

P53 2052



Eljárás butén-amid -

Közzététel példája

554

~~Amid származékok és gyógyászati alkalmazásuk~~ *ahon mátkamagot tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására*

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, London, Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1992. 01. 17.

Elsőbbsége: 1991. 01. 19. (9101244.3) Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB92/00108

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/12959

65231

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyület
- ahol

R¹ jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport,

R³ jelentése egy vagy több gyűrű szubsztituens, előnyösen halogénatom, különösen klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, vagy perhalo(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy

i) ha R¹ jelentése metilcsoport és R² jelentése ciklopropilcsoport, akkor R³ vagy ^{az}R³ csoportok egyike a 2-helyzetben van és

ii) az (I) általános képletű vegyület nem 3-(4-klór-fenil)-2-buténamidtól különböző -

vagy bázikus sója vagy fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékai előállítására.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó izomrelaxáns szorongásgátló és görcsgátló hatású gyógyászati készítményekre előállítására is.

Handwritten signature or mark at the bottom right.

P33 2052

Kézzel írt
példány

554 1
65231

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

NSZ 45

CC 7C 2 33/11

CC 7B 53/00

A 6 1K 31/10

Független véleményezés

Amidszármazékok és gyógyászati alkalmazásuk

(előzetes)
előzetes közlemény a szabadalmaztatásról
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, London, Nagy-Britannia

Feltalálók:

KELLEY, James Leroy, Raleigh, NC

STYLES, Virgil Lee, Durham, NC

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 01. 17.

Elsőbbsége: 1991. 01. 19. (9101244.3) Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB92/00108

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/12959

77670-881-KY/KmO

A találmány tárgya 3-fenil-2-alkénamid-származék származékok, fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékaik, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és a vegyületek és készítmények alkalmazása a gyógyászatban, különösen izomrelaxánsként szorongásgátlóként és görcsoldóként.

Bizonyos 3-fenil-2-alkénamid-származékok hipnotikus és nyugtató hatása triviális néven cinnámamidok hatása ismeretes Lot és Christiansen, J. Am. Pharm. Assoc., 23, 788 (1934) és Van Heyningen és munkatársai, J. Med. Chem. 9, 675 (1966) munkáiból.

A 4 190 674 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan fahéjsavamid-származékok szerepelnek, amelyek emlősök görcseinek kezelésére, izomrelaxálásra, például megnövekedett vázizom tónus kezelésére alkalmasak.

A 0381508 számú európai szabadalmi leírásban bizonyos fahéjsavamidok alkalmazását említik izomtónus relaxálására, például izomgörcs vagy görcsös paralízis, például agyi sérülés kezelésére.

Sok klinikailag hatásos izomrelaxáns és görcsoldó szer, káros mellékhatása a nyugtatás előidézése és a paciens koordinálatlanságának előidézése, ezen hatások komolyan korlátozzák az ismert vegyületek alkalmazhatóságát. Hasonló mellékhatásokat találtak a szorongás kezelésére használt gyógyszereknél, például benzodiazepineknél. Bár ezek hatása átmeneti lehet, az ilyen terápiában részesülő paciensek gyakran képtelenek autózásra vagy bizonyos foglalatosságokban való részvételre.

A potenciális izomrelaxáns vegyületek mellékhatását meg lehet határozni kísérletileg az izomrelaxánsok hatékonyságára és

depresszáns potenciáljára végrehajtott vizsgálatokkal [Drug Dev. Res., 2, 383 (1982)].

Meglepő módon azt találtuk, hogy bizonyos 3-fenil-2-alkénamidok potenciális izomrelaxáló hatással rendelkeznek, de ugyanakkor lényegesen az a mellékhatás, amelyet a nyugtatásra és a koordinálatlanságra figyeltek meg más ismert izomrelaxánsoknál. A vegyületek szorongásgátló és görcsoldó hatással is rendelkeznek.

A találmány szerint (I) általános képletű 3-fenil-2-alkénamid-származékokat vagy bázikus sóikat vagy más fiziológiailag reakcióképes származékokat állítjuk elő, ahol

- R¹ jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,
- R² jelentése hidrogénatom vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R³ jelentése egy vagy több gyűrű szubsztituens, előnyösen halogénatom, különösen klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, vagy perhalo(1-4 szénatomos alkil)-csoport, például trifluor-metil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy

- i) ha R¹ jelentése metilcsoport és R² jelentése ciklopropilcsoport, akkor R³ vagy R³ csoportok egyike a 2-helyzetben van és
- ii) az (I) általános képletű vegyület nem 3-(4-klór-fenil)-2-buténamid.

Az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú lehet, előnyösen 1 - 3 szénatomot tartalmaznak, még előnyösebben metil- vagy etilcsoportot, vagy különösen metilcsoportot jelentenek.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, ahol R^1 jelentése metil- és/vagy R^2 jelentése ciklopropil- és/vagy R^3 vagy több R^3 szubsztituens közül az egyik a 2-helyzetben lévő gyűrű szubsztituens, előnyösen bróm-, klór-, jódatom vagy perhalogén-metil-csoport, például trifluor-metil-csoport, vagy ezen vegyületek bázikus sója vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka.

Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol R^1 jelentése metilcsoport és/vagy R^2 jelentése ciklopropil-csoport és/vagy R^3 egyetlen gyűrű szubsztituens a 2-helyzetben, előnyösen bróm-, klór-, jódatom vagy trifluor-metil-csoport; vagy ezek bázikus sója vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka.

Az (I) általános képletű vegyületek bázikus sói vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékai közül előnyösek az (E)-izomerek. Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:

1. (E)-3-(2-bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid;
2. (E)-N-ciklopropil-3-(2-trifluor-metil)-fenil)-2-buténamid;
3. (E)-N-ciklopropil-3-(2-jód-fenil)-2-buténamid;
4. (E)-N-ciklopropil-3-(2,3-diklór-fenil)-2-buténamid;
5. (E)-3-(2-klór-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid; és
6. (E)-3-(2-bróm-fenil)-2-buténamid.

A fenti (I) általános képletű vegyületek és bázikus sói vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékai a továbbiakban a találmány szerinti vegyületekként szerepelnek.

Az (I) általános képletű vegyületek különböző geometriai izomer formában és ezek bármilyen arányú elegyei formájában fordulhatnak elő. A találmány felöleli a geometriai izomer formákat vagy ezek elegyét, beleértve az (I) általános képletű vegyületek (E) és (Z)-izomerjeit, valamint ezek elegyét bármilyen arányban.

A "fiziológiailag reakcióképes származékai" fogalmon bármilyen más vegyületet értünk, melynek adagolása után közvetve vagy közvetlenül ugyanez a vegyület vagy hatékony metabolitja vagy maradéka keletkezik.

A találmány szerinti vegyületek bázikus sói lehetnek például megfelelő bázisból, például alkálifém (például nátrium), alkáliföldfém (például magnéziumból) eredő sók, ammónium és NX_4^+ sók, ahol X 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Gyógyászati célra előnyösek az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható sói, azaz fiziológiailag elfogad

ható bázisból kapott sók. A fiziológiailag nem elfogadható bázisok sóit is használhatjuk például az előállítás vagy a vegyület tisztítása során. Attól függetlenül, hogy a fiziológiailag elfogadható bázikus sókról vagy nem azokról van szó, egyaránt a sók a találmányhoz tartoznak.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászatban az alábbi állapotok kezelésére, illetve megelőzésére használhatjuk:

- abnormálisan megnövekedett izomtónussal kapcsolatos állapotok;
- görcsös állapotok és
- szorongásos állapotok.

A találmány szerinti vegyületek különösen értékesek a vázizom relaxálásánál görcsös, hipertóniás és hiperkinetikus állapotokban.

A vegyületeket különösen jól alkalmazhatjuk olyan állapotok szimptomatikus enyhítésében és kezelésében, mint például gerinc agy sérülés, Parkinson-kór, chorea, artritisz, atetozis, status epilepticus, tetanus és különösen az olyan állapotokban lévő izomgörcs enyhítésében, mint az izomgyulladás, csigolyagyulladás, agybénulás, agyérrendszeri betegségek és multiplex szklerózis.

Használhatjuk a vegyületeket továbbá megerőltetés által kiváltott vázizomgörcs, például alsó hát fájdalmai kezelésére.

Használhatjuk továbbá a vegyületeket olyan görcsös állapotokban, mint amilyen a grand mal epilepszia, petit mal epilepszia, pszichomotoros epilepszia és góc fokális roham. A találmány szerinti vegyületeket használhatjuk szorongás kezelésére, beleértve az általános szorongási rendellenességeket, a rögeszme jellegű görcsös rendellenességeket, a pánik betegséget, a fóbiás szorongást, az elválasztási szorongást és a poszt-traumatikus stressz rendellenességet.

A vegyületeket használhatjuk továbbá sebészeti beavatkozás előtti izomrelaxánsként és szorongásgátló szerként.

A találmány tehát kiterjed:

- a) az abnormálisan megnövekedett izomtónus görcsös állapotok és szorongási állapotok kezelésére és megelőzésére, emlősnél, beleértve az embert, és egereknél, és az a módszer abból áll, hogy az emlőst hatásos nem-toxikus

mennyiségű találmány szerinti vegyülettel kezeljük.

