

0226/91 Készítők: jellán

0226

ELJÁRÁS BENZIMIDAZOLINON-SZÁRMAZÉKOK, ~~ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS ELJÁRÁS~~  
A VEGYÜLETEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK  
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., Tokió, Japán

Bejelentés napja: 1991. 04. 12.

Elsőbbsége: 1990. 04. 13. (Hei-2-98455) Japán

1990. 10. 23. (Hei-2-285493) Japán

K I V O N A T

A találmány tárgya <sup>eljárás</sup> (I) általános képletű benzimidazoli-  
non-származékok, ahol

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,  
halogénatom, rövidszénláncú alkil, halogén-rövidszénláncú  
alkil-, hidroxil-rövidszénláncú alkil-, hidroxil-rövidszén-  
láncú alkoxi-, aril-oxi-, acil-, ciano-, karboxil-, rövid-  
szénláncú alkoxi-karbonil-, nitro-, karbamoilcsoport vagy  
nitrogéntartalmú 5 vagy 6-tagú heterociklusos csoport,  
A jelentése etiléncsoport, amely adott esetben legalább egy  
elágazást tartalmazhat,

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkil-  
csoport vagy R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> együttesen a kapcsolódó nitrogén-  
atommal együtt pirrolidinil-, piperidino- vagy morfoli-  
nocsoportot alkot, azzal a feltétellel, hogy amikor az -  
N-R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> általános képletű csoport piperidino- vagy di-  
etil-amino-csoport, akkor az R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> szubsztituens  
közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,  
valamint ezek gyógyászatilag alkalmas sóinak előállítására.

A vegyületeknek tudó felületaktív anyag kiválasztást elő-  
segítő hatásuk van.

*Handwritten signature*

3354

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT

Budapest

57735--

*Megjegyzés*  
*Közvetítői eljárás*

<i>NSD</i>	CO2D	235/00
	CO2D	403/00
	CO2D	403/00
	CO2D	443/00
	CO2D	403/00
	ASIK	39/00

ELJÁRÁS

BENZIMIDAZOLINON-SZÁRMAZÉKOK, ~~ELJÁRÁS~~ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS ~~ELJÁRÁS~~  
A VEGYÜLETEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK  
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., Tokió, Japán

Bejelentés napja: 1991. 04. 12.

Elsőbbsége: 1990. 04. 13. (Hei-2-98455) Japán

1990. 10. 23. (Hei-2-285493) Japán

Feltalálók:

HARA Hiromu	Chiba,
MARUYAMA Tatsuya	Ibaraki,
SAITO Munetoshi	Ibaraki,
TAKEUCHI Makoto	Ibaraki,
MASE Toshiyasu	Chiba, Japán.

~~72201-6015-BE~~

A találmány új szubsztituált benzimidazolinon-származékokra és sóikra vonatkozik, amelyek gyógyszerhatóanyagok, különösen tüdő felületi kiválasztás stimuláló hatásúak. A találmány vonatkozik a vegyületek és a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is.

Az állati tüdőben létezik egy fiziológiailag aktív anyag, amelyet "tüdő felületaktív anyagnak" neveznek, és amely főként foszfolipidekből áll. A tüdő felületaktív anyag bioszintézise és kiválasztása főként a légzőszövetek II típusú epitéliumsejtjeiben történik és ismeretes, hogy belső fal bélésként jelen van a teljes légzőtraktusban, beleértve az alveorális régiót is. Ismeretes, hogy a tüdő felületaktív anyag csökkenti a légzőszövetek felületi feszültségét és megelőzi a légzőszövetek kollapszusát. Ennek a hatásnak rendkívül fontos fiziológiai szerepe van, mivel hozzájárul a légzőfunkció fenntartásához (lásd például L.G. Dobbs: Annual Rev. of Med., 40, 431-446, 1989). Az újszülött respirációs disztressz szindróma, amely akut légzőszervi elégtelenséghez vezet, a tüdő felületaktív anyag hiányossága miatt keletkezik. Jól ismert az irodalomból az is, hogy a felnőtt respirációs disztressz szindrómánál is kimutatható a tüdő felületaktív anyag csökkenés vagy diszfunkció. Ezen kívül Hallman és munkatársai arról is beszámoltak, hogy a légzőszervi zavarokkal járó krónikus betegségeknél is előfordulhat a tüdő felületaktív anyag valamilyen zavara (lásd a Journal of Clinical Investigation 70: 673-683, 1982 irodalmi helyet).

A tüdő felületaktív anyag fontos szerepet játszik védőmechanizmusként a teljes légzőtraktusban, úgy is mint kollapszus elleni hatás. Ismeretes, hogy megakadályozza a tüdőödémát

és preventív hatása van a baktériumos vagy vírusos fertőzések vagy atmoszférikus szennyezőanyagok és antigének esetén, amelyek a légutak gyulladását vagy asztmatikus rohamokat idézhetnek elő. Ismeretes továbbá, hogy a tüdő felületaktív anyag jelentős szerepet játszik a légzőüregek kenésében és az idegen anyagok légutakból való kihajtásában, oly módon, hogy aktiválja a nyálkahártya csillóinak mozgását. Amint a fentiekben már leírtuk, a tüdő felületaktív anyag több fiziológiai funkciót is végez a légzőrendszerben, ezért a tüdő felületaktív anyag minőségi és mennyiségi változásai valószínűleg összefüggésben vannak számos légzőuti megbetegedés kialakulásával vagy súlyosbodásával. Ennek megfelelően a tüdő felületaktív anyag kiválasztásának elősegítése lehetővé teheti különböző léguti megbetegedések kezelését vagy megelőzését, így például az akut légzészavarokét, például az újszülött vagy felnőtt respirációs disztressz szindrómát, akut vagy krónikus bronchitist, a fertőző megbetegedéseket, asztmát és a krónikus légzészavarokat.

Az a vélemény alakult ki ezen kívül, hogy tüdő felületaktív anyagok adagolás olyan terhes nőknek, akik koraszülött gyermeket hoznak várhatóan világra, képes megelőzni az újszülött respirációs disztressz szindróma fellépését.

Ennek érdekében számos próbálkozás történt a természetben előforduló vagy genetikusan előállított tüdő felületaktív anyagok önmagukban való felhasználására, vagy olyan készítmények felhasználására, amelyek ilyen tüdő felületaktív anyagot tartalmaztak (lásd például JP-B-1-13690, JP-A(PCT)-6-501792 és a JP-A-2-53798 dokumentumokat, amelyek megfelelnek a 4,828,844. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi le-

írásnak, a WO-8702037. sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésnek, és az EP-A-0348967. sz. európai szabadalmi bejelentésnek a fenti sorrendben. A "JP-A" rövidítés jelentése: nem vizsgált, közzétett japán szabadalmi bejelentés, a "JP-B" rövidítés jelentése: vizsgált, közzétett japán szabadalmi bejelentés. Az endogén tüdő felületaktív anyag kiválasztását azonban ismereteink szerint egyedül az androxol-hidroklorid, amely a kereskedelmi forgalom köptetőszerként kapható (lásd Merck Index 11, 62-63. oldal, 392 Ambroxol) mutat ilyen aktivitást (lásd Post et al.: Lung 161, 349-359, 1983).

Ugyanakkor a Spectroscopy Letters, 5(9), 293 (1972) ismerteti egy 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on szerkezetű olyan vegyületet, amely az 1-es helyzetben egy 3-dimetil-amino-propil-csoportot tartalmaz és nem szubsztituált a benzolgyűrűn. Ez az irodalom azonban a vegyület farmakológiai hatását nem írja le. A fenti vegyületen kívül ismeretes még egy olyan vegyület, amely az 1-es helyzetben 2-dietil-amino-etil-csoportot tartalmaz és a benzolgyűrű nem tartalmaz szubsztituenst, valamint az a vegyület, amely az 1-es helyzetben 3-dimetil-amino-propil-csoportot tartalmaz és a 6-os helyzetben klórral van szubsztituálva (J.Chem. Soc., 314 (1960). A farmakológiai hatással kapcsolatban azonban mindössze annyi ismeretes, hogy az 1-alkil-2-oxo-benzimidazolin vegyületeknek gerincreflexcsökkentő hatásuk van, amely hatás a jelen találmány szerinti farmakológiai hatástól teljesen független és még erre sem közölnek farmakológiai adatokat.

A JP-A-62-252721. sz. szabadalmi bejelentésből ugyancsak ismeretes egy olyan vegyület, amely az 1-es helyzetben 2-

piperidino-etil-csoportot tartalmaz és a benzolgyűrűn nincs szubsztituálva. Ezt a vegyületet azonban gyomorfekélyellenes szerként ismertetik.

Tehát a fenti irodalmi helyek egyike sem ismertetet olyan benzimidazolinon-származékot, amelynek tüdő felületaktív anyag kiválasztást stimuláló hatása van. A jelen találmányunk pedig ilyen vegyületekre vonatkozik.

Számos szintetikus vegyületet vizsgálatunk meg véletlenszerűen annak érdekében, hogy olyan vegyületeket találjunk, amelynek jelentős tüdő felületaktív anyag kiválasztást stimuláló hatása van. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy bizonyos (I) általános képletű új benzimidazolinon-származékok és ezek gyógyászatilag alkalmazható sói az említett hatásban felülmúlják az ambroxol hatását. A találmányunk az említett felismerésen alapul.

A találmány tárgya egyrészt (I) általános képletű benzimidazolinon-származékok és ezek sói. A (I) általános képletben 1

$R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkil, halogén-rövidszénláncú alkil-, hidroxil-rövidszénláncú alkil-, hidroxil-rövidszénláncú alkoxi-, aril-oxi-, acil-, ciano-, karboxil-, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-, nitro-, karbamoilcsoport vagy nitrogéntartalmú 5 vagy 6-tagú heterociklusos csoport, A jelentése etiléncsoport, amely adott esetben legalább egy elágazást tartalmazhat,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoport vagy  $R^4$  és  $R^5$  együttesen a kapcsolódó nitrogén-

atommal együtt pirrolidinil-, piperidino- vagy morfolino-csoportot alkot, azzal a feltétellel, hogy amikor az  $-N-R^4-R^5$  általános képletű csoport piperidino- vagy di-etil-amino-csoport, akkor az  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  szubsztituens közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomgól eltérő.

A találmány szerinti vegyületek közül azok a vegyületek, amelyek képletében  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egyidejűleg hidrogénatom és az  $-N-R^4-R^5$  általános képletű csoport morfolino-csoportot jelent, a fentebb említett JP-A-62252721. sz. szabadalmi bejelentés szélesen definiált általános képlete alá esik, azonban az említett dokumentum nem tartalmaz ezekre a vegyületekre vonatkozó konkrét példákat. Ezért ezek a vegyületek is új vegyületek, amelyeket első alkalommal a jelen találmány feltalálói állítottak elő.

A következőkben találmányunkat részletesen ismertetjük.

A (I) általános képletben a "rövidszénláncú" csoportokon ha másként nem definiáljuk, olyan csoportokat értünk, amelyek 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncúak.

Így például rövidszénláncú alkilcsoporton többek között metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc.butil-, pentil (amil-), izopentil-, neopentil-, terc.pentil-, 1-metil-butil-, 2-metil-butil-, 1,2-dimetil-propil-, hexil-, izohexil-, 1-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 3,3-dimetil-butil-, 1-etil-butil-, 2-etil-butil-, 1,1,2-trimetil-propil-, 1,2,2-trimetil-propil-, 1-etil-1-metil-propil- vagy 1-etil-2-metil-propil-csoport.

Rövidszénláncú alkoxicsoportként megemlíthetjük például a következőket: metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek.butoxi-, terc.butoxi-, pentiloxi (amiloxi-), izopentil-oxi-, terc.pentil-oxi-, neopentil-oxi-, 2-metil-butoxi-, 1,2-dimetil-propoxi-, 1-etil-propoxi- vagy hexil-oxicsoportot.

Hidroxi-rövidszénláncú alkilcsoporton olyan csoportot értünk, amelyben a fentiekben említett rövidszénláncú alkilcsoport egy hidrogénatomját egy hidroxilcsoport helyettesíti. Az ilyen csoportok közül példaként a következőket említjük: hidroxil-metil-, 2-hidroxi-etil-, 3-hidroxi-propil-, 2-hidroxi-propil-, 2-hidroxi-1-metil-etil-, 4-hidroxi-butyl-, 3-hidroxi-butyl-, 2-hidroxi-butyl-, 3-hidroxi-2-metil-propil-, 5-hidroxi-pentil- vagy 6-hidroxi-hexil-csoport.

Halogénatomon fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk. Halogén-rövidszénláncú alkilcsoporton olyan csoportot értünk, amelynél a fentiekben említett rövidszénláncú alkilcsoport 1-3 hidrogénatomját 1-3 halogénatommal helyettesítjük. Abban az esetben, amikor a halogénatom vagy atomok fluoratomok, a következő példákat említhetjük ezekre: fluor-metil-, trifluor-metil-, 2-fluor-etil-, 3-fluor-propil-, 2-fluor-1-metil-etil-, 4-fluor-butyl-, 3-fluor-2-metil-propil-, 5-fluor-pentil-, 4-fluor-3-metil-butyl- vagy 6-fluor-hexilcsoport.

Ariloxi-csoporton például fenoxi-, 1-naftil-oxi-, 2-naftil-oxi- és hasonló csoportokat értünk.

Acilcsoporton rövidszénláncú alkanoilcsoportokat, például formil-, acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil- vagy hexanoilcsoportot értünk. Ugyan-



csak az acilcsoportok közé tartoznak az aralkanoilcsoportok, például benzil-karbonil-, 3-fenil-propanoil-, 2-fenil-propa-noil-, 1-fenil-propanoil-, 4-fenil-butanoil-, 3-fenil-buta-noil-, 2-fenil-butanoil-, 1-fenil-butanoil-, 2-metil-3-fenil-propanoil-, 5-fenil-pentanoil-, 4-fenil-pentanoil-, 3-fenil-pentanoil-, 2-fenil-pentanoil-, 1-fenil-pentanoil-, 3-metil-4-fenil-butanoil-, 3-metil-2-fenil-butanoil-, 6-fenil-hexanoil-, 5-fenil-hexanoil-, 4-fenil-hexanoil-, 3-fenil-hexanoil 2-fenil-hexanoil-, 1-fenil-hexanoil-, 4-metil-5-fenil-penta-noil-, 4-metil-3-fenil-hexanoil-, 4-metil-2-fenil-hexanoil-csoport és hasonlók. Szintén az acilcsoportok közé tartoznak az aril-karbonil-csoportok, például a benzoil-, naftoil-, toluoil-, szaliciloil-, anizoil-, varatroil-, protokatekoil-, galloil- és hasonló csoportok.

A találmány szerinti alkoxi-karbonil-csoportok olyan cso-portok, amelyek 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoholok és egy karboxilcsoport észterképző reakciójából ke-letkeznek. Ezek közül példaként megemlítjük a következőket: metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izo-propoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek.butoxi-karbonil-, terc.butoxi-karbonil-, pentiloxi-kar-bonil-, izopentil-oxi-karbonil-, neopentil-oxi-karbonil-, terc.pentil-oxi-karbonil- vagy hexiloxi-karbonil-csoportot.

Azon az etiléncsoporton, amely adott esetben egy vagy több elágazást tartalmazhat, előnyösen olyan csoportot értünk, amelyben ez az elágazás vagy elágazások rövidszénláncú alkil-csoportok, tehát az ilyen csoportok közül példaként megemlít-jük a következőket: 1-metil-etilén-, 2-metil-etilén-, 1-etil-

etilén-, 2-etil-etilén-, 1,1-dimetil-etilén-, 1,2-dimetil-etilén-, 2,2-dimetil-etilén-, 1-propil-etilén-, 2-propil-etilén-, 1-izopropil-etilén-, 2-izopropil-etilén-, 1-butil-etilén-, 2-butil-etilén-, 1-izobutil-etilén-, 2-izobutil-etilén-, 1-pentil-etilén-, 2-pentil-etilén-, 1-hexil-etilén-, 2-hexil-etilén-csoport.

A nitrogéntartalmú 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportok közül például a következőket említjük meg: pirrolil-, pirrolidinil-, piranil-, piridil-, imidazolil-, imidazolil-, imidazolinil-, pirazolil-, pirimidil pirazinil- vagy piridazinilcsoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sókat képezhetnek például savakkal vagy bázisokkal is az előforduló szubsztituensek függvényében. Az ilyen sók közül megemlítjük a következő szerves vagy szervetlen savakkal alkotott addíciós sókat: sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kén-sav, salétromsav, foszforsav, a szerves savak közül hangyasav, ecetsav, propionsav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, fumársav, maleinsav, almasav, borkősav, metánszulfonsav vagy etánszulfonsav. A vegyületek addíciós sókat képezhetnek ezen kívül savas aminosavakkal, például aszparaginsavval, glutaminsavval, de szerves bázisokkal is, például nátrium, káliummal, magnéziummal, kalciummal vagy alumíniummal, vagy szerves bázisokkal, például metil-aminnal, etil-aminnal vagy etanol-aminnal, ezen kívül bázikus aminosavakkal, például lizinnel vagy ornitinnel vagy ammóniával is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek tautomer szerkezetűek is lehetnek az imidazol-2-on-csoportjuk

következtében, ezen kívül optikai izomerek formájában is előfordulhatnak a helyettesítő csoportok minőségének függvényében. Ezek a különböző sztereoizomerek természetesen szintén a találmány körébe tartoznak mind izolált alakban, mind keverékek formájában.

A találmány értelmében az olyan (I) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyek képletében  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

halogénatom, rövidszénláncú alkoxicsoport, előnyösek továbbá azok a vegyületek, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy rövidszénláncú alkoxicsoport, és  $-N-R^4-R^5-$  általános képletű csoport jelentése dimetil-amino- vagy pirrolidinilcsoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyület szerkezete és szubsztituensei következtében számos módon előállítható. A következőkben felsorolunk néhány lehetséges előállítási eljárást.

Az 1. előállítási eljárást az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a fenti.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet bázis jelenlétében vagy anélkül egy karbonilezőszerrel reagáltatunk.

Karbonilezőszerként többek között használhatunk például halogén-hangyasav-észtereket, például klór-hangyasavas etil-

észtert vagy dietil-karbonátot, karbamidot, difenil-karbonátot, N,N'-diszukcin-imidil-karbonátot, N,N'-karbonil-diimidazol és hasonlókat. Amikor karbonilezőszerként halogén-hangyasavas észtert használunk, az eljárást a következőképpen véghezvük. A (II) általános képletű vegyületet inert oldószerben, például benzolban, toluolban, xilolban, tetrahidrofuránban, dietil-éterben, N,N-dimetil-formamidban, kloroformban, diklórmetánban vagy etil-acetátban kettő vagy annál több molekulavivens karbonilezőszerrel reagáltatjuk bázis jelenlétében.

Bázisként használhatunk szervetlen bázis, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy hasonlókat, vagy szerves bázist, például trietil-amint, trimetil-amint, piridint, pikolint, N,N-dimetil-anilint és hasonlókat. A reakciót véghezvük szobahőmérsékleten vagy melegítéssel, előnyösen a reakcióelegy forráspontján. A reakcióban egy (III) általános képletű intermediert kapunk, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a fenti,  $R^6$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

Ezt az intermediert izoláljuk, majd bázis, például alkálifém-alkoxid, például nátrium-etoxid jelenlétében inert szerves oldószerben, például alkoholban, például metanolban, etanolban, izopropil-alkoholban, metoxi-etanolban (metilcelloszolv), etoxi-etanolban (etil-celloszolv), szobahőmérsékleten vagy melegítéssel, előnyösen a reakcióelegy forráspontján gyűrűzárási reakciónak vetjük alá, és így megkapjuk a (I) általános képletű vegyületet.

Amikor a halogén-hangyasavas észtert a kiindulási vegyülettel közelítőleg ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, akkor stabil intermediereként egy (IV) általános képletű vegyületet

nyerünk ki, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  és A jelentése a fenti. Ezt a (IV) általános képletű intermediert izoláljuk és kívánt esetben a vegyület benzolgyűrűjére felvisszük a kívánt szubsztituenseket, például halogénatomot, majd tovább reagáltatjuk a karbonilizőszerrel, és így a (III) általános képletű vegyületet kapjuk meg, amelyet izolálással vagy anélkül bázis jelenlétében melegítünk (visszafolyató hűtő alatt), és így a (I) általános képletű vegyülethez jutunk.

Amikor karbonilezőszerként karbamidot, difenil-karbonátot, N,N-diszukcin-imidin-karbonátot vagy N,N'-karbonil-diimidazolt alkalmazunk, akkor a reakciót a következőképpen végezzük: a reakciót bázis nélkül végezzük szerves oldószerben (oldószerként a fent említetteket használhatjuk például), szobahőmérsékleten vagy melegítés mellett vagy forráspontjának hőmérsékletén, és így a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet egy lépésben állítjuk elő.

A kiindulási (II) általános képletű vegyületet könnyen előállíthatjuk a megfelelő nitrovegyület redukálásával, a megfelelő nitrovegyületet pedig úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő halogénidet szubsztituált etil-diaminnal reagáltatjuk vagy a megfelelő nitroanilint szubsztituált amino-etil-halogeniddel reagáltatjuk.

A második eljárást a 2. reakcióvázlaton mutatjuk be. A reakcióvázlaton  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  és A jelentése a fenti.

A (I) általános képletű vegyületet itt egy (V) általános képletű primer aminocsoportot tartalmazó fenilén-diamin-származék gyűrűzárásával kapjuk meg.

Ezt a reakciót előnyösen sav jelenlétében végezzük,

például sósav vagy kénsav jelenlétében, inert szerves oldószerben, például alkoholban, például metanolban, etanolban, izopropil-alkoholban, metoxi-etanolban (metil-celloszolv), etoxi-etanolban (etil-celloszolv), a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén.

Úgy is eljárhatunk az első eljáráshoz hasonlóan, hogy a (V) általános képletű kiindulási vegyületet először egy karbonilezőszerrel reagáltatjuk, és így egy (III) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyet izolálás után vagy anélkül gyűrűzárási reakciónak vetünk alá és így kapjuk meg a (I) általános képletű vegyületet.

A (V) általános képletű kiindulási vegyületet könnyen előállíthatjuk oly módon, hogy a megfelelő nitrovegyületet karbonilezőszerrel reagáltatjuk és a kapott vegyületet redukáljuk.

A harmadik eljárást a 3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton A, R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése a fenti, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> jelentését úgy definiáljuk, hogy a három szubsztituens közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a két másik szubsztituens jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, halogén-rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-, ariloxi-, acil-, ciano-, karboxil-, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-, nitro-, karbamoil-, vagy nitrogéntartalmú 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport.

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> és R<sup>12</sup> jelentését úgy definiáljuk, hogy a három szubsztituens közül az egyik jelentése halogénatom, a másik kettő jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, halogén-rövidszénláncú

alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxics csoport, ariloxics csoport, acil-, ciano-, karboxil-, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-, nitro- vagy karbamoilcsoport vagy nitrogéntartalmú 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport.

A találmány szerinti vegyületek közül az 1-3 halogén-atommal szubsztituált vegyületeket (IA) általános képletű vegyületeknek nevezzük. Ezeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet halogénezzünk.

Halogénezőszerként ehhez a reakcióhoz használhatunk például többek között klórt, brómot, jódot, benzil-trimetil-ammónium-tribromidot, fenil-trimetil-ammónium-tribromidot, réz(II)-halogenideket, például réz(II)-kloridot, dioxán-dibromidot, pirimidium-hidrobromid-perbromidot vagy pirrolidon-hidrotribromidot vagy hasonlókat.

A reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a (VI) általános képletű sztöchiometriai mennyiségű, vagyis 1-3 mólekvivalens vagy feleslegben lévő halogénezőszerrel reagáltatjuk inert oldószerben, például szerves oldószerben, például diklórmetánban, diklór-etánban, kloroformban, szén-tetrakloridban, dietil-éterben, tetrahidrofuránban, dioxánban, ecetsavban, N,N-dimetil-formamidban, metanolban, etanolban, vízben vagy ezek keverékében, szükség esetén halogénezést elősegítő szere jelenlétében (erre a célra használhatunk kalcium-karbonátot, cink-kloridot vagy hasonlókat) és bizonyos esetekben katalizátor jelenlétében, például alkáli-halogenid vagy hidrogén-halogenid jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy melegítés mellett.

A negyedik eljárást a 4. reakcióvázlaton mutatjuk be. Itt

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a fenti, X jelentése halogénatom vagy szerves szulfonátcsoporthoz.

A (VII) általános képletben X halogénatom lehet például jódatom, brómatom vagy klóratom és a szerves szulfonátcsoporthoz lehet például alkánszulfonátcsoporthoz, például metán-szulfonil-oxi- vagy hasonló csoport, vagy aromás szulfonátcsoporthoz, például benzol-szulfonil-oxi-, toluol-szulfonil-oxi- (előnyösen paratoluol-szulfonil-oxi)-csoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet úgy is előállíthatjuk tehát, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet egy (VIII) általános képletű aminnal reagáltatjuk. A reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a (VII) általános képletű vegyületet sztöchiometriai mennyiségű vagy feleslegben lévő (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk inert oldószerben, például szerves oldószerben, például alkoholban, (alkoholként használhatunk például metanolt, etanolt, izopropil-alkoholt, metoxi-etanolt /metil-celloszolv/, etoxi-etanolt /etil-celloszolv/ vagy hasonlókat), bisz-2-metoxi-etil-éterben (diglim), benzolban, toluolban, xilolban vagy hasonlókbán, előnyösen bázis, például trimetil-amin, trietil-amin, diizopropil-etil-amin, N,N-dimetil-anilin, piridin, pikolin, lutidin vagy hasonló jelenlétében szobahőmérsékleten, melegítéssel vagy a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén.

Az ötödik eljárást az 5. reakcióvázlaton mutatjuk be. Itt  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a fenti, Y jelentése halogénatom.

A (I) általános képletű vegyületet tehát úgy is előállíthatjuk, hogy egy (IX) általános képletű 1-(2-propenil)-szubszt-



tituált benzimidazolinont egy (X) általános képletű amino-alkil-halogenid sójával reagáltatunk. A reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a (IX) általános képletű vegyületet sztöchiometriai mennyiségű vagy feleslegben lévő (X) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk szerves oldószerben, például alkoholban, (alkoholként használhatunk metanolt, etanolt, izopropil-alkoholt vagy hasonlókat), vagy N,N-dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, tetrahidrofuránban, előnyösen bázis, például alkálifém-alkoxid, nátrium-metoxid, nátrium-etoxid vagy nátrium-hidrid, kálium-hidrid, lítium-diizopropil-amid vagy hasonlók jelenlétében, szobahőmérsékleten, melegítéssel vagy a reakcióelegy forráspontján. Ezután a propenilcsoportot sósav, kénsav vagy hasonlók jelenlétében eltávolítjuk és így kapjuk meg a (I) általános képletű vegyületet.

A hatodik eljárást a 6. reakcióvázlaton mutatjuk be. A reakcióvázlaton  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X és A jelentése a fenti,  $R^{13}$  jelentése aminocsoportot védő csoport. Az  $R^{13}$  aminovédőcsoport lehet például benzil-típusú védőcsoport, például benzil-, benzhidril-, tritil- vagy 4-metoxi-benzil-csoport, vagy lehet acil-típusú védőcsoport, például formil-, acetil-, propionilcsoport vagy uretán-típusú védőcsoport, például t-butoxi-karbonil-csoport.

A (I) általános képletű vegyületet itt úgy állítjuk elő, hogy egy (XI) általános képletű védett benzimidazol-2-on-származékot egy (XII) általános képletű halogeniddel vagy szulfonáttal reagáltatjuk, majd a védőcsoportot eltávolítjuk.

Ezt a reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a (XI) általános képletű vegyületet sztöchiometriai mennyiségű vagy fe-

leslegben lévő (XII) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk inert oldószert, például szerves oldószerben, például alkoholban (alkoholként használhatunk metanolt, etanolt, izopropil-alkoholt, metoxi-etanolt /metil-celloszolv/, etoxi-etanolt /etil-celloszolv/ vagy hasonlókat), bisz-2-metoxi-etil-éterben (amelyet diglimének hívnak), benzolban, toluolban vagy xilolban, előnyösen bázis jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy melegítés mellett, előnyösen a reakcióelegy forráspontján, majd a védőcsoportot eltávolítjuk. A fenti reakcióhoz bázisként alkalmazhatunk például nátrium-hidridet, kálium-hidridet, nátrium-hidroxidot, trimetil-amint, trietil-amint, diizopropil-etil-amint, N,N-dimetil-anilint, piperidint, pikolint vagy hasonlókat.

A védőcsoport eltávolításának módja a védőcsoport típusától függ. Például a benzil-típusú védőcsoportok könnyen eltávolíthatók redukcióval vagy oxidációval, az acil- és uretán-típusú védőcsoportok pedig hidrolízissel savas vagy lúgos körülmények között.

