

1836/96

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Új, ⁵adott esetben szubsztituált fenil-imidazolidin-származékok,
előállítási eljárásuk, valamint az ehhez szükséges kiindulási
anyagok, a vegyületek gyógyszerként való alkalmazása és az
azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállításuk, és ilyen vegyületeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletnek megfelelő vegyületek-
re, ezek előállítási eljárására, valamint a vegyületek gyógyszer-
ként való alkalmazására és a vegyületeket tartalmazó gyógy-
szerkészítményekre vonatkozik.

Az (I) általános képletben

Z₁ és Z₂ jelentése azonos vagy különböző és lehet ciano-, nitro-,
halogén-, trifluor-metil- vagy egy észterezett, amidált vagy
sóvá alakított szabad karboxilcsoport,
-A-B- jelentése egy (a) vagy (b) általános képletű csoport, amely
képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R_{3j} jelentése azonos R₃ csoport jelentésével, kivéve a
hidrogénatomot, és

R₃³ jelentése valamely következő csoport: hidrogénatom,
max. 12 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-
vagy aril-alkil-csoport, amely csoportok adott eset-
ben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituálva
lehetnek;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NH-csoport,



R_4 és R_5 jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy- vagy többszörösen szubsztituálva lehet, ^(A tartalmilag is tartoznak) ~~valamint~~ a fenti vegyületek sói és összes lehetséges racém, enantiomer és diasztereomer formái.

Az (I) általános képletű vegyületek anti-androgén hatásúak.

Jelölme: Képlet (I), (a), (b)

függő jelölés

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft
Budapest

Új, ^Sadott esetben szubsztituált fenil-imidazolidin-származékok,
előállítási eljárásuk, valamint az ehhez szükséges kiindulási
anyagok, a vegyületek gyógyszerként való alkalmazása és az
azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények

vegyületeket tartalmazó eljárás előállítási eljárás és ilyen
gyógyszerkészítmények

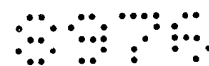
A találmány új, adott esetben szubsztituált fenil-imidazoli-
din-származékokra, előállítási eljárásukra, valamint az ehhez
szükséges kiindulási vegyületekre, gyógyszerként való alkal-
mazásukra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmé-
nyekre vonatkozik.

A J 4808 7030 számú szabadalmi bejelentésben
3-fenil-2-tiohidantoin-származékokat ismertetnek, amelyek bi-
zonyos növények csírázását képesek gátolni.

Az EP 494 819 és 578 515 számú szabadalmi bejelentésben
imidazolin-származékokat ismertetnek, amelyek anti-androgén
hatásúak. Az említett szabadalmi bejelentés szerinti termékek
azonban különböznek a jelen találmány szerinti vegyületektől.

A találmányunk tárgya tehát (I) általános képletnek megfe-
lelő vegyületek, amely képletben

Z₁ és Z₂ jelentése azonos vagy különböző és lehet ciano-, nitro-,
halogén-, trifluor-metil- vagy egy észterezett, amidált vagy
sóvá alakított szabad karboxilcsoport,

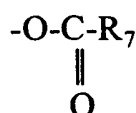


-A-B- jelentése egy (a) vagy (b) általános képletű csoport, amely képletben

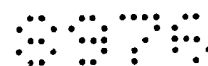
X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R_{3j} jelentése azonos R_3 csoport jelentésével, kivéve a hidrogénatomot, és

R^3 jelentése valamely következő csoport: hidrogénatom, max. 12 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, amely csoportok adott esetben egyszeresen vagy több szörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: halogénatom, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxil-, alkoxi-, hidroxil-alkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, trifluor-metil-, merkaptó-, ciano-, acil-, acil-oxi-, aril-, adott esetben szubsztituált S-alkil-, S-aril-, amely utóbbi csoportokban a kénatom adott esetben oxidálva lehet szulfoxid- vagy szulfoncsoport formájában, továbbá szabad, észterezett, amidált vagy sóvá alakított karboxil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, 3-6 szénatomos ciklusos csoport, amely adott esetben egy vagy több heteroatomot tartalmazhat a kén-, oxigén- vagy nitrogénatomok közül, továbbá lehet

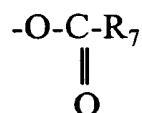


általános képletű csoport, amelyben az R_7 csoport jelentése alkil-, hidroxil-, alkoxi- aril- vagy aril-oxi-csoport, továbbá az említett alkil-, alkenil-



vagy alkinil-csoportok még adott esetben megszakítva lehetnek egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, amelyekből a kénatom szulfoxid vagy szulfon formában és a nitrogénatom is adott esetben oxidált formában is lehet, továbbá az aril- és aralkil-csoportok adott esetben még valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: alkil-, alkenil- vagy alkinil-, alkoxi-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi- vagy trifluor-metil-csoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NH-csoport,
R₄ és R₅ jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy- vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom,



általános képletű valamely fenti csoport, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú fenil-tio- vagy alkil-tio-csoport, amely max. 8 szénatomot tartalmaz, és a fenil-tio- és alkil-tio-csoportban a kénatom oxidálva is lehet szulfoxid- vagy szulfon formájában, és ezen csoportok adott esetben egy- vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva is lehetnek: halogénatom, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxil-, szabad észterezett, amidált vagy sóvá alakított karboxil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport, kivéve azon vegyületeket, amelyek-



ben R_4 és R_5 jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal szubsztituálva van, továbbá, amelyekben R_4 vagy R_5 közül egyiknek a jelentése metilcsoport és a másik jelentése hidroximetilcsoport, Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport és a -AB- csoport jelentése (c) képletű csoport, Z_1 jelentése a 4. helyzetben nitrocsoport és Z_2 jelentése a 3. helyzetben trifluor-metilcsoport, továbbá, amelyekben Z_1 és Z_2 mindegyikének jelentése halogénatom és amelyeknél Z_1 és Z_2 jelentése halogénatom, R_4 és R_5 közül az egyiknek a jelentése alkilcsoport, amely -S-CH₃ csoporttal szubsztituálva van és R_3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, továbbá

b) (Ia) általános képletnek megfelelő vegyületek, amely képletben

Z_3 jelentése ciano- vagy nitrocsoport,

R_{3a} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú max. 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben fluoratommal vagy cianocsoporttal szubsztituálva van,

R_{4a} és R_{5a} közül az egyiknek jelentése metilcsoport és a másik jelentése fluoratommal szubsztituált metilcsoport, vagy

R_{4a} és R_{5a} jelentése azonos és lehet fluoratommal szubsztituált metilcsoport, vagy

R_{4a} és R_{5a} a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy ciklopentilcsoportot jelent,



X_a jelentése kén- vagy oxigénatom, kivéve azokat a vegyületeket, amelyek képletében Z_3 jelentése cianocsoport, X_a jelentése kénatom, R_{3a} jelentése metilcsoport és R_{4a} és R_{5a} jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy ciklopentil-csoport, és

c) a következő vegyületek:

- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-3-(2-fluor-etil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a fenti (I), (Ia) általános képletű vegyületek, valamint az említett vegyületek összes lehetséges racém formái, enantiomer és diasztereomer izomer formái, valamint a vegyületek ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal alkotott addíciós sói.

A fenti képletben, valamint a következőkben megadott csoportok jelentése közelebbről a következő lehet.

Az alkilcsoport jelentése lineáris vagy elágazó láncú, max. 12 szénatomos csoport, így például lehet metil-, etil-, propil-, izopropil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, szek-pentil-, terc-pentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, szek-hexil-, terc-hexil-, heptil-, oktil-, decil-, undecil- vagy dodecil-csoport.



A max. 4 szénatomos alkilcsoportok jelentése lehet metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy n-butil-csoport.

A max. 12 szénatomos alkenilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak és jelenthetnek például vinil-, allil-, 1-propenil-, butenil-, pentenil- vagy hexenil-csoportot.

Az alkenilcsoportok közül különösen előnyösek a max. 4 szénatomos csoportok, így például az allil- vagy butenil-csoport.

Az alkinilcsoport egyenes vagy elágazó láncú max. 12 szénatomos csoport és jelenthet például etinil-, propargil-, butinil-, pentinil- vagy hexenil-csoportot.

Az alkinilcsoportok közül különösen előnyösek a max. 4 szénatomos csoportok, így például a propargilcsoport.

Az arilcsoport egy karbociklusos arilcsoportot jelent, így például lehet fenil- vagy naftilcsoport vagy egy monociklusos heterociklusos arilcsoport, amely 5- vagy 6-tagú vagy lehet kondenzált gyűrűt tartalmazó heterociklusos arilcsoport, amely heterociklusos csoportok egy vagy több heteroatomot, előnyösen oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaznak. Az 5-tagú heterociklusos arilcsoportok közül példaképpen említjük a következőket: furil-, tienil-, pirrolil-, tiazolil-, oxazolil-, imidazolil-, tiadiazolil-, pirrazolil-, izoxazolil- vagy tetrazolil-csoport.

A 6-tagú heterociklusos arilcsoportok közül említjük például a következőket: piridil-, pirimidinil-, piridazinil- vagy pirazinil-csoport.



A kondenzált arilcsoportok közül említjük példaképpen a következőket: indolil-, benzofuranil-, benztienil- vagy kinolinil-csoport.

Előnyös a fenil-, tetrazolil- vagy piridil-csoport.

Az aril-alkil-csoportok valamely fenti alkilcsoport és arilcsoport kombinációja lehet. Előnyösek ezek közül a következők: benzil-, fenil-etil-, piridil-metil-, piridil-etil- vagy tetrazolil-metil-csoport.

A halogénatom lehet például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, előnyös a fluor-, klór- vagy brómatom.

Egy vagy több halogénatommal szubsztituált alkilcsoport lehet például monofluor-, klór- vagy jód-metil-, difluor-, diklór- vagy dibróm-metil- vagy trifluor-metil-csoport. A szubsztituált aril- vagy aralkil-csoport lehet például fenilcsoport, amely a para-helyzetben fluoratommal vagy metoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva van.

Az acilcsoport előnyösen max. 7 szénatomot tartalmaz és lehet például acetil-, propionil-, butiril- vagy benzoil-csoport, de lehet továbbá valeril-, hexanoil-, akrilolil-, krotonoil- vagy karbamoil-csoport, de említhetjük a formil-csoportot is.

Az acil-oxi-csoport olyan csoportot jelent, ahol az acilcsoport jelentése a fenti, így ez a csoport lehet például acetoxi- vagy propionil-oxi-csoport.

Az észterezett karboxilcsoport lehet például alkil-oxi-karbonil-, így például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, butil- vagy terc-butil-oxi-karbonil-csoport.

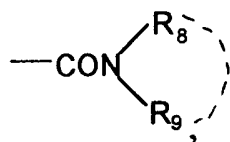
Említjük továbbá azokat a csoportokat, amelyek könnyen lehasadó észtercsoport-maradékot tartalmaznak, így például le-



het metoxi-metil- vagy etoxi-metil-csoport; az acil-oxi-alkil-csoport lehet pivaloil-oxi-metil-, pivaloil-oxi-etil-, acetoxi-metil- vagy acetoxi-etil-csoport; az alkil-oxi-karbonil-oxi-alkil-csoport lehet például metoxi-karbonil-oxi-metil- vagy -etil-csoport, továbbá izopropil-oxi-karbonil-oxi-metil- vagy -etil-csoport.

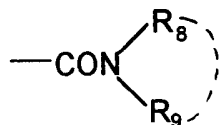
Különböző észtercsoportokat ismertetnek például az EP 34 536 számú szabadalmi leírásban.

Az amidált karboxilcsoport lehet például egy következő típusú csoport:

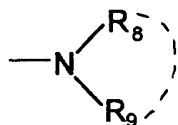


amely csoportban R_8 és R_9 jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, így például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport.

Az említett



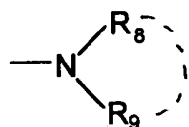
általános képletű csoportok közül előnyösek azok, amelyekben az





csoport jelentése amino-, mono- vagy dimetil-amino-csoport.

Az



általános képletű csoport jelenthet továbbá egy heterociklusos csoportot, amely tartalmazhat még további heteroatomot is.

Ezek közül említjük a pirrolil-, imidazolil-, indolil-, piperidino-, morfolino-, piperazinil-csoportokat, amelyek közül előnyös a piperidino- vagy morfolino-csoport.

A sóvá alakított karboxilcsoport olyan csoportot jelent, amelynél a sóképzést 1 ekvivalens mennyiségű nátrium-, kálium-, lítium-, kalcium-, magnézium- vagy ammónium-vegyülettel végeztük. A sóképzéshez szerves bázisokat, így például metilén-amint, propilén-amint, trimetil-amint, dietil-amint, trietil-amint szintén alkalmazhatunk. Előnyösek a nátriumsók.

Az alkil-amino-csoport előnyösen az alkilcsoportban max. 4 szénatomot tartalmazó csoportot jelent, ilyen csoportok lehetnek például a következők: metil-amino-, etil-amino-, propil-amino- vagy butil-(egyenes vagy elágazó láncú)-amino-csoport.

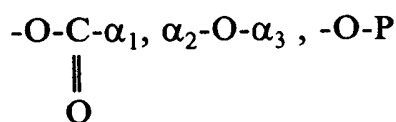
A dialkil-amino-csoport előnyösen olyan csoportot jelent, ahol az alkilcsoportok max. 4 szénatomot tartalmaznak, ilyen csoportok például a következők: dimetil-amino-, dietil-amino-, metil-etil-amino-csoport.



Az egy vagy több heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport lehet például telített, heterociklusos, monociklusos csoport, így például valamely következő csoport: oxirannil-, oxolannil-, dioxolannil-, pirrolidinil-, imidazolinidil-, pirazolinidil-, piperidil-, piperazinil- vagy morfolinil-csoport.

Az adott esetben valamely heteroatommal, így kén-, oxigén- vagy nitrogénatommal megszakított alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport olyan csoportot jelent, amely egy vagy több ilyen atomot tartalmaz azonosan vagy különbözően, és ezen heteroatomok nyilvánvalóan nem a csoport végénél helyezkednek el. Példaképpen említjük az alkoxi-alkilén-csoportokat, így például a metoxi-metil- vagy metoxi-etil-csoportot vagy az alkoxi-alkoxi-alkil-csoportokat, így például a metoxi-etoxi-metil-csoportot.

Az észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoport lehet például valamely következő képletű csoport:



amelyeket hidroxilcsoportból alakítunk ki a szakember számára nyilvánvaló módszerekkel és amely fenti képletben P jelentése egy védőcsoport, α_1 , α_2 és α_3 jelentése különösen max. 12 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, ilyen csoportok különösen a fentiekben az R_3 csoportnál megadott csoportok.

A P védőcsoportokra, valamint a védett hidroxilcsoportok kialakítására részletesebb ismertetést találunk például a



szakember számára ismert következő könyvben: Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, 1981, Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

A P hidroxil-védőcsoport lehet például valamely következő csoport: formil-, acetyl-, klór-acetyl-, bróm-acetyl-, diklór-acetyl-, triklór-acetyl-, difluor-acetyl-, metoxi-acetyl-, fenoxi-acetyl-, benzoil-, benzoil-formil- vagy p-nitrobenzoil-csoport. Említhetjük továbbá a következő csoportokat is: etoxi-karbonil-, metoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, $\beta\beta\beta$ -triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 1-ciklopropil-etoxi-karbonil-, tetrahidropirannil-, tetrahidrotiopirannil-, metoxi-tetrahidropirannil-, tritil-, benzil-, 4-metoxi-benzil-, benzhidril-, triklór-etyl-, 1-metyl-, 1-metoxi-etyl-, ftaloil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, oxalil-, szukcinil-, valamint pivaloil-, fenil-acetyl-, fenil-propionil-, mezil-, klór-benzoil-, para-nitrobenzoil-, para-terc-butyl-benzoil-, kaprilil-, akrilolil-, metil-karbamoil-, fenil-karbamoil- vagy naftil-karbamoil-csoport.

P jelentése lehet különösen egy d képletű csoport vagy egy szilícium-származék, így például trimetyl-szilil-csoport.

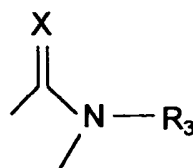
Ha a fentiek szerinti (I) és (Ia) általános képletű vegyületek savval sóvá alakítható aminocsoportot tartalmaznak, ezek a savaddíciós sók szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. Példaképpen említjük a sósavval vagy metánszulfonsavval alkotott sókat.