- b) A találmány szerinti vegyületet gyógyszerek előállítására használjuk, mely gyógyszerek az abnormálisan emelt izomtónus, görcsös állapotok és szorongásos állapotok megelőzését szolgálják.

A találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk más gyógyszerekkel is, melyek alkalmasak az abnormálisan megnövelt izomtónus állapotainak kezelésére, ilyen gyógyszerek lehetnek analgetikumok, például kodein, acetaminofen, fenacetin vagy ibuprofen.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények tartalmazzák a hatóanyagot, melyet adagolhatunk bármilyen módon, például orálisan, rektálisan, nazálisan, topikálisan, ide tartozik a bukkális és szublinguális adagolási mód, továbbá vaginálisan és parenterálisan, beleértve a szubkután, intramuszkuláris, intravénás és intradermális adagolást is. Az előnyös adagolási mód változik a paciens korával és állapotával, a rendellenesség természetétől és a választott hatóanyagtól függően is.

Például a megnövekedett izomtónus, görcsös állapotok és szorongás kezeléséhez szükséges hatóanyag mennyiség természetesen számos tényezőtől függ, beleértve a betegség súlyosságát, a paciens személyét és a mennyiség meghatározásában az orvos az illetékes.

Általában a fenti állapotokhoz megfelelő dózis az (I) általános képletű vegyületből vagy bázikus sójából vagy más fi-

ziológiaiilag elfogadható származékából a kiindulási vegyületre vonatkoztatva 0,05 - 100 mg/testtömeg kg naponta, előnyösen 0,1 - 50 mg/testtömeg kg naponta, még előnyösebben 0,5 - 20 mg/testtömeg kg naponta, és optimálisan 3 mg/testtömeg kg naponta. A kívánt dózist előnyösen 2, 3, 4, 5, 6 vagy több osztott dózisban adagoljuk megfelelő intervallumokban a nap folyamán. Ezeket az aldózisokat egységdózis formában adagolhatjuk, például 1 - 1500 mg, előnyösen 5 - 1000 mg, még előnyösebben 10 - 700 mg hatóanyagot alkalmazunk egységdózis formánként.

A hatóanyag adagolható önmagában is, de előnyös, ha kiszerelt formában adagoljuk. A készítmények legalább egy hatóanyagot és egy vagy több megfelelő hordozót és adott esetben más, gyógyászatiilag elfogadható hatóanyagot tartalmaznak. A hordozónak megfelelőnek kell lennie olyan értelemben, hogy a többi komponenssel kompatibilis, és nem káros a betegre nézve.

A készítmények alkalmasak orális, rektális, nazális, topikális (beleértve a bukkális és szublingvális), valamint vaginális vagy parenterális (beleértve a szubkután, intramuszkuláris, intravénás és intradermális) adagolásra. A készítményeket előnyösen egységdózis formában állítjuk elő, önmagában ismert módon. Az előállítás magában foglalja a hatóanyag összekeverését a hordozóanyaggal, amely egy vagy több segédanyagot jelenthet. Általában a készítményeket homogén állapotban állítjuk elő, alaposan összekeverjük a hatóanyagot folyékony hordozókkal vagy finomeloszlású szilárd hordozókkal vagy mind a kettővel, majd szükség esetén a terméket formába öntjük.

A találmány szerinti készítmények közül orális adagolásra használhatunk kapszulát, pirulát, tablettát, melyek előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, vagy előállíthatunk port vagy granulátumot, vizes vagy vízmentes folyadékkal képezett oldatot vagy szuszpenziót, vagy olaj-a-vízben típusú folyékony emulziót vagy víz-az-olajban típusú folyékony emulziót. A hatóanyag lehet továbbá pilula, elektuárium vagy pép formájú.

Tablettát előállíthatjuk préseléssel vagy olvasztással, adott esetben egy vagy több segédanyaggal együtt. A sajtolt tablettákat úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelő gépben a hatóanyagot szabad folyású formában, például por vagy granulátum formájában, adott esetben kötőanyaggal, például povidonnal, zselatinnal, hidroxipropilmetilcellulózzal vagy kenőanyaggal, inert hígítóval, konzerválószerrel, szétesést elősegítő szerrel, például nátriumkeményítő-glikoláttal, térhálós povidonnal, térhálós nátriumkarboximetilcellulózzal, továbbá felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel összekeverjük, és így sajtoljuk.

Az olvasztott tablettákat megfelelő gépben állítjuk elő, úgy, hogy a porított hatóanyagot inert folyékony hígítóval nedvesítve megolvasztjuk. A tablettákat adott esetben bevonhatjuk vagy megoszthatjuk, és így lassú vagy szabályos lebomlású hatóanyagot kapunk, és ebben használunk például hidroxipropilmetilcellulózt, különböző mennyiségekben, így kapjuk a kívánt lebomlású profilt. Tablettákat adott esetben enteroszolvens bevonattal láthatjuk le, és így a hatóanyag a bélben, nem pedig a

gyomorban szabadul fel.

Az orális adagolásra alkalmas készítmények tartalmazhatnak még pufferezőszert, amelyek a gyomor savasságát hivatottak semlegesíteni. Ezeket a puffereket különböző szerves vagy szervetlen anyagok közül választjuk ki, például gyenge savakból vagy bázisokból, konjugált sóikkal összekeverve.

A szájban történő topikális adagolásra való készítmények lehetnek cukorkák, melyek a hatóanyagot ízesített alakban tartalmazzák, rendszerint szacharózban, tragant mézgában vagy gumiarábikumban, továbbá lehetnek pasztillák, melyek a hatóanyagot inert alapanyagban, például zselatinban és glicerinben tartalmazzák, vagy szacharózban és gumiarábikumban, továbbá használhatunk szájvizet, amelyek megfelelő folyékony hordozóban tartalmazzák a hatóanyagot.

Rektális adagolásra alkalmas készítmények lehetnek kúpok, melyek megfelelő alapanyagot tartalmaznak, például kakaóvaját vagy szalicilátot.

A vaginális adagolásra szolgáló készítmények lehetnek pesszáriumok, tamponok, krémek, gélek, pépek, habok vagy spray készítmények, melyek a hatóanyagon kívül az irodalomból ismert hordozókat tartalmazzák.

Parenterális adagolásra alkalmas készítmények vizes vagy vízmentes izotóniás steril injekciós oldatot tartalmaznak, melyek tartalmazhatnak antioxidánst, puffert, bakteriosztatikumot és olyan oldószert, melytől a készítmény a paciens vérével izotóniássá válik, továbbá lehetnek vizes és vízmentes steril szuszpenziók, melyek szuszpendáló és sűrítőszereket tartal-

maznak, például liposzómák, vagy más, mikrorészecskéjű rendszerek, melyek szerint a készítményeket vérkomponensekhez vagy egy vagy több szervhez adagoljuk. A kiszerelt készítmények lehetnek egységdózisú vagy több dózisú lezárt konténerben, például ampulában és fiolában, és fagyaszttva szárított, azaz liofilizált körülmények között tárolhatók, és kizárólag steril folyékony hordozó, például injekciós víz hozzáadása szükséges közvetlenül az alkalmazás előtt. A külső injekciós oldatokat és szuszpenziókat, steril porokból, granulátumokból és a fent leírt tablettákból állítjuk elő.

A transzdermális adagolásra szolgáló készítmények különálló foltok formájában fordulhatnak elő, melyek szoros érintkezésben maradnak hosszabb időtartamra a paciens epidermiszével, azaz felhámjával. Ezek a foltok előnyösen adott esetben pufferezett vizes oldat formájában, 0,1 - 0,2 mól koncentrációban tartalmazzanak hatóanyagot a vegyületre vonatkoztatva. Egy lehetőség szerint a hatóanyagot iontoforézissel szállítjuk el a folttól, a Pharmaceutical Research 3/6, 318 (1986) szerint.

Előnyös egységdózis készítmények azok, amelyek napi dózist vagy egységet, napi al dózist tartalmazznak, vagy egy megfelelő töredékét.

A fent említett komponenseken kívül a készítmények más ismert komponenseket is tartalmazhatnak, például az orális adagolás esetében a készítmények olyan további komponenseket tartalmazhatnak, mint édesítőszer, sűrítőszer és ízesítő.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert módon állíthatjuk elő. Így például a találmány kiterjed az (I)

általános képletű vegyületek bázikus sói és más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékok előállítására oly módon, hogy

- A) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R^3 jelentése a fenti és X jelentése kilépő csoport, például halogénatom, például bróm- vagy jódatom, vagy szulfonát, például $CF_3S(O)_2S$ csoport, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^4 jelentése $-NHR^2$ és R^1 és R^2 jelentése a fenti, vagy
- B) egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti, (V) általános képletű Wittig-reagenssel reagáltatunk, ahol R^4 jelentése a fenti és Y jelentése $-P(=O)(OR)_2$, ahol R jelentése 1 - 4 szénatomos alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, vagy Y jelentése trialkil-foszfin-csoport, Wittig-körülmények között, vagy
- C) egy (VII) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^3 és R^4 jelentése a fenti - dehidrálunk, vagy
- D) egy (VIII) általános képletű vegyületet - ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti és Z jelentése kilépő csoport, például halogénatom, például bróm- vagy klóratom, azido-, amido- vagy $ROC(O)O$ -csoport, ahol R jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, például $CH_3CH_2OC(O)O$ - vagy alkanoil-oxi-, például acetiloxi-csoport, (IX) általános képletű vegyülettel, ahol R^4 jelentése a fenti, reagáltatunk,

és ezután vagy ezzel egyidejűleg egy vagy több alábbi lépést vagy ezek közül egyet hajtunk végre,

- (i) az így kapott (I) általános képletű vegyületet bázikus sóvá

alakítunk, vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékát állítjuk elő,

- (ii) ha a kapott vegyület az (I) általános képletű vegyület bázikus sója, vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka, akkor ezt a származékot (I) általános képletű vegyületté vagy származékává alakítjuk.