A hetedik eljárást a 7. reakcióvázlaton mutatjuk be. Itt  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a fenti,  $R^{14}$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek legalább egy karbamoilcsoportot tartalmaznak, a (IB) általános képlettel jellemezhetők. Ezeket ammonolízissel állíthatjuk elő, vagyis úgy, hogy a megfelelő (IA) általános képletű rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített vegyületeket ammóniával reagáltatjuk.

Ehhez az ammonolízishez előnyösen folyékony ammóniát

használunk, a reakciót végezhetjük oldószerben, például metanolban, etanolban vagy hasonlóknban is. Víz és glikol alkalmazása előnyös, ugyanis ezek gyorsítják a reakciót. A reakció elősegítése érdekében ugyancsak előnyös ammónium-klorid, nátrium-metoxid, nátrium-amid, nátrium-hidrid vagy butil-lítium katalizátorként történő alkalmazása.

A reakció hőmérséklete változik az egyéb körülmények függvényében, általában a reakciót előnyösen végezhetjük szobahőmérsékleten vagy melegítéssel.

A nyolcadik eljárást a 8. reakcióvázlaton mutatjuk be. Itt  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a fenti.

A találmány szerinti vegyületek közül azok a vegyületek, amelyek legalább egy karbamoilcsoporttal rendelkeznek, és amelyeket a (I) általános képlettel jellemzünk, úgy állíthatók elő, hogy a megfelelő ciano-szubsztituált vegyületet, amelyet (IC) általános képlettel jellemzünk, hidrolizáljuk.

A reakciót előnyösen inert oldószerben, például metanolban, etanolban, izopropil-alkoholban, terc.butanolban, metoxietanolban (metil-celloszolv), etoxi-etanolban (etil-celloszolv), vízben vagy hasonlóknban végezzük, bázis, például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében szobahőmérsékleten vagy melegítés mellett. A reakciót végezhetjük oldószerként terc.butanol vagy vizet alkalmazva sav, például sósav vagy kénsav jelenlétében szobahőmérsékleten vagy melegítéssel. A reakciót előnyösen elvégezhetjük bázis, például nátrium-hidroxid és hidrogén-peroxid alkalmazásával oldószerben, például alkoholban, diklór-metánban, kloroformban vagy hasonló oldószerben. Ebben az esetben a reakciót előnyösen fázisátvivő

katalizátor, például tetrabutil-ammónium-hidrogén-szulfát jelenlétében végezzük.

A kilencedik eljárást a 9. reakcióvázlaton mutatjuk be. A reakcióvázlaton  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a fenti.

A (I) általános képletű vegyületeket, amelyek nitrocsoportot tartalmaznak, úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő (ID) általános képletű kiindulási vegyületet nitráljuk.

A reakciót különféle körülmények között végezhetjük, előnyösen úgy járunk el, hogy a (ID) általános képletű vegyületet nitrálószerrel, például kénsav és füstölő salétromsav keverékével vagy kénsav és egy salétromsavsó (például kálium-nitrát), salétromsav és ecetsav-anhidrid keverékében vagy hasonló reagenssel reagáltatjuk oldószer nélkül vagy szerves oldószerben, például diklór-metánban, nitro-metánban, ecetsavban, szulfolánban vagy hasonló oldószerben, 20 °C, előnyösen 10 °C alatti hőmérsékleten, majd az exoterm reakció lezajlása után szobahőmérsékleten.

A tizedik eljárást a 10. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  és A jelentése a fenti.

A (IF) általános képletű hidroximetil-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő (IA) általános képletű rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált vegyületet redukáljuk.

A redukciót végezhetjük oldószerben, például tetrahydrofuránban (amely nem vesz részt a redukciós reakcióban), úgy hogy kémiai redukciót végzünk fémhidrid, például litium-aluminium-hidrid, nátrium-bórhidrid vagy hasonló, vagy folyékony

ammóniával készített fémnátrium alkalmazásával, vagy katalitikus redukciót végzünk katalizátor, például rénum-oxid alkalmazásával. A redukciót előnyösen ismert módon végezzük. Előnyös ha a reakcióelegyben redukálható csoport, például nitrocsoport nincs jelen, vagy amennyiben ilyen csoport jelen van, akkor redukálhatjuk a rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoportot szelektíven vagy egyidejűleg a nitrocsoporttal együtt.

A bármely fenti eljárással előállított reakcióterméket izoláljuk és tisztítjuk, majd szabad formában vagy sóként kinyerjük. A sót úgy állítjuk elő, hogy a szabad vegyületet ismert módon sóképző reakcióba visszük.

Az izolálást és tisztítást ismert kémiai eljárásokkal, például extrahálással, koncentrálással, desztillációval, kristályosítással, szűréssel, átkristályosítással, kromatográfiás eljárással vagy hasonló módon végezzük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik stimulálják a tüdő felületaktív anyag kiválasztását, ezért olyan betegségek kezelésére és megelőzésére használhatók, amelyekben a tüdő felületaktív anyag hiányos vagy kiválasztásában zavarok vannak, például légzési megbetegedések, például újszülött respirációs disztressz szindróma (IRDS), felnőtt respirációs disztressz szindróma (ARDS), tüdőödéma, akut vagy krónikus légzési zavarok, akut vagy krónikus bronchitis, fertőzések, asztma és hasonlóak.

A találmány szerinti vegyületek tüdő felületaktív anyag kiválasztást stimuláló hatását a következőképpen mutatjuk ki:

A találmány szerinti vegyületek tüdő felületaktív anyag kiválasztás stimuláló hatásának vizsgálata.

A vizsgálathoz 300-350 grammos himnemű Hartley tengeri malacokat alkalmaztunk.

A tengeri malacoknak egyszerre 50 mg/kg vizsgálandó vegyületet alkalmazunk intraperitoneálisan. Három órával később az állatokat 100 mg/kg nátrium-pentobarbitállal elaltatjuk és az abdominális aortából, valamint a vénakávából elvéreztetve leöljük. Ezután 10 ml/kg jégbehűtött fiziológiai sóoldattal kétszer átmoszuk a tüdő léghólyagokat. A léghólyag atmosó folyadékokat egyesítjük, majd 1000 ford/perc fordulatszámmal 10 percig 4 °C-on centrifugáljuk.

A léghólyag atmosó folyadék felülúszójából a lipideket a Folch et al (Journal of Biological Chemistry, 226, 497-502, 1957) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint extraháljuk.

A tüdő felületaktív anyag jellemző komponensét, vagyis a kétszer telített foszfatidilkolint az Gilfillan et al. (Journal of Lipid Research, 24, 1651-1656, 1983) irodalmi helyen ismertetett módszerrel extraháljuk. A kétszer telített foszfatidilkolint Nescoat PL Kit-K-val vizsgáljuk (a Nippon Shoji Co., Ltd cég terméke) és meghatározzuk a kontrollcsoporthoz viszonyított százalékos növekedést az M. Takayama, et al.: Clin. Chim. Acta, 79, 93-98, 1977) irodalmi helyen ismertett módszerrel.

Az eredményeket az 1. táblázatban tüntetjük fel.

1. táblázat

Vegyület  
példaszám

Farmakológiai hatás: kétszer telített  
foszfatidilkolin (DSPC) százalékos növekedése  
kontrollértékhez hasonlítva (az állatok száma)

---

3(5)	27.9 + 6.2 (3)*
4(3)	32.3 + 7.0 (3)*
11(4)	37.8 + 13.2 (3)*
12(5)	27.4 + 4.9 (6)*
19(4) ■	33.1 + 8.3 (5)*
A vegyület (1. lábjegyzet)	-9.3
B vegyület (2. lábjegyzet)	-20.7

---

\*: Szignifikánsan különbözik a kontrollértékektől ( $p < 0.05$ ).

1. lábjegyzet: 1,3-dihidro-1-(3-dimetilaminopropil)-2H-benzimidazol-2-on

2. lábjegyzet: 1,3-dihidro-1-(3-dietilamino-etil)-2H-benzimidazol-2-on

Az 1. táblázatból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek lényegesen stimulálják a tüdő felületaktív anyag kivá-

lasztást és az is látható, hogy a A vagy B vegyület, amely szerkezetileg a találmány szerinti vegyületekhez igen közel áll, nem stimulálja a tüdő felületaktív anyag kiválasztást, ellenkezőleg, némiképpen csökkenti a szekréciót.

Gyógyszerkészítményeket állíthatunk elő, ha egy vagy több találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy sóját szokásos gyógyszerészeti vivő- vagy hordozóanyagokkal és adott esetben segédanyagokkal összekeverjük és a keveréket tableta, por, finom granulátum, kapszula, pilula, szájon át adható folyadékok (például szirupok), injekciók, csepp, infúzió, inhalálószer, kúp, perkután adagolásra alkalmas folyadék, kenőcs, bőrön át felszívódó gyógyászati rendszerek (például bukális készítmények), nyálkahártyán át felszívódó gyógyászati rendszerek (például orrban adható folyadékok) vagy hasonló formájában kiszereljük. A készítményeket adagolhatjuk orálisan vagy parenterálisan, vagy az anya testén át.

A találmány szerinti vegyület klinikai dózisa függ a kezelendő beteg betegségétől, a tünetektől, a testtömegétől, korától és nemétől, az adagolás módjától és egyéb tényezőktől.

Újszülött respirációs disztressz szindróma esetén például az előnyös intravénás dózis 1-500 mg/nap az újszülöttbe történő közvetlen adagolás esetén és 1-5000 mg, előnyösen 1-2000 mg az anyán keresztül történő adagolás esetén. Más megbetegedéseknél a felnőtt napi dózis 1-2000 mg, előnyösen 1-500 mg orális adagolásra, vagy 1-2000 mg, előnyösen 1-500 mg parenterális adagolásra. A dózist alkalmazhatjuk egyszerre vagy 2-4 részre elosztva.

Találmányunkat a következőkben példákkal is illusztrál-



juk. Megjegyezzük, hogy számos kiindulási vegyület is új, ezek közül jó néhánynak az előállítását ugyancsak bemutatjuk a példákban.

A példákban NMR mágneses magrezonancia spektrumot jelöl és az arányokon tömegarányok értendők.

### 1. példa

#### 1. lépés

A reakciót a 11. reakcióvázlaton mutatjuk be.

103,0 g 2-fluor-nitro-benzol 350 ml 2-propanollal készített oldatához 30 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 128,8 g N,N-dimetil-etilén-diamin 165 ml 2-propanollal készített oldatát. A reakcióelegyet 4 órán keresztül 50 °C-on, majd 3 órán keresztül 70 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetátban feloldjuk, háromszor vízzel, majd egyszer telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldatot, vákuumban bepároljuk, és így 149,2 g N-(2-nitrofenil)-N',N'-dimetiletiléndiamint kapunk.

Tömegspektrum (m/z ) : 210 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,31 (6H, s), 2,50-2,75 (2H, m), 3,25-3,45 (2H, m),  
6,53-6,88 (2H, m), 7,33-7,53 (1H, m),  
8,71 (1H, dd, J=1,5 és 8,5 Hz), 8,30 (1H, br s).

## 2. lépés

A reakciót a 12. reakcióvázlaton mutatjuk be.

149,2 g N-(2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etiléndiamint 1500 ml metanollal készített oldatához 60 ml tömény sósavat és 15 g 10 %-os csontszénre vitt palládiumot adunk. A reakcióelegyet hidrogénatmoszférában atmoszférikus nyomáson 5,5 óráig keverjük, majd leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 149,2 g N-(2-aminofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin-hidrokloridot kapunk.

Elemanalízis a  $C_{10}H_{18}N_3Cl$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	55,68	8,41	19,48	16,43
talált:	55,57	8,40	19,54	16,12

## 3. lépés

A reakciót a 13. reakcióvázlaton mutatjuk be.

120 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatban feloldunk 10,0 g N-(2-aminofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin-hidrokloridot és a felszabaduló amint 100 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és eredeti térfogatának felére besűrítjük. Ehhez az oldathoz cseppenként hozzáadunk 10,1 g klór-hangyasav-etil-észtert, majd 4,5 g trietil-amint. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás

eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 50:1 térfogatarányú keverékét használjuk és így 14,6 g N-(2-etoxi-karbonil-amino-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 324 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 0,90-1,45 (6H, m), 2,00-3,25 (2H, m), 2,27 (6H, s),  
3,75-4,70 (6H, m), 6,90-7,45 (3H, m), 7,90-8,05  
(1H, m), 10,60 (1H, br s).

#### 4. lépés

A reakciót a 14. reakcióvázlaton mutatjuk be.

100 ml etanolban feloldunk 0,70 g fémnátriumot és az oldathoz hozzáadjuk 4,88 g N-(2-etoxi-karbonil-amino-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etiléndiamin 20 ml etanollal készített oldatát. A reakcióelegyet 16 órán visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kloroformmal higitjuk, az oldhatatlan részeket leszűrjük. Az oldószerrel ezután ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,69 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont kapunk. O.p.: 106-107.5°C.

Tömegspektrum: (m/z): 205 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2,32 (6H, s), 2,64 (2H, t, J=7 Hz),  
4,00 (2H, t, J=7 Hz), 6,94-7,12 (4H, m), 9.96 (1H, br s).

## 5. lépés

A reakciót a 15. reakcióvázlaton mutatjuk be.

0,63 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on 20 ml ecetsavval készített oldatához hozzáadunk 1,33 g cink-kloridot és 2,64 g benzil-trimetil-ammónium-tribromidot. A reakcióelegyet 70 °C-on 24 órán keresztül keverjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékhoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk és az előállított terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 15:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 31 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-4,5,6-tribróm-2H-benzimidazol-2-ont (C vegyület) és 0,45 g 5,6-dibróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont (D vegyület) kapunk. C vegyület:  
Tömegspektrum: (m/z): 440, 442, 444, 446 (MH<sup>+</sup>)

$\delta$ : 2,36 (6H, s), 2,72 (2H, t, J=7 Hz),  
3,92 (2H, t, J=7 Hz), 7,16 (1H, s).

D vegyület:

Tömegspektrum: (m/z): 362, 364, 366 (MH<sup>+</sup>)

$\delta$ : 2,29 (6H, s), 2,59 (2H, t, J=7 Hz),  
3,89 (2H, t, J=7 Hz), 7,24 (1H, s),  
7,25 (1H, s), 10,90 (1H, br s).

## 6. lépés

A reakciót a 16. reakcióvázlaton mutatjuk be.

270 mg 1,3-dihidro-1-(2-dimetilamino-etil)-4,5,6-tribróm-2H-benzimidazol-2-on 5 ml etanollal és 40 ml etil-acetáttal készített oldatához keverés közben 4 n dioxánnal készített só-savoldatot csepegtetünk. A kiváló kristályokat leszivatással összegyűjtjük és szárítjuk. 260 mg 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-4,5,6-tribróm-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot kapunk.

O.p.: 268-273 °C

Elemanalízis a  $C_{11}H_{13}N_3Br_3Cl$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	Cl(%)
számított:	27,62	2,74	8,78	50,11	7,41
talált:	27,61	2,65	8,51	49,85	7,16

### 7. lépés

A vegyületet lényegében a 6. lépésben előállított vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

5,6-Dibróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot állítunk elő 5,6-dibróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetilamino-etil)-2H-benzimidazol-2-on-ból.

O.p.: 249-254°C

Elemanalízis a  $C_{11}H_{14}N_3OBr_2 Cl \cdot 0,7 H_2O$  összegképletre:

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	Cl(%)
számított:	32,06	3,77	10,20	38,78	8,60
talált:	31,98	3,42	9,91	39,06	8,31

### 2. példa

### 1. lépés

A reakciót a 17. reakcióvázlaton mutatjuk be.

20 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatban feloldunk 1,80 g N-(2-amino-fenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin-hidrokloridot és a felszabaduló amint 50 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd eredeti térfogatának felére besűrítjük. A kapott oldathoz 0,90 g klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 1 órán keresztül, majd 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használjuk 0,96 g N-(2-etoxi-karbonil-amino-fenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 252 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1,28 (3H, t, J=7 Hz), 2,22 (6H, s),  
 2,44-2,56 (2H, m), 3,04-3,24 (2H, m), 4,00-4,24  
 (1H, m), 4,20 (2H, q, J=7 Hz), 6,64-7,48 (5H, m).

### 2. lépés

A reakciót a 18. reakcióvázlaton mutatjuk be.

0,94 g N-(2-etoxi-karbonil-amino-fenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin 20 ml metanollal és 30 ml diklór-metánnal készí-

tett oldatához hozzáadunk 0,40 g kalcium-karbonátot és 4,46 g benzil-trimetil-ammónium-tribromidot. A reakcióelegyet másfél órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az oldhatatlan részeket ezután leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal higitjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és maradékot 30 ml kloroformban feloldjuk. Az oldathoz 0,53 g klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk és a reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután először 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 50:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,95 g N-(4-bróm-2-etoxikarbonil-amino-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etiléndiamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 402, 404 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1.01-1.34 (6H, m), 2,27 (6H, s), 2,37-2,57  
 (2H, m), 2,89-3,11 (1H, m), 3,98-4,65 (6H, m), 6,91  
 (1H, d, J=12 Hz), 7,15 (1H, dd, J=2 and 12 Hz),  
 8,23 (1H, d, J=2 Hz).

### 3. lépés

5-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimida-

zol-2-ont (2/3 képlet) állítunk elő lényegében ugyanolyan módon, mint az 1. példa 4. lépésében, kiindulási vegyületként N-(4-bróm-2-etoxi-karbonil-amino-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 284, 286 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,34 (6H, s), 2,65 (2H, t, J=7 Hz), 3,96  
(2H, t, J=7 Hz), 6,84 (1H, d, J=9 Hz), 7,04-7,20  
(2H, m), 10,31 (1H, br s).

#### 4. lépés

A reakciót a 19. reakcióvázlaton mutatjuk be.

510 mg 5-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on 5 ml etanollal és 50 ml dietil-éterrel készített oldatához keverés közben 4 n dioxánnal készített só-savoldatot csepegtetünk. A kiváló kristályokat leszivatással összegyűjtjük és szárítjuk 490 mg 5-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot kapunk.

O.p.: 254-261°C.

Elemanalízis a C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OBrCl összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
számított:	41.21	4,72	13,11	24,92
talált:	41.58	4,74	12,92	25,01

#### 3. példa



### 1. lépés

A reakciót a 20. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,20 g N-(2-nitrofenil-N',N'-dimetil-etilén-diamin 25 ml kloroformmal készített oldatához 0,64 g klór-hangyasav-etilésztert csepegtetünk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, ezután 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,1 g N-(2-nitrofenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk. Tömegspektrum: (m/z): 282 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1,08 (3H, t, J=7 Hz), 2,16 (6H, s), 2,52  
(2H, t, J=7 Hz), 3,64-4,32 (4H, m),  
7,28-7,70 (3H, m), 7,88-8,00 (1H, m).

### 2. lépés

A reakciót a 21. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,08 g N-etoxikarbonil-N-(2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin 25 ml metanollal készített oldatához 0,1 g 10 %-os csontszénre vitt palládiumot adunk. A reakcióelegyet hidrogén atmoszférában atmoszférikus nyomáson 30 percig keverjük, majd leszűrjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 0,93 g N-(2-aminofenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint

kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 252 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1,11-1,31 (3H, m), 2,34 (6H, s), 2,46-2,76  
(2H, m), 3,06-3,48 (2H, m), 3,93-4,57 (4H, m),  
6,60-7,50 (4H, m).

### 3. lépés

N-(5-bróm-2-etoxikarbonilaminofenil)-N-etoxikarbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint állítunk elő a 2. példa 2. lépéséhez hasonló eljárással. Kiindulási vegyületként N-(2-amino-fenil)-N-etoxikarbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 402, 404 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1,04-1,10 (3H, m), 1,24-1,32 (3H, m), 2,26  
(6H, s), 2,50-2,62 (1H, m), 3,00-3,16 (1H, m),  
3,84-4,04 (1H, m), 4,08-4,30 (4H, m), 4,36-4,56  
(1H, m), 7,20-7,32 (1H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 7,90  
(1H, d, J=10 Hz), 10,70 (1H, s).

### 4. lépés

6-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetilamino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont (3/4 képletű vegyület) állítunk elő az 1. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N-(5-bróm-2-etoxi-karbonil-aminofenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 284, 286 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,36 (6H, s), 2,66 (2H, t, J=7 Hz), 3,96  
(2H, t, J=7 Hz), 6,90 (1H, d, J=10 Hz), 7,10-7,20  
(2H, m), 10,20 (1H, s).

#### 5. lépés

6-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetilamino-etil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (3/5. képletű vegyület) állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 6-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 252-258°C.

Elemanalízis a C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OBrCl összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	41.21	4,72	13,11	11.06
talált:	41.38	4,73	12,95	10,94

#### 4. példa

##### 1. lépés

A reakciót a 22. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,60 g N-(2-aminofenil)-N-etoxikarbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamin 20 ml metanollal és 30 ml diklór-metánnal készített oldatához hozzáadunk 1,29 g kalcium-karbonátot 5,05 g benzil-trimetil-ammonium-tribromidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük, majd az oldhatatlan részeket leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A

maradékhoz 5 térfogatszázalékos vizes nátrium-hidrogén-szulfid oldatot és 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk az oldat lugosítása érdekében, majd azt etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 30:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,87 g N-(2-amino-3,5-dibróm-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etiléndiamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 408, 410, 412 (MH<sup>+</sup>).

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1,04-1,40 (3H, m), 2,16 (6H, s), 2,30-2,40  
(2H, m), 3,04-3,24 (1H, m), 4,00-4,40 (3H, m), 5,36  
(2H, br s), 7,09 (1H, d, J=2 Hz), 7,50 (1H, d, J=2 Hz)

## 2. lépés

A reakciót a 23. reakcióvázlaton mutatjuk be.

21 ml etanol és 7 ml tömény sósav keverékében feloldunk 0,85 g N-(2-amino-3,5-dibróm-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etiléndiamint és az oldatot 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot vízzel higitjuk. Az oldatot nátrium-hidroxiddal lugosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással

szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 10:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,59 g 4,6-dibróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 362, 364, 366 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,38 (6H, s), 2,71 (2H, t, J=7 Hz), 7,05  
(1H, d, J=1.5 Hz), 7,23 (1H, d, J=1.5 Hz),  
10,08 (1H, br s).

### 3. lépés

4,6-Dibróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetilamino-etil)-2H-benzimidazol-2-one hidroklorid (4/3 képletű vegyület) állítunk elő az 1. példa 6. lépésében leírt eljárással. Kiindulási vegyületként 4,6-dibróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont használunk. O.p.: 261-268°C (bomlik).

Elemanalízis a C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>OBr<sub>2</sub>Cl·2H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	Cl(%)
számított:	32,78	3,60	10,42	39,64	8,79
talált:	32,79	3,40	10,40	39,54	8,56.

### 5. példa

#### 1. lépés

A reakciót a 24. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,30 g 4-klór-3-nitro-toluol és 1,34 g N,N-dimetil-etilén-diamin 20 ml 1-propanollal készített vegyes oldatát 24

órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot etil-acetátban feloldjuk és az oldatot kétszer vízzel, majd egyszer telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, végül vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 30:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,19 g N-(4-metil-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 224 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2,26 (3H, s), 2,30 (3H, s),  
 2,62 (2H, t, J=7 Hz), 3,25-3,44 (2H, m),  
 6,75 (1H, d, J=9 Hz), 7,27 (1H, dd, J=2 and 9 Hz),  
 7,97 (1H, d, J=2 Hz), 8,17 (1H, br s)

## 2. lépés

A reakciót a 25. reakcióvázlaton mutatjuk be.

0,47 g N-(4-metil-2-nitrofenil)-N',N'-di-metil-etilén-diamin, 0,2 ml tömény sósav és 0,05 g 10 %-os csontszénre vitt palládium 20 ml metanollal készített keverékét hidrogén atmoszférában atmoszférikus nyomáson két órán keresztül keverjük. A katalizátort ezután leszűrjük és a szűrletet vákuumban besűrítjük. A maradékot 30 ml kloroformban feloldjuk, majd cseppenként hozzáadunk 0,66 g trietil-amint és ezután 0,54 g klór-hangyasav-etil-észtert. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán keresztül keverjük és ezután 1 n vizes nátrium-hidroxid oldat-

tal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, végül vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 30:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,62 g N-(2-etoxi-karbonil-amino-4-metilfenil)-N-etoxikarbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 338 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1.00-1.40 (6H, m), 2,26 (6H, s),  
2,34 (3H, s), 2,30-2,60 (2H, m), 2,92-3,20 (1H, m),  
3,80-4,60 (5H, m), 6,76-7,00 (2H, m), 7,72-8,00 (1H, m).

### 3. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metil-2H-benzimidazol-2-ont (5/3. képletű vegyület) állítunk elő az 1. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N-(2-etoxi-karbonil-amino-4-metil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etiléndiamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 220 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,34 (6H, s), 2,36 (3H, s),  
2,66 (2H, t, J=7 Hz), 3,99 (2H, t, J=7 Hz),  
6,88 (3H, s), 9,67 (tH, br s)

### 4. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-dimetilamino-etil)-5-metil-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (5/4. képletű vegyület) állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírt eljárással. Kiindulási vegyületként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metil-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 230-240°C.

Elemanalízis a  $C_{12}H_{18}N_3OCl \cdot 0,3 H_2O$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	55,19	7,18	16,09	13,58
talált:	55,15	7,10	15,79	13,57

## 6. példa

### 1. lépés

N-(2-Nitro-4-trifluormetilfenil)-N',N'-dimetil-etiléndiamint (6/1. képletű vegyület) állítunk elő az 5. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 4-klór-3-nitro-benzo-trifluoridot használunk.

Tömegspektrum: (m/z): 278 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,31 (6H, s), 2,65 (2H, t, J=6 Hz),  
 3,29-3,47 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=11 Hz),  
 7,61 (1H, dd, J=2 and 11 Hz), 8,46 (1H, d, J=2 Hz),  
 8,61 (1H, br s).

### 2. lépés

N-(2-amino-4-trifluor-metil-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint (6/2. képletű vegyület) állítunk elő az 5. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként



N-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil)-N',N'-dimetil-etilén-di-  
amint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 320 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1,04-1,40 (3H, m), 2,26 (6H, s), 2,16-2,44  
(2H, m), 3,04-3,36 (1H, m), 4,00-4,44 (3H, m),  
4,90 (2H, br s), 6,84-7,10 (3H, m).

### 3. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-trifluormetil-2H-  
benzimidazol-2-ont (6/3. képletű vegyület) állítunk elő a 4.  
példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként  
N-(2-amino-4-trifluor-metil-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-di-  
metil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 274 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,34 (6H, s), 2,68 (2H, t, J=7 Hz), 4,01  
(2H, t, J=7 Hz), 7,00-7,40 (3H, m),  
10,76 (1H, br s).

### 4. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetilamino-etil)-5-trifluor-metil-2H-  
benzimidazol-2-one hidrokloridot (6/4. képletű vegyület) állí-  
tunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási  
vegyületként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-trifluor-  
metil-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk.

O.p.: 215-218°C

Elemanalízis a  $C_{12}H_{15}N_3OF_3Cl \cdot H_2O$  összegképlet alapján:

	C (%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:.	43,98	5,23	12,82	10,82
talált:	43,45	4,64	12,42	10,49

## 7. példa

### 1. példa

A reakciót a 26. reakcióvázlaton mutatjuk be.

2.08 g 4-metoxi-2-nitroanilin 40 ml diklór-metánnal készített oldatához 10 ml trifluor-ecetsav-anhidridet adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban besűrítjük és a maradékot 40 ml acetonban feloldjuk, majd hozzáadunk 1,82 g 2-klór-etil-dimetilamin-hidrokloridot és 3,40 g vízmentes kálium-karbonátot. Az elegyet 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 40 ml víz hozzáadása után további 2 órán keresztül forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet ezután vákuumban kezdeti térfogatának felére sűrítjük, 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 15:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,28 g N-(4-metoxi-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk. Tömegspektrum: (m/z): 240 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,30 (6H, s), 2,62 (2H, t, J=6 Hz),  
 3,25-3,45 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,81  
 (1H, d, J=11 Hz), 7,15 (1H, dd, J=2, 11 Hz),  
 7,62 (1H, d, J=2 Hz), 8,21 (1H, br s)

### 2. lépés

N-(2-etoxi-karbonil-amino-4-metoxi-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint (7/2. képletű vegyület) állítunk elő az 5. példa 2. lépésében leírtak szerint. kiindulási vegyületként N-(4-metoxi-2-nitro-fenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 354 (MH<sup>+</sup>)

δ: 1.08 (3H, t, J=7 Hz), 1.28 (3H, t, J=7 Hz),  
 2,28 (6H, s), 2,20-2,40 (1H, m), 2,46-2,60 (1H, m),  
 2,96-3,10 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,86-4,04 (1H, m),  
 4,08-4,28 (3H, m), 4,36-4,52 (1H, m),  
 6,58 (1H, dd, J=2 and 10 Hz),  
 6,96 (1H, d, J=10 Hz), 7,66 (1H, br s),  
 10,70 (1H, br s)

### 3. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-ont állítunk elő (7/3. képletű vegyület) az 1. példa 4. lépésében leírtak szerint. kiindulási vegyületként N-(2-etoxi-karbonil-amino-4-metoxi-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 236 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,32 (6H, s), 2,64 (2H, t, J=? Hz), 3,76  
 (3H, s), 3,96 (2H, t, J=7 Hz), 6,52-6,96 (3H, m),  
 10,60 (1H, br s)

#### 4. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (7/4. képletű vegyület) állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint. kiindulási vegyületként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk.