A fenti (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében

Z_1 és Z_2 jelentése trifluor-metil-, nitro- vagy cianocsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy NH-csoport,

-A-B- jelentése egy következő képletű csoport



amely képletben

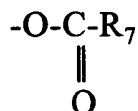
X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy max. 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több oxigén- vagy kénatommal meg van szakítva, fenil- vagy piridil-csoport és ezen csoportok egy- vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva vannak: halogénatom, fenil-, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxil-, alkoxi-, ciano-, trifluor-metil-, hidroxil-alkil-, szabad, észterezett, amidált vagy sóvá alakított karboxil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport és a piridilcsoport nitrogénatomja adott esetben oxidálva van,

R_4 és R_5 jelentése egyenes vagy elágazó láncú max. 6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben egy- vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva van: adott esetben észtere-



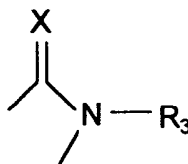
zett, éterezett vagy védett hidroxilcsoport, halogénatom,



képletű csoport, amely képletben R_7 jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxics csoport, alkil-tio- vagy fenil-tio-csoport, amelyek adott esetben egy- vagy többszörösen halogénatommal vagy szabad, észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoporttal szubsztituálva vannak,

valamint a fenti (I) általános képletűnek megfelelő vegyületek összes racém formája, enantiomer és diasztereomer izomerje, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal alkotott addíciós sói.

A fenti vegyületek közül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Z_1 és Z_2 jelentése trifluor-metil-, nitro- vagy cianocsoport, Y jelentése oxigénatom vagy NH-csoport, -A-B- jelentése egy következő általános képletű csoport:



amely képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több va-

lamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoport, szabad, észterezett, amidált vagy sóvá alakított karboxilcsoport vagy cianocsoport, és az alkilcsoport adott esetben egy vagy több oxigén- vagy kénatommal meg van szakítva,

R_4 és R_5 jelentése max. 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több valamely következő csoporttal szubsztituálva van: adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoport, halogénatom vagy alkil-tio- vagy fenil-tio-csoport, amelyek adott esetben egy vagy több valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: halogénatom és hidroxilcsoport, valamint a fenti (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges racém formái, enantiomer és diasztereomer izomerjei, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületek közül egészen különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében

- Y jelentése oxigénatom vagy NH-csoport,
- Z_2 jelentése 3-helyzetben trifluor-metil-csoport és
- Z_1 jelentése a 4-helyzetben ciano- vagy nitrocsoport,
- X jelentése oxigén- vagy kénatom,
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy max. 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituálva van,

R_4 és R_5 jelentése azonos vagy különböző és lehet egyenes vagy elágazó láncú max. 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szabad, észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy fenil-tio-csoporttal szubsztituálva van, amely utóbbi adott esetben halogénatommal vagy szabad észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoporttal szubsztituálva van,

valamint a fenti (I) általános képletnek megfelelő vegyületek összes lehetséges racém formái, enantiomer és diasztereomer izomerjei, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sói.

A találmány szerinti (I) általános képletnek megfelelő előnyös vegyületek közül említjük például a következőket:

- 2-(trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril,
- 4-(3,4-dimetil)-4-(hidroxi-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 2-(trifluor-metil) 4-(4-(hidroxi-metil)-3,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril,
- 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(hidroxi-metil)-4-metil-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 1,5-dimetil-5-(hidroxi-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion,
- 4-(4,4-bisz(hidroxi-metil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,

valamint ezen vegyületek összes lehetséges racém formái, enantiomer és diasztereomer izomerjei, valamint ásványi és szer-



ves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sói.

Ugyancsak előnyösek a következő, az (Ia) általános képletnek megfelelő vegyületek:

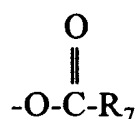
- 4-(4-(fluor-metil)-3,4-dimetil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(3,4-dimetil)-4-(fluor-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(fluor-metil)-4-metil-1-imidazolidinil)-2-trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro(4.4)nonán-3-il)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(2,4-dioxo-1-(2-fluor-etil)-1,3-diazaspiro(4.4)nonán-3-il)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 1,5-dimetil-5-(fluor-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion,
- 3-(4-ciano 3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-dioxo-5-(fluor-metil)-5-metil-1-imidazolidin-acetonitril,
- 4-(4,4-bisz(fluor-metil)-3-metil-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,

valamint a fenti vegyületek összes lehetséges racém formái, enantiomer és diasztereomer izomerjei, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sói.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá a fenti (I) és (Ia) általános képletnek megfelelő vegyületek előállításának eljárása is. A találmány szerinti eljárásnál úgy járunk el, hogy

egy (II) általános képletnek megfelelő vegyületet - a képletben Z_1 , Z_2 és X jelentése a fenti - egy terciér bázis jelenlétében egy (III) általános képletnek megfelelő vegyülettel - a képletben R_4 és R_5 jelentése a fenti és R'_3 jelentése azonos a fentiekben R_3 -ra megadott jelentésekkel, a reakcióképes funkciós csoportok adott esetben védettek és az R_4 és R_5 egyidejűleg nem jelent metilcsoportot, és ha Z_1 jelentése NO_2 csoport a 4-helyzetben, Z_2 jelentése CF_3 csoport a 3-helyzetben, X jelentése oxigénatom és R'_3 jelentése hidroénatom, akkor R_4 és R_5 közül az egyik CH_3 csoporttól eltérő jelentésű és a másik CH_2OH csoporttól eltérő jelentésű - reagáltatjuk, amikor is egy (IV) általános képletnek megfelelő vegyületet nyerünk - a képletben Z_1 , Z_2 , X , R'_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti - , vagy

egy fentiek szerinti (II) általános képletű vegyületet egy terciér bázis jelenlétében egy (VII) általános képletű vegyülettel - a képletben W jelentése azonos a fentiekben R_5 -re megadott jelentésekkel, kivéve a hidrogénatomot, a szabad észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoportot és a



csoportot, P jelentése OH -védőcsoport vagy egy olyan csoport, hogy az $\text{O}-\text{P}$ csoport egy észterezett hidroxilcsoport legyen és R'^3 és R^4 jelentése a fenti - reagáltatjuk, amikor is egy (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben X , Z_1 , Z_2 , R'_3 , R_4 , W és P jelentése a fenti - nyerünk, amely (VIII) általános képletű

vegyületről kívánt esetben az OH-védőcsoportot az OP-csoportról eltávolítjuk és kívánt esetben észterezzük vagy halogéncsoporttá alakítjuk, a kapott (IV) és (VIII) általános képletű vegyületeket kívánt esetben egy vagy több valamely következő reakciónak vetjük alá tetszőleges sorrendben:

a) eltávolítjuk az R'_3 csoporton adott esetben jelenlévő védőcsoportokat,

b) hidrolizálással a $>C=NH$ csoportot karbonilcsoporttá alakítjuk és ha szükséges $>C=S$ csoportot $>C=O$ csoporttá alakítjuk,

c) a $>C=O$ csoportot vagy csoportokat $>C=S$ csoporttá alakítjuk,

d) a (IV) vagy (VIII) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R'_3 jelentése hidrogénatom, a $>C=NH$ csoport karbonilcsoporttá való alakítása után egy $Hal-R''_3$ vegyülettel reagáltatjuk, amely képletben R''_3 jelentése azonos R'_3 jelentésével, kivéve a hidrogénatomot és Hal jelentése halogénatom, így olyan (I) és (Ia) képletű vegyületeket nyerünk, amelynek képletében a -A-B-csoport jelentése (a') vagy (b') általános képletű csoport, amely képletekben R''_3 jelentése azonos a fentiekkel és kívánt esetben a kapott vegyületekről az adott esetben az R''_3 csoporton lévő védőcsoportokat eltávolítjuk és adott esetben észterezzük, amidáljuk vagy sóvá alakítjuk, vagy

egy fentiek szerinti (II) általános képletű vegyületet egy tercier bázis jelenlétében egy (III') általános képletű vegyülettel - a képletben R'_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti és Q jelentése alkálifém vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport - reagáltatjuk,

amikor is egy (IVa) általános képletű vegyületet nyerünk - a képletben X , Z_1 , Z_2 , R'_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti - és kívánt esetben a kapott vegyületet egy vagy több valamely következő reakciónak vetjük alá tetszés szerinti sorrendben:

a) eltávolítjuk az R'_3 csoporton adott esetben jelenlévő védőcsoportokat,

b) a $>C=O$ csoportot vagy csoportokat $>C=S$ csoporttá alakítjuk és kívánt esetben a $>C=S$ csoportot $>C=O$ csoporttá alakítjuk,

c) az olyan (IVa) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R'_3 jelentése hidrogénatom, egy $Hal-R''_3$ általános képletű csoporttal reagáltatjuk, amelynek képletében R''_3 jelentése azonos R'_3 jelentésével, kivéve a hidrogénatomot és Hal jelentése halogénatom, így olyan (I), (Ia) általános képletű vegyületet nyerünk, amelynek képletében $-A-B-$ csoport jelentése (a') vagy (b') általános képletű csoport, ahol R''_3 jelentése a fenti, majd kívánt esetben a kapott vegyületekről az R''_3 csoporton lévő védőcsoportokat eltávolítjuk vagy kívánt esetben észterezzük, amidáljuk vagy sóvá alakítjuk, vagy

egy $Hal-R''_3$ általános képletű vegyületet, amelynek képletében Hal és R''_3 jelentése a fenti egy (IV') általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amikor is egy (IV'') általános képletű vegyületet nyerünk, amely (IV), (IVa), (IV'), (IV'') vagy (VIII) általános képletű vegyületek megfelelnek vagy nem felelnek meg az (I) általános képletű vegyületeknek és ha szükséges, kívánt esetben (I) általános képletű vegyületté alakítás érdekében egy vagy több valamely következő reakciónak vetjük alá tetszőleges sorrendben:

a) eltávolítjuk az R''_3 csoporton adott esetben jelenlévő védőcsoportokat, majd kívánt esetben a kapott vegyületet észterezzük, amidáljuk vagy sóvá alakítjuk,

b) a $>C=O$ csoportot vagy csoportokat $>C=S$ csoporttá alakítjuk,

és az így nyert (I) általános képletű vegyületek bármely lehetséges racém formában vagy enantiomer vagy diasztereomer izomer formában lehetnek.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját előnyösen szerves oldószerben, így például tetrahidrofuránban vagy diklór-etánban végezzük, de alkalmazhatunk etil-étert vagy izopropil-étert is.

A műveletet tercier bázis, így például trietil-amin vagy piridin vagy metil-etil-piridin jelenlétében végezzük.

Az adott esetben reakcióképes csoportok, amelyeket az R_3 szubsztituens tartalmazhat, és amelyeket adott esetben védünk, hidroxil- vagy amincsoportok. Ezen csoportokat a szokásos védőcsoportokkal védjük. Példaképpen említjük a következő amino-védőcsoportokat: terc-butil-, terc-amin-, triklór-acetil-, klór-acetil-, benzhidril-, tritil-, formil-, benzil-oxi-karbonil-csoport. Hidroxil-védőcsoportként említjük például a következőket: formil-, klór-acetil-, tetrahidropiranyl-, trimetil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-csoport.

Nyilvánvaló, hogy a fenti felsorolás nem korlátozó jellegű és más egyéb ismert, például a peptidkémiából ismert védőcsoportok is alkalmazhatók. Az ilyen védőcsoportok felsorolása található például a BF 2 499 995 számú szabadalmi leírásban.

A védőcsoportok adott esetben való eltávolítását például az előzőben említett szabadalmi leírás szerint végezhetjük. Egy előnyös módszer szerint savas hidrolízist végzünk, ehhez például sósavat, benzolszulfonsavat vagy para-toluolszulfonsavat, hangyasavat vagy trifluor-ecetsavat, előnyösen sósavat alkalmazunk.

A $>C=NH$ csoportok adott esetben való hidrolízisét ketoncsoporttá előnyösen szintén savas közegben, így például vi-
zes sósavas kötegben végezzük, például visszafolyatás közben.

Ha a $>C=NH$ csoport karbonilcsoporttá való hidrolízisét olyan molekulán végezzük, amely $>C=S$ csoportot is tartalmaz, azt szintén $>C=O$ csoporttá alakíthatjuk. A szabad OH csoport, amelyet adott esetben az R_3 szubsztituens tartalmaz, szintén SH csoporttá alakítható.

A $>C=O$ csoport vagy csoportok $>C=S$ csoporttá való alakítását az úgynevezett Lawesson reagens segítségével végezzük, ezt a vegyületet az (L) képlettel írjuk le. Ezt a terméket például a Fluka cég forgalmazza és alkalmazását például a következő publikációban ismertetik: Bull. Soc. Chim. Belg., 87, No. 3 (1987), 229.

Ha két $>C=O$ csoportot alakítunk ki $>C=S$ csoporttá, a műveletet feleslegben alkalmazott Lawesson reagens jelenlétében végezzük. Ugyanez vonatkozik, ha olyan vegyületet kívánunk átalakítani, amely $>C=S$ csoportot és $>C=O$ csoportot tartalmaz és ezek közül a $>C=O$ csoportot $>C=S$ csoporttá kívánjuk alakítani.

Olyan molekulát is átalakíthatunk, amely két $>C=O$ csoportot tartalmaz, de csupán csak az egyiket kívánjuk $>C=S$ cso-

porttá alakítani. Ezt a műveletet kis mennyiségű Lawesson reagens jelenlétében végezzük és egy olyan keveréket nyerünk, amely három különböző terméket tartalmaz: két termék mindegyike tartalmaz $>C=O$ csoportot és $>C=S$ csoportot és egy termék két $>C=S$ csoportot. Ezeket a termékeket ezután ismert módon, például kromatográfiával egymástól elválaszthatjuk.

A (IV), (IVa), (IV') vagy (VIII) általános képletű vegyületek $Hal-R''_3$ általános képlettel való reakcióját erős bázis, így például nátrium- vagy kálium-hidrid jelenlétében végezzük. A műveletet fázistranszfer reakcióval végezzük egy kavterner ammóniumsó, így például terc-butil-alumínium jelenlétében.

R''_3 csoporton lévő védőcsoport lehet például olyan, amelyet a fentiekben az R_3 csoportnál említettünk. Ezen védőcsoportok eltávolítását szintén a fentiekben leírt módszerek szerint végezhetjük.

A terc-butil-dimetil-szilil csoport eltávolítását sósavval, például a következő példákban ismertetjük.

Az (I) és (Ia) általános képletű vegyületek, amelyek R''_3 csoport helyén szabad OH csoportot tartalmaznak, adott esetben való észterezését ismert körülmények között végezzük. A reakciónál alkalmazhatunk egy savat vagy annak funkciós származékát, így például anhidridet, így például ecetsavanhidridet egy bázis, így például piridin jelenlétében.

Az (I) és (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben R''_3 jelentése $COOH$ csoport, adott esetben való észterezését vagy sóvá alakítását szintén a szakember számára ismert módon végezzük.

Az (I) és(Ia) általános képletű vegyületek, amelyek R''_3 helyén COOH csoportot tartalmaznak, adott esetben való amidálását szintén ismert módon végezzük. A reakcióhoz egy primer vagy szekunder amint alkalmazhatunk a sav funkciós származékával, így például szimmetrikus vagy kevert anhidriddel.

A (II) általános képletű vegyület és a (VII) általános képletű vegyület reakciójánál (VIII) általános képletű vegyületet nyerünk, ezt a reakciót például metilén-klorid jelenlétében kb. -30°C körüli hőmérsékleten végezzük.

A találmány oltalmi körébe tartozik az (I'') általános képletű vegyületek előállítási eljárása is, amely képletben R_4 és R_5 jelentése a fenti, R''_1 , R''_2 , $-A''-B''$ - csoportok jelentése azonos a fentiekben Z_1 , Z_2 és $-A-B$ - csoportokra megadott jelentésekkel és ha az $-A''-B''$ - csoport jelentése $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}''_3)$ -csoport), amelyben R''_3 jelentése hidrogénatom vagy lineáris vagy elágazó max. 6 szénatomos alkilcsoport és Y jelentése oxigénatom, R''_1 jelentése cianocsoport, az előállítást úgy végezzük, hogy egy (V) általános képletű vegyületet - a képletben R''_1 és R''_2 jelentése a fenti és Hal jelentése halogénatom - egy (VI) általános képletű vegyülettel - a képletben $-A''-B''$ -, R_4 , R_5 és Y jelentése a fenti - reagáltatjuk egy katalizátor és adott esetben oldószer jelenlétében.

