

3387/94

60.013/DE

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

71124



-2-  
7-(2-AMINO-ETIL)-BENZOTIAZOLONOKT-  
és száma: WO 93/24473

FISSON PLC FISSON PLC

Ipswich, Suffolk, GB

A bejelentés napja: 1993. 05. 27.

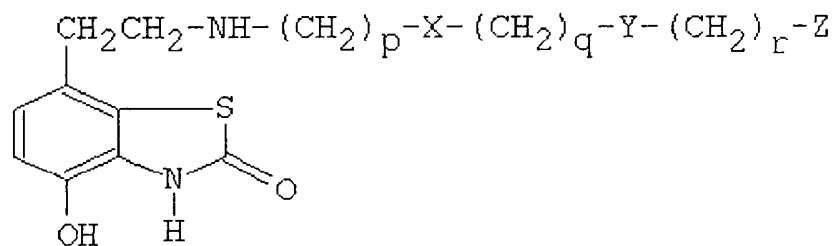
Az elsőbbség napja: 1992. 05. 27.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/01095

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/24473

KIVONAT

A találmány (olyan) (I) általános képletű vegyületekre és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható származékaira vonatkozik,



(I)

amelyek képletében



X és Y jelentése egymástól függetlenül  $-S(O)_n-$  általános képletű csoport vagy oxigénatom, n értéke 0, 1 vagy 2, p, q és r értéke egymástól függetlenül 2 vagy 3, Z jelentése adott esetben halogénatommal,  $-OR^1$  általános képletű csoporttal, nitrocsoporttal vagy  $NR^2R^3$  általános képletű csoporttal helyettesített fenilcsoport vagy egy öt- vagy hattagú, nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, és  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítási eljárására, a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a vegyületekkel vagy a készítményekkel végzett kezelési eljárásokra is.

*Handwritten notes in Hungarian:*  
A találmány kiterjed a vegyületek előállítására, a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a vegyületekkel vagy a készítményekkel végzett kezelési eljárásokra is.  
A találmány kiterjed a vegyületek előállítására, a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a vegyületekkel vagy a készítményekkel végzett kezelési eljárásokra is.

3782/94

60.013/DE

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY



S.B.G. & K.  
Budapesti Nemzetközi  
Patentirodák Rt.  
H-1051 Budapest, Mátyásföldi út 10.  
Telefon: 463-1111, Fax: 463-1064

A

7-(2-AMINO-ETIL)-BENZOTIAZOLONOK - származékok  
és szerkezetük előállításának eljárása

FISSON PLC  
FISSON PLC

Ipswich, Suffolk, GB

Feltalálók:

- |                        |                                  |
|------------------------|----------------------------------|
| BONNERT, Roger, Victor | Loughborough, Leicestershire, GB |
| BROWN, Roger, Charles  | Loughborough, Leicestershire, GB |
| CHESIRE, David, Ranulf | Beeston, Nottinghamshire, GB     |
| INCE, Francis          | Loughborough, Leicestershire, GB |

A bejelentés napja: 1993. 05. 27.

Az elsőbbség napja: 1992. 05. 27.

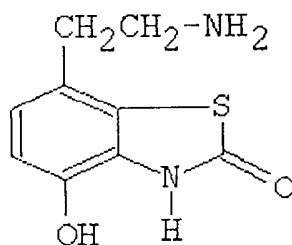
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/01095

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/24473



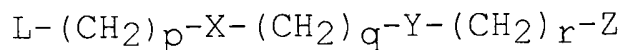
X és Y jelentése egymástól függetlenül  $-S(O)_n-$  általános képletű csoport vagy oxigénatom, n értéke 0, 1 vagy 2, p, q és r értéke egymástól függetlenül 2 vagy 3, Z jelentése adott esetben halogénatommal,  $-OR^1$  általános képletű csoporttal, nitrocsoporttal vagy  $NR^2R^3$  általános képletű csoporttal helyettesített fenilcsoport vagy egy öt- vagy hattagú, nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, és  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóinak az előállítási eljárására is, amelynek során a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek származékát



(II)

egy (III) általános képletű alkilezőszerrel



(III)

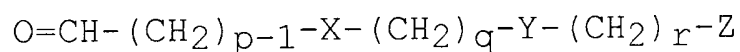
— amelynek képletében

p, q és r értéke, valamint X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, és

L jelentése távozócsoport —

alkilezünk,

- b) egy a fentiekben meghatározott (II) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyülettel



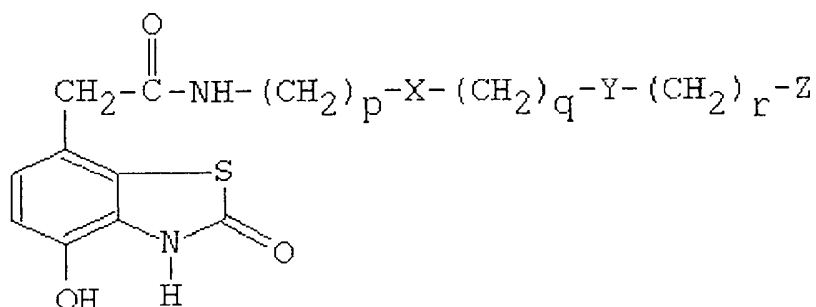
(IV)

— amelynek képletében

p, q és r értéke, valamint X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott —

egy redukálószer jelenlétében alkilezünk,

- c) egy (V) általános képletű vegyületet



(V)

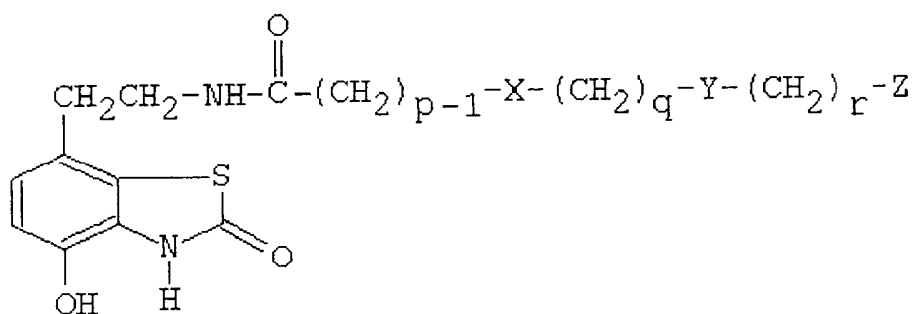
— amelynek képletében

$p$ ,  $q$  és  $r$  értéke, valamint  $X$ ,  $Y$  és  $Z$  jelentése a

fentiekben meghatározott —

szelektíven redukálunk,

d) egy (Va) általános képletű vegyületet



(Va)

— amelynek képletében

$p$ ,  $q$  és  $r$  értéke, valamint  $X$ ,  $Y$  és  $Z$  jelentése a

fentiekben meghatározott —

szelektíven redukálunk,

e) az olyan, megfelelőképpen védett (I) általános képletű

vegyületből, amelyben egy vagy több funkciós csoport

védve van, eltávolítunk egy védőcsoportot,

és kívánt vagy szükséges esetben egy így nyert (I) általános

képletű vegyületet egy megfelelő, gyógyszerészeti szempont-

ból elfogadható származékká alakítunk, illetve az (I) álta-

lános képletű vegyületnek egy gyógyszerészeti szempontból

elfogadható származékát az (I) általános képletű vegyületté

alakítjuk.

Az a) eljárásban szereplő L távozócsoport jelentése — egyebek mellett — halogenid, így klorid, bromid és jodid, valamint alkil- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport, például metánszulfonil-oxi- vagy *p*-toluolszulfonil-oxi-csoport. A reakciót előnyösen egy bázis, például egy szervetlen bázis, így nátrium- vagy kálium-karbonát, illetve egy szerves bázis, így trietil-amin, *N,N*-diizopropil-etil-amin vagy piridin jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót szokásosan oldószerben, például egy éterben, így tetrahidrofuránban vagy dioxánban, egy ketonban, így butanonban vagy metil-izobutilketonban, egy helyettesített amidban, így *N,N*-dimetil-formamidban, vagy egy klórozott szénhidrogénben, így kloroformban, környezeti hőmérséklet és az oldószer visszafolytatási hőmérséklete között végezzük.

A (III) általános képletű alkilezőszert a megfelelő alkoholból (azaz az olyan vegyületből, amelyben L jelentése hidroxicssoport) ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Például az alkoholt egy halogénezőszerezrel reagáltatva az olyan (III) általános képletű vegyületet nyerjük, amelyben L jelentése halogénatom. Az alkalmas halogénezőszerek — egyebek mellett — magukban foglalják például a trifenil-foszfin-tetrahalogén-metán adduktot (amelyet egyszerűen előállíthatunk *in situ* például trifenil-foszfin és szén-tetrabromid reakciójának segítségével). A reakciót oldószerben, például acetonitrilben vagy egy klórozott szénhidrogénben, például metilén-kloridban, 0-30 °C közötti hőmérsékleten végezhetjük.



A b) eljárásban szereplő redukálószernek közé tartozik — egyebek mellett — például a hordozón, például csontszépen elhelyezett katalizátor, így platina, platina-oxid, palládium, palládium-oxid, Raney-nikkel vagy ródiium jelenlétében alkalmazott hidrogén, amellyel reakcióközegként egy alkohol, így etanol, egy észter, így etil-acetát vagy egy éter, így tetrahidrofurán vagy víz, illetve ezek keverékeinek a felhasználásával, továbbá normál vagy emelt hőmérsékleten és nyomáson végezzük a redukciót. Alternatív módon a redukálószer lehet egy hidrid is, például diborán vagy egy fém-hidrid, így nátrium-bór-hidrid, nátrium-ciano-bór-hidrid vagy lítium-alumínium-hidrid. Az ezekkel a redukálószerekkel végzett reakció alkalmas oldószereinek kiválasztásakor figyelemmel kell lenni az adott esetben alkalmazott redukálószerre. A megfelelő oldószerek közé tartoznak — az előbbieket figyelembevételével — általában az alkoholok, így a metanol vagy az etanol, továbbá az éterek, így a dietil-éter, a terc-butyl-metil-éter vagy tetrahidrofurán.

