

K I V O N A T

Eljárás N-fenil-N-alkoxikarbonil-alkil-glicinamidok és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, Franciaország

A bejelentés napja: 1991. 02. 14.

Elsőbbsége: 1990. 02. 19. (9001961) Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR91/00119

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/12265

A találmány a (I) általános képleti vegyületekre, a vegyületek és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A képletben

- R_1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben helyettesített,
- R_2 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, poli(fluor-alkil)-csoport, cinnamilcsoport vagy cikloalkilcsoport, amely adott esetben helyettesített,
- R_3 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben helyettesített, nafilcsoport, indolilcsoport, kinolilcsoport, fenil-amino-csoport, amelynek a fenilmagva adott esetben helyettesített, vagy kinolil-amino-csoport,
- m értéke 0 vagy 1.

Az (I) általános képleti vegyületek a kolecisztokininhez és gaszt-
rinhoz kapcsolódó betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmazhatóak az
idegrendszer és a gasztrointesztinális traktus szintjén.

Gwald

2678

A.G. & K.
Nemzetközi
Iroda
R-1031 Budapest, Daiszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

A

61573

56.183/BE

2678/02

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NSZOR COTK 5102
COTK 5106
A 61K 37/02

Eljárás N-fenil-N-alkoxikarbonil-alkil-glicinamidok és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, Franciaország

Feltalálók: BOURZAT Jean-Dominique, Vincennes,

CAPET Marc, Thiais,

COTREL Claude, Párizs,

GUYON Claude, S.-Maur-des-Fosses,

MANFRE Franco, Vitry-sur-Seine,

ROUSSEL Gérard, Soisy-sur-Seine, Franciaország

A bejelentés napja: 1991. 02. 14.

Elsőbbsége: 1990. 02. 19. (9001961) Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR91/00119

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/12265

A találmány tárgya a (I) általános képleti vegyületekre, ezek,
valamint az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
vonatkozik.

A (I) általános képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, alkoxi-karbonil-
csoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több
szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal,
alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, nitrocssoporttal, amino-
csoporttal vagy alkiltiocsoporttal,

R_2 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, poli(fluor-alkil)-csoport, cinnamilcsoport vagy cikloalkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált,

R_3 jelentése fenilcsoport (nem szubsztituált vagy egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint alkilcsoporttal, alkoxi-csoporttal, alkiltiocsoporttal vagy halogénatommal), naftil-csoport, indolilcsoport, kinolilcsoport, fenil-amino-csoport (amelynek a fenilmagva adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal vagy alkiltiocsoporttal), vagy kinolil-amino-csoport,

m értéke 0 vagy 1,

amennyiben R_1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy fenilcsoport, R_3 jelentése naftilcsoport, indolilcsoport vagy fenil-amino-csoport, amino-csoport, amely adott esetben alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, alkiltio-csoporttal vagy egy vagy két halogénatommal szubsztituált és m értéke 0, R_2 nem jelenthet 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy cikloalkilcsoportot.

A fenti és az alábbi meghatározások során, ha más említés nem történik, az alkilcsoport és az alkoxicssoport alkil- és alkoxirésze egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos csoport, a cikloalkilcsoport 3-6 szénatomos.

A (I) általános képletű vegyületekben a halogénatom előnyösen klóratom, brómatom vagy fluoratom.

A (I) általános képletű vegyületekben egy vagy több aszimmetriacentrum van és így izomer formáiban is létezik. Ezért a vegyületek racemátjai és enantiomerjei szintén a találmány tárgyát képezik.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_3 jelentése fenilamino-csoport, és a fenilmag adott esetben szubsztituált, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű savat, ahol R_3 jelentése a

fentiek szerinti, reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol m , R_1 és R_2 jelentése a (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal megegyezik.

Ezt a reakciót általában inert oldószerben, mint klórozott oldószerben, (kloroformban, diklór-metánban, 1,2-diklór-etánban) végezzük, tionil-kloriddal, az oldószer forráspontjának hőmérsékletén.

A (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy fenil-izocianátot, amelynek a fenilmagja adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituált, mint halogénatommal, alkilcsoporttal, alkoxycsoporttal vagy alkiltio-csoporttal, egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

A reakciót általában vizes közegben végezzük, bázisos szer jelenlétében, mint alkálifém-hidrogén-karbonát, 15° és 30°C közötti hőmérsékleten.

A (III) általános képletű vegyületeket, ahol m értéke 0, úgy állíthatjuk elő, hogy anilint reagáltatunk egy (V) általános képletű vegyülettel, ahol

R_1 jelentése megegyezik a (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal,

m értéke 0 és

Hal jelentése halogénatom (előnyösen klóratom vagy brómatom).

Ezt a reakciót előnyösen inert oldószerben végezzük, mint acetonitrilben, dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban, az oldószer forráspontjának hőmérsékletén.

Az olyan (V) általános képletű vegyületeket, ahol

R_1 jelentése alkilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport vagy helyettesített fenilcsoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol

R_1 jelentése a fentiek szerinti,

R_2 jelentése a (I) általános képletű vegyületnél megadottak szerinti

és

m értéke 0,

halogénezünk.

Ezt a halogénezést halogénezőszerszerrel végezzük, mint N-bróm-szukcinimiddal, N-klór-szukcinimiddal vagy brómmal, adott esetben azo-bisz(izobutironitril) vagy acetamid jelenlétében, inert oldószerben, mint klórozott oldószerben (kloroformban, szén-tetrakloridban), 20°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (VI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol

R_2 jelentése a (I) általános képletű vegyületnél megadott, reagáltatunk egy (VIII) általános képletű savval, vagy ezen sav reakcióképes származékával, mint halogenidjével, ahol

R_1 jelentése a (VI) általános képletű vegyületnél megadottakkal egyezik és m értéke 0.

Abban az esetben, hogy ha a savval dolgozunk, akkor sav jelenlétében, mint kénsav jelenlétében dolgozunk a reakcióelegy forrás-pontjának hőmérsékletén.

Amennyiben a reakciót a sav halogenidjével végezzük, akkor tercieramin jelenlétében dolgozunk, mint trietil-amin vagy N,N-dimetil-anilin jelenlétében, 20°C körüli hőmérsékleten.

Az olyan (VIII) általános képletű vegyületeket, ahol

R_1 jelentése alkoxi-karbonil-csoport, az Acta Chem. Scand.[B29, 687 (1975)] ismerttetett módszer alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő.

Az olyan (V) általános képletű vegyületeket, ahol m értéke 0, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű alkoholt reagáltatunk, egy (IX) általános képletű dihalogénezett vegyülettel, ahol

R_1 jelentése (I) általános képleti vegyületnél megadott, és
 m értéke 0,
 Hal jelentése halogénatom.

Ezt a reakciót tercier-amin, mint trietil-amin vagy N,N-dimetil-anilin jelenlétében végezzük, 0°C és 30°C közötti hőmérsékleten, inert oldószerben, mint klórozott oldószerben, (például kloroformban, 1,2-diklór-etánban) vagy éterben (diethyl-éterben) .

A (IX) általános képleti dihalogénezett vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy (X) általános képleti vegyületet, ahol

R_1 jelentése a (I) általános képleti vegyületnél megadottak szerinti,
 m értéke 0 és
 Hal jelentése halogénatom,
 halogénezünk.

Ezt a halogénezést általában a (VI) általános képleti vegyületek halogénezésével azonos módszerrel végezzük.

A (X) általános képleti vegyületeket a megfelelő sav halogénezésével állíthatjuk elő, bármely, a szakember számára ismert módszer szerint, amelynek segítségével egy savat halogenidjévé alakítunk. Előnyösen tionil-kloriddal vagy tionil-bromiddal reagáltatjuk a savat.

Az olyan (X) általános képleti vegyületeket, ahol

R_1 jelentése alkoxi-karbonil-csoport, ugyancsak előállíthatjuk a Beilstein-ben (2k., 582.) leírt módszer alkalmazásával vagy adaptálásával.

Az olyan (III) általános képleti aminokat, ahol m értéke 1, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XI) általános képleti vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a (I) általános képleti vegyületnél megadottak szerinti, redukálunk.