O.p.: 253-257°C

Elemanalízis a C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl. 0,2H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	52,35	6,74	15,26	12,88
talált:	52,57	6,79	15,05	12,47

#### 5. lépés

A reakciót a 27. reakcióvázlaton mutatjuk be.

0,28 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-on 10 ml metanollal és 15 ml diklór-metánnal készített oldatához 0,25 g kalcium-karbonátot és 0,49 g benzil-trimetil-ammónium-tribromidot adunk. A reakcióelegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd oldhatatlan részeket leszűrjük. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal higitjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes

nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,35 g 6-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-ont kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 314 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,35 (6H, s), 2,67 (2H, t, J=7 Hz), 3,86 (3H, s), 3,95 (2H, t, J=7 Hz), 6,67 (1H, s), 7,17 (1H, s), 10,89 (1H, br s)

#### 6. lépés

6-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (7/6. képletű vegyület) állítunk elő az 1. példa 6. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 6-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk.

O.p.: 238-244°C (bomlik).

Elemanalízis a C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>BrCl.H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	Cl(%)
számított:	39,10	5,19	11,40	21,67	9,62
talált:	39,28	4,93	11,34	21,82	9,59

#### 8. példa

### 1. lépés

A reakciót a 28. reakcióvázlaton mutatjuk be.

2,21 g 3-metoxi-anilin 3 ml ecetsavval és 10 ml ecetsav-anhidriddel készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük 1 órán keresztül. Az oldatot 5 °C-ra lehűtjük és keverés közben hozzácsepegtetünk 1 ml 60 %-os salétromsavat. A hűtőfürdőt ezután eltávolítjuk, oldat hőmérséklete 60 °C-ra emelkedik. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletűre lehűlni és 100 ml jeges vízre öntjük. Ezután nátrium-hidroxiddal semlegesítjük az elegyet. A kiváló kristályokat leszűrjük és vízzel mossuk. A kristályokhoz 45 ml 4 n sósavat adunk és az elegyet 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután nátrium-hidroxiddal lugosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroformot használunk. 0,67 g 5-metoxi-2-nitroanilinet kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 168 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ):

$\delta$ : 3,90 (3H, s), 4,32 (2H, br s), 6,12-6,28  
(2H, m), 7,94 (1H, d, J=10 Hz)

### 2. lépés

N-(5-metoxi-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint (8/2. képletű vegyület) állítunk elő a 7. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 5-metoxi-2-nitro-

anilint használunk.

Tömegspektrum: (m/z): 240 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,31 (6H, s), 2,64 (2H, t, J=6 Hz),  
3,23-3,43 (2H, m), 3,86 (3H, s), 6,13-6,29 (2H, m),  
8,10 (1H, d, J=11 Hz), 8,51 (1H, br s)

### 3. lépés

N-(2-etoxi-karbonil-amino-5-metoxi-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint (8/3. képletű vegyület) állítunk elő az 5. példa 2. lépésében leírtak szerint. kiindulási vegyületként N-(5-metoxi-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 354 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 0,96-1,40 (6H, m), 2,24 (6H, s), 2,10-2,72  
(2H, m), 2,88-3,24 (1H, m), 3,76 (3H, s),  
3,80-4,60 (5H, m), 6,60 (1H, d, J=3 Hz),  
6,82 (1H, dd, J=3 and 10 Hz),  
7,80 (1H, d, J=10 Hz), 10,37 (1H, br s)

### 4. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-metoxi-2H-benzimidazol-2-ont (8/4. képletű vegyület) állítunk elő az 1. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N-(2-etoxi-karbonil-amino-5-metoxi-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 236 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,34 (6H, s), 2,65 (2H, t, J=7 Hz), 3,82  
(3H, s), 3,97 (2H, t, J=7 Hz), 6,54-6,67 (2H, m),  
6,95 (1H, d, J=9 Hz), 9,01 (1H, br s)

### 5. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-metoxi-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (8/4. képletű vegyület) állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-metoxi-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 217-220°C

Elemanalízis a C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl.0,2H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	52,35	6,74	15,26	12,88
talált:	52,40	6,57	15,17	13,07

### 9. példa

4,5-dimetoxi-2-nitroanilint (9/1. képletű vegyület) állítunk elő a 8. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 3,4-dimetoxi-anilint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 198 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3,86 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,17 (1H, s),  
6,10-6,40 (2H, m), 7,53 (1H, s)

### 2. lépés

A reakciót a 29. reakcióvázlaton mutatjuk be.



0,81 g 4,5-dimetoxi-2-nitroanilin és 0,73 g 2-klór-etil-dimetil-amin-hidroklorid 0 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatához 0,36 nátrium-hidridet adunk kis részletekben jeges hűtés közben, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül 60 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet ezután 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal higitjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer ezután vákuumban ledesztilláljuk és maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 15:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,77 g N-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-N',N'-dimetiletilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 270 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2,32 (6H, s), 2,65 (2H, t, J=6 Hz), 3,28-3,47  
(2H, m), 3,86 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,18 (1H, s),  
7,61 (1H, s), 8,69 (1H, br s)

### 3. lépés

N-(4,5-dimetoxi-2-etoxikarbonilaminofenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint (9/3. képletű vegyület) állítunk elő az 5. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 384 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.00-1.40 (6H, m), 2,24 (6H, s), 2,20-2,70

(2H, m), 2,92-3,10 (1H, m), 3,80 (3H, s),  
 3,88 (3H, s), 3,70-4,60 (5H, m), 6,52 (1H, s),  
 7,60 (1H, br s), 10,53 (1H, br s)

#### 4. lépés

1,3-dihidro-5,6-dimetoxi-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont (9/4. képletű vegyület) állítunk elő az 1. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N-(4,5-dimetoxi-2-etoxi-karbonil-amino-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 266 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,36 (6H, s), 2,68 (2H, t, J=8 Hz), 3,88  
 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,00 (2H, t, J=8 Hz),  
 6,72 (1H, s), 6,80 (1H, s), 10,50 (1H, br s)

#### 5. lépés

1,3-dihidro-5,6-dimetoxi-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-one hidrokloridot (9/5. képletű vegyület) állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1,3-dihidro-5,6-dimetoxi-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk.

O.p.: 242-248°C

Elemanalízis a C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl·0,3 H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	50,83	6,76	13,68	11,54
talált:	50,66	6,98	13,67	11,51

10. példa

5-fluor-2-nitroanilint (10/1. képletű vegyület) állítunk elő a 8. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 3-fluor-anilint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 156 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 6,20 (2H, br s), 6,32-6,55 (2H, m),  
8,08-8,25 (1H, m)

2. lépés

N-(5-fluor-2-nitrofenil)-N',N'-dimetiletilén-diamint (10/2. képletű vegyület) állítunk elő a 9. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 5-fluor-2-nitroanilint használunk.

Tömegspektrum: (m/z): 228 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,31 (6H, s), 2,63 (2H, t, J=6 Hz),  
3,20-3,39 (2H, m), 6,24-6,60 (2H, m),  
8,02-8,30 (1H, m), 8,50 (1H, br s)

3. lépés

A reakciót a 30. reakcióvázlaton mutatjuk be.

0,55 g N-(5-fluor-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin 20 ml metanollal készített oldatához 0,2 ml tömény sósavat és 0,06 g platina-oxidot adunk. A reakcióelegyet hidrogén atmoszférában atmoszférikus nyomáson 30 percig keverjük, majd leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A mara-

dékhoz 25 ml kloroformot adunk, majd 0,97 g trietil-amint és 0,60 g klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk hozzá. Az elegyet két órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 n vizes nátrium-hidroxid oldat és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 30:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,34 g N-(2-etoxi-karbonil-amino-5-fluor-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 342 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1,01-1,40 (6H, m), 2,27 (6H, s), 2,10-2,57  
(2H, m), 2,90-3,30 (1H, m), 3,90-4,60 (5H, m),  
6,74-7,12 (2H, m), 7,85-8,05 (1H, m),  
10,59 (1H, br s)

#### 4. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-fluor-2H-benzimidazol-2-ont (10/4. képletű vegyület) állítunk elő. Kiindulási vegyületként N-(2-etoxi-karbonil-amino-5-fluorfenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint használunk.

Tömegspektrum: (m/z): 224 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,36 (6H, s), 2,66 (2H, t, J=7 Hz), 3,98  
(2H, t, J=7 Hz), 6,72-6,84 (2H, m),  
6,92-6,98 (1H, m), 9,42 (1H, br s)

### 5. lépés

1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-fluor-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (10/5. képletű vegyület) állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-fluor-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 232-240°C

Elemanalízis a  $C_{11}H_{15}N_3OFCl \cdot 0,25 H_2O$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	F(%)	Cl(%)
számított:	50,01	5,91	15,90	7,19	13,42
talált:	50,04	5,82	15,85	6,91	13,23

### 11. példa

#### 1. lépés

N-(5-klór-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint (11/1. képletű vegyület) állítunk elő a 9. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 5-klór-2-nitroanilint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 244 ( $M^+$ )

$\delta$ : 2,30 (6H, s), 2,63 (2H, t, J=6 Hz),  
 3,22-3,40 (2H, m), 6,59 (1H, dd, J=2 and 9 Hz),  
 6,82 (1H, d, J=2 Hz), 8,11 (1H, d, J=9 Hz),  
 8,38 (1H, br s)

#### 2. lépés

A reakciót a 31. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,02 g N-(5-klór-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin 10 ml etil-acetáttal készített oldatához Raney-nikkelt

adunk és a reakcióelegyet hidrogén atmoszférában atmoszférikus nyomáson 5 °C-on 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 15 ml diklór-metánban feloldjuk és keverés közben 5 °C-on hozzácsepegtetünk 1,28 g trietil-amint és 1,14 g klórhangyasav-etil-észtert. A reakcióelegyet tovább keverjük szobahőmérsékleten még egy órán keresztül, majd 10 ml vízzel higitjuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Ezután az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 50:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 1,05 g N-(5-klór-2-etoxikarbonilaminofenil)-N-etoxikarbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 358 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1.00-1.40 (6H, m), 2,26 (6H, s), 2,12-2,70  
 (2H, m), 2,88-3,24 (1H, m), 3,80-4,60 (5H, m), 7,03  
 (1H, d, J=2 Hz), 7,22 (1H, dd, J=2 and 9 Hz), 7,94  
 (1H, d, J=9 Hz), 10,71 (1H, br s)

### 3. lépés

6-klór-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont (11/3. képletű vegyület) állítunk elő az 1. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N-(5-klór-

2-etoxikarbonil-amino-etil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-  
etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 240 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,34 (6H, s), 2,66 (2H, t, J=7 Hz), 3,96  
(2H, t, J=7 Hz), 6,92-7,04 (3H, m), 10,31 (1H, br s)

#### 4. lépés

6-Klór-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (11/4. képletű vegyület) állítunk a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 6-klór-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 257-260°C

Elemanalízis a C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OCl<sub>2</sub> összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	47,84	5,47	15,22	25,68
talált:	47,58	5,49	15,11	25,52

#### 12. példa

##### 1. lépés

A reakciót a 32. reakcióvázlaton mutatjuk be.

10,23 g 2-bróm-nitrobenol 100 ml 1-propanollal készített oldatához 13,41 g N,N-dimietil-tilén-diamint adunk és az elegyet 3 napig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószer ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloro-

form/metanol 50:1 térfogatarányú elegyét alkalmazzunk. 9,72 g N-(2-nitro-fenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 210 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,31 (6H, s), 2,50-2,75 (2H, m), 3,25-3,45  
(2H, m), 6,53-6,88 (2H, m), 7,33-7,53 (1H, m), 8,71  
(1H, dd, J=1.5 and 8,5 Hz), 8,30 (1H, br s)

## 2. lépés

A reakciót a 33. reakcióvázlaton mutatjuk be.

9,70 g N-(2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin 50 ml metanollal készített oldatához 8 ml tömény sósavat és 0,97 g 10 %-os csontszénre vitt palládiumot adunk, majd az elegyet hidrogén atmoszférában atmoszférikus nyomáson 3,5 órán keresztül keverjük. A katalizátort ezután leszűrjük és a szűrletet vákuumban ledesztilláljuk. 11,70 g N-(2-aminofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin-dihidrokloridot kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 180 (MH<sup>+</sup>-2 HCl) NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ: 2,80 (6H, s), 3,10-3,70 (4H, m), 6,65-7,40  
(4H, m), 9,30-11.00 (3H, m)

## 3. lépés

A reakciót a 34. reakcióvázlaton mutatjuk be.

120 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatban feloldunk 11,70 g N-(2-amino-fenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamin-dihidrokloridot és



a felszabaduló amint 100 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd térfogatának felére besűrítjük. A kapott oldathoz 10,13 g klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk, majd hozzáadunk 4,50 g trietil-amint. A reakcióelegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal és után telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metannol 50:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 14,59 g N-(2-etoxi-karbonil-amino-fenil)-N-etoxi-karbonil-N',N1'-dimetil-etilén-diamint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 324 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 0,90-1,45 (6H, m), 2,00-3,25 (2H, m), 2,27  
(6H, s), 3,75-4,70 (6H, m), 6,90-7,45 (3H, m),  
7,90-8,05 (1H, m), 10,60 (1H, br s)

#### 4. lépés

A reakciót a 35. reakcióvázlaton mutatjuk be.

100 ml etanolban feloldunk 0,70 g fémnátriumot és az oldathoz hozzáadjuk 4,88 g N-(2-etoxikarbonil-aminofenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamin 20 ml etanollal készített oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékhoz kloroformot adunk és az oldhatatlan részeket

leszűrjük. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 10:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 2,69 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 205 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,32 (6H, s), 2,64 (2H, t, J=7 Hz), 4,00  
 (2H, t, J=7 Hz), 6,94-7,12 (4H, m),  
 9,96 (1H, br s)

#### 5. lépés

A reakciót a 36. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,32 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on 40 ml dietil-éterrel készített oldatához 4 n dioxánnal készített sósavoldatot csepegtetünk keverés közben. A kiváló kristályokat leszivatással összegyűjtjük és szárítjuk. 930 mg 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot kapunk. O.p.: 206-215°C

Elemanalízis a C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OCl összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	54,66	6,67	17,38	14,67
talált:	54,46	6,64	17,34	14,90

#### 13. példa

##### 1. lépés

1,3-Dihidro-1-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2H-benzimidazol-2-ont (13/1. képletű vegyület) állítunk elő a 12. példa 3. és

4. lépése szerint.

Tömegspektrum: (m/z): 232 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1,70-2,14 (4H, m), 2,50-3,00 (6H, m), 4,06  
(2H, t, J=7 Hz), 6,85-7,15 (4H, m), 9,97 (1H, br s)

2. lépés

1,3-Dihidro-1-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (13/2. képletű vegyület) állítunk elő a 12. példa 5. lépésében leírtak szerint.

O.p.: 188-191°C

Elemanalízis a C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OCl·0,7 H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	55,69	6,97	14,99	12,65
talált:	55,70	7,05	14,66	12,51

Tömegspektrum: (m/z): 232 (MH<sup>+</sup>-HCl)

#### 14. példa

1. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-morfolinoetil)-2H-benzimidazol-2-ont (14/1. képletű vegyület) állítunk elő a 12. példa 3. és 4. lépésében leírtak szerint.

Tömegspektrum: (m/z): 248 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,44-2,80 (6H, m), 3,52-3,76 (4H, m),  
4,00 (2H, t, J=7 Hz), 6,90-7,12 (4H, m),  
10,03 (1H, br s)

## 2. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-morfolinoetil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (14/2. képletű vegyület) állítunk elő a 12. példa 5. lépésében leírtak szerint. O.p.: 208-220°C (bomlik)  
 Elemanalízis a  $C_{13}H_{18}N_3O_2Cl \cdot 0.2 H_2O$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	54,34	6,45	14,62	12,34
talált:	54,22	6,57	14,24	12,44

## 15. példa

### 1. lépés

A reakciót a 37. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1-(5-Klór-2-nitrofenil)amino-2-dimetil-amino-propánt állítunk elő a 9. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületekként 5-klór-2-nitroanilint és 2-dimetil-amino-isopropil-klorid-hidrokloridot alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 257 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ):

$\delta$ : 1,10 (3H, d, J=5 Hz), 2,25 (6H, s),  
 2,80-3,30 (3H, m), 6,68 (1H, dd, J=2 and 12 Hz),  
 6,78 (1H, d, J=2 Hz), 8,10 (1H, d, J=12 Hz),  
 8,56 (1H, br s)

### 2. lépés

A reakciót a 38. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1-[N-(5-klór-2-etoxikarbonilaminofenil)-N-etoxi-karbonil)-amino-2-dimetil-amino-propánt állítunk elő a 11. példa

2. lépésében leírtak szerint.

Tömegspektrum: (m/z): 372 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 0,75-0,95 (3H, m), 1,00-1,40 (6H, m), 2,10-2,40  
(6H, m), 2,40-3,35 (2H, m), 3,75-4,65 (5H, m),  
7,00-7,40 (2H, m), 7,92 (1H, d, J=9 Hz),  
10,70-11,00 (1H, m)

3. lépés

A reakciót a 39. reakcióvázlaton mutatjuk be.

6-Klór-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-aminopropil)-2H-benzimidazol-2-ont állítunk elő az 1. példa 4. lépésében leírtak szerint.

Tömegspektrum: (m/z): 254 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1,10 (3H, d, J=7 Hz), 2,36 (6H, s),  
3,08-3,21 (1H, m), 3,85, (2H, ABX, J=8, 16 and 16 Hz),  
6,88-7,10 (3H, m), 9,80 (1H, s)

4. lépés

A reakciót a 40. reakcióvázlaton mutatjuk be.

6-Klór-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-aminopropil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint.

O.p.: 237-244°C

Elemanalízis a C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OCl<sub>2</sub> összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	49,67	5,90	14,48	24,43

talált:            49,45    5,90            14,43            24,46

16. példa

A reakciót a 41. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1. lépés

2-Nitro-5-trifluormetil-anilint állítunk elő a 8. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 3-trifluormetil-anilint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 206 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 6,21 (1H, br s), 6,92 (1H, dd, J=2 and 12 Hz),  
7,09 (1H, br s), 7,50-7,80 (1H, m),  
8,24 (1H, d, J=12 Hz)

2. lépés

A reakciót a 42. reakcióvázlaton mutatjuk be.

N,N-Dimetil-N'-(2-nitro-5-trifluor-metilfenil)-etilén-diamint állítunk elő az 5. példa 1. lépésében leírtak szerint.

Tömegspektrum: (m/z): 278 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,32 (6H, s), 2,65 (2H, t, J=6 Hz),  
3,27-3,46 (2H, m), 6,78-7,09 (2H, m), 8,22-8,50  
(2H, m)

3. lépés

A reakciót a 43. reakcióvázlaton mutatjuk be.

20 ml etil-acetátban feloldunk 0,24 g N,N-dimetil-N'-(2-

nitro-S-trifluor-metil-fenil)etilén-diamint és az oldathoz katalitikus mennyiségű 10 %-os csontszénre vitt palládiumot adunk. A reakcióelegyet hidrogén atmoszférában atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten addig keverjük, amíg a hidrogénfelvétel megszűnik. Ez körülbelül egy óra múlva következik be. Az oldhatatlan részeket ezután leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 2 ml N,N-dimetil-formamidban feloldjuk és az oldathoz hozzáadunk 0,23 g N,N'-diszukcinimidil-karbonátot (DSC). A reakcióelegyet éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 n sósavval hígítjuk és etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist nátrium-hidroxiddal lúgosítjuk és a kapott terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 5:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,11 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-trifluor-metil-2H-benzimidazol-2-ont kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 274 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,35 (6H, s), 2,69 (2H, t, J=9 Hz),  
 4,03 (2H, t, J=9 Hz), 6,97-7,34 (3H, m),  
 9,58 (1H, br s)

4. lépés

A reakciót a 44. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-trifluormetil-2H-

benzimidazol-2-on-hidrokloridot állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint.

O.p.: 229-234 °C

Elemanalízis a  $C_{12}H_{15}N_3OClF_3$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
számított:	46,54	4,88	13,57	11.45	18,40
talált:	46,39	4,91	13,27	11.46	18,11

### 17. példa

#### 1. lépés

A reakciót a 45. reakcióvázlaton mutatjuk be.

N,N-Dimetil-N'-(5-metil-2-nitrofenil)-etilén-diamint állítunk elő az 5. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 2-nitro-5-metil-anilin és 2-klór-etildimetil-amin-hidrokloridot alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 224 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,30 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,50-2,69 (2H, m),  
 3,25-3,44 (2H, m), 6,44 (1H, dd, J=1.5 and 9 Hz),  
 6,60 (1H, d, J=1.5 Hz), 8,06 (1H, d, J=9 Hz),  
 8,33 (1H, br s)

#### 2. lépés

A reakciót 46. reakcióvázlaton mutatjuk be.

N-(2-etoxi-karbonil-amino-5-metilfenil)-N-etoxi-karbonil-N',N'-dimetil-etilén-diamint állítunk elő az 5. példa 2. lépésében leírtak szerint.



Tömegspektrum:: 338 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1.00-1.35 (6H, m), 2,26 (6H, s), 2,29-2,52 (2H, m),  
2,90-3,16 (1H, m), 3,80-4,60 (5H, m),  
6,88 (1H, d, J=1 Hz), 7,08 (1H, dd, J=1 and 8 Hz),  
7,82 (1H, d, J=8 Hz), 10,45 (1H, br s)

### 3. lépés

A reakciót a 47. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-metil-2H-benzimidazol-2-ont állítunk elő az 1. példa 4. lépésében leírtak szerint.

Tömegspektrum:: 220 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,34 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,64 (2H, t, J=7 Hz),  
3,97 (2H, t, J=7 Hz), 6,80-7,00 (3H, m),  
9,56 (1H, br s)

### 4. lépés

A reakciót a 48. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-metil-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint.

O.p.: 238-241°C

Elemanalízis a C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OCl összegképlet alapján:

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
------	------	------	-------

számított:	56,36	7,09	16,43	13,86
talált:	56,23	7,04	16,33	13,75

18. példa

1. lépés

A reakciót a 49. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1-[2-(5-Klór-2-nitrofenil-amino)-etil]-piperidint állítunk elő az 1. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 4-klór-2-fluor-nitrobenzolt és 1-(2-amino-etil)-piperidint alkalmazunk.

O.p.: 105-106°C

Tömegspektrum:: 283, 285 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1.30-1.70 (6H, m), 2,35-2,6 (4H, m),  
 2,65 (2H, t, J=6 Hz), 3,31 (2H, q, J=6 Hz),  
 6,57 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 6,82 (1H, d, J=2 Hz),  
 8,11 (1H, d, J=9 Hz), 8,6 (1H, br)

2. lépés

A reakciót az 50. reakcióvázlaton mutatjuk be.

120 ml etil-acetátban feloldunk 2,73 g 1-[2-(2-nitro-5-klór-fenil-amino)-etil]-piperidin és hozzáadunk 0,5 g Raney nikkelt, amelyet előzetesen etil-acetáttal és 0,5 ml etanollal mostunk. Az elegyet hidrogén atmoszférában atmoszférikus nyomáson keverjük, amíg 650 ml hidrogén felvételét el nem érjük. Az oldhatatlan részeket ezután leszűrjük és az oldószert ezu-

tán vákuumban ledesztilláljuk. 2,43 g 1-[2-(2-amino-5-klór-fenil-amino)-etil]-piperidint kapunk, amely félszilárd anyag.

Tömegspektrum: (m/z): 253, 255 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1.30-1.70 (6H, m), 2,30-2,50 (4H, m),  
 2,59 (2H, t, J=6 Hz), 3,10 (2H, q, J=6 Hz),  
 3,34 (2H, br s), 4,14 (1H, br s), 6,58 (3H, br s)

### 3. lépés

A reakciót az 51. reakcióvázlaton mutatjuk be.

2,41 g 1-[2-(2-amino-5-klór-fenil-amino)-etil]-piperidin 20 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 15 perc alatt hozzáadunk 2,68 g N,N'-diszukcin-imidil-karbonátot. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 150 ml 5 %-os sósavoldattal felhígítjuk. A vizes oldatot etil-acetáttal mossuk, 10 %-os vizes nátrium-hidroxid oldattal lugosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist háromszor vízzel, majd egyszer telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, és így 2,50 g nyers kristályos terméket kapunk. Ezt a terméket 28 ml etil-acetátból átkristályosítjuk és így 2,12 g 6-klór-1,3-dihidro-1-(2-piperidino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont kapunk, szintelen kristályok formájában. O.p.: 156-158 °C.

Elemanalízis a C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OCl összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	60,10	6,48	15,02	12,67

talált:            59,98    6,43        15,00        12,72

#### 4. lépés

A reakciót az 52. reakcióvázlaton mutatjuk be.

6-klór-1,3-dihidro-1-(2-piperidino-etil)-2H-benzimidazol-2-on 30 ml etanollal készített oldatához 330  $\mu$ l tömény sósavat adunk és az elegyet 4 órán keresztül állni hagyjuk. A kiváló kristályokat leszűrjük és vákuumban 60 °C-on szárítjuk. 1,05 g 6-klór-1,3-dihidro-1-(2-piperidino-etil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot kapunk.

O.p.: 278-282°C

Elemanalízis a  $C_{14}H_{19}N_3OCl_2$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	53,17	6,06	13,29	22,42
talált:	52,92	6,23	13,19	22,23

#### 19. példa

##### 1. lépés

A reakciót az 53. reakcióvázlaton mutatjuk.

1-[2-(5-klór-2-nitrofenil-amino)-etil]-pirrolidint állítunk elő a 18. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 4-klór-2-fluor-nitrobenzolt 1-(2-amino-etil)-pirrolidint alkalmazunk.

O.p.: 77-77,5°C

Tömegspektrum: (m/z): 269, 271 ( $M^+$ )

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1.70-1.90 (4H, m), 2,45-2,70 (4H, m),  
 2,82 (2H, t, J=6 Hz), 3,36 (2H, q, J=6 Hz),  
 6,58 (1H, dd, J=2 and 9 Hz), 6,83 (1H, d, J=2 Hz),  
 8,11 (1H, d, J=9 Hz), 8,43 (1H, br s)

### 2. lépés

A reakciót az 54. reakcióvázlaton szemléltetjük.

1-[2-(2-amino-5-klór-fenil-amino)-etil]-pirrolidint állítunk elő a 18. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1-[2-(5-klór-2-nitrofenil-amino)-etil]-pirrolidint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 239, 241 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 1.60-2,00 (4H, m), 2,40-2,60 (4H, m), 2,60-2,80  
 (2H, m), 3,05-3,25 (2H, m), 3,35 (2H, br s), 4,05  
 (1H, br), 6,60 (3H, br s)

### 3. lépés

A reakciót az 55. reakcióvázlaton mutatjuk be.

6-Klór-1,3-dihidro-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2H-benzimidazol-2-ont állítunk elő a 18. példa 3. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1-[2-(2-amino-5-klórfenil-amino)-etil]-pirrolidint alkalmazunk. O.p.: 146-148°C

Elemanalízis a C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OCl összegképlet alapján:

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
------	------	------	-------

számított:	58,76	6,07	15,81	13,34
talált:	58,87	6,09	15,90	13,44

#### 4. lépés

A reakciót az 56. reakcióvázlaton mutatjuk be.

6-Klór-1,3-dihidro-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot állítunk elő a 18. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 6-klór-1,3-dihidro-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 261-265°C

Elemanalízis a  $C_9H_{17}N_3OCl_2$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	51,67	5,67	13,90	23,46
talált:	51,62	5,66	13,92	23,42

#### 20. példa

##### 1. lépés

A reakciót az 57. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1-[2-(5-Klór-2-nitrofenil-amino)-etil]-morfolint állítunk elő az 1. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 4-klór-2-fluor-nitrobenzolt és 1-(2-amino-etil)-morfolint alkalmazunk.

O.p.: 125,5-126°C

Tömegspektrum: (m/z): 285, 287 (M\*)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 2,45-2,55 (4H, m), 2,75-2,90 (2H, m),  
 3,24-3,40 (2H, m), 3,70-3,80 (4H, m),  
 6,59 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 6,81 (1H, d, J=2 Hz),  
 8,12 (1H, d, J=9 Hz), 8,56 (1H, br s)

## 2. lépés

A reakciót az 58. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1-[2-(2-Amino-5-klór-fenil-amino)-etil]-morfolint állítunk elő a 18. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1-[2-(5-klór-2-nitrofenil-amino)-etil]-morfolint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 255, 257 (M\*)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 2,40-2,55 (4H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 3,05-3,20  
 (2H, m), 3,25 (2H, br s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,10  
 (1H, br s), 6,59 (3H, br s)

## 3. lépés

A reakciót az 59. reakcióvázlaton mutatjuk be.