A (IV) általános képletű vegyület alkalmazásával végzett alkilezés egy intermedier imint eredményez, amelynek redukcióját a fentiekben ismertetett körülmények között végezve az (I) általános képletű vegyületet nyerjük.

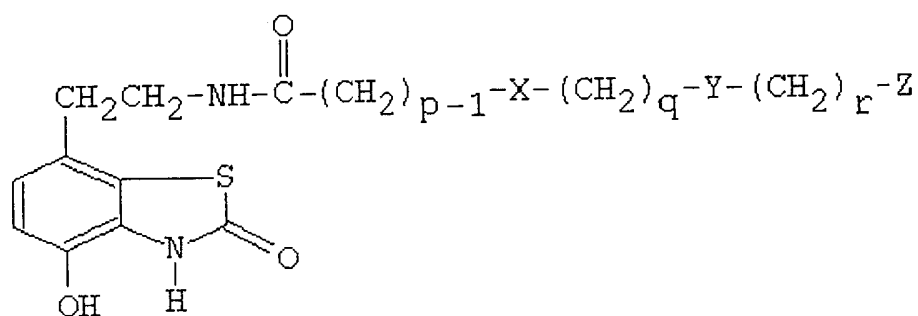
A (II) és a (IV) általános képletű vegyületek, valamint a (III) általános képletű vegyületnek megfelelő alkoholok ismertek vagy ismert módszerek segítségével előállíthatók.



A c) és a d) eljárásban szereplő reakciókat hagyományos redukciós módszerek segítségével végezhetjük. A redukálószer lehet egy elektrofil vegyület, amilyen például a diborán, illetve egy nukleofil vegyület, amilyen például egy komplex fém-hidrid, így a lítium-alumínium-hidrid vagy a nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid. Az adott reakciókörülmények között az oldószer inert. Előnyösen aprotikus oldószereket alkalmazunk, például tetrahidrofuránt, di-etil-étert vagy 1,2-dimetoxi-etánt használunk a redukciós reakciókban. A reakció-hőmérsékletet körülbelül 0 °C és 100 °C között választjuk meg.

Az (V) és az (Va) általános képletű vegyületeket egy amin és egy sav vagy egy savklorid hagyományos módon végzett kapcsolásával állíthatjuk elő. Ezt a kapcsolási reakciót végrehajthatjuk például Sheehan és Hess módszerének megfelelően diciklohexil-karbodiimid jelenlétében [Sheehan and Hess, *J. Am. Chem. Soc.*, (1955), **77**, 1067], vagy Staab szerint [Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1962), **1**, 351] 1,1-dikarbonil-diimidazol alkalmazásával.

Az (Va) általános képletű vegyületek újak. Ennek megfelelően a találmány további tárgyát képezik az olyan, (Va) általános képletű vegyületek,



(Va)

amelynek képletében

$p$ ,  $q$  és  $r$  értéke, valamint  $X$ ,  $Y$  és  $Z$  jelentése a fentiekben meghatározott.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozó további részleteket az előállítási Példákban adunk meg.

A fenti eljárások során szükség lehet a kiindulási anyagokban lévő funkciós csoportok, így a hidroxicsoportok vagy az aminocsoportok védésére, így az e) eljárás egy vagy több ilyen védőcsoport eltávolítását foglalja magában. A megfelelő védőcsoportok, illetve ezek eltávolítási lehetőségei például a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., 1991. A hidroxicsoportokat például aril-metil-csoportokkal, így fenil-metil-csoporttal, difenil-metil-csoporttal vagy trifenil-metil-csoporttal, illetve tetrahidropiranil-származékokkal védhetjük.



Az aminocsoportok védésére alkalmas védőcsoportok közé tartoznak — egyebek mellett — az aril-metil-csoportok, így a benzilcsoport, az (*R,S*)- $\alpha$ -fenil-etil-csoport, a difenil-metil-csoport vagy a trifenil-metil-csoport, valamint az acilcsoportok, így az acetilcsoport, a triklór-acetil-csoport vagy a trifluor-acetil-csoport. A védőcsoportok eltávolítására hagyományos módszereket alkalmazhatunk. Így például az aril-metil-csoportok eltávolítását egy fémkatalizátor, például csontszélen elhelyezett palládium jelenlétében végzett hidrogénezéssel végezhetjük. A tetrahidropiridin-csoportokat savas körülmények között végzett hidrolízissel hasíthatjuk. Az acilcsoportokat bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-karbonáttal végzett hidrolízis útján, míg az olyan csoportokat mint a triklór-acetil-csoport például cink és ecetsav segítségével végzett redukcióval távolíthatjuk el.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészeti szempontból elfogadható származékai közé tartoznak a vegyületek sói, észterei és amidjai.

Az (I) általános képletű vegyületek megfelelő, gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói magukban foglalják a szerves és szervetlen savakból származó savaddíciós sókat, így a hidrokloridokat, hidrobromidokat, szulfátokat, foszfátokat, maleátokat, tartarátokat, citrátokat, benzoátokat, 4-metoxi-benzoátokat, 2- vagy 4-hidroxi-benzoátokat, 4-klór-benzoátokat, benzolszulfonátokat, *p*-toluolszulfonátokat, naftalinszulfonátokat, metánszulfonátokat, szulfamátokat,



kat, aszkorbinátokat, szalicilátokat, acetátokat, difenil-acetátokat, trifenil-acetátokat, adipinátokat, fumarátokat, szukcinátokat, laktátokat, glutarátokat, glükonátokat, hidroxinaftalinkarboxilátokat, így 1-hidroxi- vagy 3-hidroxi-2-naftalinkarboxilátokat, illetve az oleátokat. A vegyületek megfelelő bázisokkal is képezhetnek sókat. Az ilyen sók példái közé tartoznak — egyebek mellett — az alkálifémsók, például a nátriumsók és a káliumsók, valamint az alkáliföldfémek, például a kalciumsók és a magnéziumsók. Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók közvetlenül só formájában, előnyösen egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható só formájában is. Kívánt esetben az ilyen sók hagyományos módszerek segítségével átalakíthatók a szabad bázisokká. A gyógyszerészeti szempontból elfogadható sókat úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet egy alkalmas oldószer jelenlétében a megfelelő savval vagy bázissal reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmas, gyógyszerészeti szempontból elfogadható észterei magukban foglalják — egyebek mellett — az 1-6 szénatomos alkilésztereket, például az etilésztereket. Az észtereket hagyományos módszerekkel, például észterképzéssel vagy átészteresítéssel állíthatjuk elő.

Az alkalmas amidok közé tartoznak a helyettesítetlen, vagy egyszeresen, illetve kétszeresen helyettesített 1-6 szénatomos alkil- vagy fenil-amidok, amelyeket hagyományos módszerek segítségével például úgy állíthatunk elő,



hogy a megfelelő sav valamely észterét ammóniával vagy egy alkalmas aminnal reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek tautomériát mutathatnak, továbbá a vegyületek egy vagy több aszimmetriás szénatomot is tartalmazhatnak, minek következtében fellép az optikai és/vagy diasztereoizoméria is. A diasztereomereket hagyományos módszerek alkalmazásával, például kromatográfiás úton vagy frakcionált kristályosítással választhatjuk el. Az eltérő optikai izomereket a vegyületek racém vagy más keverékeinek hagyományos módszerekkel, például frakcionált kristályosítással vagy nagynyomású folyadék-kromatográfiával történő elkülönítésével izolálhatjuk. A kívánt optikai izomereket a alternatív módon úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő, optikailag aktív kiindulási anyagokat olyan körülmények között reagáltatjuk, amely körülmények nem okoznak racemizációt.

Az alkilcsoport kifejezés alatt a jelen esetben egyenes, elágazó vagy gyűrűs, telített vagy telítetlen szénhidrogéncsoportokat (alkilcsoportokat) értünk.

Amennyiben Z jelentése halogénatommal,  $-OR^1$  általános képletű csoporttal, nitrocsoporttal vagy  $NR^2R^3$  általános képletű csoporttal helyettesített fenilcsoport, a fenilcsoport előnyösen csak egyszeresen helyettesített. A fenilcsoport a  $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-Y-(CH_2)_r-$  szubsztituenshez képest *orto-*, *meta-* vagy *para-* helyzetben lehet helyettesítve, előnyösen azonban a fenilcsoport a  $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-Y-(CH_2)_r-$



csoporthoz viszonyítva *orto-* vagy *para-*helyzetben helyettesített.

A Z jelentésének megfelelő öt- vagy hattagú heterociklusos csoportok közelebbről a furanil-, a piridinil- és a tienilcsoportot foglalják magukban. Ugyanakkor azonban az (I) általános képletű vegyületekben Y jelentése előnyösen fenilcsoport.

A Z jelentésében szereplő halogénatomok előnyösen a brómatomot, a klóratomot és a fluoratomot foglalják magukban.

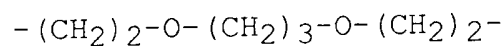
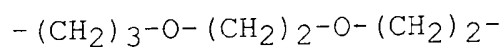
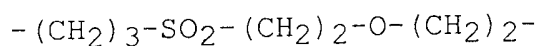
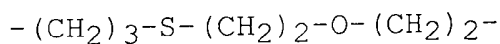
Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben Z jelentése fenilcsoport.

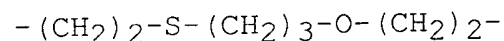
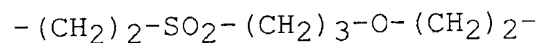
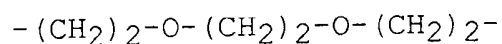
Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben X és Y valamelyikének jelentése oxigénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben r értéke 2.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben p és q összegének értéke 5.