Ezt a reakciót általában inert oldószerben, mint tetrahidrofuránban végezzük trifluor-ecetsav vagy nátrium-ciano-bór-hidrid metanolos oldatának segítségével, 0°C körüli hőmérsékleten.

A (XI) általános képletű vegyületeket Texier-Boullet, F. által ismertetett módszer alkalmazásával vagy adaptálásával [Synthesis, 679 (1985)] állíthatuk elő.

A (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_3 jelentése fenil-amino -csoport, és amelynek fenilmagva adott esetben szubsztituált vagy kinolil-amino-csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XII) általános képletű amint, ahol R_1 , R_2 jelentése és m értéke a (I) általános képletű vegyületnél megadottak szerinti, egy (XIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R_4 jelentése fenilcsoport, (amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, alkilcsoporttal, alkoxi-csoporttal vagy alkiltiocsoporttal) vagy kinolilcsoport.

Ezt a reakciót általában inert oldószerben, mint klórozott oldószerben (például kloroformban, vagy diklór-metánban) vagy aromás oldószerben (benzolban vagy toluolban) végezzük 20°C körüli hőmérsékleten.

A (XII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 jelentése és m értéke a (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal megegyezik, reagáltatjuk hidrazinnal vagy metil-hidrazinnal.

Ezt a reakciót általában inert oldószerben, mint alkoholban (például metanolban vagy etanolban) klórozott oldószerben (például diklór-metánban vagy kloroformban) végezzük 0°C körüli hőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (XIV) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XV) képletű klórozott vegyületet reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol R_1 , R_2 jelentése és m értéke megegyezik a (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal.

Ezt a reakciót általában inert oldószerben, mint klórozott oldószerben (kloroformban, 1,2-diklór-etánban) bázis jelenlétében, mint alkálifémhid-

rogén-karbonát jelenlétében, 20°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

A (XV) képletű klórozott vegyületet Grassmann, W. és munkatársai által ismertett módszer alkalmazásával állíthatjuk elő [Chem. Ber., 83, 244 (1950)].

A (XIII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVI) általános képletű amint, ahol R_4 jelentése a (XIII) általános képletű vegyületnél megadott, reagáltatunk triklór-metil-klór-formiáttal.

Ezt a reakciót előnyösen inert oldószerben, mint klórozott oldószerben (például kloroformban vagy diklór-metánban) végezzük bázis, mint trialkil-amin jelenlétében 0°C körüli hőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_3 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben helyettesített, naftilcsoport, indolilcsoport vagy kinolilcsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XII) általános képletű aminált származékot reagáltatunk egy (XVII) általános képletű savval vagy ennek reakcióképes származékával, ahol R_3 jelentése a fentiek szerinti.

Amennyiben a reakció során savat alkalmazunk, akkor peptides kondenzálószer, mint karbodiimid (például diciklohexil-karbodiimid vagy N,N'-karbonil-diimidazol) jelenlétében végezzük inert oldószerben, mint éterben (tetrahydrofuranban vagy dioxánban) egy amidban (például dimetil-formamidban) vagy klórozott oldószerben (például kloroformban vagy diklór-metánban), 0°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

Ha a reagáltatás során a sav származékát alkalmazzuk, ennek anhidridjét, vegyes anhidridjét, savhalogenidjét vagy egy észtert, (amelyet aktivált észterek közül választhatunk) reagáltatjuk. Szerves közegben dolgozunk, adott esetben savakceptor jelenlétében, mint nitrogéntartalmú szerves bázis (például trialkil-amin, egy piridin vagy 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én vagy 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-én), a fent idézett oldószerekben vagy ezek elegyében.

ben, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten; reagáltathatjuk kétfázisos vizes-szerves közegben, alkálifém vagy alkáliföldfém bázis (nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid) vagy alkálifém vagy alkáliföldfém-karbonát vagy -hidrogén-karbonát jelenlétében 0°C és 40°C közötti hőmérsékleten.

A (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XVIII) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_3 jelentése és m értéke a (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal egyezik, észtereziünk egy (VII) általános képletű alkohollal.

Az észtereizést általában inert oldószerben végezzük, mint klórozott oldószerben (például kloroformban vagy diklór-metánban), bázis, mint trialkilamin vagy benzotriazin-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfonium-hexafluorofoszfónát jelenlétében, 25°C körüli hőmérsékleten.

A megfelelő savat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk.

Ezt a hidrolizist általában klórozott oldószerben, mint kloroformban vagy diklór-metánban végezzük trifluor-ecetsav segítségével, az oldószer forráspontjának hőmérsékletén.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_1 jelentése aminosocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, úgy állíthatunk elő, hogy egy megfelelő nitrált származékot redukálunk.

Ezt a redukálást elvégezhetjük vasporral és hidrogén-kloriddal víz és alkohol elegyében, a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén.

Természetesen a szakember számára ismert, hogy a találmány szerinti eljárás elvégzése során szükségessé válik az aminosocsoportok védőcsoporttal való ellátása azért, hogy a szekunder reakciókat elkerüljük. Ezeket a csoportokat például trifluor-metil-acetamid bevitelével védhetjük meg és a találmány szerinti eljárás befejezése után ammónium-hidroxidos metanollal való reagáltatással távolíthatjuk el.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek enantiomerjeit, amelyeknek legalább egy aszimmetriacentrumuk van, a racemátok hasításával állíthatjuk elő például úgy, hogy királis kolonnán kromatográfiás eljárást végzünk, amely eljárást Pirckle, W.H. és munkatársai írtak le [Asymmetric Synthesis, 1. k. Academic Press (1983)] vagy királis prekursorokból ki-indulva szintetizálhatjuk.

A (I) általános képletű vegyületeket a szokásos eljárásokkal tisztíthatjuk, például kristályosítással, kromatográfiás eljárással vagy extrahálással.

A (I) általános képletű vegyületeknek értékes farmakológiai hatásuk van.

A vegyületeknek nagy az affinitásuk aolecisztokinin (CKK) receptorokhoz, valamint gasztrin receptoraihoz, ezért alkalmasak a kole-cisztokininhez kapcsolódó megbetegedések megelőzésében és kezelésében, valamint az idegrendszer szintjén a gasztrin és a gasztrointesztinális traktus kezelésében.

Ezért ezek a vegyületek a következő megbetegedések megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók: pszichózis, anxiétásos zavarok, Parkinson-kór, lassú diszkinézis, izgalmi állapotban lévő colon, akut pankreatitis, fekélyek, az intesztinuum motilitási zavarai, az özofágus alsó része, a colon és az intesztinuum bizonyos tumorainak kezelésére, valamint étvágy szabályozóként. Ezek a vegyületek alkalmazhatók narkotikus és nem narkotikus fájdalomcsillapítók hatásának potenciozására.

A (I) általános képletű vegyületek affinitását aolecisztokinin receptoraihoz Saito, A. és munkatársai által inspirált módszer szerint határoztuk meg [J. Neuro. Chem. 37, 483-490 (1989)] a celebrális cortex és a pankreász szintjén.

Ezek szerint a vizsgálatok szerint a (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értéke általában azonos vagy alacsonyabb 1000 nM-nál.

Ismert tény, hogy azoknak a vegyületeknek, amelyeknek nagy az affinitásuk a kolecisztokinin központi receptoraihoz, hasonló a specificitásuk, a gasztrointesztinális traktusban a gasztrin receptoraihoz [Bock és munkatársai, J. Med Chem., 32. 16-23 (1989); Reyfeld és munkatársai, Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981); Beinfeld és munkatársai, Neuro-peptides, 3, 411-427 (1983)].

A (I) általános képletű vegyület toxicitása csekély, LD₅₀ értéke általában 40 mg/kg-nál kisebb szubkután alkalmazva egerekben.

- Különösen értékesek azok a (I) általános képletű vegyületek, ahol
- R₁ jelentése hidrogénatom, alkoxi-karbonil-csoport, vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal vagy aminocsoporttal,
- R₂ jelentése alkilcsoport, poli(fluor-alkil)-csoport, cinnamilcsoport, cikloalkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált,
- R₃ jelentése fenilcsoport, amely alkilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált, vagy kinolilcsoport,
- m értéke 0 vagy 1.

