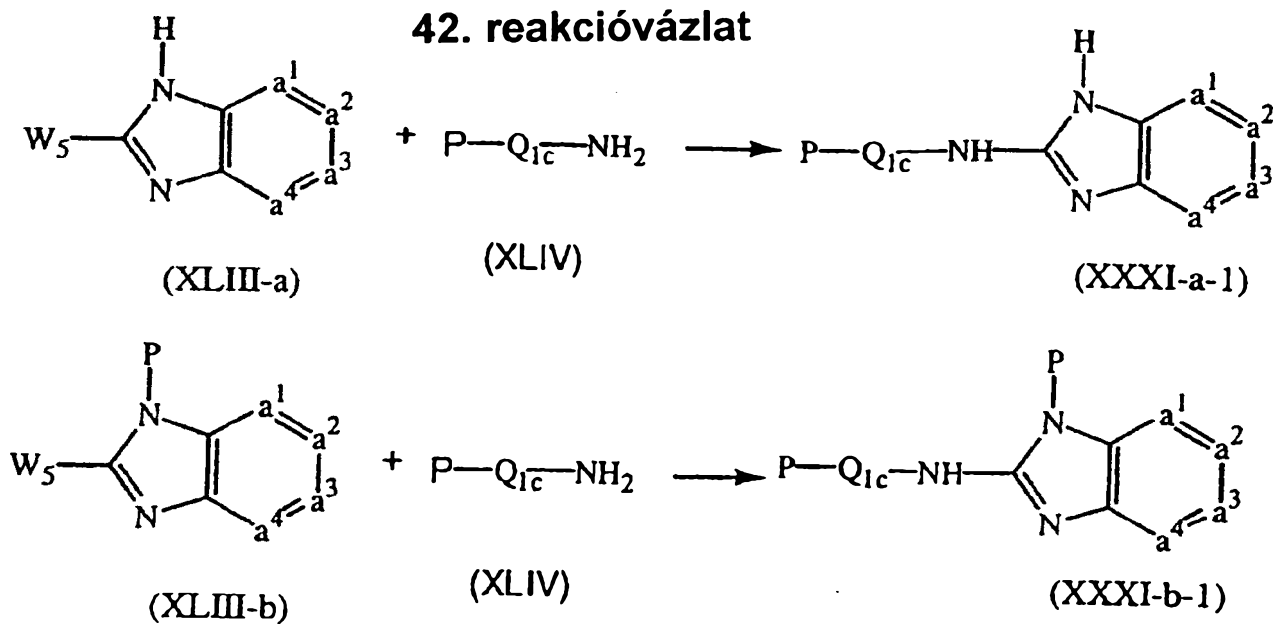


41. reakcióvázlat



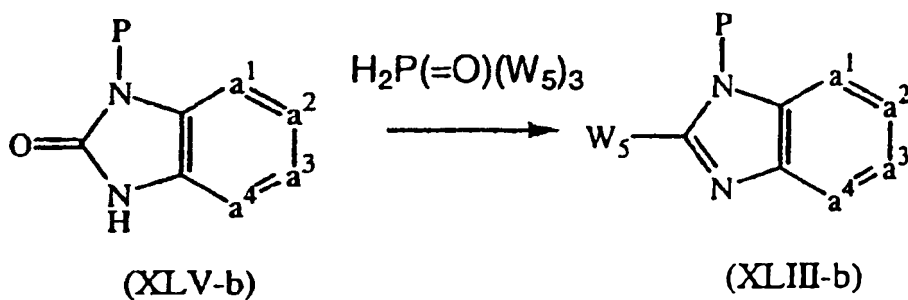
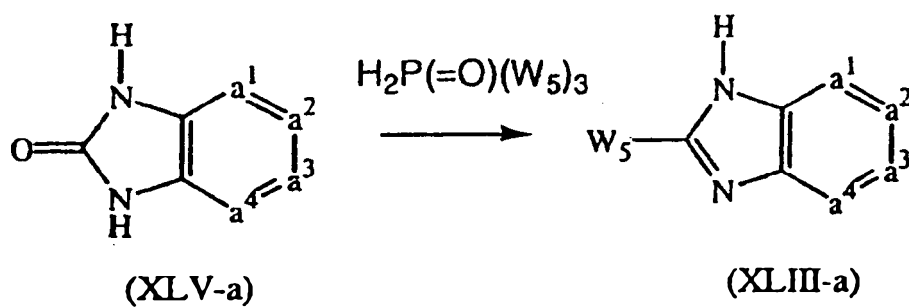
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

42. reakcióvázlat



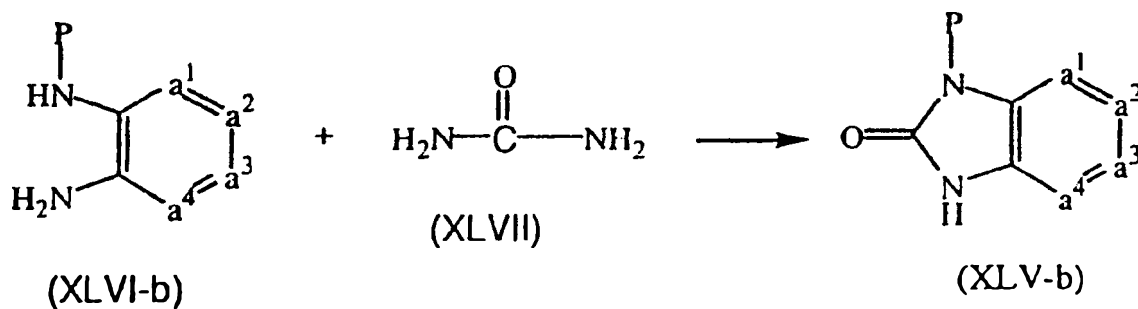
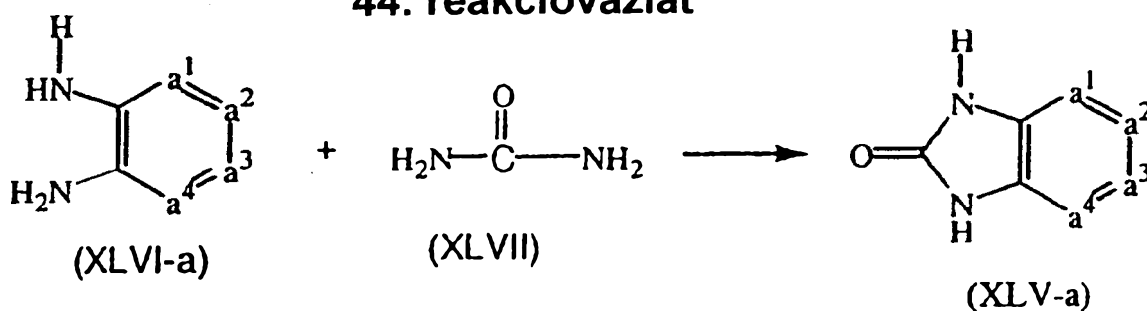
43. reakcióvázlat