A  $-(\text{CH}_2)_p\text{-X-(CH}_2)_q\text{-Y-(CH}_2)_r\text{-}$  csoportok egyedi példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők:





Az (I) általános képletű vegyületek igen jól felhasználhatók, tekintettel arra, hogy állatokban farmakológiai aktivitást mutatnak. A vegyületek elsősorban  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonisták. Az aktivitást izolált tengerimalac-trachea esetében demonstrálhatjuk, annak megfelelően, ahogyan az a következő szakirodalmi helyen a korábbiakban ismertetésre került: I. G. Dougall, D. Harper, D. M. Jackson, and P. Leff, *Br. J. Pharmacol.*, (1991), **104**, 1057. A vegyületek ugyanakkor dopamin  $\text{DA}_2$ -agonisták is. A tesztvegyületeknek a szarvasmarha hypophysis-membránokban lévő  $\text{DA}_2$  kötőhelyekre vonatkozó kötési affinitását a [ $^3\text{H}$ ]-*N-n*-propil-norapomorfin és a [ $^3\text{H}$ ]-spiperone nemhidrolizálható GTP analóg jelenlétében vagy hiányában végzett helyettesítése alapján határozhatjuk meg, annak megfelelően, ahogyan az a következő szakirodalmi helyen ismertetésre került: D. R. Sibley, A. DeLean and I. Creese, Anterior Pituitary Dopamine Receptors, Demonstration of Interconvertible High and Low Affinity States of the D-2 Dopamine Receptor, *J. Biol. Chem.*, (1982), **257** (11), 6351-6361. A  $\text{DA}_2$  aktivitást a nyúl izolált fülartéria funkcionális vizsgálata útján is demonstrálhatjuk, annak megfelelően, ahogyan az a következő szakirodalmi helyen ismertetésre került: Brown and O'Connor, *Br. J. Pharmacol.*, (1981),





73, 189P. A vegyületek előnyös DA<sub>2</sub>:β<sub>2</sub> aktivitási arányokat is mutatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket felhasználhatjuk a reverzibilis elzáródással járó légúti megbetegedések összefoglaló névvel jelölt állapotok kezelése során. Az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert "reverzibilis elzáródással járó légúti megbetegedések" kifejezés — egyebek mellett — magában foglalja a következő állapotokat: asztma, így bronchialis asztma, allergiás asztma, inherens (belsőleges) asztma, külsődleges asztma, valamint porasztma, különösen a krónikus vagy idült (makacs) asztma (például a kései asztma és a légúti hiperérzékenység); bronchitis és az ezekhez hasonló állapotok [további részletekre nézve lásd: 2 022 078. számú nagy-britanniai szabadalmi leírás; valamint *Br. J. Pharmacol.*, (1987), **24**, 4983). A jelen találmány szempontjából különösen jelentősnek az asztma tekinthető.

A jelen leírásban alkalmazott "kezelés" kifejezés egyaránt magában foglalja a profilaxist és a megbetegedés tüneteinek enyhítését.

Ennek megfelelően a találmány további tárgyát képezi a reverzibilis elzáródással járó légúti megbetegedések kezelési vagy profilaxiás eljárása, amely eljárás során egy ilyen állapottól szenvedő vagy egy ilyen állapotra fogékony betegnek egy (I) általános képletű vegyületnek vagy egy (I) általános képletű vegyület gyógyszerészeti szempontból elfo-



gadható származékának terápiás szempontból hatásos mennyiségét adjuk be.

Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók különféle más állapotok kezelése során is, így például gyulladásos és allergiás bőrrendellenességek, vértolulós szívelegtelenség (congestive heart failure) és glaukóma kezelésében.

Az előbbieken említett alkalmazások esetén a beadott dózisok nagysága természetesen függ az alkalmazott vegyülettől, a beadás módjától, valamint a kívánt kezelés jellegétől. Ugyanakkor általában kielégítő eredményeket érhetünk el, ha az (I) általános képletű vegyületet az állati testtömeg 1 kilogrammjára vonatkoztatva körülbelül 1  $\mu\text{g}$  és körülbelül 20 mg közötti napi mennyiségben adjuk be, amely mennyiséget előnyösen napi 1-4 részletben vagy késleltetett hatóanyag-felszabadulású készítmény formájában juttatunk be a szervezetbe. Humán páciens esetén a napi teljes dózis körülbelül 70  $\mu\text{g}$  és körülbelül 1400 mg közötti értékű, és a beadásra alkalmas egységdózis-formák egy szilárd vagy folyékony gyógyszerészeti hígítószerrel vagy hordozószerrel összekeverve a vegyület 20  $\mu\text{g}$  és 1400 mg közötti mennyiségét tartalmazzák.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagukban vagy pedig topikális, enteralis, illetve parenteralis beadásra alkalmas gyógyászati készítmények formájában alkalmazhatjuk.

A tüdőhöz történő topikális beadásra alkalmas formában lévő készítmények körébe tartoznak az aeroszolok, például a nyomás alatti vagy a nyomás alkalmazása nélküli por-készítmények.

Az oesophagealis (nyelőcsövi) beadásra alkalmas formában lévő készítmények körébe tartoznak a tabletták, a kapszulák és a drazsék.

A bőrre történő felvitelre alkalmas formában lévő készítmények körébe tartoznak a krémek, például az olaj-a-vízben típusú emulziók és a víz-az-olajban típusú emulziók.

Az intravénás beadásra alkalmas formában lévő készítmények körébe tartoznak az injekciók és az infúziók.

Végül a szemre történő felvitelre alkalmas formában lévő készítmények körébe tartoznak a cseppek és a kenőcsök.

Ennek megfelelően a találmány oltalmi körébe tartozik egy olyan gyógyászati készítmény, amely egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal összekeverve előnyösen 80 tömeg%-nál kisebb mennyiségben és még előnyösebben 50 tömeg%-nál kisebb mennyiségben egy (I) általános képletű vegyületet vagy az (I) általános képletű vegyületnek egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható származékát tartalmazza.

Az említett hígítószerrel és hordozóanyagok közé tartoznak — egyebek mellett — a következők:

tabletták és drazsék számára: laktóz, keményítő, talkum,

sztearinsav;



kapszulák számára: borkősav vagy laktóz; valamint  
injektálható oldatok számára: víz, alkohol, glicerin,  
növényi olajok.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületeket a tüdőhöz kívénjuk bejuttatni, a vegyület nyomás alatti vagy nyomás alkalmazása nélküli por formájában inhalálható. Az (I) általános képletű vegyületek nyomás alatti porkészítményei cseppfolyósított hajtógázt vagy egy kompresszált gázt tartalmazhatnak. A nyomás alkalmazása nélküli porkészítményekben a finoman eloszlatott hatóanyagot egy nagyobb méretű, például legfeljebb 100  $\mu\text{m}$  átmérőjű szemcsékből álló, gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyaggal összekeverve alkalmazhatjuk. Az alkalmas, inert hordozóanyagok közé tartozik — egyebek mellett — például a kristályos laktóz.

Az (I) általános képletű vegyületek a hasonló szerkezetű, ismert vegyületekkel szemben azzal az előnnyel rendelkeznek, hogy kevésbé toxikusak, hatékonyabbak, alig van mellékhatásuk, könnyebben abszorbeálódnak, illetve további farmakológiai jellemzőkkel is bírnak.

A következő előállítási Példák — korlátozó jelleg nélkül — csak a találmány illusztrálására szolgálnak. A Példákban megadott hőmérsékleti értékeket Celsius-fok egységben fejezzük ki. A reakciókat inert atmoszféra alatt, így nitrogén- vagy argonatmoszféra alatt hajtottuk végre. A preparatív nagynyomású folyadék-kromatográfiás (HPLC) elválasztásokat általában egy DYNAMAX<sup>TM</sup> 60A C-18 reverz fázisú kolonna alkalmazásával végeztük.



1. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(2-fenil-etoxi)-etil-szulfonil)-propil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

a) 3-[2-(2-Fenil-etoxi)-etil-tio]-propánsav

Nátrium-hidrid (0,60 g, 80 %-os olajos diszperzió) *N,N*-dimetil-formamiddal (50 ml) készült, 0 °C hőmérsékletre hűtött, kevertetett szuszpenziójához cseppenként hozzáadtuk 2-(2-fenil-etoxi)-etántiol (2,13 g) száraz *N,N*-dimetil-formamiddal (10 ml) készült oldatát. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 90 percen keresztül kevertettük. Ehhez a keverékhez cseppenként 3-bróm-propánsav (3,15 g) száraz *N,N*-dimetil-formamiddal (10 ml) készült oldatát adtuk, majd a reakciókeveréket szobahőmérsékleten 16 órán keresztül kevertettük. Vizet (250 ml) adtunk a keverékhez és tömény sósavoldat segítségével az egész keverék pH-ját 2/3 értékre savanyítottuk. A vizes oldatot dietil-éterrel többször extraháltuk, majd az egyesített dietil-éteres rétegeket vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, s ezt követően csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Ennek eredményeképpen a nyers savat kaptuk, amelyet 6:1 térfogatarányú metilén-klorid/dietil-éter (1 csepp ecetsav/100 ml eluens) oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon gyorskromatografálva (flash chromatography)



tisztítottunk. Az alcímben feltüntetett vegyületet 2,15 g mennyiségben nyertük.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,6-2,8 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,6-3,76 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 5H).

b) 3-[2-(2-Fenil-etoxi)-etil-szulfonil]-propánsav

Kálium-peroxi-monoszulfát (15,6 g, OXONE<sup>TM</sup>) vízzel (50 ml) készült oldatát cseppenként hozzáadtuk az a) lépésben nyert anyag (2,15 g) metanollal (50 ml) készült, 0 °C hőmérsékletre hűtött oldatához. A beadagolás befejezése után a jégfürdőt eltávolítottuk, és a reakciókeveréket szobahőmérsékleten 4 órán keresztül kevertettük. Az egész reakciókeveréket vízbe öntöttük, majd kloroformmal három alkalommal extraháltuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Ennek eredményeképpen az alcímben szereplő vegyületet fehér, szilárd anyag formájában és 1,91 g mennyiségben (79 %-os kitermeléssel) nyertük.

Tömegspektrum: EI TMS származék 343 [(M-15)<sup>+</sup>].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,76 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,72 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 7,15-7,3 (m, 5H).

c) N-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-3-[2-(2-fenil-etoxi)-etil-szulfonil]-propánamid

7-(2-Amino-etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidrobromid (1,62 g) és a b) lépésben nyert termék (1,75



g) *N,N*-dimetil-formamiddal (25 ml) készült, kevertetett oldatához trietil-amint (0,70 ml), 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot (0,98 g) és végül diciklohexil-karbodiimidet (1,62 g) adtunk. A keveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd ezt követően jégecetet (0,1 ml) adtunk hozzá, és a kevertetést további 15 percen keresztül folytattuk. A *N,N*-dimetil-formamidot csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékot etil-acetátban (50 ml) felszuszpendáltuk. A szuszpendált diciklohexil-karbamidot szűrővel eltávolítottuk. A szűrletet telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk. Az oldószer csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, s az így nyert maradékot 95:5 térfogatarányú metilén-klorid/etanol oldószerkelet eluensként történő alkalmazása mellett szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk. Ennek eredményeképpen az alcímben szereplő vegyületet 1,89 g mennyiségben (71 %-os kitermeléssel) állítottuk elő.