6-Klór-1,3-dihidro-1-(2-morfolino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont állítunk elő a 18. példa 3. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1-[2-(2-Amino-5-klór-fenil-amino)-etil]-morfolint alkalmazunk.

O.p.: 159-161°C

Elemanalízis a C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl összegképlet alapján:

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
------	------	------	-------

számított:	55,42	5,72	14,91	12,59
talált:	55,34	5,63	14,86	12,71

#### 4. lépés

A reakciót a 60. reakcióvázlaton mutatjuk be.

6-Klór-1,3-dihidro-1-(2-morfolinoetil)-2H-benzimidazol-2-on hidrokloridot állítunk elő a 18. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 6-klór-1,3-dihidro-1-(2-morfolino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk.

O.p.: 252-256°C

Elemanalízis a  $C_{13}H_{17}N_3O_2Cl_2$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	49,07	5,38	13,21	22,28
talált:	49,18	5,39	13,13	22,24

#### 21. példa

##### 1. lépés

A reakciót a 61. reakcióvázlaton mutatjuk be.

7,26 g 4-amino-benzonitrilhez 20 ml ecetsav-anhidridet adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. A reakcióelegyet ezután vízzel felhígítjuk és a kiváló kristályokat szűréssel elválasztjuk, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 9,40 g 4-acetamido-benzonitrilt kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 160 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ):



$\delta$ : 1,89 (2H, br s), 2,22 (3H, s), 7,40-7,70 (4H,m)

## 2. lépés

A reakciót a 62. reakcióvázlaton mutatjuk be.

9,40 g 4-acetamido-benzonitril 80 ml tömény kénsavval készített oldatához kis részletekben kálium-nitrátot adunk 10 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten. A reakcióelegyet 5-10 °C közötti hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd jeges vízre öntjük és a kiváló kristályokat leszűrjük. A kristályokhoz 100 ml 4 n sósavoldatot adunk és az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kristályokat szűréssel nyerjük ki, vízzel mosuk és vákuumban szárítjuk. 7,22 g 4-amino-3-nitro-benzonitrilt kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 163 ( $M^+$ )

NMR (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 7,00-7,14 (1H, m), 7,60-8,10 (3H, m),  
8,40-8,60 (1H, m)

## 3. lépés

N-(4-Ciano-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint (21/3. képletű vegyület) állítunk elő a 9. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 4-amino-3-nitrobenzonitrilt alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 235 ( $MH^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ):

$\delta$ : 2,31 (6H, s), 2,65 (2H, t, J=6 Hz),

3,28-3,46 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=9 Hz),  
 7,60 (1H, dd, J=1, 9 Hz), 8,51 (1H, d, J=1 Hz),  
 8,78 (1H, br s)

4. lépés

5-Ciano-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont állítunk elő (21/4. képletű vegyület) a 16. példa 3. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N-(4-ciano-2-nitrofenil)-N',N'-dimetil-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 231 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2,37 (6H, s), 2,72 (2H, d, J=7 Hz),  
 4,04 (2H, t, J=7 Hz), 7,01-7,45 (3H, m),  
 10,65 (1H, br s)

5. lépés

5-Ciano-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on hidrokloridot állítunk elő (21/5. képletű vegyület) az 1. példa 6. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 5-ciano-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk.

O.p.: 246-249°C

Elemanalízis a C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OCl.1,8 H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	48,18	18,73	11,85
talált:	48,03	18,61	12,18

22. példa

1. lépés

Metil 4-acetamido-benzoátot (22/1. képletű vegyület) állítunk elő a 21. példa 1. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként metil 4-amino-benzoátot alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 193 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,21 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,41 (1H, br s),  
7,58 (2H, d, J=9 Hz), 8,01 (2H, d, J=9 Hz)

2. lépés

Metil-4-amino-2-nitro-benzoátot (22/2. képletű vegyület) állítunk elő a 21. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként metil 4-acetamido-benzoátot alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 196 (M<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ: 3,82 (3H, s), 7,06 (1H, d, J=9 Hz),  
7,80-7,98 (3H, m), 8,55 (1H, d, J=2 Hz)

3. lépés

N,N-Dimetil-N'-(4-metoxikarbonil-2-nitrofenil)-etiléndiamint (22/3. képletű vegyület) állítunk elő a 9. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként metil 4-amino-2-nitrobenzoátot alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 268 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,34 (6H, s), 2,67 (2H, t, J=6 Hz),  
3,37-3,73 (2H, m), 3,91 (3H, s),  
6,90 (1H, d, J=9 Hz), 8,06 (1H, dd, J=2 and 9 Hz),



1. lépés

A reakciót a 63. reakcióvázlaton mutatjuk be.

0,37 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-metoxi-karbonil-2H-benzimidazol-2-ont 15 ml of tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadunk 0,10 g litium-aluminium-hidridet. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 3,0 g nátrium-szulfát-hidrát hozzáadásával befagyasztjuk. A szilárd anyagot leszűrjük és az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol/ammónium-hidroxid 40:10:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,20 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-hidroxi-metil-2H-benzimidazol-2-ont kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 235 (M<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2,23 (6H, s), 2,55 (2H, t, J=7 Hz),  
 3,87 (2H, t, J=7 Hz), 4,51 (2H, d, J=6 Hz),  
 4,95 (1H, t, J=6 Hz), 6,90-7,10 (3H, m),  
 10,65 (1H, s)

2. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-hidroxi-metil-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (23/2. képletű vegyület) állítunk elő az 1. példa 6. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-hidroxi-metil-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 222-225°C  
 Elemanalízis a C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl.0,15 H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:



	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	52,52	6,72	15,31	12,92
talált:	52,58	6,56	15,23	13,03

#### 24. példa

##### 1. lépés

A reakciót a 64. reakcióvázlaton mutatjuk be.

2,03 g 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont 15 ml 0 °C-ra hűtött kénsavval készített oldatához kis adagokban hozzáadunk 1,10 g kálium-nitrátot. A reakcióelegyet 15 °C-on két órán keresztül keverjük, majd jeges vízre öntjük és nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. Az elegyet ezután etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol/ammónium-hidroxid 100:10:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 1,76 g terméket kapunk, amely 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-nitro-2H-benzimidazol-2-on és 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-nitro-2H-benzimidazol-2-on 1:1 tömegarányú keveréke.

Tömegspektrum: (m/z): 251 (MH<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ: 2,17, 2,18 (6H, s), 2,47-2,61 (2H, m)  
3,89-4,06 (2H, m), 7,10-7,41 (1H, m),  
7,75-8,07 (2H, m), 11.51 (1H, br s)

2. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-nitro-2H-benzimidazol-2-on hidroklorid és 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-nitro-2H-benzimidazol-2-on-hidroklorid 1:1 tömegarányú keverékét állítjuk elő (24/2. képletű vegyületek) az 1. példa 6. lépésében leírtak szerint.

Kiindulási vegyületeként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-5-nitro-2H-benzimidazol-2-ont és 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-nitro-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk.

Elemanalízis a  $C_{11}H_{15}N_4O_3Cl \cdot 0,7 H_2O$  összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	44,14	5,52	18,72	11,84
talált:	44,19	5,12	18,65	12,09

A keverék tömegaránya igazoltan 1:1, mivel az NMR ( $CDCl_3$ ) spektrumban a 6-nitro-benzimidazonhoz tartozó 4-helyzetű hidrogénre jellemző  $\delta=7,20$  (d,  $J=8,8$  Hz), valamint az 5-nitro-benzimidazon 7-es helyzetű hidrogénjéhez tartozó  $\delta=7,53$  (d,  $J=8,8$  Hz) integrálása esetén pontosan 1:1 arányt kapunk.

25. példa

1. lépés

N,N-Dimetil-N'-[5-(1-imidazolil-2-nitro-fenil)-etilén]-diamint állítunk elő (25/1. képletű vegyület) a 9. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületeként 5-(1-imidazolil)-2-nitroanilint alkalmazunk.

Tömegspektrum (m/z) : 275 (+) NMR ( $CDCl_3$ ):

$\delta$ : 2,33 (6H, s), 2,66 (2H, t, J=6 Hz),  
 3,28-3,50 (2H, m), 6,61-6,80 (2H, m),  
 7,24-7,35 (2H, m), 7,94 (1H, s),  
 8,31 (1H, d, J=9 Hz), 8,55 (1H, br s)

### 2. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-(1-imidazolil)-2H-benzimidazol-2-ont (25/2. képletű vegyület) állítunk elő a 16. példa 3. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N,N-dimetil-N'-[5-(1-imidazolil-2-nitrofenil)etilén]-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 271 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 2,35 (6H, s), 2,69 (2H, t, J=7 Hz),  
 4,03 (2H, t, J=7 Hz), 7,08-7,26 (5H, m),  
 7,82 (1H, m), 10,06 (1H, br s)

### 3. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-(1-imidazolil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot (25/3. képletű vegyület) állítunk elő a 2. példa 4. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-(1-imidazolil)-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 220-226°C

Elemanalízis a C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	46,42	5,84	19,33	19,57
talált:	46,35	5,80	19,41	19,86



26. példa

1. lépés

A reakciót a 65. reakcióvázlaton mutatjuk be.

2,20 g 4-amino-3-nitrobenzofenon 25 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten 0,40 g 60 %-os ásványi olajjal készített nátrium-hidrid diszperziót adunk, majd a reakcióelegyet éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez ezután telített, vizes ammónium-klorid oldatot adunk, majd etil-acetáttal higitjuk és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, majd a kapott nyers terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként hexán/etil-acetát 3:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 1,95 g 4-(4-metoxi-benzil-amino)-3-nitrobenzo-fenont kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 362 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 3,81 (3H, s), 4,55 (2H, d, J=5,5 Hz),  
 6,91 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,95 (1H, d, J=9,0 Hz),  
 7,28 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,5-7,8 (5H, m),  
 8,00 (1H, ddd, J=9,0, 1.8 and 0,3 Hz),  
 8,69 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,8 (1H, br s)

2. lépés

3-Amino-4-(4-metoxi-benzil-amino)-benzofenont (26/2. képletű vegyület) állítunk elő a 18. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 4-(4-metoxibenzil-

amino)-3-nitrobenzo-fenont alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 332 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 3,3 (2H, br s), 3,78 (3H, s),  
 4,30 (2H, d, J=3,9 Hz), 4,5 (1H, br s),  
 6,58 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,3 Hz),  
 7,2-7,5 (5H, m), 7,70 (2H, d, J=7,3 Hz)

### 3. lépés

5-Benzoil-1,3-dihidro-1-(4-metoxibenzil)-2H-benzimidazol-2-ont (26/3. képletű vegyület) állítunk elő a 18. példa 3. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 3-amino-4-(4-metoxi-benzil-amino)-benzofenont alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 358 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 3,79 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,86 (2H, d, J=8 Hz),  
 6,94 (1H, d, J=8 Hz), 7,31 (2H, d, J=8 Hz),  
 7,4-7,8 (7H, m), 10,3 (1H, br s)

### 4. lépés

A reakciót a 66. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1,09 g 5-benzoil-1-(4-metoxi-benzil)-2H-benzimidazol-2-on 10 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,27 g ásványi olajjal készített 60 %-os nátrium-hidrid diszperziót. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 0,48 g klór-etil-dimetil-amin-hidroklori-

dot és az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd 3 órán keresztül 55 °C-on keverjük, végül vízzel higitjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist 10 tömeg%-os hidrogén-klorid oldattal extraháljuk. A vizes fázist 20 tömeg%-os nátrium-hidroxiddal lugosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist ezután vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroform/metanol 15:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 1,14 g 5-benzoil-1,3-dihidro-3-(2-dimetil-amino-etil)-1-(4-metoxi-benzil)-2H-benzimidazol-2-ont kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 429 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,31 (6H, s), 2,68 (2H, t, J=6,8 Hz),  
 3,77 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=6,8 Hz),  
 5,04 (2H, s), 6,85 (2H, d, J=8,9 Hz),  
 6,91 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,9 Hz),  
 7,4-7,8 (7H, m)

5. lépés

A reakciót a 67. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1.11 g 5-benzoil-1,3-dihidro-3-(2-dimetil-amino-etil)-1-(4-metoxi-benzil)-2H-benzimidazol-2-on 20 ml acetonitrillel és 7 ml vízzel készített oldatához hozzáadunk 6,43 g cérium-ammónium-nitrátot. A reakcióelegyet 60 °C-on 4 órán keresztül keverjük, vízzel higitjuk és etil-acetáttal mossuk. Ezután az

elegyet 10 tömeg%-os nátrium-hidroxiddal pH=9 eléréséig lugo-  
sítjuk, majd a lugos anyagot kloroformmal extraháljuk, majd  
vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezü-  
tán vákuumban ledesztilláljuk és a nyers terméket kromatográ-  
fiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloro-  
form/metanol 10:1 térfogatarányú keverékét használjuk. Így  
40 mg 6-benzoil-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benz-  
imidazol-2-ont kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 309 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2,36 (6H, s), 2,74 (2H, t, J=7 Hz),  
4,05 (2H, t, J=7 Hz), 6,98 (1H, t, J=10 Hz),  
7,4-7,6 (5H, m), 7,76 (2H, m), 11.0 (1H, br s)

#### 6. lépés

6-Benzoil-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benz-  
imidazol-2-on hidrokloridot állítunk elő (26/6. képletű vegyü-  
let) az 1. példa 6. lépésében leírtak szerint. Kiindulási ve-  
gyületként 6-benzoil-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-  
benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 264-269°C

Elemanalízis a C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl.0,8H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)
számított:	60,01	6,04	11.66
talált:	59,84	5,70	12,09

#### 27. példa

##### 1. lépés

A reakciót a 68. reakcióvázlaton mutatjuk be.

1.09 g 5-klór-2-nitroanilin, 10 g fenol és 2,08 g vízmentes nátrium-karbonát elegyét 150 °C-on 4 napig melegítjük. A reakcióelegyet 1 n nátrium-hidroxid oldattal hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist 1 n nátrium-hidroxiddal, majd vízzel, végül telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként kloroformot használunk. 0,70 g of 2-nitro-5-fenoxianilint kapunk.

Tömegspektrum: (m/z): 230 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 5,70-6,40 (4H, m), 7,02-7,51 (5H, m),  
8,11 (1H, d, J=10 Hz)

## 2. lépés

N,N-Dimetil-N'-(2-nitro-5-phenoxifenil)etilén-diamint állítunk elő (27/2. képletű vegyület) a 9. példa 2. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 2-nitro-5-fenoxianilint használunk.

Tömegspektrum: (m/z): 302 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,26 (6H, s), 2,57 (2H, t, J=6 Hz),  
3,10-3,30 (2H, m), 6,15-6,29 (2H, m),  
7,03-7,53 (5H, m), 8,02-8,21 (1H, m),  
8,43 (1H, br s)

3. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-phenoxi-2H-benzimidazol-2-ont állítunk elő (27/3. képletű vegyület) a 16. példa 3. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N,N-dimetil-N'-(2-nitro-5-fenoxi-fenil)-etilén-diamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 298 (MH<sup>+</sup>)

δ: 2,30 (6H, s), 2,63 (2H, t, J=7 Hz),  
 3,94 (2H, t, J=7 Hz), 6,70-6,78 (2H, m),  
 6,92-7,12 (4H, m), 7,24-7,36 (2H, m), 9,46 (1H, s)

4. lépés

1,3-Dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-fenoxi-2H-benzimidazol-2-on hidrokloridot állítunk elő (27/4. képletű vegyület) az 1. példa 6. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-6-fenoxi-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk. O.p.: 185-191°C

Elemanalízis a C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl·0,6 H<sub>2</sub>O összegképlet alapján:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
számított:	59,25	6,20	12,19	10,29
talált:	59,20	6,04	12,07	10,54

28. példa

1. lépés

A reakciót a 69. reakcióvázlaton mutatjuk be.

0,70 g N,N-dimetil-N'-(4-ciano-2-nitrofenil)-etilén-diamin 5 ml diklór-metánnal készített elegyéhez hozzáadunk 3,0 ml 20 tömeg%-os nátrium-hidroxidot, 3,0 ml 30 tömeg%-os hidrogén-peroxidot és 0,25 g tetran-N-butyl-ammónium-hidrogén-szulfátot. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 1 órán keresztül, majd a diklór-metános fázist elválasztjuk, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után 0,30 g N,N-dimetil-N'-(4-karbamoil-2-nitrofenil)-etiléndiamint kapunk.

Tömegspektrum (m/z): 253(MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ: 2,34 (6H, s), 2,66 (2H, t, J=6 Hz),  
 3,36-3,45 (2H, m), 5,40-5,80 (2H, m),  
 6,90 (1H, d, J=10 Hz),  
 8,00 (1H, dd, J=2 and 10 Hz), 8,60 (1H, d, J=2 Hz),  
 8,70 (1H, br s)

## 2. lépés

5-karbamoil-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont állítunk elő (28/2. képletű vegyület) a 16. példa 3. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként N,N-dimetil-N'-(4-karbamoil-2-nitrofenil)-etiléndiamint alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 249 (MH<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2,20 (6H, s), 2,52 (1H, t, J=7 Hz),



3,88 (2H, t, J=7 Hz), 7,12 (1H, d, J=9 Hz),  
7,04-7,20 (1H, m), 7,50-7,70 (2H, m),  
7,84 (1H, br s), 11.02 (1H, br s)

### 3. lépés

5-Karbamoil-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on-hidrokloridot állítunk elő (28/3. képletű vegyület) az 1. példa 6. lépésében leírtak szerint. Kiindulási vegyületként 5-karbamoil-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-ont alkalmazunk.

Tömegspektrum: (m/z): 249 (NH<sup>+</sup>-HCl)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ: 2,60 (6H, s), 2,80-2,92 (2H, m), 4,12-4,36 (2H, m),  
7,16-7,40 (2H, m), 7,52-7,76 (2H, m),  
7,92 (1H, br s), 10,40 (1H, br s), 11.26 (1H, s)

A következőkben a készítmény előállítására mutatunk be példákat.

### 1. készítmény előállítási példa (inhalálószer)

Por alakú inhalálószeret állítunk elő a következő összetétellel:

A 12. példa 5. lépése szerint

előállított vegyület 1 mg

laktóz 39 mg

összesen: 40 mg



1 g 12. példa 5. lépésében előállított vegyületből és 30 mg laktózból homogén elegyet készítünk, majd az elegyet aprítjuk, szitánljuk és 3. számú kapszulákba töltjük kapszula-töltő gép segítségével. Így egységnyi kiszerelésű, por alakú inhalálószeret kapunk.

2. készítmény előállítási példa (inhalálószer)

Szuszpenziót készítünk a következő összetétellel:

12. példa 5. lépése szerinti vegyület	0,15 g
Szorbitán-trioleát	0,21 g
Diklór-monofluor-metán	5,16 g
Diklór-tetrafluor-etán	5,16 g
Diklór-difluor-metán	10,32 g
összesen:	21.0 g

150 g 12. példa 5. lépésében előállított vegyületből és 210 g szorbitán-trioleátból homogén elegyet készítünk. A kapott elegyet 0,36 grammos adagokban 20 ml-es alumínium palackokba osztjuk. Minden egyes palackra szelepet teszünk. A palackokat ezután lezárjuk és az egyes palackokba megfelelő mennyiségű hajtógázt töltünk nyomás alatt, és így aeroszolos készítményt kapunk.

3. készítmény előállítási példa (inhalálószer)

Oldatot készítünk a következő összetétellel:

12. példa 5. lépése szerinti vegyület	0,15 g
desztillált víz	4,2 g
benzalkonium-klorid	0,01 g
diklór-monofluor-metán	5,16 g
diklór-tetrafluor-etán	5,16 g
diklór-difluor-metán	10,32 g
összesen:	25,0 g

150 g 12. példa 5. lépése szerint előállított vegyületet egyenletesen elkeverünk 10 g benzalkónium-kloriddal és 4,2 l desztillált vízzel. A kapott elegyet 4,36 grammos adagokban 20 ml-es alumínium palackokba töltjük. Az egyes palackokra szelepet szerelünk, majd azokat lezárjuk és megfelelő mennyiségű hajtógázt töltünk a palackokba nyomás alatt, és így aeroszolos készítményt állítunk elő.

#### 4. készítmény előállítási példa

Tablettát készítünk a következő összetétellel:

12. példa 5. lépése szerinti vegyület	100 mg
Laktóz	56 mg
kukoricakeményítő	37 mg
hidroxil-propil-cellulóz	6 mg
Magnézium-sztearát	1 mg
Összesen:	200 mg



100 g 12. példa 5. lépésében előállított vegyületet egyenletesen elkeverünk 56 g laktózzal és 37 g kukoricakeményítővel, majd hozzáadunk 60 g 10 tömeg%-os hidroxipropilcellulóz oldatot. A kapott elegyet nedves úton granuláljuk. A granulátumokat átszitáljuk, majd szárítjuk. Ezután 1 g magnézium-sztearátot adunk a szárított granulátumokhoz és azzal összekeverjük. A keveréket tablettázzuk, 8 mm-es és 6,4 R-es tablettázó szerszámmal.

#### 5. Készítmény előállítási példa

Kapszulákat állítunk elő a következő összetétellel:

12. példa 5. lépése szerinti vegyület	50 mg
Kristályos cellulóz	40 mg
Kristályos laktóz	109 mg
Magnézium-sztearát	1 mg

Összesen: 200 mg

50 g 12. példa 5. lépése szerint előállított vegyületet, 40 g kristályos cellulózt, 109 g kristályos laktózt és 1 g magnézium-sztearátot egyenletesen elkeverünk és a keveréket 200 mg-os adagokban 3. sz. kapszulákba töltjük kapszulázógéppel.

#### 6. Készítmény előállítási példa

Liofilizált készítményt állítunk elő ampullánként a következő összetétellel:

12. példa 5. lépése szerinti vegyület	25 mg
D-mannit	33 mg
Összesen:	58 mg

800 ml vízben feloldunk először 25 g 12. példa 5. lépése szerint előállított vegyületet, majd 33 g D-mannitot, majd a kapott oldatot vízzel 1 l térfogatra egészítjük ki és az oldatot aseptikusan leszűrjük. Ezután a szűrletet 2 ml-es adagokban fiolákba töltjük és liofilizáljuk. Injektálható adagolási egységeket kapunk így, amelyeket használat előtt kell feloldani.

Találmányunkat ugyan részletesen ismertettük és számos megvalósítási példával illusztráltuk, magától értetődik, hogy a szakember a találmányunkon a találmány szellemében különféle módosításokat hajthat végre, amelyek ugyancsak találmányunk körébe tartoznak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű benzimidazolinon-származékok,  
 ahol  
 $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,  
 halogénatom, rövidszénláncú alkil, halogén-rövidszénláncú  
 alkil-, hidroxil-rövidszénláncú alkil-, hidroxil-rövidszén-  
 láncú alkoxi-, aril-oxi-, acil-, ciano-, karboxil-, rövid-  
 szénláncú alkoxi-karbonil-, nitro-, karbamoilcsoport vagy  
 nitrogéntartalmú 5 vagy 6-tagú heterociklusos csoport,  
 A jelentése etiléncsoport, amely adott esetben legalább egy  
 elágazást tartalmazhat,  
 $R^4$  és  $R^5$  jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkil-  
 csoport vagy  $R^4$  és  $R^5$  együttesen a kapcsolódó nitrogén-  
 atommal együtt pirrolidinil-, piperidino- vagy morfoli-  
 nocsoportot alkot, azzal a feltétellel, hogy amikor az -  
 $N-R^4-R^5$  általános képletű csoport piperidino- vagy di-  
 etil-amino-csoport, akkor az  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  szubsztituens  
 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,  
 valamint ezek gyógyászatiilag alkalmas sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$   
 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy  
 rövidszénláncú alkoxics csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$   
 jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy rövidszén-  
 láncú alkoxics csoport és az  $-N-R^4-R^5-$  általános képletű csoport

jelentése dimetil-amino- vagy pirrolidinilcsoport.

4. 6-Klór-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on vagy hidrokloridja,  
 4,6-dibróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on vagy hidrokloridja,  
 6-bróm-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on vagy hidrokloridja,  
 1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-2H-benzimidazol-2-on vagy hidrokloridja vagy  
 6-klór-1,3-dihidro-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2H-benzimidazol-2-on vagy hidrokloridja.

5. Gyógyszerkészítmények, **azzal jellemezve, hogy** gyógyászatilag hatékony mennyiségű az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű benzimidazolinon-származékot vagy gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmazzák gyógyászatilag alkalmazható vivő- vagy hordozóanyaggal összekeverve.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmények tüdő felület-aktív anyag kiválasztást elősegítő szerkén.

7. Eljárás (I) általános képletű benzimidazolinon-származékok és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkil, halogén-rövidszénláncú alkil-, hidroxil-rövidszénláncú alkil-, hidroxil-rövidszénláncú alkoxi-, aril-oxi-, acil-, ciano-, karboxil-, rövid-

szénláncú alkoxi-karbonil-, nitro-, karbamoilcsoport vagy nitrogéntartalmú 5 vagy 6-tagú heterociklusos csoport,  
 A jelentése etiléncsoport, amely adott esetben legalább egy elágazást tartalmazhat,

$R^4$  és  $R^5$  jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoport vagy  $R^4$  és  $R^5$  együttesen a kapcsolódó nitrogén-atommal együtt pirrolidinil-, piperidino- vagy morfolinocsoportot alkot, azzal a feltétellel, hogy amikor az - $N-R^4-R^5$  általános képletű csoport piperidino- vagy di-etil-amino-csoport, akkor az  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  szubsztituens közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű fenilén-diamin-származékot, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a tárgyi körben megadott, karbonilezőszerrel reagáltatunk bázis jelenlétében vagy anélkül, vagy

b) egy (V) általános képletű N-rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített fenilén-diamin-származékot, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a tárgyi kör szerinti, és  $R^6$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, gyűrűzárási reakcióba viszünk, vagy

c) egy (VII) általános képletű halogenidet vagy szulfonátot, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és A jelentése a tárgyi kör szerinti és X jelentése halogénatom vagy szerves szulfonsavcsoport, egy (VIII) általános képletű aminnal reagáltatunk, ahol  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy

d) egy (IX) általános képletű 1-(2-propenil)-szubsztituált benzimidazolinon-származékot, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a

tárgyi kör szerinti, egy (X) általános képletű amino-alkil-halogenidsóval reagáltatunk, ahol  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a tárgyi kör szerinti és Y jelentése halogénatom, vagy

e) egy (XI) általános képletű aminocsoportján védett benzimidazolinon-2-on-származékot, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a tárgyi kör szerinti és  $R^{13}$  jelentése amino-védőcsoport, egy (XII) általános képletű halogennel vagy szulfonáttal vagy annak sójával reagáltatjuk - a (XII) képletben X, A,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  közül legalább az egyik szubsztituens jelentése halogénatom, egy (VI) általános képletű benzimidazolinon-származékot, ahol A,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a tárgyi kör szerinti,  $R^7$ ,  $R^8$  és  $R^9$  közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom és a másik kettő jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, halogén-rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxycsoport, ariloxycsoport, acilcsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, nitrocsoport, karbamoilcsoport vagy nitrogéntartalmú, 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, egy halogénezőszerral reagáltatjuk, vagy

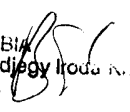
g) olyan (I) általános képletű előállítására, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  közül legalább az egyik szubsztituens jelentése karbamoilcsoport, egy (IA) általános képletű rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált benzimidazol-2-on-származékot, ahol  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a tárgyi kör szerinti és  $R^{14}$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, ammóniával



reagáltatjuk, vagy egy (IC) általános képletű cianocsoporttal szubsztituált benzimidazol-2-on-származékot, ahol  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a tárgyi kör szerinti, hidrolizálunk, vagy

h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  közül legalább az egyik szubsztituens jelentése nitrocsoport, egy (ID) általános képletű vegyület, ahol  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és A jelentése a tárgyi kör szerinti, nitráló-szerrel reagáltatunk, vagy i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  közül legalább az egyik szubsztituens jelentése hidroximetil-csoport, egy (IA) általános képletű rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált benzimidazol-2-on-származékot, ahol  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  és A jelentése a tárgyi kör szerinti, redukálunk.

A meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
12. 

34 kiny. anyag



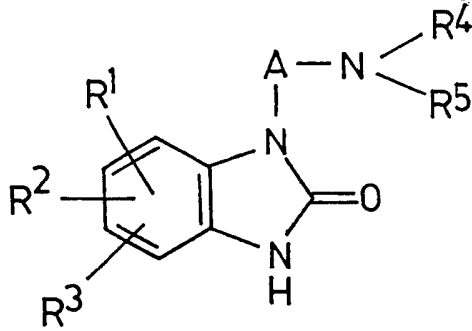
4226/91

Közzétételi példány

57735-34/1.