Az (V) általános képletű vegyületben Hal jelentése előnyösen klóratom, de lehet jód- vagy brómatom is.

A katalizátor szerepe a reakciónál valószínűleg az, hogy megköti a hidrogén-halogenidet, amely a reakciónál felszabadul

és így lehetővé teszi az (V) és (VI) általános képletű vegyületek kondenzációs reakcióját.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös kiviteli formájánál a katalizátor egy fém vagy egy fénoxid vagy egy bázis.

Ha a katalizátor egy fém az lehet réz vagy nikkel. Ezt alkalmazhatjuk fémformában vagy egy fém-oxid formájában, de alkalmazhatunk fémsót is.

A fémsó lehet klorid vagy acetát.

Ha a katalizátor egy bázis, az lehet például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát és kívánt esetben dimetil-szulfoxidot is adagolhatunk a reakcióközeghez.

A találmány egy különösen előnyös kiviteli formájánál a katalizátor réz(I)-oxid, réz(II)-oxid vagy fémréz vagy egy bázis, így például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát.

Ha fémrezet alkalmazunk, azt előnyösen porformában alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös kiviteli formájánál a katalizátor réz(I)-oxid.

Az oldószer előnyösen valamely, magas forráspontú éter, így például fenil-oxid, diglim, triglim vagy dimetil-szulfoxid, de lehet például magas forráspontú paraffin vagy vazelin.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös kiviteli formájánál a műveletet éter-típusú oldószer, így például fenil-oxid, diglin, triglin vagy dimetil-szulfoxid jelenlétében végezzük.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös kiviteli formájánál az oldószer fenil-oxid vagy triglim.

A találmány szerinti eljárást végezhetjük nyomás alatt vagy atmoszférikus nyomáson, előnyösen magas hőmérsékleten.

Ily módon a találmány szerinti eljárást 100°C-nál magasabb, előnyösen 150°C-nál magasabb hőmérsékleten végezzük.

A találmány szerinti eljárás egy még előnyösebb kiviteli formájánál a reakciót több mint 2 órán át végezzük.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös formájánál a reakciót réz(I)-oxid vagy triglim jelenlétében 100° vagy annál magasabb hőmérsékleten és több mint 3 órán át végezzük.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati tulajdonságúak, különösen kötődnek az androgén receptorhoz és anti-androgén hatásúak.

A későbbi kísérleti részben megadott vizsgálatokkal ezeket a tulajdonságokat illusztráljuk.

Ezen tulajdonságok alkalmassá teszik az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerként való felhasználásra, különösen az alábbi esetekben:

- adenoma és a prosztata rosszindulatú daganatos elváltozásai, valamint a prosztata jóindulatú megnövekedésére önmagában vagy LHRH analógokkal kombinációban. Alkalmazhatók továbbá androgén receptorokat tartalmazó jóindulatú vagy rosszindulatú tumorok és különösen a mell, bőr, petefészek, húgyhólyag, nyirokrendszer, vese és máj rákos elváltozásai esetén,

- bőrelváltozások kezelésére, így például acne, hyperseborrhea, szőrhullás vagy rendellenes szőrnövekedés kezelésére. A termékek a bőrgyógyászatban alkalmazhatók önma-

gukban vagy különböző antibiotikumokkal kombinációban, így például azelinsav- és fuzidinsav-származékokkal, erythromycinnel, valamint retinsav-származékokkal, továbbá 5α -reduktáz-gátlókkal, így például $(5\alpha, 17\beta)$ -1,1-dimetil-etil, 3-oxo-, 4-azaandroszt-1-én-17-karboxamiddal (vagy Finasteride Merck 11. kiadás) kombinációban acne, szőrhullás vagy kóros szőrnövekedés kezelésére. A találmány szerinti vegyületek továbbá kombinálhatók hajnövekedést gátló szerekkel, így például Minoxidillal szőrhullás kezelésére.

A találmány szerinti (I), (Ia) és a fentiekben említett vegyületek radioaktív formában (trícium, szén 14, jód 125 vagy fluor 18) alkalmazhatók specifikus jelzőként az androgén receptorokhoz. Alkalmazhatók továbbá diagnosztikumként az orvosi leképezésnél.

A találmány szerinti (I), (Ia) és a hivatkozott vegyületek alkalmazhatók továbbá az állatgyógyászatban, viselkedési elváltozások, így például agresszivitás, androgén-függő jelenségek, így például circum anum esetén kutyáknál, valamint androgén receptorokat tartalmazó daganatoknál. A vegyületek továbbá alkalmazhatók állatoknál kémiai kasztrációra is.

A fentiek alapján a találmány oltalmi körébe tartozik az (I) és (Ia) általános képletű vegyületek alkalmazása gyógyszerként.

A találmány oltalmi körébe tartozik az alábbi vegyületek gyógyszerként való alkalmazása is:

- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-etil)-1-imidazolidinil)--(trifluor-metil)-benzonitril,

- 4-(4,4-dimetil-3-(2-fluor-etil)--oxo--tioxo-1-
-imidazolidinil)--(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo--(2-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-1-
-imidazolidinil-2-(trifluor-metil)-benzonitril.
- 2-(trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-4-metil-2,5-
-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril,
- 4-(3,4-dimetil)-4-(hidroxi-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-
-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 2-(trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-3,4-dimetil-2,5-
-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril,
- 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(hidroxi-metil)-4-metil-1-
-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 1,5-dimetil-5-(hidroxi-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-
-fenil)-2,4-imidazolidin-dion,
- 4-(4,4-bisz(hidroxi-metil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-
-(trifluor-metil)-benzonitril.

Különösen előnyösek a következő (Ia) általános képletnek megfelelő vegyületek gyógyszerként való alkalmazása:

- 4-(4-(fluor-metil)-3,4-dimetil)-2,5-dioxo-1-
-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(3,4-dimetil)-4-(fluor-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-
-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(4-(fluor-metil)-4-metil-1-
-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro(4.4)nonán-3-il)-2-(trifluor-
-metil)-benzonitril,
- 4-(2,4-dioxo-1-(2-fluor-etil)-1,3-diazaspiro(4.4)nonán-3-
-il)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,

- 1,5-dimetil-5-(fluor-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluoro-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion,
- 3-(4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-dioxo-5-(fluor-metil)-5-metil-1-imidazolidin-acetonitril,
- 4-(4,4-bisz(fluor-metil)-3-metil-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil-2-(trifluor-metil)-benzonitril.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk parenterálisan, bukkálisan, perlinguálisan, rektálisan vagy topikálisan.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként legalább egy (I), (Ia), valamint a felsorolt vegyületet tartalmazznak.

A találmány szerinti készítmények lehetnek injekciózható oldatok vagy szuszpenziók, tabletták, cukorbevonatú tabletták, kapszulák, szirupok, kúpok, krémek, kenőcsök és lemosók. Ezeket a készítményeket a szokásos ismert módszerekkel állítjuk elő. A hatóanyagot beépíthetjük ezen készítményeknél szokásosan alkalmazott vivőanyagokba, ezek lehetnek például vizes vagy nem-vizes hordozók, gumi arábikum, laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, kakaóvaj, állati vagy növényi eredetű zsírok, paraffin-származékok, glikolok, különböző nedvesítő, diszpergáló vagy emulgeálószeres, konzerválószeres.

A szokásos dózis függ a kezelendő betegről és a kezelni kívánt betegségtől, ez a dózis lehet például 10 mg és 500 mg közötti érték naponta, férfiaknál orális adagolás esetén.

A találmány szerinti eljárásnál kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű vegyületeket foszgén - ha X jelentése oxigénatom - vagy tiofoszgén - ha X jelentése kénatom - és

egy (A) általános képletnek megfelelő amin reagáltatásával állíthatjuk elő.

Egy ilyen előállítási eljárást ismertetünk a későbbiekben a kísérleti részben. Ilyen típusú vegyületeket ismertetnek például a BF 2 329 276 számú szabadalmi leírásban.

Az (A) általános képletnek megfelelő aminokat ismertetik például az EP 002 892 vagy BF 2 329 276 számú szabadalmi leírásokban.

A (III) vagy (III') általános képletű vegyületek ismertek, vagy a megfelelő cián-hidrin vegyületekből előállíthatók a következő publikációban ismertetett eljárás szerint: J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841, Beil I 4 526 vagy J. Org. Chem. 27 2901 (1962).

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R'_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, előállíthatjuk például R''_3 Hal általános képletű és 2-ciano-2-amino-propán reagáltatásával a fentiekben az R''_3 Hal és (IV) általános képletű vegyületek reakciójánál ismertetett körülmények között. Ilyen típusú reakciót ismertetnek például a következő irodalmi helyen: Jilek és mtársai, Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248 (1989).

A (IV') általános képletű vegyületeket például a BF 2 329 276 számú szabadalmi leírásban ismertetik.

A találmány szerinti eljárásnál kiindulási anyagként alkalmazott (V) és (VI) általános képletű vegyületek ismertek és kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy a szakember számára ismert módon előállíthatók.

A (VI) általános képletű vegyületek előállítását ismertetik például a következő publikációkban:

- Zhur. Preklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)
- Tetrahedron 43, 1753 (1987)
- J. Org. 52, 2407 (1987)
- Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)
- J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981),

vagy a következő szabadalmi leírásokban:

- DRP 637,318 (1935),
- EP 0,130.875
- JP 81,121,524.

A (VI) általános képletű vegyületeket, amelyek hidantoin-származékok, széles körben alkalmazzák és ismertetik az irodalomban, így például a következő publikációkban:

- J. Pharm. Pharmacol., 67, 19(4), 209-16 (1967)
- Khim. Farm. Zh., 67, 1(5) 51-2
- DE 2 217 914
- EP 0 091 596
- J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 219-21 (1974).

A találmány oltalmi körébe tartoznak például a következők, mint ipari termékek, és különösen mint az (I), (Ia), valamint a hivatkozott vegyületek előállításánál kiindulási anyagként alkalmazható új ipari termékek, a (IVi) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Z_1 , Z_2 , R_4 , R_5 és Y jelentése a fenti és az (a1) általános képletnek megfelelő csoport jelentése (a_i) vagy (b_i) általános képletű csoport, amely képletekben X jelentése oxigén- vagy kénatom, és R_{3i} jelentése megfelel az R_3

szubsztituens jelentésénél megadott csoportoknak, amelyek védett, reakcióképes csoportot jelentenek, kivéve azokat a termékeket, amelyek képletében R_4 és R_5 jelentése azonos vagy különböző és hidrogénatom vagy egy 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal szubsztituálva van.

A védőcsoporttal ellátható reakcióképes csoportok lehetnek hidroxil- vagy aminocsoportok. Ezeket a csoportokat a fentiekben az R_3 csoportnál megadott módon védhetjük.

A következő példakkal a találmány szerinti megoldást mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

2-(Trifluor-metil)-4-(4-(hidroxil-metil)-4-metil-2,5-dioxi-1-imidazolidinil)-benzonitril

A. lépés

1-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi)-2-propanon

50 g hidroxil-acetont, 100 ml metilén-kloridot és 0,5 g 1% monohidratált para-toluolszulfonsavat elkeverünk, majd 5 órán át 20°C hőmérsékleten hozzáadunk 62,44 g 3,4-dihidro-2-piránt. 2 óra 30 perc után 0,5 g para-toluolszulfonsavat adagolunk, a keveréket 1 óra 30 percen át keverjük, majd 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adagolunk. A keverést 5 percen át végezzük alkálikus pH mellett, majd a reakciókeveréket dekantáljuk és metilén-kloriddal extraháljuk, majd az extraktumokat vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Így 101,8 g kívánt terméket kapunk halványsárga olaj formájában.

B lépés

2-Amino-2-metil-3-((tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi)- -propán-nitril

77,3 g kálium-cianidot, 178,1 g alumínium-oxidot és 70 g alumínium-kloridot elkeverünk 1 l acetonitrillel és ultrahangos kezelés mellett 1 órán át 40°C hőmérsékleten keverjük.

Ezután hozzáadunk 95 g A lépés szerinti terméket, majd a keveréket 0,2 l acetonitrillel átöblítjük és 21 órán át keverjük.

A keveréket ezután szűrjük, majd acetonitrillel öblítjük és szárítjuk. A kapott anyagot szilikagél oszlopon tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát=1/1), így 65,5 g kívánt terméket nyerünk sárga olaj formájában.

IR spektrum: CHCl₃

C≡N 2230

NH 3393

3330

C lépés

2-(Trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-4-metil-2,5-dioxo- -1-imidazolidinil)-benzonitril

a) 2-(Trifluor-metil)-4-[5-imino-4-metil-2-oxo

4-[[tetrahydro-2-H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-1-

-imidazolidinil)-benzonitril kondenzációja

12,77 g B lépés szerinti terméket elkeverünk 20±2°C hőmérsékleten 127,7 ml metilén-kloriddal, majd 1 óra 30 perc alatt keverés közben -30±3°C hőmérsékleten hozzáadunk egy előzőleg szűrt oldat formájában 11,4 g vegyületet, amelyet az EP-494 819 számú szabadalmi bejelentés 7. példája szerint állítottunk elő, 171 ml metilén-kloridban és a kapott anyagot kb. 1

órán át $-30\pm 3^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson 40° -on elpárologtatjuk. Ily módon 24,7 g kívánt kondenzációs terméket nyerünk, amelyet a metanolos hidrolízishez alkalmazunk.

b) 2-(Trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-3,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril hidrolízise

21,3 g fentiek szerint nyert terméket $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 213 ml metanolhoz adagolunk keverés közben. Ezután 67 ml 2 n sósavat adunk hozzá 2 perc alatt, majd a keveréket visszafolyatás közben 1 órán át melegítjük, majd keverés közben hagyjuk lehűlni. Az anyagot ezután desztillációval betöményítjük, hozzáadunk 100 ml metanolt, majd az anyagot mágneses keverő segítségével kb. 1 órán át $0/+5^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten keverjük, majd elválasztjuk.

A kapott kristályokat tisztítjuk, hozzáadunk 3 térfogatnyi metanolt, majd az anyagot visszafolyatás közben melegítjük, majd hagyjuk keverés közben $20-25^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre lehűlni, majd elválasztjuk. Ily módon 10,7 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályos anyag formájában, o.p.: 218°C .

Analízis

	Elméleti	60° -on szárított termék
C%	49,85	49,7
N%	13,4	13,4
F%	18,19	18,0
H%	3,22	3,2

IR komplex abszorpció OH/NH szakasz

-C $\equiv$ N	kb. 2230 cm^{-1}
$\geq$ O	$1780 - 1735\text{ cm}^{-1}$

Aromások 1604 - 1575 - 1503 cm

2. példa

2-(Trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-3,4--dimetil-2,5--dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril

1) Tetrahidropirán-éter előállítás

626 mg 1. példa szerinti terméket elkeverünk 10 ml tetrahidrofuránnal, 30 mg para-toluolszulfonsavval, vízzel és 2 ml dihidropiránnal. 30 perc után a kapott keveréket 10 ml nátrium-hidrogén-karbonáthoz és 1 ml trietil-aminhoz adagoljuk és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vizes sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott anyagot szilikagélen tisztítjuk (CHCl_2 , MeOH), ily módon 830 mg kívánt terméket nyerünk.

2) Nitrogén metilezése

103 g 50%-os nátrium-hidridet elkeverünk a fentiek szerint nyert 830 g éterrel és hozzáadunk 7 ml dimetil-formamidot kb. 40 perc alatt, majd 10 perccel a hidrogén-felszabadulás megszűnése után a keveréket vízfürdőre tesszük és hozzáadunk 0,18 ml metil-jodidot és 0,5 ml dimetil-formamidot. 30 perc reakcióidő után a keveréket 40 ml vízbe öntjük, amely 0,5 g mono-kálium-foszfátot tartalmaz, éterrel extraháljuk, majd a szerves fázist vizes sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=95/5$). Ily módon 770 mg terméket nyerünk, amelyet a következő lépésnél alkalmazunk.

3) Tetrahidropirán-éter hidrolízise

770 mg 2) pont szerint előállított N-metilezett étert elkeverünk 10 ml metanollal, hozzáadunk 1,5 ml sósavat és a kapott anyagot 40°-ra melegítjük.