Olvadáspont: 142-144 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 479 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,50 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,2-3,4 (széles m, 6H + D<sub>2</sub>O), 3,64 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 8,14 (t, 1H), 10,0 (széles s, 1H), 11,5 (s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> összegképletre:

talált: C, 55,03 %; H, 5,55 %; N, 5,90 %;

S, 13,07 %;

számított: C, 55,21 %; H, 5,48 %; N, 5,85 %,

S, 13,19 %.

d) 4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

A c) lépésben nyert termék (2,06 g) száraz tetrahidrofuránnal (100 ml) készült kevertetett oldatához csep-penként borán-tetrahidrofurán-oldatot (1,0 M tetrahidrofuránban, 15 ml) adtunk. A reakciókeveréket inert atmoszféra alatt addig refluxáltattuk, amíg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt mutatta, hogy a reakciókeverékben nincs visszamaradt kiindulási anyag. A reakciókeveréket lehűtöttük, majd (ÓVATOSAN!) metanolt (3,5 ml) adtunk hozzá. A reakciókeveréket további 30 percen keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékot feloldottuk metanolban (100 ml), majd az így nyert oldathoz koncentrált sósavoldatot (sűrűség: 1,18 g/cm<sup>3</sup>, 0,75 ml) adtunk. Ezt a keveréket 30 percen keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Lehűtést követően a metanolt csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, s maradékként egy olajos anyagot nyertünk, amelyet ezt követően dietil-éterrel eldörzsöltünk, s ennek eredményeképpen halványsárga szilárd anyag formájában nyertük a nyers címvegyületet. A címvegyület részleteit metanol és 0,1 %-os tri-fluor-ecetsav oldószerelegy eluensként történő alkalmazása mellett preparatív, reverz fázisú HPLC segítségével tisztítottuk. Végül a hidrokloridsót állítottuk elő oly módon, hogy az előbbi terméket feloldottuk kismennyiségű etanolban, az





oldatot száraz dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk, majd az oldószereket eltávolítottuk. Ennek eredményeképpen fehér porként nyertük a címvegyületet.

Olvadáspont: 201-203 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,01 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,98 (széles s, 2H), 3,10 (t, 4H), 3,36 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,2-7,35 (m, 5H), 8,98 (széles s, 2H), 10,13 (széles s, 1H), 11,77 (s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · HCl összegképletre:

talált: C, 52,31 %; H, 5,54 %; N, 5,54 %;  
S, 12,54 %; Cl, 7,48 %;  
számított: C, 52,73 %; H, 5,83 %; N, 5,90 %,  
S, 12,79 %; Cl, 7,08 %.

## 2. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[2-(3-(2-fenil-etoxi)-propoxi)-etil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

### a) 2-[2-(2-Fenil-etoxi)-propoxi]-ecetsav

Az alcímben szereplő vegyületet 3-(2-fenil-etoxi)-propanol alkalmazásával, az 1. Példa a) lépésében ismertetett általános módszer szerint állítottuk elő. A 3-(2-fenil-etoxi)-propanolt 2-fenil-metil-1,3-dioxánból, a következő szakirodalmi helyen ismertetett módszer alkalmazásával állítottuk elő: *Can. J. Chem.*, (1974), **52**, 888.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,89 (m, 2H), 2,90 (q, 2H), 3,49-3,60 (m, 6H), 4,05 (s, 2H), 7,21-7,30 (m, 5H).

b) *N*-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3*H*-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-2-[3-(2-fenil-etoxi)-propoxi]-acetamid

Az alcímben szereplő vegyületet az 1. Példa c) lépésében kifejtett általános módszernek megfelelően állítottuk elő.

Olvadáspont: 150-151 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 431 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,73 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,2-3,4 (széles m, 6H +  $\text{D}_2\text{O}$ ), 3,54 (t, 2H), 3,76 (széles s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,16-7,29 (m, 5H), 8,12 (t, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,61 (s, 1H).

Elementáranalízis  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  összegképletre:

talált: C, 60,90 %; H, 6,02 %; N, 6,40 %;

S, 6,91 %;

számított: C, 61,37 %; H, 6,09 %; N, 6,51 %;

S, 7,45 %.

c) 4-Hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-fenil-etoxi>-propoxi)-etil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-on-hidroklorid

A címvegyületet az 1. Példa d) lépésében kifejtett általános módszernek megfelelően állítottuk elő.

Olvadáspont: 159-160 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 417 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,75 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,87 (t, 2H),  
 3,12 (m, 4H), 3,45 (m, 4H + D<sub>2</sub>O), 3,58 (m, 4H), 6,77  
 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,18-7,27 (m, 5H), 8,99 (széles  
 s, 2H), 10,16 (s, 1H), 11,8 (széles s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl összegképletre:

talált: C, 58,33 %; H, 6,54 %; N, 6,37 %;

S, 6,79 %; Cl, 7,96 %;

számított: C, 58,33 %; H, 6,23 %; N, 6,18 %,

S, 7,08 %; Cl, 7,83 %.

### 3. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(2-fenil-etoxi)-etoxi)-propil-amino]-  
 -etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

a) 3-[2-(2-Fenil-etoxi)-etoxi]-propánnitril

3-(2-Fenil-etoxi)-propanol [amelyet 2-fenil-metil-  
 -1,3-dioxánból, a következő szakirodalmi helyen ismertetett  
 módszer alkalmazásával állítottunk elő: *Can. J. Chem.*,  
 (1974), **52**, 888] (8,0 g), 3-bróm-propánnitril (5,6 ml), ná-  
 tium-hidroxid (50 g) és tetrabutyl-ammónium-klorid (0,5 g)  
 metilén-kloriddal (100 ml) és vízzel (100 ml) készült keve-  
 rékét szobahőmérsékleten 72 órán keresztül kevertettük. A  
 keveréket meghígítottuk vízzel, majd a szerves réteget elvá-  
 lasztottuk. A vizes réteget metilén-klorid további részleté-



vel extraháltuk. Az egyesített szerves extraktumokat híg, vizes hidrogén-klorid-oldattal, majd vízzel mostuk magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Ennek eredményeképpen a nyers terméket nyertük. Az anyagot 1:1 térfogatarányú dietil-éter/petroléter (forráspont: 60-80 °C) oldószerkeleg eluensként történő alkalmazásával szilícium-dioxidon gyorskromatografálva tisztítottuk, s így az alcímben szereplő vegyületet olaj formájában és összesen 9,84 g mennyiségben (90 %-os kitermeléssel) nyertük.

Tömegspektrum: EI 219 (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,55 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,61-3,74 (m, 8H), 7,18-7,36 (m, 5H).

b) 3-[2-(2-Fenil-etil)-etoxi]-propanal

Az a) lépés során nyert 3-[2-(2-fenil-etoxi)-etoxi]-propánnitril (1,0 g) tetrahidrofuránnal készült, 0 °C hőmérsékletre hűtött, kevertetett oldatához cseppenként diizobutil-alumínium-hidridet (3,3 ml, 1,5 M toluolban) adtunk. A keveréket 30 perc elteltével szobahőmérsékletre melegítettük, majd további két órán keresztül kevertettük. Óvatosan vizet és 10 %-os vizes hidrogén-klorid-oldatot adtunk a keverékhez, és újabb 5 percen keresztül kevertettük. A reakciókeverék több alkalommal dietil-éterrel extraháltuk, majd az egyesített dietil-éteres extraktumokat telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mostuk,



magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Az alcímben szereplő vegyületet sárga olaj formájában nyertük. A következő lépésben ezt az anyagot további tisztítás nélkül használtuk fel.

c) 4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(2-fenil-etoxi)-etoxi)-propil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

A b) lépésben nyert 3-[2-(2-fenil-etil)-etoxi]-propanal (2,2 g), 6 %-os vizes ecetsav és 7-(2-amino-etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidrobromid (2,05 g) metanollal (180 ml) készült, kevertetett oldatához nátrium-ciano-bór-hidridet (0,333 g) adtunk. A reakciókeveréket két órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ekkorra a HPLC analízis azt mutatta, hogy a kiindulási anyagnak már a teljes mennyisége felhasználásra került. A reakciókeveréket koncentrált ammónium-hidroxid-oldat segítségével meglúgosítottuk, majd a metanol csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. Ennek eredményeképpen a nyers formában lévő terméket nyertük, amelyet metanolos kloroform eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon kromatografálva, majd metanolos, 0,1 % koncentrációjú trifluor-ecetsav-oldat eluensként történő alkalmazása mellett reverz fázisú preparatív HPLC segítségével tisztítottunk. Végül hidrokloridsó-képzéssel fehér, szilárd anyag formájában nyertük a kívánt vegyületet.

Olvadáspont: 186-190 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 417 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,80-1,88 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,47-3,58 (m, 4H), 3,60 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,16-7,29 (m, 5H), 8,70 (széles s, 2H), 10,13 (s, 1H), valamint 11,76 (széles s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl · 1,42 H<sub>2</sub>O összegképlet-re:

talált: C, 55,242,31 %; H, 5,98 %; N, 5,92 %;  
S, 6,36 %; Cl, 7,35 %;  
számított: C, 55,20 %; H, 6,41 %; N, 5,88 %,  
S, 6,70 %; Cl, 7,41 %.