35/44

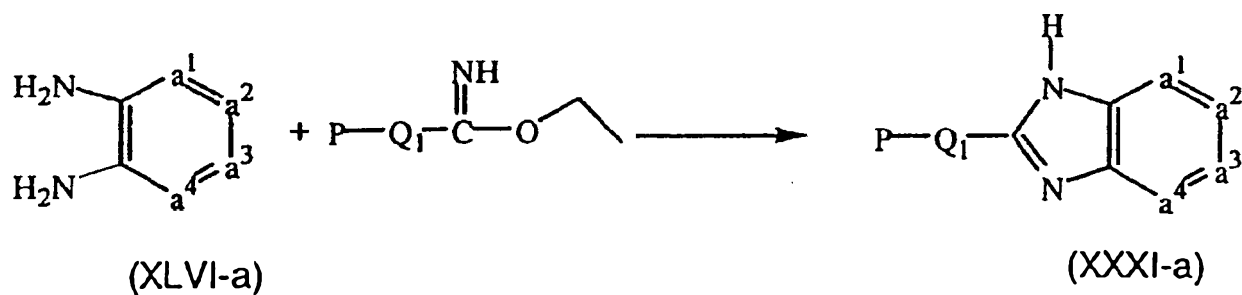


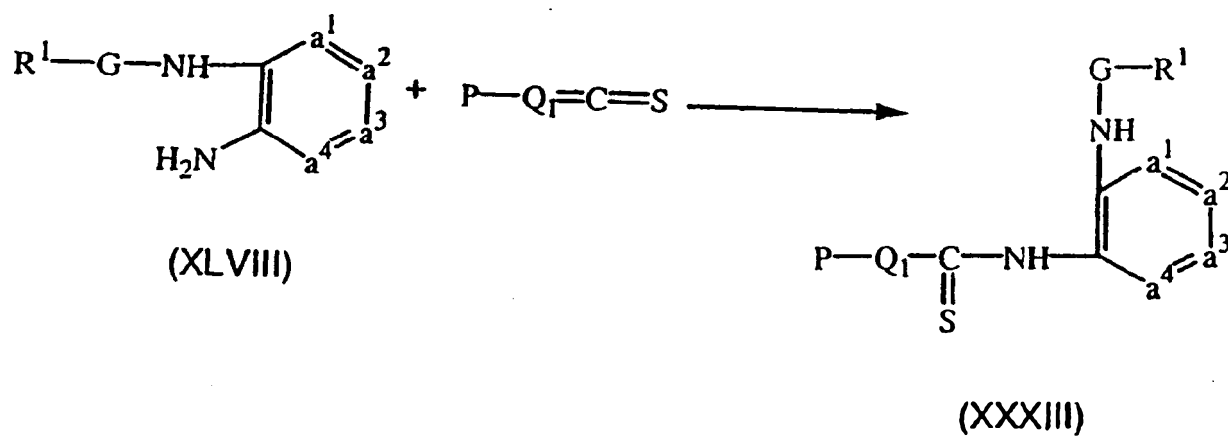
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