Különösen értékesek az alábbi vegyületek:

- (RS)-terc-butil-2-(4-amino-fenil)-4-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetát,
- (RS)-terc-butil-2-(3-klor-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetát,
- (RS)-terc-butil-2-(2-klor-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetát,
- (RS)-terc-butil-2-(3-fluor-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetát.

A következő példák a találmány szerinti eljárást mutatják be,

azonban minden korlátozó jelleg nélkül.

1. példa

3,77 g (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetát
2,08 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsav 50 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal
készített szuszpenzióját visszafolyató alkalmazásával forraljuk. 1,18 g tionil-
-kloridot adunk hozzá és forraljuk visszafolyató alkalmazásával, amíg a gáz-
képződés megszűnik. Ekkor a reakcióelegyet 30 ml vizes, telített nátrium-hid-
rogén-karbonát-oldatba öntjük és 50 ml diklór-metánt adunk hozzá. A szerves
fázist 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett
nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kro-
matográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó
oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm, eluensként diklór-metán és metanol 99:1
tf. arányú elegyét használjuk, 50 ml-es frakciókat szedünk. A 14-22 frakció-
kat egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C-on szárazra betömé-
nyítjük. A kapott terméket acetonitrilben átkristályosítjuk és így 2,5 g (RS)-
-1,1,1,3,3,3- -hexafluoro-2-propil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-a-
cetamido}-fenil-acetátot kapunk, amely 160°C-on olvad.

A (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetátot a
következésképpen állíthatjuk elő: 10,24 g anilin 150 ml acetonitrillel készített
oldatához 16,1 g (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-alfa-bróm-fenil-acetátot
adunk és az elegyet 3 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával. A
nemoldódó terméket szűrővel elkülönítjük, és a szűrletet csökkentett nyomá-
son (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatog-
ráfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó osz-
lopon, amelynek átmérője 2,7 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 90:10
térfogatarányú elegyét használunk, 40 ml-es frakciókat szedünk. Az 5-18.
frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra

betöményítjük. Így 12 g (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-alfa-bróm-fenil-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 10 g 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol és 6,6 g trietil-amin 80 ml dietil-éterrel készített oldatához 5°C körüli hőmérsékleten 20 perc alatt 14 g alfa-bróm-fenil-acetil-kloridot adunk és az elegyet 2 órán keresztül keverjük 25°C körüli hőmérsékleten. A nemoldódó részeket szűrővel elkülönítjük, és a szűrletet először 20 ml vizes, 4n hidrogén-klorid-oldattal, 20 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 30°C-on szárazra betöményítjük. Így 16,1 g (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-alfa-bróm-fenil-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavat a következőképpen állíthatjuk elő: 30 g glicin és 53 g nátrium-hidrogén-karbonát 600 ml vízzel készített oldatához 15 perc alatt 53 g 3-metil-fenil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül keverjük 25°C körüli hőmérsékleten, majd 200 ml etil-acetáttal mossuk és a pH értékét 1-re állítjuk be 200 ml 2n hidrogén-klorid-oldattal. A terméket szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk, és a levegőn szárítjuk. Így 72 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavat kapunk, mely 208°C-on olvad.

2. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 4,8 g 1-metil-ciklopentil-2-anilino-acetátból, 4,1 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból és 1,4 ml tionil-kloridból indulunk ki, a kapott terméket acetonitril és diizopropil-éter 40:60 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk, és így 0,6 g 1-metil-ciklopentil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk,

amely 160°C-on olvad.

Az 1-metil-ciklopentil-2-anilino-acetátot az 1. példában ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetát előállítása során ismertettünk, azonban 5,7 g 1-metil-ciklopentil-bróm-acetátból és 4,6 g anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 70 g szilikagélt (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányu elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 3-6. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 4,8 g 1-metil-ciklopentil-2-anilino-acetátot kapunk olajként, amely tisztítás nélkül használható fel a további műveletek során.

Az 1-metil-ciklopentil-bróm-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 10 g 1-metil-ciklopentanol és 12 g N,N-dimetil-anilin 100 ml 1,2-diklór-metánnal készített oldatához, amelyet 0°C körüli hőmérsékleten tartunk, 5 perc alatt 8,4 g bróm-acetil-bromidot adunk. A reakcióelegyet 25°C körüli hőmérsékleten keverjük 16 órán keresztül, majd kétszer 25-25 ml vizes, 4n hidrogén-klorid-oldattal, majd 25 ml vízzel és 25 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 120 g szilikagélt (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként diklór-metánt használunk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 2-4. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 5,7 g 1-metil-ciklopentil-bróm-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

3. példa

Az 1. példában ismertetett eljárás szerint dolgozunk, azonban 4,8 g

(1RS,2SR)-2-metil-ciklohexil-2-anilino-acetátból, 4,0 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, és 1,4 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket acetonitril és diizopropil-éter elegyében átkristályosítjuk, és így 2,0 g (1RS,2SR)-2-metil-ciklohexil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acet-amido}-acetátot kapunk, amely 140°C-on olvad.

A (1RS,2SR)-2-metil-ciklohexil-2-anilino-acetátot az 1. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetát előállításakor írtunk le, azonban 4,7 g (1RS,2SR)-2-metil-ciklohexil-bróm-acetátból és 3,7 g anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 40 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,5 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányu elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 3-8. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 4,8 g (1RS,2SR)-2-metil-ciklohexil-2-anilino-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A (1RS,2SR)-2-metil-ciklohexil-bróm-acetátot a 2. példában ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő, amelyet az 1-metil-ciklopentil-bróm-acetát előállításakor írtunk le, azonban 6,8 g (1RS,2SR)-2-metil-ciklohexanolból, 7,3 g N,N-dimetil-anilinból és 5 g bróm-acetil-bromidból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 40 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,5 cm, eluensként diklór-metánt használunk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 2-4. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 4,7 g (1RS,2SR)-2-metil-ciklohexil-bróm-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

4. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 3,0 g 1-metil-

ciklohexil-2-anilino-acetátból, 2,5 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból és 0,9 m tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 40 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,5 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 3-8. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket acetonitril és diizopropil-éter 50:50 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk, és így 0,6 g 1-metil-ciklohexil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 192°C-on olvad.

Az 1-metil-ciklohexil-2-anilino-acetátot az 1. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetát előállításakor írtunk le, azonban 3,8 g 1-metil-ciklohexil-bróm-acetátból és 3,0 g anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 80 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 2-6. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 3,0 g 1-metil-ciklohexil-2-anilino-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

Az 1-metil-ciklohexil-bróm-acetátot a 2. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet az 1-metil-ciklopentil-bróm-acetát előállításakor írtunk le, azonban 6,8 g 1-metil-ciklohexanol, 7,3 g N,N-di-metil-anilinból és 5,0 g bróm-acetil-bromidból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 40 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,5 cm, eluensként diklór-metánt alkalmazunk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 2-5. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 3,8 g 1-metil-ciklohexil-bróm-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további

műveletek során.

5. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 3,3 g cinnamil-2-anilino-acetátból, 2,6 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból és 8,9 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 60 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,0 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 50:50 térfogatarányu elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 4-8. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket acetonitrilben átkristályosítjuk és így 1,4 g cinnamil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 158°C-on olvad.

A cinnamil-2-anilino-acetátot az 1. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetát előállításakor írtunk le, azonban 3,8 g cinnamil-bróm-acetátból és 2,8 g anilinnél indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 50 g szilikagél (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányu elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 3-6. frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 3,4 g cinnamil-2-anilino-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A cinnamil-bróm-acetátot az 1. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-alfa-bróm-fenil-acetát előállításakor írtunk le, azonban 3,9 g cinnamil alkoholból, 2,7 g trietil-aminból és 5,0 g bróm-acetil-bromidból indulunk ki. Így 3,3 g cinnamil-bróm-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

6. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,3 g 2,2,2-trifluor-etil-2-anilino-acetátból, 2,1 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, és 0,7 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 40 g szilikagélt (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,5 cm, eluensként diklór-metán és etanol 98:2 térfogatarányu elegyét használjuk, 10 ml-es frakciókat szedünk. Az 5-8. frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on száraz-ra betöményítjük. A kapott terméket diizopropil-éterben átkristályosítjuk és így 0,6 g 2,2,2-trifluor-etil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acet-amido}-acetátot kapunk, amely 172°C-on olvad.