Az A) eljárásnál egy (II) általános képletű vegyületet (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, rendszerint katalizátor, például átmenetifém katalizátor, például palládium katalizátor, különösen palládium-acetát jelenlétében, szerves bázisban, például trietil-aminban és megfelelő poláros oldószerben, például acetonitrilben, dimetil-formamidban, metanolban, előnyösen magas hőmérsékleten. A reakciót foszfor reagáns, például tri-o-toluil foszfin vagy triaril-foszfin jelenlétében hajtjuk végre.

A (II) általános képletű vegyületeket kereskedelmi forgalomból vehetjük, vagy ismert módon az analóg szerkezetű vegyületek szintézisének analógiájára állíthatjuk elő, mégpedig a következő irodalmak segítségével:

- i) "Protective Groups in Organic Chemistry", J.F.W. McOmie, Plenum Press (1973); ISBN 0-306-30717-0;
- ii) "Compendium of Organic Synthetic Methods", ed.: I.T. Harrison and S. Harrison, Wiley-Interscience, I. kötet (1971) ISBN 0-471-35550-X, II. kötet (1974) ISBN 0-471-35551-8 és III. kötet (szerkesztő: L.S. Hegedus és L. Wade) (1977) ISBN 0-471-36752-4; és
- iii) Rodd's "Chemistry of Carbon Compounds", 2. kiadás,

Elsevier Publishing Company.

Az R^1 és R^4 helyén fent definiált (III) általános képletű vegyületek könnyen előállíthatók, vagy közvetlenül az R^1 helyén fent definiált és R^4 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekből, például ha a megfelelő aminnal kezeljük, diciklohexil-karbodiimid jelenlétében (DCC) vagy ez utóbbi (III) általános képletű vegyületet aktivált származékká, például savhalogeniddé, például sav-kloriddá vagy savanhidriddé alakíthatunk. Savklorid esetében tionil-kloriddal reagáltatunk, majd a megfelelő aminnal, szerves bázis, például TEA jelenlétében, vagy az amin feleslegében.

Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, ahol R^1 jelentése a fenti és R^4 jelentése hidroxilcsoport, kereskedelmi forgalomból megkaphatjuk, vagy ismert módon előállíthatjuk.

A B eljárás szerint egy (IV) általános képletű vegyületet (V) általános képletű Wittig-reagenssel reagáltatunk, általában erős bázis, például nátrium-hidrid vagy lítium-hidrid jelenlétében, és ismert oldószerben, például dimetoxi-etánban. Az (I) általános képletű vegyületben az E és Z-izomerek aránya az alkil-, aril- vagy aralkil-csoport természetétől függ, a Wittig-reagens foszfortartalmú csoportjában.

A (IV) általános képletű vegyületek kereskedelemben hozzáférhetők, vagy ismert módon előállíthatók.

Az Y és R^4 helyén fenti jelentésű (V) általános képletű vegyületeket ismert módon állíthatjuk elő, de rendszerint előállításuk azokból a (V) általános képletű vegyületekből történik,

ahol R^4 jelentése a fenti és Y jelentése kilépő csoport, például halogénatom, klór- vagy brómatom, megfelelő foszforilező szerrel történő kezeléssel, például trialkil-foszfittal vagy triaril-foszfinnal történő kezeléssel. Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, ahol R^4 jelentése a fenti és Y jelentése kilépő csoport, olyan (V) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol Y a fent említett kilépő csoport, és R^4 egy másik kilépő csoport, például halogénatom, például klór- vagy brómatom. Az ilyen vegyületeket, például a ClCOCH_2Cl -t kereskedelmi forrásból kaphatjuk, vagy ismert módon állíthatjuk elő.

A C) eljárásban a (VII) általános képletű vegyület dehidratálását megfelelő dehidrálószerrel, például ecetsavanhidriddel állíthatjuk elő, rendszerint sav, például para-toluolszulfonsav jelenlétében.

A (VII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^4 jelentése a fenti, Y jelentése brómatom, és a reakciót cink jelenlétében hajtjuk végre (Reformatski reakció). A (VII) általános képletű vegyületet pedig izolálhatjuk vagy in situ dehidrálhatjuk.

Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, ahol R^4 jelentése a fenti és Y brómatom, azoknak az (V) általános képletű vegyületeknek az analógiájára állíthatjuk elő, ahol R^4 jelentése a fenti és Y jelentése kilépő csoport, ezesetben brómatom, és a (IV) általános képletű vegyületek kereskedelemben hozzáférhetők vagy ismert módon előállíthatók.

A D) eljárást úgy hajtjuk végre, hogy egy (VIII) általános

képletű vegyületet (IX) általános képletű vegyülettel kezelünk inert oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy benzolban.

A (IX) általános képletű vegyületeket kereskedelmi forgalomból megkaphatjuk, vagy ismert módon állíthatjuk elő.

Azokat a (VIII) általános képletű vegyületeket, ahol R^1 , R^3 és Z jelentése a fenti, előállíthatjuk azokból a (VIII) általános képletű vegyületekből, ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti, és Z jelentése hidroxilcsoport, például Z helyén halogénatomot tartalmazó vegyületek előállítására halogénezőszerezrel, például oxalil-kloriddal kezeljük inert oldószerben, például benzolban, vagy hogyha az előállítandó vegyületben Z jelentése $ROC(O)O-$ csoport, ahol R jelentése a fenti, ott megfelelő klórhangyasav alkil-észterrel kezeljük szerves bázis, például TEA és inert oldószer, például tetrahidrofurán jelenlétében. A (VIII) általános képletű vegyületet izolálhatjuk vagy in situ aminálhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket közvetlenül is előállíthatjuk (VIII) általános képletű vegyületből, ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti, és Z jelentése hidroxilcsoport, ha a vegyületet (IX) általános képletű vegyülettel kezeljük, ahol R^4 jelentése a fenti és a reakciót oldószerben végezzük.

Azokat a (VIII) általános képletű vegyületeket, ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti, és Z hidroxilcsoport, könnyen előállíthatjuk olyan (VIII) általános képletű vegyületek hidrolizálásával, ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti és Z kilépő csoport, például alkoxics csoport, például (E)-metil-3-(2-bróm-fenil)-2-butenóátot, ahol R^1 jelentése metilcsoport, R^3 jelentése 2-brómatom és Z je-

lentése metoxicsoport, bázis jelenlétében, például nátrium-hidroxidban, vagy sav, például sósav és poláros oldószer, például etanol jelenlétében állíthatunk elő. A (VIII) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése alkoxicsoport, előállíthatjuk egy (VII) általános képletű vegyület dehidráálásával, ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti, és $R^4 = Z$. Ezek a vegyületek a Reformatski reakcióval állíthatók elő (lásd C eljárás).

Az (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható bázikus sóvá alakíthatjuk ismert módon, például megfelelő bázissal történő kezeléssel.

A jelen találmány az alábbi új intermedierekre is kiterjed. Ezek különösen értékesek az (I) általános képletű vegyületek előállításánál, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti, és R^3 jelentése 2-brómatom:

1. (E)-3-(2-bróm-fenil)-2-buténsav.
2. (E)-etil-3-(2-bróm-fenil)-2-butenoát.
3. (E)-metil-3-(2-bróm-fenil)-2-butenoát.
4. (E)-3-(2-bróm-fenil)-2-butenoil-klorid.

Az alábbi példákkal a találmány további részleteit szemléltetjük.

1. Példa

(E)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid előállítása

A) 2-klór-N-ciklopropil-acetamid előállítása

33,8 g, 0,3 mól kllór-acetil-klorid 100 ml' etil-éterrel készített oldatát 30 perc alatt hozzácsepegtetjük 34,2 g, 0,6 mól Aldrich-féle ciklopropil-amin 400 ml etil-éterrel készített

oldatához 0 °C hőmérsékleten keverés közben. 30 perc múlva ezen a hőmérsékleten az étert nitrogén áramban lepároljuk, miközben gőzfürdőn melegítjük az elegyet. A maradékot feloldjuk 400 ml diklór-metánban és egymás után 100 ml 1 n híg sósavval, majd 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal, végül desztillált vízzel mossuk. Az illékony anyagokat vákuumban spin bepárlással eltávolítjuk, és a maradékot diklór-metán és hexánok elegyéből átkristályosítva 26,4 g, 66 % 2-klór-N-ciklopropil-acetamidot kapunk, amely 80-83 °C hőmérsékleten olvad.

Analízis a C_5H_8ClNO képlet alapján:

számított: C % = 44,96, H % = 6,04, N % = 10,48, Cl % = 26,54;

talált: C % = 45,04, H % = 6,06, N % = 10,45, Cl % = 26,52.

