

P02 02 757

METABOTRÓP GLUTAMÁT RECEPTOR ANTAGONISTA HETEROPOLICIKLUSOS VEGYÜLETEK, EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS A VEGYÜLETEK ALKALMAZÁSA

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány metabotróp glutamát receptor antagonistahatású vegyületekre vonatkozik, amelyek neurológiai és pszichiátriai megbetegedések és rendellenességek kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti (II) általános képletű vegyületekben X, Y és Z jelentése egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén-, kén- vagy szénatom vagy karbonilcsoport, Ar¹ és Ar² jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített heterociklusos vagy kondenzált heterociklusos csoport, amely a nitrogén- oxigén- és kénatomok közül választott 1 – 4 heteroatomot tartalmaz, vagy a következő csoportból választott adott esetben helyettesített aromás csoport: fenil-, benzil-, 1-naftil-, 2-naftil-, fluorenil-, antrenil-, indenil-, fenantrenil-, benzonaftenil-csoport.

3
Szerző

Glutamát Receptor : (II)

METABOTRÓP GLUTAMÁT RECEPTOR ANTAGONISTA HETEROPOLICIKLUSOS VEGYÜLETEK, EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS A VEGYÜLETEK ALKALMAZÁSA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány metabotróp glutamát receptor antagonistá hatású vegyületekre vonatkozik, amelyek neurológiai és pszichiátriai megbetegedések és rendellenességek kezelésére alkalmazhatók.

A metabotróp glutamát receptorok neurofiziológiai szerepére vonatkozó újabb kutatások szerint ezek a receptorok hatóanyagok ígéretes célpontjai lehetnek akut és krónikus neurológiai és pszichiátriai megbetegedések és rendellenességek kezelésében. Ennek az ígéretes lehetőségnek a kiaknázásához azonban a metabotróp glutamát receptor altípusokra nézve szelektív vegyületekre van szükség.

A glutamát az emlősök központi idegrendszerének fő excitatorikus, izgató neurotranszmittere. A glutamát a központi idegrendszer idegsejtjeire (neuronjaira) fejt ki hatását azáltal, hogy a sejtek felületén lévő receptorokhoz kötődik és így aktiválja azokat. Ezek a receptorok két fő csoportba oszthatók, az ionotróp és a metabotróp glutamát receptorok osztályába. Ez a felosztás a receptor proteinek szerkezetének különbözőségén alapul, mivel a szerkezet az az eszköz, amelynek segítségével a receptor jeleket továbbít a sejthez

és így gyógyászati hatást fejt ki.

A metabotróp glutamát receptorok (mGlu receptorok) a G proteinhez kapcsolódó receptorok, amelyek sokféle sejten belüli másodlagos messzendező rendszert aktiválnak a glutamát kötődését követően. Az mGluR-ek aktiválása az érintetlen emlős neuronokban egy vagy több választ vált ki a következők közül: a foszfolipáz C aktiválása; a foszfoinozítid (PI) hidrolízisének serkentése; sejten belüli kalcium kibocsátás; a foszfolipáz D aktiválása; az adenil cikláz aktiválása vagy gátlása; a ciklusos adenzin monofoszfát (cAMP) képződésének növelése vagy csökkentése; a guanil cikláz aktiválása; a ciklusos guanozin monofoszfát (cGMP) képződésének növelése; a foszfolipáz A₂ aktiválása; az arachidonsav kibocsátás növelése; a feszültség és ligandum által szabályozott ioncsatornák aktivitásának növelése vagy csökkentése [Schoepp és munkatársai, Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993); Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994); Pin és munkatársai, Neuropharmacology 34:1 (1995)].

Molekuláris klónozással nyolc különböző mGlu receptor altípust azonosítottak, amelyek az mGluR1 – mGluR8 jelölést kapták [például Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994); Pin és munkatársai, Neuropharmacology 34:1 (1995); Knopfel és munkatársai, J. Med. Chem. 38:1417 (1995)]. További receptorok az mGlu receptor altípusok különbözőképpen hasadó formáinak kibocsátása alapján azonosíthatók [Pin és munkatársai, PNAS 89:10331 (1992); Minakani és munkatársai, BBRC 199:1136 (1994); Joly és munkatársai, J. Neurosci. 15:3970 (1995)].

A metabotróp glutamát receptorok altípusait három csoportba oszthatjuk: az I, II illetve a III csoportba tartozó mGlu receptorok. Ez a felosztás a homológ aminosavsorrenden, a receptorok által használt másodlagos messzendező rendszeren és a gyógyászati hatáson alapul [Nakanishi, *Neuron* 13:1031 (1994); Pin és munkatársai, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Knopfel és munkatársai, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995)].

Az mGlu receptorok I csoportjába tartozik az mGluR1, az mGluR5 és ezek különbözőképpen hasadó változatai. Ha ezekhez a receptorokhoz agonisták kötődnek, akkor aktiválódik a foszfolipáz C, és ennek hatására mobilizálódik a sejten belüli kalcium. Ezt a hatást elektrofiziológiai mérésekkel mutatták ki, például a rekombináns mGluR1 receptort kibocsátó *Xenopus* oocitákban [Masu és munkatársai, *Nature* 349:760 (1991); Pin és munkatársai, *PNAS* 89:10331 (1992)]. Hasonló eredményeket kaptak a rekombináns mGluR5 receptorokat kibocsátó oocitákkal is [Abe és munkatársai, *J. Biol. Chem.* 267:13361 (1992); Minakami és munkatársai, *BBRC* 199:1136 (1994); Joly és munkatársai, *J. Neurosci.* 15:3970 (1995)]. A kínai hörcsög petesejtjeiben (Chinese hamster ovary, CHO) keletkező rekombináns mGluR1 receptorok agonistákkal történő aktiválása elősegíti a PI hidrolízisét, a cAMP képződését és az arachidonsav kibocsátást, ami standard biokémiai módszerekkel mutatható ki [Amori és munkatársai, *Neuron* 8:757 (1992)].

Összehasonlításképpen, a CHO-ban keletkező mGluR5 receptorok aktiválása serkenti a PI hidrolízist és a sejten be-

lül átmenetileg jelenlévő kalcium képződését, de nem figyelték meg a cAMP képződésének és az arachidonsav kibocsátásának serkentését. Az LLC-PK1 sejtekben keletkező mGluR5 receptorok aktiválása a PI hidrolízisét váltja ki, és növeli a cAMP képződését [Joly és munkatársai, *J. Neurosci.* 15:3970 (1995)]. Az I csoportba tartozó mGlu receptorok agonista hatás profilja > glutamát = ibotenát > (2S,1',2'S)-2-karboxiciklopropil)glicin (L-CCG-I) > (1S,3R)-1-aminociklopentán-1,3-dikarbonsav (ACDP). A quisqualát viszonylag szelektív az I csoportba tartozó receptorokra a II és a III csoportba tartozó mGlu receptorokra nézve, de hatásosan aktiválja az ionotróp AMPA receptorokat is. Pin és munkatársai, *Neuropharmacology* 34:1, Knopfel és munkatársai, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995).

Az altípusokra szelektív mGlu receptor agonisták és antagonisták hiánya akadályozza az egyes mGlu receptorok fiziológiai szerepének megértését, ezért az mGlu receptorokkal kapcsolatos, a központi idegrendszert érintő kóros fiziológiai folyamatokat fel kell deríteni. A rendelkezésre álló nem-specifikus agonistákkal és antagonistákkal végzett kutatások alapján azonban ki lehet alakítani egy általános képet az I csoportba tartozó mGlu receptorok és a II és a III csoportba tartozó mGlu receptorok közötti különbségekről.

Az mGlu receptorok I csoportjába tartozó receptorok fiziológiai szerepének megértésére végzett kísérletek alapján úgy vélik, hogy ezeknek a receptoroknak az aktiválása az idegsejtek ingerlését váltja ki. Különböző kísérletekkel kimutatták, hogy az ACPD a hippocampusban, a cerebrális

cortexben, a cerebellumban, a thalamusban és az agy más területein lévő idegsejtek posztszinaptikus ingerlését váltja ki. A kísérleti eredmények arra mutatnak, hogy az ingerlés a posztszinaptikus mGlu receptorok közvetlen aktiválásának tulajdonítható, de olyan feltételezések is vannak, hogy a preszinaptikus mGlu receptorok is aktiválódnak, ami nagyobb neurotranszmitter kibocsátásban nyilvánul meg [Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15:92 (1992); Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994); Pin és munkatársai, Neuropharmacology 34:1 (1995)].

Farmakológiai vizsgálatok szerint az I csoportba tartozó mGlu receptorok a fenti ingerlési mechanizmus mediátorai. Az APCD hatását mutatja, hogy a quisqualát koncentrációja alacsony az iGlu receptorok jelenlétében [Hu és munkatársai, Brain Res. 568:339 (1991); Greene és munkatársai, Eur. J. Pharmacol. 226:279 (1992)]. Két fenilglicin-származék, az (S)-3-hidroxifenilglicin ((S)-3HPG) és az (S)-3,5-dihidroxifenilglicin ((S)-DHPG), amelyek aktiválják az mGluR1 receptorokat, szintén ingerlést váltanak ki [Watkins és munkatársai, Trends Pharmacol. Sci. 15:33 (1994)]. Az ingerlés meggátolható (S)-4-karboxifenilglicinnel ((S)-4CPG), (S)-4-karboxifenilglicinnel ((S)-4C3HPG) és (+)-alfa-metil-4-karboxifenilglicinnel ((+)-MCPG), amelyekről ismert, hogy mGluR1 receptor antagonisták [Eaton és munkatársai, Eur. J. Pharmacol. 244:195 (1993); és Watkins és munkatársai, Trends Pharmacol. Sci. 15:333 (1994)].

A metabotróp glutamát receptorok az emlősök központi idegrendszerének számos élettani folyamatában vesznek

részt. Kimutatták, hogy a tartós hippocampális aktivitás és a tartós cerebrális depresszió létrejöttéhez az mGlu receptorok aktiválása szükséges [Bashir és munkatársai, *Nature* 363:347 (1993), Bortolotto és munkatársai, *Nature* 368:740 (1994), Aiba és munkatársai, *Cell* 79:365 (1994), Aiba és munkatársai, *Cell* 79:377 (1994)]. Kimutatták, hogy az mGlu receptorok aktiválásának van szerepe a fájdalomérzés létrejöttében és a fájdalomcsillapításban is [Meller és munkatársai, *Neuroreport* 4:879 (1993)]. Bizonyos vizsgálatok arra mutatnak, hogy az mGlu receptorok modulátor szerepet töltenek be sok egyéb élettani folyamatban is, többek között a szinaptikus transzmisszióban, az idegsejtek képződésében, az apoptikus idegsejthalálban, a szinaptikus plaszticitásban, a tér érzékelés alapján történő tanulásban, a hallás utáni memóriában, a szívműködés központi idegrendszeri szabályozásában, az ébredésben, a motoros szabályozásban és a vesztibulo-okuláris reflexekben [ld. például Nakanishi, *Neuron* 13:1031 (1994), Pin és munkatársai, *Neuropharmacology* 34:1, Knopfel és munkatársai, *J. Med. Chem.* 38: 1417 (1995)].

A metabotróp glutamát receptorokról régóta állítják, hogy sokféle, a központi idegrendszert érintő kóros fiziológias folyamatban és betegségben játszanak szerepet. Ezek közé tartozik a stroke, a fej traumás sérülése, az oxigénhiányos és iszkémiás károsodások, a hipoglikémia, az epilepszia és a neurodegeneratív betegségek, például az Alzheimer kór [ld. Schoepp és munkatársai, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993); Cunningham és munkatársai, *Life Sci.* 54:135 (1994);

Hollman és munkatársai, *Ann. Rev. Neurosci.* 17:31 (1994); Pin és munkatársai, *Neuropharmacology* 34:1 (1995); Knopfel és munkatársai, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995)]. Ezeket a kóros állapotokat főként a központi idegrendszer neuronjainak glutamát által kiváltott túlzott serkentésének tulajdonítják. Úgy tűnik, hogy az I csoportba tartozó mGlu receptorok növelik a neuronok glutamát által közvetített serkentését posztzinaptikus mechanizmus és megnövekedett preszinaptikus glutamát termelés által, ezért a receptorok működése valószínűleg hozzájárul a betegségek kialakulásához. Ennek megfelelően az I csoportba tartozó mGlu receptorok szelektív antagonistái gyógyászatilag kedvező hatással rendelkezhetnek, különösen mint idegsejt védő szerek, fájdalomcsillapítók vagy görcsoldók.

A rendelkezésre álló mGlu receptor agonisták és antagonisták lehetséges gyógyászati hatásának felmérésére irányuló előzetes kísérletek látszólag ellentmondó eredményekhez vezettek. Úgy vélték például, hogy az ACPD-nek a hippocampális idegsejteknél történő alkalmazása epilepsziás rohamokat válthat ki és idegsejt károsodást okoz [Sacaan és munkatársai, *Neurosci. Lett.* 139:77 (1992); Lipparti és munkatársai, *Life Sci.* 52:85 (1993)]. Mások, más kísérletsorozatok alapján viszont úgy vélik, hogy az ACPD gátolja az epilepsziás aktivitást és neuroprotektív hatással is rendelkezik [Taschenberger és munkatársai, *Neuroreport* 3:629 (1992); Sheardown, *Neuroreport* 3:916 (1992); Koh és munkatársai, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:9431 (1991); Chiamura és munkatársai, *Eur. J. Pharmacol.* 216:335 (1992); Siliprandi és

munkatársai, Eur. J. Pharmacol. 219:173 (1992); Pizzi és munkatársai, J. Neurochem. 61:683 (1993)].

A fenti egymásnak ellentmondó eredmények valószínűleg annak tulajdoníthatók, hogy az ACPD-k nem szelektívek, ezért különböző típusú mGlu receptorokat aktiválnak. Azokban a kísérletsorozatokban, amelyekben idegsejt károsító hatást mutattak ki, valószínűleg az I csoportba tartozó mGlu receptorok aktiválódtak, és így növekedett a neurotranszmisszió nem kívánatos serkentése. Azokban a kísérletsorozatokban, amelyekben neuroprotektív hatást mutattak ki, valószínűleg a II és III csoportba tartozó mGlu receptorok aktiválódtak, és ezek gátolták a preszinaptikus glutamát kibocsátást és csökkentették a neurotranszmisszió serkentését.

Ez az értelmezés összhangban áll azzal a megfigyeléssel, hogy az (S)-4C3HPG az I csoportba tartozó mGlu receptorok antagonistája és a II és III csoportba tartozó mGlu receptorok agonistája, és DBA/2 egereknél véd az audiogén roham ellen, miközben a DCG-IV és az L-CCG-I, amely a II csoportba tartozó receptorok szelektív agonistája, az idegsejteket védi az NMDA és a KA által kiváltott mérgező hatástól [Thomsen és munkatársai, J. Neurochem. 62:2492 (1994); Bruno és munkatársai, Eur. J. Pharmacol. 256:109 (1994); Pizzi és munkatársai, J. Neurochem. 61:683 (1993)].

A fentiekből következik, hogy a jelenleg rendelkezésre álló mGlu receptor agonisták és antagonisták értéke korlátozott, mivel nem eléggé hatásosak és nem szelektívek. A legtöbb jelenleg elérhető vegyület aminosav vagy aminosavszármazék, amelyeknek a biológiai hozzáférhetősége korláto-

zott, ami nehézséget okoz az mGlu receptorok fiziológiáját, farmakológiáját és gyógyászati alkalmazhatóságukat vizsgáló in vivo kísérletsorozatokban. Azoknak a vegyületeknek, amelyek szelektíven gátolják az I csoportba tartozó metabotróp glutamát receptorok működését, alkalmazhatóaknak kell lenniük olyan neurológiai megbetegedésekben és rendellenességekben, mint a szenilis demencia, a Parkinson kór, az Alzheimer kór, a Huntington Chorea betegség, a fájdalom, a migrénes fejfájás, az epilepszia, a fej traumás sérülése, az oxigénhiányos és iszkémiás károsodások, a pszichiátriai rendellenességek, például szkizofrénia, depresszió, szorongás, továbbá a szemészeti rendellenességek, például a retinopátiák különböző fajtái és a galukóma, a fület érintő neurológiai rendellenességek, például a fülzúgás, és a fájdalommal járó neuropátiás rendellenességek, többek között a neuropátiával járó kóros állapotok, például diabéteszes neuropátiák, kemoterápia által kiváltott neuropátiák, herpesz utáni neuralgia és a trigeminális neuralgia.

Szükség van tehát olyan hatásos mGlu receptor agonistákra és antagonistákra, amelyek nagy szelektivitással rendelkeznek az mGlu receptorok altípusaival szemben, különösen az I csoportba tartozó receptor altípusokkal szemben.

A jelen találmány tárgya olyan, metabotróp glutamát receptorokra ható vegyületek, amelyek hatásosak és az egyes metabotróp glutamát receptor altípusokkal szemben szelektívek. A találmány tárgya ilyen vegyületek előállítására szolgáló eljárás is.

