

P0201005



A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1238

Karbaminsav-származékok, és felhasználásuk mint metabotrop

glutamát receptor ligandok; előállításuk és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények

~~F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel,
Svájc~~

~~Bejelentés napja: 2000. 04. 19.
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/03556
A nemzetközi közzététel száma: WO 00/63166
Elsőbbsége: 1999. 04. 20. 99107843..7 EP~~

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik
[mely képletben
 R^1 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
 R^2 és $R^{2'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szén-
atomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxycsoport, halogén-
atom vagy trifluor-metil-csoport;
 X jelentése -O- , -S- vagy hidat nem képező két hidrogénatom;
 A^1/A^2 jelentése egymástól függetlenül fenil-gyűrű vagy egy vagy
két nitrogénatomot tartalmazó 6-tagú heterociklus;
 B jelentése (A) általános képletű csoport, ahol
 R^3 jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú al-

kenil-, kis szénatomszámú alkinil-, benzil-, kis szénatomszámú alkil-cikloalkil-, kis szénatomszámú alkil-ciano-, kis szénatomszámú alkil-piridinil-, kis szénatomszámú alkil-kis szénatomszámú alkoxi-fenil-, adott esetben kis szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkil-fenil-, adott esetben kis szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített fenil-, kis szénatomszámú alkil-tienil-, cikloalkil-, kis szénatomszámú alkil-(trifluor-metil)- vagy kis szénatomszámú alkil-morfolinil-csoport;

Y jelentése -O- , -S- vagy kötés;

Z jelentése -O- vagy -S- ; vagy

B jelentése ~~(a), (b), (c) vagy (d) általános képletű~~ 5-tagú heterociklikus csoport; ~~ahol~~

~~R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, ciklohexil-, kis szénatomszámú alkil-ciklohexil- vagy trifluor-metil-csoport; azzal a feltétellel, hogy R⁴ és R⁵ közül legalább az egyik hidrogénatomot képvisel].~~

Az (I) általános képletű vegyületek akut és/vagy krónikus neurológiai rendellenességek kezelésénél vagy megelőzésénél metabotrop glutamát receptor ligandként alkalmazhatók. *A képletmódosítások kiterjednek a vegyületek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.*

PK

P02 01005



Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

Az

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1238

**Karbaminsav-származékok, és felhasználásuk mint metabotrop
glutamát receptor ligandok**

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel,
Svájc

Feltalálók:

BLEICHER Konrad Aschenbrennerstrasse 18, D-79110 Freiburg, DE

MUTEL Vincent 15, place des Maréchaux, F-68100 Mulhouse, FR

VIEIRA Eric Burgfelderstrasse 63, CH-4123 Allschwil, CH

WICHMANN Jürgen Im Wolfisbühl 32, D-79585 Steinen, DE

WOLTERING Thomas Johannes Riedlistrasse 13,
D-79576 Weil am Rhein, DE

Bejelentés napja: 2000. 04. 19.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/03556

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/63166

Elsőbbsége: 1999. 04. 20. 99107843.7 EP



Találmányunk (I) általános képletű karbaminsav-észter-szár-
mazékokra

[mely képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
- R^2 és $R^{2'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szén-
atomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxicsoport, halogén-
atom vagy trifluor-metil-csoport;
- X jelentése -O- , -S- vagy hidat nem képező két hidrogénatom;
- A^1/A^2 jelentése egymástól függetlenül fenil-gyűrű vagy egy vagy
két nitrogénatomot tartalmazó 6-tagú heterociklus;
- B jelentése (A) általános képletű csoport, ahol
- R^3 jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú al-
kenil-, kis szénatomszámú alkinil-, benzil-, kis szén-
atomszámú alkil-cikloalkil-, kis szénatomszámú alkil-
-ciano-, kis szénatomszámú alkil-piridinil-, kis szén-
atomszámú alkil-kis szénatomszámú alkoxi-fenil-, adott
esetben kis szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített
kis szénatomszámú alkil-fenil-, adott esetben kis szén-
atomszámú alkoxicsoporttal helyettesített fenil-, kis
szénatomszámú alkil-tienil-, cikloalkil-, kis szénatom-
számú alkil-(trifluor-metil)- vagy kis szénatomszámú
alkil-morfolinil-csoport;
- Y jelentése -O- , -S- vagy kötés;
- Z jelentése -O- vagy -S- ; vagy
- B jelentése (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű 5-tagú he-
terociklikus csoport; ahol
- R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-,
kis szénatomszámú alkoxi-, ciklohexil-, kis szénatomszámú



alkil-ciklohexil- vagy trifluor-metil-csoport;
azzal a feltétellel, hogy R^4 és R^5 közül legalább az egyik
hidrogénatomot képvisel]

és gyógyászatilag alkalmas sóikra vonatkozik.