B) Dietil-((ciklopropil-karbamoil)-metil)-foszfonát előállítás

20 g, 0,15 mól 2-klór-N-ciklopropil-acetamidot részletekben keverésközben 28 g, 0,17 mól Aldrich-féle trietil-foszfithoz adagoljuk részletekben 110 °C hőmérsékleten. Az oldatot ezután 155 °C hőmérsékletre melegítjük 30 percig, lehűtjük 125 °C-ra, az illékony anyagot 15 Hgmm nyomáson vákuumban desztillációval eltávolítjuk, ezen a hőmérsékleten a visszamaradó olajat 200 ml pentánnal jeges fürdőn hűtve keverjük, és a kristályosítást így beindítjuk. Leszűrve 5,2 g, 14 % dietil-((ciklopropil-karbamoil)-metil)-foszfonátot kapunk fehér kristály formájában. Olvadáspont: 51-56 °C. Az anyalúgot bepároljuk, lehűtjük, így 25,3 g (71 %) további második termelést kapunk. Olvadáspont: 50-56 °C. Diklór-metán és hexánok elegyéből átkristályosítva kapjuk az analitikai mintát, amely 55 - 57 °C hőmérsékleten olvad.

Analízis a $C_9H_{18}NO_4P$ képlet alapján:

számított: C % = 45,96, H % = 7,71, N % = 5,95;

talált: C % = 45,85, H % = 7,76, N % = 5,90.

C) (E)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid

előállítás

0,67 g, 28 mmól Aldrich-féle 80 %-os ásványolajjal készített nátrium-hidrid 25 ml dimetoxi-etánnal képezett jéghideg kevert szuszpenziójához 5 g, 21 mmól dietil-((ciklopropil-karbamoil)-metil)-foszfónát 60 ml dimetoxi-etánnal készített oldatát adjuk. 1,5 óra múlva hozzáadjuk 4 g, 20 mmól Aldrich-féle 2'-bróm-acetofenon 60 ml dimetoxi-etánnal készített oldatát, majd az elegyet hagyjuk egész éjjel szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet 1 liter jéghideg vízbe öntjük, és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A maradékot szilikagél 60-on kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metán és etil-acetát 9:1 arányú elegyét használjuk. A kizárólag (E)-3-(2-bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamidot tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban spin bepárlásnak tesszük ki, és 2,2 g színtelen olajat kapunk. Pentánnal eldörzsölve 1,85 g, 33 % (E)-3-(2-bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamidot kapunk, amely 82-84 °C hőmérsékleten olvad.

H-NMR (DMSO- d_6): 8,40 (d, 1H, $J = 4,02$ Hz, NH), 7,64-7,19 (m, 4H, Ar), 5,64 (d, 1H, $J = 1,36$ Hz, =CH), 2,68 (m, 1H, NCH), 2,36 (d, 3H, $J = 1,17$ Hz, CH_3), 0,68-0,35 (2m's, 4H, CH_2CH_2); állandó állapotú nOe: sugárzás 2,36-nál, 4,9 % nOe; 7,25-nél és 1,3 nOe 5,64-nél.

Elemanalízis a $C_{13}H_{14}BrNO$ képletre számítva:

Számított: C % = 55,73, H % = 5,04, N % = 5,00;

Talált: C % = 55,82, H % = 5,09, N % = 4,95.

2. Példa

(E)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid előállítása

(A) (E)-N-ciklopropil-2-buténamid előállítása

24 ml, 0,33 mól tionil-kloridot hozzácsepegtetünk 15 perc alatt 25,8 g, 0,30 mól Aldrich-féle krotonsav 400 ml benzollal készített kevert oldatához, melyet a nedvességtől Drieritet tartalmazó szárító csővel védünk meg. A kapott tiszta oldatot visszafolyató hűtő alatt 3 óra hosszat melegítjük, mielőtt 100 ml oldószer részletet atmoszférikus nyomáson desztillációval eltávolítanánk. A visszamaradó oldatot jeges fürdőn hűtve keverjük, cseppenként 20,6 g, 0,36 mól Aldrich-féle ciklopropil-aminnal, majd 41,8 ml, 0,30 mól trietil-aminnal kezeljük. Fehér szilárd anyag csapódik ki. Az elegyhez 50 ml vizet adunk, és a visszamaradó fázisokat elkülönítjük. A vizes fázist nátrium-kloriddal telített, 5 x 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk, szilárd maradékot kapunk, melyet ezután "gömblobbikból gömblobbikba" desztillációnak vetünk alá (belső hőmérséklet 90-110 °C) 0,1 torr nyomásnál. 31,2 g, 83 % terméket kapunk, amely 63 - 65 °C hőmérsékleten olvad. H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 7,91 (széles s, 1H, NH), 6,48-6,66 (m, 1H, =CHCH₃), 5,79 (d x d, J = 1,6, J = 15,2 Hz; 1H, =CHCO), 2,65 (m, 1H, NCH), 1,74 (d x d, J = 1,7, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃), 0,39 és 0,60 (2m, 4H, CH₂CH₂).

Elemanalízis a $C_7H_{11}NO \cdot 0,1 H_2O$ képletre számítva:

Számított: C % = 66,22, H % = 8,89, N % = 11,03;

Talált: C % = 66,10, H % = 8,90, N % = 11,07.

(B) (E)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid

2,36 g, 10,0 mmól Aldrich-féle 1,2-dibróm-benzol, 1,30 g, 10 mmól (E)-N-ciklopropil-2-buténamid, 1,01 g, 10 mmól trietil-amin, 0,24 g, 0,8 mmól Aldrich-féle tri-o-tolil-foszfin, 0,04 g, 0,2 mmól Aldrich-féle palládium-acetát és 25 ml acetonitril kevert elegyét lezárt lombikban 120 °C hőmérsékleten 18 óra hosszat melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, leszűrjük, bepároljuk, és szilikagél 60-on kromatografáljuk. Eluálószerként etil-acetát és hexánok 1:4 - 1:1 gradiensű elegyét használjuk. A csak (E)-3-(2-bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamidot tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban spin bepároljuk és 1,2 g, 42,8 % terméket kapunk. Diklór-metán és hexánok elegyéből átkristályosítva analitikai mintát kapunk, amely az 1. példa szerinti termékkel azonos. Olvadáspont: 82-84 °C. A vegyületek az NMR vizsgálat szerint azonosak.

Analízis a $C_{13}H_{14}BrNO$ képlet alapján:

számított: C % = 55,73, H % = 5,04, N % = 5,00, Br % = 28,52;

talált: C % = 55,81, H % = 5,06, N % = 5,01, Br % = 28,44.

3. Példa

(E)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid előállítás

A) (E)-Etil-3-(2-Bróm-fenil)-2-butenóát előállítás

14,7 g, 74 mmól Aldrich-féle 2'-bróm-acetofenon, 9 g Mallinckrodt-féle cinkpor, 18,5 g, 111 mmól Aldrich-féle etil-bróm-acetát, jódkristály és 100 ml benzol, valamint 100 ml di-

etil-éter kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt nitrogén áramban 2 óra hosszat keverjük. A kapott szürke szuszpenziót szobahőmérsékletre lehűtjük, leszűrjük, a szűrletet bepárolva sárga habot kapunk. A maradékot feloldjuk 50 ml ecetsavanhidridben, miközben hűtjük, és 50 mg Aldrich-féle para-toluolszulfonsavval kezeljük, 70-80 °C hőmérsékleten fél óra hosszat melegítjük. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, vákuumban bepároljuk, és Waters Prep 500-on kromatografáljuk. Eluálószerként 1:133 arányú etil-acetát és hexán elegyét használjuk. A csak (E)-etil-3-(2-bróm-fenil)-2-butenóatot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban spin bepároljuk. 3 g (15 %) tiszta olajat kapunk.

NMR (DMSO- d_6): δ 7,67-7,23 (m, 4H, Ar), 5,72 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, = CH), 4,13 (q, 2H, CH_2O), 2,37 (d, 3H, $J = 1,4$ Hz, CH_3), 1,21 (t, 3H, CH_3CH_2O); állandó-állapotú nOe: besugárzás 2,37 δ -nál, 2 % nOe 7,45 δ -nál és 1 % nOe 5,72 δ -nál.

Elemanalízis a $C_{12}H_{13}BrO_2$ képletre számítva:

Számított: C % = 53,55, H % = 4,87, Br % = 29,69;

Talált: C % = 53,61, H % = 4,83, Br % = 29,76.

B) (E)-3-(2-Bróm-fenil)-2-buténsav

2,7 g, 10 mmól (E)-etil-3-(2-bróm-fenil)-2-butenóat, 20 ml etanol és 11 ml 1 n nátrium-hidroxid elegyét egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, 30 ml vízzel hígítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist koncentrált sósav 1,2 ml-ének hozzáadásával megsavanyítjuk, és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk, és szilikagél 60-on

kromatografáljuk. Etil-acetát és diklór-metán 1:4 arányú elegyét használjuk. A csak (E)-3-(2-brómfenil)-2-buténsavat tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepárolva 1 g, 41,7 % fehér kristályt kapunk. Olvadáspont: 109 - 111 °C.