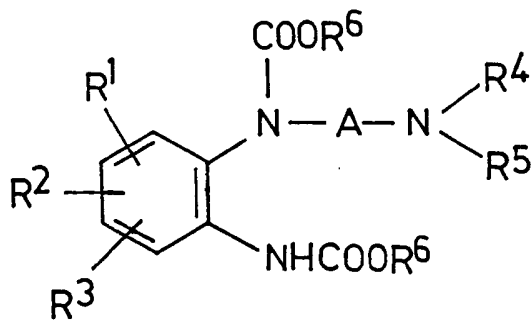
57735--

34/1.

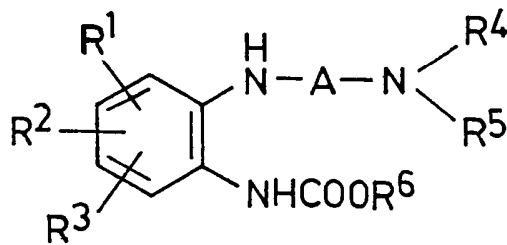


KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

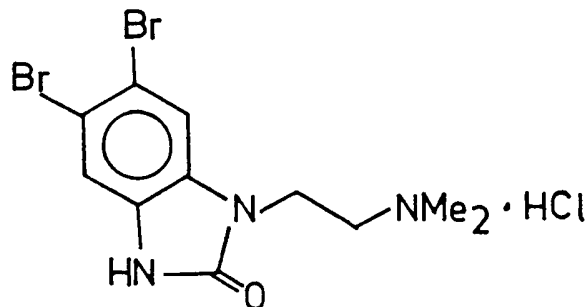
(I)



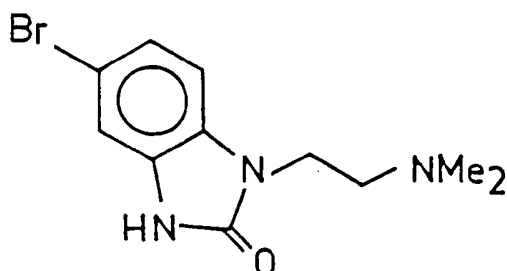
(III)



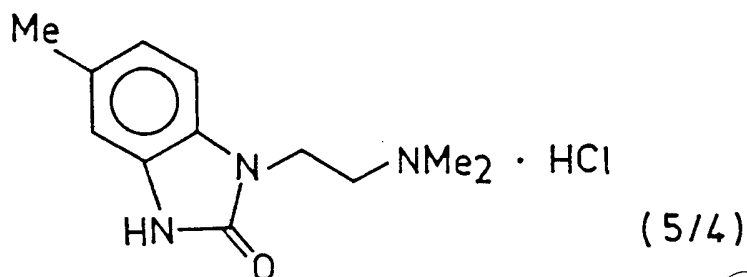
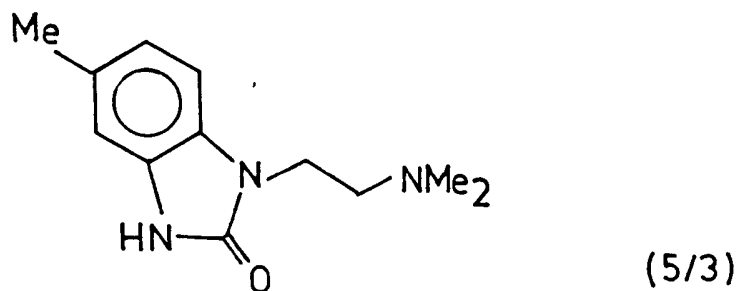
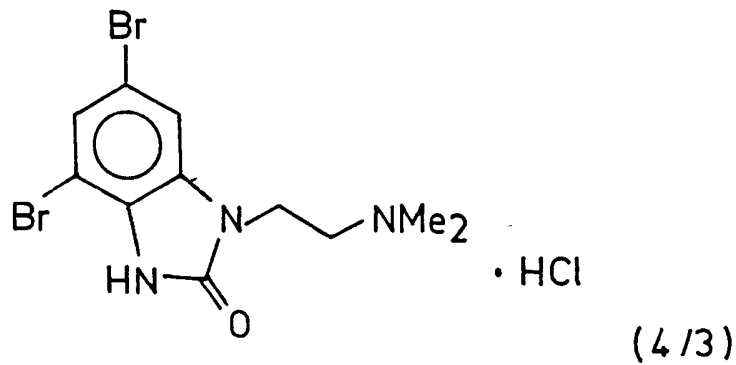
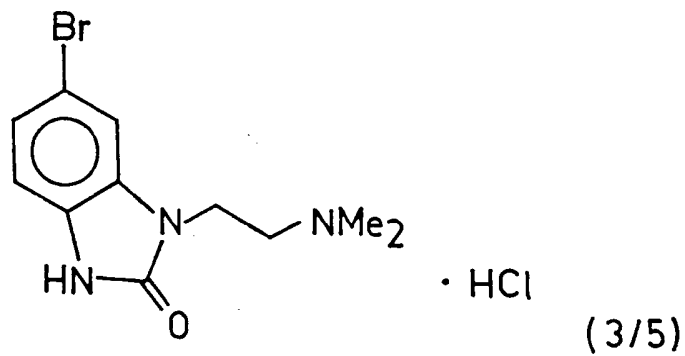
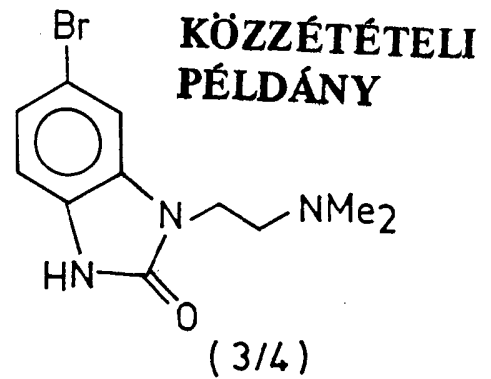
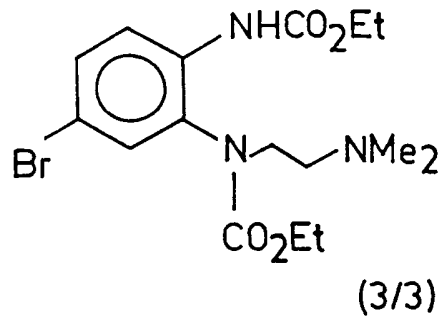
(IV)



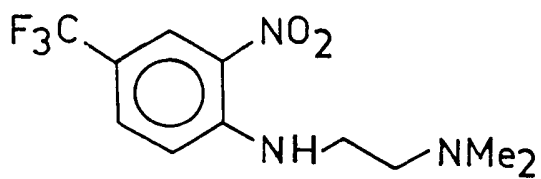
(1/7)



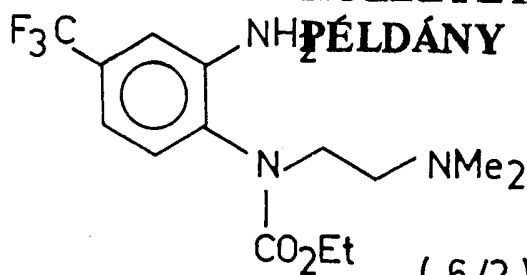
(2/3)



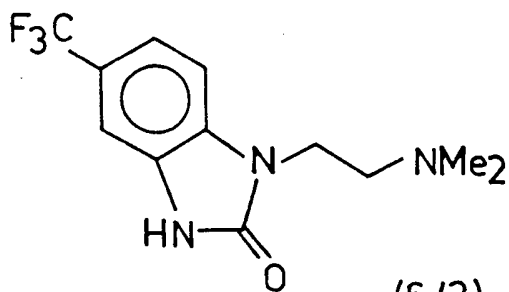
**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**



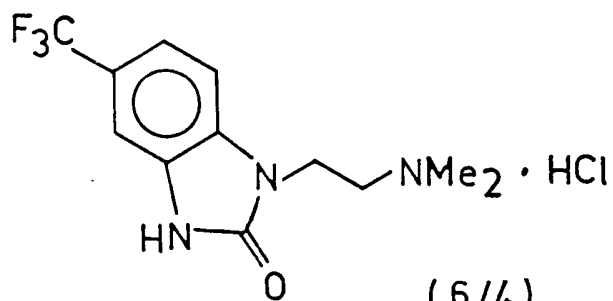
(6/1)



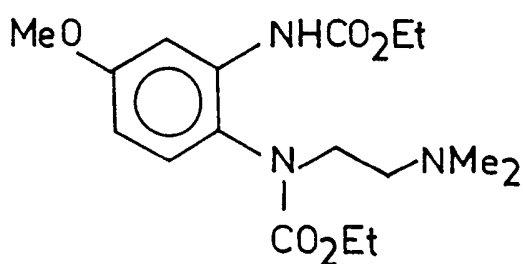
(6/2)



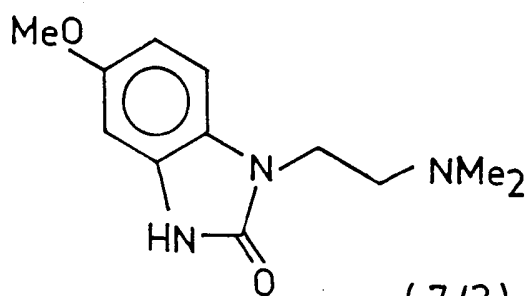
(6/3)



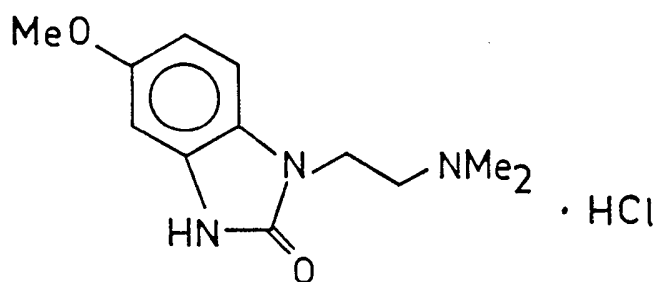
(6/4)



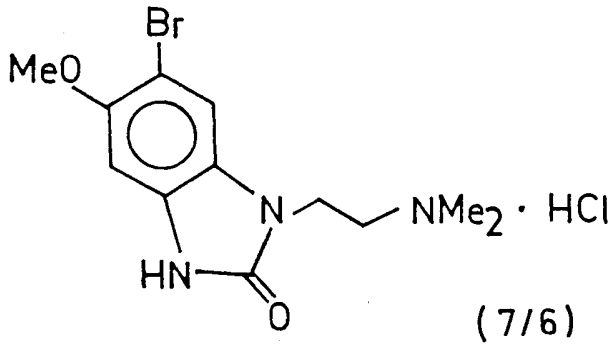
(7/2)



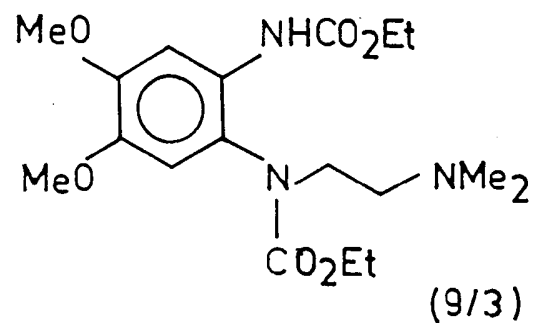
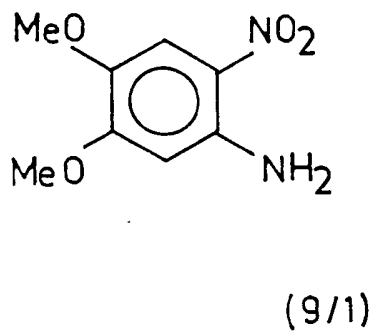
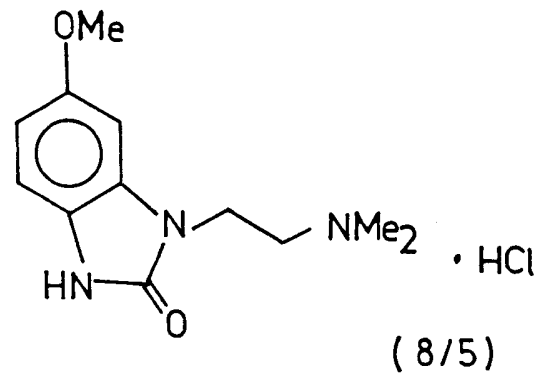
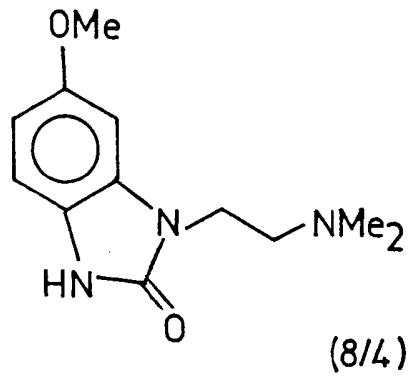
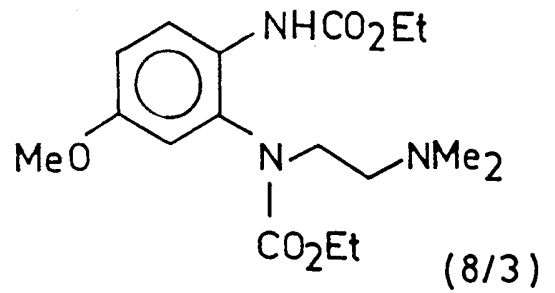
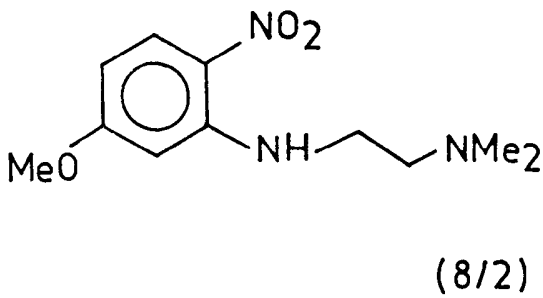
(7/3)

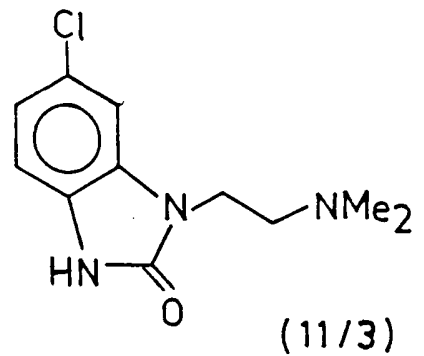
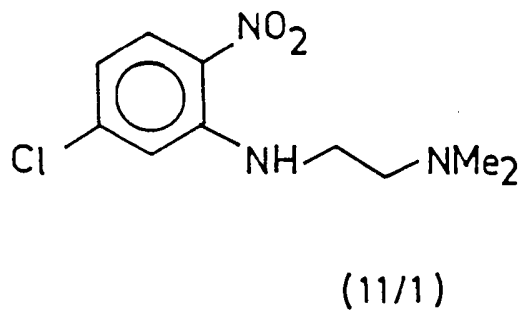
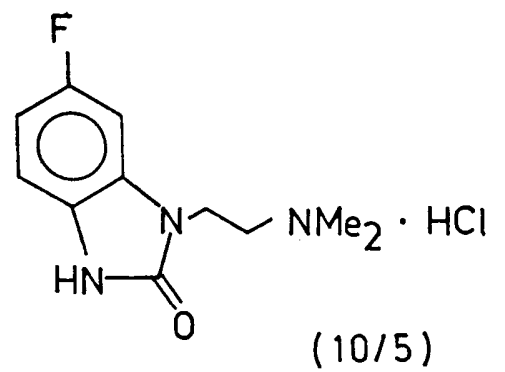
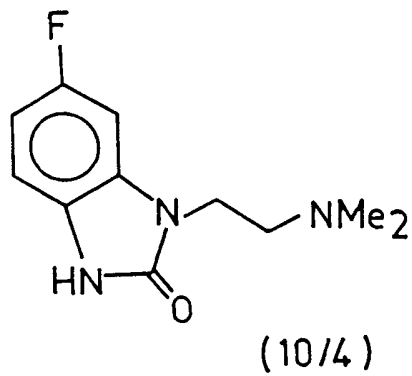
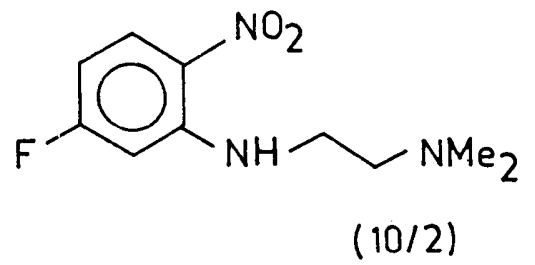
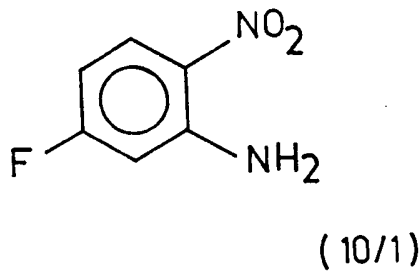
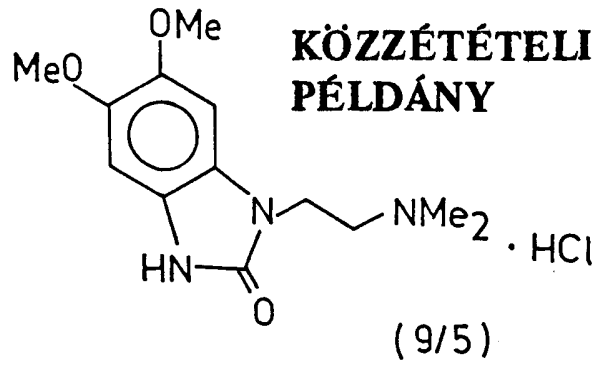
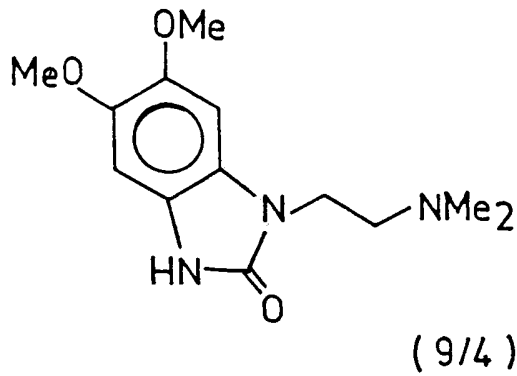


(7/4)

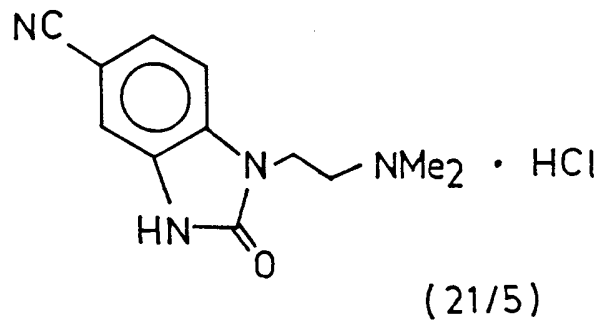
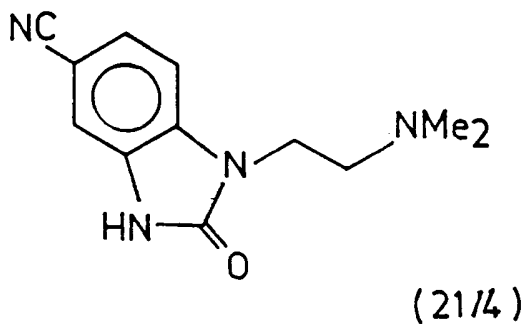
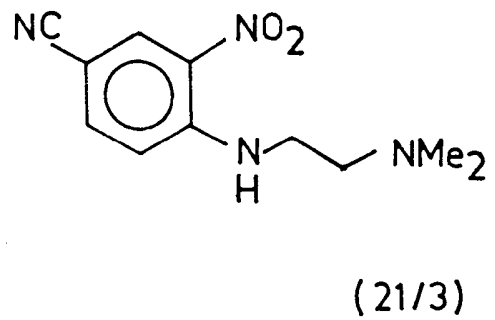
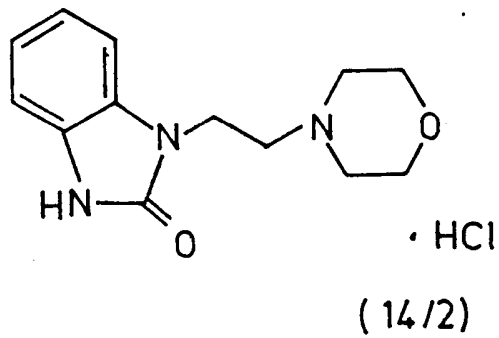
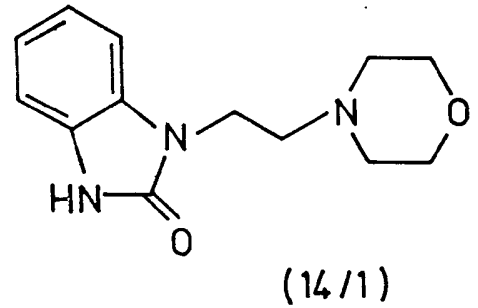
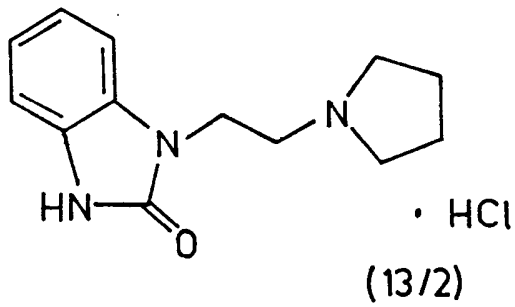
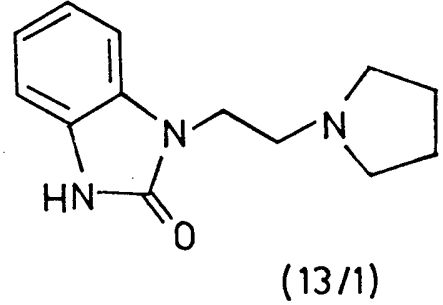
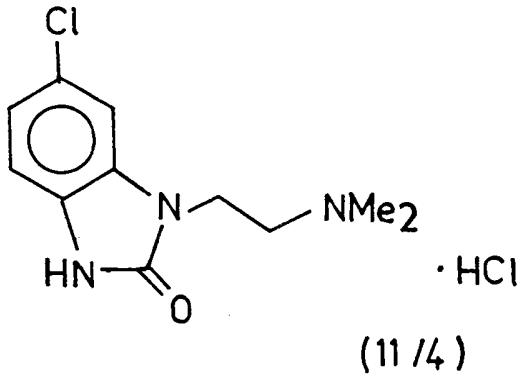


**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

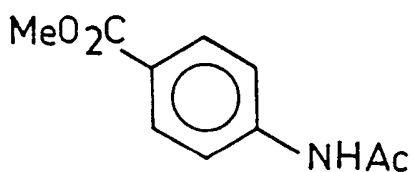




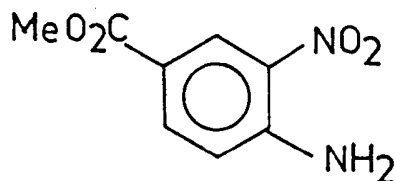
**KÖZZÉTÉTEL  
PÉLDÁNY**



**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**



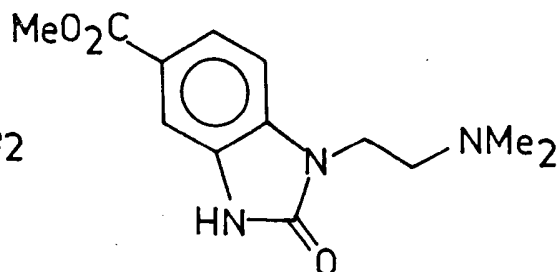
(22/1)



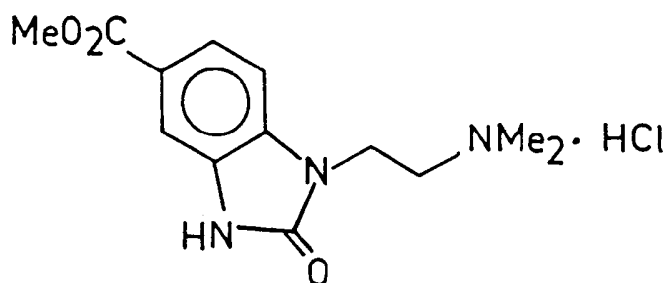
(22/2)



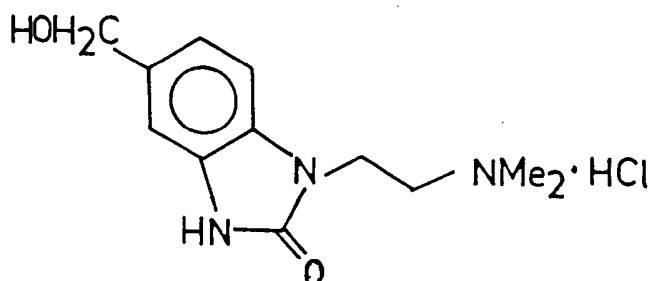
(22/3)



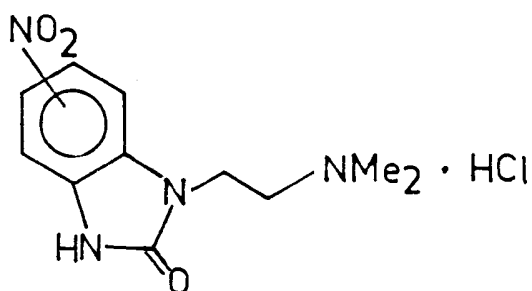
(22/4)



(22/5)

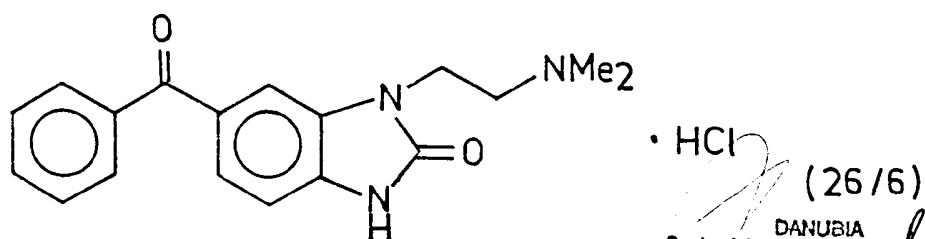
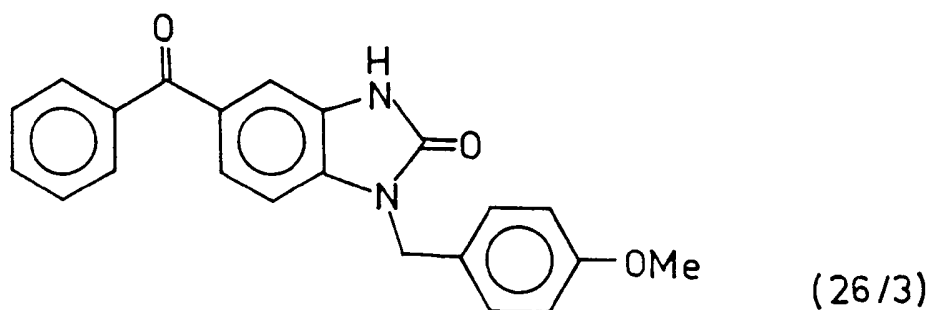
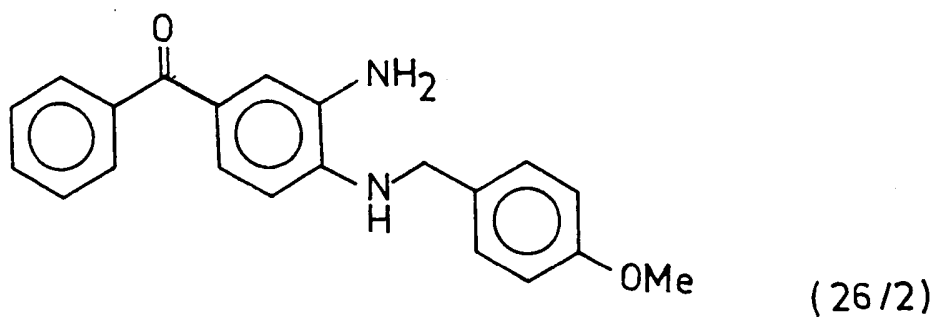
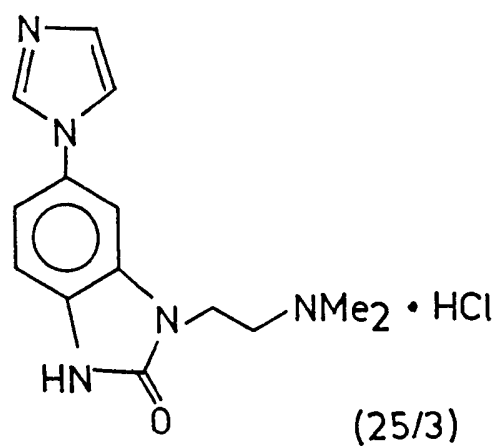
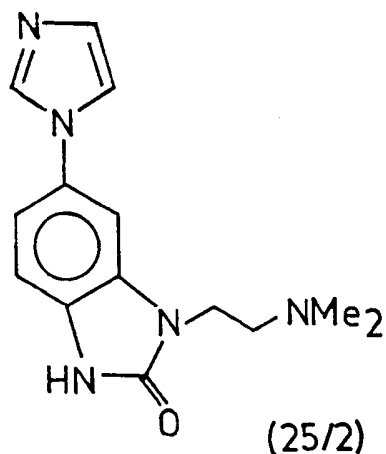
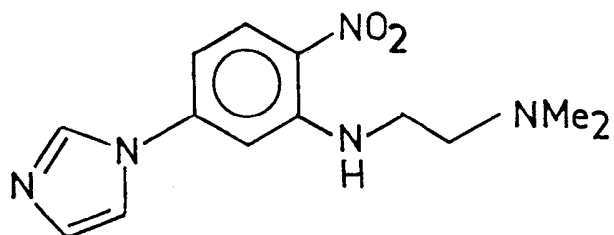