44. reakcióvázlat

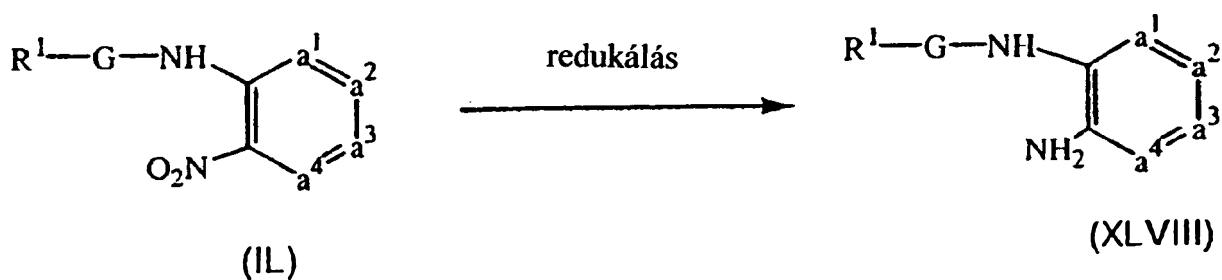


45. reakcióvázlat

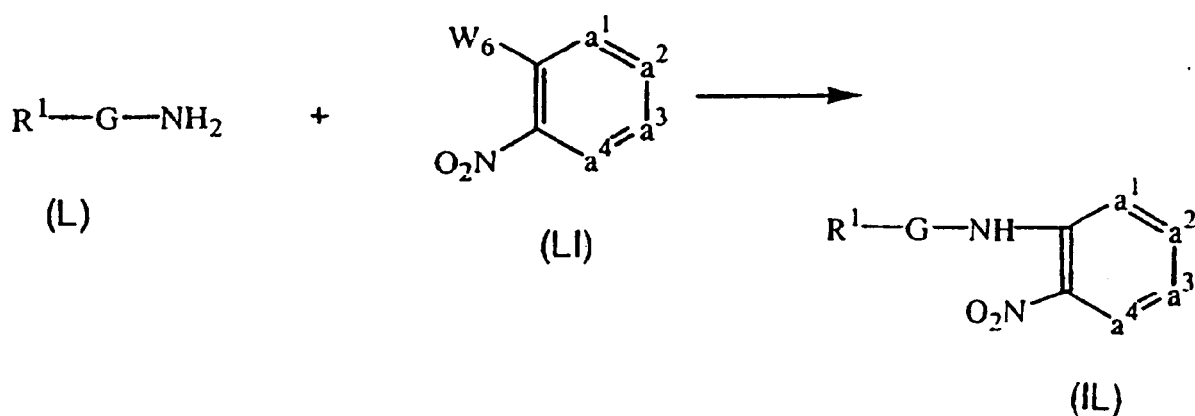




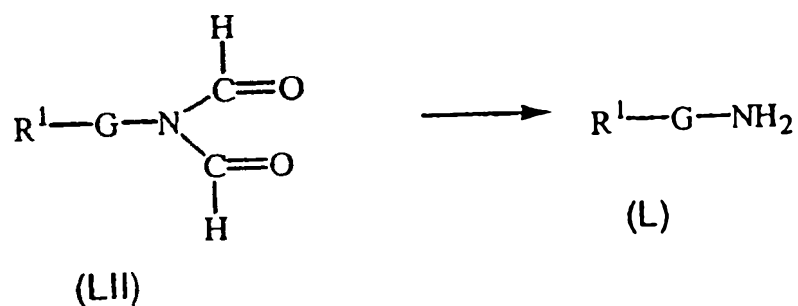
47. reakcióvázlat



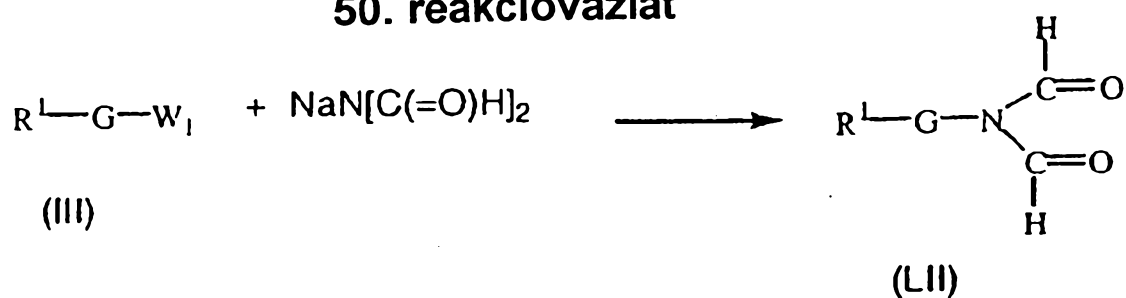
48. reakcióvázlat