A 2,2,2-trifluor-etil-2-anilino-acetátot az 1. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amikor is a (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetát előállítását irtuk le, azonban 3,5 g 2,2,2-trifluor-etil-bróm-acetátból, 2,9 g anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 50 g szilikagélt (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 3-5. frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 2,3 g 2,2,2-trifluor-etil-2-anilino-acetátot kapunk pasztaszerű anyagként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

A 2,2,2-trifluor-etil-bróm-acetátot az 1. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propil-alfa-bróm-fenil-acetát előállításakor irtunk le, azonban 2,5 g 2,2,2-trifluor-etanolból, 2,7 g trietil-aminból és 5,0 g bróm-acetil-bromidból indulunk ki. Így 2,9 g 2,2,2-trifluor-etil-bróm-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

7. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 1,7 g 3-pentil-2-anilino-acetátból, 1,5 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból és 0,9 g tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagélt (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányu elegyét használjuk, 30 ml-es frakciókat szedünk. A 19-32. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket di-izo-propil-éterben átkristályosítjuk, és így 0,5 g 3-pentil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 118°C-on olvad.

A 3-pentil-2-anilino-acetátot az 1. példában ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-2-anilino-2-fenil-acetát előállításakor irtunk le, azonban 5,0 g 3-pentil-bróm-acetátból és 4,5 g anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagélt (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm, eluensként diklór-metánt használunk, 50 ml-es frakciókat szedünk. A 5-13. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 8,6 g 3-pentil-2-anilino-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A 3-pentil-bróm-acetátot az 1. példában ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő, amit az (RS)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil-alfa-bróm-fenil-acetát előállításakor irtunk le, azonban 3,8 g 3-pentanolból, 4,7 g trietil-aminból és 8,5 g bróm-acetil-bromidból indulunk ki. Így 5,0 g 3-pentil-bróm-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

8. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,1 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 3,14 g (RS)-terc-butyl-2-anilino-2-(4-metoxifenil)-acetátból és 0,72 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott maradé-

kot kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagélt (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nyomáson nitrogén-atmoszférában végezzük, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 12-18. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük, a kapott maradékot diizopropil-éter és acetonitril 50:50 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk. Így 2,3 g (RS)-terc-butil-2-(4-metoxi-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 206°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 20 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-metoxi-fenil)-acetát 100 ml acetonitrillel készített oldatához 12,1 ml anilint adunk és a reakcióelegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk 5 órán keresztül, majd 20°C hőmérsékleten keverjük 20 órán keresztül. A nemoldódó részeket szűrővel elkülönítjük és a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagélt (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 10:90 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomáson végezzük és 10 ml-es frakciókat szedünk. A 6-17. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket 150 ml petroléterben kikristályosítjuk és így 12 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetátot kapunk, amely 99°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-metoxi-fenil)-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 15 g terc-butil-2-(4-metoxi-fenil)-acetát 74 ml széntetrakloriddal készített szuszpenziójához 13,2 g N-bróm-szukcinimidet és 0,1 g azo-bisz(izobutironitril)-t adunk. A reakcióelegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk 8 órán keresztül, majd 20°C körüli hőmérsékleten

tartjuk 20 órán keresztül. A nemoldódó részeket szűrővel elkülönítjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 20 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-metoxi-fenil)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A terc-butil-2-(4-metoxi-fenil)-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 31 ml N,N-dimetil-anilin 41,3 ml terc-butanollal készített oldatához 18 g 2-(4-metoxi-fenil)-acetyl-kloridot adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 400 ml dietil-éter és 200 ml víz elegyébe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, és háromszor 200-200 ml vízzel, háromszor 200-200 ml vizes, 2n hidrogén-klorid-oldattal és végül háromszor 200-200 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 350 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 7 cm, eluens-ként etil-acetát és ciklohexán 10:90 térfogatarányu elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomáson dolgozunk, és 10 ml-es frakciókat szedünk. Az 1-18. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 15 g terc-butil-2-(4-metoxi-fenil)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

A 2-(4-metoxi-fenil)-acetyl-kloridot a Yamaguchi, H. által ismertett módszer szerint állíthatjuk elő [Yakugaku Zasshi, 78, 733 (1958)].

9. példa

A 8. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,1 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 3,18 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-klór-fenil)-acetátból és 0,72 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 30:70 térfogatarányu elegyét használjuk, és 40 kPa nitrogén túlnyomáson dolgozunk,

10 ml-es frakciókat szedünk. A 8-17. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot diizopropil-éterben átkristályosítjuk és így 2,6 g (RS)-terc-butil-2-(4-klór-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acet-amido}-acetátot kapunk, amely 167°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-klór-fenil)-acetátot a 8. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelyben a (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetát előállítását irtuk le, azonban 15,3 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetát és 9,1 g anilin 150 ml anilinnal készített elegyből indulunk ki. Így 5,2 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-klór-fenil)-acetátot kapunk, amely 98°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 63 ml terc-butanol és 46,9 ml N,N-dimetil-anilin oldatához 1 óra alatt 40 g (RS)-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetil-kloridot adunk. Az elegyet 20°C körüli hőmérsékleten tartjuk 20 órán keresztül, majd 400 ml dietil-éter és 200 ml víz elegyébe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük háromszor 200-200 ml vízzel, háromszor 200-200 ml vizes, 2n hidrogén-klorid-oldattal és végül háromszor 200-200 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 32,5 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A (RS)-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetil-kloridot a következőképpen állíthatjuk elő: 25,6 g 2-(4-klór-fenil)-ecetsav és 18,6 g tionil-klorid oldatát 3 órán keresztül visszafolyatós alkalmazásával forraljuk, amíg a gázképződés megszűnik. Az elegyet 30 °C körüli hőmérsékletre lehítjük. Ekkor 8,45 ml brómot adunk hozzá, majd 5 órán keresztül forraljuk visszafolyatós alkalmazásával. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 45°C hőmérsékleten

szárazra betöményítjük. Így 40 g (RS)-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetil-kloridot kapunk, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

10. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,1 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 3,52 g (RS)-terc-butyl-2-anilino-2-(3,4-diklór -fenil)-acetátból és 0,72 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomáson dolgozunk, és a 10 ml-es frakciókat szedjük. A 13-24. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot diizopropil-éterben átkristályosítjuk, és így 2,6 g (RS)-terc-butyl-2-(3,4--diklór-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 176°C-on olvad.

A (RS)-terc-butyl-2-anilino-2-(3,4-diklór-fenil)-acetátot a 8. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-terc-butyl-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetát előállításakor irtunk le, azonban 17 g (RS)-terc-butyl-2-bróm-2-(3,4-diklór-fenil)-acetát és 9,1 ml anilin 100 ml acetonitrillel készített elegyből indulunk ki. Így 9,0 g (RS)-terc-butyl-2-anilino-2-(3,4-diklór-fenil)-acetátot kapunk, amely 94°C-on olvad.

A (RS)-terc-butyl-2-bróm-2-(3,4-diklór-fenil)-acetátot a 9. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amikor a (RS)-terc-butyl-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetát előállítását irtuk le, azonban 38 g (RS)-2-bróm-2-(3,4-diklór-fenil)-acetil-kloridból, 53,2 g terc-butanolból és 39,7 ml N,N-dimetil-anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 10:90 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomáson dolgozunk, 10 ml-es frakciókat szedjük. Az 5-12.

frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 200 ml petroléterben kikristályosítjuk, és így 20 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3,4-diklór-fenil)-acetátot kapunk, amely 88°C-on olvad.