Különösen előnyösek az (IA), vagy (IB-a), vagy (IB-b), vagy (IB-c) vagy (IB-d) általános képletű vegyületek (ahol a szubsztituensek jelentése a fent megadott).

A találmány szerinti vegyületek és sóik újak és értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek metabotrop glutamát receptor antagonisták és/vagy agonisták.

A központi idegrendszerben (CNS) az ingerátvitel egy neuron által kibocsátott neurotranszmitter és egy neuroreceptor között lejátszódó kölcsönhatás révén történik.

Nagyszámú fiziológiai folyamatban az L-glutaminsav döntő szerepet játszik; az L-glutaminsav a központi idegrendszerben leggyakrabban előforduló neurotranszmitter. A glutamát-függő ingerreceptorok két fő csoportba oszthatók. Az első csoport ligandok által ellenőrzött ioncsatornákat képez. A metabotrop glutamát receptorok (mGluR) a második fő csoportba és ezenkívül a G-fehérjéhez kapcsolódó receptorok családjába tartoznak.

Jelenleg nyolc különböző mGluR típus ismert és ezek közül néhány altípusokkal is rendelkezik. A nyolc mGluR receptortípus a szekunder metabolitok szintézisére kifejtett eltérő hatásuk és kis molekulatömegű kémiai vegyületek iránti eltérő affinitásuk alapján három alcsoportba sorolható:



Az I. csoportba az mGluR1 és mGluR5, a II. csoportba az mGluR2 és mGluR3, míg a III. csoportba az mGluR4, mGluR6, mGluR7 és mGluR8 tartozik.

Az első csoportba tartozó metabotrop glutamát receptorok ligandjai akut és/vagy krónikus neurológiai rendellenességek, pl. pszichózis, skizofrénia, Alzheimer-betegség, kognitív rendellenességek és memóriazavarok, valamint krónikus és akut fájdalom kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók.

A további kezelhető indikációk közé tartoznak a bypass operációk vagy transzplantátumok által okozott korlátozott agyfunkció, a gyenge agyi vérellátás, a gerincagy sérülései, fejsérülések, terhesség által okozott hipoxia, szívleállás és hipoglikémia. Ezenkívül az alábbi kezelhető indikációkat említjük meg: Huntington-korea, amiotrop laterális sclerosis (ALS), AIDS által okozott demencia, szemsérülések, retinopátia, idiopátikus Parkinsonizmus vagy gyógyszerek által okozott Parkinsonizmus, valamint glutamát-hiányos funkciókhoz vezető állapotok, pl. izomgörcsök, konvulziók, migrén, vizelet inkontinencia, nikotinfüggőség, pszichózis, opiátfüggőség, szorongás, hányás, akut és krónikus fájdalom, diskinézia és depressziók.

Találmányunk tárgya

- (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik, önmagukban és gyógyászati hatóanyagként;
- az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik előállításuk;
- (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmazó gyógyászati készítmények és előállításuk;
- (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik



felhasználása a fentemlített betegségek kezelésére vagy megelőzésére, illetve az e célra alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben A jelentése fenilcsoport; X jelentése hidat nem képező két hidrogénatom és B jelentése valamely (A) általános képletű csoport (ahol Z jelentése -O- és R^3 és Y jelentése a fent megadott).

A fenti vegyület-csoport előnyös képviselői az alábbi vegyületek:

difenil-acetil-karbaminsav-butyl-észter;
 difenil-acetil-karbaminsav-etil-észter; vagy
 difenil-acetil-karbaminsav-pent-4-inil-észter.

Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben A jelentése fenilcsoport; X jelentése -O- vagy -S- és B jelentése (A) általános képletű csoport (ahol Z jelentése -O- vagy R^3 és Y jelentése a fent megadott).

A fenti vegyület-csoport előnyös képviselői az alábbi vegyületek:

(9H-xantén-9-karbonil)-karbaminsav-etil-észter;
 (9H-xantén-9-karbonil)-karbaminsav-butyl-észter;
 (9H-tioxantén-9-karbonil)-karbaminsav-butyl-észter.

Az (I) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben A jelentése fenilcsoport;



X jelentése hidat nem képező két hidrogénatom és B jelentése valamely (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű heterociklikus csoport (ahol R^4 és R^5 jelentése a fent megadott).

A fenti vegyület-csoport előnyös képviselői az alábbi vegyületek:

N-(5-etil-oxazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid;

N-(5-metil-oxazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid;

2,2-difenil-N-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-acetamid;

N-[5-(2-metoxi-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,2-difenil-acetamid;

N-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,2-difenil-acetamid;

N-(3-ciklopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,2-difenil-acetamid; vagy

N-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,2-difenil-acetamid.

Az (I) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben A jelentése fenil-csoport, X jelentése -O- vagy -S- ; és B jelentése valamely (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű heterociklikus csoport.

A fenti vegyület-csoport előnyös képviselői az alábbi vegyületek:

9H-xantén-9-karbonsav-oxazol-2-il-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-etil-oxazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-metil-oxazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-propil-oxazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-[5-(ciklopropil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(4-metil-oxazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-amid;



9H-xantén-9-karbonsav- [5- (trifluor-metil) - [1,3,4] oxadiazol-2-il] -amid;

9H-xantén-9-karbonsav- [5- (metoxi-metil) - [1,3,4] oxadiazol-2-il] -amid;

9H-xantén-9-karbonsav- (3-ciklopropil- [1,2,4] oxadiazol-5-il) -amid;
vagy

9H-xantén-9-karbonsav- (5-metil- [1,2,4] oxadiazol-3-il) -amid.

Találmányunk az összes sztereoizomer formára és racemátra kiterjed.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

A "kis szénatomszámú alkilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, 1-7 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó telített szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-csoport és más hasonló csoportok).

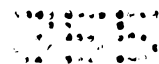
A "kis szénatomszámú alkoxics csoport" kifejezés a fentiekben meghatározott, oxigénatomon keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkilcsoportokra vonatkozik.

A "halogénatom" kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására.

A találmány tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag alkalmas sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) (IA-1) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általá-



nos képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben a helyettesítők jelentése a fent megadott); vagy

b) (IA) általános képletű vegyületek előállítására esetén, valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben G jelentése megfelelő kilépő csoport, pl. klóratom, brómatom vagy aciloxi-csoport; vagy valamely karbonil-klorid-ekvivalens, mint pl. karbonil-pirazolid, karbonil-imidazol, karbonil-benzotriazol, karbonil-oxi-szukcinimid; vagy valamely aktivált észter, mint pl. p-nitro-fenil-észter, pentaklór-fenil-észter vagy más hasonló csoport; és a többi helyettesítő jelentése a fent megadott); vagy

c) (IA-1) általános képletű vegyületek előállítására esetén, valamely (VI) általános képletű vegyületet valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben a helyettesítők jelentése a fent megadott); vagy

d) (IA) általános képletű vegyületek előállítására esetén, valamely (VI) általános képletű vegyületet valamely (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben a helyettesítők jelentése a fent megadott); vagy

e) [IB(a-d)] általános képletű vegyületek előállítására esetén, valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (IX) általános képletű heterociklikus vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben B jelentése valamely (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű 5-tagú heterociklikus csoport és a többi helyettesítő jelentése a fent megadott); és

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületben levő funkcionális csoportot egy másik funkcionális csoporttá alakítunk; és



kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas sóvá alakítunk.

Az a) eljárás szerint valamely (III) általános képletű vegyülethez (pl. valamely alkohol, mint pl. 1-butanol, benzil-alkohol, allil-alkohol, izopropil-alkohol), diklór-metánban valamely (II) általános képletű vegyületet (pl. difenil-acetil-izocianát) adunk és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük.