A találmány tárgyához tartoznak az ilyen vegyületeket

tartalmazó gyógyászati készítmények is, amelyek hatásosak és az egyes metabotróp glutamát receptor altípusokkal szemben szelektívek, továbbá a jelen találmány tárgyát képezi az ilyen gyógyszerkészítmények előállítása is.

A találmány tárgyát képezi továbbá az I típusba tartozó mGlu receptorok aktiválásának gátlására szolgáló eljárás, és az idegsejtek I csoportba tartozó mGlu receptorok, különösen az mGluR5 receptor túlzott működése által okozott károsodásának gátlása is.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás az I csoportba tartozó mGlu receptorok, különösen az mGluR5 receptor túlzott működése által okozott betegségek kezelésére.

A jelen találmány tehát az I csoportba tartozó mGlu receptorok, különösen az mGlu R5 receptor hatásos antagonistáira vonatkozik. A találmány tárgyát képező antagonisták az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített heteroaromás csoport, és Ar^3 adott esetben helyettesített benzolgyűrű. A G csoport kovalensen kötődik az Ar^1 és Ar^3 csoportokhoz és lehetővé teszi az Ar^1 és Ar^3 csoportok helyes térbeli beállítódását, de emellett saját maga is kölcsönhatásba lép a proteinnel, és részt vesz a receptorhoz való kötődésben.

A találmány egy megvalósítási módja szerint G jelentése $-NH-$, $-S-$, $-O-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-CONHCH_2-$, $-CH_2CONH-$, $-CNHNH-$, $-CNHNHCH_2-$, $-C=NO-CH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-NHCH_2CO-$, $-NHCH_2CHOH-$, $-NHCNHNH-$, $-NHCONH-$ képletű csoport, ciklopentán-, ciklopentadién-, furán-, tiofurán-, pirrolidin-, pirrol-, 2-imidazolin-, 3-

-imidazolin-, 4-imidazolin-, imidazol-, pirazolin-, pirazolidin-, imidazolidin-, oxazol-, 2-oxazol-, tiazol-, izoxazol-, izotiazol-, 1H-1,2,4-triazol-, 1H-1,2,3-triazol-, 1,2,4-oxatiazol-, 1,3,4-oxatiazol-, 1,4,2-dioxazol-, 1,4,2-oxatiazol-, 1,2,4-oxadiazol-, 1,2,4-tiadiazol-, 1,2,5-oxadiazol-, 1,2,5-tiadiazol-, 1,3,4-oxadiazol-, 1,3,4-tiadiazol-, 1H-tetrazol-, ciklohexán-, piperidin-, tetrahidropiridin-, 1,4-dihidropiridin-, piridin-, benzol-, tetrahidropirán-, 3,4-dihidro-2H-pirán-, 2H-pirán-, 4H-pirán-, tetrahidrotiopirán-, 3,4-dihidro-2H-tiopirán-, 2H-tiin-, 4H-tiopirán-, morfolin-, tiomorfolin-, piperazin-, piridazin-, pirimidin-, pirazin-, 1,2,4-triazin-, 1,2,3-triazin-, 1,3,5-triazin- és 1,2,4,5-tetrazin-csoport.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint Ar^1 jelentése fenil-, benzil-, naftil-, fluorenil-, antrenil-, indenil-, fenantrenil- és benzonaftenil-csoport, és Ar^2 jelentése tiazoil-, furil-, piranil-, 2H-pirrolil-, tienil-, pirroil-, imidazoil-, pirazoil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, benzotiazol-, benzimidazol-, 3H-indolil-, indolil-, indazoil-, purinil-, kinolizinil-, izokinolil-, kinolil-, ftalizinil-, naftiridinil-, kinazolinil-, cinnolinil-, izotiazolil-, kinoxalinil-, indolizinil-, izoindolil-, benztienil-, benzofuranil-, izobenzofuranil- és kromenilcsoport.

A találmány egy harmadik megvalósítási módja szerint a találmány szerinti vegyületek a (II) általános képlettel jellemezhetők, ahol X, Y és Z jelentése egymástól függetlenül N, O, S, C vagy CO, azzal a megkötéssel, hogy X, Y és Z közül legalább az egyik heteroatom; és

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül

heterociklusos vagy kondenzált heterociklusos csoport, amely 1 – 4, a N, O és S atomok közül választott heteroatomot tartalmaz, vagy

a következő csoportból választott aromás csoport: fenil-, benzil-, 1-naftil-, 2-naftil-, fluorenil-, antrenil-, indenil-, fenantrenil-, benzonaftenil-csoport, ahol az Ar^1 és Ar^2 csoportok adott esetben helyettesítve lehetnek egy vagy több helyettesítővel, amelyet a következő csoportból választunk: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, -OR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SO₂NRR', -OCOR, -OCONRR', -NRCOR', -NRCO₂R', -CN, -NO₂, -CO₂R, -CONRR', -C(O)R, -CH(OR)R', -CH₂(OR), -R vagy -A-(CH₂)_n-NRR' képletű csoport; és ahol R és R' jelentése H, -CF₃, 1 – 10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, cikloalkilcsoport, alkil-aril-csoport, alkil-heteroaril-csoport, heterocikloalkil-csoport vagy arilcsoport, és ahol R és R' együttesen gyűrűs csoportot alkothat;

A jelentése -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -SO-, -SO₂- és

n jelentése 1, 2, 3 vagy 4. A heterociklusos vagy kondenzált heterociklusos csoport előnyösen kinolil-, kinazolil-, kinoxalil-, 2-pirimidil-, 4-pirimidil-, 5-pirimidil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil- vagy pirazilcsoport.

A jelen találmány szerint a vegyületek egy előnyös csoportját alkotják a következő vegyületek: 3-(2-piridil)-5-(3,5-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-klórfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2-klórfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-metilfe-

nil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(1-naftil)-1,2,4-oxadiazol,
 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetoxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-
 -piridil)-5-(2,3-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-
 -(2,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3,5-difluor-
 fenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxa-
 diazol, 3-(2-piridil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-
 -(2-piridil)-5-(2,3-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-
 -(3-klór-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-fluor-
 -5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-klór-5-fluorfe-
 nil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(5-klórpírid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-
 -oxadiazol, 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadia-
 zol, 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3-ciano-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadia-
 zol, 3-(3-fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(5-
 -fluorpirid-2-il)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(5-
 -metoxipirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-kinoli-
 nil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(3-klór-5-trifluormetil-
 pírid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(5-
 -klór-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2-klór-5-
 -metiltiofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2-bróm-5-
 -metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2,5,6-trifluorfe-
 nil)-1,2,4-oxadiazol, 2-[3-klórfenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-oxazol,
 3-(2-piridil)-5-(2,5,6-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piri-
 dil)-5-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-nitrofe-
 nil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-brómfenil)-1,2,4-oxadia-
 zol és gyógyászati lag elfogadható sóik.

A jelen találmány szerint a vegyületek egy másik elő-
 nyös csoportját alkotják a következő vegyületek: 2-(3,5-
 -diklórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klórfenil)-4-(2-piri-

dil)-1,3-oxazol, 2-(3-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-klórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-metilfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(1-naftil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-trifluormetoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,3-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,5-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3,5-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3,5-dimetoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,3-diklórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klór-5-cianofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-fluor-5-cianofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klór-5-fluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-klórpírid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-ciano-5-fluorfenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(3-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3,5-dimetoxifenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-metoxipirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(2-kinolinil)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(3-klór-5-trifluormetilpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(5-klór-2-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-klór-5-metiltiofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-bróm-5-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,5,6-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-[3-klórfenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-oxazol és 2-(2,5,6-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-nitrofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-brómfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol és gyógyászatilag elfogadható sóik.

A találmány tárgyát képezik az olyan gyógyászati készítmények, amelyek egy fenti (I) vagy (II) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hígítószerrel és ada-

lékanyagot tartalmaznak.

A találmány tárgyát képezi a fenti vegyületek előállítására szolgáló eljárás is. Közelebbről, a jelen találmány szerinti vegyületek előállíthatók

az Ar^1 és Ar^2 csoportokat tartalmazó két elővegyületnek egy G csoporttal való összekapcsolásával. Ha a linker egy 1,2,4-oxadiazol-csoportot tartalmaz, a heterociklust kialakíthatjuk jól ismert módszerekkel, például egy amidoxim és egy savklorid reagáltatásával vagy egy amidoxim és egy acilimidazol reagáltatásával. Az ilyen átalakításokat mutatjuk be a 3 – 6. példákban.

Az amidoximokat jól ismert módszerekkel állíthatjuk elő, egy Ar^1 csoporttal helyettesített nitril és hidroxilamin reakciójával. Az ilyen átalakítást az 1. példában mutatjuk be.

A legtöbb esetben az Ar^2 csoportot tartalmazó karbonil-klorid prekursorok készen kaphatók vagy a szerves kémiában ismert módszerekkel előállíthatók. A karbonsavak például tionilkloriddal vagy oxalil-kloriddal való reagáltatással alakíthatók a megfelelő savkloridokká.

Ha a linker 1,3-oxazol-csoportot tartalmaz, a vegyületeket a Kelly és munkatársai által leírt eljáráshoz hasonló eljárással állíthatjuk elő [J. Org. Chem. 61, 4623-4633 (1996)]. A 3,5-diszubsztituált-1,3-oxazolokat egy halogénketon és egy savamid reagáltatásával állítottuk elő, a reakcióelegyet toluolban visszafolyatási hőmérsékleten forraltuk 3 napon át. A kapott elegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, az oldószert eltávolítottuk és a maradékot tisztítottuk.

A találmány tárgya továbbá eljárás egy I csoportba tartozó mGlu receptor, különösen az mGluR5 receptor aktivitásának gátlására, amelynek során a fenti mGlu receptort tartalmazó sejtet egy fentiekben meghatározott, jelen találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségével kezeljük.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás egy I csoportba tartozó mGlu receptor túlzott aktivitása által okozott idegsejt károsodás gátlására, amelynek során az idegsejtet egy fenti találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségével kezeljük.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás a glutamát által kiváltott idegsejt károsodással összefüggő betegség vagy rendellenesség kezelésére, és eljárás egy I csoportba tartozó mGlu receptor aktivitásával összefüggő betegség vagy rendellenesség kezelésére és gyógyászati beavatkozás egy I csoportba tartozó mGlu receptor antagonistával, amelynek során a fenti betegségben vagy rendellenességben szenvedő beteget egy fenti gyógyászati készítmény hatásos mennyiségével kezeljük, ahol a betegség a következő csoportba tartozik: Parkinson kór, Alzheimer kór, Huntington Chorea, fájdalom, migrénes fejfájás, epilepszia, traumás fejsérülés, oxigénhiányos vagy iszkémiás károsodások, pszichiátriai rendellenességek, például szkizofrénia, depresszió, szorongás, diabéteszes retinopátiák, glaukóma, fülzúgás, diabéteszes neuropátiák, kemoterápia által kiváltott neuropátiák, herpesz utáni neuralgiák és trigeminális neuralgia.

A jelen találmány további tárgya, jellemzői és előnyei a leírás további részéből válnak megismerhetővé, ahol a talál-

mányt részletesen ismertetjük. A részletes leírás és a példák a találmány előnyös megvalósítási módjait mutatják be, de ezeket csak a találmány közelebbi bemutatásának céljából közöljük, mivel számos változtatás és módosítás lehetséges a jelen találmány szellemében és terjedelmén belül, amelyek a szakember számára nyilvánvalóak a részletes leírás alapján.

Az 1. ábrán a jelen találmány szerinti vegyületeket mutatjuk be.

A jelen találmány olyan vegyületeket szolgáltat, amelyek hatásos és szelektív mGluR5 receptor antagonisták. A találmány szerinti vegyületeket az (I) általános képlettel jellemezhetjük, ahol Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített heterociklusos csoport és Ar^2 jelentése adott esetben helyettesített karbociklusos csoport. A G csoport kovalensen kötődik az Ar^1 és Ar^2 csoportokhoz és lehetővé teszi az Ar^1 és Ar^2 csoportok helyes térbeli beállítódását, de emellett saját maga is kölcsönhatásba lép a proteinnel, és részt vesz a receptorhoz való kötődésben.

Az Ar^1 és Ar^2 csoportok szerkezete

Az Ar^1 csoport általánosan meghatározva heterociklusos csoport, az Ar^2 csoport pedig karbociklusos csoport. Az Ar^1 és Ar^2 csoportok lehetnek monociklusos vagy kondenzált biciklusos csoportok. Ar^2 jelentése előnyösen aril- vagy aralkil-csoport. Az Ar^1 jelentése előnyösen heterociklusos, heteroaril- vagy heteroarilalkil-csoport. Az Ar^1 csoportot tartalmazó gyűrűrendszer legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazhat, amelyeket a N, S és O alkotta csoportból választunk,

egymástól függetlenül. Ha Ar^1 jelentése heterociklusos gyűrűrendszer, akkor előnyösen 2 heteroatomot tartalmaz. Előnyösen legalább egy heteroatom nitrogénatom. A heterociklusos vagy kondenzált heterociklusos csoport előnyösen kinolil-, kinazolil-, kinoxalil-, 2-pirimidil-, 4-pirimidil-, 5-pirimidil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil- vagy pirazil-csoport.

A monociklusos Ar^1 csoportok lehetnek például a következők: tiazolil-, furil-, piranil-, 2H-pirrolil-, tienil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil- és piridazinil-csoport. A monociklusos Ar^2 csoportok közé tartozik például a fenil- és a benzilcsoport. A kondenzált Ar^2 csoportok közé tartozik például a naftil-, fluorenil-, antrenil-, indenil-, fenantrenil- és a benzonafetnilcsoport. A kondenzált biciklusos Ar^1 csoportok közé tartozik például a benztiazolil-, benzimidazolil-, 3H-indolil-, indolil-, indazolil-, purinil-, kinolizinil-, izokinolil-, indolizinil-, izoindolil-, benztienil-, benzofuranil-, izobenzofuranil- és a kromenilcsoport. Az Ar csoport előnyösen 2-piridil-csoport. Az Ar^2 csoport előnyösen helyettesített fenilcsoport.

Az Ar^1 és az Ar^2 csoportok adott esetben egymástól függetlenül egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítőt hordozhatnak: halogénatom, 1 – 3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1 – 3 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport, -OH, -OCF₃, -COOR, -COR, -SOR, -SO₂NRR', -NRR', -CN, -CF₃, -CO-NRR' csoport és -A-(CH₂)_n-NRR' általános képletű csoport, ahol A jelentése C, O, N, SO, SO₂ és R és R' jelentése egymástól függetlenül 1 – 3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, hidrogénatom, cikloalkilcsoport, heterociklo-

alkilcsoport vagy arilcsoport, és n értéke 1, 2, 3 vagy 4.

A G csoport szerkezete

A G csoport általában 1 – 14 szénatomot tartalmaz, a G csoportot alkotó atomokat a következő atomok közül egymástól függetlenül választjuk: C, H, N, O vagy S.

A G csoport lehet nem ciklusos csoport. Ilyen csoportokra példaként említhetjük az $-NH-$ (amin), S (tioéter), $-O-$ (éter), $-CO-$ (keton), $-CONH-$ (amid), $-CONHCH_2-$, $-CH_2CONH-$, $CNHNH-$ (amidin), $-CNHCH_2-$, $-C=NO-CH_2-$ (metoxim), $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-NHCH_2CO-$, $-NHCH_2CHOH-$, $-NHCNHNH-$ (guanidin) és a $-NHCONH-$ (karbamid) csoportot.

A G csoportban az atomok egy ötagú gyűrűt is képezhetnek. Ezekre példaként említhetjük a ciklopentán, ciklopentadién, furán, tiofurán, pirrolidin, pirrol, 2-imidazolin, 3-imidazolin, 4-imidazolin, imidazol, pirazolin, pirazolidin, imidazolidin, oxazol, 2-oxazol, tiazol, izoxazol, izotiazol, 1H-1,2,4-triazol, 1H-1,2,3-triazol, 1,2,4-oxatiazol, 1,3,4-oxatiazol, 1,4,2-dioxazol, 1,4,2-oxatiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol és az 1H-tetrazol gyűrűt. A legelőnyösebb az 1,2,4-oxadiazol gyűrű.

A G csoportban lévő atomok egy hattagú gyűrűt is alkothatnak. Ilyen csoport lehet például a ciklohexán-, piperidin-, tetrahidropiridin-, 1,4-dihidropiridin-, piridin-, benzol-, tetrahidropirán-, 3,4-dihidro-2H-pirán-, 2H-pirán-, 4H-pirán-, tetrahidrotiopirán-, 3,4-dihidro-2H-tiopirán-, 2H-tiin-,

4H-tiopirán-, morfolin-, tiomorfolin-, piperazin-, piridazin-, pirimidin-, pirazin-, 1,2,4-triazin-, 1,2,3-triazin-, 1,3,5-triazin- és 1,2,4,5-tetrazin-csoport.