A (RS)-2-bróm-2-(3,4-diklór-fenil)-acetil-kloridot a 9. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amikor a (RS)-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetil-klorid előállítását irtuk le, azonban 25 g 2-(3,4-diklór-fenil)-ecetsavból, 14,9 ml tionil-kloridból és 7,7 ml brómból indulunk ki. Így 38 g (RS)-2-bróm-2-(3,4-diklór-fenil)-acetil-kloridot kapunk, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

11. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 4,19 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 6,57 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-nitro-fenil)-acetát 100 ml vízmentes 1,2-diklór-etánból és 1,42 ml tionilkloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 30:70 térfogatarányu elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 25-39. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot acetonitrilben átkristályosítjuk. Így 3 g (RS)-terc-butil-2- {2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-2-(4-nitro-fenil)-acetátot kapunk, amely 212°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-nitro-fenil)-acetátot a 8. példában ismertetett eljárással állíthatjuk elő, amikor a (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetát előállítását írtuk le, azonban 23,7 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-nitro-fenil)-acetát és 13,7 ml anilin 100 ml acetonitrillel készített elegyből indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2

cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 20:80 térfogatarányu elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomást alkalmazunk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 10-18. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 15 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-nitro-fenil)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

A (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-nitro-fenil)-acetátot a 8. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amikor a (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetát előállítását írtuk le, azonban 56 g (RS)-2-(4-nitro-fenil)-bróm-acetil-kloridból, 84,7 ml terc-butanolból és 63 ml N,N-dimetil-anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 10:90 térfogatarányu elegyét használjuk. 40 kPa nitrogén túlnyomást alkalmazunk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 7-20. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 37 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-nitro-fenil)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

A (RS)-2-bróm-2-(4-nitro-fenil)-acetil-kloridot a 9. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetil-klorid előállításakor írtunk le, azonban 36,2 g 2-(4-nitro-fenil)-ecetsavból, 24,4 ml tionil-kloridból és 12,7 ml brómból indulunk ki. Így 56 g (RS)-2-bróm-2-(4-nitro-fenil)-acetil-kloridot kapunk, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

12. példa

2,1 g (RS)-terc-butil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-2-(4-nitro-fenil)-acetát 40 ml etanol és víz 50:50 térfogatarányú elegyével készített szuszpenzióját visszafolyató alkalmazásával forraljuk és 0,68 g vasport és 0,5 ml tömény, hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A reakció-

elegyet 4 órán keresztül forraljuk visszafolyatós alkalmazásával, ezt követően lehűtjük és a pH értékét 8-ra állítjuk be telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal. A nemoldódó részeket szűrővel elkülönítjük, a szűrletet háromszor 100-100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat kétszer 100-100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Az olajos maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként metanol és diklór-metán 1:99 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 8-14 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket diizopropil-éterben átkristályosítjuk és így 0,8 g (RS)-terc-butil-2-(4-amino-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 108°C-on ol-vad.

13. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,1 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 3,18 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(3-klór-fenil)-acetátból és 0,72 g tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 10-20 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük, a kapott maradékot diizopropil-éter és ciklohexán 50:50 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 2,1 g szilárd anyagot kapunk, amelyet ismét kromatográfiás eljárással tisztítunk, 100 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogéntúlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat sze-

dünk. A 11-26 frak-ciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot toluol és ciklohexán 20:80 térfogatarányu elegyétben átkristályosítjuk. Így 1,7 g (RS)-terc-butil-2-(3-klór-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 100°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(3-klór-fenil)-acetátot a 8. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetát előállításakor irtunk le, azonban 15,3 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-klór-fenil)-acetát és 9,2 ml anilin 100 ml acetonitrillel készített elegyből indulunk ki. Így 4,8 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(3-klór-fenil)-acetátot kapunk, amely 96°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-klór-fenil)-acetátot a 9. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetát előállításakor irtunk le, azonban 31 g (RS)-2-(3-klór-fenil)-bróm-acetil-kloridból, 49,1 ml terc-butanolból és 36,5 ml N,N-di-metil-anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 10:90 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomást alkalmazunk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 6-16 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 21 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-klór-fenil)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A (RS)-2-bróm-2-(3-klór-fenil)-acetil-kloridot a 9. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetil-klorid előállításakor irtunk le, azonban 20 g 2-(3-klór-fenil)-ecetsavból, 14,3 ml tionil-kloridból és 7,4 ml brómból indulunk ki. Így 31 g (RS)-2-bróm-2-(3-klór-fenil)-acetil-kloridot kapunk, amelyet tisztítás nélkül hasz-

nálhatunk fel a további műveletek során.

14. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,1 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 3,2 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(2-klór-fenil)-acetátból és 0,72 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 térfogatarányu elegyét használjuk, 40 kPa nitrogéntúlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 7-15 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot acetonitril és diizopropil-éter 10:90 térfogatarányú elegyével átrkistályosítjuk, és így 2 g (RS)-terc-butil-2-(2-klór-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 181°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(2-klór-fenil)-acetátot a 8. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amikor a (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetát előállítását irtuk le, azonban 15,3 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(2-klór-fenil)-acetát és 9,2 ml anilin 75 ml acetonitrillel készített elegyből indulunk ki. Így 7 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(2-klór-fenil)-acetátot kapunk, amely 74°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(2-klór-fenil)-acetátot a 9. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetát előállításakor írtunk le, azonban 39 g (RS)-2-bróm-2-(2-klór-fenil)-acetil-kloridból és 61,6 ml terc-butanolból, valamint 45,8 ml N,N-dimetil-anilinből indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 250 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 10:90 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 4-15 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7

kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 28,5 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(2-klór-fenil)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

A (RS)-2-bróm-2-(2-klór-fenil)-acetil-kloridot a 9. példában ismertett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetil-klorid előállításakor írtunk le, azonban 25 g 2-(2-klór-fenil)-ecetsavból, 7,8 ml tionil-kloridból és 9,3 ml brómból indulunk ki. Így 39 g (RS)-2-bróm-2-(2-klór-fenil)-acetil-kloridot kapunk, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

15. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 1,04 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 1,8 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(3-bróm-fenil)-acetátból és 0,36 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagélt (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként metanol és diklór-metán 1:99 térfogatarányu elegyét használjuk, 40 kPa nitrogén túlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 11-17 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot ciklohexánban átkristályosítjuk. Így 1,4 g (RS)-terc-butil-2-(3-bróm-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk olajként, amely 103°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(3-bróm-fenil)-acetátot a 8. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amikor a (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-metoxifenil)-acetát előállítását írtuk le, azonban 6 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-bróm-fenil)-acetát 3,2 ml anilin 50 ml acetonitrillel készített elegyéből indulunk ki. Így 1,8 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(3-bróm-fenil)-acetátot kapunk, amely 90°C-on olvad

A (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-bróm-fenil)-acetátot a 9. példa

szerinti eljárással állíthatjuk elő, amikor a (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetát előállítását ismertettük, azonban 7 g (RS)-2--bróm-2-(3-bróm-fenil)-bróm-acetil-kloridból, 9,5 ml terc-butanolból és 7,1 ml N,N-dimetil-anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél tartalmazó oszlopon (0,04-0,063 mm), amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 10:90 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogéntúlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 5-16.

frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 6 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-bróm-fenil)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

(RS)-2-bróm-2-(3-bróm-fenil)-bróm-acetil-kloridot a 9. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetil-klorid előállításakor írtunk le, azonban 5 g 2-(3-bróm-fenil)-ecetsavból, 2,8 ml tionil-kloridból és 1,5 ml brómból indulunk ki. Így 7 g (RS)-2-bróm-2-(3--klór-fenil)-acetil-kloridot kapunk, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

16. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,1 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 3,02 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(3-fluor-fenil)--acetátból és 0,72 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,0 cm, eluensként metanol és diklór-metán 1:99 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogéntúlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 10-16. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot ciklohexánban átkristályosítjuk. Így 1,3 g (RS)-terc-butil-2-(3-fluor-fenil)-2-{2-[3-(3-metil--fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 107°C-on olvad

A (RS)-terc-butil-2-aminilino-2-(3-fluor-fenil)-acetátot a 8. példá-

ban ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetát előállításakor írtunk le, azonban 11 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-fluor-fenil)-acetát és 7 ml anilin 100 ml acetonitrillel készített elegyből indulunk ki. Így 5,7 g (RS)-terc-butil-2-anilino-2-(3-fluor-fenil)-acetátot kapunk, amely 90°C-on olvad.