30 perc elteltével a keveréket környezeti hőmérsékletre hagyjuk lehűlni, hozzáöntünk 20 ml nátrium-hidrogén-karbonátot, kloroformmal extraháljuk, az extraktumokat vizes sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=3/1$), így 111 mg nyers terméket nyerünk, ezt 5 ml forró izorpopanolból átkristályosítjuk, kb. 1 ml-re betöményítjük és jéggel 16 órán át hűtjük, majd szűrjük, szárítjuk, így módon 90 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristály formájában, o.p.: 178-179°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	51,38	3,70	17,41	12,84
% mért	51,5	3,7	17,5	12,8

IR CHCl_3

OH 3620 cm^{-1}

>=O 1781 - 1728 cm^{-1}

C=N 2235 cm^{-1}

Aromásak: 1615 - 1576 - 1505 cm^{-1}

UV EtOH

Max 262 nm $\epsilon = 13900$

Infl 278 nm $\epsilon = 7200$

Infl 286 nm $\epsilon = 3800$

3. példa

4-(2,5-Dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(hidroxi-metil)-4-metil-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

a) Alkilezés 1,2-bróm-fluor-etánnal

830 mg 2. példa 1) lépése szerint előállított étert elkeverünk 7,5 ml dimetil-szulfoxiddal és cseppenként 104 mg 5%-os nátrium-hidridhez adagoljuk. Kb. 20 perccel a hidrogén-felszabadulás megszűnése után 0,22 ml 1,2-bróm-fluor-etánt adunk hozzá egy részletben, majd kb. 1 órás reakció után az anyagot 5 ml vízbe öntjük, amely 500 mg mono-kálium-foszfátot tartalmaz és éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, szárítjuk, az oldatot csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=97,5/2,5$), így 743 mg kívánt terméket nyerünk.

b) A tetrahidropirán-éter hidrolízise

743 mg 1) pont szerint nyert anyagot elkeverünk 10 ml metanollal, hozzáadunk 1,5 ml 2 n sósavat és a kapott keveréket 40°-ra melegítjük, majd 45 perc után 20 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldathoz adjuk és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vizes sóoldattal mossuk, szárítjuk az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=9/1$). A kapott kristályokat ezután 20 ml izopropanolban 60°-on oldjuk, majd szűrjük, öblítjük és kb. 5 ml-re betöményítjük, jéggel kb. 1 órán át hűtjük, majd elválasztjuk. Ily módon 466 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 146-147°.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	50,15	3,65	21,15	11,70
% mért	50,1	3,50	20,9	11,7

IR CHCl₃

OH 3612 cm⁻¹

>=O 1782 (m) - 1727 (f) cm⁻¹

C≡N 2235 cm⁻¹

UV EtOH

Max 260 nm ε= 15500

Infl 278 nm ε= 6700

Infl 286 nm ε= 3300

4. példa

4-(3,4-Dimetil)-4-(hidroxi-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

A lépés

(±)-2-metil-2-(metil-amino)-3-[(tetrahydro-2-H-pirán-2-il)-oxi]-propán-nitril

1,54 g metilén-amin-hidrokloridot feloldunk 10 ml vízben és hozzáadunk 3,35 g 1. példa a) lépése szerint előállított ke-
tont, majd a kapott szuszpenziót kb. 10 percen át keverjük.

1,06 g NaCN-t feloldunk 5 ml vízben, a keverékhez adjuk és 1 éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük.

A kapott anyagot metilén-kloriddal extraháljuk, az extrak-
tumokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd
az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Ily módon 3,77
g kívánt terméket nyerünk sárga olaj formájában, ezt alkalmaz-
zuk a következő lépésnél.

IR CHCl_3

NH kb. 3345 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{N}$ kb. 2230 cm^{-1} .

**b) 2-(Trifluor-metil)-4-[5-imino-3,4-dimetil-4-
-[[tetrahidro-2-H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-2-tioxo-1-
-imidazolidinil]-benzonitril**

2,38 g amino-nitrilt feloldunk 8 ml 1,2-diklór-etánban, el-
keverjük 0,5 ml trietil-aminal, a kapott keveréket $-5-0^\circ\text{C}$ hő-
mérsékletre lehűtjük és hozzáadunk 2,75 g EP 494 819 számú
szabadalmi bejelentés 11. példája szerinti terméket 17 ml
1,2-diklór-etánban oldva, az adagolást 20 percen át végezzük
 0°C alatti hőmérsékleten. A keveréket ezután hagyjuk szo-
bahőmérsékletre melegedni és még 2 órán át keverjük, majd
szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A
visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk
($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton}=92/8$), így 3,31 g kívánt terméket nyerünk.

IR CHCl_3

$>\text{C}=\text{NH}$ 3308 cm^{-1}

$-\text{C}=\text{N}$ 2236 cm^{-1}

$>\text{C}=\text{N}$ 1679 cm^{-1}

$>\text{C}=\text{S}$ 1614 cm^{-1}

Aromásak 1575 cm^{-1}

1505 cm^{-1}

1496 cm^{-1}

C lépés

**4-(3,4-Dimetil)-4-(hidroxi-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-
-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril**

19 ml 2 n sósavat cseppenként 3,25 g fenti B lépés szerinti termékhez adagolunk, amelyet 35 ml metanolban oldottunk, majd a kapott anyagot 35 percen át visszafolyatás közben melegítjük.

A kapott oldatot nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert nyomás alatt eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}=85/15$), majd 10 ml izopropanolból átkristályosítjuk, így 1,9 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 167-168°C.

Mikroanalízis

	C	H	N	F	S
% számított	48,98	3,52	12,24	16,60	9,34
% mért	48,9	3,6	12,1	16,7	9,1

IR CHCl_3

C=NH hiány

-OH 3620 cm^{-1}

>C=O 1759 cm^{-1}

>C $\equiv$ N 2238 cm^{-1}

Aromásak 1610 cm^{-1}

+ 1576 cm^{-1}

Konjugált 1505 cm^{-1}

rendszer 1494 cm^{-1}

5. példa

1,5-Dimetil-5-(hidroxi-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion

A lépés

Tetrahidropirán-éter előállítása

A reakciót a 2. példa 1) pontja szerint végezzük és az 1. példa szerinti terméket 870 mg EP 305 270 számú szabadalmi bejelentés 2. példája szerinti termékkel helyettesítjük, és hozzáadunk 13 ml tetrahidrofuránt, 40 mg para-toluolszulfonsavat, vizet és 2,6 ml dihidropiránt. 15 perc elteltével a keveréket 15 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldathoz adagoljuk, hozzáadunk 1 ml trietil-amint és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$), így nyerjük a kívánt terméket.

B lépés

Nitrogén metilezése

A műveletet a 2. példa 2) lépése szerint végezzük a fenti 1) pont szerinti termékből kiindulva. Így nyerjük a kívánt terméket.

B lépés

A tetrahidropirán-éter hidrolízise

A reakciót a 2. példa 3) pontja szerint végezzük a fenti 2) pont szerint előállított 955 mg termékből kiindulva, így 698 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 153-154°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	44,96	3,48	16,41	12,10
% mért	45,0	3,50	16,3	12,1

IR CHCl_3

OH	3620 cm ⁻¹
>C=O	1782 - 1727 cm ⁻¹
Aromásak	1618 - 1596 - 1545 - 1498 cm ⁻¹
és NO ₂ sáv	
UV EtOH	
Infl	214 nm ε = 13000
Max	271 nm ε = 6100
Infl	320 nm

6. példa

4-(4-(Fluor-metil)-3,4-dimetil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

0,2 ml dietil-amino-szulfid-trifluoridot, majd cseppenként -60°C hőmérsékletre hűtve 6,5 ml tetrahidrofuránban oldott 0,2 g 2. példa szerinti terméket 1 ml tetrahidrofuránhoz adagolunk és -60°-ra lehűtjük. A kapott keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd felmelegítjük 30°-ra. 1 óra után a keveréket 18 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldathoz adagoljuk, majd éterrel extraháljuk. A szerves fázist vizes sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂/ciklohexán=9/1), majd a kapott kristályos anyagot feloldjuk 30 ml izopropanolban 60°-on, majd szűrjük, 2 ml izopropanollal öblítjük és kb. 5 ml-re betöményítjük és 1 éjszaka át jéggel hűtjük. Elválasztás és szárítás után 130 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristályos anyag formájában, o.p.: 153-154°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	51,07	3,37	23,08	12,76
% mért	50,8	3,2	25,0	12,7

IR CHCl₃

C=N	2240 cm ⁻¹
>C=O	1785 - 1733 cm ⁻¹
Aromásak	1616 - 1575 - 1505 cm ⁻¹

UV EtOH

Max	259 nm	ε = 15200
Infl	278 nm	ε = 5800
Infl	286 nm	ε = 2900

7. példa

4-(3,4-Dimetil)-4-(fluor-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

2 ml vízmentes tetrahidrofuránt lehűtünk -60°-ra és -60° és -53°C közötti hőmérsékleten hozzáadunk cseppenként kb. 15 perc alatt 0,88 ml dietil-amino-szulfid-trifluoridot, majd 0,930 g 4. példa szerinti terméket 7 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldva szintén cseppenként. A keveréket ezután hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, majd 30 percen át 30°C hőmérsékleten tartjuk. Ezután 25 ml jeges nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük, éterrel extraháljuk, az éteres fázist telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂-ciklohexán=9/1), majd izopropanolból átkristályosít-

juk, így 1,010 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 163°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N	S
% számított	48,69	3,21	22,01	12,17	9,28
% mért	48,6	3,10	22,2	12,1	9,5

IR CHCl₃

OH hiány

N≡C kb. 2238 cm⁻¹

>C=O 1762⁻¹

Konjugált rendsz. + 1615 - 1580 cm⁻¹

Aromásak 1505 - 1491 cm⁻¹

UV EtOH

Max 235 nm ε = 19200

Max 253 nm ε = 23000

Infl 265 nm ε = 18300

8. példa

4-(2,5-Dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(fluor-metil)-4-metil-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

1 ml tetrahydrofuránt lehűtünk -50°-ra, majd hozzáadunk 0,33 ml dietil-amino-szulfid-trifluoridot, majd egy előzőleg -50°-ra lehűtött 4 ml tetrahydrofuránból és 360 mg 3. példa szerinti termékből álló oldatot cseppenként. Az anyagot ezután 0,5 ml tetrahydrofuránnal átöblítjük és hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, majd 30°-ra melegítjük. Az oldatot ezután 30 ml nátrium-hidrogén-karbonátból és 10 g jégből álló oldatba öntjük, kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal

mossuk és szárítjuk. A kapott anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH_2Cl_2 /etil-acetát=99/1), majd a kapott kristályos anyagot feloldjuk 30 ml izopropanolban visszafolyatás közben, majd szűrjük, 1 ml izopropanollal átmoszuk, 7 ml térfogatra betöményítjük és 16 órán át 0° -on állni hagyjuk. Ezután az anyagot elválasztjuk, szárítjuk, így 307 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: $137\text{-}138^\circ\text{C}$.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	49,87	3,35	26,29	11,63
% mért	49,8	3,4	26,2	11,6

IR CHCl_3

C=N 2235 cm^{-1}

>=O $1786 - 1730\text{ cm}^{-1}$

Aromásak: $1616 - 1575 - 1505\text{ cm}^{-1}$

UV EtOH

Max 258 nm $\epsilon = 16000$

Infl 277 nm $\epsilon = 5300$

Infl 285 nm $\epsilon = 2700$

9. példa

4-(2,4-Dioxo-1,3 diazaspino(4,4)nonán-3-il)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

A lépés

1-Amino-ciklopentán-karbonitril

40 ml ammónium-hidroxidot, 7,9 g ammónium-kloridot és 6,14 g nátrium-cianidot elkeverünk és addig keverjük jégfürdőn -8°C hőmérsékleten, amíg az összetevők teljesen feloldódnak.

Ezután cseppenként -9° -on hozzáadunk 8,8 ml ciklopentanont és hagyjuk a keveréket környezeti hőmérsékletre melegedni, majd 1 éjszakán át keverjük. A szerves fázist ezután dekantáljuk, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist vizes sóoldattal mossuk, majd szárítjuk. A kapott anyagot $55 \pm 2^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten desztilláljuk, így 1,2 g kívánt terméket nyerünk.

IR CHCl_3

NH_2 3381-3330 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2226 cm^{-1}

$\text{C}=\text{O}$ hiány

B lépés

**2-(Trifluor-metil)-4-[4-imino-2-oxo-1,3-
-diazaspiro(4,4)nonán-3-il]-benzonitril**

550 ml A lépés szerinti terméket 4 ml 1,2-diklór-etánt, és 0,2 ml trietil-amint elkeverünk, majd 0° -ra hűtjük és hozzáadunk kb. 1 óra alatt -4°C hőmérsékleten 3,1 ml EP 494 319 számú szabadalmi bejelentés 7. példája szerinti terméket, majd a keveréket hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni.

40 perc eltelte után a keveréket szárazra pároljuk, a visszamaradó anyagot 40 ml acetonban feloldjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=90/10$). Így 1,24 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: $212-213^{\circ}\text{C}$.

IR nujol

OH/NH 3350-3280 cm^{-1}

$\text{C}=\text{N}$ 2240 cm^{-1}

C=O	1744 cm ⁻¹
>=N	1670 cm ⁻¹
Aromásak	1610-1574-1510 cm ⁻¹

C lépés

4-(2,4-Dioxo-1,3-diazaspiro(4,4)nonán-3-il)-2-(trifluorometil)-benzonitril

1,17 g B lépés szerinti terméket feloldunk 20 ml metanolban, hozzáadunk 3 ml kloroformot és 5 ml 2 n sósavat és 50°C hőmérsékleten 2 órán át melegítjük. A keveréket ezután hagyjuk környezeti hőmérsékletre hűlni, hozzáöntünk 40 ml vizet és háromszor metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vizes sóoldattal mossuk, szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂-Me₂CO=9/1). Így 1,108 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 184-185°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	55.73	3.74	17.63	13.00
% mért	55.6	3.7	17.4	12.8

IR CHCl₃

=C-NH	3444 cm ⁻¹
C=N	2236 cm ⁻¹
>=O	1786 - 1731 cm ⁻¹
Aromásak	1616 - 1505 cm ⁻¹

UV EtOH

Max 258 nm ε=15600

Infl 286 nm ε = 3500

10. példa

4-(2,4-Dioxo-1-(2-fluor-etil)-1,3-diazaspiro(4.4)-nonán-3-1-(2-trifluor-metil)-benzonitril

0,323 g 9. példa szerinti terméket feloldunk 2,5 ml dimetil-szulfoxidban és cseppenként 20 perc alatt 0,05 g 50%-os olajos nátrim-hidridhez adagoljuk. A kapott anyagot kb. 1 óra 20 percen át keverjük, majd hozzáadunk cseppenként 0,09 ml 1-bróm-2-fluor-etánt 0,5 ml dimetil-szulfoxidban oldva. A keveréket 2 órán át környezeti hőmérsékleten tartjuk, majd 10 percen át 30-35°C hőmérsékleten, majd 12 ml vízbe öntjük, amely 0,2 g mononátrium-foszfátot tartalmaz és éterrel extraháljuk. Az éteres fázist telített sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂/etilén-acetát=99/1), így 0,249 g kívánt terméket nyerünk. O.p.: 115°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	55,29	4,09	20,58	11,38
% mért	55,3	4,1	20,25	11,3

IR CHCl₃

-C≡N 2238 cm⁻¹

-C=O 1776 - 1723 cm⁻¹

Aromásak 1616 - 1575 - 1505 cm⁻¹

UV EtOH

Max 260 nm ε=15600

Infl 287 nm

11. példa

1,5-Dimetil-5-(fluor-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion

0,09 ml dietil-amino-szulfid-trifluoridot adagolunk 1 ml tetrahidrofuránhoz, -60°-ra lehűtjük, majd cseppenként hozzáadunk szintén kb. -60°-ra lehűtve 2,5 ml tetrahidrofuránban oldott 210 mg 5. példa szerinti terméket. A keveréket 0,5 ml tetrahidrofuránnal átmossuk, majd hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, majd ismét -60°-ra hűtjük és hozzáadunk 0,1 ml dietil-amino-szulfid-trifluoridot.