A G csoportot alkotó atomok olyan öt- vagy hattagú gyűrűt is képezhetnek, amelyben van egy karbonilcsoport. Ilyen csoport lehet például a 2-azetidinon-, 1,2-diazetidin-3-on-, ciklopentanon-, 2-ciklopentenon-, 2-pirrolidinon-, 3-pirrolin-2-on-, szukcinimid-, maleimid-, 3-pirazolidinon-, 2-imidazolidon-, 4-imidazolin-2-on-, 2H-imidazol-2-on-, 4-imidazolinon-, 3-pirazolin-5-on-, hidantoin-, 1H-imidazol-2,5-dion-, 2-oxazolin-4-on-, 2-oxazolidinon-, 3-oxazolin-5-on-, 3(2H)-izoxazonon-, 2,4-oxazolidindion-, 1,2,4-triazolin-3,5-dion-, 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on-, 2H-piran-2-on-, 2(1H)-piridon-, 2(1H)-pirazinon-, 4(3H)-pirimidon-, 3,4-dihidropirimidin-4-on-, glutárimid-, 4,6-(1H,5H)-pirimidindion-, 1,3,5-triazin-2(1H)-on és cianursav-csoport.

A G csoport jelentése előnyösen egy öttagú gyűrűs rendszer. G jelentése még előnyösebben oxazol vagy 1,2,4-oxadiazol gyűrű. A G csoport az Ar^1 és Ar^2 csoportok miatt kétféle térállású lehet, mindkét lehetséges izomer beletartozik a G csoportok körébe. A találmány szerint előnyös például a 4-(Ar^1)-2-(Ar^2)-oxazol és a 3-(Ar^1)-5-(Ar^2)-1,2,4-oxadiazol.

A találmány szerinti vegyületek egy megvalósítási módját jelentik a (II) általános képletű vegyületek, ahol X, Y és Z jelentése egymástól függetlenül N, O, S, C vagy CO, ahol X, Y és Z közül legalább az egyik jelentése heteroatom; Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül heterociklusos

vagy kondenzált heterociklusos csoport, amely 1 – 4, a N, O és S atomok közül választott heteroatomot tartalmaz vagy a következő csoportok közül választott aromás csoport: fenil-, benzil-, 1-naftil-, 2-naftil-, fluorenil-, antrenil-, indenil-, fenantrenil- és benzonaftil-, és az fenti Ar¹ és Ar² csoportok adott esetben helyettesítve lehetnek egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy –OR, –SR, –SOR, –SO₂R, –SO₂NRR', –OCOR, –OCONRR', –NRCOR', –NRCO₂R', –CN, –NO₂, –CO₂R, –CONRR', –C(O)R, –CH(OR)R', –CH₂(OR), –R és –A-(CH₂)_n–NRR' általános képletű csoport, ahol R és R' jelentése hidrogénatom, trifluormetil-, 1 – 10 szénatomot tartalmazó alkil-, cikloalkil-, alkil-aril-, alkil-heteroaril-, heterocikloalkil-, vagy arilcsoport ahol R és R' gyűrűt képezhet és A jelentése –CH₂–, –O–, –NH–, –S–, –SO–, –SO₂– és n értéke 1, 2, 3 vagy 4.

A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerint a vegyületet a következő csoportból választjuk: 3-(2-piridil)-5-(3,5-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3-klórfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(2-klórfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(1-naftil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetoxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(2,3-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(2,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(2,3-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazol-,

3-(2-piridil)-5-(3-klór-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3-fluor-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3-klór-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(5-klórpírid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3-ciano-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(3-fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(5-metoxipirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-kinolinil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(3-klór-5-trifluormetilpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(5-klór-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(2-klór-5-metiltiofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(2-bróm-5-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(2,5,6-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 2-[3-klórfenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-oxazol, 3-(2-piridil)-5-(2,5,6-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-, 3-(2-piridil)-5-(3-brómfenil)-1,2,4-oxadiazol-csoport és gyógyászati lag elfogadható sóik.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti vegyületet a következő vegyületek által alkotott csoportból választjuk: 2-(3,5-dikórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-klórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-metilfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(1-naftil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-trifluormetoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,3-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,5-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3,5-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-cia-

nofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3,5-dimetoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,3-diklórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klór-5-cianofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-fluor-5-cianofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klór-5-fluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-klórpírid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-ciano-5-fluorfenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(3-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3,5-dimetoxifenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-metoxipirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(2-kinolinil)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(3-klór-5-trifluormetilpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(5-klór-2-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-klór-5-metiltiofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-bróm-5-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,5,6-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-[3-klórfenil]-4-[piridin-il]-1,3-oxazol, 2-(2,5,6-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-nitrofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-brómfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol és gyógyászati lag elfogadható sóik.

Az I csoportba tartozó mGluR antagonisták előállítása

A jelen találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló kiindulási vegyületek közül sok vegyület kereskedelmi forgalomban kapható, számos vegyületet az Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) forgalmaz. A találmány szerinti vegyületek könnyen előállíthatók kereskedelembe kapható kiindulási vegyületekből, a technika állásából ismert eljárásokkal. A szakember számára egyértelmű, hogy az I csoportba tartozó találmány szerinti mGluR antagonisták jól ismert eljárás-

rásokkal állíthatók elő, a szerves kémiában széles körben alkalmazott eljárásokkal. Az alkalmazható reakciók le vannak írva a szerves kémiai kézikönyvekben. Lásd például March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 2. kiadás, McGraw Hill (1977).

Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek előállíthatók egy megfelelő Ar^1 és Ar^2 csoport G csoporttal való összekapcsolásával. Ha a G linker csoport 1,2,4-oxadiazol csoportot tartalmaz, ez a heterociklus jól ismert eljárásokkal állítható elő, például egy amidoxim és egy savklorid reagáltatásával, vagy egy amidoxim és egy acilimidazol reagáltatásával. Ilyen átalakítást mutatunk be a 3 – 6 példákban.

Amidoximokat jól ismert eljárásokkal állíthatunk elő, egy Ar^1 helyettesített nitril és egy hidroxilamin reakciójával. Ilyen átalakítást mutatunk be az 1. példában.

A legtöbb esetben az Ar^2 savklorid kiindulási vegyület könnyen hozzáférhető vagy a szerves kémiai szokásos módszereivel előállítható. Egy karbonsavat egy megfelelő savkloriddá alakíthatunk például tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal.

Ha a linker egy 1,3-oxazol-csoportot tartalmaz, a vegyületeket a Kelly és munkatársai, J. Org. Chem. 61, 4623-4633 (1996) irodalmi helyen ismertetett eljáráshoz hasonlóan állíthatjuk elő. A 3,5-diszubsztituált 1,3-oxazolokat egy halogénketon és egy karboxamid toluolban történő reagáltatásával állíthatjuk elő, visszafolyatási hőmérsékleten forralva 3 napon át.

Az I csoportba tartozó mGlu receptor antagonistá ve-
gyületek gyógyászati hatásának vizsgálata

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati tulajdonsá-
gait a gyógyászati hatás kimutatására szolgáló szokásos kí-
sérletsorozatokban vizsgálhatjuk. A glutamát receptorokra
való hatást kimutató vizsgálatok jól ismertek a technika állá-
sából, lásd például Aramori és munkatársai, Neuron 8:757
(1992); Tanabe és munkatársai, Neuron 8:169 (1992); Miller
és munkatársai, J. Neuroscience 15:6103 (1995); Balazs és
munkatársai, J. Neurochemistry 69:151 (1997). A fenti közle-
ményekben leírt módszereket a jelen leírásba referenciaként
beépítjük.

A jelen találmány szerinti vegyületeket egy olyan kísér-
letsorozatban vizsgálhatjuk, amellyel mérhető a sejten belüli
kálcium [Ca^{2+}] mobilizációja a vegyületek megkötésére képes
mGluR5 receptorokat termelő sejtekben. Egy jól ismert sejt-
vonalat írnak le Miller és munkatársai a J. Neuroscience 15:
6103 (1995) közleményben, amelynek a tartalmát referencia-
ként beépítjük a jelen leírásba. Kimutattuk, hogy ha a patkány
asztrocitákat szaporodási faktorok, például fibroblaszt szapo-
rodási faktorok, EFG hatásának tesszük ki vagy transzfor-
máljuk az ∞ szaporodási faktort, akkor lényegesen nagyobb
lesz az endogén mGluR5 receptor protein termelése és funk-
cionális aktivitása [Miller és munkatársai, J. Neuroscience,
15(9):6103-6109, (1995)].

Röviden összefoglalva a kísérletet, primer asztrocita te-
nyészeteket állítottunk elő 3 – 5 napos Sprague-Dawley pat-
kányokból, Miller és munkatársai eljárásának egy módosított

változatát alkalmazva, és ezt poli-L-lizinnel bevont tányérokban, magzati borjú szérumot tartalmazó Dulbecco féle módosított Eagle tenyésztőközegben (DMEM) tenyésztettük. A fotometriás méréshez a tenyészetet szaporodási faktort tartalmazó tányérokban 3 – 5 napon át inkubáltuk, majd leszűrettük és a fentiekben leírt módon előkészítettük a $[Ca^{2+}]$ mobilizáció mérésére (Nemeth és munkatársai, 1998).

A fluoreszcenciás lemezkép kiértékeléshez (fluorescent imaging plate reader, FLIPR), a sejteket poli-D-lizinnel bevont, átlátszó fenekű, fekete oldalú 96-üreges lemezekre oltottuk, és a 3 napos szaporodási faktor inkubáció után előkészítettük a $[Ca^{2+}]$ mobilizáció mérésre.

Az FLIPR méréseket 0,800 W teljesítményű lézer berendezéssel, 0,4 másodperces CCD kameralencse nyílással végeztük. Mindegyik FLIPR mérés előtt 180 μ l puffert mértünk be a lemez mindegyik üregébe. A vegyület hozzáadása után a fluoreszcens jelet 50-szer leolvastuk, 1 másodperces időközönként, majd három mérést végeztünk 5 másodperces időközönként. A minta mérési ideje alatt kapott maximális jelet tekintettük mérési adatnak.

Az EC_{50} és az IC_{50} értékek meghatározását a 8 pontból álló koncentráció-jel görbe (concentration response curve, CRC) alapján végeztük, két párhuzamos mérésből. Az agonistáknál kaptuk a lemezen mért maximális jelet. Az antagonistáknak az agonista hatást blokkoló hatását az agonista hatás átlagához normalizáltuk, ugyanazon a lemezen végzett 14 kontroll mintában. A találmány szerinti vegyületekkel végzett kísérleteket részletesen ismertetjük a 10.

példában.

Az mGluR receptor antagonistákat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása és alkalmazásuk neurológiai megbetegedések kezelésében

A jelen találmány szerinti vegyületek neurológiai megbetegedések és rendellenességek kezelésében alkalmazhatók. A vegyületek elsősorban ember kezelésére alkalmazhatók, de a hasonló vagy azonos megbetegedések kezelésére az állatgyógyászatban is alkalmazhatók.

A gyógyászati és/vagy diagnosztikai alkalmazásokhoz a találmány szerinti vegyületeket sokféle alkalmazáshoz megfelelő módon lehet kiszerezni, többek között szisztémás, topikális vagy helyi alkalmazáshoz megfelelő készítményeként. Ilyen eljárásokat és készítményeket a Remington's Pharmaceutical Sciences (18. kiadás) Mack Publishing Co. (1990) ismertet.

A jelen találmány szerinti vegyületek széles dózistartományban hatásosak. 60 – 70 kg-os felnőtt emberek kezelésében a körülbelül 0,01 és 1000 mg közötti, előnyösen körülbelül 0,5 és 100 mg közötti dózis alkalmazható. Még előnyösebb a körülbelül 2 és 70 mg közötti dózis 60 – 70 kg-os felnőtteknél (napi dózis). A pontos dózis függ a kezelés módjától, az alkalmazott készítmény formájától, a kezelendő élőlénytől, a kezelendő élőlény testtömegétől és a kezelőorvos által előnyben részesített kezeléstől és a kezelőorvos véleményétől.

A gyógyászatilag elfogadható sók a szakember által jól ismertek, ezek közül példaként, a korlátozás szándéka nélkül a következőket említhetjük meg: acetát-, benzolszulfonát,

bezilát, benzoát, hidrogénkarbonát, hidrogéntartarát, bromid, kalcium edetát, kamszilát, karbonát, citrát, edetát, edizilát, esztolát, ezilát, fumarát, glükeptát, glükonát, glutamát, glikollilarzanilát, hexilrezorcinát, hidrabamin, hidrogénbromid, hidrogénklorid, hidroxinaftoát, jodid, izetionát, laktát, laktobionát, malát, maleát, mandelát, mezilát, mukát, napszilát, nitrát, pamoát (embonát), pantotenát, foszfát/difoszfát, poligalakturonát, szalicilát, sztearát, szubacetát, szukcinát, szulfát, tannát, tartarát és teoklát. Gyógyászati lag elfogadható további sókat ismertet például a Remington's Pharmaceutical Sciences (18. kiadás) (ld. fent).

Az előnyös, gyógyászati lag elfogadható sók közé tartozik például az acetát, benzoát, bromid, karbonát, citrát, glükonát, hidrogénbromid, hidrogénklorid, maleát, mezilát, napszilát, pamoát (embonát), foszfát, szalicilát, szukcinát, szulfát és a tartarát.

A kezelendő állapottól függően a szereket folyékony vagy szilárd dózisegységekként formulálhatjuk, amelyek szisztémásan vagy helyileg alkalmazhatók. A szereket kiserelhetők időzített vagy késleltetett hatóanyagleadású formákban is, amint az a szakember által ismert. A kiserelési és adagolási eljárásokat ismertet például a Remington's Pharmaceutical Sciences (18. kiadás) (lásd fent). Az alkalmazható eljárások közé tartozik a szájon át történő, a nyelv alatti, a bukkális, a rektális, a transzdermális, a vaginális, a nyálkahártyán át történő, a nazális és az intesztinális kezelés; a parenterális kezelés, ide értve többek között az intramuszkuláris, szubkután, intramedulláris injekciókat valamint

az intratekális, a közvetlen intraventrikuláris, az intravénás, az intraperitoneális, az intranazális és az intraokuláris injekciókat.

A találmány szerinti szerek injekciókként vizes oldatokkal formulálhatók, előnyösen fiziológiailag kompatibilis pufferrel, például Hank oldattal, Ringer oldattal vagy fiziológiás sóoldattal. A nyálkahártyán át ható készítmények formulálásához a permeáció gátjának átlépését elősegítő penetránsok alkalmazhatók. A penetránsok a technika állásából ismertek.

A jelen találmány szerinti vegyületek szisztémás dózisegységekké való formulálására szolgáló gyógyászatilag elfogadható hordozók alkalmazása a találmány tárgyához tartozik. A hordozó és az előállítási eljárás megfelelő megválasztásával a jelen találmány szerinti készítmények, különösen az oldatok parenterálisan, például intravénásan is alkalmazhatók. A vegyületek egyszerűen kisserelhetők a technika állásából jól ismert hordozókkal szájon át alkalmazható dózisegységekké. A hordozók lehetővé teszik a találmány szerinti vegyületek kisserelését tablettákká, pirulákká, kapszulákká, folyékony kisserelési formákká, gélekké, szirupokká, szuszpenziókká, sűrű szuszpenziókká, amelyeket a kezelendő beteg szájon át vehet be.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények a hatásos alkotórészt olyan mennyiségben tartalmazzák, amellyel a találmány célja elérhető. A szakember képes a hatásos mennyiség meghatározására, különösen az itt megadott feltárás fényében.

A gyógyászati készítmények a hatásos alkotórész mel-

lett tartalmazhatnak gyógyászatilag elfogadható hordozókat, például kiszerezési anyagokat, és adalékokat, amelyek megkönnyítik a hatásos vegyület gyógyászatban alkalmazható készítménnyé történő feldolgozását. A szájon át történő alkalmazható készítmények lehetnek tabletták, drazsék, kapszulák vagy oldatok.

A szájon át alkalmazható szilárd készítmények a hatásos vegyület és szilárd kiszerező anyag összekeverésével és adott esetben a kapott keverék őrlésével állíthatók elő, a granulátum és kívánt esetben adalékanyagok tablettákká vagy drazsékká való feldolgozásával. Megfelelő kiszerező anyagok például a töltőanyagok, például cukrok, így a laktóz, szukróz, mannit vagy szorbit; a cellulóz készítmények, például a kukorica keményítő, búza keményítő, rizs keményítő, burgonya keményítő, zselatin, tragakant gumi, metilcellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz, nátrium karboximetilcellulóz (CMC) és/vagy polivinilpirrolidon (PVP: povidon). Kívánt esetben szétesést elősegítő anyagok is alkalmazhatók, például a keresztkötéses polivinilpirrolidon, agar, alginsav vagy ezek sója, például a nátrium alginát.