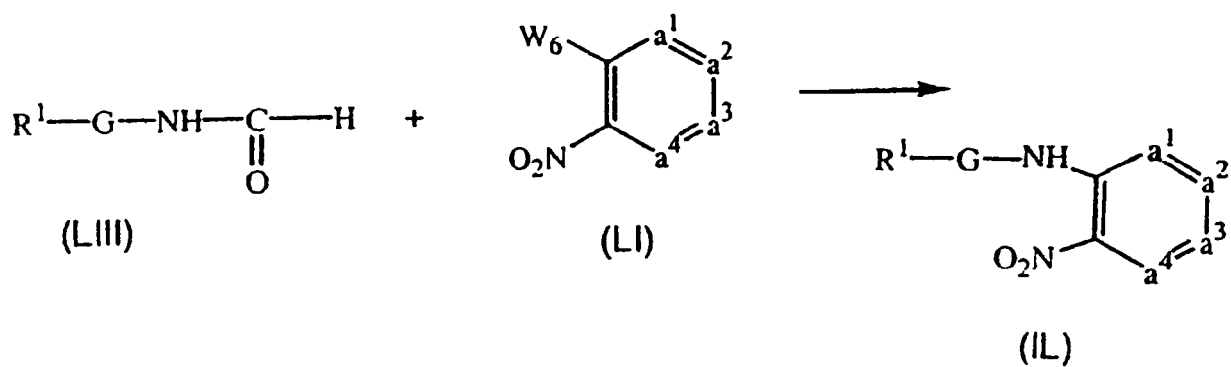
49. reakcióvázlat



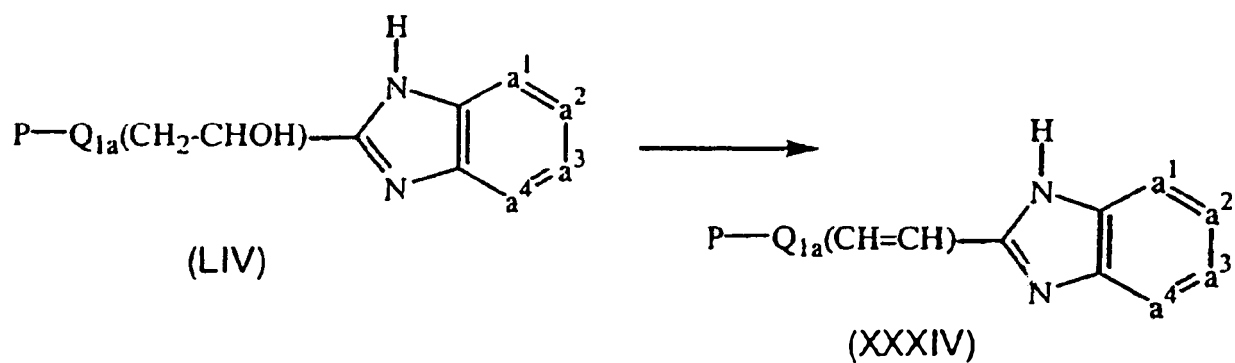
50. reakcióvázlat



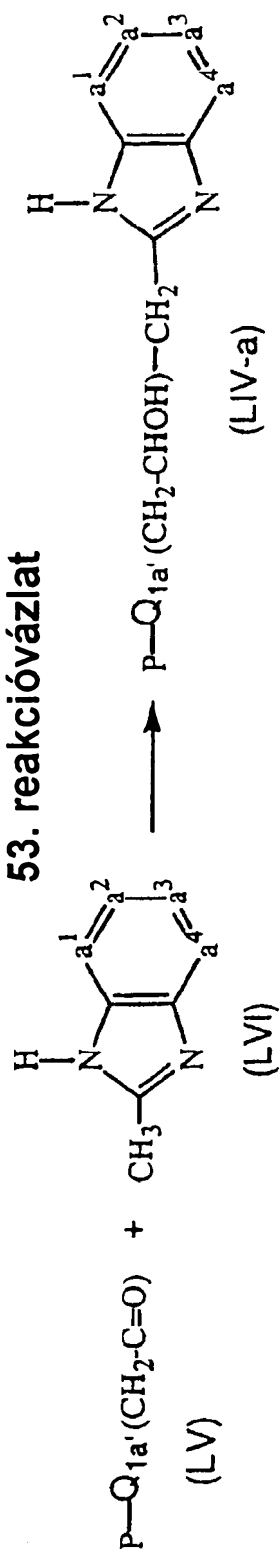
51. reakcióvázlat



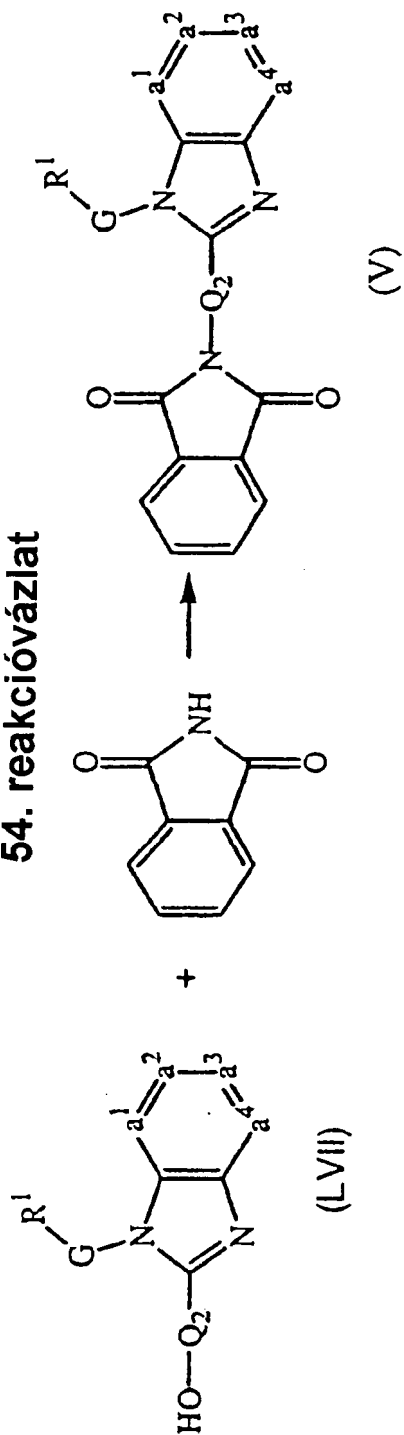
52. reakcióvázlat



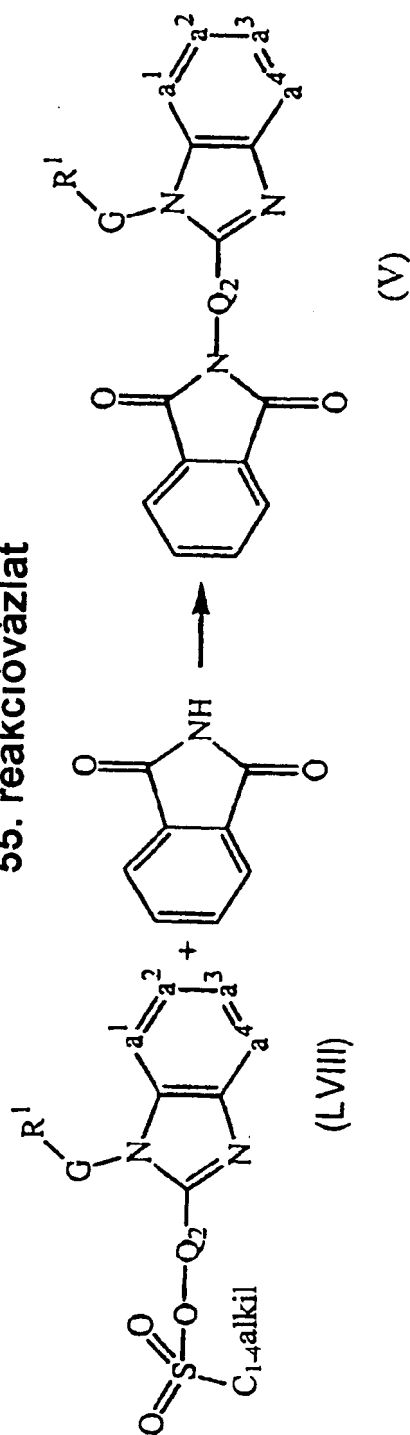