#### 4. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[2-(2-(2-fenil-etoxi)-etoxi)-etil-aminol]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

##### a) 2-[2-(2-Fenil-etoxi)-etoxil]-ecetsav

Nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió, 0,86 g) petroléterrel többször mostunk, majd tetrahidrofuranban (5 ml) szuszpendáltuk. Az így nyert szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadtuk 3-(2-fenil-etoxi)-etanol [amelyet 2-fenil-metil-1,3-dioxolánból, a következő szakirodalmi helyen ismertetett módszer alkalmazásával állítottunk elő: *Can. J.*



Chem., (1974), 52, 888] (1,5 g) tetrahydrofuránnal (10 ml) készült oldatát, majd a keveréket 15 percen keresztül 55 °C hőmérsékleten melegítettük, s ezt követően 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Klór-ecetsav (0,85 g) tetrahydrofuránnal (5 ml) készült oldatát adtuk hozzá, majd szobahőmérsékleten 17 órán keresztül folytattuk a kevertetést. A tetrahydrofuránt csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékot megosztottuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és dietil-éter között. (A dietil-éteres fázist félretettük). Az elkülönített vizes réteget híg, vizes hidrogén-klorid-oldat segítségével megsavanyítottuk, majd dietil-éterrel extraháltuk. A szerves extraktumokat telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Ennek eredményeképpen 1,48 g mennyiségben egy világosbarna olajat nyertünk. Az anyagot 1:1 térfogatarányú dietil-éter/petroléter oldószerkelegy elunesként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon kromatografáltuk, s így 1,07 g mennyiségben állítottuk elő az alcímben szereplő vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,94 (t, 2H), 3,49-3,82 (m, 6H), 4,16 (s, 2H), 7,18-7,34 (m, 5H).

b) N-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-2-[2-(2-fenil-etoxi)-etil]-acetamid

Az alcímben szereplő vegyületet az 1. Példa c) lépése szerinti általános módszer alapján állítottuk elő.



Tömegspektrum: FAB +ve 417 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,61 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,31 (m, 6H),  
3,60 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,79 (d, 1H),  
7,15-7,29 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 9,91 (széles s, 1H),  
11,60 (széles s, 1H).

c) 4-Hidroxi-7-{2-[2-(2-(2-fenil-etoxi)-etoxi)-etil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

A címvegyületet az 1. Példa d) lépésében kifejtett  
általános módszernek megfelelően állítottuk elő.

Olvadáspont: 123 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 403 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,78 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,09 (m, 4H),  
3,56 (m, 6H), 3,65 (t, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,83 (d, 1H),  
7,08-7,29 (m, 5H), 9,00 (s, 2H), 10,15 (s, 1H), 11,69  
(s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl összegképletre (18 mol  
hidroklorid-felesleggel):

talált: C, 56,62 %; H, 6,15 %; N, 6,43 %;

Cl, 9,40 %;

számított: C, 56,62 %; H, 6,14 %; N, 6,29 %,

Cl, 9,37 %.





5. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-fenil-etoxi>-propil-tio)-etil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

a) 3-Merkapto-etanol

Tiokarbamid (36 g) vízzel (100 ml) készült oldatát összekevertük 3-bróm-propanollal (33 ml), majd az így nyert keveréket 4 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. A reakciókeveréket hagytuk lassan lehűlni, majd 10 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot (190 ml) adtunk hozzá. A keveréket további 3 órán keresztül ismételt visszafolyatás mellett forraltuk, hagytuk lehűlni, majd 17 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagytuk. Tömény kénsavval megsavanyítottuk a reakciókeveréket, s ezt követően dietil-éterrel extraháltuk. Az egysített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. A nyers terméket sárga folyadék formájában nyertük. Ennek az anyagnak a desztillálásával az alcímben szereplő vegyületet összesen 14,67 g mennyiségben tudtuk előállítani.

Tömegspektrum: EI 92 (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 2,63 (q, 2H),  
3,75 (t, 2H).

b) 2-Fenil-metil-1,3-oxatián

Az a) lépés során nyert tiol (14,67 g) toluollal (200 ml) készült oldatához *p*-toluolszulfonsavat (1 g) és fenil-acetaldehidet (18,3 ml) adtunk. A reakciókeveréket Dean-Stark-feltét alkalmazása mellett visszafolytatás közben forraltuk. Miután megfelelő mennyiségű vizet kigyújtottunk, a reakciókeveréket lehűtöttük, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk és kálium-karbonát felett szárítottuk. A nyers terméket desztilláltuk (forráspont: 100-110 °C/0,3 mbar), s ennek eredményeképpen 19,65 g mennyiségben egy sárga folyadékot kaptunk.

Tömegspektrum: EI 194 (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,66 (d, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,53 (t, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,90 (t, 1H), 6,69-7,32 (m, 5H).

c) 3-(2-Fenil-etoxi)-propántiol

Cseppfolyós ammóniába (500 ml) részletekben kalciumforgácsot (3,5 g) adtunk, majd a keveréket 10 percen keresztül erőteljesen kevertettük. A sötétkék oldathoz körülbelül 7 perc alatt cseppenként hozzáadtuk a b) lépés során nyert tioacetát (10 g) dietil-éterrel készült (7 ml) oldatát. A keveréket 2 órán keresztül kevertettük, majd ammónium-klorid hozzáadásával a pezsgés befejeződéséig kvencseltük a reakciót. Nitrogén egy éjszakán keresztül végzett átfúva-



tásával eltávolítottuk az ammónia feleslegét. A visszamaradó szilárd anyagot 10 %-os vizes hidrogén-klorid-oldat segítségével pH 1-2 értékre savanyítottuk, és a terméket etil-acéttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, végül csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Ennek eredményeképpen az alcímben szereplő vegyületet 8,29 g mennyiségben nyertük.

Tömegspektrum: EI 196 (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (d, 1H), 1,86 (m, 2H), 2,56 (q, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 6,97-7,31 (m, 5H).

d) 2-[3-(2-Fenil-etoxi)-propil-tio]-ecetsav

Nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió, 0,86 g) petroléterrel mostunk, majd 0 °C hőmérsékletű *N,N*-dimetil-formamidban (5 ml) szuszpendáltuk. Az így nyert szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadtuk a c) lépés során nyert tiol (8,29 g) *N,N*-dimetil-formamiddal (10 ml) készült oldatát. A kevertetést 2 órán keresztül 0-8 °C közötti hőmérsékleten folytattuk, majd ekkor cseppenként bróm-ecetsav (5,88 g) *N,N*-dimetil-formamiddal (15 ml) készült oldatát adtuk az előbbi keverékhez. A keverés elősegítése érdekében további *N,N*-dimetil-formamidot (20 ml) adtunk hozzá. Miután a kevertetést szobahőmérsékleten 17 órán keresztül folytattuk, az *N,N*-dimetil-formamid-ot csökkentett nyomás alatt eltávolí-



tottuk. A maradékot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és dietil-éter között megosztottuk. (Az éteres réteget félretettük). A vizes réteget elkülönítettük, hidrogén-klorid-oldattal pH 1-2 értékig megsavanyítottuk, majd dietil-éterrel extraháltuk. Az éteres extraktumokat egyesítettük, vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Az így nyert nyers terméket 1:1 térfogatarányú petroléter (forráspont:60-80 °C)/dietil-éter oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon kromatografáltuk. Ennek eredményeképpen 7,10 g mennyiségben kaptuk az alcímben szereplő vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,86 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 7,17-7,30 (m, 5H), 9,74 (s, 1H).

e) *N*-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3*H*-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-2-[3-(2-fenil-etoxi)-propil-tio]-acetamid

Az alcímben szereplő vegyületet 7-(2-amino-etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-on-hidrobromid alkalmazásával, az 1. Példa c) lépésében ismertett általános módszernek megfelelően állítottuk elő. A reakció eredményeképpen nyert nyers anyagot 9:1 térfogatarányú metilén-klorid/etanol eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon kromatografáltuk, s így az alcímben szereplő vegyületet 1,08 g mennyiségben állítottuk elő.



Tömegspektrum: FAB +ve 447 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,70 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,67 (t, 2H),  
2,78 (t, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,28 (q, 2H), 3,41 (t, 2H),  
3,53 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,15-7,43 (m,  
5H), 8,05 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 11,62 (s, 1H).

f) 4-Hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-fenil-etoxi>-propil-tio)-etil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

A címvegyületet az 1. Példa d) lépésében kifejtett általános módszernek megfelelően állítottuk elő. A nyers terméket 0,1 %-os vizes trifluor-ecetsav/metanol oldószer-elegy eluensként történő alkalmazása mellett végzett reverz fázisú HPLC segítségével tisztítottuk.

Olvadáspont: 209-211 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 433 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,82 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,87 (m, 4H),  
2,93 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,65 (t, 2H),  
6,83 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 9,02 (s,  
2H), 10,21 (s, 1H), 11,83 (s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · HCl (0,46 mol víz feleslegével) összegképletre:

talált: C, 55,36 %; H, 6,35 %; N, 6,12 %;

S, 13,30 %;

számított: C, 55,36 %; H, 6,32 %; N, 5,87 %;

S, 13,41 %.



6. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-fenil-etoxi>-propil-szulfonil)-etil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

a) 2-[3-(2-Fenil-etoxi)-propil-szulfonil]-ecetsav

Az alcímben szereplő vegyületet az 5. Példa d) lépése során nyert 2-[3-(2-fenil-etoxi)-propil-tio]-ecetsavból, az 1. Példa b) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően állítottuk elő.

Tömegspektrum: FAB +ve 287 [(M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,00-7,43 (m, 5H), 8,79 (s, 1H).

b) N-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-2-[3-(2-fenil-etoxi)-propil-szulfonil]-acetamid

A címvegyületet az 1. Példa c) lépésében kifejtett általános módszernek megfelelően állítottuk elő. A nyers terméket 9:1 térfogatarányú metilén-klorid/metanol oldószer-elegy eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon gyorskromatografálva tisztítottuk.

Tömegspektrum: FAB +ve 479 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,92 (q, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,49 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,04 (s, 2H),



6,70 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,17-7,29 (m, 5H), 8,47 (t, 1H), 9,96 (s, 1H), 11,66 (d, 1H).

c) 4-Hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-fenil-etoxi>-propil-szulfonil)-etil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

A címvegyületet az 1. Példa d) lépésében kifejtett általános módszernek megfelelően állítottuk elő. A nyers terméket 0,1 %-os vizes trifluor-ecetsav/metanol oldószer-elegy eluensként történő alkalmazása mellett végzett reverz fázisú HPLC segítségével tisztítottuk.