A b) eljárás szerint (IA) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Egy (V) általános képletű vegyületet (pl. megfelelő uretán vagy karbaminsav-alkil-észter) valamely (IV) általános képletű vegyülettel (pl. 9H-xantén-9-karbonil-klorid vagy -bromid) vagy egy (IV) általános képletű vegyület aciloxi-származékával, vagy egy (IV) általános képletű vegyület karbonil-pirazolid-csoportot, karbonil-imidazol-csoportot, karbonil-benzotriazol-csoportot vagy karbonil-oxi-szukcinimid-csoportot tartalmazó karbonil-klorid-ekvivalensével, vagy egy aktivált észterrel (pl. p-nitro-fenil-észter, pentaklór-fenil-észter és más hasonló vegyületek) reagáltatunk. A reakciót oldószerben (pl. piridin), szobahőmérsékleten, önmagában ismert módon végezzük el.

A c) és d) eljárás szerint az (IA-1) és (IA) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (VI) általános képletű vegyületet egy (VII), illetve (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót a b) eljáráshoz hasonlóan hajtjuk végre.

Az e) eljárás szerint az (IB) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (IX) általános képletű heterociklikus vegyületet N,N-dimetilamino-piridin jelenlétében 0 °C-on egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Oldószerként előnyösen metil-kloridot alkalmazhatunk.



A gyógyászatilag alkalmas sókat önmagában ismert módon, az (I) általános képletű vegyületek jellegének figyelembevételével állítjuk elő. A bázikus (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas szervetlen vagy szerves savakkal képezett sóikká alakíthatók. A sóképzéshez pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav vagy citromsav, hangyasav, fumársav, maleinsav, ecetsav, borostyánkősav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav és más hasonló savak alkalmazhatók. A savas (I) általános képletű vegyületek alkálifémeket vagy alkáliföldfémeket (pl. nátrium, kálium, kalcium, magnézium vagy más hasonló fémek) tartalmazó vegyületekkel, bázikus aminokkal vagy bázikus aminosavakkal történő reagáltatással alakíthatók gyógyászatilag alkalmas sókká.

Az (IA) általános képletű vegyületek előállítását az 1. reakciósémán tüntetjük fel. Egyes (IA) általános képletű vegyületek előállításának részleteit az 1-30., 32. és 34-43. példában mutatjuk be. Az (IB) általános képletű vegyületek előállítását a 2. reakciósémán tüntetjük fel. Egyes (IB) általános képletű vegyületek előállításának részleteit a 31., 33. és 44-69. példában mutatjuk be.

Az 1. reakciósémán a helyettesítők jelentése a fent megadott.

A 2. reakciósémán a helyettesítők jelentése a fent megadott.

Az 1. és 2. reakcióséma szerint felhasznált kiindulási anyagok ismertek vagy önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik - mint már említettük - metabotrop glutamát receptor agonisták és/vagy antagonisták és akut és/vagy krónikus neurológiai rendellenességek (pl. pszichózis, skizofrénia, Alzheimer-betegség,



kognitív rendellenességek és memóriazavarok, valamint krónikus és akut fájdalom) kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók. A további kezelhető indikációk közé tartoznak a bypass operációk vagy transzplantátumok által okozott korlátozott agyfunkció, a gyenge agyi vérellátás, a gerincagy sérülései, fejsérülések, terhesség által okozott hipoxia, szívleállás és hipoglikémia. Ezenkívül az alábbi kezelhető indikációkat említjük meg: Alzheimer-betegség, Huntington-korea, ALS, AIDS által okozott demencia, szemsérülések, retinopátia, idiopátikus Parkinsonizmus vagy gyógyszerek által okozott Parkinsonizmus, valamint glutamát-hiányos funkciókhoz vezető állapotok, pl. izomgörcsök, konvulziók, migrén, vizelet inkontinencia, nikotinfüggőség, opiátfüggőség, szorongás, hányás, diskinézia és depressziók.