NMR (DMSO- d_6): δ 12,43 (széles s, 1H, COOH), 7,67-7,22 (m, 4H, AR), 5,66 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, =CH), 2,34 (d, 3H, $J = 1,4$ Hz, CH_3); állandó állapotú nOe: besugárzás 2,34 δ -nál; 1 % nOe 7,29 δ -nál és 1 % nOe 5,66 δ -nál.

Elemanalízis a $C_{10}H_9BrO_2$ képletre számítva:

Számított: C % = 49,82, H % = 3,76, Br % = 33,14;

Talált: C % = 49,92, H % = 3,77, Br % = 33,21.

C) (E)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid

előállítás

1,0 g, 4 mmól (E)-3-(2-bróm-fenil)-2-buténsav és 1,7 g, 13,8 mmól Aldrich-féle oxalil-klorid 50 ml benzollal készített oldatát 2 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, és bepárolva halványsárga olaj formájában (E)-3-(2-bróm-fenil)-2-butenoil-kloridot kapunk. IR: 1773, 1611 cm^{-1} . Hozzáadunk 0,9 g, 16 mmól Aldrich-féle ciklopropil-amint a savkloridhoz, amelyet 60 ml benzolban oldottunk, és az elegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd 50 ml 1 n sósavval, végül 50 ml telített konyhasóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szűrjük, leszűrjük, és vákuumban bepárolva 0,9 g ködös olajat kapunk. Diklór-metán és hexánok elegyéből átkristályosítva 0,3 g, 30 % terméket kapunk, amely az 1. példa szerinti termékkel azonos a 82-84 °C-os olvadáspont és az NMR alapján.

Analízis a $C_{13}H_{14}BrNO$ képlet alapján:

számított: C % = 55,73, H % = 5,04, N % = 5,00, Br % = 28,52;

talált: C % = 55,77, H % = 5,02, N % = 5,01, Br % = 28,44.

4. Példa

(E)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid előállítás

0,13 g, 1,24 mmól Aldrich-féle klór-hangyasav-etil-észtert hozzácsepegtetünk 0,30 g, 1,24 mmól (E)-3-(2-bróm-fenil)-2-buténsav, 0,12 g, 1,24 mmól trietil-amin és 5 ml tetrahidrofuran kevert oldatához 0 °C hőmérsékleten. 2 óra múlva a kivált trietil-amin-hidrokloridot 0 °C hőmérsékleten szűréssel eltávolítjuk, és hozzácsepegtetjük a jéghideg szűrlethez 71 mg, 1,24 mmól ciklopropil-amin 1 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük, bepároljuk, szilikagél 60-on kromatografáljuk, és eluálószerként etil-acetát és diklór-metán 1:19 arányú elegyét használjuk. A csak (E)-3-(2-brómfenil)-N-ciklopropil-2-buténamidot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban spin bepároljuk. 0,21 g, 60 % terméket kapunk. Diklór-metán és hexán elegyből átkristályosítva analitikai mintát kapunk, amely az 1. példa szerinti termékkel azonos olvadáspont és NMR elemzés szerint. Olvadáspon: 82-84 °C.

Analízis a $C_{13}H_{14}BrNO$ képlet alapján:

számított: C % = 55,73, H % = 5,04, N % = 5,00, Br % = 28,52;

talált: C % = 55,71, H % = 5,04, N % = 5,01, Br % = 28,60.

5. Példa

(Z)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid

Az 1C. példa szerinti csak (Z)-3-(2-brómfenil)-N-ciklopro-

pil-2-buténamidot tartalmazó frakciókat egyesítjük, spin bepároljuk vákuumban és 1,7 g fehér szilárd anyagot kapunk. Pentánnal eldörzsölve 1,31 g, 23 % (Z)-3-(2-brómfenil)-N-ciklopropil-2-buténamidot kapunk, amely 144 - 146 °C hőmérsékleten olvad.

NMR (DMSO- d_6): δ 7,82 (d, 1H, NH), 7,55-7,05 (m, 4H, Ar), 5,90 (d, 1H, $J = 1,47$ Hz, =CH), 2,48 (m, 1H, NCH), 1,97 (d, 3H, $J = 1,47$ Hz, CH_3), 0,57-0,27 (2m's, 4H, CH_2CH_2); állandó állapotú nOe: besugárzás 1,97-nél, 8,2 % nOe 7,1-nél és 17,0 % nOe 5,90-nél.

Elemanalízis a $C_{13}H_{14}BrNO$ képletre számítva:

Számított: C % = 55,73, H % = 5,04, N % = 5,00;

Talált: C % = 55,73, H % = 4,99, N % = 4,99.

6. Példa

(E)-N-Ciklopropil-3-(2-(trifluor-metil))-fenil)- -2-buténamid előállítás

Ezt a vegyületet az 1. példa analógiájára állítjuk elő, úgy, hogy az 1C. példa szerinti 2'-bróm-acetofenont 2'-(trifluormetil)-acetofenonnal helyettesítjük (Aldrich). Az (E)-N-ciklopropil-3-(2-(trifluor-metil))-2-fenil)-2-buténamidot tartalmazó oldatot kromatografáljuk, majd vákuumban spin bepároljuk. A szilárd anyagot összegyűjtjük, etanol és víz elegyéből átkristályosítjuk, és 0,74 g, 10 % (E)-N-ciklopropil-3-(2-(trifluor-metil))-fenil)-2-buténamidot kapunk, amely 114 - 116 °C hőmérsékleten olvad.

NMR (DMSO- d_6): δ 8,06 (d, 1H, $J = 4,16$ Hz, NH), 7,76-7,36 (m, 4H, Ar), 5,62 (d, 1H, $J = 1,31$ Hz, =CH), 2,70 (m, 1H, NCH),

2,40 (d, 3H, $J = 1,07$ Hz, CH_3), 0,66-0,40 (2m's, 4H, CH_2CH_2);
 állandó állapotú nOe: besugárzás 2,40 δ -nál, 4,9 % nOe 7,4-nél
 és 1,4 % nOe 5,628 δ -nál.

Elemanalízis a $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$ képletre számítva:

Számított: C % = 62,45, H % = 5,24, N % = 5,20;

Talált: C % = 62,37, H % = 5,28, N % = 5,19.

7. Példa

(E)-N-Ciklopropil-3-(2,3-diklór-fenil)-2-buténamid

Ezt a vegyületet az 1. példa analógiájára állítjuk elő úgy, hogy az 1C. példa szerinti 2'-bróm-acetofenon helyett 2',3'-(diklór)-acetofenont használunk (Maybridge). A kromatográfiás oldatokat, melyek (E)-N-ciklopropil-3-(2,3-diklór-fenil)-2-buténamidot tartalmaznak, spin bepároljuk, és a szilárd anyagot összegyűjtjük, szárítjuk. Kitermelés: 6,73 g (47 %). Olvadáspont: 111 - 113 °C.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,08 (d, 1H, $J = 4,06$ Hz, NH), 7,62-7,21 (m, 3H, Ar), 5,69 (d, 1H, $J = 1,22$ Hz, =CH), 2,67 (m, 1H, NCH), 2,63 (d, 3H, $J = 0,97$ Hz, CH_3), 0,66-0,37 (2m's, 4H, CH_2CH_2).

Analízis a $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$ képlet alapján:

számított: C % = 57,80, H % = 4,85, N % = 5,18, Cl % = 26,25;

talált: C % = 57,71, H % = 4,83, N % = 5,13, Cl % = 26,34.

8. Példa

(E)-3-(2-Klór-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid előállítása

Ezt a vegyületet az 1. példa analógiájára állítjuk elő, de az 1C) példa szerinti 2'-brómacetofenon helyett az Aldrich-féle 2'-klór-acetofenont használjuk. A kromatográfiás oldatokat, melyek (E)-3-(2-klór-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamidot tartal-

maznak, spin bepároljuk vákuumban. A szilárd anyagot összegyűjtjük, szárítjuk, kitermelés: 28,30 g (32 %). Olvadáspont: 92, - 94 °C.

NMR (DMSO- d_6): δ 8,05 (d, 1H, $J = 3,86$ Hz, NH), 7,48-7,22 (m, 4H, Ar), 5,68 (d, 1H, $J = 1,28$ Hz, =CH), 2,68 (m, 1H, NCH), 2,38 (d, 3H, $J = 1,44$ Hz, CH_3), 0,68-0,37 (2m's, 4H, CH_2CH_2); állandó állapotú nOe: besugárzás 2,38 δ -nál, 4 % nOe 7,3-nál és 1 % nOe 5,68 δ -nál.

Analízis a $C_{13}H_{14}ClNO$ képlet alapján:

számított: C % = 66,24, H % = 5,99, N % = 5,94, Cl % = 15,04;

talált: C % = 66,34, H % = 6,03, N % = 5,90, Cl % = 15,10.

9. Példa

(Z)-3-(2-Klór-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid előállítása

Ezt a vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő, de az 1C. példa szerinti 2'-bróm-acetofenon helyett Aldrich-féle 2'-klór-acetofenont használunk. A (Z)-3-(2-klór-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamidot tartalmazó kromatográfiás oldatokat spin bepárolva a kapott szilárd anyagot elkülönítjük, szárítjuk.