Olvadáspont: 217-220 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 465 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91 (kvint, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,34 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,57 (q, 4H), 6,77 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,17-7,31 (m, 5H), 9,27 (s, 2H), 10,15 (s, 1H), 11,77 (s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · HCl összegképletre:

talált: C, 52,57 %; H, 6,05 %; N, 5,73 %;

S, 12,61 %;

számított: C, 52,73 %; H, 5,83 %; N, 5,59 %;

S, 12,79 %.

## 7. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-tio)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid



a) N-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-3-[2-(2-fenil-etoxi)-etil-tio]-propánamid

Az alcímiben szereplő vegyületet az 1. Példa c) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően, kiindulási anyagként az 1. Példa a) lépése során nyert vegyületet alkalmazva állítottuk elő.

Tömegspektrum: FAB +ve 447 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,26-2,33 (t, 2H), 2,54-2,72 (m, 6H), 2,75-2,83 (t, 2H), 3,19-3,28 (q, 2H), 3,50-3,63 (2 × t, 4H), 6,68 (d, 1H), 7,15-7,3 (m, 5H), 7,95 (t, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,60 (széles s, 1H).

b) 4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(2-fenil-etoxi)-etil-tio)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid

A címvegyületet az 1. Példa d) lépésében kifejtett általános módszernek megfelelően állítottuk elő.

Olvadáspont: 211-213 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 433 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,85 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,17-7,30 (m, 5H), 8,9 (széles s, 2H), 10,14 (s, 1H), 11,76 (s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · HCl összegképletre:

talált: C, 56,49 %; H, 6,40 %; N, 6,12 %;

S, 13,78 %; Cl, 7,98 %;





számított: C, 56,33 %; H, 6,23 %; N, 5,97 %,  
S, 13,67 %; Cl, 7,56 %.

8. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-4-metil-benzolszulfonát

a) 4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on

Az 1. Példa szerinti címvegyület (4,9 g) vízzel (500 ml) készült oldatát összekevertük vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat feleslegével. A szabad bázist kloroformmal extraháltuk, az egyesített extraktumokat vízzel mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a kloroformot csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. Ennek eredményeképpen az alcímbe szereplő vegyületet szürkésfehér szilárd anyag formájában és 4,22 g mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) nyertük.

Olvadáspont: 69-70 °C.

b) 4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-4-metil-  
-benzolszulfonát



A szabad bázis egy részét feloldottuk metanolban, majd egy mólekvalens mennyiségű 4-metil-benzolszulfonsavat adtunk az oldathoz. Az oldatot csökkentett nyomás alatt bepároltuk, s ezt követően az így nyert szilárd anyagot metanol/víz oldószerkelegetből átkristályosítottuk. Ennek eredményeképpen a címvegyületet fehér, tűs kristályok formájában kaptuk.

Olvadáspont: 170-171 °C.

#### 9. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-hemiszuksinát

A címvegyületet borostyánkősav alkalmazásával és a 8. Példa a), valamint b) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően állítottuk elő.

Olvadáspont: 182-183 °C; csillogó fehér lemezek (metanol/víz oldószerkelegetből átkristályosítva).

#### 10. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-hexanoát



A címvegyületet hexánsav alkalmazásával és a 8. Példa a), valamint b) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően állítottuk elő.  
Olvadáspont: 131-132 °C; fehér, tús kristályok (metanol/víz oldószerkelegetből átkristályosítva).

11. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-tartarát

A címvegyületet borkósav alkalmazásával és a 8. Példa a), valamint b) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően állítottuk elő.  
Olvadáspont: 158-162 °C; (metanol/víz oldószerkelegetből átkristályosítva).

12. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-(1-hidroxi-2-naftoát) (Xinafoát)

A címvegyületet 1-hidroxi-2-naftoesav alkalmazásával és a 8. Példa a), valamint b) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően állítottuk elő.

Olvadáspont: 176-177 °C; fehér, tús kristályok (metanol/víz oldószerkelegetből átkristályosítva).

### 13. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(2-~~2~~-/2-amino-fenil/-etoxi)-etil-szulfonil)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-dihidroklorid

a) Metil-3-{2-[2-(2-nitro-fenil)-etoxi]-etil-szulfonil}-propanoát

Metil-3-[2-(2-fenil-etoxi)-etil-szulfonil]-propanoát [amely vegyületet az 1. Példa b) lépése szerinti általános eljárásnak megfelelően előállított savból készítettünk] (15,21 g) trifluor-ecetsavval készült, kevertetett és sózott jéggel hűtött oldatához cseppenként, körülbelül fél-órás időtartam alatt tömény salétromsavat (3,25 ml) adtunk. A reakciókeveréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd egy éjszakán keresztül kevertettük, vízzel meghígítottuk, s ezt követően etil-acetáttal többször extraháltuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Ennek eredményeképpen a metil-3-{2-[2-(nitro-fenil)-etoxi]-etil-szulfonil}-propanoátok nyers izomerkeverékét nyertük. Az alcímben szereplő vegyületet 1:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeleget elunesként



történő alkalmazása mellett végzett normál fázisú preparatív HPLC segítségével választottuk el a többi izomertől.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,80-2,84 (t, 2H), 3,17-3,24 (m, 4H),  
3,32-3,36 (m, 2H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,84-3,87 (t,  
2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), valamint 7,91 (d,  
1H).

b) 3-{2-[2-(2-Nitro-fenil)-etoxi]-etil-szulfonil}-  
-propionsav

Fémlítiumot (0,59 g) helyeztünk metanoba (200 ml), majd hagytuk feloldódni. Az oldathoz vizet (100 ml) adtunk, s ezt követően a sózott jéggel hűtött oldathoz cseppenként az a) lépés során nyert vegyület (6,05 g) metanollal (50 ml) készült oldatát adtuk. A reakciókeveréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd egy éjszakán keresztül kevertettük. A oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékot vízzel meghígítottuk. A bázisos vizes oldatot etil-acetáttal mostuk (a szerves mosófolyadékot félretettük), koncentrált hidrogén-klorid-oldattal pH 2 értékre savanyítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat egysítettük, vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd a oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. Az így nyert nyers terméket 9:1 térfogatarányú metilén-klorid/metanol oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon



gyorskromatografálva tisztítottuk, s így az alcímben szereplő vegyületet kaptuk.

Tömegspektrum: TS 349 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

c) N-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzthiazol-7-il)-etil]-3-  
-{2-[2-(2-nitro-fenil)-etoxi]-etil-szulfonil}-  
-propánamid

Az alcímben szereplő vegyület előállítását az 1. Példa c) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően, az előbbi b) lépésben nyert 3-{2-[2-(2-nitro-fenil)-etoxi]-etil-szulfonil}-propionsav és 7-(2-amino-etil)-4-hidroxi-1,3-benzthiazol-2(3H)-on-hidrobromid alkalmazásával végeztük. Az így nyert nyers terméket 6 % etanolt tartalmazó kloroform eluensként törénő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon végzett kromatografálással tisztítottuk, amelynek eredményeképpen az alcímben szereplő vegyületet kaptuk.

Tömegspektrum: FAB +ve 524 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,5 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,09 (t, 2H),  
3,24 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 6,70 (d, 1H),  
6,80 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (t, 1H),  
7,91 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,62 (s,  
1H).



- d) N-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-3-  
-{2-[2-(2-amino-fenil)-etoxi]-etil-szulfonil}-  
-propánamid

Frissen mosott Raney-nikkel, a c) lépés során nyert vegyület (2,21 g) és etanol (50 ml) kevertetett szuszpenziójához cseppenként hidrazin-hidrátot (10 ml) adtunk. Miután a reakció teljessé vált, a Raney-nikkelt kiszűrtük (VIGYÁZAT! TŰZVESZÉLYES!), és az etanolt csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. A maradékot megosztottuk víz és metilén-klorid között, majd a vizes réteget tovább extraháltuk több részlet metilén-kloriddal. Az egyesített extraktumokat vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Az ennek eredményeképpen nyert nyers terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a továbbiakban.

Tömegspektrum: FAB +ve 494 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,4-2,8 (t, 8H), 3,2-3,4 (m, 6H), 3,58 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 6,46 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 8,16 (t, 1H), 9,93 (széles s, 1H), 11,63 (s, 1H).

- e) 4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(2-amino-fenil)-etoxi)-etil-  
-szulfonil]-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-  
-on-dihidroklorid



A címvegyületet az 1. Példa d) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően, az előbbi d) lépésben nyert termék alkalmazásával állítottuk elő. A nyers reakcióterméket acetonitril és 0,1 %-os trifluor-ecetsav oldószer-elegy eluensként történő alkalmazása mellett preparatív, reverz fázisú HPLC segítségével tisztítottuk.

Olvadáspont: 65 °C (lágyul).

Tömegspektrum: FAB +ve 480 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00-2,08 (m, 2H), 2,8-3,3 (m, 10H),  
3,39-3,45 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,5  
(széles s, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,28-7,36  
(m, 4H), 9,04 (széles s, 2H), 10,15 (s, 1H), 11,6 (s,  
1H).

#### 14. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(2-/4-amino-fenil/-etoxi)-etil-  
-szulfonil)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-hidroklorid

a) N-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-3-  
-{2-[2-(4-nitro-fenil)-etoxi]-etil-szulfonil}-  
-propánamid

Az alcímben szereplő vegyület előállítását az 1. Példa c) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően, a 13. Példa szerinti a) lépésben nyert 3-{2-[2-(4-nit-





ro-fenil)-etoxi]-etil-szulfonil}-propionsav és 7-(2-amino-  
-etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidrobromid alkal-  
mazásával végeztük. Az így nyert nyers terméket 8 % etanolt  
tartalmazó metilén-klorid eluensként történő alkalmazása mel-  
lett szilícium-dioxidon végzett kromatografálással tisztí-  
tottuk, amelynek eredményeképpen az alcímben szereplő vegyü-  
letet kaptuk.

Tömegspektrum: FAB +ve 524 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,45 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,97 (t, 2H),  
3,2-3,4 (m, 6H), 3,69-3,77 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 6,80  
(d, 1H), 7,53 (d, 2H), 8,12 (d, 3H), 9,91 (széles s,  
1H), 11,6 (széles s, 1H).

b) 4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(4-nitro-fenil)-etoxi)-etil-  
-szulfonil)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-  
-on-hidroklorid

A címvegyületet az 1. Példa d) lépésében ismerte-  
tett általános eljárásnak megfelelően állítottuk elő. A  
nyers reakcióterméket acetonitril és 0,1 %-os trifluor-ecet-  
sav oldószerkelet eluensként történő alkalmazása mellett  
preparatív, reverz fázisú HPLC segítségével tisztítottuk.