A találmány szerinti vegyületek az I. csoportba tartozó mGluR receptor agonisták és/vagy antagonisták. Azt találtuk, hogy az 1-22. és 30-69. példa szerinti vegyületek agonista aktivitást mutatnak, míg a 23-29. példa szerinti vegyületek antagonistá hatással rendelkeznek. A vegyületek az alábbi teszt szerint 50 μM vagy kisebb, általában 1 μM vagy kisebb, előnyösen 0,5 μM vagy kisebb aktivitást mutatnak.

Néhány találmány szerinti vegyület aktivitási adatait az 1. Táblázatban tüntetjük fel.

Példa sorszám	Agonista/antagonista	IC ₅₀ (μM)
10.	agonista	0,22
32.	agonista	0,14
65.	agonista	0,4
23.	antagonista	6,31
24.	antagonista	2,79
25.	antagonista	1,38



A teszt leírása

S. Nakanishi professzortól (Kyoto, Japán) kapott, patkány mGluR 1a receptort kódoló cDNS-t az alábbi irodalmi helyen leírt eljárás felhasználásával átmenetileg EBNA sejtekbe transzfektálunk: Schlaeger et al.: *New Dev. New Appl. Anim. Cell Techn., Proc. ESACT 15. ülés*, 105-112. és 117-120. (1998). A $[Ca^{2+}]_i$ méréseket mGluR 1a transzfektált EBNA sejteken végezzük el, miután a sejteket Fluo-3 AM-el (0,5 μ M végső koncentráció) 37 °C-on 1 órán át inkubáltuk, majd teszt-pufferrel (Hank-féle sóval és 20 mM HEPES-el kiegészített DMEM) négyszer mostuk. A $[Ca^{2+}]_i$ méréseket fluorometria képleképző lemez leolvasó (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA) felhasználásával végezzük el. A találmány szerinti vegyületek antagonistaként történő értékelését 10 μ M glutamát agonistával szemben teszteljük.

A gátló (antagonista) vagy aktiváló (agonista) görbéket négy paraméteres logisztikai egyenletbe illesztjük és az EC_{50} -t és a Hill koefficienszt ismétlődő nem-lineáris görbeillesztő szoftver (Microcal Software Inc., Northampton, MA, USA) felhasználásával nyerjük.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmaz. A találmány szerinti gyógyászati készítmények orálisan (pl. tabletták, bevonatos tabletták, drázsék, kemény- és lágyzselatinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók), rektálisan (pl. kúpok) vagy parenterálisan (pl. injekciós oldatok) adagolhatók.



A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyületen vagy gyógyászatiilag alkalmas sóján kívül inert, szervetlen vagy szerves gyógyászati hordozóanyagokat tartalmaznak. A tabletták, bevonatos tabletták, drazsék és keményzselatinkapszulák előállításánál hordozóanyagként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. alkalmazhatunk. A lágyszselatinkapszulák hordozóként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd és folyékony polioloikat stb. tartalmazhatnak; a lágyszselatinkapszulák azonban - a hatóanyag jellegétől függően - általában hordozó nélkül is előállíthatók. Az oldatok és szirupok hordozóanyagként pl. vizet, polioloikat, szacharózt, invertcukrot, glükózt stb. tartalmazhatnak. Az (I) általános képletű vegyületek vízoldható sóit tartalmazó vizes injekciós oldatok készítésénél adjuvánsokat (pl. alkoholok, polioloik, glicerin, növényi olajok stb.) alkalmazhatunk, ezekre azonban általában nincs szükség. A kúpok hordozóanyagként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat, féligfolyékony vagy folyékony polioloikat stb. tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá tartósító-, szolubilizáló-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszeret, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, az ozmózisnyomás változtatására szolgáló sókat, puffereket, maszkírozószeret vagy antioxidánsokat tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények ezenkívül további gyógyászati hatóanyagokat tartalmazhatnak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag alkalmas sóját és inert excipienseket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.



Ezeket a gyógyászati készítményeket oly módon állítjuk elő, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és kívánt esetben egy vagy több további gyógyászati hatóanyagot inert hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk.