1 óra 20 perc elteltével a keveréket 8 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük, éterrel extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=99/1$), így 152 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 118-119°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	44,71	3,17	21,76	12,03
% mért	44,9	3,1	21,42	11,9

IR CHCl_3

-C=O 1786 - 1732 cm^{-1}

Aromásak és 1618 - 1597 - 1546 - 1498 cm^{-1}

UV EtOH

Infl 214 nm $\epsilon = 13400$

Max 267 nm $\epsilon = 6200$

Infl 320 nm

12. példa

4-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-1-imidazolidinil-2-(trifluor-metil)-benzonitril

1. lépés

4-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(2-(2-(((1,1-dimetil-etil)-dimetil-szilil)-oxi)-etoxi)-etil)-1-imidazolidinil-2-(trifluor-metil)-benzonitril

0,594 g EP 494 819 számú szabadalmi leírás 8. példája szerinti terméket feloldunk 10,5 ml dimetil-szulfoxidban és cseppenként 15 perc alatt 0,101 g 50%-os olajos nátrium-hidroxidhoz adagoljuk, majd a hidrogén-felszabadulás megszűnése után még 30 percig keverjük.

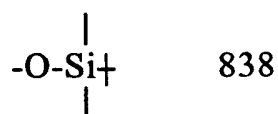
0,594 g (2-(2-bróm-etoxi)-etoxi)-dimetil-(1,1-dimetil-etil)-szilánt feloldunk 1 ml dimetil-szulfoxidban és cseppenként 5 perc alatt a fenti anyaghoz adagoljuk, majd 1 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 0,056 g (2-(2-bróm-etoxi)-etoxi)-dimetil-(1,1-dimetil-etil)-szilán-t és az anyagot 2 óra 30 percen át 30-40°C hőmérsékleten keverjük. Az anyagot ezután 0,6 g mononátrium-foszfátot tartalmazó 30 ml jéghideg vízhez öntjük, éterrel extraháljuk, az éteres fázist sóoldattal mossuk, majd szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid/etil-acetát=99/1), így 0,776 g kívánt terméket nyerünk olajos anyag formájában.

IR CHCl_3 cm^{-1}

=C-NH hiány

-CN kb. 2235

>C= 1778-1724



Aromás 1616-1577-1505

2. lépés

4-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

0,759 g 1. lépés szerint nyert terméket cseppenként 7,5 ml metanolba és 2 ml 2 n sósavba adagoljuk. A kapott keveréket 40 percig környezeti hőmérsékleten keverjük, majd jéghideg vízbe öntjük és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid/aceton=9/1), így 0,549 g kívánt terméket nyerünk, o.p.: <60°.

Analízis

IR CHCl_3 (cm^{-1})

Komplex -OH	3610-3620
-CN kb.	2235
C=O	1779-1725 ,
Aromásak	1616-1575-1505

13. példa

4-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

600 mg EP 494 819 számú szabadalmi bejelentés 8. példája szerinti terméket feloldunk 5 ml dimetil-formamidban és csep-

penként kb. 20 perc alatt 104 ml 50%-os nátrium-hidridhez adagoljuk. A kapott keveréket 0,5 ml dimetil-formamiddal atomossuk és a hidrogén-felszabadulás megszűnése után hozzáadunk 0,16 ml 1-bróm-2-fluor-etánt. Ezután még további 98 ml 50%-os nátrium-hidridet adagolunk és kb. 10 perc után 0,1 ml 1-bróm-2-fluor-etánt és a kapott anyagot 50°-ra melegítjük. Ezután a keveréket hagyjuk környezeti hőmérsékletre visszahűlni, hozzáadunk 20 ml vizet, amely 200 mg monokálium-foszfátot tartalmaz és éterrel extraháljuk. Az extraktumokat vízzel, majd sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk 20 ml Me₂CO-ban és szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂/etil-acetát=99/1). Így 200 mg kívánt terméket nyerünk fehér, kristályos anyag formájában, o.p.: 108-109°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	52,48	3,82	22,14	12,24
%mért	52,4	3,7	22,00	12,4

IR CHCl₃

C≡N	2236 cm ⁻¹
C=O	1780 - 1728 cm ⁻¹
Aromásak	1618 - 1580 - 1504 cm ⁻¹

14. példa

4-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

0,742 g EP 494 819 számú szabadalmi bejelentés 8. példája szerinti terméket feloldunk 7,5 ml dimetil-szulfoxidban és 20

perc alatt 0,125 g 50%-os olajos nátrium-hidridhez adagoljuk, majd a keveréket 1 ml dimetil-szulfoxiddal átmossuk. A hidrogén-felszabadulás befejeződése után még 20 percig keverjük, majd hozzáadunk 0,5 ml jód-trifluor-metánt és 0,5 ml 15-korona-étert. A kapott keveréket 60°-on 16 órán át tartjuk, majd hozzáadunk 0,25 ml jód-trifluor-metánt és 19 órán át 80°C hőmérsékleten melegítjük. A keveréket ezután 30 ml vízbe öntjük, amely 0,5 g mononátrium-foszfátot tartalmaz és éterrel extraháljuk. Az éteres fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH_2Cl_2 /etil-acetát=99/1), majd 10 ml izopropanolból átkristályosítjuk, így 0,262 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 110°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N
% számított	47,5	2,92	30,05	11,08
% mért	47,3	2,8	30,0	11,0

IR CHCl_3

N-H hiány

$>\text{C}=\text{O}$ 1790 - 1732 cm^{-1}

Aromás 1616 - 1578 - 1505 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2235 cm^{-1}

UV EtOH

Max 255 nm $\epsilon = 16400$

Infl 276 nm $\epsilon = 4400$

Infl 285 nm $\epsilon = 2400$

15. példa

4-(4,4-Dimetil-3-(2-fluor-etil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

A lépés

4-[3-(2-Fluor-etil)-5-imino-4,4-dimetil-2-tioxo-1-imidazolidinil]-2-(trifluor-metil)-benzonitril

1,86 g 2-[(2-fluor-etil)-amino]-2-metil-propán-nitrilt és 0,55 ml trietil-amint elkeverünk 12 ml 1,2-diklór-etánnal. A kapott keveréket 0°-ra lehűtjük, majd hozzáadunk 2,97 g EP 494 819 számú szabadalmi bejelentés 11. példája szerinti izotiocianátot 22 ml 1,2-diklór-etánban oldva kb. 25 perc alatt 0°C hőmérsékleten. A kapott anyagot ezután környezeti hőmérsékleten 7 órán át keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk csökkentett nyomáson és a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂/aceton=95/5, majd 97/3), a kapott anyagot néhány ml éterben feloldjuk, majd elválasztjuk, szárítjuk, így 1,84 g kívánt terméket nyerünk, o.p.: 160°C.

IR CHCl₃

C=NH 3308 cm⁻¹

C=N 2236 cm⁻¹

Konjugált rendszer 1677 cm⁻¹

+ 1604 cm⁻¹

Aromásak 1576 - 1504 cm⁻¹

B lépés

4-(4,4-Dimetil-3-(2-fluor-etil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

6,9 ml 2 n sósavat cseppenként 1,65 g előző A lépés szerinti termékhez adagolunk, amelyet 60 ml metanolban oldotunk. Kb. 1 óra 30 percig a keveréket 50°-on tartjuk, majd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük és a metanolt ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot vízben oldjuk, majd éterrel extraháljuk, az éteres fázist vizes sóoldattal mossuk, majd szárítjuk. Az anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂), majd 15 ml izopropanolból átkristályosítjuk, így 2,99 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályos anyag formájában, o.p.: 135°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N	S
% számított	50,14	3,65	21,15	11,69	8,92
% mért	50,1	3,60	21,0	11,7	9,2

IR CHCl₃

=C-NH hiány

>C=O 1758 cm⁻¹

N≡C 2236 cm⁻¹

Konjugált rendszer 1610cm⁻¹

+ 1576cm⁻¹

Aromás 1504cm⁻¹

UV EtOH

Max 233 nm ε = 17700

Max 253 nm ε = 21600

16. példa

3-(4-Ciano-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-dioxo-5-(hidroxi-metil)-5-metil-1-imidazolidin-acetonitril

A reakciót a 2. példában leírtak szerint végezzük az 1. példa szerinti termékből kindulva és a jód-metilt bróm-ciano-metillel helyettesítjük. Ily módon nyerjük a kívánt terméket, o.p.: 175°C.

17. példa

3-(4-Ciano-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-dioxo-5-(fluor-metil)-5-metil-1-imidazolidin-acetonitril

A reakciót a 6. példában leírtak szerint végezzük és a 2. példa szerinti terméket a 16. példa szerinti termékkel helyettesítjük, így módon nyerjük a kívánt terméket, o.p.: 175°C.

18. példa

(±) 4-[2-Oxo-5-imino-[(4-fluor-fenil)-tio]-methyl]-4-metil-1-imidazolidinil-2-trifluor-metil-benzonitril

A lépés

(±) 3-[(4-Fluor-fenil)-tio]-2-amino-2-metil-propán-nitril

4,81 g ammónium-kloridot feloldunk 12 ml vízben és 24,6 ml 25°Be ammónium-hidroxidban, majd hozzáadunk egymást követően a 82 46399 E számú szabadalmi leírás szerint előállított 1-[4-fluor-fenil-tio]-2-propanont 21 ml 96,2%-os etanolban oldva, majd 2,21 g nátrium-cianidot 45 ml vízben oldva. A kapott keveréket 60°-on 22 órán át keverjük, majd 0°/+4°C hőmérsékletre lehűtjük, etanollal mossuk, desztilláljuk, dekantáljuk, a vizes fázist CH₂Cl₂-vel extraháljuk, majd telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen

kromatografáljuk (ciklohexán/etil-acetát=50/50), így 14,5 g kívánt terméket nyerünk.

IR CHCl_3

Abszorpció NM 3382 - 3327 cm^{-1}

Aromás 1591 - 1491 cm^{-1}

-C $\equiv$ N 2228 cm^{-1}

B lépés

(+) 4-[2-Oxo-5-imino-[(4-fluor-fenil)-tio)-metil]-4-metil-1-imidazolidinil-2-trifluor-metil-benzonitril

9,8 g előző A lépés szerinti terméket elkeverünk 35 ml 1,2-diklór-etánnal, majd hozzáadunk 0,2 ml trietil-amint. A kapott keveréket 5°-ra lehűtjük, hozzáadunk 7,7 g EP 494 819 számú szabadalmi bejelentés 7. példája szerint előállított terméket, valamint 40 ml 1,2-diklór-etánt 12 perc alatt 5-10°C közötti hőmérsékleten.

A kapott keveréket 5 ml diklór-etánnal átöblítjük és 16 órán át környezeti hőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=93/7$), majd 100 ml izopropanolban kb. 60°-on oldjuk, szűrjük, 20 ml forró izopropanollal átöblítjük, betöményítjük és 3 órán át jéggel hűtjük, majd elválasztjuk, jéghideg izopropanollal öblítjük és szárítjuk. Ily módon 2,815 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 150°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N	S
% számított	54,03	3,34	17,99	13,26	7,59

% mért	54,1	3,30	17,9	13,1	7,7
IR CHCl ₃					
C=O	1756 cm ⁻¹				
C=N	1669 cm ⁻¹				
NH	3444 cm ⁻¹				
Aromás	1614 - 1591 - 1505 - 1491 cm ⁻¹				
C≡N létezik					

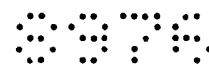
19. példa

4-(2,5-Dioxo-4-[[4-fluor-fenil]-tio]-metil)-4-metil-1-imidazolidinil)-2-trifluor-metil-benzonitril

3,95 g 18. példa szerinti teméket elkeverünk 14 ml 22°C Be sósavval és 14 ml vízzel és a kapott szuszpenziót visszafolya-
tásig melegítjük. 30 perc eltelte után a szuszpenziót környezeti
hőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd 100 g 1-1 arányú jég + víz
keverékbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist
vízzel, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd
telített sóoldattal mossuk és az oldószert elpárologtatjuk. A
visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk
(CH₂Cl₂/Me₂CO=95/5), a kapott anyagot 50 ml etanolban
50°-on oldjuk, majd szűrjük, 50 ml forró etanollal átmossuk,
betöményítjük és 16 órán át hűtőszekrényben 0-120°C hőmér-
sékleten állni hagyjuk. A terméket ezután elválasztjuk, jéghideg
etanollal mossuk, majd szárítjuk, így 3,55 g kívánt terméket
nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 153°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N	S
% számított	53,9	3,09	17,95	9,92	7,57



% mért	53,9	3,1	18,3	9,8	7,8
IR CHCl ₃					
C=O	1791 - 1734 cm ⁻¹				
NH	3439 cm ⁻¹				
C=N	2236 cm ⁻¹				
Aromás	1615 - 1591 - 1505 - 1492 cm ⁻¹				

20. példa

4-(2,5-Dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-((4-fluor-fenil)-tio-metil)- -4-metil-1-imidazolidinil-2-(trifluor-metil)-benzonitril

0,254 g 19. példa szerint előállított terméket feloldunk 2,2 ml dimetil-szulfoxidban és cseppenként 10 perc alatt 0,031 g 50%-os olajos nátrium-hidridhez adagoljuk. A keveréket 40 percen át keverjük, majd hozzáadunk 0,7 ml dimetil-szulfoxidban oldott 0,54 ml 1-bróm-2-fluor-etánt cseppenként 5 perc alatt. Az anyagot ezután 30 percig keverjük, majd 0,4 g mononátrium-foszfátot tartalmazó jeges vízbe öntjük. Az anyagot éterrel extraháljuk, a szerves fázist telített sóoldattal mosuk, majd szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂/etil-acetát=100/0,5), majd 15 ml izopropanolból átkristályosítjuk. Ily módon 0,175 g kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 155°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N	S
% számított	53,73	3,43	20,23	8,95	6,83
% mért	53,5	3,2	20,5	9,0	7,1
IR CHCl ₃					
=C-NH hiány					

$C\equiv N$	kb. 2235 cm^{-1}
$>C=O$	$1780 - 1727\text{ cm}^{-1}$
Aromásak	$1616 - 1591 - 1505 - 1492\text{ cm}^{-1}$
UV EtOH	
Max	255 nm $\epsilon = 18600$
Infl	278 nm $\epsilon = 8000$
Infl	287 nm $\epsilon = 4400$

21. példa

4-(4,4-bisz(Hidroxi-metil)-3-metil-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

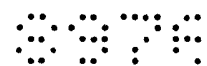
A lépés

2-(Metil-amino)-2-[[tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-3-(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi-propán-nitril

2,7 g az alábbiak szerint előállított 1,3-bis[(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi]-2-propanont elkeverünk 5 ml vízzel és 0,77 g metil-amin-hidrokloriddal, majd hozzáadunk 503 mg nátrium-cianidot és 3 ml vizet kb. 5 perc alatt. 2 óra 30 perc reakcióidő után az anyagot metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így 3,3 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő lépésben alkalmazunk.

IR $CHCl_3$

NH	3346 cm^{-1}
$C\equiv N$	2230 cm^{-1}
$C=O$	1732 cm^{-1}



**1,3-bis[(Tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-2-propanon
előállítása**

9 g 1,3-dihidroxi-aceton dimert 60 ml dioxánban szuszpendálunk, 70°-ra melegítjük, majd hagyjuk környezeti hőmérsékletre visszahűlni. Ezután hozzáadunk 20 ml 3,4-dihidro-2,4-piránt, majd 300 mg para-toluolszulfonsavat és vizet, miközben a hőmérsékletet 40°-on tartjuk. A keveréket ezután 16 órán át keverjük, majd 300 ml telített nátrium-hidrogén-karbonátba öntjük, a szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (ciklohexán/etil-acetát/trietil-amin=8/2/0,5), így 17 g kívánt terméket nyerünk, $R_f=0,2$.

B lépés

2-(Trifluor-metil)-4-[4,4-bis[[tetrahidro-2-H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-5-imino-3-metil-2-tioxo-1-imidazolidinil]-benzonitril

2,39 g EP 494 819 számú szabadalmi leírás 11. példája szerint előállított izotiocianátot elkeverünk 10 ml 1,2-diklór-etánnal, majd hozzáadunk 3,2 g előző A lépés szerinti terméket, 0,4 ml trietil-amint és 10 ml 1,2-diklór-etánt cseppenként +5°C hőmérsékleten. Ezután az anyagot kb. 1 óra 20 percen át melegítjük, majd az oldószert elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (etil-acetát/ciklohexán=7/3), így 3,82 g kívánt terméket nyerünk.