Olvadáspont: 75-78 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 510 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,01 (kvint, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,98 (t,  
4H), 3,12 (t, 4H), 3,39 (t, 2H), 3,70-3,79 (m, 4H),

6,76 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 8,16 (d, 2H),  
8,83 (széles s, 2H), 10,13 (s, 1H), 11,76 (s, 1H).

15. Példa

7-{2-[2-(3-(2-(4-Fluor-fenil)-etoxi)-propil-szulfonil)-  
-etil-amino]-etil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-hidroklorid

a) [2-(4-Fluor-fenil)-etil]-allil-éter

Nátrium-hidrid (1,25 g; a 60 %-os olajos diszperzió formájában lévő nátrium-hidridet előzetesen 60-80 °C forrásponttartományú petroléterrel mostuk) *N,N*-dimetil-formamiddal (50 ml) készült szuszpenziójához lassan 2-(4-fluor-fenil)-etanolt adtunk. A keveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően lassan allil-bromidot (6,0 g) adtunk hozzá, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket megosztottuk víz és dietil-éter között. A víz réteget dietil-éterrel tovább etyraháltuk, majd az egyesített dietil-éteres rétegeket vízzel mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk. A dietil-étert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, s ennek eredményeképpen maradékként az alcímbe szereplő nyers vegyületet szintelen olaj formájában és 8,7 g mennyiségben (96 %-os kitermeléssel) állítottuk elő.



Tömegspektrum: EI 180 (M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,9 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 4,0 (t, 2H), 5,2 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), valamint 7,2 (m, 2H).

Ezt a reakciót ötszörös mennyiségekkel is sikeresen végrehajtottuk.

b) 2-{3-[2-(4-Fluor-fenil)-etoxi]-propil-tio}-ecetsav

Az előbbi a) lépésben nyert vegyület (15 g), valamint tioglikolsav (6,8 ml) keverékét szobahőmérsékleten, az atmoszféra hatásának kitéve 2 órán keresztül kevertettük, majd ekkor további tioglikolsavat (3,4 ml) adtunk hozzá. Újabb 30 perces kevertetést követően a reakció teljessé vált. A nyers anyagot 99:1 térfogatarányú metilén-klorid/-ecetsav oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon kromatografáltuk, s ennek eredményeképpen színtelen olaj formájában és 19,69 g mennyiségben (87 %-os kitermeléssel) állítottuk elő az alcímben szereplő ecetsavszármazékot.

Tömegspektrum: FAB +ve 273 [(M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,87 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,31 (d, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,18 (m, 2H).

c) 2-{3-[2-(4-Fluor-fenil)-etoxi]-propil-szulfonil}-  
-ecetsav

Az előbbi b) lépésben nyert sav (39,5 g) és víz (50 ml) keverékéhez körülbelül 20 perces időtartam alatt, kevertetés közben kálium-hidrogén-karbonát (150 g) vízzel (500 ml) készült oldatát adtuk. Az előbbi keverékhez részletekben OXONE™ vizes oldatát (278 g OXONE™ 400 ml oldatban) adagoltuk, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül kevertettük. Ezt követően vizet (1 liter) adtunk hozzá, s az így nyert teljes keveréket — a nem savas jellegű anyagok eltávolítása érdekében — dietil-éterrel extraháltuk. A vizes fázist 20 %-os vizes kénsavoldattal megsavanyítottuk, majd dietil-éterrel három alkalommal extraháltuk. A dietil-éteres rétegeket egyesítettük, vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Ennek eredményeképpen 41,7 g mennyiségben egy halványsárga olajat nyertünk. Az olajból állás közben fehér, szilárd anyag vált ki. A szilárd anyagot szűrővel eltávolítottuk, és kismennyiségű, 1:1 térfogatarányú dietil-éter/pentán oldószerkeleggyel mosva az alcímbe szereplő vegyületet kaptuk.

Olvadáspont: 47-48 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 305 [(M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,32 (m, 2H),  
3,58 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,00 (s, 2H), 6,98 (m, 2H),  
7,16 (m, 2H), 8,80 (széles s, 1H).



d) N-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etil]-2-  
-{3-[2-(4-fluor-fenil)-etoxi]-propil-szulfonil}-  
-acetamid

Az előbbi c) lépésben nyert sav (3,64 g) *N,N*-dimetil-formamiddal (15 ml) készült oldatához kevertetés közben karbonil-diimidazolt (1,94 g) adtunk. A kevertetést 40 percen keresztül szobahőmérsékleten folytattuk. Ehhez az oldatához előbb 7-(2-amino-etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidrobromidot (3,48 g), majd trietil-amint (1,7 ml) adtunk. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül állni hagytuk. Ezt követően az elegyet lassú ütemben 10 %-os vizes hidrogén-klorid-oldat (100 ml) és dietil-éter (100 ml) erőteljesen kevertetett keverékéhez adtuk. Fokozatosan egy halvány sárga, szilárd anyag ülepedett ki, amelyet kiszűrtünk, pentánnal mostunk és vákuum alatt szárítottunk. Ennek eredményeképpen fénylő anyag formájában nyertük az alcímben szereplő vegyületet, amelyet a továbbiakban külön tisztítás nélkül használtunk fel.

Tömegspektrum: FAB +ve 497 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,80 (t, 2H),  
3,30 (m, 4H), 3,48 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,03 (s, 2H),  
6,70 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,28 (m, 2H),  
8,46 (t, 1H), 9,95 (s, 1H), 11,66 (s, 1H).

- e) 7-{2-[2-(3-<2-/4-Fluor-fenil/-etoxi>-propil-szulfonil)-  
-etil-amino]-etil}-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-hidroklorid

A címvegyületet az 1. Példa d) lépésében ismertetett általános eljárásnak megfelelően, az előbbi d) lépésben nyert termék alkalmazásával állítottuk elő. A nyers reakcióterméket 35 % tetrahidrofuránt tartalmazó, 0,1 %-os vizes trifluor-ecetsav-oldat eluensként történő alkalmazása mellett preparatív, reverz fázisú HPLC segítségével tisztítottuk.

Olvadáspont: 240-245 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 483 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,14-3,21 (m, 4H), 3,24 (2H + D<sub>2</sub>O), 3,49 (t, 2H), 3,54 (q, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,27 (t, 2H), 9,14 (s, 2H), 10,15 (s, 1H), valamint 11,78 (s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>FO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · HCl összegképletre:

talált: C, 50,58 %; H, 5,62 %; N, 5,61 %;

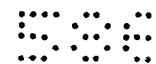
S, 12,26 %;

számított: C, 50,91 %; H, 5,44 %; N, 5,40 %,

S, 12,36 %.

#### 16. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-/2-tienil/-etoxi>-propil-tio)-etil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidroklorid



A címvegyületet előállítását a 15. Példában ismertett általános eljárásnak megfelelően, valamint 2-tienil-  
-etanol alkalmazásával végeztük, azzal az eltéréssel, hogy a  
15. Példa c) lépésében szereplő oxidáció helyett ebben az  
esetben az 1. Példa b) lépésében ismertett általános eljá-  
rást használtuk.

Olvadáspont: 220-221 °C.

Tömegspektrum: FAB +ve 471 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,90-1,98 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,85 (t,  
2H), 3,03 (t, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,37 (m,  
2H), 3,53 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,88  
(m, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 9,09 (széles s,  
2H), 10,14 (s, 1H), 11,78 (széles s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub> · HCl összegképletre:

talált: C, 46,67 %; H, 5,51 %; N, 5,68 %;

S, 18,42 %;

számított: C, 47,37 %; H, 5,37 %; N, 5,52 %,

S, 18,97 %.

#### 17. Példa

4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-(2-piridil/-etoxi)-etil-tio)-propil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-dihidroklorid

a) 2-[2-(2-Bróm-etil-tio)-etil]-1,3-dioxolán

A nátrium-hidrid alkalmazásával végrehajtott, mer-  
kapto-etanol és 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolán közötti konden-



záció útján előállított 2-[2-(1,3-dioxolán-2-il)-etil-tio]-etanol (13,6 g) száraz acetonitrillel (150 ml) készült, kevertetett oldatához trifenil-foszfint (20 g) és szén-tetra-bromidot (38 g) adtunk. Az oldatot 4 órán keresztül kevertettük. A oldószeret csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. A maradékot szilícium-dioxidon pre-abszorbeáltuk. Az anyagot 10 % etil-acetátot tartalmazó petroléter eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon gyorskromatografáltuk. Az alcímben szereplő vegyületet tiszta olaj formájában és 4,45 g mennyiségben nyertük. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

b) 2-{2-[2-(2-<2-Piridil>-etoxi)-etil-tio]-etil}-1,3-dioxolán

Az előbbi a) lépésben nyert anyag (6,12 g), tetra-(*n*-butil)-ammónium-hidrogén-szulfát (1 g), 2-piridil-etanol (2,85 ml), metilén-klorid (20 ml) és 20 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat keverékét mindaddig kevertettük, amíg a gáz-kromatográfiás analízis a reakció befejeződését jelezte. A szerves fázist elkülönítettük, vízzel mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk. Az oldószereket csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. Ennek eredményeképpen egy olajat nyertünk, amelyet 4:1 térfogatarányú etil-acetát/petroléter (forrásponttartomány: 60-80 °C) oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon gyorskromatografálva tovább tisztítottunk. Így az alcímben szereplő vegyületet sárga olaj formájában és 0,770 g mennyiségben állítottuk elő.