A találmány szerinti vegyületek dózisa tág határokon belül változik és természetesen mindenkor az adott eset körülményeitől függ. A hatékony orális vagy parenterális dózis valamennyi felsorolt indikációban általában 0,01-20 mg/kg/nap, előnyösen 0,1-10 mg/kg/nap. Egy 70 kg testtömegű felnőtt napi dózisa ennek megfelelően általában 0,7-1400 mg, előnyösen 7-700 mg.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag alkalmas sóikat - mint már említettük - gyógyászati készítmények - előnyösen a fentiekben tárgyalt akut és/vagy krónikus neurológiai rendellenességek - kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására alkalmazhatjuk. A találmány szerinti vegyületek fenti felhasználása ugyancsak találmányunk tárgyát képezi.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

1. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-butyl-észter

0,32 ml (3,49 millimól) 1-butanol 4 ml diklór-metánnal képezett oldatához keverés közben 2,33 ml (1,16 millimól) 0,5 mólos diklór-metános difenil-acetil-izocianát-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó sárga olajat szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 1:2 arányú etil-acetát/hexán



eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Világossárga szilárd anyag alakjában 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 83 %. Op.: 82-84 °C. MS: m/e = 334 (M+Na⁺).

2. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-benzil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és benzil-alkohol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 100-101 °C. MS: m/e = 345 (M⁺).

3. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-allil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és allil-alkohol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 118-120 °C. MS: m/e = 295 (M⁺).

4. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-izopropil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és izopropil-alkohol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 122-124 °C. MS: m/e = 297 (M⁺).

5. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-tercier butil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és terciér butil-alkohol reakciójával állítjuk elő. Világossárga szilárd anyag. Op.: 160-162 °C. MS: m/e = 334 (M+Na⁺).



6. példa

(9H-xantén-9-karbonil)-karbaminsav-etil-észter

0,82 g (9,21 millimól) uretán és 0,05 g (0,41 millimól) DMAP 10 ml piridinnel képezett oldatához 0 °C-on keverés közben 1,50 g (6,13 millimól) 9H-xantén-9-karbonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 17 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékhoz 50 ml víz és 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyét adjuk. A szilárd anyagot leszűrjük és előbb vízből, majd etanol/hexán elegyből kristályosítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 1,22 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 67 %. Op.: 228 °C (bomlás). MS: m/e = 298,2 (M+H⁺).

7. példa

(RS)-(2-bróm-9H-xantén-9-karbonil)-karbaminsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon, uretán és 2-bróm-9H-xantén-9-karbonil-klorid reakciójával állítjuk elő. Világosbarna szilárd anyag. Op.: 203 °C. MS: m/e = 375 (M⁺).

8. példa

(9H-xantén-9-karbonil)-karbaminsav-butyl-észter

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon 9H-xantén-9-karbonil-klorid és karbaminsav-butyl-észter reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 180-183 °C. MS: m/e = 325,4 (M+H⁺).

9. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és etanol reakciójával



állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 133 °C. MS: m/e = 284,2 (M+H⁺).

10. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-(ciklopropil-metil)-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és ciklopropil-metanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 108 °C. MS: m/e = 309,4 (M+H⁺).

11. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-pent-4-inil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és pent-4-in-1-ol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 109 °C. MS: m/e = 321,4 (M+H⁺).

12. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-2-(ciano-etil)-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és 3-hidroxi-propionitril reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 113 °C. MS: m/e = 308,3 (M+H⁺).

13. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-3-piridin-4-il-propil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és 3-piridin-4-il-propán-1-ol reakciójával állítjuk elő. Barna szilárd anyag. Op.: 147-150 °C. MS: m/e = 374,4 (M+H⁺).

14. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-3-(benziloxi-propil)-észter



A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és 3-benziloxi-propán-1-ol reakciójával állítjuk elő. Színtelen olaj. MS: $m/e = 403,5$ ($M+H^+$).

15. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 144°C . MS: $m/e = 419,5$ ($M+H^+$).

16. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-(RS)-2-fenil-propil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és (RS)-2-fenil-propán-1-ol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 131°C . MS: $m/e = 373,5$ ($M+H^+$).

17. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-tien-2-il-metil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és tien-2-il-metanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 116°C . MS: $m/e = 351,4$ ($M+H^+$).

18. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-ciklopentil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és ciklopentanol reakciójával állítjuk. Fehér szilárd anyag. Op.: $120-123^{\circ}\text{C}$. MS: $m/e = 323,4$ ($M+H^+$).



19. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-ciklohexil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és ciklohexanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 117-119 °C.
MS: $m/e = 337,4 (M+H^+)$.

20. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-4-fenil-butil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és 4-fenil-bután-1-ol reakciójával állítjuk elő. Világossárga szilárd anyag.
Op.: 118 °C. MS: $m/e = 387,5 (M+H^+)$.

21. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-3,5-dimetoxi-fenil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és 3,5-dimetoxi-fenol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 150-152 °C.
MS: $m/e = 391,4 (M+H^+)$.

22. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-2,2,2-trifluor-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és 2,2,2-trifluor-etanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag.
Op.: 125-127 °C. MS: $m/e = 337,3 (M+H^+)$.

23. példa

(2,2-difenil-propionil)-karbaminsav-metil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 2,2-difenil-propionil-izocianát és etanol reakciójával állítjuk elő. Színtelen gumi. MS: $m/e = 297,4 (M+H^+)$.



24. példa

(2,2-difenil-propionil)-karbaminsav-allil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 2,2-difenil-propionil-izocianát és prop-2-én-1-ol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 89 °C. MS: $m/e = 309,4$ ($M+H^+$).

25. példa

(2,2-difenil-propionil)-karbaminsav-butyl-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 2,2-difenil-propionil-izocianát és bután-1-ol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 83 °C. MS: $m/e = 325,4$ ($M+H^+$).

26. példa

(2,2-difenil-propionil)-karbaminsav-(ciklopropil-metil)-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 2,2-difenil-propionil-izocianát és ciklopropil-metanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 125 °C. MS: $m/e = 323,4$ ($M+H^+$).

27. példa

(2,2-difenil-propionil)-karbaminsav-ciklohexil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 2,2-difenil-propionil-izocianát és ciklohexanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 126 °C. MS: $m/e = 351,4$ ($M+H^+$).

28. példa

(2,2-difenil-propionil)-karbaminsav-4-fenil-butyl-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 2,2-difenil-propionil-izocianát és 4-fenil-butyl-



tán-1-ol reakciójával állítjuk elő. Sárga olaj. MS: $m/e = 401,5$ ($M+H^+$).

29. példa

(2,2-difenil-propionil)-karbaminsav-2,2,2-trifluor-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 2,2-difenil-propionil-izocianát és 2,2,2-trifluor-etanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 143-145 °C. MS: $m/e = 351,3$ ($M+H^+$).

30. példa

(9H-tioxantén-9-karbonil)-karbaminsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon, 9H-tioxantén-9-karbonil-klorid (US 3 284 449 sz. szabadalom) és uretán reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 179-182 °C. MS: $m/e = 314,2$ ($M+H^+$).

31. példa

9H-tioxantén-9-karbonsav-oxazol-2-il-amid

0,048 g (0,575 millimól) 2-amino-oxazol [Cockerill & al.: *Synthesis*, 591 (1976)] és 0,003 g (0,03 millimól) DMAP 2 ml pirdinnel képezett oldatához 0 °C-on keverés közben 0,100 g (0,384 millimól) 9H-tioxantén-9-karbonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékhoz 5 ml víz és 2 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyét adjuk. A szilárd anyagot szűrjük, diklór-metánban oldjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 40:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,022 g cím szerinti



vegyületet kapunk. Kitermelés 18 %. Op.: 188-191 °C. MS: m/e = 309,1 (M+H⁺).

32. példa

(9H-tioxantén-9-karbonil)-karbaminsav-butyl-észter

A cím szerinti vegyületet a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon, 9H-tioxantén-9-karbonil-klorid és karbaminsav-butyl-észter reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 151-154 °C. MS: m/e = 342,2 (M+H⁺).

33. példa

9H-xantén-9-karbonsav-oxazol-2-il-amid

A cím szerinti vegyületet a 31. példában ismertetett eljárással analóg módon 9H-xantén-9-karbonil-klorid és 2-amino-oxazol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 232-235 °C. MS: m/e = 292 (M⁺).

34. példa

Difenil-acetil-karbaminsav-2-morfolin-4-il-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és 2-morfolin-4-il-etanol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 135-137 °C. MS: m/e = 369,3 (M+H⁺).