Kitermelés: 3,52 g (4 %). Olvadáspont: 125 - 132 °C.

NMR (DMSO- d_6): δ 7,83 (d, 1H, NH), 7,38-7,06 (m, 4H, Ar), 5,92 (d, 1H, $J = 1,45$ Hz, =CH), 2,48 (m, 1H, NCH), 1,98 (d, 3H, $J = 1,41$ Hz, CH_3), 0,57-0,24 (2m's, 4H, CH_2CH_2); állandó állapotú nOe: besugárzás 1,98 δ -nál, 5 % nOe 7,1-nél és 14 % nOe 5,92 δ -nál.

Analízis a $C_{13}H_{14}ClNO$ képlet alapján:

számított: C % = 66,24, H % = 5,99, N % = 5,94, Cl % = 15,04;

talált: C % = 66,33, H % = 6,04, N % = 5,88, Cl % = 15,11.

10. Példa

(E)-N-Ciklopropil-3-(2-fluor-fenil)-2-buténamid

előállítás

A vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő, de az 1C. példa szerinti 2'-bróm-acetofenon helyett Aldrich-féle 2'-fluor-acetofenont használunk. A kromatográfiás oldatokat spin bepároljuk, a szilárd anyagot elkülönítjük, szárítjuk. Kitermelés: 8,50 g (55 %). Olvadáspont: 59,5 - 62 °C.

NMR (DMSO-d₆): δ 8,08 (d, 1H, J = 3,82 Hz, NH), 7,37-7,15 (m, 4H, Ar), 5,89 (d, 1H, J = 1,21 Hz, =CH), 2,67 (m, 1H, NCH), 2,40 (s, 3H, CH₃), 0,66-0,37 (2m's, 4H, CH₂CH₂); állandó állapotú nOe: besugárzás 2,49 δ-nál, 5,3 % nOe 7,3-nál és 0,7 % nOe és 5,89 δ-nál.

Elemanalízis a C₁₃H₁₄FNO képletre számítva:

Számított: C % = 71,21, H % = 6,44, N % = 6,39;

Talált: C % = 71,30, H % = 6,46, N % = 6,35.

11. Példa

(E)-3-(3-Klór-fenil)-N-ciklobutil-2-buténamid előállítás

Kevert jeges fürdőn hűtött 5,00 g (254 mmól) (E)-3-(3-klór-fenil)-2-buténsav [E. Van Heyningen és munkatársai, J. Med. Chem. 9, 675 (1966)] és 2,57 g (254 mmól) trietil-amin 120 ml tetrahidrofuránnal készített jéghideg oldatához 2,76 g klórhangyasav-etil-észtert (254 mmól) adagolunk 20 ml tetrahidrofuránban. 30 perc múlva 1,1 g, 254 mmól Aldrich-féle ciklobutil-amint adunk hozzá lassan 30 ml tetrahidrofuránban. Az elegyet szobahőmérsékleten 15 óra hosszat keverjük, majd vákuumban spin bepároljuk, és a maradékot etil-acetát és 5 %-os vizes nátrium-

-hidrogén-karbonát között kirázzuk. Az etil-acetát fázist 1 n sósavval és telített konyhasóoldattal mossuk. Az etil-acetát oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban spin bepároljuk. A maradék sárga szilárd anyagot szilikagél 60-on gyorskromatografálással tisztítjuk (40-63 m, E. Merck No. 9385), eluálószerként etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegyét használjuk. A (E)-3-(3-klór-fenil)-N-ciklobutil-2-buténamidot tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepárolva 3,93 g, 61 % terméket kapunk. Olvadáspont: 89-90 °C.

NMR (DMSO-d₆): δ 8,2 (széles d, 1H, NH), 7,54-7,35 (m, 4H, Ar), 6,21 (d, 1H, J = 1,3 Hz, =CH), 4,28 (m, 1H, NCH), 2,45 (d, 3H, J = 1,2 Hz, CH₃), 2,32-1,55 (m, 5H, (CH₂)₃).

Állandó állapotú nOe: besugárzás 2,45-nél, 18,1 % nOe 7,5-nél és -0,2 % nOe 6,21-nél.

Elemanalízis a C₁₄H₁₆ClNO képletre számítva:

Számított: C % = 67,33, H % = 6,46, N % = 5,61;

Talált: C % = 67,34, H % = 6,46, N % = 5,58.

12. Példa

(E)-3-(2-Bróm-fenil)-N-ciklobutil-2-buténamid előállítás

Ezt a vegyületet a 3. példa szerint állítjuk elő, de a 3c. példa szerinti ciklopropil-amid helyett Aldrich-féle ciklobutil-amint használunk. A szilárd anyagot diklór-metán és hexánok elegyéből átkristályosítva 1,1 g, 64 % fehéres színű kristályokat kapunk. Olvadáspont: 128 - 130 °C.

NMR (DMSO-d₆): δ 8,22 (d, 1H, J = 7,7 Hz, NH), 7,66-7,20 (m, 4H, Ar), 5,68 (d, 1H, J = 1,4 Hz, =CH), 4,25 (m, 1H, NCH), 2,36 (d, 3H, J = 1,3 Hz, CH₃), 2,20-1,58 (3m's, 6H, (CH₂)₃); állandó

állapotú nOe: besugárzás 2,36 δ -nál, 4 % nOe 7,24 δ -nál és 1 % nOe 5,68 δ -nál.

Analízis a $C_{14}H_{16}BrNO$ képlet alapján:

számított: C % = 57,16, H % = 5,48, N % = 4,76, Br % = 27,16;

talált: C % = 57,08, H % = 5,50, N % = 4,72, Br % = 27,08.

13. Példa

(E)-3-(2-Klór-fenil)-N-ciklopropil-2-penténamid

előállítás

Ezt a vegyületet az 1. példa analógiájára állítjuk elő, de az 1C. példa szerinti 2'-bróm-acetofenon helyett 2'-klór-propiofenont használunk [B.L. Jenson, S.E. Burke és S.E. Thomas, Tetrahedron, 34, 1627-1631 (1978)]. A kromatográfiás oldatokat, melyek (E)-3-(2-klór-fenil)-N-ciklopropil-2-penténamidot tartalmaznak, egyesítjük és vákuumban spin bepároljuk. 6,60 g, 37 % (E)-3-(2-klór-fenil)-N-ciklopropil-2-penténamidot kapunk. Olvadáspont: 148 - 150 °C.

NMR (DMSO- d_6): δ 8,06 (d, 1H, J = 3,9 Hz, NH), 7,50-7,22 (3 m's, 4H, Ar), 5,64 (s, 1H, =CH), ,01 (q, 2H, J = 7,5 Hz, $CH_2C=$), 2,70 (m, 1H, NCH), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CH_3), 0,68-0,40 (2 m's, 4H, CH_2CH_2); állandó állapotú nOe: besugárzás 3,01 δ -nál 19,7 5 nOe 0,86 δ -nál és 1,1 % nOe 5,64 δ -nál.

Analízis a $C_{14}H_{16}ClNO$ képlet alapján:

számított: C % = 67,33, H % = 6,46, N % = 5,61, Cl % = 14,19;

talált: C % = 67,35, H % = 6,48, N % = 5,62, Cl % = 14,12.

14. Példa

(E)-N-Ciklopropil-3-(2-jód-fenil)-2-buténamid előállítás

A) Diizopropil-((ciklopropil-karbamoil)-metil)-foszfonát előállítása

Ezt a vegyületet 3,0 mól arányban az 1B. példa szerint állítjuk elő úgy, hogy trietil-foszfit helyett triizopropil-foszfitot használunk (Aldrich), és pentán helyett hexánt alkalmazunk. 385 g (48,7 %) pelyhes fehér szilárd anyagot kapunk, amely 58 - 60 °C hőmérsékleten olvad. Az analitikai mintát hexánból átkristályosítjuk.

Elemanalízis a $C_{11}H_{22}NO_4P$ képletre számítva:

Számított: C % = 50,18, H % = 8,42, N % = 5,32;

Talált: C % = 50,08, H % = 8,44, N % = 5,26.

B) (E)-N-Ciklopropil-3-(2-jód-fenil)-2-buténamid előállítása

Ezt a vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő, de 2'-bróm-acetofenon helyett Aldrich-féle 2'-jód-acetofenont használunk, és dietil-((ciklopropil-karbamoil)-metil)-foszfonát helyett diizopropil-((ciklopropil-karbamoil)-metil)-foszfonátot használunk. Az (E)-N-ciklopropil-3-(2-jód-fenil)-2-buténamidot tartalmazó kromatográfiás oldatokat vákuumban spin bepároljuk. A maradékot diklór-metán és hexán elegyéből átkristályosítva 1,7 g, 51 % fehér kristályt kapunk, amely 120 - 122 °C hőmérsékleten olvad.

NMR (DMSO- d_6): δ 8,04 (d, 1H, J = 4,0 Hz, NH), 7,88-7,00 (m, 4H, Ar), 5,57 (d, 1H, J = 1,4 Hz, =CH), 2,68 (m, 1H, CH), 2,34 (d, 3H, J = 1,3 Hz, CH₃), 0,68-0,35 (2m's, 4H, CH₂CH₂),

állandó-állapotú nOe: besugárzás 2,34 δ -nál, 5 % nOe 7,04 δ -nál és 1 % nOe 5,57 δ -nál.