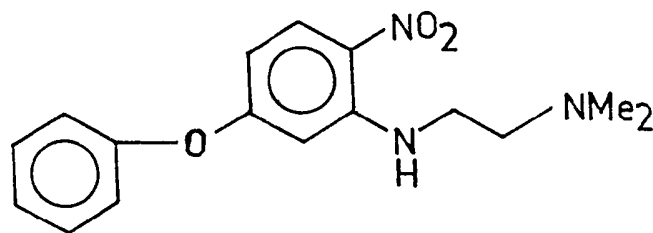
(23/2)



(24/2)

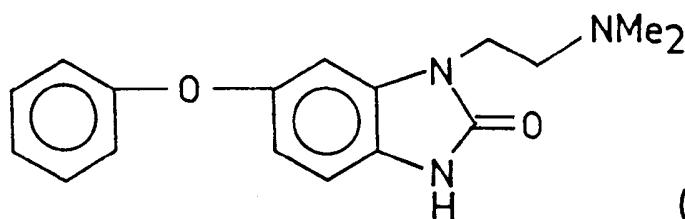


KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

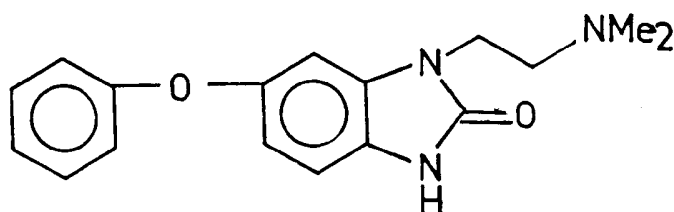


**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

(27/2)

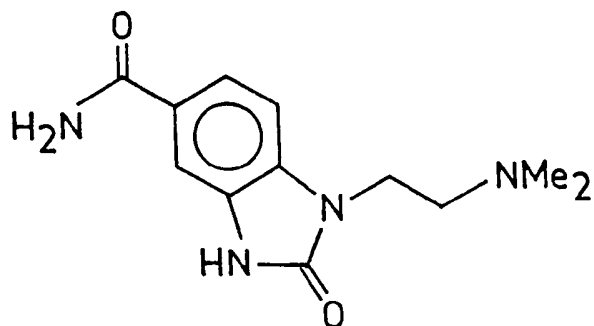


(27/3)

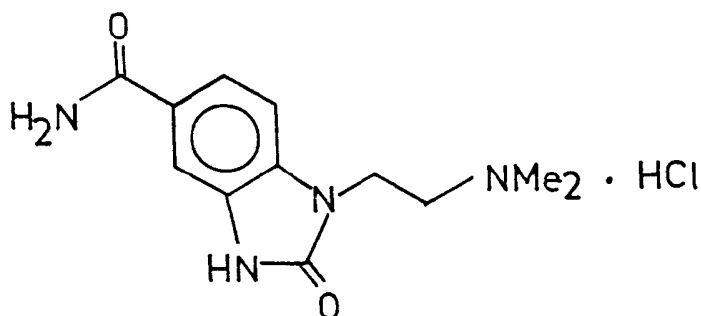


· HCl

(27/4)



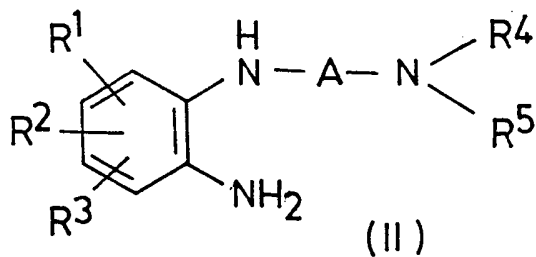
(28/2)



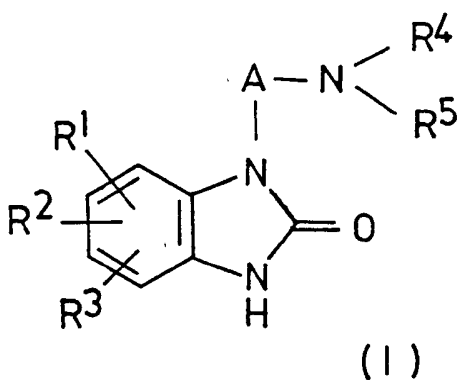
· HCl

(28/3)

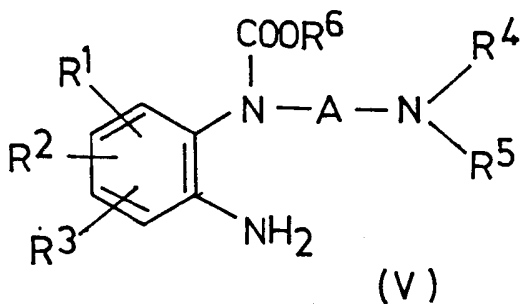
1. reakcióvázlat



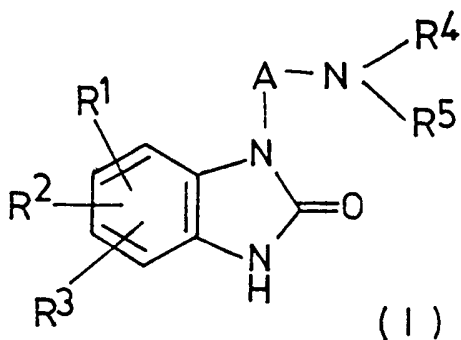
karbonilező szer  $\rightarrow$



2. reakcióvázlat

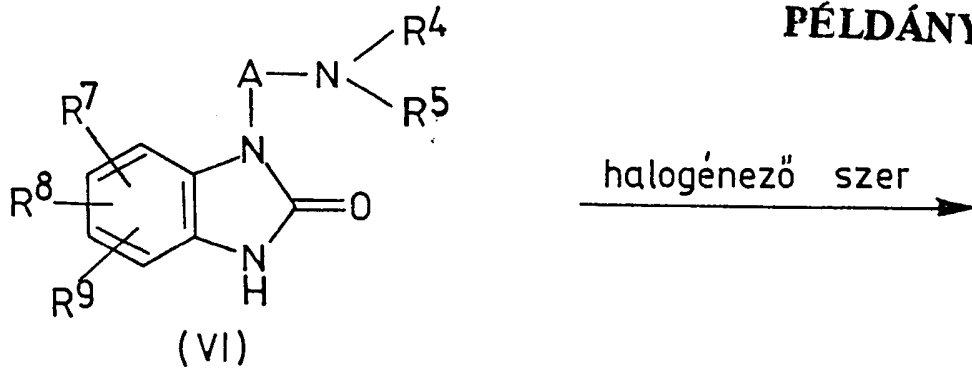


gyűrűzárás  $\rightarrow$

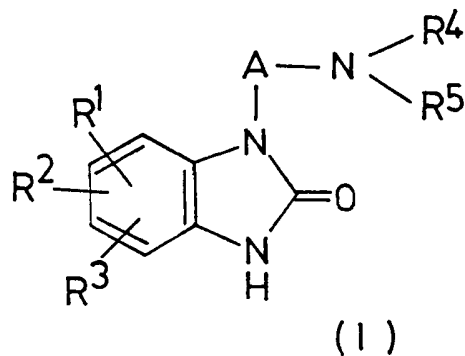
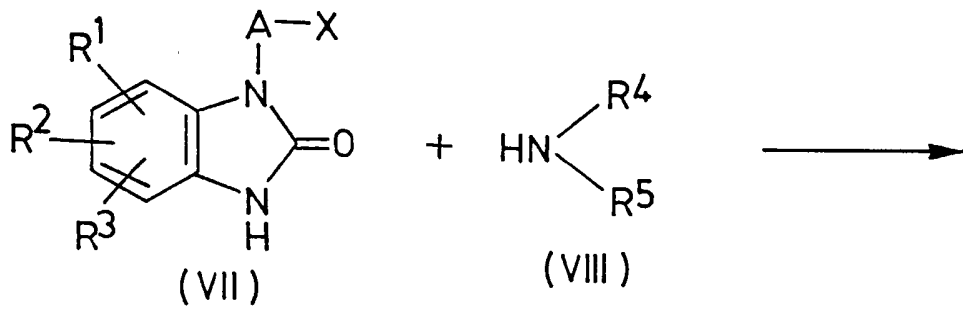


3. reakcióvázlat

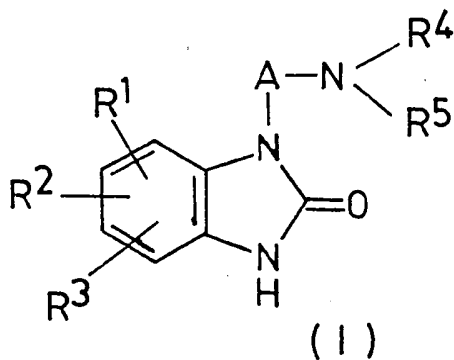
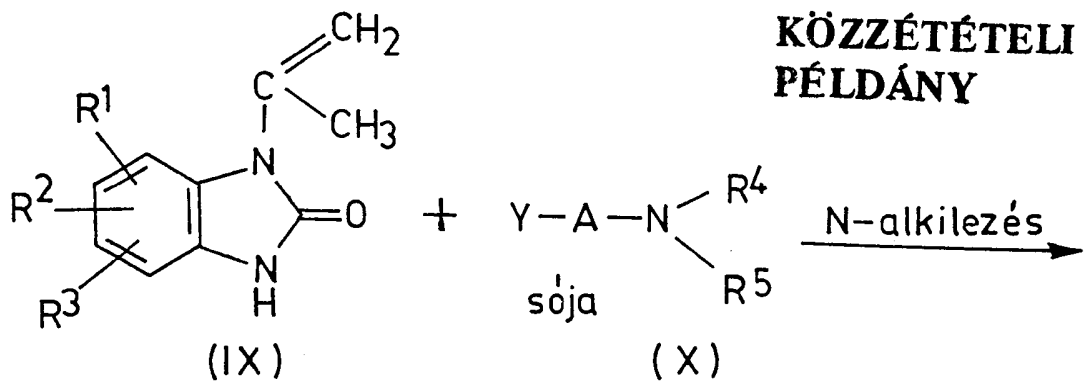
**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**



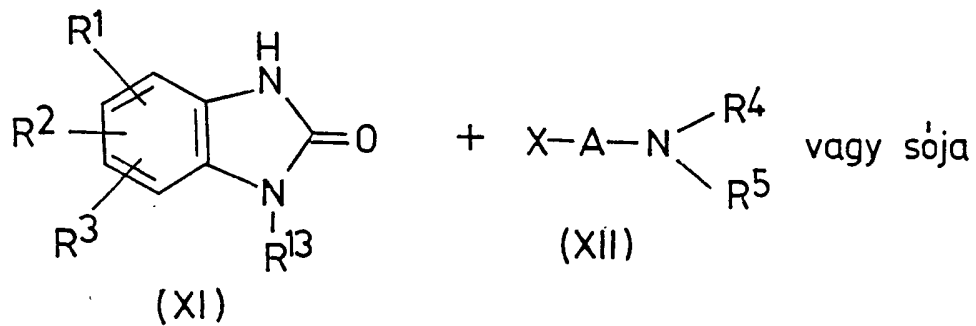
4. reakcióvázlat



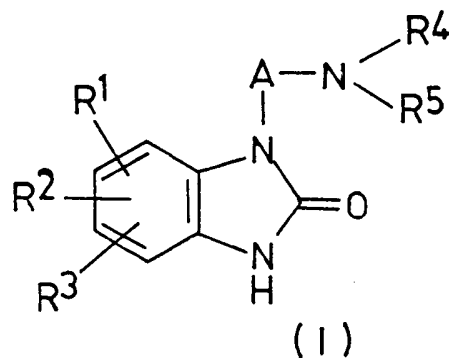
## 5. reakcióvázlat



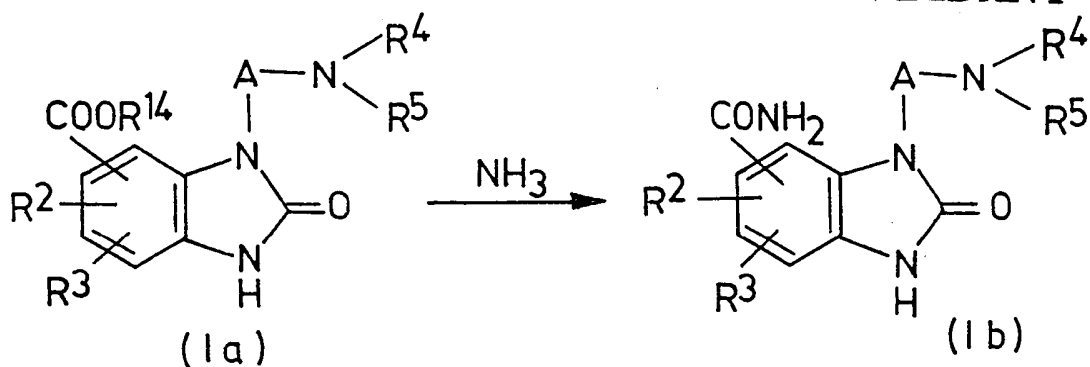
## 6. reakcióvázlat



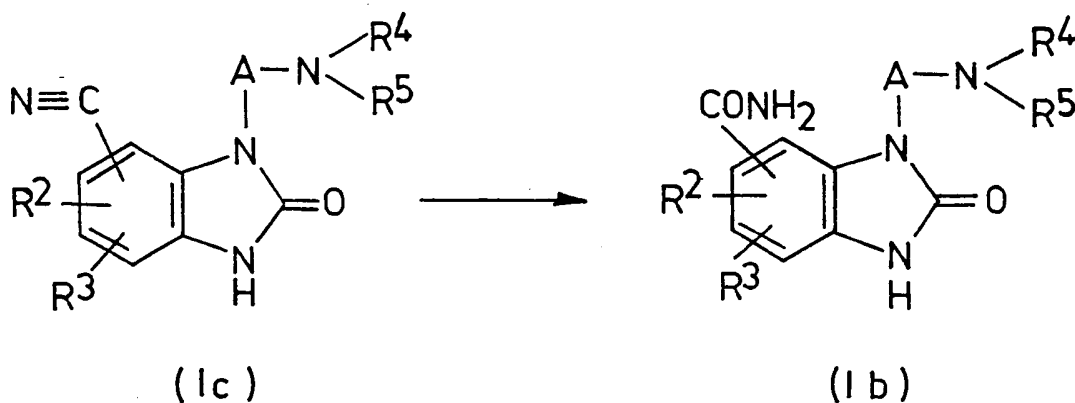
1) N-alkilezés  
2) a védőcsoport eltávolítása



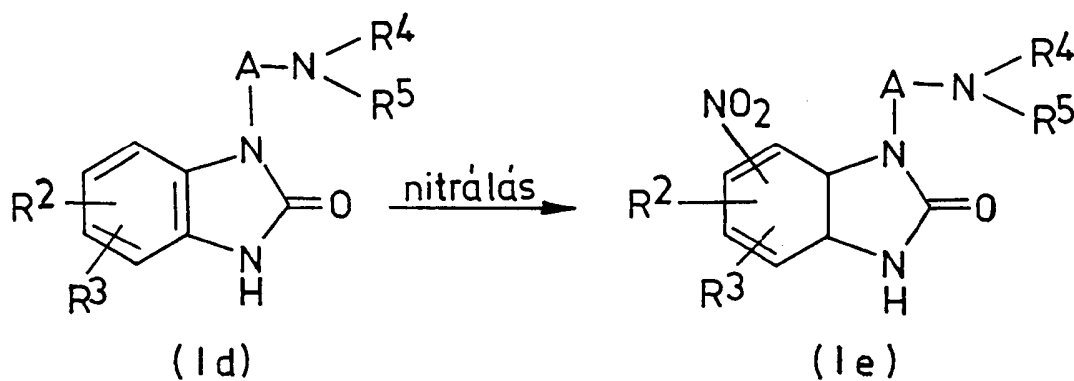
## 7. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

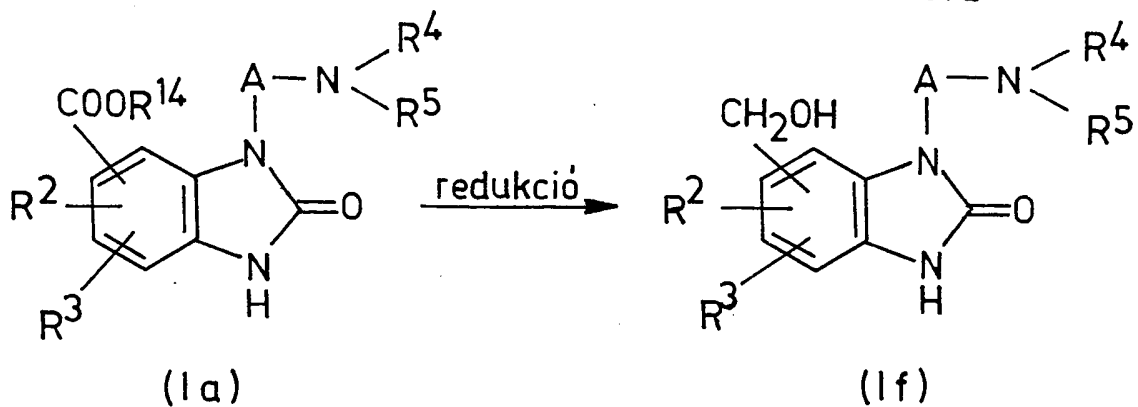
## 8. reakcióvázlat



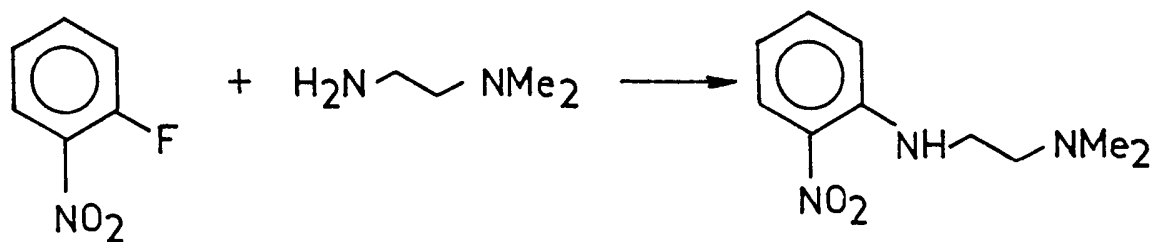
## 9. reakcióvázlat



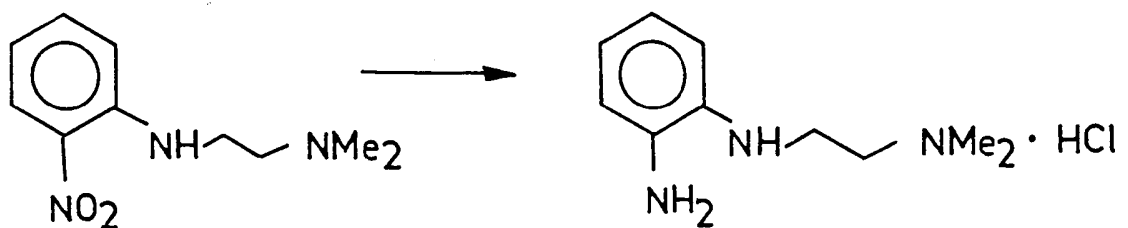
## 10. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

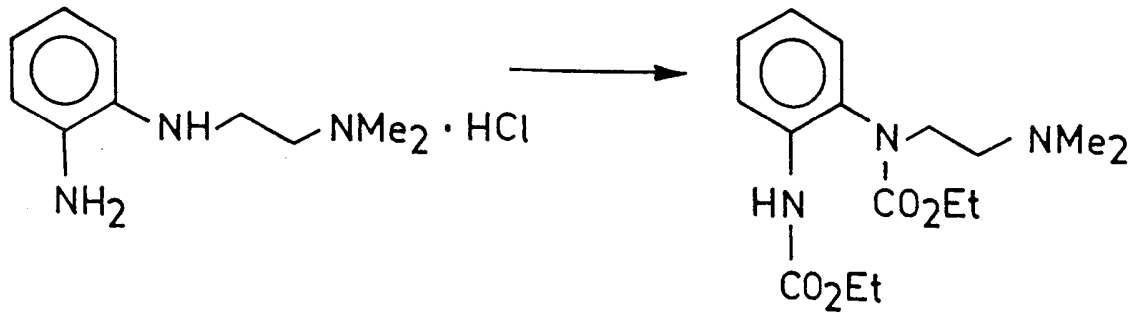
## 11. reakcióvázlat



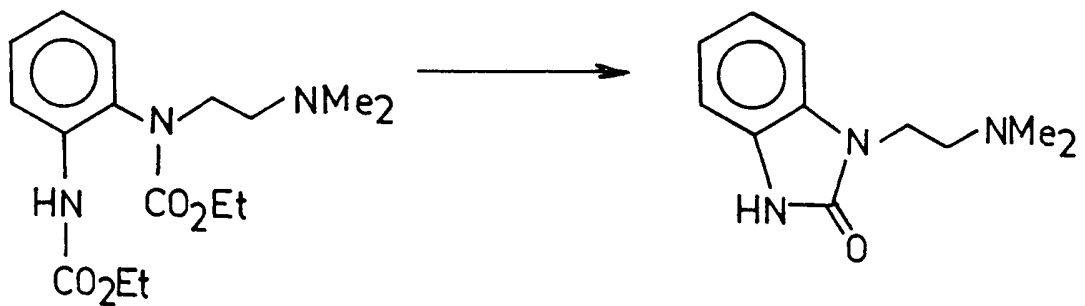
## 12. reakcióvázlat



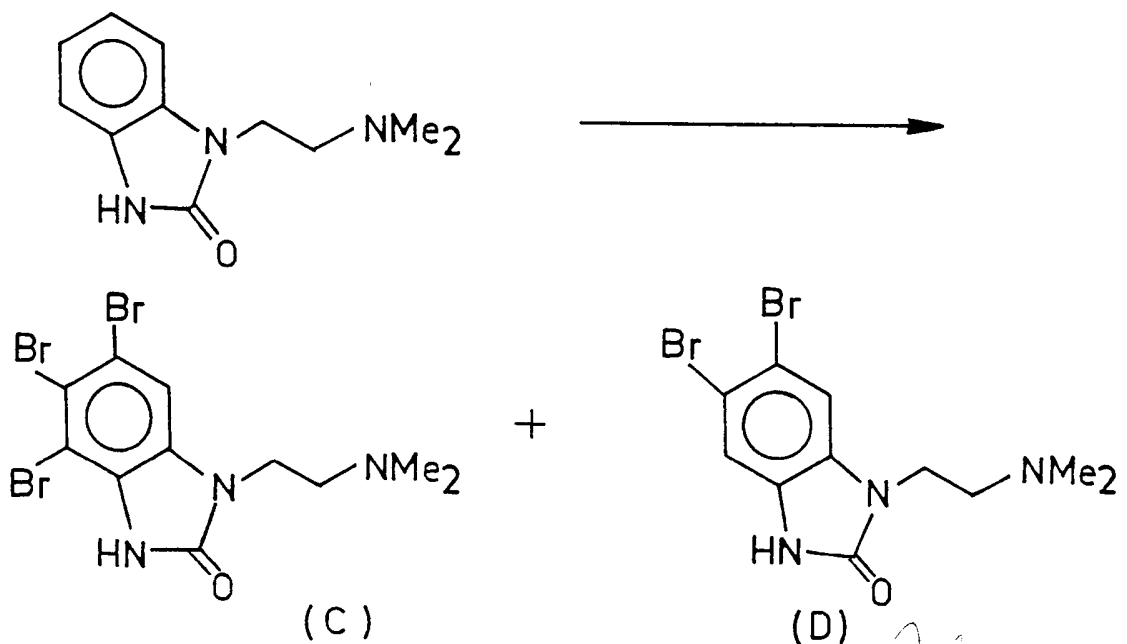
13. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

14. reakcióvázlat

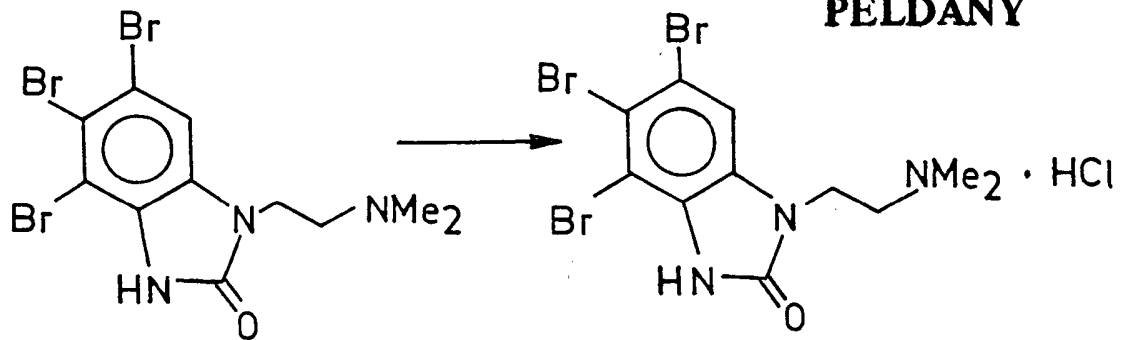


15. reakcióvázlat

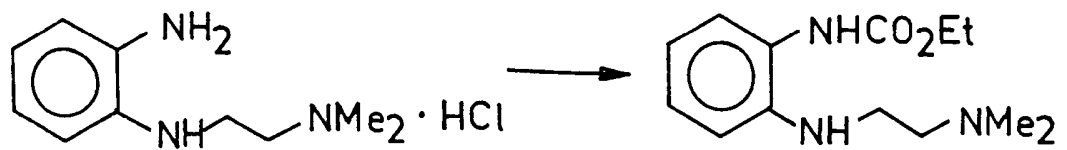




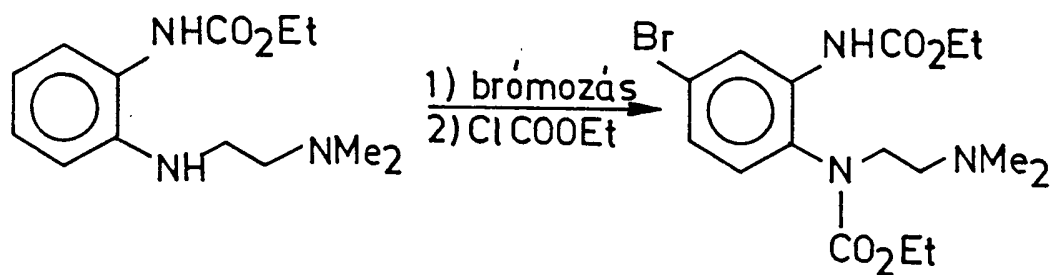
## 16. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