IR CHCl_3

$>\text{C}=\text{NH}$ 3314 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2230 cm^{-1}

C=N 1678 - 1670 - 1876

C=S 1505 - 1495 cm⁻¹

Aromásak

C lépés

4-(4,4-bisz(Hidroxi-metil)-3-metil-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

3,8 g fenti B lépés szerinti terméket elkeverünk 38 ml metanollal és 19 ml 2 n sósavval, majd visszafolyatás közben melegítjük. Kb. 2 óra után a keveréket 200 ml vízbe öntjük, éterrel, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂/MeOH=95/5), majd a terméket 30 ml izopropil-éterben oldjuk visszafolyatás közben, majd szűrjük és részlegesen betöményítjük. Az anyagot jéggel kb. 1 órán át hűtjük, majd elválasztjuk, 282 mg kívánt terméket nyerünk sárga, kristályos anyag formájában, o.p.: 169-170°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N	S
% számított	46,80	3,37	15,86	11,69	8,92
% mért	46,8	3,3	15,9	11,5	9,0

IR Nujol

OH/NH 3410 - 3385 cm⁻¹

C≡N 2240 cm⁻¹

C=O 1720 cm⁻¹

Aromásak 1608 - 1580 - 1568 cm⁻¹

UV EtOH

Max 234 nm $\epsilon = 17600$

Max 256 nm $\epsilon = 23200$

22. példa

4-(4,4-bisz(1-Oxo-propoxi)-metil)-3-metil-5-oxo-2-tioxo- -1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

200 mg 21. példa szerinti terméket elkeverünk 2 ml piri-
dinnel és 25 mg 4-dimetil-amino-piridinnel, majd hozzáadunk
16 ml propionsavanhidridet. A reakciót 25 percig végezzük,
majd a keveréket 20 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldatba
öntjük, metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal
mossuk, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, majd háromszor
30 ml toluollal ledesztilláljuk. Az anyagot ezután szilikagélen
tisztítjuk (CH_2Cl_2), majd éterből átkristályosítjuk, így 230 mg
kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.:
117-118°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N	S
% számított	50,95	4,27	12,09	8,91	6,80
% mért	51,2	4,5	12,1	8,8	6,9

IR CHCl_3

$>\text{C}=\text{O}$ 1755 - 1762 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2235 cm^{-1}

Aromásak és $\text{C}=\text{S}$ 1615 - 1580 - 1504 - 1488 cm^{-1}

UV EtOH

Infl 236 nm $\epsilon = 18800$

Max 253 nm $\epsilon = 22600$

Infl 265 nm $\epsilon = 18200$

23. példa

4-(4,4-bisz(Fluor-metil)-3-metil-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

1 ml tetrahidrofuránt lehűtünk -50°-ra, majd hozzáadunk 0,66 ml dietil-amino-szulfid-trifluoridot, majd ezt követően 4 ml tetrahidrofuránban oldott 360 mg 21. példa szerinti terméket szintén -50°-ra lehűtve cseppenként. A kapott anyagot ezután 30°-ra melegítjük, majd 30 perc elteltével cseppenként 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük, kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (CH₂Cl₂/ciklohexán=9/1), majd a terméket 20 ml izopropanolban oldjuk kb. 60°-on, majd szűrjük, 1 ml izopropanollal átöblítjük, betöményítjük és 1 órán át jéggel hűtjük, majd elválasztjuk. Így 314 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 122-123°C.

Mikroanalízis

	C	H	F	N	S
% számított	46,28	2,77	26,15	11,56	8,82
% mért	46,3	2,7	25,7	11,25	8,8

IR CHCl₃

C=N 2236 cm⁻¹

C=O 1763 cm⁻¹

Aromásak 1615 - 1580 - 1504 - 1487 cm⁻¹

UV EtOH

Infl 237 nm ε= 20300

Max 250 nm ε = 22000

Infl 266 nm ε = 17100

24. példa

4-(4,4-bisz(Hidroxi-metil)-3-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

1) Tetrahidropirán-éter előállítása

360 mg 21. példa szerinti terméket elkeverünk 5 ml tetrahidrofuránnal, 1 ml 3,4-dihidro-2H piránnal, majd 15 mg toluolszulfonsavval és vízzel. Kb. 40 perc után hozzáadunk 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot és 1 ml trietil-amint, majd az anyagot kloroformmal extraháljuk, az extraktumot vizes sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=93/7$), így 600 mg kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő lépésnél alkalmazunk.

2) Átalakítás hidantoinná

600 mg előző 1) lépés szerint nyert diéttert elkeverünk 4 ml dimetil-formamiddal és 15 mg 50%-os nátrium-hidriddel, majd a hidrogén-felszabadulás megszűnése után hozzáadunk 0,09 ml metil-jodidot. Kb. 40 perc elteltével továbbá 110 mg 50%-os nátrium-hidridet és 10 perc után 0,18 ml metil-jodidot adagolunk. A keveréket ezután 10 ml jéghideg vízbe öntjük, amely 1,3 g monokálium-foszfátot tartalmaz és éterrel extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{etil-acetát}=92,5/7,5$), így 370 mg kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő lépésnél alkalmazunk.

3) A pirán-éter védőcsoportjának eltávolítása

370 mg 2) pont szerint nyert terméket elkeverünk 4 ml metanollal és 2 ml 2 n sósavval, majd az oldatot 60°-on 2 órán

át melegítjük. Az anyagot ezután 15 ml vizes sóoldatba öntjük, szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot 20 ml acetonban feloldjuk, majd szárazra pároljuk. A kapott anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=92,5/7,5$), majd acetonból átkristályosítjuk, így 197 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 217-218°C.

UV EtOH

Max 263 nm $\epsilon = 14600$

Infl 237, 278, 287 nm^{-1}

25. példa

4-(4,4-bisz(Hidroxi-metil)-3-metil-5-imino-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

A reakciót a 21. példa és a 21. példa C) lépése szerint végezzük, így 421 mg terméket nyerünk.

IR

C=N 2230 cm^{-1}

C=N, C=S 1680 - 1614 - 1580 - 1510 cm^{-1}

Aromásak

26. példa

4-(4,4-bisz(Hidroxi-metil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

1. lépés

1,3-bis[(Tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-2-propanon

9 g 2,5-dihidroxi-1,4-dioxán-2,5-dimetanol elkeverünk 60 ml dioxánnal és a kapott szuszpenziót 70°-on 15 percen át melegítjük, majd hagyjuk környezeti hőmérsékletre visszahűlni.

Ezután 20 ml 3,4-dihidro-2H-piránt és 300 mg monohidratált para-toluolszulfonsavat adagolunk és hőmérsékletet 40°-on tartjuk, majd hagyjuk környezeti hőmérsékletre visszahűlni és itt 16 órán át állni hagyjuk. Az anyagot ezután 300 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát és 10 ml trietil-amin keverékébe öntjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-cikloacetát/teriteil-amin=8/2), így 17 g kívánt terméket nyerünk halványsárga szirup formájában.

Analízis

IR CHCl₃ (cm⁻¹)

OH hiány

O=C 1736

2. lépés

2-Amino-3-((tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi)-2-

-(((tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi)-metil)-propán-nitril

5,6 g előző 1. lépés szerint nyert terméket elkeverünk 8 ml ammónium-hidroxiddal, -5°-ra lehűtjük és hozzáadunk egymást követően 1,58 g ammónium-kloridot és 1,23 g nátrium-cianidot, majd a kapott keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni kb. 40 perc alatt, majd 40±5°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten 16 órán át keverjük. Az anyagot ezután hagyjuk környezeti hőmérsékletre hűlni, majd kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen

kromatografáljuk (etil-cikloacetát/trietil-amin=3/7), így 4,41 g kívánt terméket nyerünk halványsárga szirup formájában.

Analízis

IR CHCl_3 (cm^{-1})

-CN 2235,

NH2 3390-3317

3. lépés

**4-(5-Imino-2-oxo-4,4-bisz(((tetrahidro-2H-pirán-2-il)-
-oxi)-metil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-
-benzonitril**

570 mg fenti 2. lépés szerint nyert terméket elkeverünk 5 ml izopropil-éterrel és 0,28 ml trietil-aminnal, majd a kapott keveréket lehűtjük -30° -ra és hozzáadunk 2,32 g EP 494 819 számú szabadalmi bejelentés 7. példája szerinti terméket 18,4%-os 1,2-diklór-etánban oldva kb. 1 óra alatt. Ezután 4 ml metilén-kloridot adagolunk és a keveréket hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, majd 2 órán át állni hagyjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (metilén-klorid/aceton=9/1), így 700 mg kívánt terméket nyerünk.

Analízis

IR CHCl_3 (cm^{-1})

NH 3442-3317

-CN 2235

C=O 1757

C=N 1670

Aromás 1614-1575-1505

4. lépés

4-(4,4-bisz(Hidroxi-metil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

300 mg előző, 3. lépés szerint nyert terméket elkeverünk 3 ml metanollal és 1,5 ml 2 n sósavval és a kapott keveréket 1 óra 30 percen át visszafolyatás közben melegítjük. A keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, 5 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatban öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot telített vizes sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyaghoz 5 ml metanolt adunk és szilikagélen tisztítjuk (metilén-klorid/metanol=9/1). A terméket ezután 20 ml izopropanolban oldjuk visszafolyatás közben, majd betöményítjük, így 225 mg kívánt terméket nyerünk fehér kristályok formájában, o.p.: 205-208°C.

Analízis

IR Nujol

OH/NH	3525-3365-3250 cm ⁻¹
CN	2240 cm ⁻¹
C=O	1778-1738 cm ⁻¹
Aromás	1618-1578-1506 cm ⁻¹

27. példa

4-(4,4-bisz(Fluor-metil)-2,5-dioxo-3-metil-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

A reakciót a 23. példában leírtak szerint végezzük 120 mg 24. példa szerinti termékből kiindulva. Szilikagélen való

kromatografálás után (CH_2Cl_2 /etil-acetát=99/1) 111 mg kívánt terméket nyerünk, o.p.: 137-138°C.

Analízis

IR CHCl_3

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2235 cm^{-1}

$\text{C}=\text{O}$ 1790-1735 cm^{-1}

Aromás 1617-1580-1505 cm^{-1}

28. példa

4-(2,5-Dioxo-3-etil-4-(hidroxi-metil-4-metil-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

A reakciót a 2. példa 2. és 3. lépése szerint végezzük 1,033 g 1. lépés szerint előállított tetrahidropirán-éterből és 0,24 ml etil-jodidból kiindulva. Szilikagélen való kromatografálás után (metilén-klorid/etil-acetát) 0,796 g kívánt terméket nyerünk, ezt izopropanolból még átkristályosítjuk. O.p.: 138°C.

Analízis

IR CHCl_3

OH 3616 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2236 cm^{-1}

$\text{C}=\text{O}$ 1779 (m) -1725 (F) cm^{-1}

Aromás 1617-1506 cm^{-1}

29. példa

3-(2,5-Dioxo-3-etil-4-metil-4-(2-metil-1-oxo-propoxi)-metil-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril

A reakciót a 22. példában leírtak szerint végezzük 280 mg

28. példa szerinti termékből, 2,5 ml piridinből, 23 mg

dimetil-amino-piridinből és 0,16 ml izovajsavanhidridből kiindulva. A kapott anyagot éterrel extraháljuk, majd az oldószert eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (metilén-klorid/etil-acetát=100/1), így 321 mg kívánt terméket nyerünk.

IR CHCl_3

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2235 cm^{-1}

$\text{C}=\text{O}$ $1781\text{ (m)}-1728\text{ (F)}\text{ cm}^{-1}$

Aromás- $1575-1505\text{ cm}^{-1}$

30. példa

(1-(4-Ciano--(trifluor-metil)-fenil)-2,5-dioxo-3-etil-4-metil-4-imidazolidinil)-metil- és 1-metil-etil karbonátja

A reakciót a 22. példában leírtak szerint végezzük 376 mg 28. példa szerinti termékből, 3,8 ml piridinből, 25 mg dimetil-amino-piridinből és 2,2 ml izopropil-klór-formát toluolos oldatából (1 mól/l) kiindulva. Az anyagokat 0° -on keverjük el, majd a kapott keveréket 30 percen át ezen a hőmérsékleten, majd 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 0,4 ml izopropil-klór-formátot és a keverést környezeti hőmérsékleten 2 óra 30 percen át végezzük. A keveréket ezután 20 g jeges vízbe öntjük, éterrel extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a visszamaradó anyagot toluolban felvesszük, szárazra pároljuk és a kapott olajos anyagot kikristályosítjuk. Ily módon 422 mg terméket nyerünk, ezt szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid/etil-acetát=100/2), így 270 mg kívánt terméket nyerünk, o.p.: 123°C .

Analízis

IR CHCl_3

C=N	2235 cm^{-1}
C=O	$1782-1744-1729 \text{ cm}^{-1}$
Aromás	$1616-1578-1505 \text{ cm}^{-1}$

31. példa

4-(4,4-bisz(Hidroxi-metil)-2,5-dioxo-3-(4-hidroxi-butyl)-1-imidazolidinil)-2-trifluor-metil)-benzonitril

1) Tetrahidropirán-éter előállítása

A reakciót a 24. példa 1. lépése szerint végezzük 331 g 26. példa szerinti termékből kiindulva. Az extrakciót metilén-kloriddal végezzük, majd az extraktumot sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$), így 500 mg kívánt terméket nyerünk, ezt alkalmazzuk a következő lépésnél.

2) Hidroxi-alkilezés

456 mg fentiek szerinti diétert feloldunk 3 ml dimetil-szulfoxidban és cseppenként 20 perc alatt 52 mg nátrium-hidridhez adagoljuk, majd 20 perccel a hidrogén-felszabadulás megszűnése után hozzáadunk 374 mg trimetil-szilil-4-jód-butanolt. 40 perc után a keveréket 20 ml vízbe öntjük, éterrel extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. Így 650 mg nyers terméket nyerünk, ezt alkalmazzuk a következő lépésnél.

3) A védőcsoportok eltávolítása hidrolízissel

650 mg fenti terméket feloldunk 7 ml metanolban és 3 ml 2 n sósavban, majd az oldatot 40°-on 40 percen át melegítjük. Ezután 20 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonátba öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumokat sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$), így 950 mg kívánt terméket nyerünk.

Analízis

UV EtOH

Max. 237 nm $\epsilon = 8600$

Max. 263 nm $\epsilon = 14000$

Infl. 278 nm $\epsilon = 8400$

Infl. 287 nm $\epsilon = 4200$

32. példa

4-(4,4-bisz(Hidroxi-metil)-2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-trifluor-metil)-benzonitril

1) Fluor-alkilezés

A reakciót a 3. példa A lépése szerint végezzük 5 g tetrahidropirán-diéterből (31. példa, 1. lépés) és 1,1 ml 2-bróm-1-fluor-etánból kiindulva. 5,31 g kívánt terméket nyerünk.

2) Tetrahidropirán-éter hidrolízise

A reakciót a 3. példa B lépése szerint végezzük 550 g fentiek szerinti termékből, 6 ml metanolból és 2 ml 2 n sósavból kiindulva. Szilikagéklen való kromatografálás után ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=8/2$) 351 mg kívánt terméket nyerünk, o.p.: 138-139°C.

IR Nujol

OH/NH 3580-3505 cm^{-1}

C=N 2245 cm^{-1}

C=O 1778-1716 cm^{-1}

Aromás 1616-1580-1512 cm^{-1}

UV EtOH

Max. 260 nm $\epsilon = 15300$

Infl. 280 nm $\epsilon = 3400$

33. példa

4-(4,4-bisz(Fluor-metil)-2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-trifluor-metil)-benzonitril

1 ml tetrahidrofuránt lehűtünk -50° -ra inert atmoszférában, hozzáadunk 0,66 ml dietil-amino-szulfid-trifluoridot cseppenként, majd 375 mg 32. példa szerinti terméket 4 ml tetrahidrofuránban oldva 5 perc alatt. A keveréket ezután hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, 1 órán át keverjük, majd jéggel hűtött nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük, kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (CH_2Cl_2 /ciklohexán=9/1), így 337 mg kívánt terméket nyerünk, o.p.: $136-137^{\circ}\text{C}$.

Analízis

IR CHCl_3

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2235 cm^{-1}

C=O 1787-1736 cm^{-1}

Aromás 1617-1577-1505 cm^{-1}

34. példa

4-(4,4-bisz(2-Metil-1-oxo-propoxi)-metil)-2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-trifluor-metil)

0,5 ml izovajsavanhidridet elkeverünk inert atmoszférában 375 mg 32. példa szerint előállított termékkel, 4 ml piridinnel és 122 mg dimetil-amino-piridinnel. A keveréket ezután 30 percen át keverjük, majd 20 ml 50%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatban öntjük, majd szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}=95/5$), így 457 mg kívánt terméket nyerünk, o.p.: 71-72°C.