Analízis a $C_{13}H_{14}INO$ képlet alapján:

számított: C % = 47,73, H % = 4,31, N % = 4,28, Cl % = 38,79;

talált: C % = 47,63, H % = 4,33, N % = 4,26, Cl % = 38,86.

Gyógyszerkészítmények

Az alábbi formálási példákban a hatóanyag bármelyik (I) általános képletű vegyület vagy bázikus sója vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka lehet, például egy az 1-14. példák szerinti vegyület.

15. Példa

Tabletta készítmény

Az alábbi A, B és C készítményeket állítjuk elő oly módon, hogy a komponenseket povidon oldattal nedves granuláljuk, majd magnézium-sztearátot adunk hozzá, és préseljük.

A készítmény

	mg/tabletta	mg/tabletta
(a) Hatóanyag	250	250
(b) Laktóz B.P.	210	26
(c) Povidon B.P.	15	9
(d) Nátrium-keményítő-glikolát	20	12
(e) Magnézium-sztearát	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

B készítmény

	mg/tabletta	mg/tabletta
(a) Hatóanyag	250	250
(b) Laktóz	150	-
(c) Avidel PH 101	60	26
(d) Povidon B.P.	15	9
(e) Nátrium-keményítő-glikolát	20	12
(f) Magnézium-sztearát	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

C készítmény

	mg/tabletta
Hatóanyag	100
Laktóz	200
Keményítő	50
Povidon	5
Magnézium-sztearát	<u>4</u>
	359

Az alábbi D és E készítményeket az összekevert komponensek közvetlen préselésével állítjuk elő. Az E készítményben lévő laktóz direkt préselés típusú (Dairy Crest - "Zeparox").

D készítmény

	mg/tabletta
Hatóanyag	250
Előgélesített készítmény NF15	<u>150</u>
	400

E készítmény

	mg/tabletta
Hatóanyag	250
Laktóz	150
Avicel	<u>100</u>
	500

F készítmény (szabályozott lebomlású készítmény)

A készítményt az alábbi komponensek és Povidon oldat nedves granulálásával állítjuk elő magnézium-sztearát hozzáadásával és préseléssel.

	mg/tabletta
(a) Hatóanyag	500
(b) Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K4M Premium)	112
(c) Laktóz B.P.	53
(d) Povidon B.P.	28
(e) Magnézium-sztearát	<u>7</u>
	700

16. Példa**Kapszula készítmény****A készítmény**

Az A kapszula készítményt úgy állítjuk elő, hogy a 15. példa szerinti D készítmény komponenseit összekeverjük, és kétrészes kemény zselatin kapszulába töltjük. a B (infra) készítményt hasonlóan állítjuk elő.

B Készítmény

	mg/kapszula
(a) Hatóanyag	250
(b) Laktóz B.P.	143
(c) Nátrium-keményítő-glikolát	25
(d) Magnézium-sztearát	<u>2</u>
	420

C Készítmény

	mg/kapszula
(a) Hatóanyag	250
(b) Macrogol 4000 B.P.	<u>350</u>
	600

D Készítmény

	mg/kapszula
Hatóanyag	250
Lecitin	100
Mogyoróolaj	<u>100</u>
	450

A D készítmény kapszuláit úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot lecitinben és mogyoróolajban diszpergáljuk, és a diszperziót lágy elasztikus zselatin kapszulákba töltjük.

E készítmény (szabályozott lebomlású kapszula)

Az alábbi szabályozott lebomlású kapszulát úgy állítjuk elő, hogy az a), b) és c) komponenseket extrudálóval extrudáljuk, majd az extrudátumot gömbökké formáljuk és szárítjuk. A szárított pelleteket majd ezután (d) lebomlást irányító membránnal bevonjuk, és kétrészes kemény zselatin kapszulákba

töltjük.

	mg/kapszula
(a) Hatóanyag	250
(b) Mikrokristályos cellulóz	125
(c) Laktóz B.P.	125
(d) Etil-cellulóz	<u>13</u>
	513

17. Példa

Injektálható készítmény

Hatóanyag 0,200 g

95 % etanol és PEG 400, 1:1

arányban

Steril víz 10 ml-ig

A hatóanyagot feloldjuk 95 %-os etanol és PEG 400 1:1 arányú elegyében. Az elegyet ezután vízzel a kívánt térfogatra feltöltjük, leszűrjük, steril mikropórusú szűrőn keresztül, egy steril 10 ml-es sárga 1 típusú üveg fiolába, és lezárjuk steril lezáróval.

18. Példa

Szirup

hatóanyag 0,25 g

Szorbit oldadt 1,50 g

Glicerín 2,00 g

Nátrium-benzoát 0,005 g

Ízesítőszer, őszibarack

17.42.3169 0,0125 ml

Tisztított víz tetszés szerint 5 ml-ig

A hatóanyagot feloldjuk glicerín és a tisztított víz nagy részének elegyében. Ezután az oldathoz nátrium-benzoát vizes oldatát adjuk, majd hozzáadunk szorbit oldatot, végül az ízesítőanyagot. A térfogatot a tisztított vízzel feltöltjük, és jól összekeverjük.

19. Példa

Kúp

	mg/kúp
Hatóanyag	250
kemény zsír, B.P. (Witepsol H15	
- Dynamit Nobel)	<u>1770</u>
	2020

A Witepsol H15 1/5-ét megolvasztjuk egy gőzzel körülvett üstben maximum 45 °C hőmérsékleten. A hatóanyagot 200 M szitán át szitáljuk, hozzáadjuk keverés közben az oldott bázishoz, és egy vágófejjel elváasztott Silverson-t használunk, amíg sima diszperziót nem kapunk. Az elegyet 45 °C hőmérsékleten tartjuk, a visszamaradó Witepsol H15-t hozzáadjuk a szuszpenzióhoz, és homogén elegy biztosítására keverjük. A teljes szuszpenziót 250 M rozsdamentes acélszitán átengedjük, és folyamatos keverés közben 40 °C-ra hagyjuk lehűlni. 38-40 °C hőmérsékleten az elegyből 2,02 g-ot megfelelő 2 ml-es műanyag formákba töltjük. A kúpot hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre.

20. Példa**Pesszárium**

	mg/pesszárium
Hatóanyag	250
Vízmentes dextróz	380
Burgonya keményítő	363
Magnézium-sztearát	<u>7</u>
	1000

A fenti komponenseket összekeverjük, és a kapott elegy közvetlen préselésével állítjuk elő a pesszáriumokat.

21. Példa**Izomrelaxáns hatás**

Az (I) képletű vegyületek izomrelaxáló hatását Straub farok tesztrel határoztuk meg, ez K.O. Ellis és J.F. Carpenter módszerén alapszik [Neuropharmacol. 13, 211 (1974)].

A Straub farok teszt eredmény mg/kg-ban ED₅₀-ben fejezzük ki. Az ED₅₀ az adagolt vegyületnek az a dózisa, amely az egerek 50 %-ában gátolja a Straub farkot. A vegyületet a kiértékelés előtt 60 perccel orális gyomorszondán át adagoljuk (p.o.).

A vegyületek mellékhatását egér rotorod tesztrel határoztuk meg G.D. Novak és J.M. Zwolshei, J. Pharmacological. Methods, 10, 175 (1983) módszere szerint. A Rotorod eredményt ED₅₀-ben fejezzük ki mg/kg-ban. Az ED₅₀ az a dózis, amely az állatok 50 %-ánál okozza azt, hogy nem tudják fenntartani 11 r.p.m. mellett egy forgó hengeren a helyzetüket.

A morfinnal előidézett Straub farok antagonizmus izomrelaxáns hatást mutat, míg a rotorod teszt során mutatott

sikertelenség nyugtató és koordinálatlan hatást jelez. A rotorod sikertelenség és morfinnal előidézett Straub farok antagonizmus arányának meghatározása jelenti az izomrelaxánsok mellékhatásának mértékét [G.D. Novak, Drug. Dev. Res., 2, 383 (1982)].

A vegyület száma	Straub farok p.o. ED ₅₀ mg/kg	Rotorod p.o. ED ₅₀ mg/kg	Rotorod/ Straub farok arány
1	25	45	1,8

22. Példa

Görcsoldó hatás

Az (I) általános képletű vegyületek görcsoldó hatását Mehta és munkatársai módszerével határoztuk meg [J. Med. Chem. 24, 465 (1981)].

A görcsoldó hatást ED₅₀-ben fejezzük ki mg/kg-ban. A maximális elektrosokk által kiváltott görcsök elleni védelem ED₅₀ értéke az a dózis, amely az állatok 50 %-ában meggátolta a hátsó végtag kinyújtását. A Metrazol-által kiváltott görcsök elleni védelem ED₅₀ értéke az a dózis, amely az állatok 50 %-ában meggátolta a görcsöt.

A vegyület	i.p. ED ₅₀	mg/kg (patkány)
<u>száma</u>	<u>MES</u>	<u>MET</u>
1.	9,6	3,6

MES - maximális elektrosokk

MET - metrazol

23. Példa

Szorongásgátló hatás

A találmány szerinti vegyületek szorongásgátló hatását Geller és Seifter módszere szerint mértük [J. Psychopharmacologia, 1, 482 (1960)], melyet Pollard és Howard módosított [Psychopharmacology, 62, 117 (1979)]. A klinikailag hatásos szorongásgátlók növelik a büntetett választ. A vegyület szorongásgátló hatását abban a dózisban fejezzük ki, amely patkányoknál 50 %-os növekedést idéz elő a büntetett reakcióban.