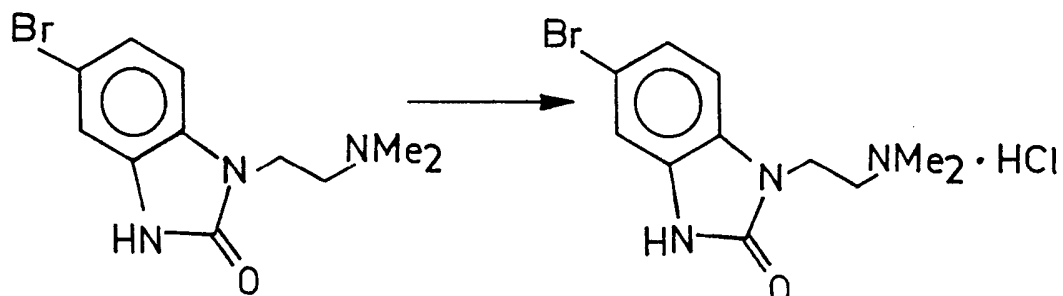
## 17. reakcióvázlat



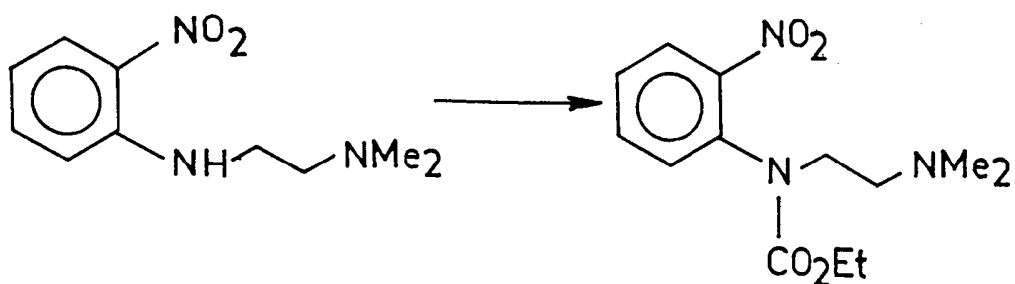
## 18. reakcióvázlat



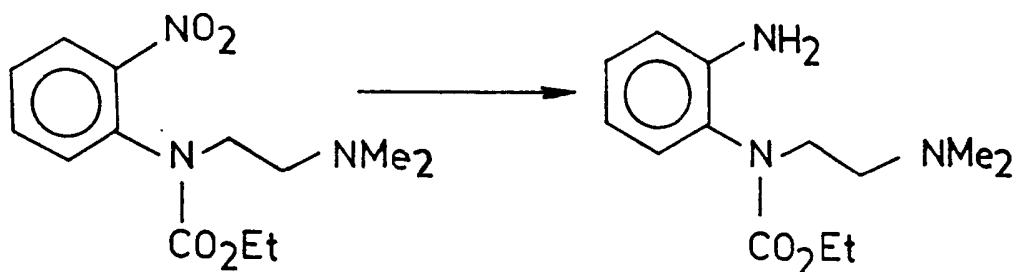
19. reakcióvázlat

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

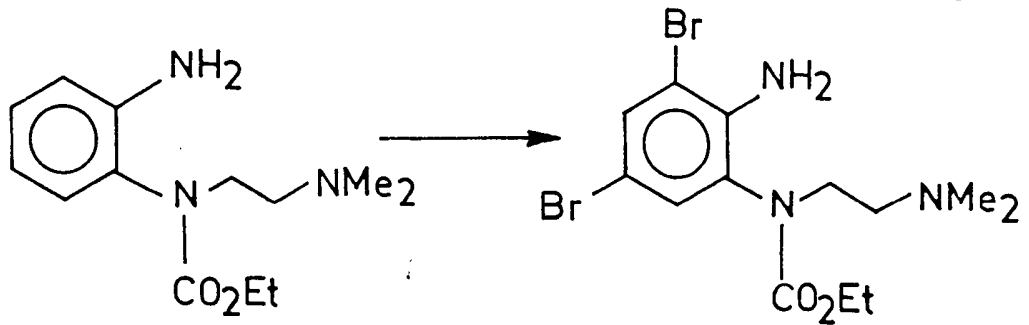
20. reakcióvázlat



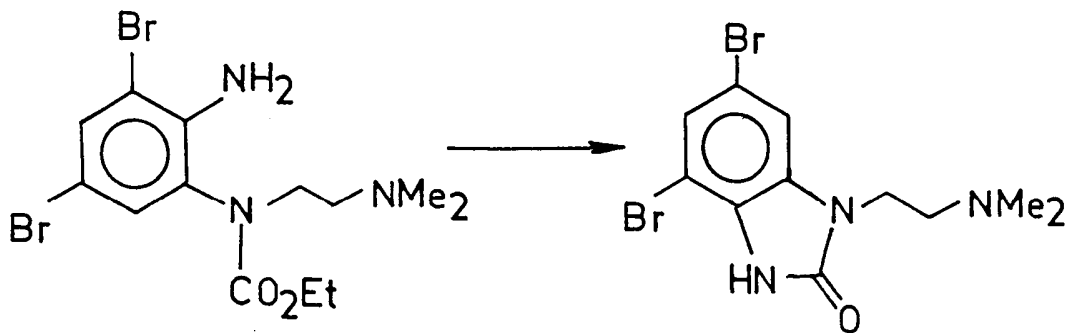
21. reakcióvázlat



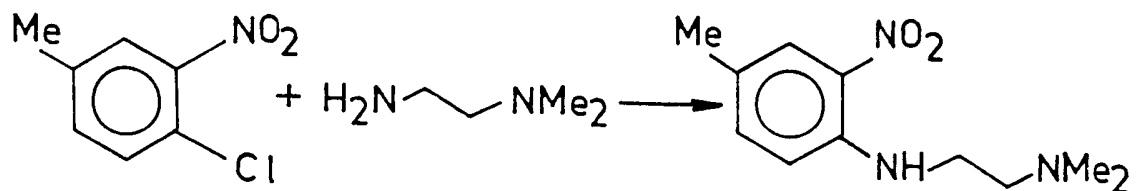
22. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

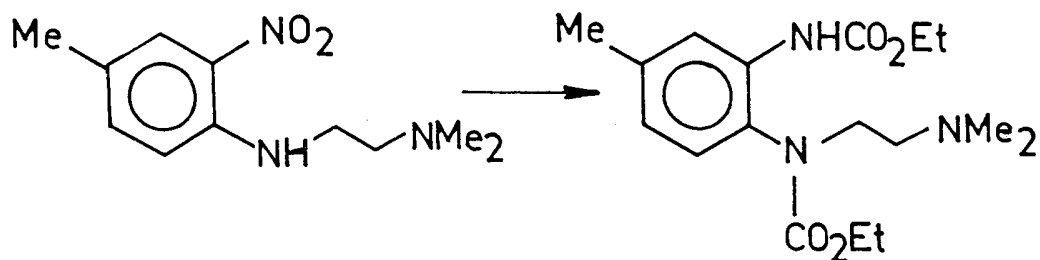
23. reakcióvázlat



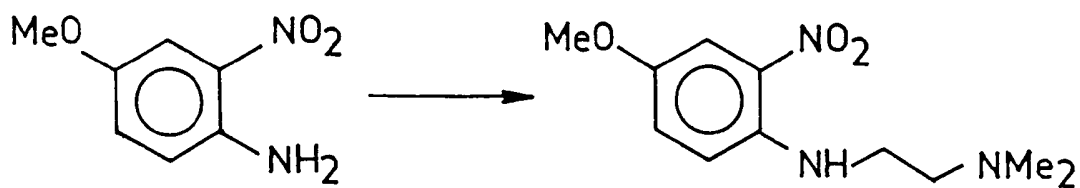
24. reakcióvázlat



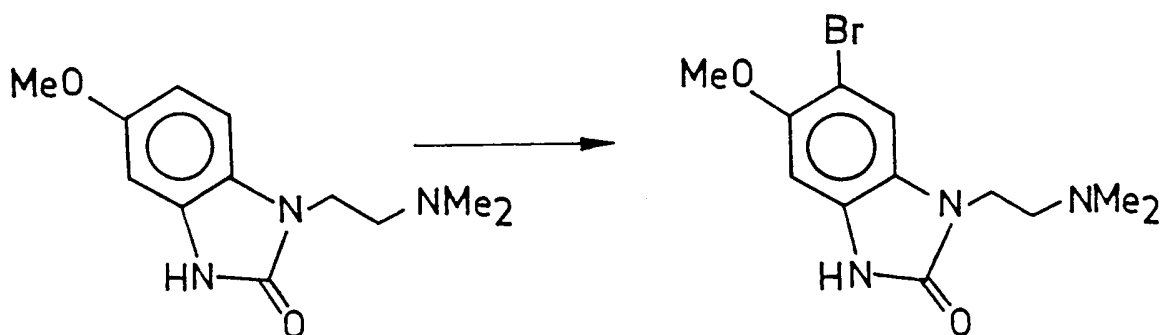
25. reakcióvázlat

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

26. reakcióvázlat



27. reakcióvázlat



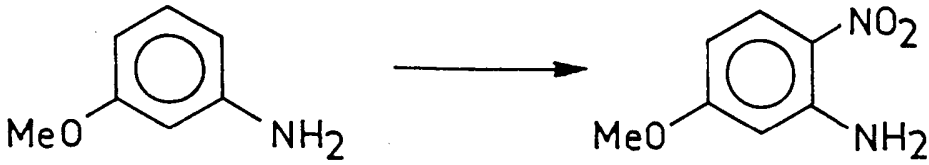
1236/01

34/20.

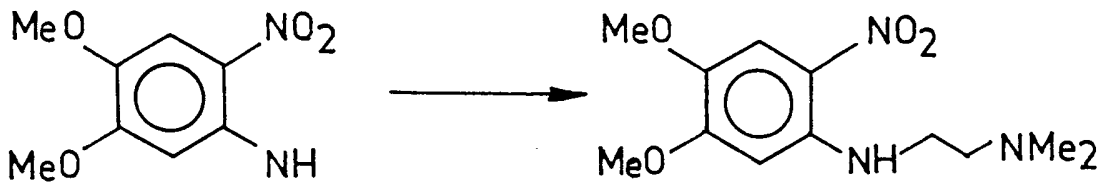
34/20.

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

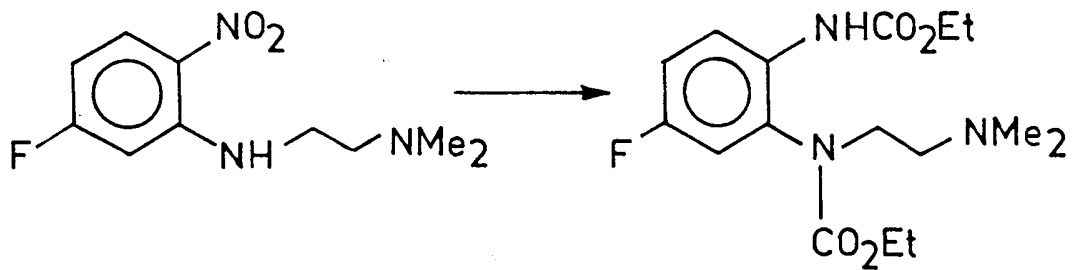
28. reakcióvázlat



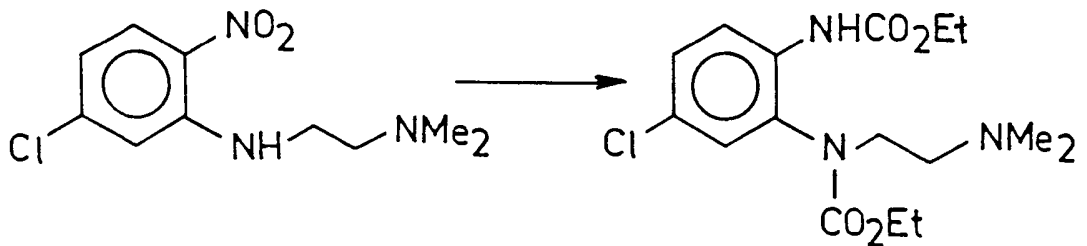
29. reakcióvázlat



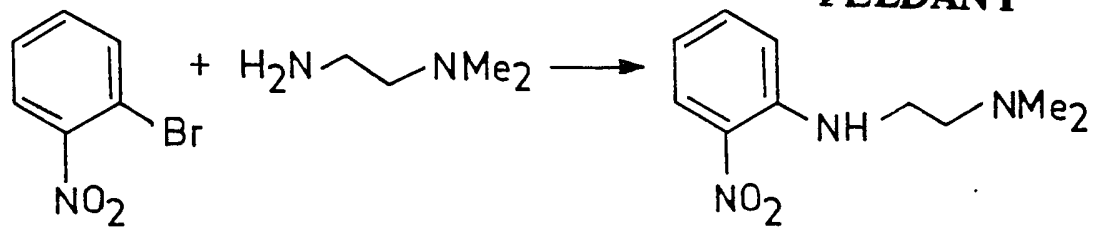
30. reakcióvázlat



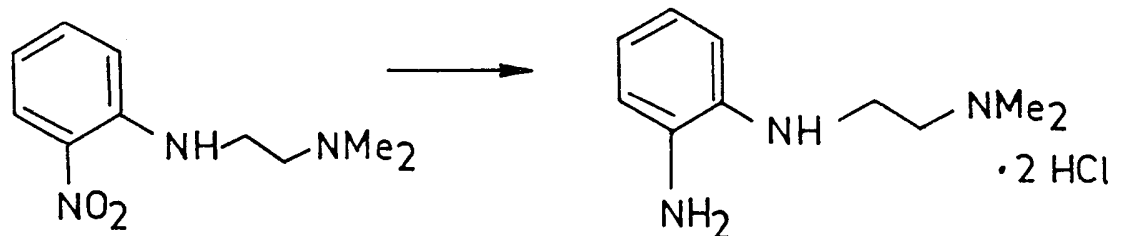
31. reakcióvázlat



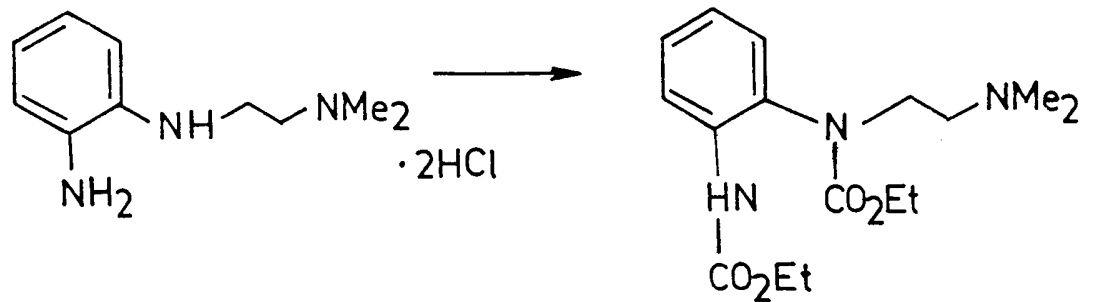
## 32. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

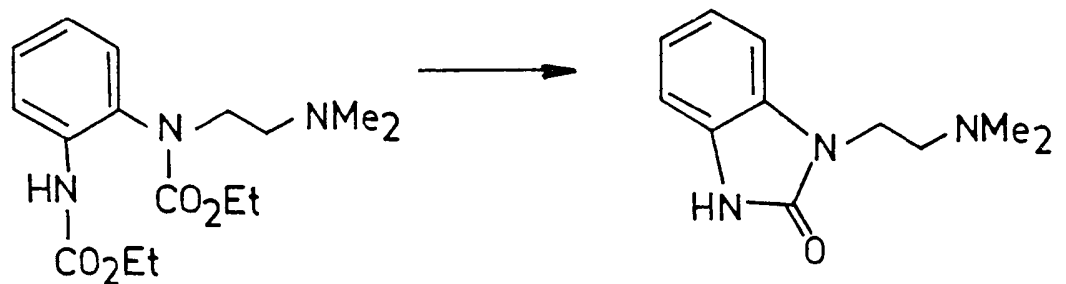
## 33. reakcióvázlat



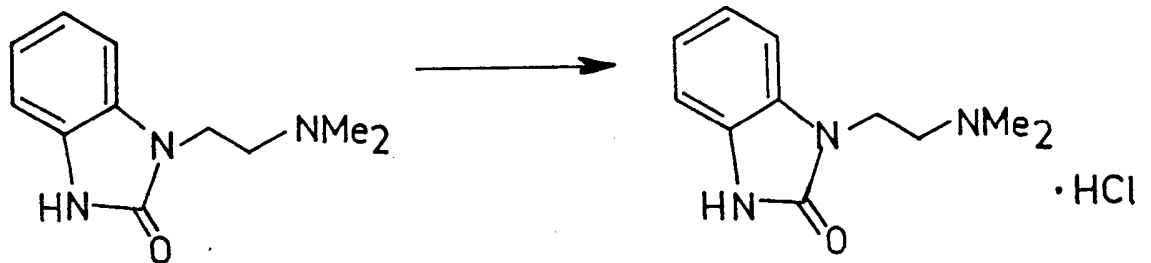
## 34. reakcióvázlat



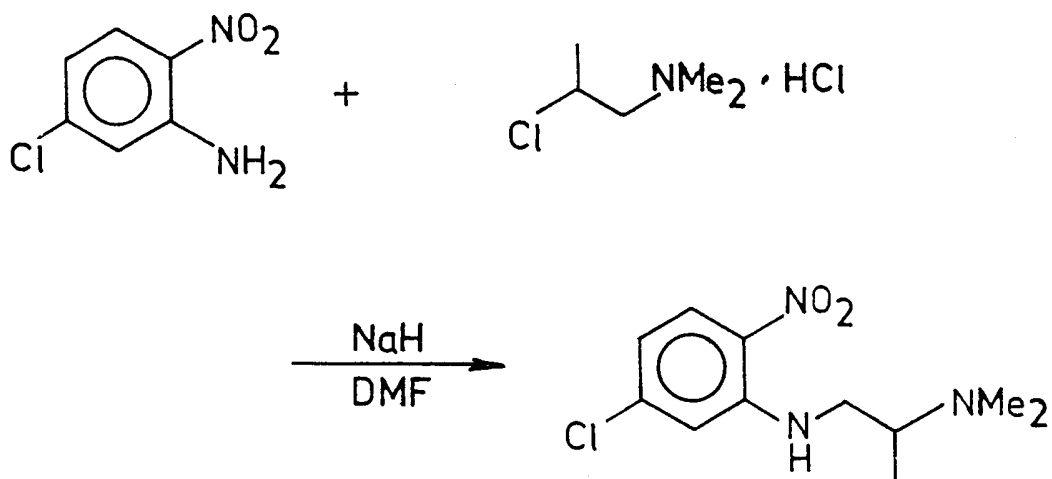
## 35. reakcióvázlat



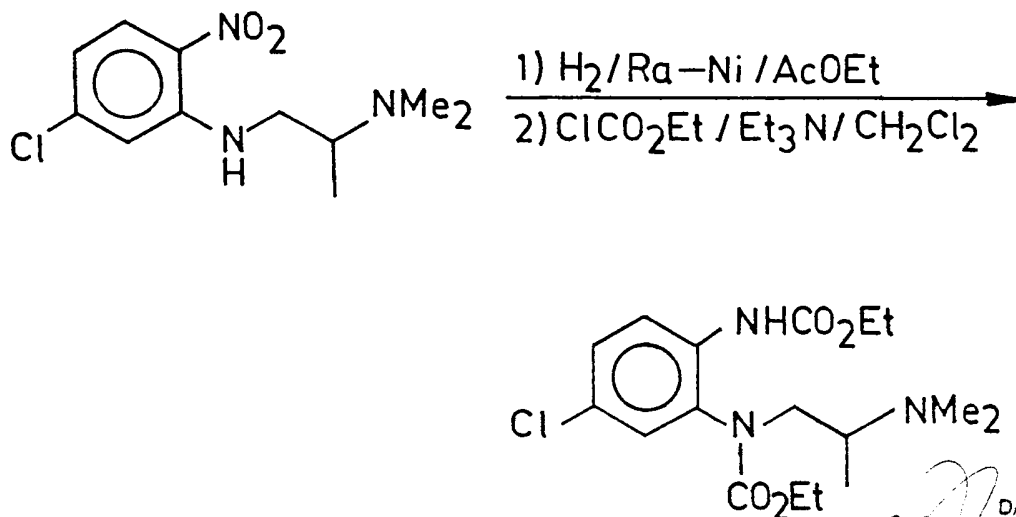
## 36. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

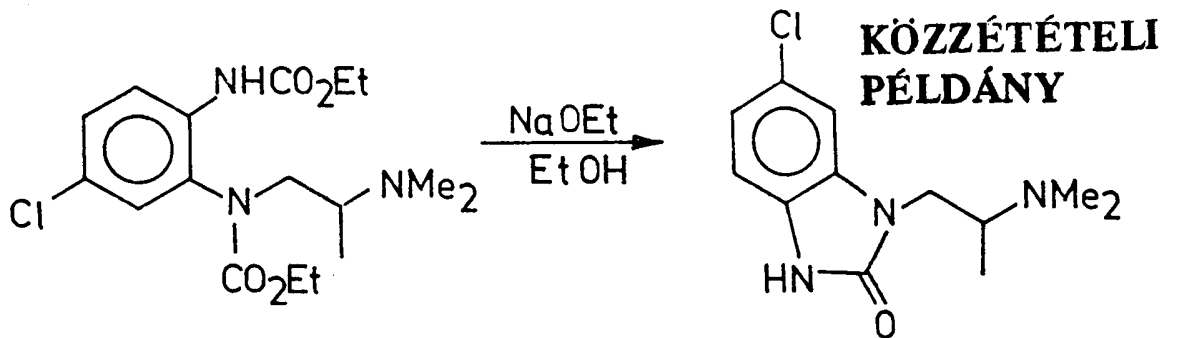
## 37. reakcióvázlat



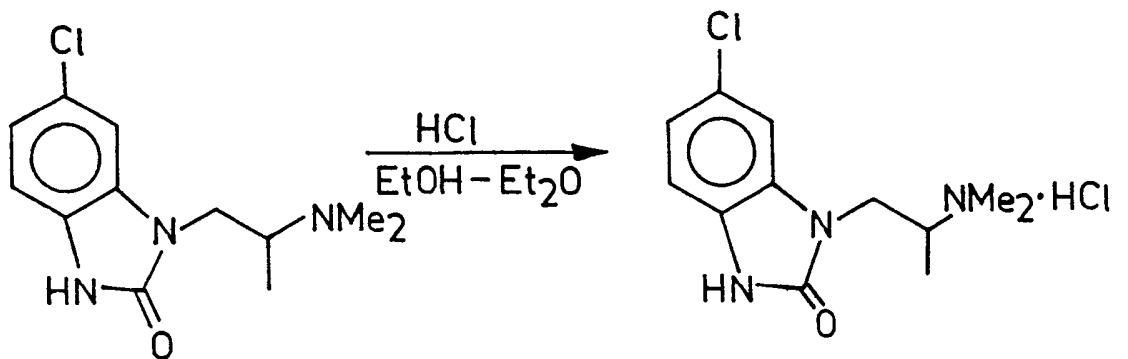
## 38. reakcióvázlat



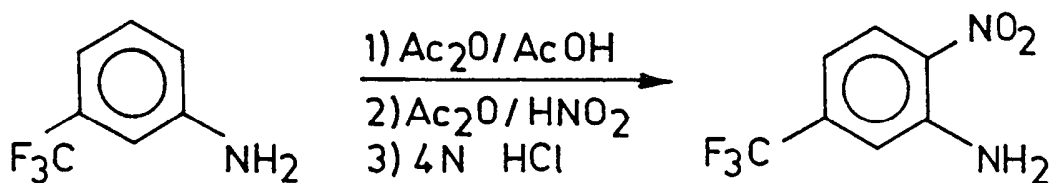
## 39. reakcióvázlat



## 40. reakcióvázlat

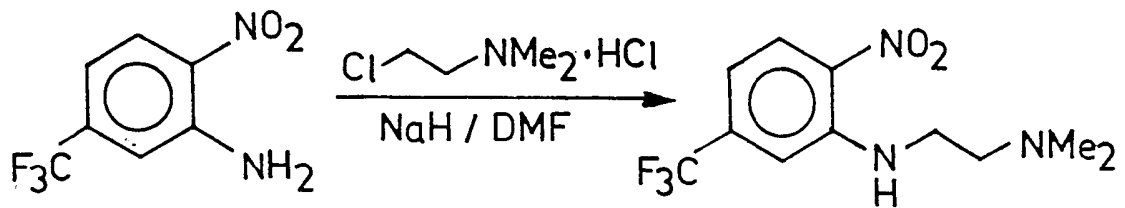


## 41. reakcióvázlat

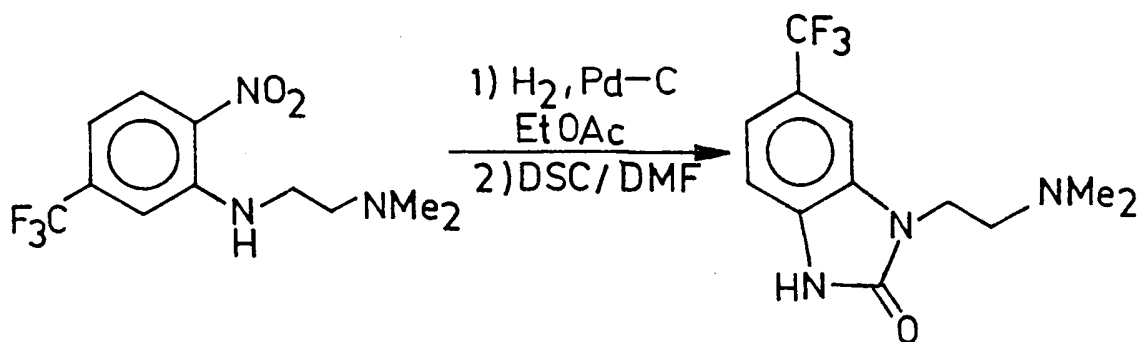




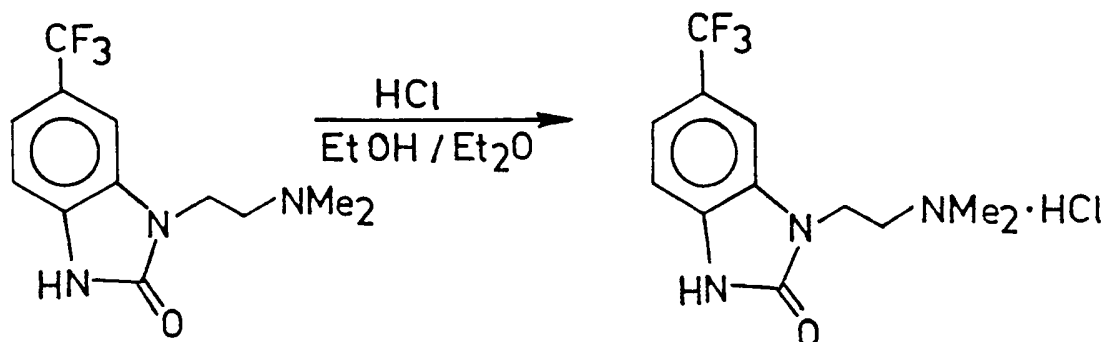
## 42. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

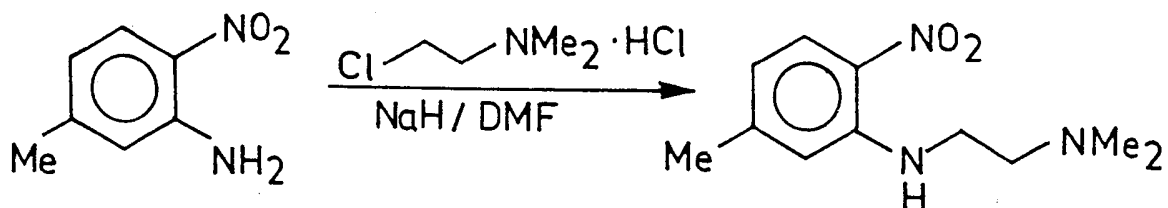
## 43. reakcióvázlat



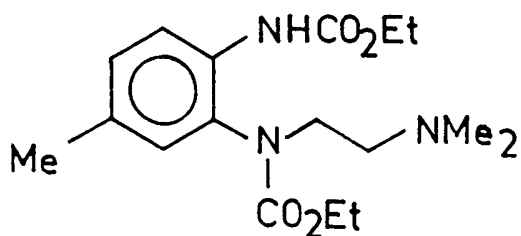
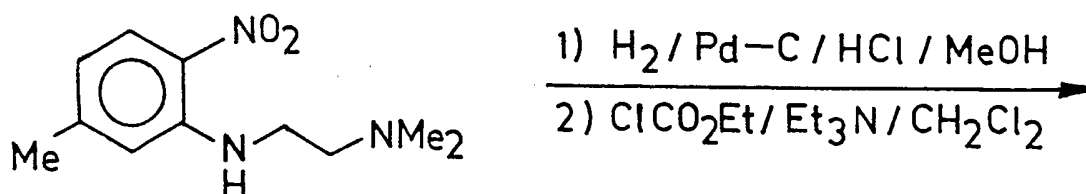
## 44. reakcióvázlat