A drazsékhoz megfelelő bevonatok is alkalmazhatók. Erre a célra alkalmazhatunk koncentrált cukros oldatokat, amelyek adott esetben gumi arábikumot, talkumot, polivinilpirrolidont, karbopol gélt, polietilén-glikolt (PEG) és/vagy titándioxidot, lakk oldatokat és megfelelő szerves oldószereket vagy oldószer elegyeket tartalmazhatnak. A tabletták és drazsék bevonóanyagába színezőanyagokat vagy pigmenteket is tehetünk, a hatásos vegyületet tartalmazó különböző dózis-

egységek azonosítására, illetve jellemzésére.

A szájon át alkalmazható gyógyászati készítmények lehetnek nyomásálló zselatin kapszulák, lágy zselatin kapszulák, zárt zselatin kapszulák és plaszticitás növelők, például a glicerín vagy a szorbit. A nyomásálló kapszulák a hatóanyag mellett tartalmazhatnak töltőanyagot, például laktózt, kötőanyagot, például keményítőt és/vagy kenőanyagot, például talkumot vagy magnézium-sztearátot és adott esetben stabilizátort. A lágy kapszulákban a hatóanyag vegyület megfelelő folyadékban, például olajban, folyékony paraffinban vagy folyékony polietilén-glikolban (PEG) oldva vagy szuszpendálva lehet jelen. Ezek mellett stabilizátor is alkalmazható.

A jelen találmányt a fentiekben általánosan ismertettük, a következő példák alapján a találmány jobban érthetővé válik. A példákat a találmány szemléltetésének céljából közöltük, nem korlátozás céljából.

PÉLDÁK

Általános kísérleti eljárások

A kapilláris gázkromatográfia és tömeg spektrum adatokat Hewlett-Packard (HP) 5890 II sorozatszámú gázkromatográfal végzett vizsgálattal nyertük, amihez HP 5971 sorozatszámú tömeg spektrum detektort csatlakoztattunk [Ultra-2 Ultra Performance Capillary Column (5 % PhMe szilikonnal keresztkötések kialakítva); oszlop hossz 25 m, kolonna belső átmérő 0,20 mm, hélium áramlási sebesség 60 ml/perc, injektor hőmérséklet 250 °C, hőmérséklet program 20 °C / perc sebességről 125 - 135 °C / 10 percre emelve

majd 325 °C / 6 perc konstans sebességen tartva]. A vékonyréteg kromatográfiát Analtech Uniplate 250 µm szilikagél HF vékonyrétegkromatográfiás lemezeken végeztük. A vékonyrétegkromatográfiás lemezen lévő vegyületeket ultraibolya sugárzással hívtuk elő, szükség esetén ninhidrinnel és Dragendorff spray reagenssel (Sigma Chemical Co.) együtt. A reagáltatásokhoz általában Aldrich Chemical Co. vagy Sigma Chemical Co. (Saint Louis, MO) Fluka Chemical Co. (Milwaukee, WI), Fischer Scientific (Pittsburgh, PA), TCI America (Portland, OR) vagy Lancaster Synthesis (Windham, NH) gyártmányú reagenseket használtunk.

1. példa: Amidoxim intermedierek előállítása

Pirid-2-il-amidoxim [(1) képletű vegyület]

Shine és munkatársai, J. Heterocyclic Chem. (1989) 26:125-128 eljárása szerint 7,65 g (110 mmol) hidroxilamin-hidroklorid 100 ml etanosos oldatához 110 mmol nátrium hidroxidot adtunk, 11 ml 10 mólos oldatban. A gyorsan kivált csapadékot és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük 30 percen át. A szervesetlen csapadékot leszűrtük és 100 ml etanollal öblítettük. A szűrletet és az etanosos mosóoldatot egyesítettük és 10,4 g (100 mmol) 2-cianopiridinnel reagáltattuk. A reakcióelegyet visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 20 órán át. Az illó alkotórészeket vákuumban eltávolítottuk. 13,3 g (97%) pirid-2-il-amidoximot kaptunk.

3-Metoxibenzamidoxim [(2) képletű vegyület]

Az amidoximok általános előállítási eljárása szerint

7,65 g (110 mmol) hidroxilamin-hidrokloridot, 11 ml 10 mólos oldatban lévő 110 mmol nátriumhidroxidot és 12,2 ml (100 mmol) 3-metoxi-benzilnitrilt reagáltattunk. 9,9 g (60 %) 3-metoxibenzamidoximot kaptunk.

5-Klórpirid-2-ilamidoxim [(3) képletű vegyület]

1,48 g (10 mmol) 2,5-diklórpiridin, 705 mg (6 mmol) cink cianid, 29 mg (0,45 mmol) cink por és 0,18 g (0,22 mmol) [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpalládium(II)/diklórmétán 1:1 komplex elegyét 10 ml N,N-dimetilformamidban 5 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraltuk. Lehűtés után a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítottuk, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal extraháltuk. Szilikagélen végzett kromatográfia után 735 mg (53%) 2-ciano-5-klórpiridint kaptunk.

Az amidoximok általános előállítási eljárása szerint, 735 mg (5,3 mmol) 2-ciano-5-klórpiridint, 1,2 ml 5 mólos, 7 ml etanollal készült hidroxilamin-hidroklorid oldatot, amely 6 mmól hidroxilamin-hidrokloridot tartalmazott, és 0,61 ml 10 mólos oldatban lévő 6,1 mmol nátriumhidroxidot 24 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraltunk. A szokásos feldolgozás után 707 mg (77%) 5-klórpirid-2-ilamidoximot kaptunk.

5-Fluorpirid-2-ilamidoxim [(4) képletű vegyület]

1 g (7,22 mmol) 2-ciano-5-klórpiridin és 1,26 g (21,68 mmol) kálium fluorid 25 ml 1-metil-2-pirrolidinonos oldatát visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 18 órán át. Lehűtés után a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítottuk és vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal extraháltuk. A szerves ol-

dószert vákuumban eltávolítottuk. A maradék szilikagélen végzett kromatográfiája után 425 mg (48%) 2-ciano-5-fluor-piridint kaptunk.

Az amidoximok általános előállítási eljárása szerint 425 mg (3,48 mmol) 2-ciano-5-fluorpiridint és 0,79 ml-t (3,95 mmol-t) hidroxilamin-hidroklorid 5 mólos, 5 ml etanollal készült oldatából és 0,398 ml-t (3,98 mmol-t) nátriumhidroxid 10 mólos oldatából 24 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraltunk. A szokásos módon végzett feldolgozás után 330 mg (61%) 5-fluor-pirid-2-ilamidoximot kaptunk.

5-Metoxipirid-2-ilamidoxim [(5) képletű vegyület]

Nátrium-metoxid 25 tömeg%-os metanolos oldatából 1,83 ml-be, ami 7,95 mmol nátrium-metoxidot tartalmazott, bemértünk 0,65 mg (5,3 mmol) 2-ciano-5-fluorpiridint, és az oldatot 0 °C-on kevertük 1,5 órán át, majd szobahőmérsékleten további 2 órán át. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítottuk, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk. 304 mg (43%) 2-ciano-5-metoxi-piridint kaptunk.

Az amidoximok általános előállítási eljárását alkalmazva, 4 ml etanolban feloldottunk 270 mg (2,01 mmol) 2-ciano-5-metoxipiridint, hozzáadtunk 0,457 ml 5 mólos, 4 ml etanollal készült hidroxilamin-hidroklorid oldatot, ami 2,28 mmol hidroxilamin-hidrokloridot tartalmazott és hozzáadtunk 2,30 mmol nátriumhidroxidot 0,230 ml 10 mólos oldatban. Az oldatot 24 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraltuk. A szokásos feldolgozás után 79 mg (24 %) 5-metoxipirid-2-

ilamidoximot kaptunk.

3-Fluorpirid-2-ilamidoxim [(6) képletű vegyület]

10 ml N,N-dimetilformamidba bemértünk 1,48 g (10 mmol) 2,3-diklórpíridin, 705 mg (6 mmol) cink cianid, 29 mg (0,45 mmol) cink por és 0,18 g-ot (0,22 mmol) [1,1'-bisz-(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpalládium(II) diklórmétánnal alkotott 1:1 arányú komplexéből, és az elegyet 5 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraltuk. A reakcióelegyet lehűtés után etil-acetáttal hígítottuk, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal extraháltuk. Az oldószerek eltávolítása és szilikagélen végzett kromatográfia után 1,05 g (76%) 2-ciano-3-klórpíridint kaptunk.

1 g (7,22 mmol) 2-ciano-3-klórpíridin 25 ml 1-metil-2-pirrolidinonos oldatához 1,26 mg (21,68 mmol) kálium-fluoridot adtunk, és az oldatot visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 18 órán át. A reakcióelegyet lehűtés után etil-acetáttal hígítottuk, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal extraháltuk. Szilikagélen végzett kromatográfia után 42 mg (50%) 2-ciano-3-fluoropíridint kaptunk.

Az amidoximok általános előállítási eljárását alkalmazva, 5 ml etanolba bemértünk 442 mg (3,62 mmol) 2-ciano-3-fluoropíridint és 0,82 ml 5 mólos hidroxilamin-hidroklorid oldatot, ami 4,1 mmol hidroxilamint tartalmazott, és hozzáadtunk 4,15 mmol nátrium hidroxidot 0,415 ml 10 mólos oldatban, majd az oldatot visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 24 órán át. A szokásos feldolgozás után 368 mg (66%) 3-fluorpirid-2-ilamidoximot kaptunk.

Kinol-2-ilamidoxim [(7) képletű vegyület]

Az amidoximok általános előállítási eljárását alkalmazva, 10 ml etanolba bemértünk 1,02 g (6,6 mmol) 2-kinolinkarbonitrilt, 1,44 ml 5 mólos hidroxilamin-hidroklorid oldatot, ami 7,2 mmol hidroxilamin-hidrokloridot tartalmazott és hozzáadtunk 0,72 ml 10 mólos nátriumhidroxid oldatot, ami 7,2 mmol nátrium hidroxidot tartalmazott. A kapott oldatot visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 18 órán át. A szokásos feldolgozás után 990 mg (80%) kinol-2-ilamidoximot kaptunk.

2. példa: Karbonsav intermedierek előállítása3-Klór-5-cianobenzoésav [(8) képletű vegyület]

70 ml N,N-dimetilformamidba bemértünk 14,66 g (71,5 mmol) 3,5-diklórbenzoátot, 5,04 g (42,9 mmol) cink cianidot, 0,21 g (3,21 mmol) cink port és 1,3 g-ot (1,57 mmol-t) [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II) diklórmétánnal alkotott 1:1 arányú komplexéből. Az elegyet visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 5 órán át. A reakcióelegyet lehűtés után etil-acetáttal hígítottuk, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal extraháltuk. Szilikagélen végzett kromatográfia után 2,34 g (17%) metil-2-klór-5-cianobenzoátot kaptunk.

Az intermediert észtert 50 ml metanolban 30 mmol nátriumhidroxiddal reagáltattuk, amit 7,5 ml 4 mólos oldatban adtunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk és a maradékot etil-acetátban oldottuk. A szerves oldatot 5 % sósavval,

majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk. Az oldószer eltávolítása után 1,8 g (83%) 3-klór-5-cianobenzoésavat kaptunk.

3-Klór-5-fluorbenzoésav [(9) képletű vegyület]

70 ml N,N-dimetilformamidba bemértünk 25,0 g (120 mmol) 1-bróm-3-klór-5-fluorbenzolt, 8,45 g (72 mmol) cink-cianidot, 235 mg (3,6 mmol) cink port és 1,5 g-ot (1,8 mmol-t) [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpalládium(II) diklórmetánnal alkotott 1:1 arányú komplexéből és az elegyet visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 1 órán át.

A reakcióelegyet lehűtés után etil-acetáttal hígítottuk, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal extraháltuk. Szilikagélen végzett kromatográfia után 15,9 g (85 %) 3-klór-5-fluorbenzonitrilt kaptunk.

A nitril intermedierekhez 100 ml vízben hozzáadtunk 1 mól nátriumhidroxid 11 ml 10 mólos oldatban, majd visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 2 órán át. Az oldatot lehűtöttük és koncentrált sósavval megsavanyítottuk. Diklórmetánnal extraháltuk, majd az oldószert eltávolítottuk. 15,14 g (85%) 3-klór-5-fluorbenzoésavat kaptunk.

3-Fluor-5-cianobenzoésav [(10) képletű vegyület]

13,74 g (78,7 mmol) 3-klór-5-fluorbenzoésavhoz hozzáadtunk 50 ml tionil-kloridot és visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 2 órán át. A tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk és a maradékot 100 ml száraz metanolhoz adtuk. 13,6 g (92%) 3-klór-5-fluor-benzoésav-metilésztert kaptunk.

70 ml N,N-dimetilformamidba bemértünk 8,46 g (72,3 mmol) 3-klór-5-fluorbenzoesav-metilésztet, 235 mg (3,6 mmol) cink port és 1,5 g-ot (1,8 mmol-t) [1,1'-bisz(difenilfosz-fino)ferrocén]diklórpalládium(II) diklórmetánnal alkotott 1:1 arányú komplexéből és az elegyet visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 1 órán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és etil-acetáttal hígítottuk. A szerves oldatot vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal extraháltuk és vákuumban bekonzentráltuk. Nyers 3-klór-5-cianobenzoesav-metilésztet kaptunk.

A nyers 3-klór-5-cianobenzoesav-metilésztet bemértük 350 ml metanolba és hozzáadtunk 180 mmol nátrium hidroxidot 45 ml 4 mólus oldatban, majd szobahőmérsékleten 4 órán át reagáltattuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk és a maradékot etil-acetátban oldottuk. A szerves oldatot 5 %-os vizes sósav oldattal majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk. Szilikagélen végzett kromatográfia után 7,0 g (54 %) 3-fluor-5-cianobenzoesavat kaptunk.

3. példa: 3,5-helyettesített 1,2,4-oxadiazolok előállítása savkloridokból

Az eljárást a Shine és munkatársai, J. Heterocyclic Chem. 26:125-128 (1989) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint hajtottuk végre. A 3,5-helyettesített 1,2,4-oxadiazolokat úgy állítottuk elő, hogy amidoxim piridines oldatához savkloridot adtunk, ezután a reakcióelegyet vagy visszafolyási hőmérsékleten forraltuk vagy zárt lombikban melegítettük. Az oxadiazol származékot hideg vízzel való kicsapás-

sal és szűréssel vagy szerves oldószerrel való extrakcióval különítettük el. Az oxadiazolokat kromatográfiásan vagy átkristályosítással tisztítottuk, ha erre szükség volt.

3-(2-Piridil)-5-(3,5-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazol (NPS 64892) (404) [(B2) képletű vegyület]

2,1 g (10 mmol) 3,5-diklórbenzoil-klorid és 1,37 g (10 mmol) pirid-2-ilamidoxim 5 ml piridines elegyét zárt reakcióedényben 2 órán át 190 °C-on tartottuk. A reakcióelegyet ezután jeges vízhez adtuk, így kicsapódott az oxadiazol. A csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, vízzel mostuk majd etanolból átkristályosítottuk. 2,1 g (72%) 3-(2-piridil)-5-(3,5-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 162 – 166 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 291 (M⁺, 38), 293 (25), 261 (1), 173 (6), 145 (13), 120 (100), 90 (20), 78 (28), 51 (15).

3-(2-Piridil)-5-(3-klórfenil)-1,2,4-oxadiazol (NPS 64983) (405) [(B3) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok előállítására alkalmazott általános eljárás szerint 127 µl (1 mmol) 3-klórbenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot 1 ml piridinben visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 4 órán át. A szokásos feldolgozás után 156 mg (61 %) 3-(2-piridil)-5-(3-klórfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 136 – 140 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 257 (M⁺, 64), 259 (21), 227 (3), 120 (100), 111 (22), 90 (24), 78 (32), 75 (26), 51 (20).

3-(2-Piridil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol [(B1) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 151 μl (1 mmol) 3-anizolt és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot 1 ml piridinben visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 4 órán át. A szokásos feldolgozás után 200 mg (79%) 3-(2-piridil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 96 – 99 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 253 (M^+ , 100), 223 (3), 179 (3), 135 (74), 133 (90), 92 (27), 78 (29), 77 (32), 64 (23), 63 (23).

3-(2-Piridil)-5-(2-klórphenil)-1,2,4-oxadiazol [(B5) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 127 μl (1 mmol) 2-klórbenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot 1 ml piridinben visszafolyási hőmérsékleten forraltunk 4 órán át. A szokásos feldolgozás után 157 mg (61%) 3-(2-piridil)-5-(2-klórphenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 93 – 94 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 257 (M^+ , 76), 259 (26), 227 (4), 139 (11), 120 (100), 111 (21), 90 (27), 78 (35), 75 (29), 51 (21).