53. reakcióvázlat



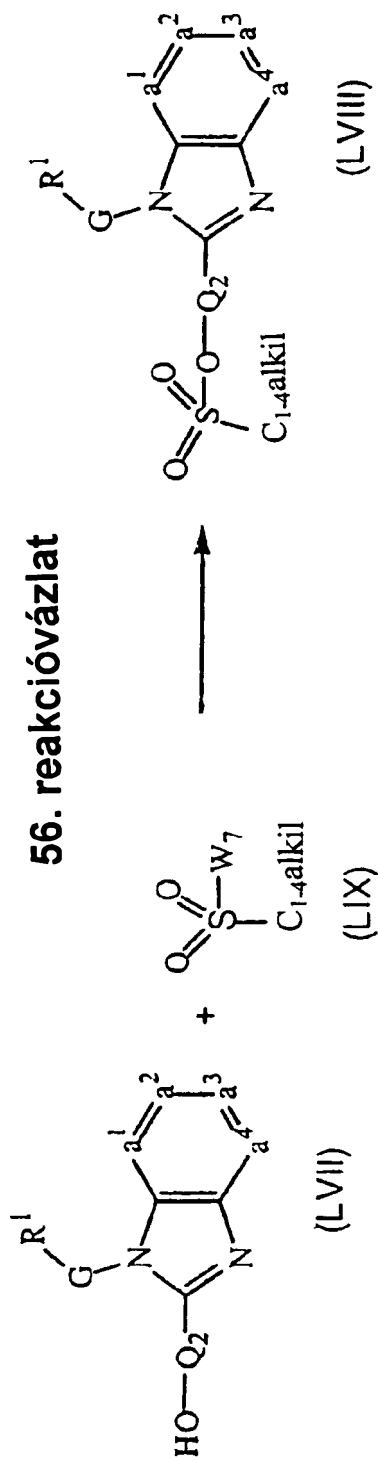
54. reakcióvázlat



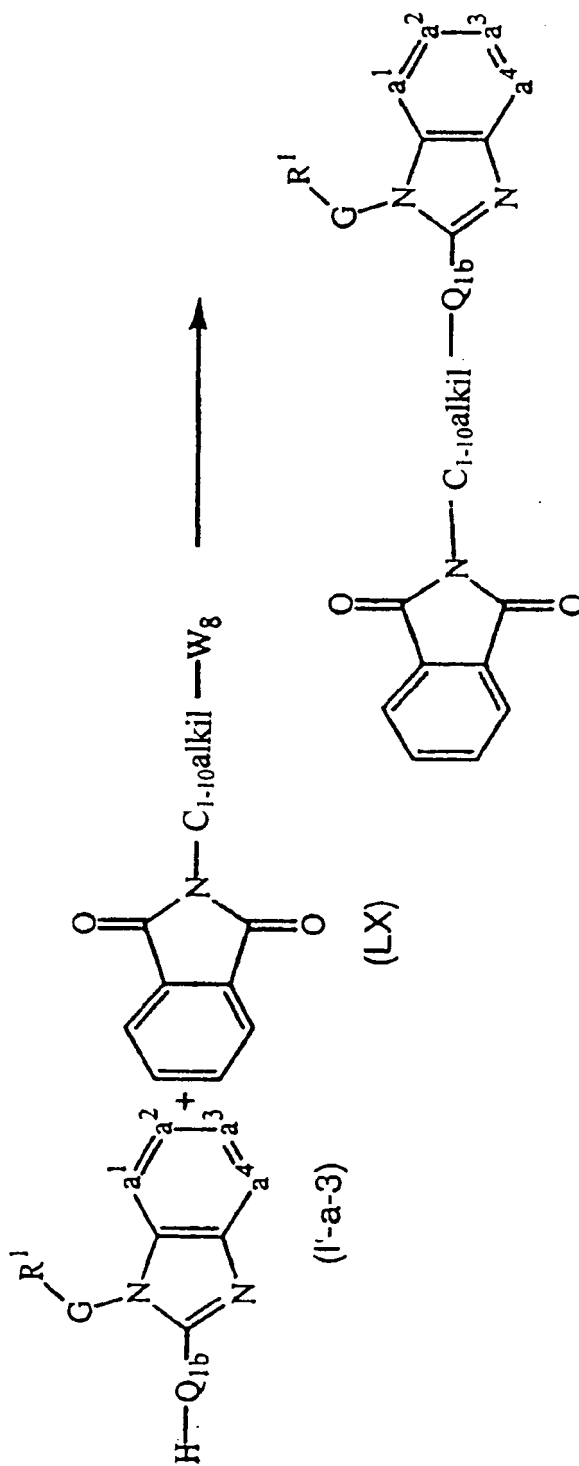
55. reakcióvázlat



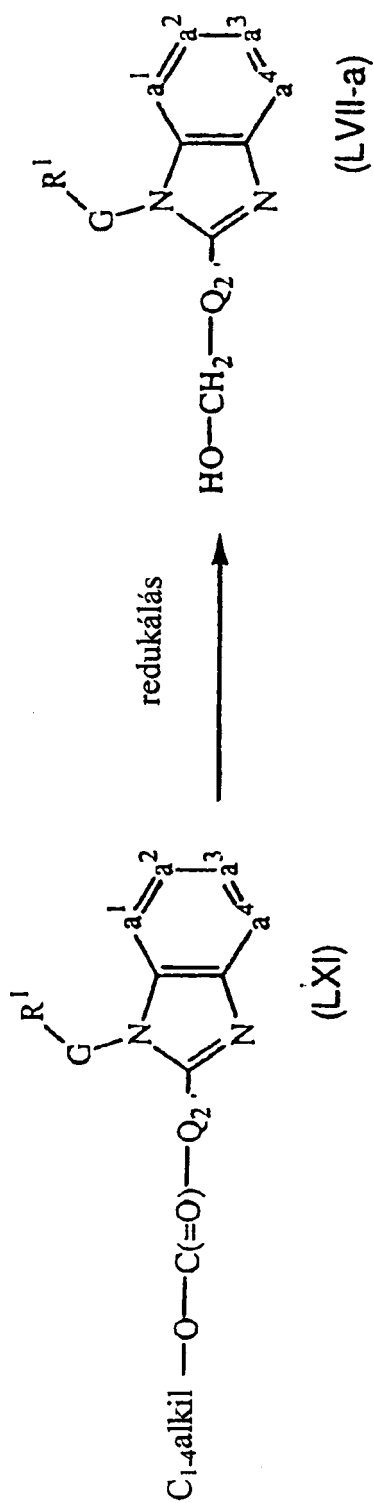
56. reakcióvázlat



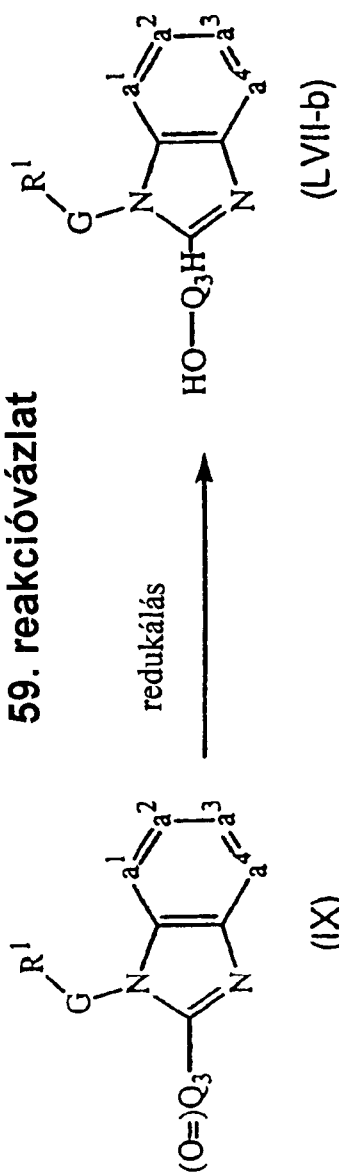
57. reakcióvázlat