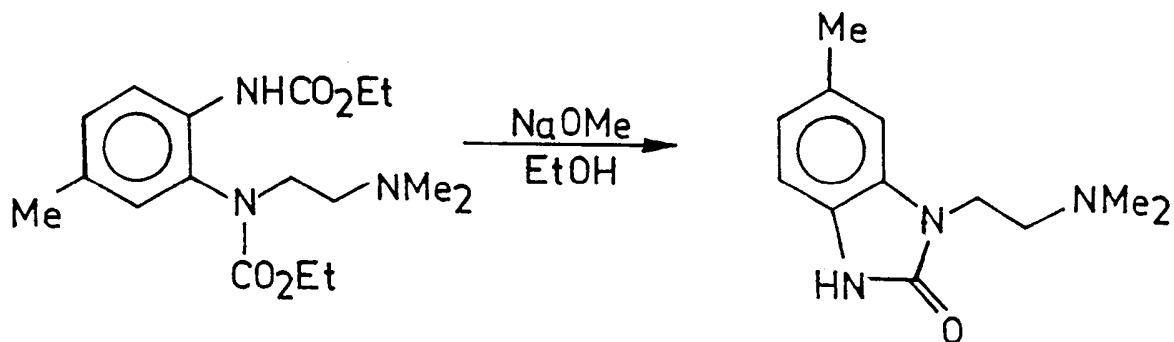
## 45. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

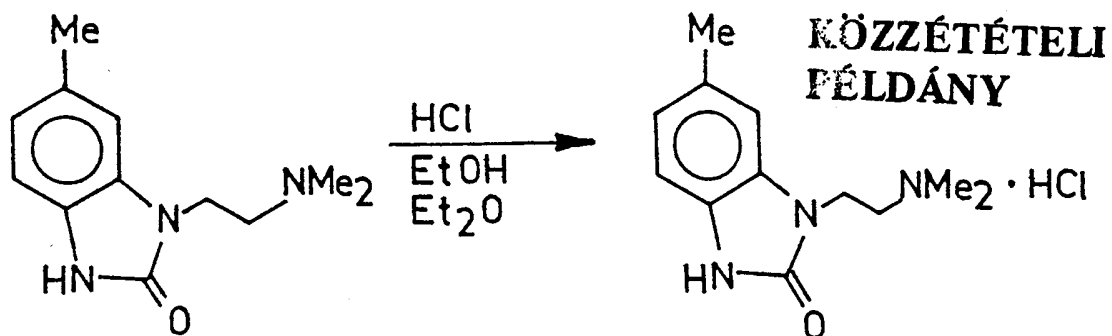
## 46. reakcióvázlat



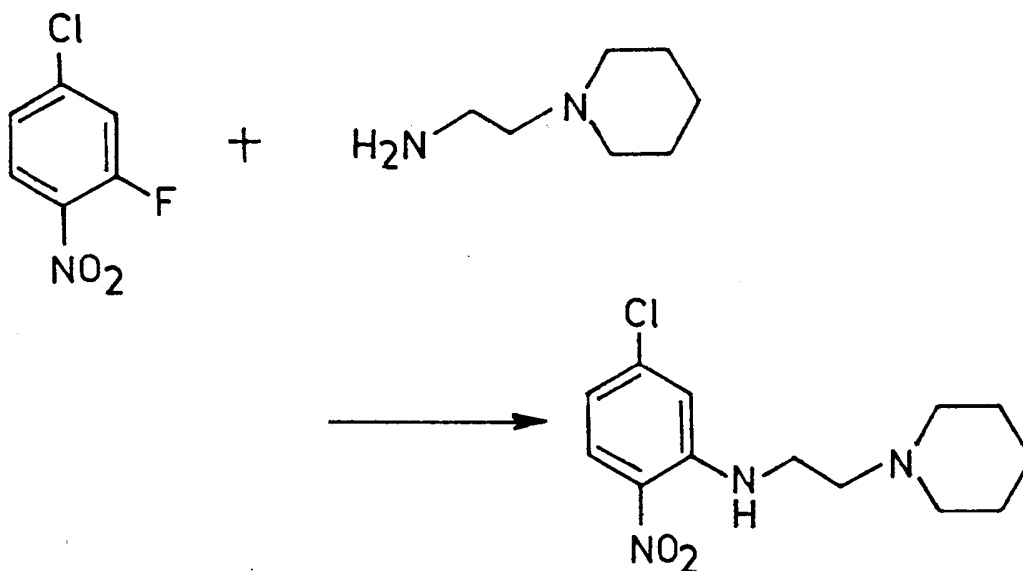
## 47. reakcióvázlat



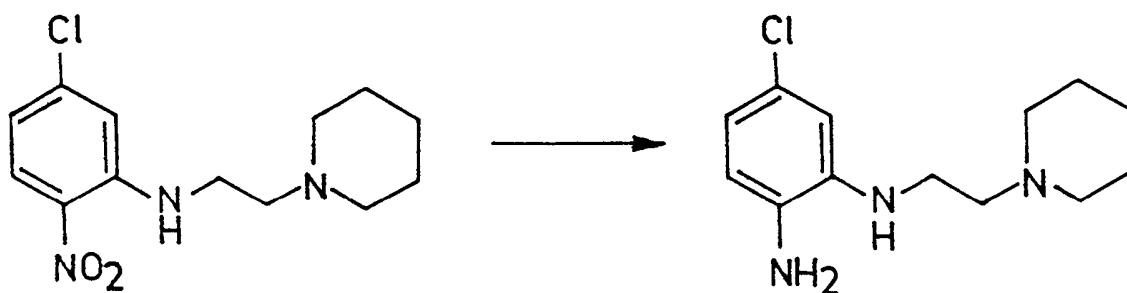
## 48. reakcióvázlat



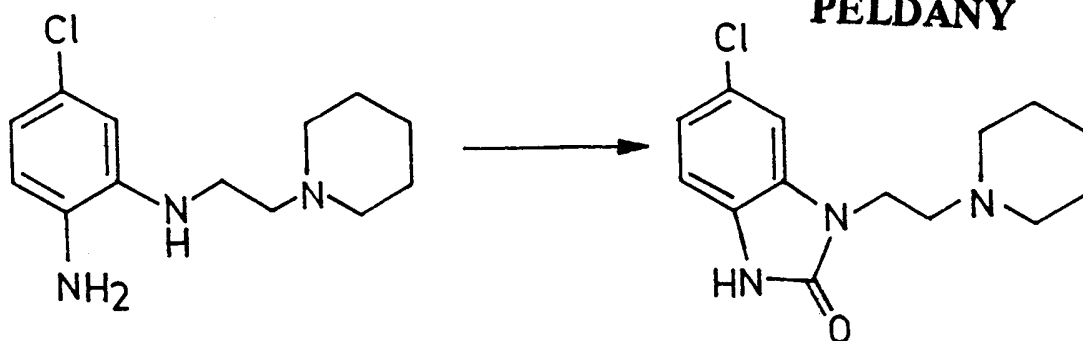
## 49. reakcióvázlat



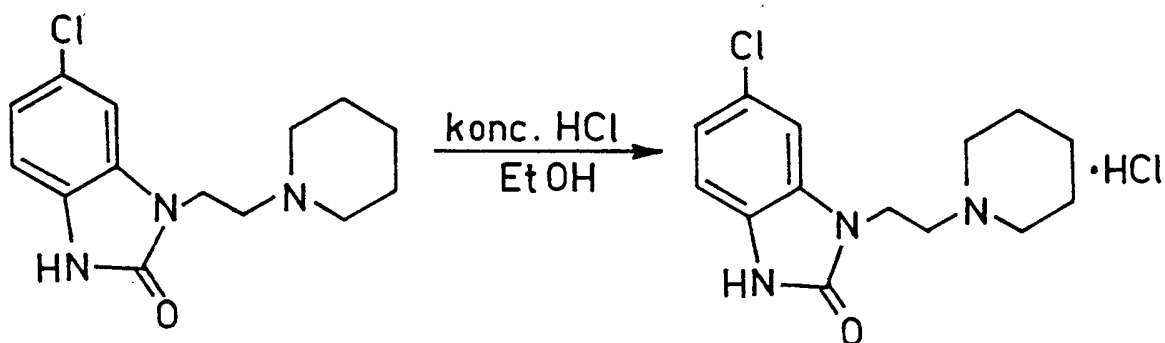
## 50. reakcióvázlat



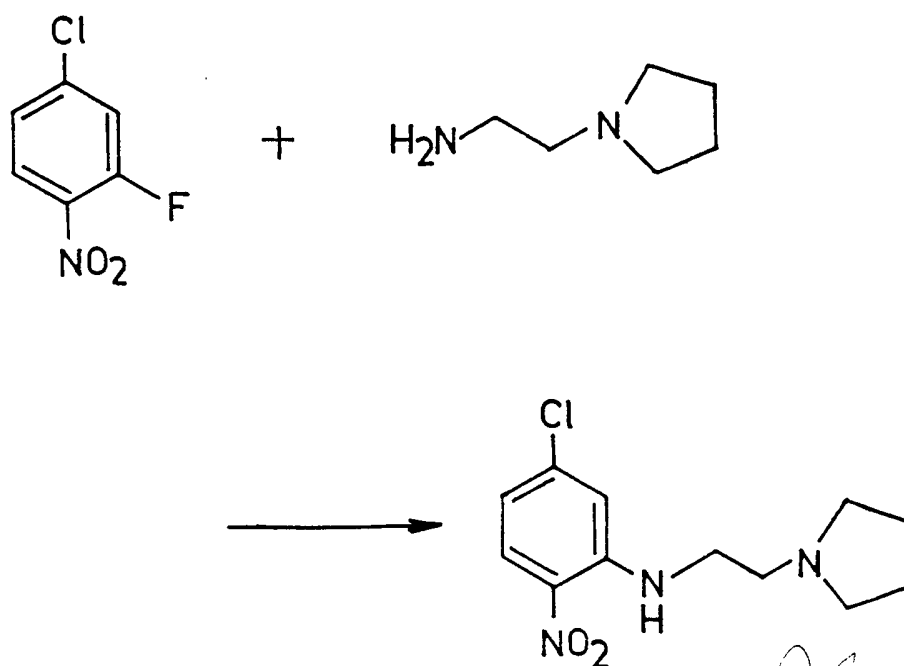
## 51. reakcióvázlat



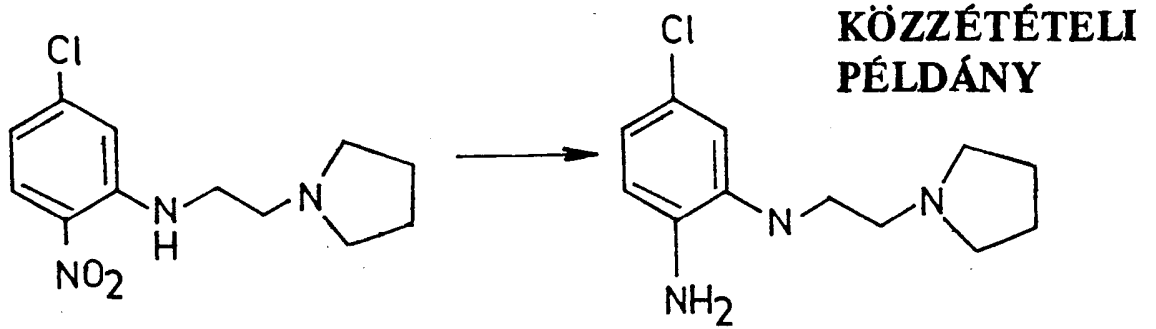
## 52. reakcióvázlat



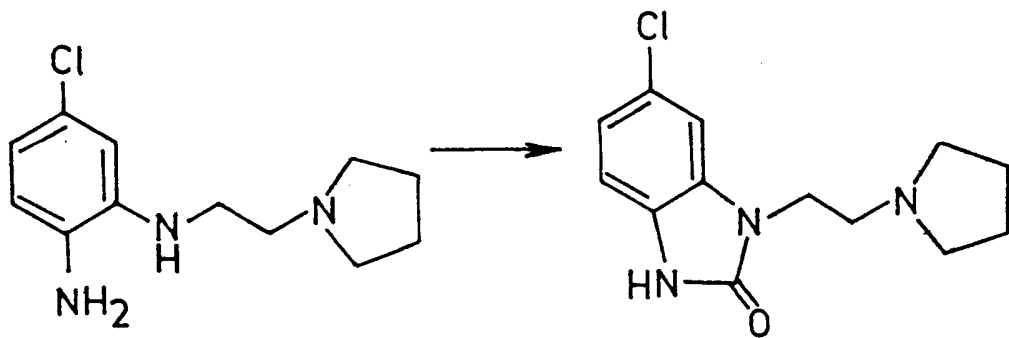
## 53. reakcióvázlat



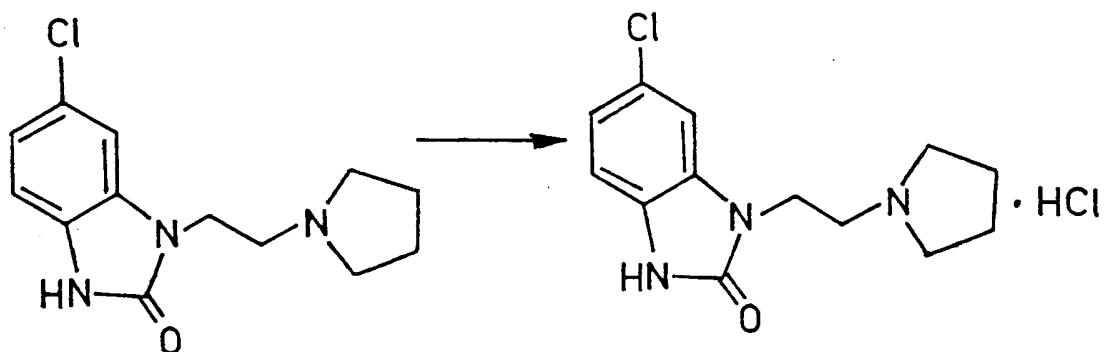
## 54. reakcióvázlat



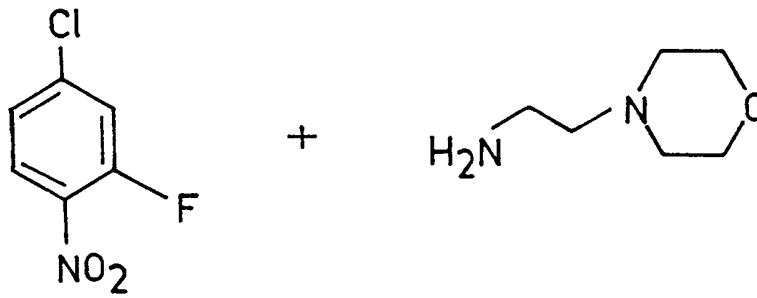
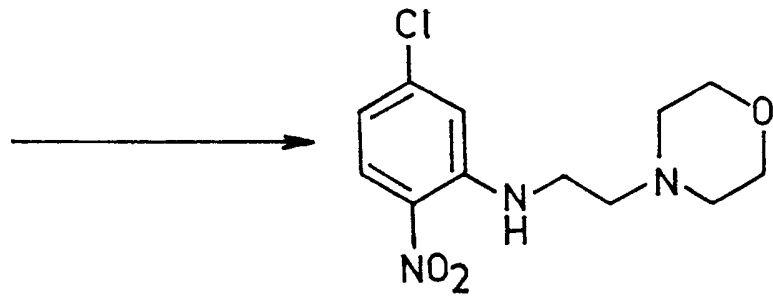
## 55. reakcióvázlat



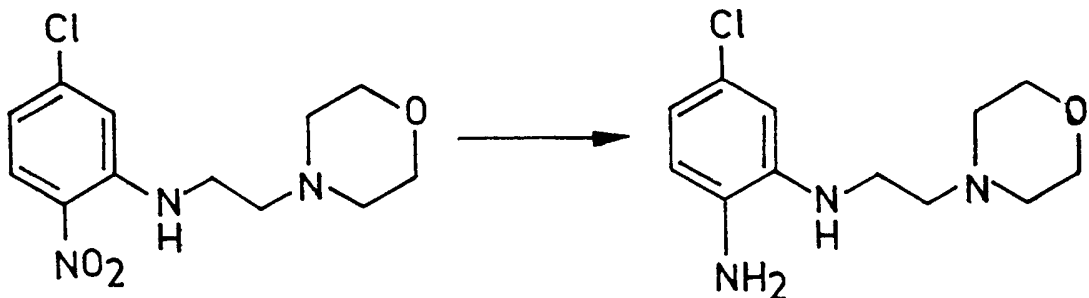
## 56. reakcióvázlat



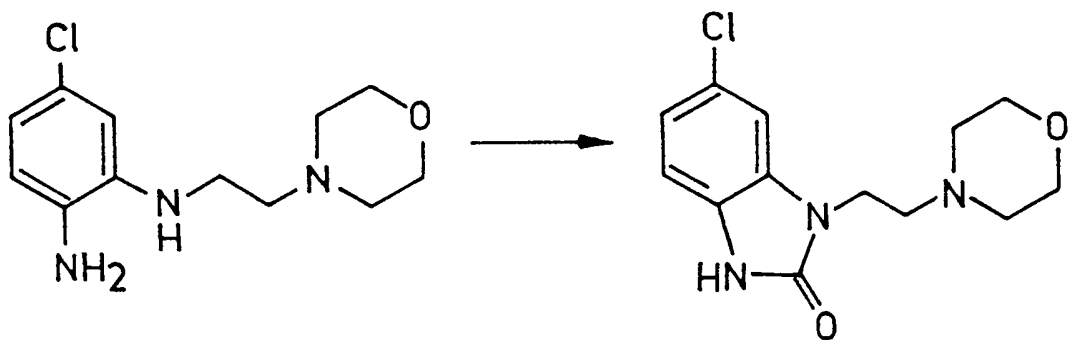
## 57. reakcióvázlat

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

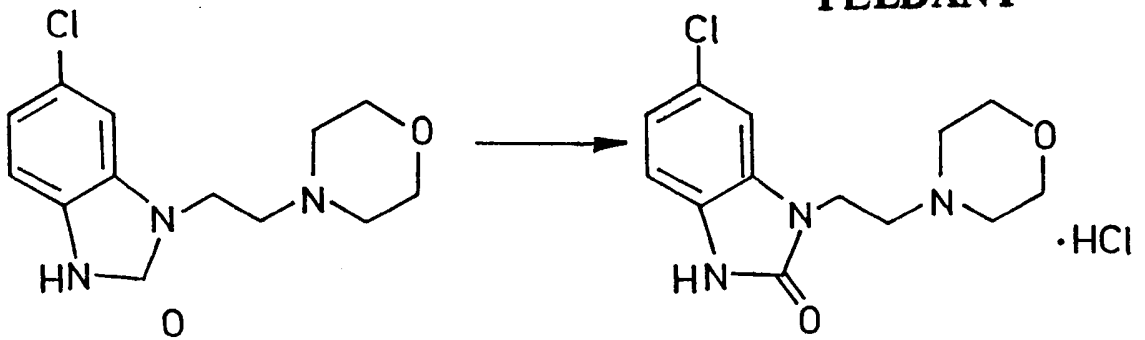
## 58. reakcióvázlat



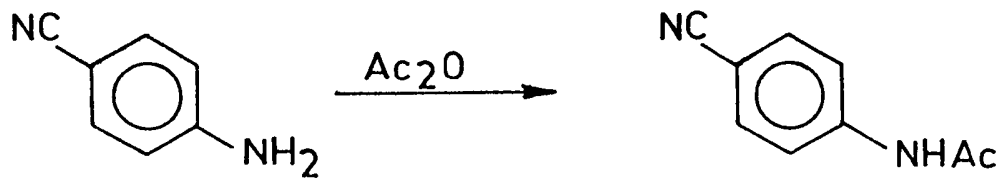
## 59. reakcióvázlat



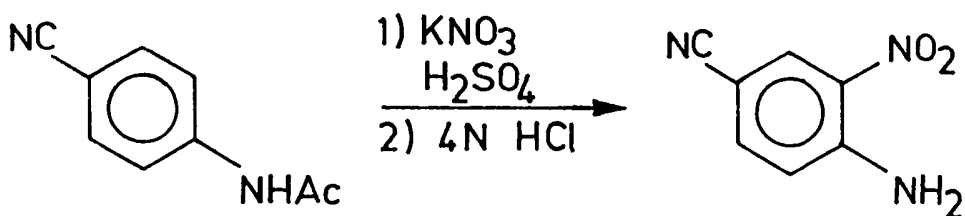
## 60. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

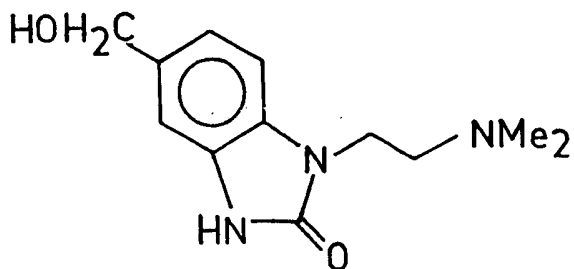
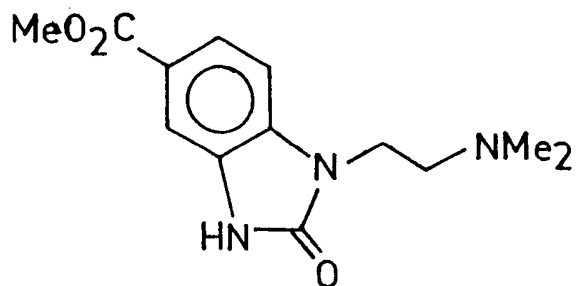
## 61. reakcióvázlat



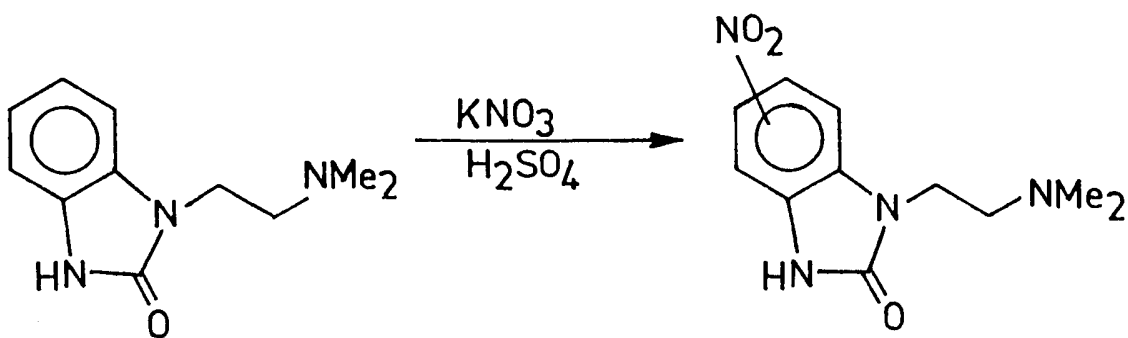
## 62. reakcióvázlat



## 63. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

## 64. reakcióvázlat



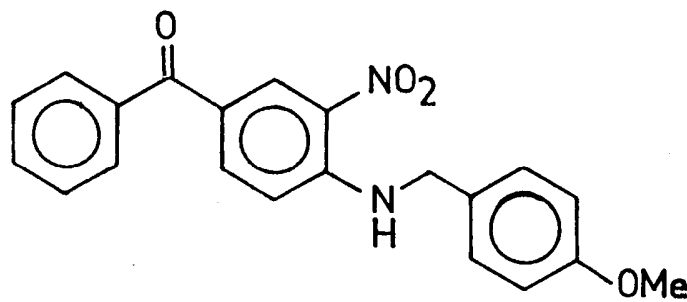
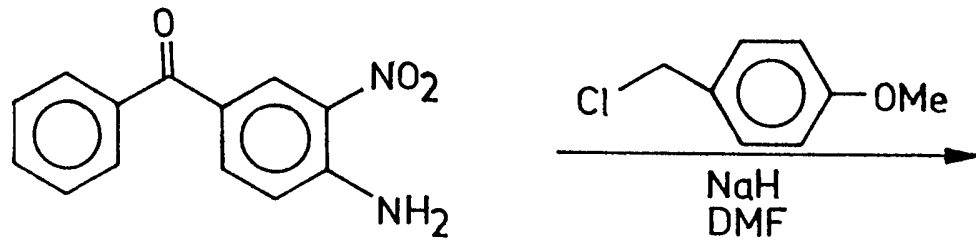


1226/91

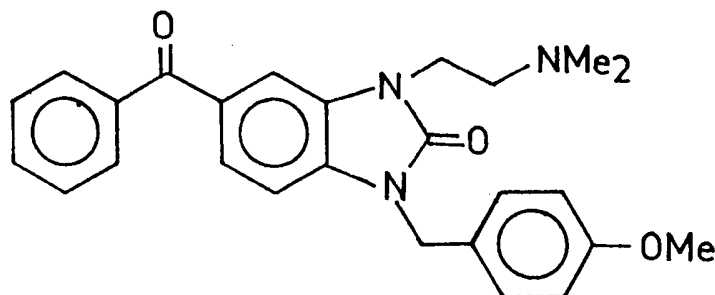
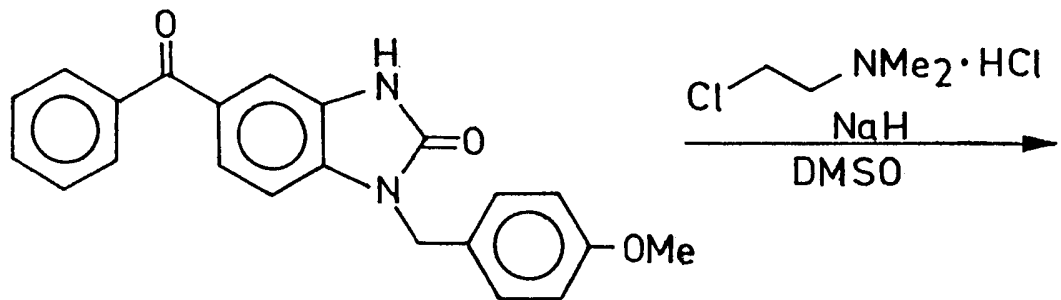
34/32.

65. reakcióvázlat

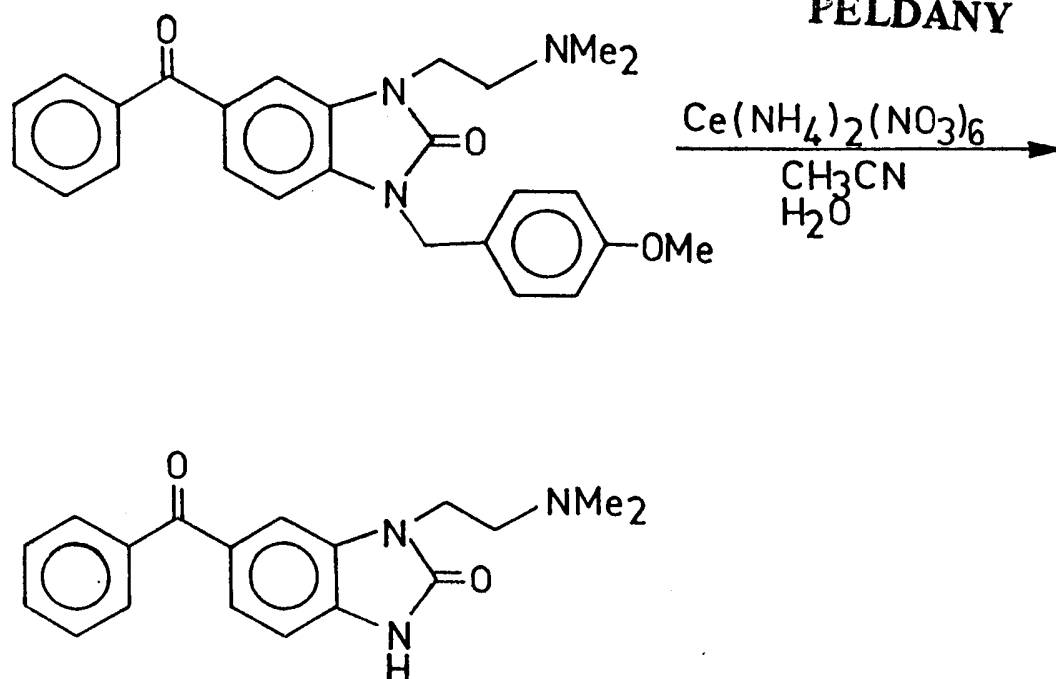
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY



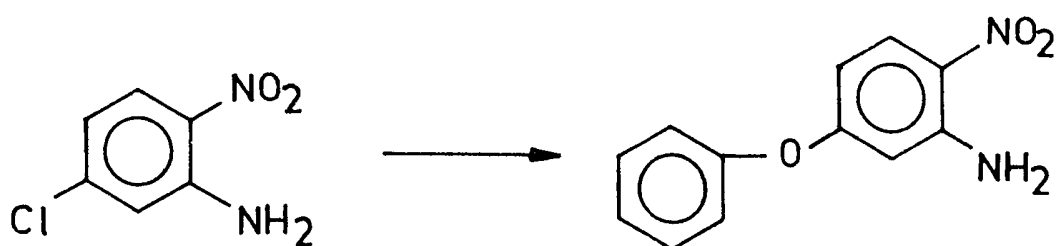
66. reakcióvázlat



## 67. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

## 68. reakcióvázlat



1226/91



34/34.

69. reakcióvázlat

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