3-(2-Piridil)-5-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol [(B6) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 151 μl (1 mmol) 3-trifluormetil(benzoil)-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot 1 ml piridinben visszafolyási hőmérsékleten forraltunk 16 órán át. A szokásos fel-

dolgozás után 233 mg (80%) 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 116 – 118 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 291 (M^+ , 81), 272 (7), 173 (6), 145 (25), 120 (100), 90 (20), 78 (23), 51 (11).

3-(2-Piridil)-5-(3-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B7) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 122 μ l (1 mmol) 3-fluorbenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot 1 ml piridinben visszafolyási hőmérsékleten forraltunk 16 órán át. A szokásos feldolgozás után 176 mg (73%) 3-(2-piridil)-5-(3-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 88 – 89 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 241 (M^+ , 95), 211 (5), 120 (100), 107 (13), 95 (30), 90 (21), 78 (27), 75 (19), 51 (15).

3-(2-Piridil)-5-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B9) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 264 μ l (2 mmol) 3-toluoil-kloridot és 274 mg (2 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemértünk 1 ml piridinbe és az elegyet zárt reakcióedényben 200 °C-on tartottuk 2 órán át. A szokásos feldolgozás után 387 mg (82%) 3-(2-piridil)-5-(3-toluoil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 127 – 128 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 237 (M^+ , 100), 222 (2), 207 (8), 120 (68), 117 (24), 91 (29), 90 (29), 78 (32), 65 (26), 51 (23).

3-(2-Piridil)-5-(1-naftoil)-1,2,4-oxadiazol [(B10) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 150 μ l (1 mmol) 3-naftoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemérünk 1 ml piridinbe és az elegyet zárt reakcióedényben 200 °C-on tartottuk 3 órán át. A szokásos feldolgozás után 50 mg (18%) 3-(2-piridil)-5-(1-naftoil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 132 – 136 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 273 (M^+ , 75), 195 (5), 169 (88), 153 (100), 139 (12), 127 (66), 126 (29), 105 (23), 78 (14), 51 (14).

3-(2-Piridil)-5-[3-(trifluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol [(B11) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 220 mg (1 mmol) 3-(trifluormetoxi)benzoi-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemértünk 1 ml piridinbe és az elegyet zárt reakcióedényben 200 °C-on tartottuk 3 órán át. A szokásos feldolgozás után 175 mg (57%) 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 86 – 88 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 307 (M^+ , 73), 277 (3), 222 (3), 189 (6), 161 (5), 120 (100), 78 (21), 69 (17), 51 (10).

3-(2-Piridil)-5-(2,3-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B16) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 124 μ l (1 mmol) 2,3-difluorbenzoi-kloridot és 137



mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemértünk 1 ml piridinbe és az elegyet 100 °C-on tartottuk 16 órán át. A szokásos feldolgozás után 158 mg (61%) 3-(2-piridil)-5-(2,3-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol kaptunk. Op.: 120 – 121 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 259 (M^+ , 97), 229 (5), 228 (4), 141 (11), 120 (100), 113 (26), 90 (27), 78 (34), 51 (17).

3-(2-Piridil)-5-(2,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B17)
képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 124 μ l (1 mmol) 2,5-difluorbenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemértünk 1 ml piridinbe és az elegyet 100 °C-on tartottuk 16 órán át. A szokásos feldolgozás után 3-(2-piridil)-5-(2,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 120 – 126 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 259 (M^+ , 91), 229 (5), 228 (4), 141 (13), 120 (100), 113 (25), 90 (23), 78 (27), 51 (14).

3-(2-Piridil)-5-(3,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B18)
képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1,25 ml (10 mmol) 3,5-difluorbenzoil-kloridot és 1,37 g (10 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemértünk 5 ml piridinbe és az elegyet 200 °C-on tartottuk 4 órán át. A szokásos feldolgozás után 1,2 g (46 %) 3-(2-piridil)-5-(3,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 115 – 119 °C. GC/EI-MS m/z 259 (M^+ , 100), 229 (4), 228 (5), 141 (9), 125 (13), 113 (30), 90 (19), 78 (27), 63 (23), 51 (15).

3-(2-Piridil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol [(B21) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 165 mg (1 mmol) 3-cianobenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemértünk 1 ml piridinbe és az elegyet 100 °C-on tartottuk 72 órán át. A szokásos feldolgozás után 158 mg (64 %) 3-(2-piridil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 148 – 149 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 248 (M⁺, 85), 218 (5), 130 (6), 120 (100), 114 (9), 102 (28), 90 (26), 78 (37), 75 (19), 51 (30).

3-(2-Piridil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol [(B23) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 200 mg (1 mmol) 3,5-dimetoxibenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemértünk 1 ml piridinbe és az elegyet 100 °C-on tartottuk 72 órán át. A szokásos feldolgozás után 210 mg (74 %) 3-(2-piridil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 145 – 148 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 283 (M⁺, 100), 253 (3), 165 (69), 163 (19), 137 (36), 122 (33), 107 (17), 90 (10), 78 (25), 63 (19), 51 (19).

3-(2-Piridil)-5-(2,3-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B25) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 209 mg (1 mmol) 2,3-diklórbenzoil-kloridot és 137

mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot bemértünk 1 ml piridinbe és az elegyet 100 °C-on tartottuk 48 órán át. A szokásos feldolgozás után 236 mg (81 %) 3-(2-piridil)-5-(2,3-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 128 – 133 °C. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 291 (M^+ , 66), 293 (43), 256 (6), 173 (10), 145 (11), 120 (100), 90 (19), 78 (27), 51 (14).

3-(2-Piridil)-5-(3-klór-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol

[(B26) képletű vegyület]

0,82 g (4,97 mmol) 3-klór-5-cianobenzoésavhoz hozzáadtunk 25 mmol oxalil-kloridot tartalmazó 10 ml 2,5 mólos diklórmétános oxalil-klorid oldatot és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet 2,5 órán át kevertük szobahőmérsékleten. Az oxalilklorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk. 3-klór-5-cianobenzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva a 5 ml piridinbe bemértük a kapott 3-klór-5-cianobenzoil-kloridot és 682 mg (5 mmol, 1 ekvivalens) pirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás és 2-propanolból való átkristályosítás után 250 mg (19%) 3-(2-piridil)-5-(3-klór-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 282 (M^+ , 100), 283 (18), 284 (34), 251 (4), 136 (10), 120 (53), 100 (10), 78 (15), 51 (6).

3-(2-Piridil)-5-(3-fluor-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol

[(B27) képletű vegyület]

2,5 g (30 ml) 3-fluor-5-cianobenzoésavhoz hozzáadtunk

75 mmol oxalil-kloridot 30 ml 2,5 mólos diklórmétános oldatban és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük 2,5 órán át. Az oxalil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk; 3-fluor-5-cianobenzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva a 5 ml piridinbe bemértük a kapott 3-fluor-5-cianobenzoil-kloridot és 2,076 g (15,15 mmol, 1 ekvivalens) pirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás és 2-propanolból való átkristályosítás után 1,5 g (37%) 3-(2-piridil)-5-(3-fluor-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk.

GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 266 (M^+ , 81), 267 (13), 235 (5), 132 (12), 120 (100), 100 (18), 90 (18), 78 (35), 51 (20).

3-(2-Piridil)-5-(3-klór-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B28) képletű vegyület]

400 mg (2,3 mmol) 3-klór-5-fluorbenzoesavhoz hozzáadtunk 11,5 mmol oxalilkloridot 4,6 ml 2,5 mólos diklórmétános oldatban, majd katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük 2,5 órán át. Az oxalil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 3-klór-5-fluorbenzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva a 5 ml piridinbe bemértük a kapott 3-klór-5-fluorbenzoil-kloridot és 314 mg (2,3 mmol, 1 ekvivalens) pirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás és 2-

-propanolból való átkristályosítás után 250 mg (39%) 3-(2-piridil)-5-(3-klór-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 275 (M^+ , 89), 276 (14), 277 (29), 129 (26), 120 (100), 109 (7), 90 (20), 78 (31), 51 (14).

3-(5-Klórpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol
 [(B29) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva a 5 ml piridinbe bemértünk 675 mg (4 mmol) 3-cianobenzoil-kloridot és 686 mg (4 mmol) 5-klórpirid-2-il-amidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás és 2-propanolból való átkristályosítás után 357 mg (32%) 3-(5-klór-pirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 282 (M^+ , 85), 283 (14), 284 (27), 156 (31), 154 (100), 112 (19), 102 (30), 76 (28), 64 (13).

3-(5-Fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol
 [(B30) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva a 5 ml piridinbe bemértünk 0,534 g (3,2 mmol) 3-cianobenzoil-kloridot és 0,5 g (3,2 mmol) 5-fluorpirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás és 2-propanolból való átkristályosítás után 370 mg (43 %) 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 266 (M^+ , 100), 267 (10), 138 (80), 114 (8), 102 (19), 96 (22), 76 (17), 57 (8).

3-(5-Fluorpirid-2-il)-5-(3-ciano-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B31) képletű vegyület]

1,0 g (6 mmol) 3-fluor-5-cianobenzoil-kloridhoz hozzáadtunk 30 mmol oxalil-kloridot 12 ml 2,5 mólos diklórmétános oldatban és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oxalil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 3-fluor-5-cianobenzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva a 5 ml piridinbe bemértünk 1,1 g (6 mmol) 3-fluor-5-cianobenzoil-kloridot és 0,93 g (6 mmol) 5-fluorpirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás és 2-propanolból való átkristályosítás után 0,41 g (24 %) 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3-ciano-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 284 (M⁺, 100), 285 (16), 253 (2), 138 (99), 120 (23), 108 (16), 96 (25), 82 (15), 57 (11).

3-(3-Fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol [(B32) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva a 5 ml piridinbe bemértünk 107 mg (0,64 mmol) 3-cianobenzoil-kloridot és 0,1 g (0,64 mmol) 3-fluorpirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás, szilikagélen végzett kromatográfia és 2-propanolból való átkristályosítás

után 32 mg (19 %) 3-(3-fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 266 (M^+ , 75), 267 (12), 138 (100), 114 (11), 102 (19), 96 (17), 76 (16), 57 (5), 51 (5).

3-(5-Fluorpirid-2-il)-5-(3,5-dimatoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
[(B33) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 3 ml piridinbe bemértünk 0,10 g (0,5 mmol) 3,5-dimetoxibenzoil-kloridot és 78 mg (0,5 mmol) 5-fluorpirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás, szilikagélen végzett kromatográfia és 2-propanolból való átkristályosítás után 94 mg (62 %) 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás) 301 (M^+ , 100), 302 (17), 165 (41), 137 (23), 122 (27), 96 (15), 77 (11), 63 (12).

3-(5-Metoxipirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol
[(B34) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 2,5 ml piridinbe bemértünk 79 mg (0,47 mmol) 3-cianobenzoil-kloridot és 79 mg (0,47 mmol) 5-metoxipirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 4 órán át 175 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás, szilikagélen végzett kromatográfia és 2-propanolból való átkristályosítás után 59 mg (45 %) 3-(5-metoxipirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. GC/EI-MS m/z (relatív intenzitás)

278 (M^+ , 100), 279 (16), 150 (56), 128 (7), 107 (21), 102 (17), 80 (12), 64 (5).

3-(2-Kinolil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol [(B35)
képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 0,5 ml piridinbe bemértünk 68 mg (0,41 mmol) 3-cianobenzoil-kloridot és 75,9 mg (0,405 mmol) kinol-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 22 órán át 165 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás, etanolból való átkristályosítás és a szilárd fázisú extrakció (solid phase extraction, SPE) után 23,7 mg (20 %) 3-(2-kinolil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,64 (t, 1H).

3-(3-Klór-5-trifluormetilpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-
-oxadiazol [(B36) képletű vegyület]

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 0,5 ml piridinbe bemértünk 66 mg (0,40 mmol) 3-cianobenzoil-kloridot és 96,5 mg (0,403 mmol) 3-klór-5-trifluormetilpirid-2-ilamidoximot, majd az elegyet zárt reakcióedényben 22 órán át 165 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás és szilárd fázisú extrakció (SPE) után 45,9 mg (33 %) 3-(3-klór-5-trifluormetilpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8,99 (s, 1H), 8,57 (2, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (d, 1H),

77,2 (t, 1H).

3-(2-Piridil)-5-(5-klór-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
[(B37) képletű vegyület]

187 mg (1 mmol) 5-klór-O-anizilsavhoz hozzáadtunk 3 mmol oxalilkloridot 1,5 ml 2 mólos diklórmétános oldatban és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük 2 órán át. Az oxalil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 5-klór-2-metoxibenzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1 ml piridinbe bemértünk 137 mg (1 mmol) 5-klór-2-metoxibenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot, majd a reakcióelegyet 115 °C-on tartottuk 17 órán át. A szokásos feldolgozás, szilikagélen végzett kromatográfia után 49 mg (17 %) 3-(2-piridil)-5-(5-klór-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 4,00 (s, 3H), 7,03 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,50 (dd, J=8,9 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J=1,4 Hz, 7,4 Hz, 8,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,84 (m, 1H).

3-(2-Piridil)-5-(2,3-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol [(B38)
képletű vegyület]

182 mg (1 mmol) 2,3-dimetoxibenzoésavhoz hozzáadtunk 3 mmol oxalil-kloridot 1,5 ml 2 mólos diklórmétános oldatban és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük 2 órán át. Az

oxalil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 2,3-dimetoxibenzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1 ml piridinbe bemértük a kapott 2,3-dimetoxibenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot, majd a reakcióelegyet 115 °C-on tartottuk 17 órán át. A szokásos feldolgozás, szilikagélen végzett kromatográfia után 120 mg (42 %) 3-(2-piridil)-5-(2,3-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk.

3-(2-Piridil)-5-(2-klór-5-metiltiofenil)-1,2,4-oxadiazol

[(B39) képletű vegyület]

182 mg (1 mmol) 2-klór-5-metiliobenzoésavhoz hozzáadtunk 3 mmol oxalil-kloridot 1,5 ml 2 mólos diklórmétános oldatban és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük 2 órán át. Az oxalilklorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 2-klór-5-metiltiobenzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1 ml piridinbe bemértük a kapott 2-klór-5-metiltiobenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot, majd a reakcióelegyet 115 °C-on tartottuk 17 órán át. A szokásos feldolgozás, szilikagélen végzett kromatográfia után 250 mg (82 %) 3-(2-piridil)-5-(2-klór-5-metiltiofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,37 (dd, J=2,4 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,89 (ddd, J=1,4 Hz, 7,4 Hz, 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=2,2 Hz, 8,0 Hz, 1 x H), 8,85 (m, 1H).

3-(2-Piridil)-5-(3-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol [(B40) képletű vegyület]

214 g (1,0 mmol) 3-fenoxibenzoésavhoz hozzáadtunk 3 mmol oxalilkloridot 1,5 ml 2 mólos diklórmétános oldatban és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük egy éjjelen át. Az oxalilklorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 3-fenoxibenzoilkloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1 ml piridinbe bemértük a kapott 3-fenoxibenzoilkloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot, majd a reakcióelegyet 110 °C-on tartottuk egy éjjelen át. A szokásos feldolgozás után 118 mg (37 %) 3-(2-piridil)-5-(3-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk fehér szilárd anyag formájában.

3-(2-Piridil)-5-(3-benzoilfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B41) képletű vegyület]

1,5 ml diklórmétánba bemértünk 226 mg (1,0 mmol) 3-benzoilbenzoésavat és ehhez 3 mmol oxalilkloridot (1,5 ml 2 mólos diklórmétános oldatban) majd katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük egy éjjelen át. Az oxalilklorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 3-benzoilbenzoésavkloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1 ml piridinbe bemértük a kapott 3-benzoilbenzoésavkloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot,

majd a reakcióelegyet 110 °C-on tartottuk egy éjjelen át. A szokásos feldolgozás után, szilikagélen kromatografálva diklórmétán eluenssel, 200 mg (61 %) 3-(2-piridil)-5-(3-benzoilfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,85 (d, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (m, 3H).

3-(2-Piridil)-5-(2-bróm-5-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol

[(B42) képletű vegyület]

231 mg (1,0 mmol) 2-bróm-5-metoxibenzoésavat bemértünk 1,5 ml diklórmétánba majd 3 mmol oxalil-kloridot (1,5 ml 2 mólos diklórmétános oldatban) és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük egy éjjelen át. Az oxalil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 2-bróm-5-metoxibenzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1 ml piridinbe bemértük a kapott 2-bróm-5-metoxibenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamid-oximot, majd a reakcióelegyet 110 °C-on tartottuk egy éjjelen át. A szokásos feldolgozás és szilikagéles elválasztás (diklórmétánnal) után 147 mg (44 %) 3-(2-piridil)-5-(2-bróm-5-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,85 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

3-(2-Piridil)-5-(2-klór-5-(trifluormetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol [(B43) képletű vegyület]

1,5 ml diklórmetánba bemértünk 224 mg (1,0 mmol) 2-klór-5-(trifluormetil)benzoesavat majd hozzáadtunk 3 mmol oxalil-kloridot (1,5 ml 2 mólos diklórmetános oldatban) és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük egy éjjelen át. Az oxalilklorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 2-klór-5-(trifluormetil)benzoil-kloridot kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1 ml piridinbe bemértük a kapott 2-klór-5-(trifluormetil)benzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-il-amidoximot, majd a reakcióelegyet lezárt reakcióedényben 110 °C-on tartottuk egy éjjelen át. A szokásos feldolgozás és szilikagéles elválasztás (diklórmetánnal) után 136 mg (42 %) 3-(2-piridil)-5-(2-klór-5-(trifluormetil)fenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk bézs színű szilárd anyag formájában. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,87 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 1H).