A (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-fluor-fenil)-acetátot a 9. példában ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(4-klór-fenil)-acetát előállításakor írtunk le, azonban 15,5 g (RS)-2-(3-fluor-fenil)-bróm-acetil-kloridból, 26,1 g terc-butanolból és 19,4 ml N,N-dimetil-anilinból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagélt (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,2 cm, eluensként etil-acetát és ciklohexán 10:90 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogéntúlnyomást alkalmazunk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 7-14. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 11 g (RS)-terc-butil-2-bróm-2-(3-fluor-fenil)-acetátot kapunk, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

17. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 11,6 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 15 g (RS)-etil-3-anilino-3-fenil-propionátból és 4 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 250 g szilikagélt (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 5 cm, eluensként metanol és diklór-metán 2:98 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 kPa nitrogéntúlnyomást alkalmazunk, 75 ml-es frakciókat szedünk. A 19-21. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot metil-acetátból átkristályosítjuk, és így 4,5 g (RS)-etil-3-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}--3-fenil-propionátot kapunk olajként, amely 146°C-on olvad.

A (RS)-etil-3-anilino-3-fenil-propionátot a következőképpen állít-

hatjuk elő: 22,3 g etil-3-anilino-3-fenil-akrilát 400 ml vízmentes tetrahidrofuránal készített oldatához, amelyet 0°C-on tartunk, 12,4 ml trifluor-ecetsavat adunk, majd 20 perc alatt keverés közben 10,4 g nátrium-ciano-bór-hidrid 60 ml metanollal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül 0°C körüli hőmérsékleten tartjuk, majd 400 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és 500 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist háromszor 150-150 ml etil-acetátal extraháljuk, a szerves fázisokat háromszor 200-200 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 450°C -on szárazra betöményítjük. Így 14,1 g (RS)-etil-3-anilino-3-fenil-propionátot kapunk, amely 87°C-on olvad.

Az etil-3-anilino-3-fenil-akrilátot Texier-Boullet, F. által ismertett módszer szerint állíthatjuk elő [Synthesis, (1985) 679].

18. példa

0,72 g 3-amino-kinolin 30 ml diklór-metánnal készített oldatához 0°C körüli hőmérsékleten 1 g trietil-amint és 0,49 g triklór-metil-klór-formiátot adunk. A kapott szuszpenziót 15 percen keresztül keverjük 0°C körüli hőmérsékleten, majd 1,3 g terc-butyl-2-(2-amino-N-fenil-acetamido)-acetát 10 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 20 ml vizet adunk hozzá. A vizes fázist elkülönítjük leöntéssel, majd kétszer 15-15 ml 1,2-diklór-etánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük kétszer 10-10 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott olajat kromatográfiás eljárással tisztítjuk 50 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,5 cm, eluensként diklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A frakciók kizárólag a keresett terméket tartalmaz-

zák, ezeket csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk, és így 0,8 g terc-butil-2-{2--[3-(3-kino-3-il)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk olajként, amely 191°C-on olvad.

A terc-butil-2-(2-amino-N-fenil-acetamido)-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 3,9 g terc-butil-2-(N-fenil-2-ftálimido-acetamido)-acetát 70 ml diklór-metánnal készített oldatához, amelynek hőmérséklete 0°C körüli, 1,4 g metil-hidrazint adunk. A reakcióelegyet 48 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml vizet adunk hozzá, keverjük és a vizes fázist leöntéssel elkülönítjük, amelyet kétszer 40-40 ml diklór-metánnal extrahálunk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott olajat kromatográfiás eljárással tisztítjuk 80 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, eluensként etil-acetát és metanol 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A frakciók kizárólag a keresett terméket tartalmazzák, ezeket csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 3,8 g terc-butil-2-(2-amino-N-fenil-acetamido)-acetátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A terc-butil-2-(N-fenil-2-ftálimido-acetamido)-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 94,4 g terc-butil-2-anilino-acetát 360 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában 42 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk, majd cseppenként 20°C körüli hőmérsékleten 102,4 g 2-ftálimido-acetil-klorid 400 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát. A kapott oldatot 4 órán keresztül keverjük 60°C körüli hőmérsékleten, majd 600 ml vizet adunk hozzá. A vizes fázist leöntéssel elkülönítjük, majd kétszer 300-300 ml

1,2-diklór-etánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket diizopropil-éterben átkristályosítjuk és így 152 g terc-butil-2-(N-fenil-2-ftálimido-acetamido)-acetátot kapunk, amely 120 °C-on olvad.

A terc-butil-2-anilino-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő: 196 g anilin 2100 ml acetonitrillel készített oldatához 204,7 g terc-butil-bróm--acetátot adunk. A kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk keverés közben 4 órán keresztül. Lehités után a nemoldódó részeket szűrővel elkülönítjük, háromszor 150-150 ml acetonitrillel mossuk. A szűrleteket egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. Olajat kapunk, amelyet csökkentett nyomáson (0,7 kPa) desztillálással tisztítunk. Így 133 g terc-butil-2-anilino-acetátot kapunk szintelen folyadékként, amely 0,27 kPa nyomáson 122 °C hőmérsékleten ledesztillálható.

A 2-ftálimido-acetil-kloridot Grassmann, W. és munkatársai által ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő [Ber., 83, 244 (1950)].

19. példa

0,87 g kinolin-2-karbonsav 15 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához cseppenként 20 °C körüli hőmérsékleten 0,85 g N,N'-karbonil-diimidazol 10 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A kapott szuszpenziót 3 órán keresztül keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten, majd 2,6 g terc-butil-2-(2-amino-N-fenil-acetamido)-acetát 25 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 16 órán keresztül keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml vizet adunk hozzá. A vizes fázist leöntéssel elkülönítjük, majd kétszer 15-15 ml 1,2-diklór-etánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer 25-25 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát

oldattal, majd kétszer 25-25 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd maradékot ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányu elegyében átkristályosítjuk, és így 0,8 g terc-butil-2-(N-fenil-2-kinolin-karbox-amido-acetamido)-acetátot kapunk, amely 114 °C-on olvad.

20. példa

0,51 g 2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-ecetsav és 0,26 g 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propán-2-ol 30 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 0,3 g trietil-amin és 0,66 g benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfonium-hexafluoro-foszfónátot adunk. Az oldatot 2 órán keresztül keverjük 25°C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldatba öntjük. A szerves fázist elkülönítjük és a vizes fázist háromszor 80-80 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és kétszer 30-30 ml vizes, 2n hidrogén-klorid-oldattal, majd kétszer 30-30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 40 g szilikagélt (0,063-0,200 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,5 cm, eluens-ként ciklohexán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 3-6. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket diizo-propil-éterben átkristályosítjuk, és így 0,6 g 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-pro-pil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetátot kapunk, amely 112°C-on olvad.

A 2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-ecetsavat a következőképpen állíthatjuk elő: 3,3 g terc-butil-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetát 25 ml diklór-metánnal készített oldatához 7 g

trifluor-ecetsavat adunk. A kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket diizopropil-éterben átkristá-lyosítjuk és így 2 g 2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-ecet-savat kapunk.

21. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 0,85 g 2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-ecetsavból, 1,25 g di(terc-butyl)-2-anilino-malonátból és 0,3 ml tionil-kloridból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 50 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, eluensként metanol és diklór-metán 1,5:98,5 térfogatarányú elegyét használjuk, 40kPa nitrogéntúlnyomást alkalmazunk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 6-15. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 10 ml dietil-éterben átkristá-lyosítjuk és így 0,67 g di(terc-butyl)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-malonátot kapunk, amely 175°C-on olvad.

A di(terc-butyl)-2-anilino-malonátot a 8. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelyet a (RS)-terc-butyl-2-anilino-2-(4-metoxi-fenil)-acetát előállításakor irtunk le, azonban 2 g di(terc-butyl)-2-bróm-malonátból, 1,24 ml anilinból és 15 ml acetonitrilből indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 50 g szilikagél (0,04-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, eluensként diklór-metánt használunk, 40kPa nitrogéntúlnyomást alkalmazunk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 3-6. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 35°C-on szárazra betöményítjük. Így 1,3 g di(terc-butyl)-2-anilino-malonátot kapunk, amely 94°C-on olvad.