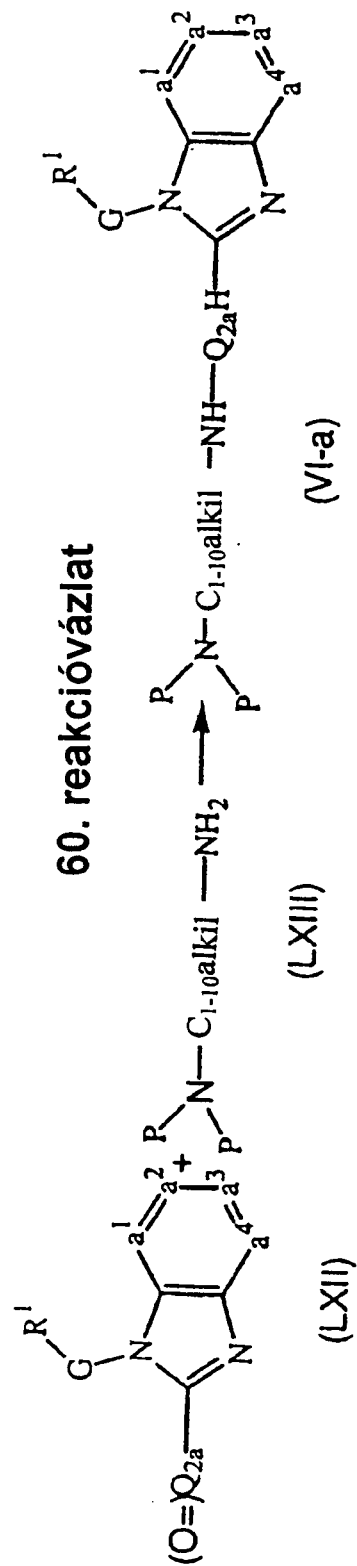
58. reakcióvázlat



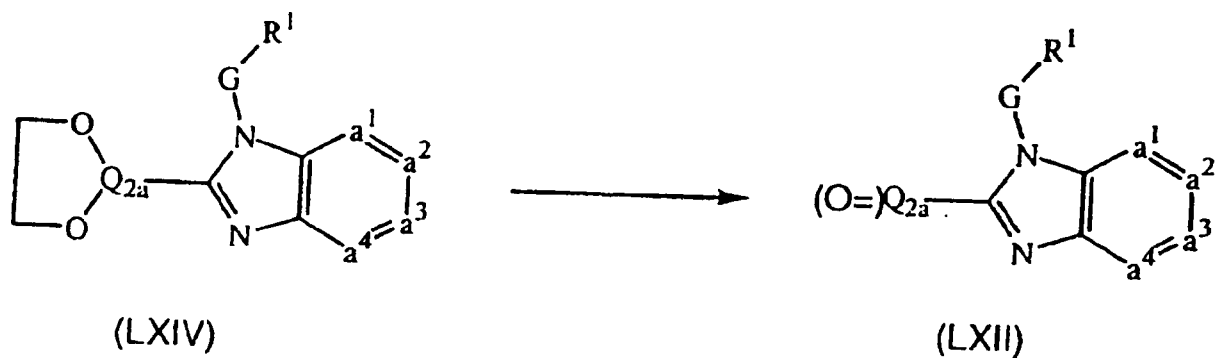
59. reakcióvázlat



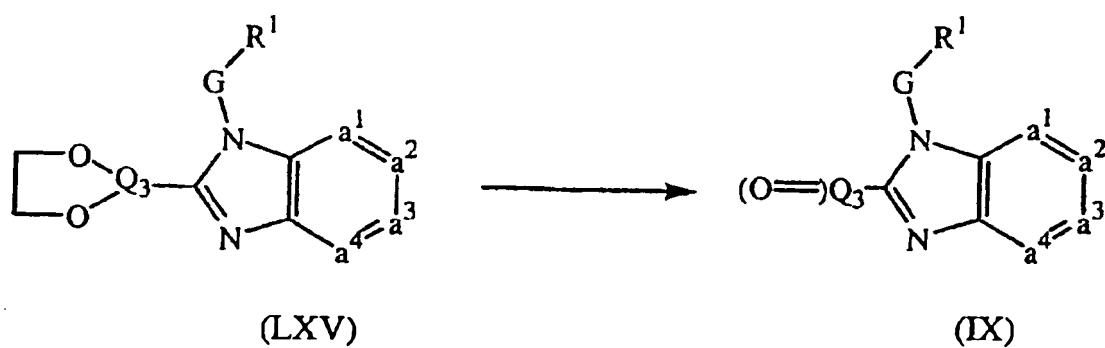
60. reakcióvázlat



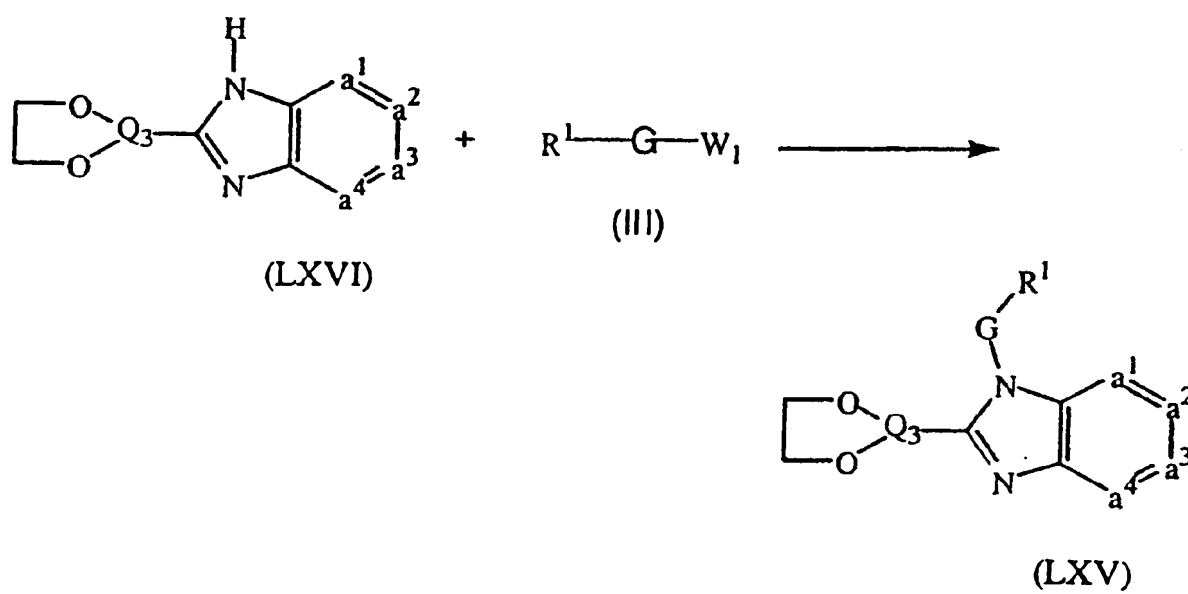
61. reakcióvázlat



62. reakcióvázlat