Analízis

IR CHCl_3

C=N 2236 cm^{-1}

C=O $1789-1733 \text{ cm}^{-1}$

Aromás $1616-150 \text{ cm}^{-1}$

UV EtOH

Max. 257 nm $\epsilon = 17000$

Infl. 285 nm $\epsilon = 2600$

35. példa

bis(1-Metil-etil) és (3-(4-ciano-3- (trifluor-metil)-fenil)-2,4-dioxo-1-(2-fluor-etil)-5-imidazolidinil)-bis-(metilén) karbonátja és $\pm$ racém (3-(4-Ciano-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-dioxo-1-(2-fluor-etil)-5-(hidroxi-metil)-5-imidazolidinil)-metil- és 1-metil-etil karbonátja

375 mg 32. példa szerinti terméket feloldunk 4 ml piridinben, hozzáadunk 122 mg 4-dimetil-amino-piridint, -4°-ra lehtűjük argonatmoszférában, majd hozzáadunk 550 mg izopropil-klór-formátot cseppenként -4°C hőmérsékleten. A keveréket ezután hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, 2 órán át keverjük, majd mivel a reakció nem teljes, hozzáadunk még 122 mg dimetil-amino-piridint és 2 ml izopropil-klór-formátot és a kapott keveréket 18 órán át 50°-on melegítjük. A keveréket ezután hagyjuk környezeti hőmérsékletre hűlni, sóoldatba öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumokat szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, így 570 mg nyers terméket nyerünk, ezt szilikagélen kromatografáljuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}=95/5$), így 275 mg dikarbonátot nyerünk (o.p.: 122-123°C, majd ezt kromatografáljuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}=9/1$), így 156 mg monokarbonátot nyerünk (o.p.: 154-155°C).

Analízis

. Dikarbonát

IR CHCl_3

$\text{C}\equiv\text{N}$	2238 cm^{-1}
$\text{C}=\text{O}$	$1789\text{-}1749\text{-}1734\text{cm}^{-1}$
Aromás	$1615\text{-}1578\text{-}1505\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Max. 256	nm $\epsilon = 15400$
Infl. 285	nm $\epsilon = 2500$

. Monokarbonát

IR (Nujol)

OH/NH	3450 cm^{-1}
$\text{C}\equiv\text{N}$	2250 cm^{-1}

C=O	1789-1736 cm ⁻¹
Aromás	1616-1576-1506 cm ⁻¹

36. példa

**bisz(2-Metil-propil) és (3-(4-ciano-3-(trifluor-metil)-
-fenil)-2,4-dioxo-1-(2-fluor-etil)-5-imidazolidinil)-
-bisz(metilén) karbonátja**

375 mg 32. példa szerinti terméket feloldunk 4 ml piridinben és 122 mg 4-dimetil-amino-piridinben és argonatmoszférában -4°-ra hűtjük. Ezután hozzáadunk 550 mg izobutil-klórformátot cseppenként -4°C hőmérsékleten, majd a keveréket hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni. 40 perc után a keveréket vízbe öntjük, sóoldattal mossuk, szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (CH₂Cl₂/AcOEt=92,5/7,5), így 476 mg kívánt terméket nyerünk, o.p.: 109-110°C.

Analízis

IR CHCl₃

C≡N	2236cm ⁻¹
C=O	1790-1754-1734 cm ⁻¹
Aromás	1615-1578-1505 cm ⁻¹

UV EtOH

Max. 256 nm ε = 15500

Infl. 285 nm ε = 2700

37. példa

Tablettákat állítunk elő a következő összetétel szerint:

- 3. példa szerinti termék	100 mg
----------------------------	--------

- Vivőanyagok tablettához, szükség szerint 300 mg-ig
(laktóz, keményítő, talkum, magnézium-sztearát)

38. példa

Tablettákat állítunk elő a következő összetétel szerint:

- 26. példa szerinti termék 100 mg
- Vivőanyagok tablettához, szükség szerint 300 mg-ig
(laktóz, keményítő, talkum, magnézium-sztearát)

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai vizsgálata

1) A találmány szerinti vegyületek androgén receptorokhoz való affinitásának vizsgálata

Hím Sprague Dawley EOPS patkányokat, tömegük 180-200 g, amelyeket 24 órával előbb kasztráltunk, leölünk, majd a prosztatákat eltávolítjuk, mérjük és 0°C hőmérsékleten Potter üvegben puffer oldattal homogenizáljuk (10 mmól Trisz, 0,25 mól szacharóz, 0,1 mmól PMSF (fenil-metánszulfonil-fluorid), 20 mmól nátrium-molibdát, HCl pH=7,4), amelyhez 2 mmól DTT-t (DL ditiotreitol) adtunk 1 g szövet/8 ml puffer mennyiségben.

A homogenizátumot ezután 0°-on 30 percen át 209 000 G mellett ultracentrifugáljuk, a felülúszóból alikvot részt veszünk (=citozol), ezeket 30 percen és 24 órán át 0°-on inkubáljuk, konstans triciált tesztoszteron koncentrációk (T) és növekvő koncentrációjú ($0-2500 \times 10^{-9}$ M) nem jelzett tesztoszteron vagy vizsgálandó anyag jelenlétében. Ezután mérjük a triciát tesztoszteronhoz történő kötések koncentrációját (B) mindegyik inkubátorban adszorpciós szén-dextrán módszerrel.

Relatív kötési affinitás (relative bond affinity (RBA)) számítása

A következő két görbét vettük fel: a kötött triciált hormon B/T százalékos mennyiségét a jelzetlen referencia hormon logaritmikus koncentrációjának függvényében és a B/T értéket a jelzetlen vizsgálandó termék koncentráció-logaritmusának függvényében. Meghatároztuk a $I_{50} = (B/T_{max} + B/T_{min})/2$ egyenlet alapján az egyenes vonalat. B/T_{max} = a T koncentrációjú triciált hormont tartalmazó inkubátumhoz kötődött triciált hormon százalékos mennyisége; B/T_{min} = a T koncentrációjú triciált hormont tartalmazó inkubátumhoz kötött triciált hormon százalékos mennyisége nagy mennyiségű nem jelzett hormon ($2500 \times 10^{-9} M$) jelenlétében.

Az I_{50} egyenes vonal és a görbék metszéspontja megadja a jelzetlen referencia hormon (CH) és a jelzetlen vizsgált termék (CX) azon koncentrációját, amely 50%-ban gátolja az értékelni kívánt receptorhoz a triciált hormon kötését. A vizsgált termékekre vonatkozó relatív kötési affinitást (RBA) az $RBA = 100 \times (CH/CX)$ összefüggés alapján határozzuk meg.

A vizsgálatok eredményét RBA-ban kifejezve a következő táblázatban foglaljuk össze. Referencia termék (tesztoszteron): 100.

Példa száma	Inkubálás: 24 óra
3	6
6	16
26	4

2) A találmány szerinti vegyületek androgén vagy anti-androgén aktivitásának meghatározása ornitin dekarboxiláz (ODC) alkalmazásával

A kezelési módszer

6 hetes hím Swiss egereknek, amelyeket 24 órával a vizsgálat előtt kasztráltunk, orálisan vagy perkután vizsgálati terméket adagolunk (metil-cellulózos szuszpenzió vagy etanolos oldat formájában, koncentráció 0,5%), valamint ezzel egyidejűleg szubkután injekció formájában 3 mg/kg tesztoszteron propionátot (kukoricaolajos oldat formájában) az anti-androgén aktivitás meghatározására. Az agonisztikus aktivitást tesztoszteron propionát nélkül határozzuk meg.

A tesztoszteron propionátot 10 ml/kg mennyiségben adagoljuk.

20 órával a kezelést követően az állatokat leöljük, a vesét eltávolítjuk, 0°-on homogenizáljuk teflon edényben 10 térfogatnyi trisz-HCl 50 mmól (pH=7,4) puffer felhasználásával, amely 250 µmól piridoxál-foszfátot, 0,1 mmól EDTA-t és 5 mmól ditiotreitolt tartalmaz. A homogenizátumot ezután 290 000 G mellett 30 percen át centrifugáljuk.

Adagolás

37°C hőmérsékleten a renális ornitin dekarboxiláz a jelzetlen ornitin és triciált ornitin izotóp keverékét jelzetlen putrescinné és triciált putrescinné alakítja.

A putrescint ezután szelektív ioncserélő papír segítségével elválasztjuk, majd szárítjuk és a feleslegben lévő, nem átalakult triciált és jelzetlen ornitint eltávolítjuk úgy, hogy háromszor 0,1 mólos ammónium-hidroxiddal mossuk. A papírokat ezután

szárítjuk, a radioaktivitást meghatározzuk szcintilláló Aqualite adagolása után.

A kapott eredményeket fmól (10^{-5} mól) értékben fejezzük ki a képződött triciált putrescin/óra/mg proteinre vonatkoztatva.

Az eredményeket százalékos gátlásban fejezzük ki a csak tesztoszteron propionátot kapott az ODC kontrollokra vonatkoztatva.

Vizsgálat

A vizsgálandó termékeket percután adagoljuk 1,5 mg/kg mennyiségben 10 μ l térfogatban.

Példa száma	Vizsgálat
3	47
6	84

Konklúzió:

A fenti vizsgálati eredmények jelzik, hogy a találmány szerinti vegyületek igen erős anti-androgén hatással rendelkeznek.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletnek megfelelő vegyületek - a képletben

Z_1 és Z_2 jelentése azonos vagy különböző és lehet ciano-, nitro-, halogén-, trifluor-metil- vagy egy észterezett, amidált vagy sóvá alakított szabad karboxilcsoport,

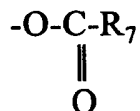
-A-B- jelentése egy (a) vagy (b) általános képletű csoport, amely képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R_{3j} jelentése azonos R_3 csoport jelentésével, kivéve a hidrogénatomot, és

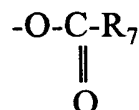
R^3 jelentése valamely következő csoport: hidrogénatom, max. 12 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, amely csoportok adott esetben egyszeresen vagy több szörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: halogénatom, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxil-, alkoxi-, hidroxil-alkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, trifluor-metil-, merkaptó-, ciano-, acil-, acil-oxi-, aril-, adott esetben szubsztituált S-alkil-, S-aril-, amely utóbbi csoportokban a kénatom adott esetben oxidálva lehet szulfoxid- vagy szulfoncsoport formájában, továbbá szabad, észterezett, amidált vagy sóvá alakított karboxil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, 3-6 szénatomos ciklusos csoport, amely adott esetben egy vagy több heteroatomot

tartalmazhat a kén-, oxigén- vagy nitrogénatomok közül, továbbá lehet



általános képletű csoport, amelyben az R₇ csoport jelentése alkil-, hidroxil-, alkoxi- aril- vagy aril-oxi-csoport, továbbá az említett alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoportok még adott esetben megszakítva lehetnek egy vagy több oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, amelyekből a kénatom szulfoxid vagy szulfon formában és a nitrogénatom is adott esetben oxidált formában is lehet, továbbá az aril- és aralkil-csoportok adott esetben még valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: alkil-, alkenil- vagy alkinil-, alkoxi-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi- vagy trifluor-metil-csoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NH-csoport,
R₄ és R₅ jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy- vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom,



általános képletű valamely fenti csoport, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú fenil-tio- vagy alkil-tio-csoport, amely max. 8 szénatomot tartalmaz, és a fenil-tio- és alkil-tio-csoport-

ban a kénatom oxidálva is lehet szulfoxid- vagy szulfon formájában, és ezen csoportok adott esetben egy- vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva is lehetnek: halogénatom, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxil-, szabad észterezett, amidált vagy sóvá alakított karboxil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport, kivéve azon vegyületeket, amelyekben R_4 és R_5 jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal szubsztituálva van, továbbá, amelyekben R_4 vagy R_5 közül egyiknek a jelentése metilcsoport és a másik jelentése hidroximetil-csoport, Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport és a -AB- csoport jelentése (c) képletű csoport, Z_1 jelentése a 4. helyzetben nitrocsoport és Z_2 jelentése a 3. helyzetben trifluor-metil-csoport, továbbá, amelyekben Z_1 és Z_2 mindegyikének jelentése halogénatom és amelyeknél Z_1 és Z_2 jelentése halogénatom, R_4 és R_5 közül az egyiknek a jelentése alkilcsoport, amely -S-CH₃ csoporttal szubsztituálva van és R_3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, továbbá

b) (Ia) általános képletnek megfelelő vegyületek, amely képletben

Z_3 jelentése ciano- vagy nitrocsoport,

R_{3a} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú max. 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben fluoratommal vagy cianocsoporttal szubsztituálva van,

R_{4a} és R_{5a} közül az egyiknek jelentése metilcsoport és a másik jelentése fluoratommal szubsztituált metilcsoport, vagy

R_{4a} és R_{5a} jelentése azonos és lehet fluoratommal szubsztituált metilcsoport, vagy

R_{4a} és R_{5a} a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy ciklopentil-csoportot jelent,

X_a jelentése kén- vagy oxigénatom, kivéve azokat a vegyületeket, amelyek képletében Z_3 jelentése cianocsoport, X_a jelentése kénatom, R_{3a} jelentése metilcsoport és R_{4a} és R_{5a} jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy ciklopentil-csoport, és

c) a következő vegyületek:

- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-3-(2-fluor-etil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril -

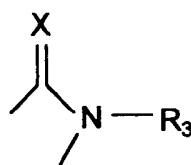
valamint a fenti (I), (Ia) általános képletű és a megadott vegyületek összes racém formája, enantiomer és diasztereomer izomerje, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sója.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amely képletben

Z_1 és Z_2 jelentése trifluor-metil-, nitro- vagy cianocsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy NH-csoport,

-A-B- jelentése egy következő képletű csoport

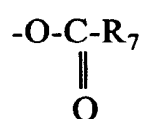


amely képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy max. 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több oxigén- vagy kénatommal meg van szakítva, fenil- vagy piridil-csoport és ezen csoportok egy- vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva vannak: halogénatom, fenil-, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxil-, alkoxi-, ciano-, trifluor-metil-, hidroxil-alkil-, szabad, észterezett, amidált vagy sóvá alakított karboxil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport és a piridilcsoport nitrogénatomja adott esetben oxidálva van,

R₄ és R₅ jelentése egyenes vagy elágazó láncú max. 6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben egy- vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva van: adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoport, halogénatom,



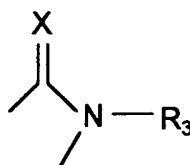
valamint a fenti (I) általános képletű és a megadott vegyületek összes racém formája, enantiomer és diasztereomer izomerje, valamint ásványi és szervesetlen savakkal vagy ásványi és szervesetlen bázisokkal képzett addíciós sója.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletnek megfelelő vegyületek, amely képletben -

Z_1 és Z_2 jelentése trifluor-metil-, nitro- vagy cianocsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy NH-csoport,

-A-B- jelentése egy következő általános képletű csoport:



amely képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoport, szabad, észterezett, amidált vagy sóvá alakított karboxilcsoport vagy cianocsoport, és az alkilcsoport adott esetben egy vagy több oxigén- vagy kénatommal meg van szubsztituálva,

R_4 és R_5 jelentése max. 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több valamely következő csoporttal szubsztituálva van: adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoport, halogénatom vagy alkil-tio- vagy

fenil-tio-csoport, amelyek adott esetben egy vagy több valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: halogénatom és hidroxilcsoport, valamint a fenti (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges racém formái, enantiomer és diasztereomer izomerjei, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sói.

4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amely képletben

- Y jelentése oxigénatom vagy NH csoport,
- Z₂ jelentése a 3-helyzetben trifluor-metil-csoport és
- Z₁ jelentése a 4-helyzetben ciano- vagy nitrocsoport,
- X jelentése oxigén- vagy kénatom,
- R₃ jelentése hidrogénatom vagy max. 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogéanatommal vagy cianocsoporttal szubsztituálva van,
- R₄ és R₅ jelentése azonos vagy különböző és lehet lineáris vagy elágazó láncú max. 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva van: adott esetben észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoport, halogénatom vagy fenil-tio-csoport, amely adott esetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituálva van -

valamint a fenti (I) általános képletű és a megadott vegyületek összes racém formája, enantiomer és diasztereomer izomerje, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sója.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

- 2-(trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril,
- 4-(3,4-dimetil)-4-(hidroxi-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 2-(trifluor-metil) 4-(4-(hidroxi-metil)-3,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril,
- 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(hidroxi-metil)-4-metil-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 1,5-dimetil-5-(hidroxi-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion,
- 4-(4,4-bisz(hidroxi-metil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril -

valamint a fenti (I) általános képletű és a megadott vegyületek összes racém formája, enantiomer és diasztereomer izomerje, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sója.