A vegyület	p.o. ED ₅₀ mg/kg
<u>száma</u>	
1.	16

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület - ahol
- R^1 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R^3 jelentése egy vagy több gyűrű szubsztituens, előnyösen halogénatom, különösen klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, vagy perhalo(1-4 szénatomos alkil)-csoport,
- azzal a megkötéssel, hogy
- i) ha R^1 jelentése metilcsoport és R^2 jelentése ciklopropilcsoport, akkor R^3 vagy R^3 csoportok egyike a 2-helyzetben van és
- ii) az (I) általános képletű vegyület nem 3-(4-klór-fenil)-2-buténamidtól különböző -
- vagy bázikus sója vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése metilcsoport és/vagy R^2 jelentése ciklopropilcsoport és/vagy R^3 vagy az egyik R^3 az (I) képletben a 2-helyzetben van, vagy bázikus sója, vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése metilcsoport és/vagy R^2 jelentése ciklopropilcsoport, és/vagy R^3 vagy az egyik R^3 jelentése bróm-, klór- vagy jódatom vagy trifluor-metilcsoport, és a 2-helyzetben van, vagy bázikus sója vagy más fiziológiailag elfo-

gadható reakcióképes származéka.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése metilcsoport és/vagy R^2 jelentése ciklopropil-csoport, és/vagy R^3 jelentése a fenti és a 2-helyzetben van, vagy bázikus sója vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka.

5. Az (I) általános képletű vegyületek (E)-izomerjei vagy bázikus sói vagy más fiziológiailag elfogadható származékai.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek:

1. (E)-N-ciklopropil-3-(2-trifluor-metil)-fenil)-2-buténamid;
2. (E)-N-ciklopropil-3-(2-jód-fenil)-2-buténamid;
3. (E)-N-ciklopropil-3-(2,3-diklór-fenil)-2-buténamid;
4. (E)-3-(2-klór-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid; és
5. (E)-3-(2-bróm-fenil)-2-buténamid,

vagy bázikus sói vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékai.

7. (E)-3-(2-bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület bázikus sója vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása gyógyászatban.

10. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása gyógyszer előállítására, abnormálisan megnövelt izomtónussal kapcsolatos állapotok kezeléséhez vagy megelőzéséhez.

11. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület

alkalmazása görcsös állapotok megelőzésére illetve kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

12. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása szorongás kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

13. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény orális adagolásra.

15. A 14. igénypont szerinti készítmény tabletta vagy kapszula formájában.

16. Eljárás (I) általános képletű vegyület - ahol

R^1 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport,

R^3 jelentése egy vagy több gyűrű szubsztituens, előnyösen halogénatom, különösen klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, vagy perhalo(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy

i) ha R^1 jelentése metilcsoport és R^2 jelentése ciklopropilcsoport, akkor R^3 vagy R^3 csoportok egyike a 2-helyzetben van és

ii) az (I) általános képletű vegyület nem 3-(4-klór-fenil)-2-buténamidtól különböző -

vagy bázikus sója vagy fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékai előállítására, azzal jellemezve, hogy

A) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R^3 jelentése a

fenti és X jelentése kilépő csoport, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^4 jelentése $-NHR^2$ és R^1 és R^2 jelentése a fenti, vagy

- B) egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti, (V) általános képletű Wittig-reagenssel reagáltatunk, ahol R^4 jelentése a fenti és Y jelentése $-P(=O)(OR)_2$, ahol R jelentése 1 - 4 szénatomos alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, vagy Y jelentése triaril-foszfin-csoport, Wittig-körülmények között, vagy
- C) egy (VII) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^3 és R^4 jelentése a fenti - dehidrogénezünk, vagy
- D) egy (VIII) általános képletű vegyületet - ahol R^1 és R^3 jelentése a fenti és Z jelentése kilépő csoport, (IX) általános képletű vegyülettel, ahol R^4 jelentése a fenti, reagáltatunk,

és ezután vagy ezzel egyidejűleg egy vagy több alábbi átalakításokat végezzük:

- (i) egy (I) általános képletű vegyületet bázikus sóvá alakítunk, vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékká alakítunk,
- (ii) ha a kapott vegyület az (I) általános képletű vegyület bázikus sója, vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka, akkor ezt a származékot (I) általános képletű vegyületté vagy származékává alakítjuk.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R^1 jelentése metilcsoport és/vagy R^2 jelentése ciklopropil-csoport, és/vagy R^3 vagy egyik

R^3 a 2-helyzetben van, vagy bázikus sója vagy fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

18. A 16. vagy 17. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy bázikus sói vagy fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékai előállítására, ahol R^1 jelentése metilcsoport és/vagy R^2 jelentése ciklopropil-csoport, és/vagy R^3 vagy R^3 egyike bróm-, klór- vagy jódatom vagy trifluor-metil-csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

19. A 16-18. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy bázikus sóik vagy fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékaik előállítására, ahol R^1 jelentése metilcsoport és/vagy R^2 jelentése ciklopropil-csoport, és/vagy R^3 jelentése a fenti és a 2-helyzetben van, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

20. A 16. igénypont szerinti eljárás a (I) általános képletű (E)-izomerjei vagy bázikus sói vagy más fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékai előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

21. A 16. igénypont szerinti eljárás

1. (E)-N-ciklopropil-3-(2-trifluor-metil)-fenil))-2-buténamid;
2. (E)-N-ciklopropil-3-(2-jód-fenil)-2-buténamid;
3. (E)-N-ciklopropil-3-(2,3-diklór-fenil)-2-buténamid;
4. (E)-3-(2-klór-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid; és
5. (E)-3-(2-bróm-fenil)-2-buténamid

vagy bázikus sója vagy fiziológiailag elfogadható reakcióképes származékai előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

22. A 16. igénypont szerinti eljárás (E)-3-(2-bróm-fenil)-N-ciklopropil-2-buténamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

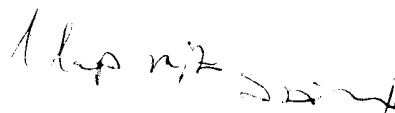
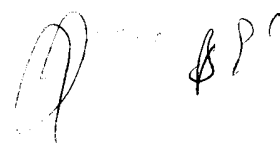
23. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a terméket bázikus sója vagy fiziológiailag elfogadható reakcióképes származéka formájában izoláljuk.

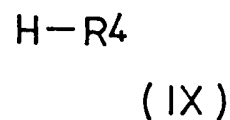
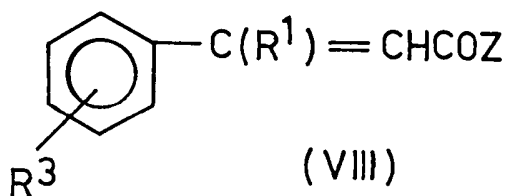
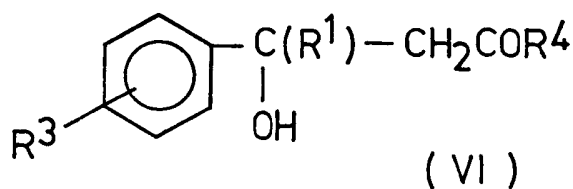
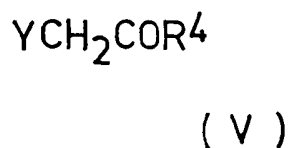
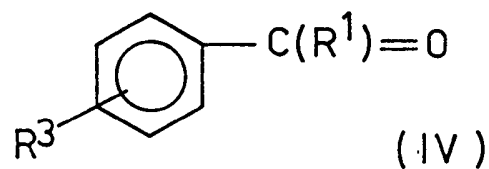
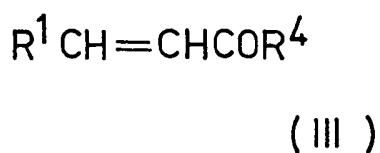
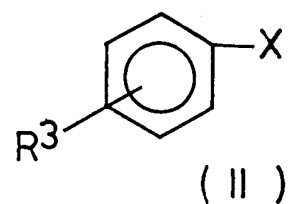
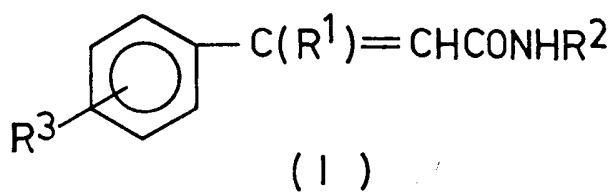
24. Eljárás abnormálisan megnövelt izomtónussal kapcsolatos állapotok kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a gazdát nemtoxikus mennyiségű 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyülettel kezeljük.

25. Eljárás gazdában lévő görcsös állapotok kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a gazdát hatékony mennyiségű nemtoxikus 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyülettel kezeljük.

26. Eljárás gazda szorongásának kezelésére és/vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a gazdát hatékony mennyiségű nemtoxikus 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyülettel kezeljük.

A meghatalmazott:





[Handwritten signature]