3-(2-Piridil)-5-(3,4,5-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B44) képletű vegyület]

0,176 g (1,0 mmol) 3,4,5-trifluorbenzoesav 1,5 ml diklórmetános oldatához hozzáadtunk 3 mmol oxalil-kloridot 1,5 ml 2 mólos diklórmetános oldatban és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük egy éjjelen át. Az oxalil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 3,4,5-trifluorbenzoil-kloridot

kaptunk.

Az 1,2,4-oxadiazolok általános előállítási eljárását alkalmazva 1 ml piridinbe bemértük a kapott 3,4,5-trifluorbenzoil-kloridot és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot, majd a reakcióelegyet lezárt reakcióedényben 110 °C-on tartottuk egy éjjelen át. A szokásos feldolgozás és szilikagéles kromatográfia (eluálás 10 – 30 % etilacetát/hexán eleggyel) után 15 mg (5%) 3-(2-piridil)-5-(3,4,5-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk fehér szilárd anyag formájában.

3-(2-Piridil)-5-(2,5,6-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazol [(B45) képletű vegyület]

176 mg (1 mmol) 2,5,6-trifluorbenzoesavhoz 3 mmol oxalil-kloridot (1,5 ml 2 mólos diklórmétános oldatban) és katalitikus mennyiségű N,N-dimetilformamidot adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük egy éjjelen át. Az oxalilklorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, így 2,5,6-trifluorbenzoil-kloridot kaptunk.

A 2,5,6-trifluorbenzoil-klorid intermedier és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoxim diklórmétános oldatát szobahőmérsékleten kevertük 0,5 órán át. Szilikagélen végzett kromatográfia után 151 mg (51 %) N-[(2,5,6-trifluorbenzoil)oxi]piridin-2-karboximidamidot kaptunk.

50 mg (0,169 mmol) N-[(2,5,6-trifluorbenzoil)oxi]piridin-2-karboximidamid 0,3 ml piridines oldatát 17 órán át 115 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás, szilikagélen végzett kromatográfia után 9,5 mg (20 %) 3-(2-piridil)-5-(2,5,6-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk.

4. példa: 3,5-Diszubsztituált-1,2,4-oxadiazolok előállítása acilimidazolokból

3-(3-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2,4-oxadiazol [(B8) képletű vegyület]

Shine és munkatársai [J. Heterocyclic Chem. 26:125-128 (1989)] eljárásának egy módosított változatát alkalmazva 123 mg (1 mmol) pikolinsav 1 ml piridines oldatához 162 mg (1 mmol) 1,1'-karbonildiimidazolt adtunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük amíg a széndioxid fejlődés befejeződött (30 percig). Az acilimidazol intermedierhez 166 mg (1 mmol) 3-metoxibenzamidoximot adtunk s a reakcióelegyet 1 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraltuk. A reakcióelegyhez jeges vizet adva kicsaptuk az oxadiazolt. A szilárd csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, vízzel mostuk és szárítottuk. 80 mg (32 %) 3-(3-metoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk. Op.: 90-94 °C, GC/EI-MS m/z 253 (M⁺, 100), 254 (18), 179 (2), 175 (2), 149 (77), 133 (33), 119 (4), 106 (29), 78 (45), 51 (18).

5. példa: 3,5-Diszubsztituált-1,2,4-oxadiazolok előállítása észterekből

3-(Pirid-2-il)-5-(2-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol [(B46) képletű vegyület]

Korbonits és munkatársai (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 759-766 (1982) eljárását alkalmazva 200 mg (1,2 mmol) etil-szalicilát, 82,5 mg (0,6 mmol) pirid-2-ilamidoxim és 6 mmol nátriumetoxid (19,4 ml 21 %-os oldatban) 12 ml etano-

los elegyét visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 16 órán át. Lehűtés után a reakcióelegyet 50 ml diklórmétánnal hígítottuk, vízzel és telített nátrium-hidrokarbonáttal mostuk. A szerves fázist nátriumszulfát felett szárítottuk és vákuumban bekonzcentráltuk. Dietiléterből történő átkristályosítás után 15 mg (5 %) 3-(pirid-2-il)-5-(2-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk.

3-(2-Piridil)-5-(5-klór-2-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol
[(B47) képletű vegyület]

Hasonló eljárást követve 372 mg (2 mmol) 5-klór-2-hidroxibenzoátot, 10 mmol nátrium-etoxidot (32,4 ml 21 %-os oldatban) 20 ml etanolhoz adtunk és visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 16 órán át. A szokásos feldolgozás és dietiléterből történő átkristályosítás után 14,2 mg (5 %) 3-(2-piridil)-5-(5-klór-2-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk.

6. példa: 3,5-Diszubsztituált 1,2,4-oxadiazolok előállítása izatoilsav anhidridekből

3-(2-Piridil)-5-(2-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol [(B48) képletű vegyület]

Nagahara és munkatársai [Chem. Pharm. Bull., 23:3178-3183 (1975)] eljárásának egy módosított változata szerint eljárva 163 mg (1 mmol) izatoilsav anhidrid és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoxim 1 ml piridines oldatát 115 °C-on tartottuk 17 órán át. A reakcióelegy lehűtése után az elegyet 50 ml diklórmétánnal hígítottuk és vízzel és telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist nátrium-

szulfát felett szárítottuk, szilikagélen szűrtük és vákuumban bekonzcentráltuk. Dietil-éterből történő átkristályosítás után 45,6 mg (19 %) 3-(2-piridil)-5-(2-aminofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk.

3-(2-Piridil)-5-(2-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol [(B49) képletű vegyület]

Hasonlóan eljárva 197 mg (1 mmol) 5-klórizatoilsav anhidridet és 137 mg (1 mmol) pirid-2-ilamidoximot 1 ml piridinhez adtunk és az elegyet 17 órán át 115 °C-on tartottuk. Feldolgozás után 138 mg (51 %) 3-(2-piridil)-5-(2-aminofenil)-1,2,4-oxadiazolt kaptunk.

7. példa: 2,4-Diszubsztituált-1,3-oxazolok előállítása

2-[3-Klórphenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-oxazol [(B50) képletű vegyület]

Kelly és munkatársai [J. Org. Chem. 61:4623-4633 (1996)] eljárását alkalmazva 120 mg (0,6 mmol) 2-brómacetilpiridin 5 ml toluolos oldatához 300 mg (1,9 mmol) 3-klórbenzamidot adtunk és az elegyet zárt reakcióedényben visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 60 órán át. Az elegyet lehűtöttük és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. Szilikagéles kromatográfia után, amit hexán etil-acetát gradienssel végeztünk, 38 mg (9 %) 2-[3-klórphenil]-4-piridin-2-il]-1,3-oxazolt kaptunk világos sárga szilárd anyag formájában. ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,62 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (td, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

2-[3-Brómfenil]-4-piridin-2-il]-1,3-oxazol [(B51) képletű vegyület]

Hasonló módon eljárva 500 mg (2,5 mmol) 2-bróm-acetilpiridint és 1,2 g (6 mmol) 3-klórbenzamidot 10 ml toluolhoz adtunk és zárt reakcióedényben visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 60 órán át. Szilikagéles kromatográfia után (eluálás etil-acetát/exán grádienssel) 50 mg (7 %) 2-[3-brómfenil]-4-piridin-2-il]-1,3-oxazolt kaptunk fehér szilárd anyag formájában.

2-[3-Cianofenil]-4-piridin-2-il]-1,3-oxazol [(B52) képletű vegyület]

23 mg (0,076 mmol) 2-[3-brómfenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-oxazolt és 112 mg (0,96 mmol) cink-cianidot 2 ml 2 ml dimetilformamidhoz adtunk, majd hozzáadtunk 74 mg (0,064 mmol) Pd(PPh₃)₄-et és egy éjjelen át 80 °C-on tartottuk. A szokásos feldolgozás és kromatografálás után 6 mg (32 %) 2-[3-cianofenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-oxazolt kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,61 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,23 (m, 1H).

8. példa: 3,5-Diszubsztituált-1,2-oxazolok előállítása

5-[3-Hidroxifenil]-3-[piridin-2-il]-1,2-oxazol [(B53) képletű vegyület]

300 mg (1,9 mmol) piridin-2-karbohidroximoil-kloridot és 760 mg (6,4 mmol) 3-hidroxifenilacetilént hozzáadtunk THF/CH₂Cl₂ 10 ml 1:1 arányú elegyéhez. Kevertetés közben 0 °C-on hozzáadtunk 2 ml (1,45 g, 15 mmol) trietilamint. Az

elegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A maradékot diklórmétánban oldottuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk és száraz vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk. Az oldószer maradékot vákuumban eltávolítottuk, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eldörzsöltük. 200 mg (44 %) 5-[3-hidroxifenil]-3-[piridin-2-il]-1,2-oxazolt kaptunk bézs színű szilárd anyag formájában.

5-[3-Cianofenil]-3-[piridin-2-il]-1,2-oxazol [(B54) képletű vegyület]

98 mg (0,26 mmol) 5-[3-trifluormetánszulfonilfenil]-3-piridin-2-il]-1,2-oxazol, 230 mg (4 mmol) káliumcianid, 52,4 mg (0,07 mmol) $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ és 42 mg (0,16 mmol) PPh_3 és 1 ml acetonitril elegyéhez hozzáadtunk 20 mg (0,3 mmol) cink port és az elegyet egy éjjelen át 60 °C-on tartottuk. Az elegyet szilikagélen kromatografáltuk hexán/etilacetát gradienssel eluálva. 15 mg (23 %) 5-[3-cianofenil]-3-[piridin-2-il]-1,2-oxazolt kaptunk fehér szilárd anyag formájában.

9. példa: Eljárás 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítására

3-Klórbenzhidrazid [(11) képletű vegyület]

0,5 g (3,18 mmol) 3-klórbenzoesav, 0,72 g (3,51 mmol) 1,3-diciklohexilkarbodiimid, 0,04 g (0,32 mmol) 4-dimetilaminopiridin etanolos elegyét szobahőmérsékleten kevertük 1,5 órán át. A fehér csapadékot leszűrtük és a szűrletet 100 ml diklórmétánnal hígítottuk. A szerves oldatot 100 ml

1 mólos nátrium-hidrogén-szulfáttal, 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 100 ml vízzel és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és leszűrtük. A szűrletet vákuumban bekonzcentráltuk. A nyers maradékot 15 ml etanolban oldottuk és hozzáadtunk 0,46 ml (9,58 mmol) hidrozín monohidrátot. A kapott tiszta oldatot egy éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot 3 % metanolt tartalmazó diklórmétán eluenssel szilikagélen kromatografáltuk. 0,29 g (53 %) 3-klórbenzhidrazidot kaptunk fehér szilárd anyag formájában.

3-(2-Piridil)-5-(3-klórphenil)-1,2,4-triazol [(B55) képletű vegyület]

Browne és munkatársai eljárását alkalmazva [Aust. J. Chem., 28:2543-2546, (1975)] 0,1 ml (1,00 mmol) 2-cianopiridin 5 ml metanolos oldatához 6,9 mg (0,30 mmol) fém nátriumot adtunk és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertettük. Ezután hozzáadtuk 0,17 g (1,0 mmol) 3-klórbenzhidrazid 5 ml metanolos oldatát és a kapott oldatot visszafolyási hőmérsékleten forraltuk 3 órán át. A reakcióelegyet vákuumban bekonzcentráltuk, a kapott 100 mg sárga csapadékot 2 ml toluolban feloldottuk. Az elegyet 175 °C-on tartottuk 3 órán át majd egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószer vákuumban történő elpárologtatása és 1 % metanolt tartalmazó diklórmétánnal eleggyel végzett szilikagéles kromatográfia után 29 mg (11 %) 3-(2-piridil)-5-

-(3-klórphenil)-1,2,4-triazolt kaptunk törtfehér szilárd anyag formájában.

3-(2-Piridil)-5-(3-jódphenil)-1,2,4-triazol [(B56) képletű vegyület]

Hasonlóan eljárva 0,15 ml (1,53 mmol) 2-cianopiridint, 10,5 mg (0,46 mmol) fém nátrium és 0,40 g (1,53 mmol) 3-jódbenzhidrazin reagáltatásával, a reakcióelegy kromatográfiás feldolgozása után 210 mg (40 %) 3-(2-piridil)-5-(3-jódphenil)-1,2,4-triazolt kaptunk fehér szilárd anyag formájában.

10. példa: Az I csoportba tartozó receptor antagonistahatás kimutatása

Asztrocita mérési kísérlet

Primer asztrocita tenyészetet állítottunk elő 3 – 5 napos Sprague-Dawley patkányokból, Miller (Miller és munkatársai, J. Neuroscience, 15(9): 6103-6109, 1995) eljárásának egy módosított változatával. Röviden összefoglalva, a primer tenyészetet poli-L-lizinnel bevont tányérokra vittük, Dulbecco szerint módosított, magzati borjú szérumot tartalmazó Eagle féle közegbe (DMEM). 1 nap után a sejtenyészetet egy éjjelen át 280 fordulat/perc sebességgel rázattuk, majd átvittük asztrocitákat tartalmazó közegbe (ADM), amely olyan szaporodási faktort tartalmazott, ami képes volt az mGluR5 receptor dúsítására (Miller és munkatársai, 1995). A fotometriás elemzéshez a tenyészetet tányérokra szaporodási faktorral dúsítottuk 3 – 5 napon át, majd leszüreteltük és előkészítettük a $[Ca^{2+}]$ mobilizáció mérésére, amint azt a fentiekben is-

mertettük (Nemeth és munkatársai, 1998).

Az FLIPR analízishez a sejteket poli-D-lizinnel bevont, átlátszó fenekű, fekete oldalú 96 üreges tányérokra oltottuk, és mértük a $[Ca^{2+}]$ mobilizációt a szaporodási faktorra való dúsítás után 3 nappal. A sejttenyészetet 96 üreges lemezekre vittük, amelybe a fluo-3 fluoreszcens kalcium indikátor (Molecular Probes, Eugene, Oregon) acetoxi-metil-észterének 4 μ M-os pluronicos oldatát mértük be. Mindegyik mintát 127 mM nátrium-kloridot, 5 mM kálium-kloridot, 2 mM $MgCl_2$ -t, 0,7 mM NaH_2PO_4 -et, 2 mM $CaCl_2$ -t, 0,422 mg/ml $NaHCO_4$ -et, 2,4 mg/ml HEPES-t, 1,8 mg/ml glükózt és 1 mg/ml BSA IV frakciót tartalmazó pH 4 pufferbe mértük be.

A mintákat a FLIPR elemzésnél 0,800 W teljesítményű 0,4 másodperces CCD kamera nyílással értékeltük. Az FLIPR elemzés előtt a mintákhoz a sejt lemez mindegyik üregébe 180 μ l puffert mértünk be. Ehhez hozzáadtunk 20 μ l-t az antagonistának és 50 μ l-t az agonista lemeztenyészetből. Mindegyik bemérés után leolvastuk a fluoreszcencia jelet 50-szer egymás után 1 másodpercenként, majd 3-szor egymás után 5 másodperces időközönként. A minta mérése alatti maximális jelet tekintettük mérési adatnak.

Az EC_{50}/IC_{50} értékek meghatározását a két párhuzamos 8 pontos koncentráció – jel függvényből határoztuk meg. Az agonistáknál mértük a lemezen a maximális jelet. Az agonisták hatásának antagonistákkal való blokkolását az agonista hatás jelének átlagához normalizáltuk, amit ugyanazon a lemezen lévő 14 kontroll üreg mérése alapján állapítottunk meg.

CaR/mGluR5d mérési kísérlet

A kimerikus CaR/mGluR5d receptort termelő HEK 293 sejteket (a hCaR/hmGluR5d_hek6 klónozott sejt vonal) a kísérlet előtt 24 órára üregenként 100 000 sejtet tartalmazó Collagen I-gyel bevont 96 üreges fekete, átlátszó fenekű tányókba mértük be (Becton Dickinson), DMEM-be, amit 10 % FBS-sel egészítettünk ki (Hyclone).