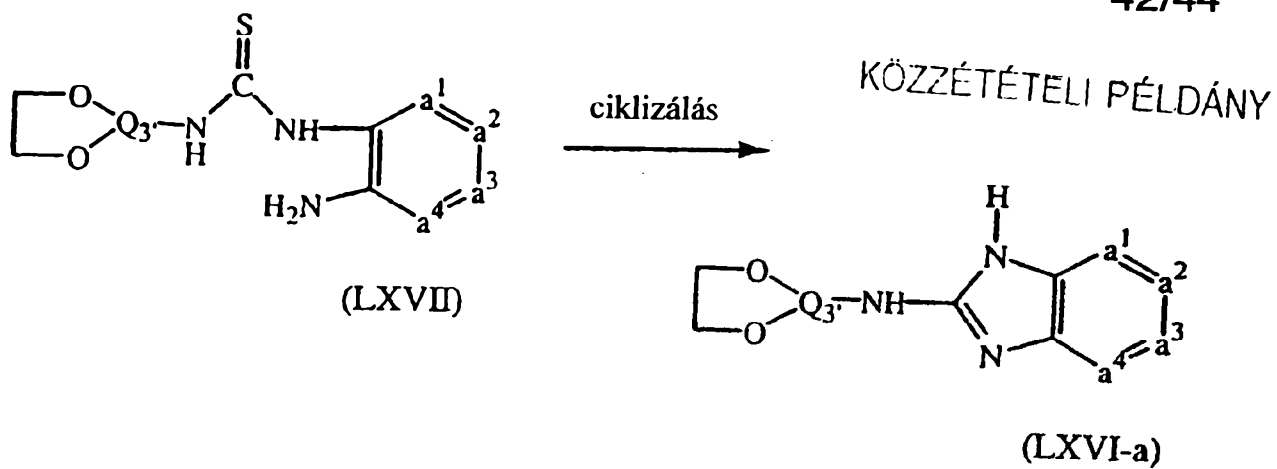


63. reakcióvázlat

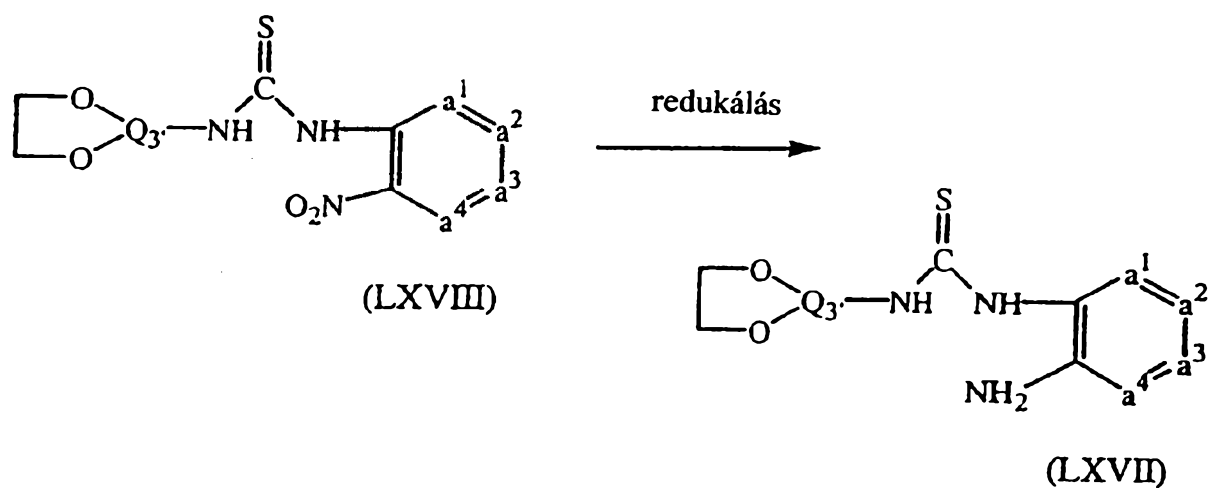


64. reakcióvázlat

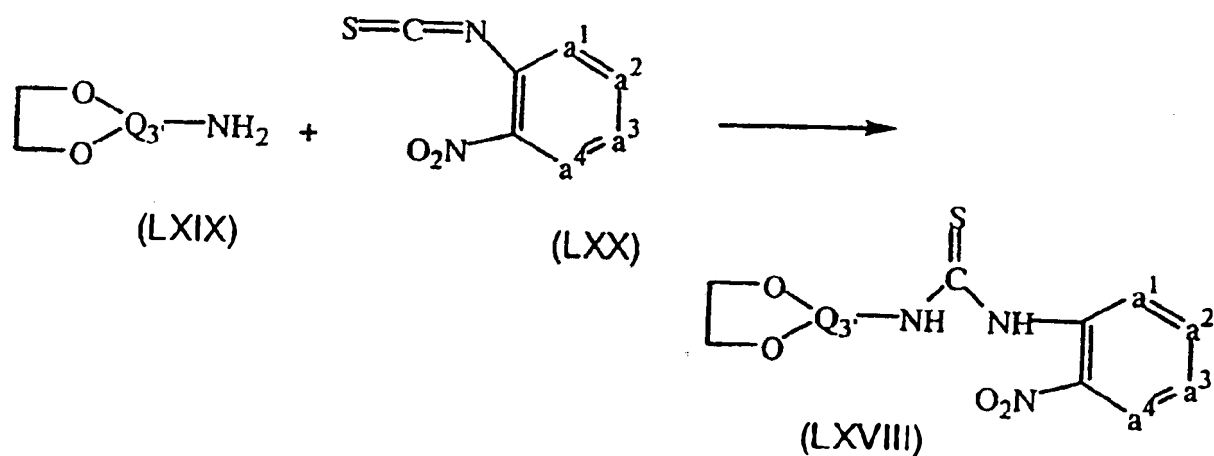
42/44



65. reakcióvázlat



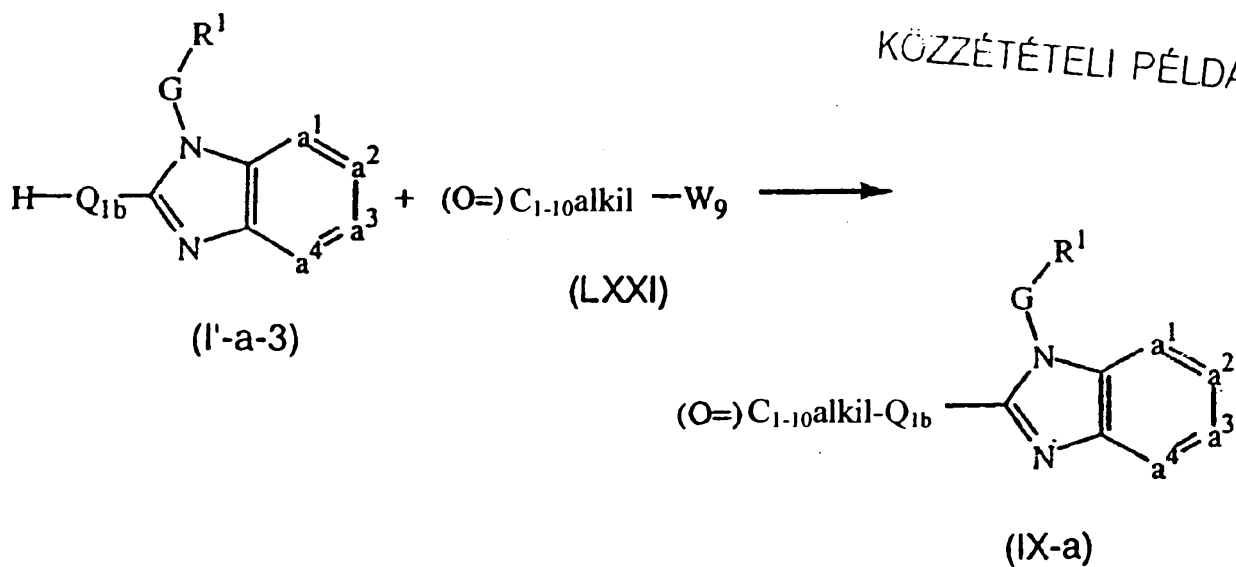
66. reakcióvázlat