6. Az 1. igénypont szerinti (Ia) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

- 4-(4-(fluor-metil)-3,4-dimetil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(3,4-dimetil)-4-(fluor-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(fluor-metil)-4-metil-1-imidazolidinil)-2-trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro(4.4)nonán-3-il)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,

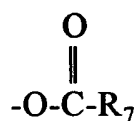
- 4-(2,4-dioxo-1-(2-fluor-etil)-1,3-diazaspiro(4.4)nonán-3-il)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 1,5-dimetil-5-(fluor-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion,
- 3-(4-ciano 3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-dioxo-5-(fluor-metil)-5-metil-1-imidazolidin-acetonitril,
- 4-(4,4-bisz(fluor-metil)-3-metil-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil-2-(trifluor-metil)-benzonitril,

valamint a fenti (Ia) általános képletű és a megadott vegyületek összes racém formája, enantiomer és diasztereomer izomerje, valamint ásványi és szerves savakkal vagy ásványi és szerves bázisokkal képzett addíciós sója.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) és (Ia) általános képletű vegyületek előállítására **azzal jellemezve**, hogy

egy (II) általános képletnek megfelelő vegyületet - a képletben Z_1 , Z_2 és X jelentése a fenti - egy tercier bázis jelenlétében egy (III) általános képletnek megfelelő vegyülettel - a képletben R_4 és R_5 jelentése a fenti és R'_3 jelentése azonos a fentiekben R_3 -ra megadott jelentésekkel, a reakcióképes funkciós csoportok adott esetben védettek és az R_4 és R_5 egyidejűleg nem jelent metilcsoportot, és ha Z_1 jelentése NO_2 csoport a 4-helyzetben, Z_2 jelentése CF_3 csoport a 3-helyzetben, X jelentése oxigénatom és R'_3 jelentése hidrogénatom, akkor R_4 és R_5 közül az egyik CH_3 csoporttól eltérő jelentésű és a másik CH_2OH csoporttól eltérő jelentésű - reagáltatjuk, amikor is egy (IV) általános képletnek megfelelő vegyületet nyerünk - a képletben Z_1 , Z_2 , X, R'_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti - , vagy

egy fentiek szerinti (II) általános képletű vegyületet egy terciér bázis jelenlétében egy (VII) általános képletű vegyülettel - a képletben W jelentése azonos a fentiekben R_5 -re megadott jelentésekkel, kivéve a hidrogénatomot, a szabad észterezett, éterezett vagy védett hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoportot és a



csoportot, P jelentése OH-védőcsoport vagy egy olyan csoport, hogy az O-P csoport egy észterezett hidroxilcsoport legyen és R'^3 és R'^4 jelentése a fenti - reagáltatjuk, amikor is egy (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben X, Z_1 , Z_2 , R'_3 , R_4 , W és P jelentése a fenti - nyerünk, amely (VIII) általános képletű vegyületről kívánt esetben az OH-védőcsoportot az OP-csoportról eltávolítjuk és kívánt esetben észterezzük vagy halogéncsoporttá alakítjuk, a kapott (IV) és (VIII) általános képletű vegyületeket kívánt esetben egy vagy több valamely következő reakciónak vetjük alá tetszőleges sorrendben:

a) eltávolítjuk az R'_3 csoporton adott esetben jelenlévő védőcsoportokat,

b) hidrolizálással a $>\text{C}=\text{NH}$ csoportot karbonilcsoporttá alakítjuk és ha szükséges $>\text{C}=\text{S}$ csoportot $>\text{C}=\text{O}$ csoporttá alakítjuk,

c) a $>\text{C}=\text{O}$ csoportot vagy csoportokat $>\text{C}=\text{S}$ csoporttá alakítjuk,

d) a (IV) vagy (VIII) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R'_3 jelentése hidrogénatom, a $>C=NH$ csoport karbonilcsoporttá való alakítása után egy $Hal-R''_3$ vegyülettel reagáltatjuk, amely képletben R''_3 jelentése azonos R'_3 jelentésével, kivéve a hidrogénatomot és Hal jelentése halogénatom, így olyan (I) és (Ia) képletű vegyületeket nyerünk, amelynek képletében a -A-B-csoport jelentése (a') vagy (b') általános képletű csoport, amely képletekben R''_3 jelentése azonos a fentiekkel és kívánt esetben a kapott vegyületekről az adott esetben az R''_3 csoporton lévő védőcsoportokat eltávolítjuk és adott esetben észterezzük, amidáljuk vagy sóvá alakítjuk, vagy

egy fentiek szerinti (II) általános képletű vegyületet egy tercier bázis jelenlétében egy (III') általános képletű vegyülettel - a képletben R'_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti és Q jelentése alkálifém vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport - reagáltatjuk, amikor is egy (IVa) általános képletű vegyületet nyerünk - a képletben X , Z_1 , Z_2 , R'_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti - és kívánt esetben a kapott vegyületet egy vagy több valamely következő reakciónak vetjük alá tetszés szerinti sorrendben:

a) eltávolítjuk az R'_3 csoporton adott esetben jelenlévő védőcsoportokat,

b) a $>C=O$ csoportot vagy csoportokat $>C=S$ csoporttá alakítjuk és kívánt esetben a $>C=S$ csoportot $>C=O$ csoporttá alakítjuk,

c) az olyan (IVa) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R'_3 jelentése hidrogénatom, egy $Hal-R''_3$ általános képletű csoporttal reagáltatjuk, amelynek képletében R''_3 jelentése azonos R'_3 jelentésével, kivéve a hidrogénatomot és Hal

jelentése halogénatom, így olyan (I), (Ia) általános képletű vegyületet nyerünk, amelynek képletében -A-B- csoport jelentése (a') vagy (b') általános képletű csoport, ahol R''_3 jelentése a fenti, majd kívánt esetben a kapott vegyületekről az R''_3 csoporton lévő védőcsoportokat eltávolítjuk vagy kívánt esetben észterezzük, amidáljuk vagy sóvá alakítjuk, vagy

egy Hal- R''_3 általános képletű vegyületet, amelynek képletében Hal és R''_3 jelentése a fenti egy (IV') általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amikor is egy (IV'') általános képletű vegyületet nyerünk, amely (IV), (IVa), (IV'), (IV'') vagy (VIII) általános képletű vegyületek megfelelnek vagy nem felelnek meg az (I) általános képletű vegyületeknek és ha szükséges, kívánt esetben (I) általános képletű vegyületté alakítás érdekében egy vagy több valamely következő reakciónak vetjük alá tetszőleges sorrendben:

a) eltávolítjuk az R''_3 csoporton adott esetben jelenlévő védőcsoportokat, majd kívánt esetben a kapott vegyületet észterezzük, amidáljuk vagy sóvá alakítjuk,

b) a $>C=O$ csoportot vagy csoportokat $>C=S$ csoporttá alakítjuk,

és az így nyert (I) általános képletű vegyületek bármely lehetséges racém formában vagy enantiomer vagy diasztereomer izomer formában lehetnek.

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) és (Ia) általános képletnek megfelelő, gyógyszerészetileg elfogadható termékek gyógyszerként.

9. A következő vegyületek gyógyszerként:

- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluor-etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-3-(2-fluor-etil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril.

10. Az (I) általános képletnek megfelelő következő vegyületek gyógyszerként:

- 2-(trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril,
- 4-(3,4-dimetil)-4-(hidroxi-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 2-(trifluor-metil)-4-(4-(hidroxi-metil)-3,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-benzonitril,
- 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(hidroxi-metil)-4-metil-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 1,5-dimetil-5-(hidroxi-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion,
- 4-(4,4-bisz(hidroxi-metil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril.

11. Az (Ia) általános képletnek megfelelő következő vegyületek gyógyszerként:

- 4-(4-(fluor-metil)-3,4-dimetil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(3,4-dimetil)-4-(fluor-metil)-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,

- 4-(2,5-dioxo-3-(2-fluor-etil)-4-(fluor-metil)-4-metil-1-imidazolidinil) 2-trifluor-metil-benzonitril,
- 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro(4.4)nonán-3-il)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 4-(2,4-dioxo-1-(2-fluor-etil)-1,3-diazaspiro(4.4)nonán-3-il)-2-(trifluor-metil)-benzonitril,
- 1,5-dimetil-5-(fluor-metil)-3-(4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-imidazolidin-dion,
- 3-(4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,4-dioxo-5-(fluor-metil)-5-metil-1-imidazolidin-acetonitril,
- 4-(4,4-bisz(fluor-metil)-3-metil-5-oxo-2-tioxo-1-imidazolidinil) 2-(trifluor-metil)-benzonitril.

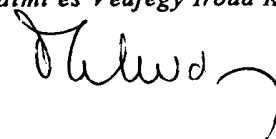
12. Gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként legalább egy, 8-11. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagot tartalmaznak.

13. (IVi) általános képletnek megfelelő új vegyületek - amely képletben Z_1 , Z_2 , R_4 , R_5 és Y jelentése a fenti és az (a1) általános képletnek megfelelő csoport jelentése (ai) vagy (b) általános képletű csoport, amely képletekben X jelentése oxigén- vagy kénatom és R_{3i} jelentése azonos a fentiekben R_3 -ra megadott jelentésekkel, amelyek védett reakcióképes csoportokat tartalmaznak.

A meghatalmazott:

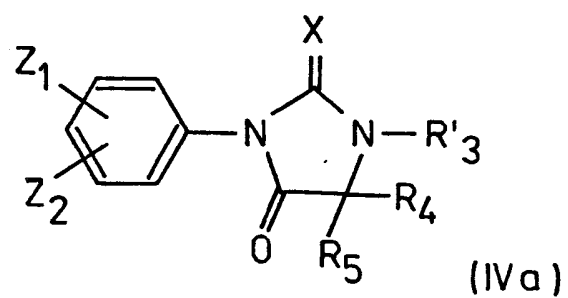
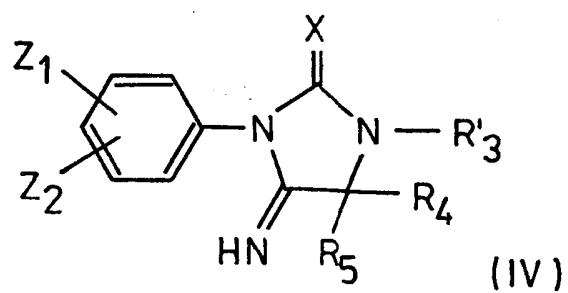
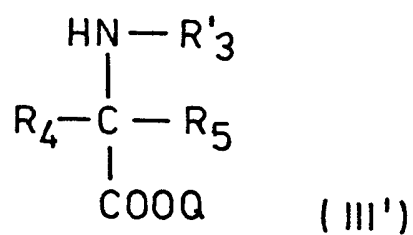
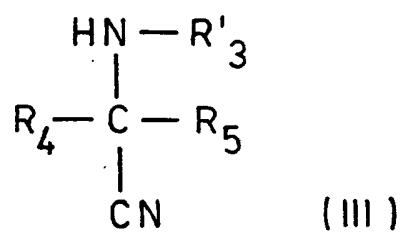
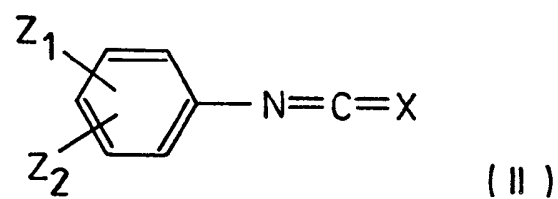
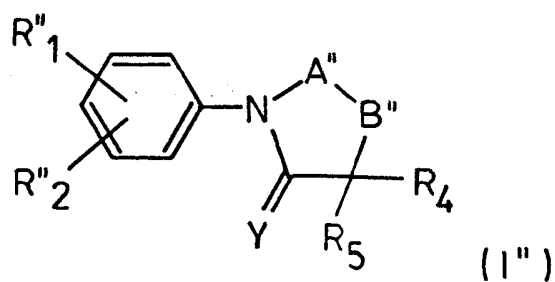
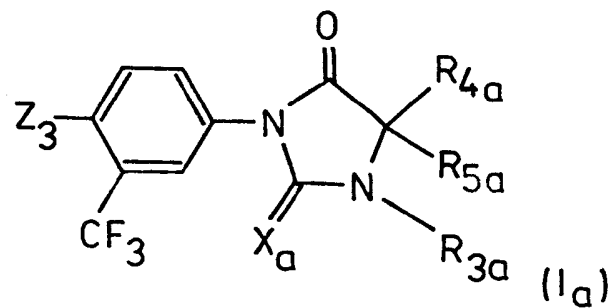
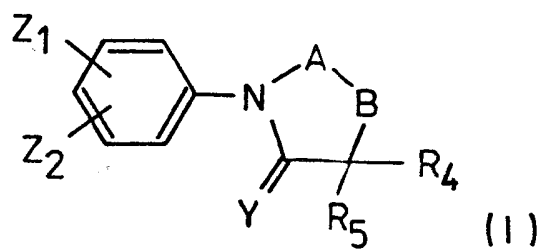
DANUBIA

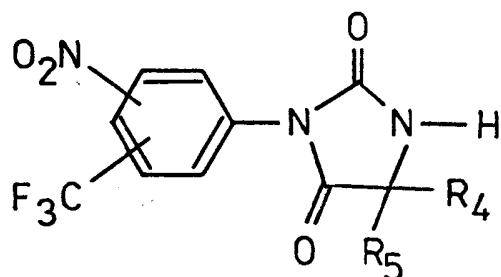
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft



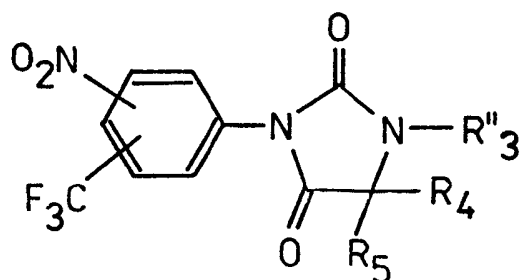
3 kópia meg

füz. zsebkönyv

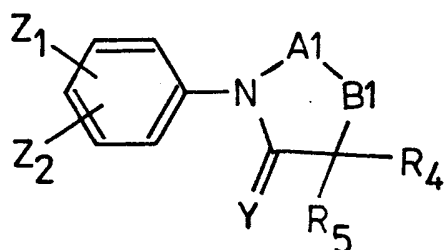




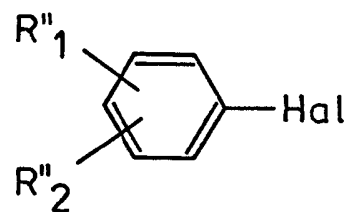
(IV')



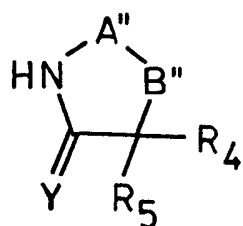
(IV'')



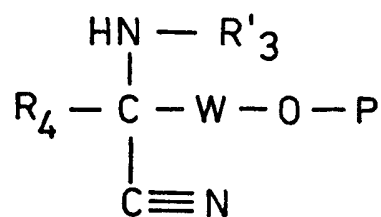
(IVi)



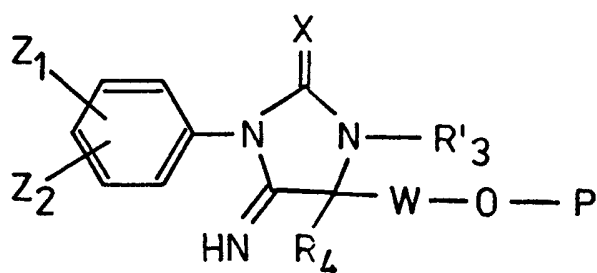
(V)



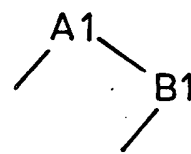
(VI)



(VII)



(VIII)



(a1)