A kísérlet napján a szövet tenyészet közegét egy lemez üregeire vittük fel és hozzáadtunk 80 μ l kísérleti puffert (a kísérleti puffer a következő alkotórészekből áll: 20 mM HEPES, 146 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$, 1 mg/ml BSA, 1 mg/ml glükóz, pH 7,4), amit 6 μ M Ca^{2+} -ra érzékeny festékkel, Fluo-3 AM-mel (Molecular Probes) és 0,025 % Pluronic-kal (Molecular Probes) egészítettünk ki. A lemezeket sötétben inkubáltuk 1 órán át szobahőmérsékleten, hogy a sejteket hatásosan telítsük a Fluo-3-mal. Az inkubációs idő végén a sejten kívüli a Fluo-3-at eltávolítottuk a lemezek kísérleti pufferral való öblítésével. Esszé puffert mértünk be mindegyik üregbe (végső érték 160 μ l), a kísérlet megkezdése előtt.

A lemezeket FLIPR robotba (Molecular Devices) helyeztük, a lézert 0,8 Watt teljesítményre állítottuk be. A kísérlet indítása után 10 másodperccel 62,5 μ l vizsgálandó anyagot és 2 % dimetilszulfoxidot tartalmazó 40 μ l kísérleti puffert mértünk be a lemezek 160 μ l kísérleti puffert tartalmazó üregeibe, így a vizsgálandó anyag koncentrációja 12 μ M, a dimetilszulfoxid koncentrációja 0,4 % lett. A kísérlet

megindítása után 75 másodperccel az egyes üregekben jelenlévő 200 μl kísérleti pufferhez újabb 50 μl , 6 mM kalcium-kloridot tartalmazó kísérleti puffert adtunk, így a Ca^{2+} végső koncentrációja 2,0 mmól, a vizsgálandó anyag végső koncentrációja 10 nM lett. Mértük a relatív fluoreszcencia intenzitást ($\lambda = 488 \text{ nm}$ excitáció és $\lambda = 510 \text{ nm}$ emisszió mellett), a megfelelő időintervallumokban, a vizsgálat ideje alatt, a receptor aktiválás és/vagy gátlás meghatározására.

Példaképpen megemlítjük, hogy a fent tárgyalt 1,2,4-oxadiazol, a B21 jelű anyag (3. példa) IC_{50} értékére 43 nM-t kaptunk a CaR/mGluR_{5d} receptornál, és 121 nM-t a természetes mGluR_{5d} receptornál. A megfelelő 1,3-oxazol, a B52 jelű vegyület (7. példa) azonos mértékben volt hatásos, mint a CaR/mGluR_{5d} kiméra, aminek az IC_{50} értéke 45 nM volt, de a természetes mGluR_{5d} receptorra nagyobb hatást fejtett ki, mivel IC_{50} értéke 74 nM volt.

A találmányt kellő mélységben ismertettük és elegendő példával szemléltettük a fenti megvalósítási módok bemutatásával. A szakember számára világos, hogy az oltalmi körön belül, a találmány szellemétől el nem térve számos más megvalósítási mód is lehetséges.

Szabadalmi igénypontok

1. A (II) általános képletű vegyületek, ahol

X, Y és Z jelentése egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén-, kén- vagy szénatom vagy karbonilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy X, Y és Z közül legalább az egyik heteroatom,

Ar¹ és Ar² jelentése egymástól függetlenül heterociklusos vagy kondenzált heterociklusos csoport, amely a nitrogén- oxigén- és kénatomok közül választott 1 – 4 heteroatomot tartalmaz, vagy a következő csoportból választott aromás csoport: fenil-, benzil-, 1-naftil-, 2-naftil-, fluorenil-, antrenil-, indenil-, fenantrenil-, benzonafte nil-csoport, és a fenti csoportok egyszeresen vagy többszörösen adott esetben helyettesítve lehetnek fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy –OR, –SR, –SOR, –SO₂R, –SO₂NRR', –OCOR, –OCONRR', –NRCOR', –NRCO₂R', –CN, –NO₂, –CO₂R, –CONRR', –C(O)R, –CH(OR)R', –CH₂(OR), –R vagy –A-(CH₂)_nNRR' általános képletű csoporttal, ahol R és R' jelentése hidrogénatom, -trifluormetilcsoport, 1 – 10 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, alkil-aril-csoport, alkil-heteroaril-, heterocikloalkil- vagy arilcsoport, vagy R és R' együttesen gyűrűs csoportot és képez, A jelentése lehet metilén-csoport, oxigénatom, –NH- csoport, –S-, –SO-, –SO₂- csoport és n értéke 1, 2, 3 vagy 4,

azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet 3-(2-piridil)-5-(2-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2-klórfenil)-

1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol és 3-(2-piridil)-5-(2-bróm-5-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol.

2. 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol X jelentése nitrogénatom, Y jelentése nitrogénatom és Z jelentése oxigénatom.

3. 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített 2-piridil- és Ar^2 adott esetben helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol Ar^2 jelentése egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel helyettesített fenilcsoport: $-OCH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, Br , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCF_3$, $-SCH_3$ és nitrilcsoport.

5. 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített 2-piridil-csoport, ahol a helyettesítők jelentése: $-OCH_3$, $-CF_3$, fluoratom vagy klóratom.

6. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített 2-piridilcsoport és Ar^2 jelentése adott esetben helyettesített naftilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése az 1. igénypont szerinti.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol X jelentése

nitrogénatom, Y jelentése szénatom és Z jelentése oxigénatom.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol Ar^1 jelentése egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel helyettesített 2-piridil-csoport: $-OCH_3$ vagy $-CF_3$ csoport vagy fluor- vagy klóratom és Ar^2 jelentése egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel helyettesített fenilcsoport: $-OCH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCF_3$, $-SCH_3$ és $-CN$ csoport.

9. Gyógyászati készítmény, amely egy (II) általános képletű vegyületet tartalmaz, ahol

X, Y és Z jelentése egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén-, kén- vagy szénatom vagy karbonilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy X, Y és Z közül legalább az egyik heteroatom,

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül heterociklusos vagy kondenzált heterociklusos csoport, amely a nitrogén- oxigén- és kénatomok közül választott 1 – 4 heteroatomot tartalmaz, vagy a következő csoportból választott aromás csoport: fenil-, benzil-, 1-naftil-, 2-naftil-, fluorenil-, antrenil-, indenil-, fenantrenil-, benzonaftenil-csoport, és a fenti csoportok adott esetben helyettesítve lehetnek fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy $-OR$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_2NRR'$, $-OCOR$, $-OCONRR'$, $-NRCOR'$, $-NRCO_2R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$, $-CONRR'$, $-C(O)R$, $-CH(OR)R'$, $-CH_2(OR)$, $-R$ vagy $-A-(CH_2)_nNRR'$

általános képletű csoporttal, ahol R és R' jelentése hidrogénatom, trifluormetilcsoport, 1 – 10 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, alkil-aril-csoport, alkil-heteroaril-, heterocikloalkil- vagy arilcsoport vagy R és R1 együttesen gyűrűs csoportot és képez, A jelentése lehet metilén-csoport, oxigénatom, -NH- csoport, -S-, -SO-, -SO₂- csoport és n értéke 1, 2, 3 vagy 4, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet 3-(2-piridil)-5-(2-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2-klór-fenil)-1,2,4-oxadiazol.

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, ahol X jelentése nitrogénatom, Y jelentése nitrogénatom és Z jelentése oxigénatom.

11. A 10. igénypont szerinti készítmény, ahol Ar¹ jelentése adott esetben helyettesített 2-piridil-csoport és Ar² jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése az 1. igénypont szerinti.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, ahol Ar² jelentése egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel helyettesített 2-piridil-csoport: -OMe, -CF₃, -Cl, -F, -Br, -CH₃, -NO₂, -CN, -OCF₃ és -SCH₃.

13. A 10. igénypont szerinti készítmény, ahol Ar¹ jelentése egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel helyettesített 2-piridil-csoport: metoxi- vagy

trifluormetilcsoport vagy fluor- vagy klóratom

14. 10. igénypont szerinti készítmény, ahol Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített 2-piridil- és Ar^2 jelentése adott esetben helyettesített 1-naftil-csoport, ahol a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott.

15. A 9. igénypont szerinti készítmény, ahol X jelentése nitrogénatom, Y jelentése szénatom és Z jelentése oxigénatom.

16. A 15. igénypont szerinti készítmény, ahol Ar^1 jelentése olyan 2-piridil-csoport, amely egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel van helyettesítve: $-OCH_3$, $-CF_3$, $-F$, $-Cl$ és Ar^2 jelentése fenilcsoport, amely helyettesítve van egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel: $-OCH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CH_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OCF_3$ és $-SCH_3$. fenilcsoport

17. (II) általános képletű vegyületek alkalmazása metabotróp glutamát receptorokkal kapcsolatos megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, ahol a (II) általános képletben

X, Y és Z jelentése egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén-, kén- vagy szénatom vagy karbonilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy X, Y és Z közül legalább az egyik heteroatom,

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül heterociklusos vagy kondenzált heterociklusos csoport, amely a nitrogén- oxigén- és kénatomok közül választott 1 – 4 heteroatomot tartalmaz, vagy a következő csoportból választott aromás csoport: fenil-, benzil-, 1-naftil-, 2-naftil-, fluorenil-, antrenil-, indenil-, fenantrenil-, benzonaftenil-csoport, és a fenti csoportok adott esetben helyettesítve lehetnek fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy $-OR$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_2NRR'$, $-OCOR$, $-OCONRR'$, $-NRCOR'$, $-NRCO_2R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$, $-CONRR'$, $-C(O)R$, $-CH(OR)R'$, $-CH_2(OR)$, $-R$ vagy $-A-(CH_2)_nNRR'$ általános képletű csoporttal, ahol R és R' jelentése hidrogénatom, trifluormetilcsoport, 1 – 10 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, alkil-aril-csoport, alkil-heteroaril-, heterocikloalkil- vagy arilcsoport, vagy R és R' együttesen gyűrűs csoportot és képez, A jelentése lehet metiléncsoport, oxigénatom, $-NH-$ csoport, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ csoport és n értéke 1, 2, 3 vagy 4, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet 3-(2-piridil)-5-(2-klórphenil)-1,2,4-oxadiazol.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletben X jelentése nitrogénatom, Y jelentése nitrogénatom és Z jelentése oxigénatom.

19. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletben Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített 2-piridil- és Ar^2

adott esetben helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott.

20. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletben

Ar^2 jelentése egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel helyettesített fenilcsoport: $-OCH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, Br , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCF_3$, $-SCH_3$ és nitrilcsoport.

21. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletben

Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített 2-piridil-csoport, ahol a helyettesítők jelentése: $-OCH_3$, $-CF_3$, fluoratom és klóratom.

22. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletben

Ar^1 jelentése adott esetben helyettesített 2-piridilcsoport és Ar^2 jelentése adott esetben helyettesített 1-naftilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése az 1. igénypont szerinti.

23. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletben

X jelentése nitrogénatom,
Y jelentése szénatom és
Z jelentése oxigénatom.

24. A 23. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletben

Ar^1 jelentése egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel helyettesített 2-piridil-csoport: $-OCH_3$ vagy $-CF_3$ csoport vagy fluor- vagy klóratom és Ar^2 jelentése egy vagy több, a következő csoportból választott helyettesítővel helyettesített fenilcsoport: $-OCH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCF_3$, $-SCH_3$ és $-CN$ csoport.

25. A 17. igénypont szerinti alkalmazás **azzal jellemezve**, hogy a metabotróp glutamát receptorral kapcsolatos betegség neurológiai betegség vagy rendellenesség.

26. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a metabotróp glutamát receptorral kapcsolatos betegség pszichiátriai betegség.

27. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a betegség vagy rendellenesség a következő csoportba tartozik: stroke, fej trauma, oxigénhiány miatt bekövetkező károsodás, iszkémiás sérülés, hipoglikémia, epilepszia, fájdalom, migrénes fejfájás, Parkinson kór, szenilis demencia, Huntington Chorea és Alzheimer kór.

28. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a betegség vagy rendellenesség szkizofrénia vagy depresszió.

29. A következő csoportokból választott vegyületek: 3-(2-piridil)-5-(3,5-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-klórfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2-klórfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(1-naftil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-[3-(trifluormetoxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2,3-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3,5-difluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2,3-diklórfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-klór-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-fluor-5-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-klór-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(5-klórpírid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3-ciano-5-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(3-fluorpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(5-fluorpirid-2-il)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(5-metoxipirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-kinolinil)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(3-klór-5-trifluormetilpirid-2-il)-5-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(5-klór-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2-klór-5-metiltiofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2-bróm-5-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(2,5,6-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 2-[3-klórfenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-oxazol, 3-(2-piridil)-5-(2,5,6-trifluorfenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-

-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol, 3-(2-piridil)-5-(3-brómfenil)-1,2,4-oxadiazol és gyógyászatilag elfogadható sóik.

30. A következő csoportokból választott vegyületek: 2-(3,5-diklórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-klórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-metilfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(1-naftil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-trifluormetoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,3-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,5-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3,5-difluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3,5-dimetoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,3-diklórfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klór-5-cianofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-fluor-5-cianofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-klór-5-fluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-klórpírid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-ciano-5-fluorfenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(3-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3,5-dimetoxifenil)-4-(5-fluorpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(5-metoxipirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(2-kinolinil)-1,3-oxazol, 2-(3-cianofenil)-4-(3-klór-5-trifluormetilpirid-2-il)-1,3-oxazol, 2-(5-klór-2-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-klór-5-metiltiofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2-bróm-5-metoxifenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(2,5,6-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-[3-klórfenil]-4-[piridin-2-il]-1,3-oxazol és 2-(2,5,6-trifluorfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol, 2-(3-nitrofenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxa-

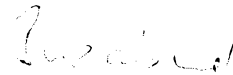
zol, 2-(3-brómfenil)-4-(2-piridil)-1,3-oxazol és gyógyászati lag
elfogadható sóik.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



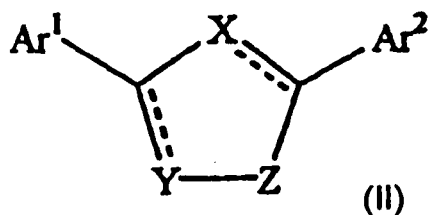
Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő



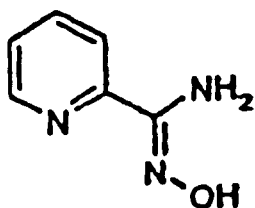
+ 6 lap rajt



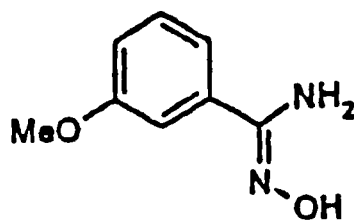
(I)



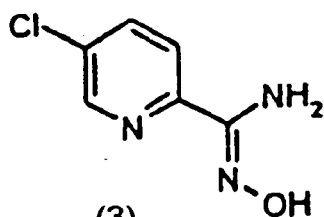
(II)



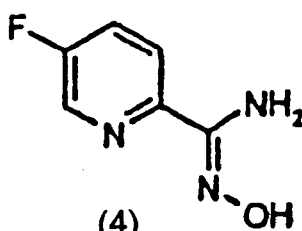
(1)



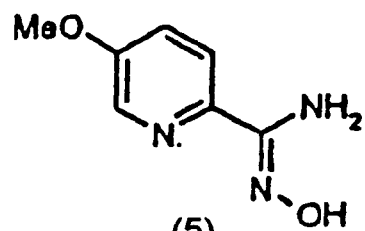
(2)



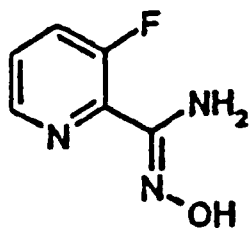
(3)



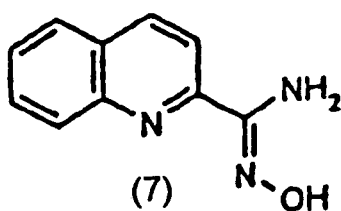
(4)



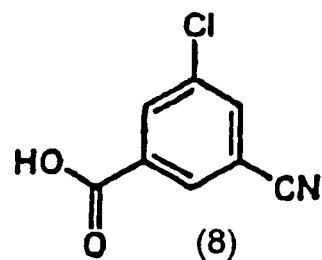
(5)



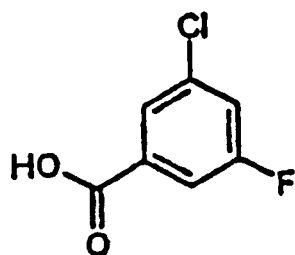
(6)



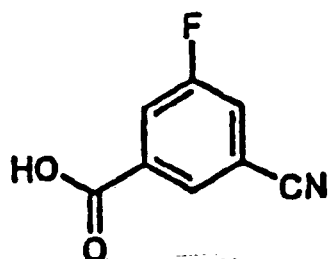
(7)