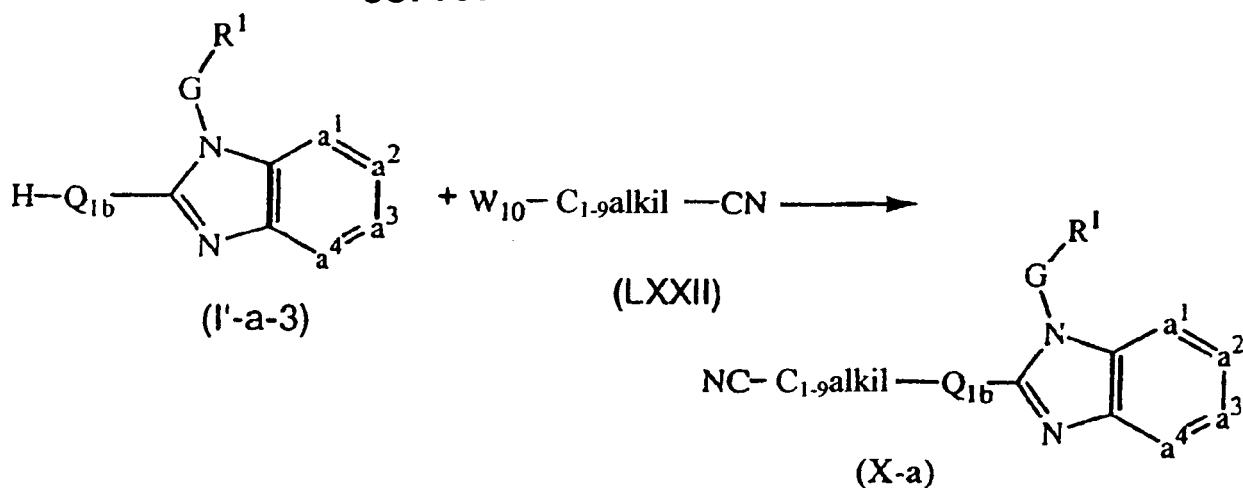
67. reakcióvázlat

43/44

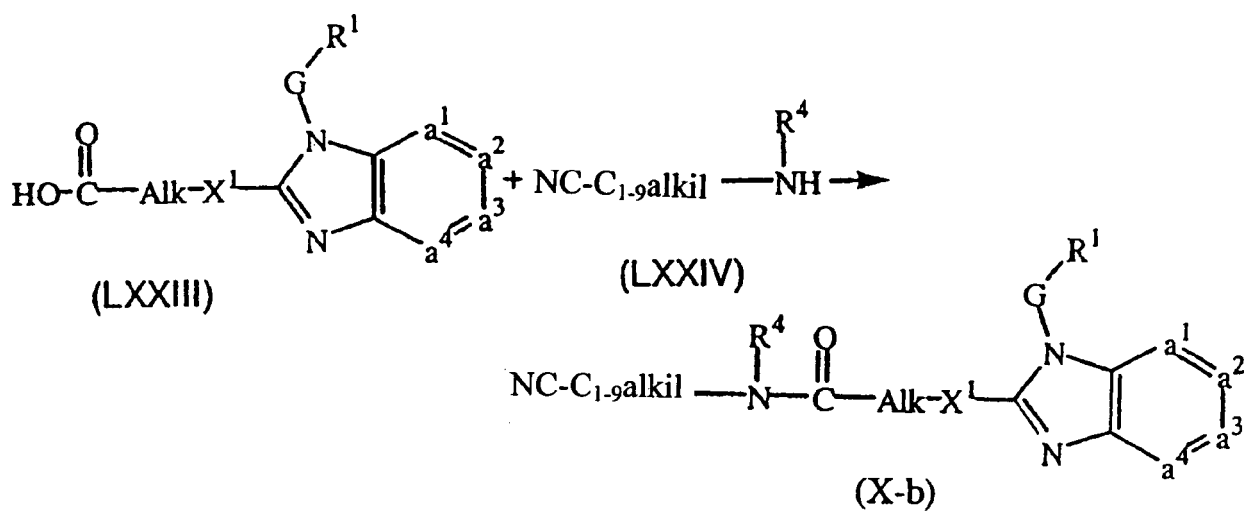
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



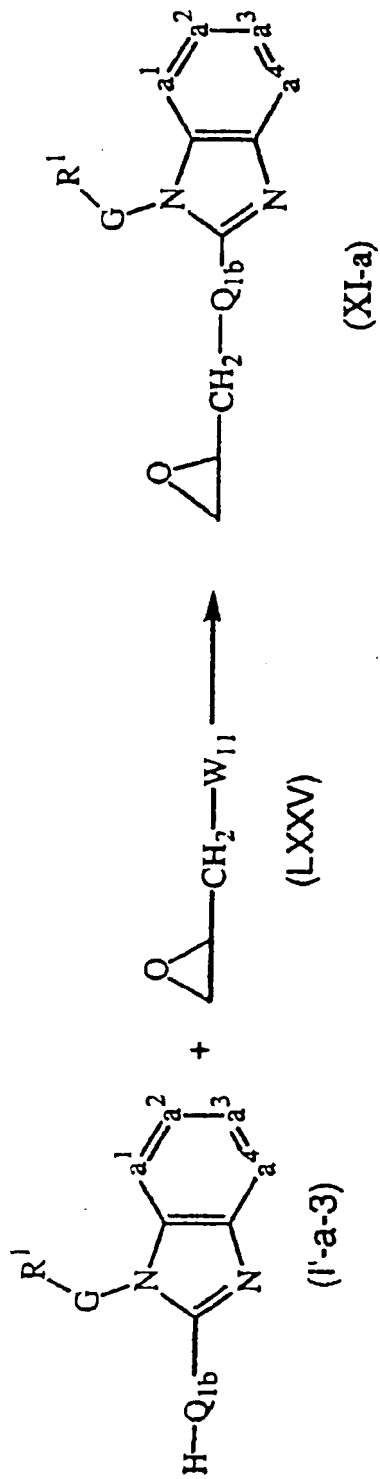
68. reakcióvázlat



69. reakcióvázlat



70. reakcióvázlat



71. reakcióvázlat