A di(terc-butyl)-2-bróm-malonátot a következőképpen állíthatjuk elő: 2,24 ml di(terc-butyl)-malonát és 1,18 g acetamid 45 ml kloroformmal

készített szuszpenzióját visszafolyató alkalmazásával forraljuk és cseppenként 0,76 ml brómot adunk hozzá. Az elegyet még 11 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával. Lehités után a nemoldódó részeket szűrővel elkülönítjük és a szűrletet kétszer 10-10 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 35°C-on szárazra betöményítjük. Így 2,1 g di(terc-butil)-2-bróm-malonátot kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, a gyógyszerészeten alkalmazható inert vagy fiziológiásan aktív anyaggal együtt. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket alkalmazhatjuk orálisan, parenterálisan, rektálisan vagy lokálisan.

Orális gyógyszerkészítményekként megemlítjük a tablettákat, pilulákat, porokat (zselatinkapszulákat vagy ostyatokokat) vagy a granulátumot. Ezek a készítmények a találmány szerinti hatóanyagot egy vagy több vivőanyaggal, mint keményítővel, cellulózzal, szacharózzal, laktózzal vagy szilikagéllal argonatmoszférában összekeverve tartalmazzák. Ezek a készítmények tartalmazhatnak a vivőanyagon kívül például lubrikánsokat is, mint magnézium-sztearátot vagy talkumot, színezőanyagot, bevonóanyagot (drazsék) vagy festéket.

Parenterális steril készítményekként megemlíthetjük a vizes vagy nemvizes oldatokat, szuszpenziókat vagy emulziókat. Oldószerként vagy vivőanyagként megemlítjük a vizet, propilén-glikolt, poli(etilén-glikol)-t, növényi olajokat, elsősorban az olívaolajat, ennek befecskendezhető szerves észtereit, például etil-oleátot, vagy más, megfelelő szerves oldószereket. Ezek a készítmények tartalmazhatnak segédanyagokat, mint nedvesítőszereket, izotonizálószereket, emulgeálószeret, diszpergálószereket, stabilizálószereket. A sterilizációt többféleképpen lehet elvégezni, például aszeptikus szűrővel, a készítménybe bevive a sterilizálószert, besugárzással vagy hőhatással. Ezeket a

készítményeket szilárd steril készítményekként is előállíthatjuk, amelyeket az alkalmazás előtt oldunk fel közvetlenül steril befecskendezhető közegben.

Rektális készítményekként megemlíthetjük a kúpokat és a rektális kapszulákat, amelyek a hatóanyagok kívül vivőanyagokat is tartalmazhatnak, mint például kakaóvaját, félszintetikus glicerideket vagy poli(etilén-glikol)-t.

Lokális készítmények a krémek, lotiók, szemcseppek, szájvizek, orrcseppek vagy aeroszol készítmények.

A humán terápiában a találmány szerinti készítményeket elsősorban a kolecisztokininhez és a gasztrinhoz kapcsolódó megbetegedések megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók, az idegrendszer és a gasztrointesztinális traktus szintjén. Ezeket a készítményeket tehát a következő betegségek megelőzésére és kezelésére lehet alkalmazni: pszichózisok, anxiétásos zavarok, Parkinson-kór, lassú diszkinézis, izgalmi állapotban lévő kolon szindrómában, akut pankreatitiszben, fekély esetén, az intesztinuum motilitásának zavarai, az özofágus alsó részének, a kolon és az intesztinuum bizonyos tumoraiban, mint a narkotikus és nem narkotikus fájdalomcsillapító készítmények hatásának potenciozására, valamint az étvágy szabályozására.

A dózisok a diagnózistól, a kezelés időtartamától és az alkalmazás módjától függ, általában felnőtteknek naponta 0,05 g és 1 g közötti az adag orálisan, az egyes adagok 10-500 mg közöttiek.

Általában az orvos határozza meg az adagolást a beteg korától, testsúlyától és egyéb tényezőktől függően.

A következő példák a találmány szerinti készítményeket mutatják be.

A. példa

A szokásos eljárással 50 mg hatóanyagot tartalmazó zselatinkapszulák összetétele a következő:

(RS)-terc-butyl-2-(2-klór-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil--acetamido}-acetát	50 mg
cellulóz	18 mg
laktóz	55 mg
kolloid kovasav	1 mg
nátrium-karboxi-metil-keményítő	10 mg
talkum	10 mg
magnézium-sztearát	1 mg.

B. példa

A szokásos eljárással 50 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták összetétele a következő:

(RS)-terc-butyl-2-(3-bróm-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acetamido}-acetát	50 mg
laktóz	104 mg
cellulóz	40 mg
poli(vinil-pirrolidon)	10 mg
nárium-karboxi-metil-keményítő	22 mg
talkum	10 mg
magnézium-sztearát	2 mg
kolloid kovasav	2 mg
hidroxi-metil-cellulóz, glicerin, titán-dioxid	
72:3,5:24,5 arányu elegye, q.s. 1 bevont tablettára	245 mg
végcsúlyához	

C. példa.

10 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós oldat összetétele a következő:

(RS)-terc-butil-2-(4-amino-fenil)-2-{2-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-N-fenil-acet-amido}-acetát	50	mg
benzoesav	80	mg
benzilalkohol	0,06	mg
nátrium-benzoát	80	mg
95 %-os etanol	0,4	ml
nátrium-hidroxid	24	mg
propilén-glikol	1,6	ml
víz	q.s.	4 ml-hez.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, és amennyiben egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmaz, ezek racemátjait és enantiomerjei, a képletben

- R_1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, alkilcsoporttal, nitrocsoporttal, aminocsoporttal vagy alkil-tio-csoporttal,
- R_2 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, poli(fluor-alkil)-csoport, cinnamilcsoport vagy cikloalkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált,
- R_3 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, mint alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, alkil-tio-csoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, naftilcsoport, indolilcsoport, kinolilcsoport, fenil-amino-csoport (amelynek a fenilmagva adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, vagy alkil-tio-csoporttal), vagy kinolil-amino-csoport,
- m értéke 0 vagy 1,

azzal a megkötéssel, hogy amennyiben R_1 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy fenilcsoport, R_3 jelentése naftilcsoport, indolilcsoport vagy fenil-amino-csoport, amely adott esetben egy alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, alkil-tio-csoporttal vagy egy vagy két halogénatommal szubsztituált és m értéke 0, R_2 jelentése nem lehet 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy cikloalkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, és amennyiben a vegyületnek egy vagy több aszimmetriacentruma van, ezek

racemátjai és enantiomerjei, a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy alkoxi-karbonil-csoport vagy fenil-csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, alkoxicsoporthal, nitrocsoporthal vagy aminocsoporthal,

R_2 jelentése alkilcsoport, poli(fluor-alkil)-csoport, cinnamilcsoport, cikloalkilcsoport, amely adott esetben egy vagy többalkilcsoporthal helyettesített,

R_3 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy alkilcsoporthal vagy egy halogénatommal szubsztituált, vagy kinolilcsoport, m értéke 0 vagy 1.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_3 jelentése fenil-amino-csoport és amelynek a fenilmagva adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, alkilcsoporthal, alkoxicsoporthal, vagy alkil-tio-csoporttal, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű savat, ahol R_3 jelentése a fentiek szerinti, reagáltatunk egy (III) általános képletű aminnal, ahol m , R_1 és R_2 jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal, ezt követően egy kapott terméket elkülönítünk.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_3 jelentése fenil-amino-csoport és amelynek a fenilmagva adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, alkilcsoporthal, alkoxicsoporthal, alkil-tio-csoporttal vagy kinolil-amino-csoport, azzal jellemezve, hogy egy (XII) általános képletű amin-származékot, ahol R_1 , R_2 jelentése és m értéke megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal, reagáltatunk egy (XIII) általános képletű vegyülettel, ahol R_4 jelentése fenilcsoport (amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel

helyettesített, mint halogénatommal, alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal vagy alkil-tio-csoporttal), vagy kinolilcsoport, és egy kapott terméket ezt követően elkülönítünk.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_3 jelentése fenilcsoport (amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal vagy alkil-tio-csoporttal, vagy halogénatommal), naftilcsoport, indolilcsoport vagy kinolilcsoport,

azzal jellemezve, hogy egy (XII) általános képletű amin-származékot, ahol R_1 , R_2 jelentése és m értéke megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal, reagáltatunk egy (XVII) általános képletű savval, vagy ezen sav reakcióképes származékával, ahol R_3 jelentése a tárgyi kör szerinti, ezt követően egy kapott terméket elkülönítünk.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (XVIII) általános képletű savat, ahol R_1 , R_3 jelentése és m értéke az 1. igénypont szerinti, észterezünk és ezt követően egy kapott terméket elkülönítünk.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 jelentése fenilcsoport, amely egy aminocsoporttal szubsztituált, azzal jellemezve, hogy egy megfelelő nitrált vegyületet redukálunk, és ezt követően egy kapott terméket elkülönítünk.