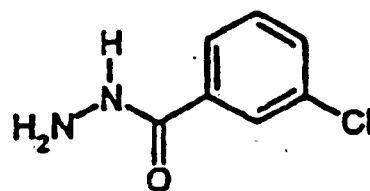
(8)



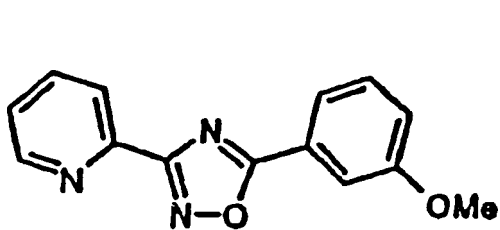
(9)



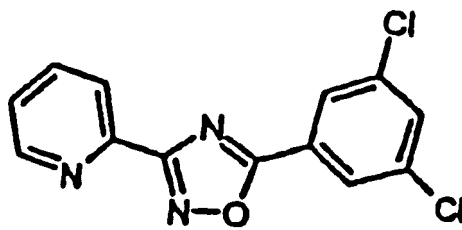
(10)



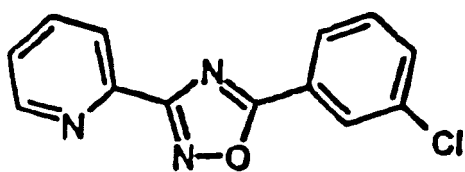
(11)



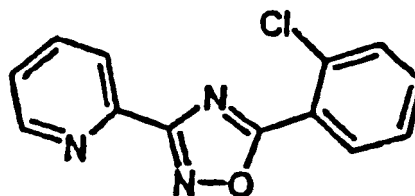
(B1)



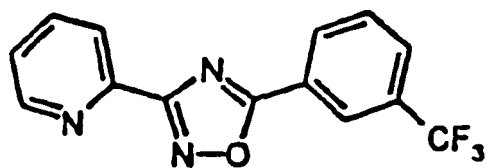
(B2)



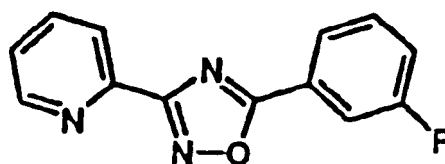
(B3)



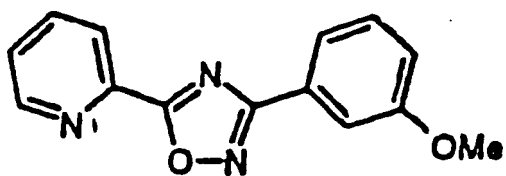
(B5)



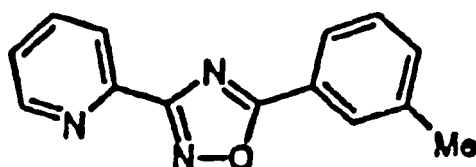
(B6)



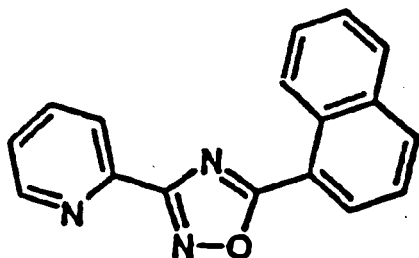
(B7)



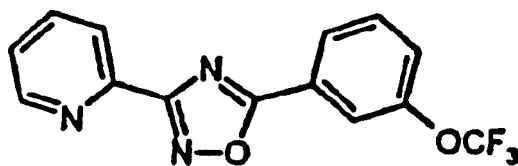
(B8)



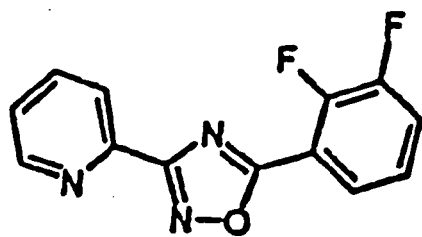
(B9)



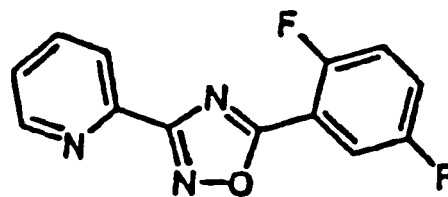
(B10)



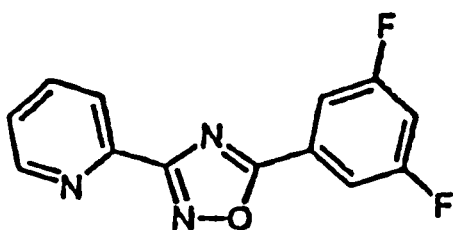
(B11)



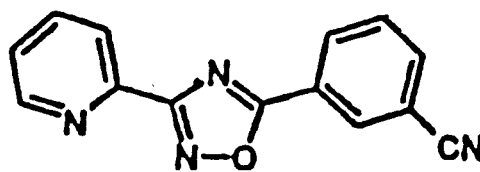
(B16)



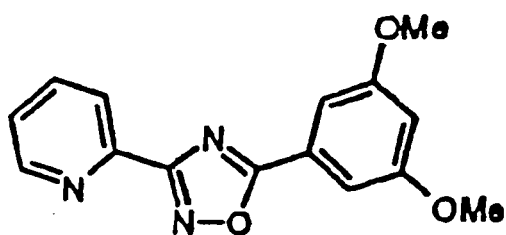
(B17)



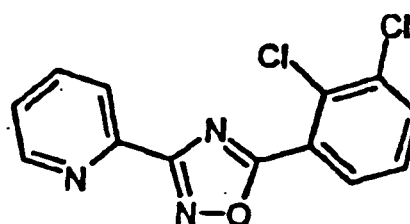
(B18)



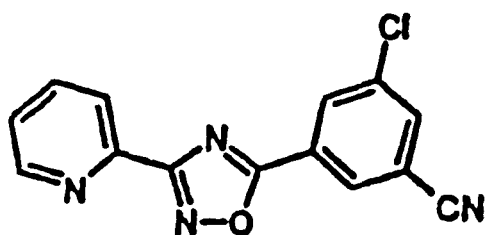
(B21)



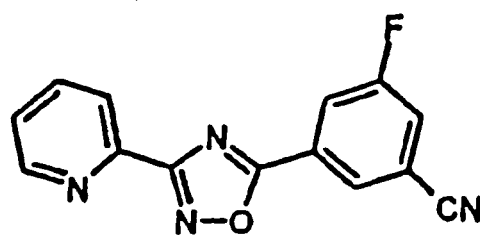
(B23)



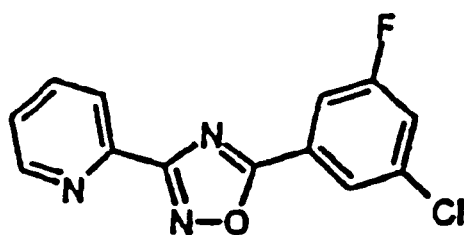
(B25)



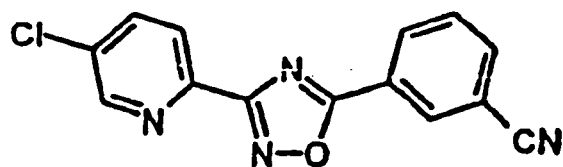
(B26)



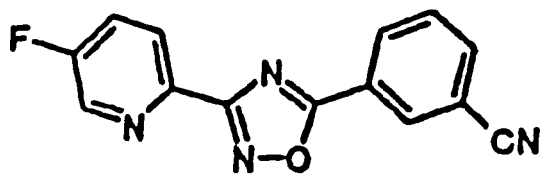
(B27)



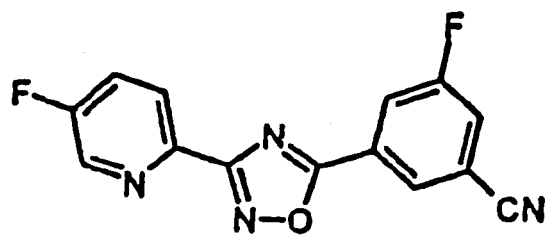
(B28)



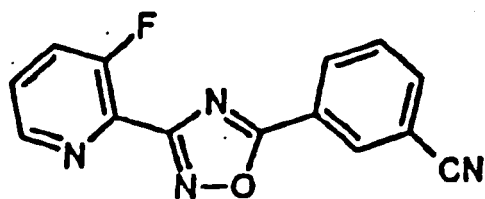
(B29)



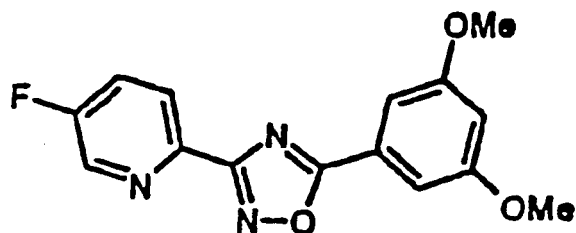
(B30)



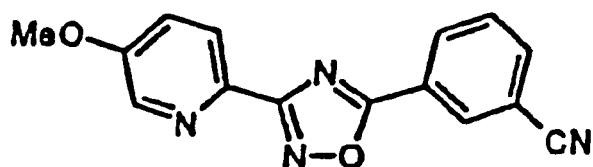
(B31)



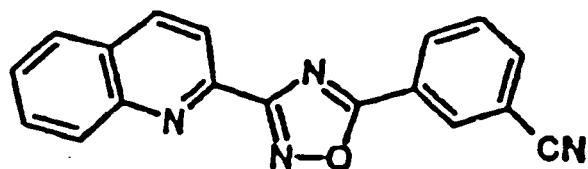
(B32)



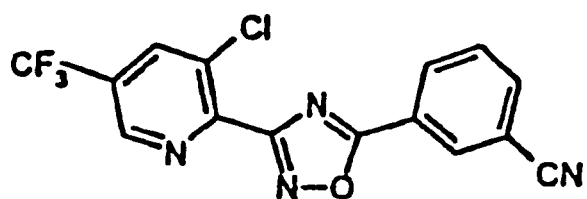
(B33)



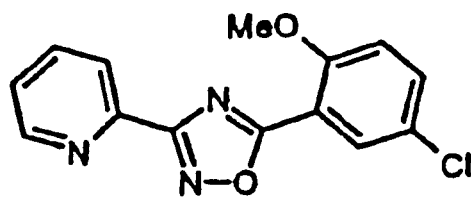
(B34)



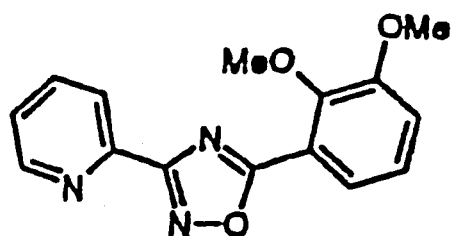
(B35)



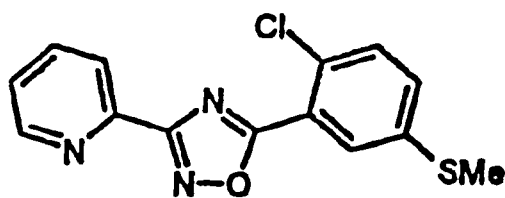
(B36)



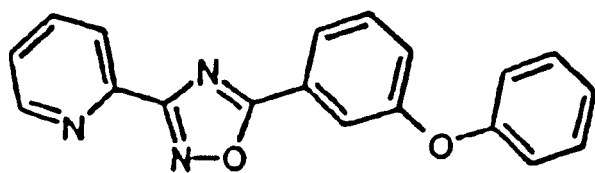
(B37)



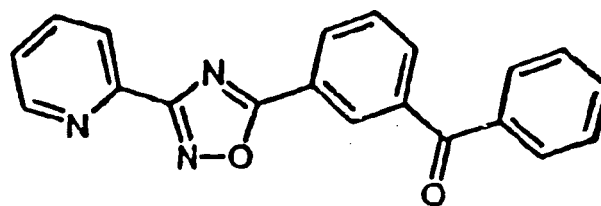
(B38)



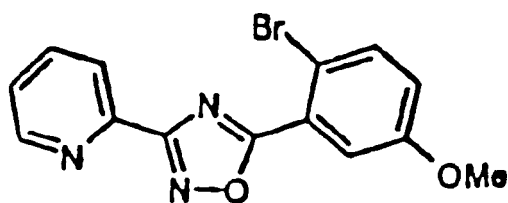
(B39)



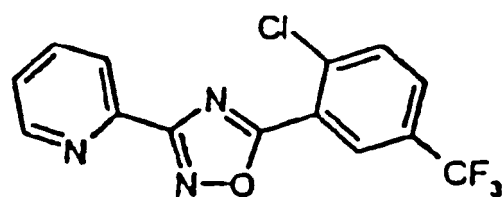
(B40)



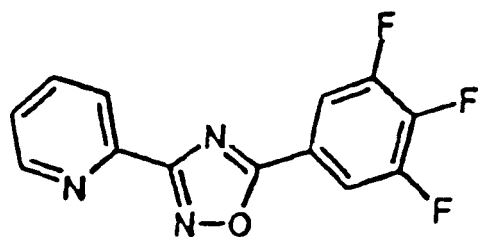
(B41)



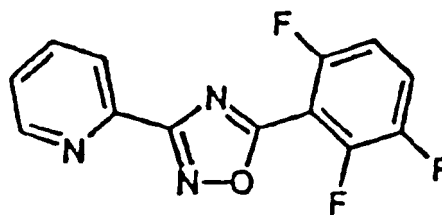
(B42)



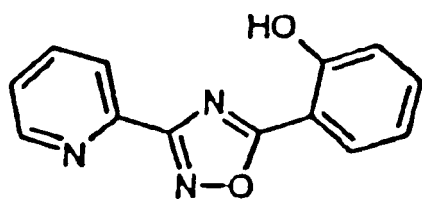
(B43)



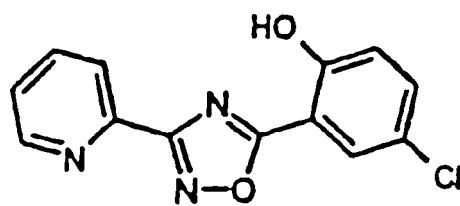
(B44)



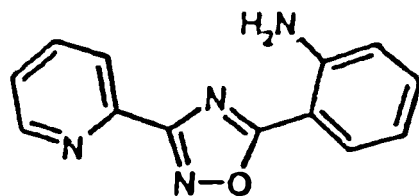
(B45)



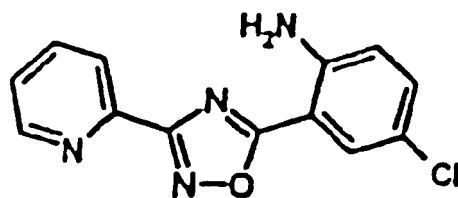
(B46)



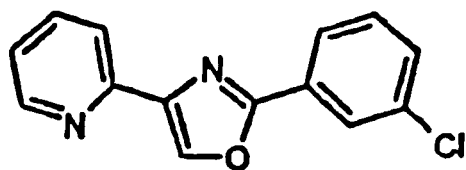
(B47)



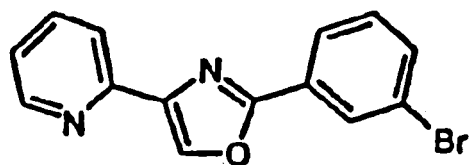
(B48)



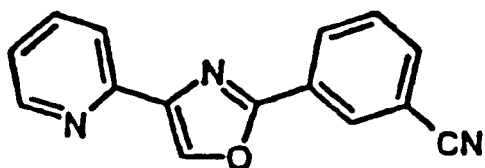
(B49)



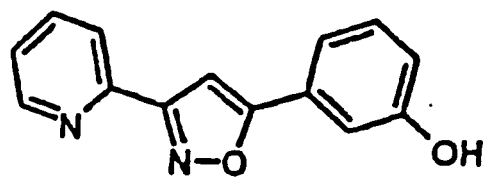
(B50)



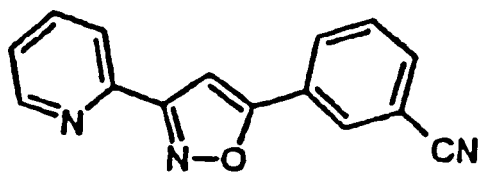
(B51)



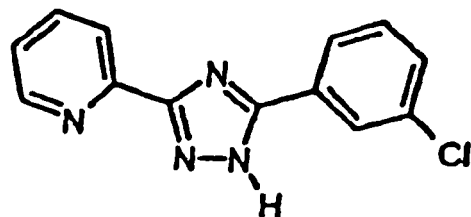
(B52)



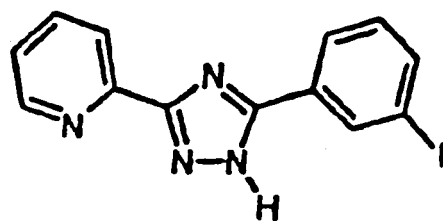
(B53)



(B54)



(B55)



(B56)