$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,92 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 3,07 (t, 2H),  
3,62 (t, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,94 (t, 1H),  
7,13 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,60 (td, 1H), 8,53 (d,  
1H).

c) 3-{2-[2-(2-Piridil)-etoxil]-etil-tio}-propanal

Az előbbi b) lépésben nyert anyagot (0,850 g) feloldottuk 80 %-os hangyasavban, majd az oldatot szobahőmérsékleten 22 órán keresztül állni hagytuk. A keveréket megosztottuk víz és dietil-éter között. A fázisokat elválasztottuk, és a vizes réteget dietil-éterrel extraháltuk. A dietil-éteres extraktumokat egyesítettük, sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Ennek eredményeképpen az alcímben szereplő vegyületet olaj formájában és összesen 0,70 g mennyiségben nyertük.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,69 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 3,06 (t, 2H),  
3,64 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 7,13 (td, 1H), 7,21 (d,  
1H), 7,60 (td, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,74 (s, 1H).

d) 4-Hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-/2-piridil/-etoxi>-etil-tio)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-  
-dihidroklorid

Az előbbi c) lépésben nyert anyagot (0,700 g) feloldottuk metanolban (20 ml). Az oldathoz 7-(2-amino-etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-on-hidrobromidot (0,655 g),



nátrium-ciano-bór-hidridet (0,100 g) és (a pH 6-os értékre történő beállításához szükséges mennyiségben) 6 %-os vizes ecetsavoldatot adtunk. Az oldatot egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk. A oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, majd a maradékként nyert anyagot metanolt tartalmazó metilén-klorid eluensként történő alkalmazása mellett szilícium-dioxidon oszlopkromatografálva tisztítottuk. Az így nyert, egyesített frakciókat acetonitril és 0,1 %-os trifluor-ecetsav oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett preparatív, reverz fázisú HPLC segítségével tovább tisztítottuk. A hidrokloridsó előállítás után a címvegyület tiszta mintáját nyertük.

Olvadáspont: 50-60 °C (lágyl).

Tömegspektrum: FAB +ve 434 [(M+H)<sup>+</sup>].

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,86 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,62 (t, 2H),  
2,88 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,28 (t, 2H),  
3,58 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,88 (d, 1H),  
7,85 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 8,78 (d, 1H),  
9,17 (széles s, 2H), 10,17 (széles s, 1H), 11,78  
(széles s, 1H).

Elementáranalízis C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 2HCl · 1,5H<sub>2</sub>O

összegképletre:

talált: C, 47,69 %; H, 6,08 %; N, 7,79 %;

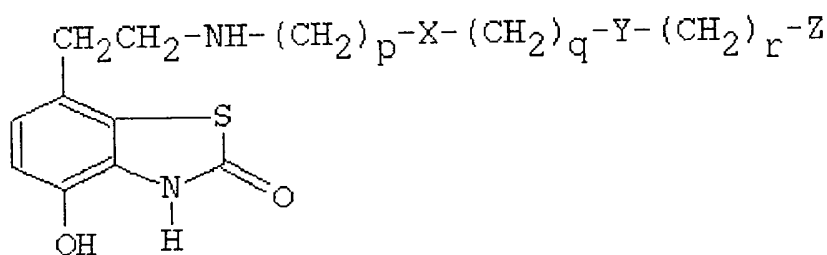
S, 10,88 %; Cl, 12,84 %;

számított: C, 47,27 %; H, 6,05 %; N, 7,88 %,

S, 12,02 %; Cl, 13,29 %.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógy-szerészeti szempontból elfogadható származékai,



(I)

amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül  $-\text{S(O)}_n-$  általános képletű csoport vagy oxigénatom, n értéke 0, 1 vagy 2,

p, q és r értéke egymástól függetlenül 2 vagy 3,

Z jelentése adott esetben halogénatommal,  $-\text{OR}^1$  általános képletű csoporttal, nitrocsoporttal vagy  $\text{NR}^2\text{R}^3$  általános képletű csoporttal helyettesített fenilcsoport vagy egy öt- vagy hattagú, nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, és

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  és  $\text{R}^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.



2. Egy az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben Z jelentése fenilcsoport.

3. Egy az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben r értéke 2.

4. Egy az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben p + q összegének értéke 5.

5. Egy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben Y jelentése oxigénatom.

6. Egy az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben X jelentése kénatom vagy -SO<sub>2</sub>- csoport.

7. Egy (I) általános képletű vegyület a következők közül:

4-hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-szulfonil)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on;

4-hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-fenil-etoxi>-propoxi)-etil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on;

4-hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etoxi)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on;



4-hidroxi-7-{2-[2-(2-<2-fenil-etoxi>-etoxi)-etil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on;

4-hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-fenil-etoxi>-propil-tio)-etil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on;

4-hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-fenil-etoxi>-propil-  
-szulfonil)-etil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on;

4-hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-fenil-etoxi>-etil-tio)-propil-  
-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on;

4-hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-/2-amino-fenil/-etoxi>-etil-  
-szulfonil)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-  
-on;

4-hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-/4-nitro-fenil/-etoxi>-etil-  
-szulfonil)-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-  
-on;

7-{2-[2-(3-<2-/4-fluor-fenil/-etoxi>-propil-  
-szulfonil)-etil-amino]-etil}-4-hidroxi-1,3-  
-benzotiazol-2(3H)-on;

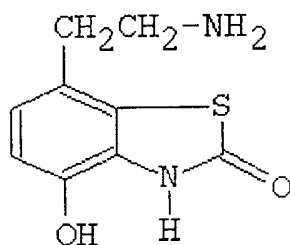
4-hidroxi-7-{2-[2-(3-<2-/2-tienil/-etoxi>-propil-tio)-  
-etil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on; vagy

4-hidroxi-7-{2-[3-(2-<2-/2-piridil/-etoxi>-etil-tio)-  
-propil-amino]-etil}-1,3-benzotiazol-2(3H)-on.

8. Gyógyászati készítmény, amely egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal együttesen egy az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy az (I) általános képletű vegyület egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható származékát tartalmazza.

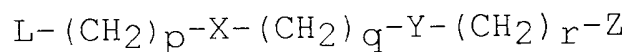
9. Eljárás egy az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy az (I) általános képletű vegyület egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható származékának előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek származékát



(II)

egy (III) általános képletű alkilezőszerrel



(III)

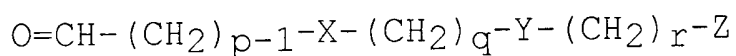
— amelynek képletében

p, q és r értéke, valamint X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, és

L jelentése távozócsoport —

alkilezünk,

- b) egy a fentiekben meghatározott (II) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyülettel



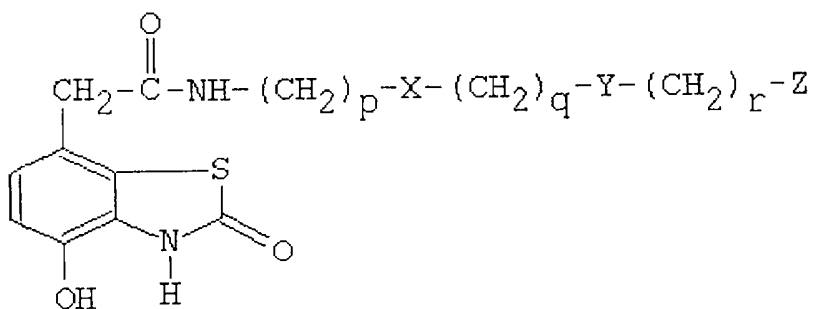
(IV)

— amelynek képletében

p, q és r értéke, valamint X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott —

egy redukálószer jelenlétében alkilezünk,

- c) egy (V) általános képletű vegyületet



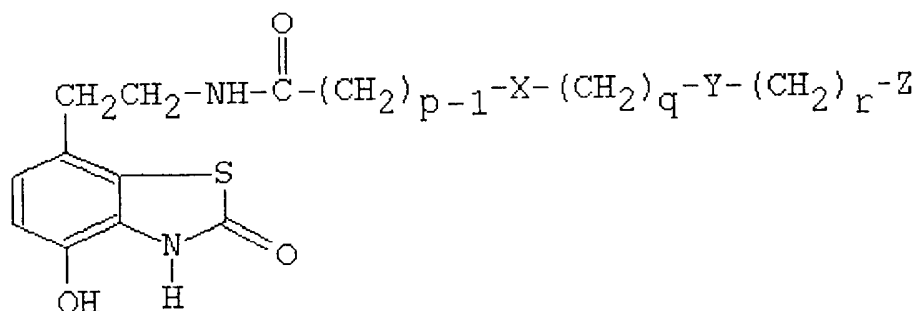
(V)

— amelynek képletében

p, q és r értéke, valamint X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott —

szelektíven redukálunk,

d) egy (Va) általános képletű vegyületet



(Va)

— amelynek képletében

p, q és r értéke, valamint X, Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott —

szelektíven redukálunk,

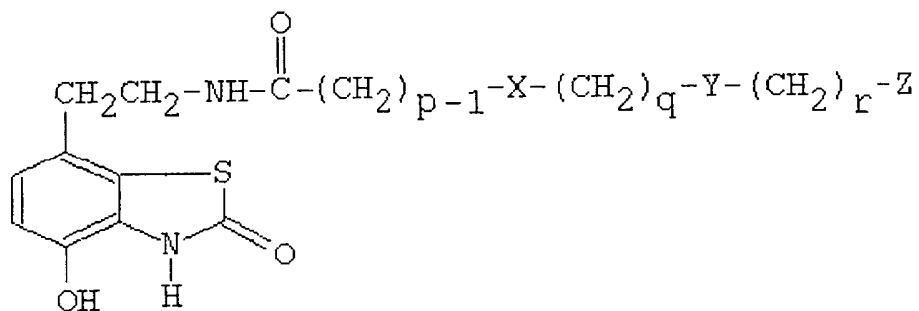
e) az olyan, megfelelőképpen védett (I) általános képletű vegyületből, amelyben egy vagy több funkciós csoport védve van, eltávolítunk egy védőcsoportot,

és kívánt vagy szükséges esetben egy így nyert (I) általános képletű vegyületet egy megfelelő, gyógyszerészeti szempontból elfogadható származékká alakítunk, illetve az (I) általános képletű vegyületnek egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható származékát az (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.





10. (Va) általános képletű vegyületek,



(Va)

amelynek képletében

p, q és r értéke, valamint X, Y és Z jelentése az  
1. igénypontban meghatározott.

*Handwritten signature*

A meghatalmazott:

**Berzsi Katalin**  
szülői joggyakorló  
az S.H.G./J.Z. Dolgozó Nemzetközi  
Kutatási Intézetben  
H-1064 Budapest, Deák tér n. 10.  
Telefon: 153-3783, Fax: 153-3864