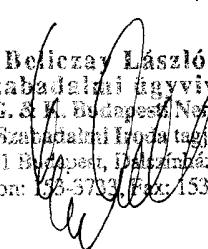
8. Gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy a készítmény legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz hatóanyagként.

9. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény legalább egy, a 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz hatóanyagként.

10. A 8. és 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy a kolecisztokininhez és a gasztrinhoz kapcsolódó megbete-

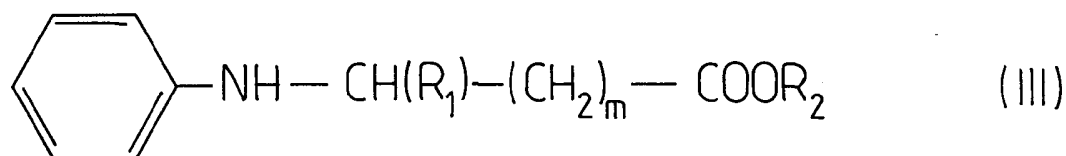
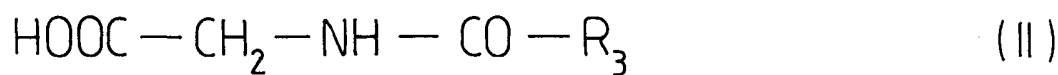
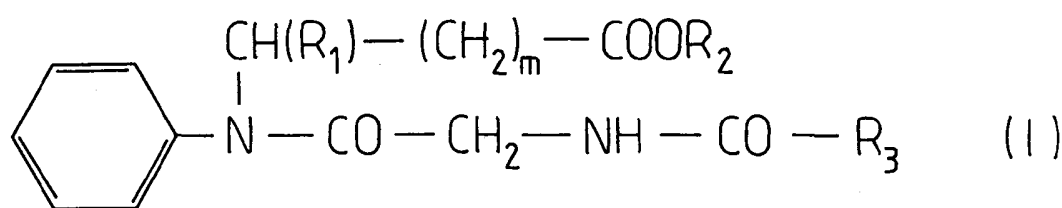
gedések kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók az idegrendszer és a gasztrointesztinális traktus szintjén.

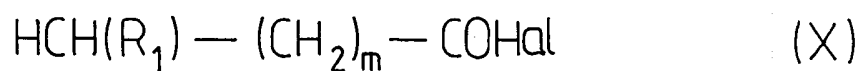
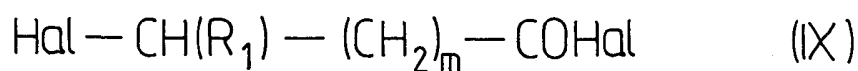
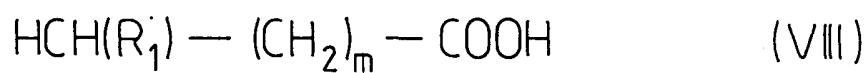
A meghatalmazott

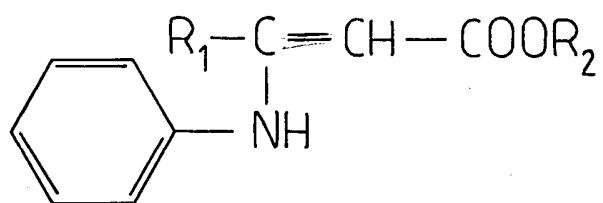

Deiczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
Telefon: 153-3783, Fax: 153-3664

4 mérz
(aw aca)

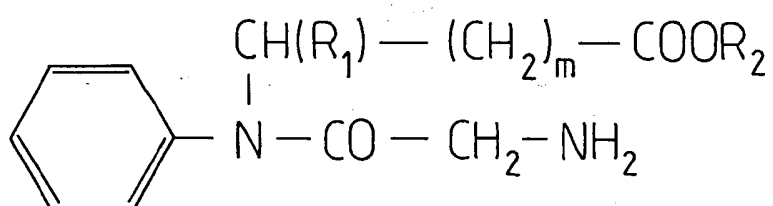
61579



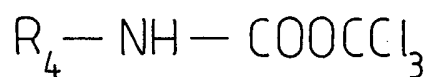




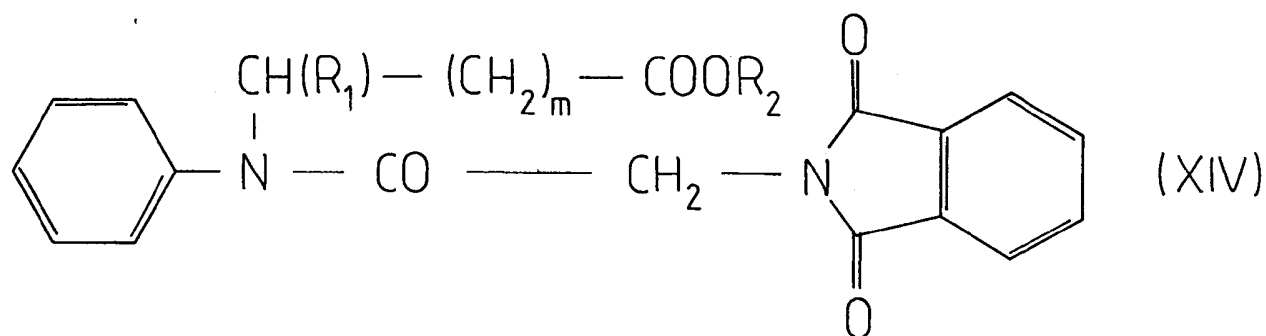
(XI)



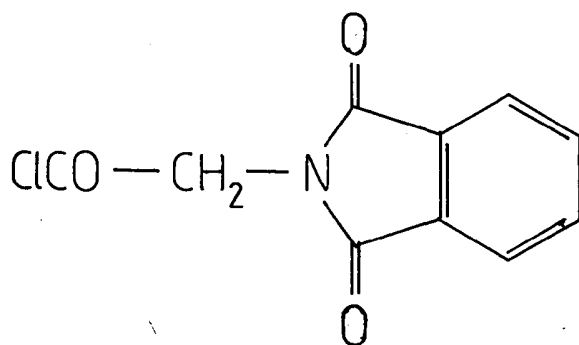
(XII)



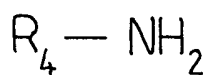
(XIII)



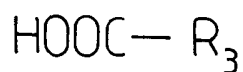
(XIV)



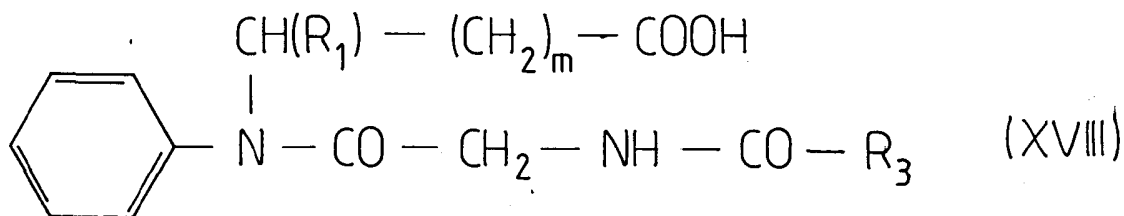
(XV)



(XVI)



(XVII)



(XVIII)