35. példa

Difenil-acetil-tiokarbaminsav-S-butyl-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, difenil-acetil-izocianát és butántiol reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 99 °C. MS: m/e = 327 (M⁺).

36. példa

[3-klór-5-(trifluor-metil)-piridin-2-ill-m-tolil-acetil]-karbaminsav-etil-észter



97 μl (95 mg, 0,80 millimól) dietil-karbonátot és 38 μl (30 mg, 0,50 millimól) izopropanolt 2 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük és 29 mg (0,67 millimól) 55 %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót adunk hozzá. Ezután 0 °C-on részletekben 164 mg (0,50 millimól) 3-klór-5-(trifluor-metil)-2-piridil-3-metil-fenil-acetamidot adagolunk be. A reakcióelegyet egy órán át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet a szokásos módon ammónium-klorid-oldattal és etil-acetáttal dolgozzuk fel. A kapott sárga olajat szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 5:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 14,1 mg (0,035 millimól) [[3-klór-5-(trifluor-metil)-piridin-2-il]-m-tolil-acetil]-karbaminsav-etil-észtert kapunk. Kitermelés 7 %.

Op.: 146-147 °C. MS: m/e = 401,3 (M+H).

37. példa

(9H-xantén-9-karbonil)-karbaminsav-(ciklopropil-metil)-észter

A cím szerinti vegyületet a 36. példában ismertetett eljárással analóg módon 9H-xantén-9-karbonil-klorid és karbaminsav-(ciklopropil-metil)-észter reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 183-185 °C. MS: m/e = 323 (M⁺).

38. példa

[4-(trifluor-metil)-9H-xantén-9-karbonil]-karbaminsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet a 36. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-(trifluor-metil)-9H-xantén-9-karbonil-klorid és karbaminsav-etil-észter reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 196-198 °C. MS: m/e = 365 (M⁺).



39. példa

Ciklopropánkarbonsav-difenil-acetil-amid

500 mg (2,36 millimól) 2,2-difenil-acetamid 20 ml tetrahidrofuránnal képezett 0 °C-ra hűtött oldatához keverés közben 95 mg (2,36 millimól) 60 %-os nátrium-hidridet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten félórán át keverjük, majd szobahőmérsékleten 247 mg (2,36 millimól) ciklopropánkarbonsav-klorid 5 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és 2x70 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlop-kromatografálással és 19:1 arányú toluol/etil-acetát eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Etil-acetátos átkristályosítás után fehér szilárd anyag alakjában 133 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 20 %. Op.: 178 °C. MS: m/e = 279 (M⁺).

40. példa

9H-xantén-9-karbonsav-butiril-amid

A cím szerinti vegyületet a 39. példában ismertetett eljárással analóg módon 9H-xantén-9-karbonsav-amid és propánkarbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 222 °C. MS: m/e = 295 (M⁺).

41. példa

N-difenil-acetil-butiramid

A cím szerinti vegyületet a 39. példában ismertetett eljárással analóg módon 2,2-difenil-acetamid és propánkarbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 205 °C. MS: m/e = 281 (M⁺).



42. példa

Pentánkarbonsav-difenil-acetil-amid

A cím szerinti vegyületet a 39. példában ismertetett eljárással analóg módon 2,2-difenil-acetamid és pentánkarbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 87 °C. MS: m/e = 309 (M⁺).

43. példa

Pentánsav-difenil-acetil-amid

A cím szerinti vegyületet a 39. példában ismertetett eljárással analóg módon 2,2-difenil-acetamid és butánkarbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 83 °C. MS: m/e = 296,3 (M+H⁺).

44. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amid

a) 76 mg (0,60 millimól, 1,2 ekvivalens) 5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin és 6 mg (0,05 millimól, 0,1 ekvivalens) N,N-dimetil-amino-piridin 2 ml vízmentes piridinnel képezett oldatához 122 mg (0,5 millimól) 9H-xantén-9-karbonsav-klorid és 1,22 ml metilén-klorid oldatát csepegtetjük 0 °C-on. A reakcióelegyet 0 °C-on 3-4 órán át, majd egy éjjelen keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet alapos keverés közben 50 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk. A vizes réteget 2x25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 2x25 ml vízzel mossuk és bepároljuk. A maradékot kb. 25 ml etil-acetátban felvesszük és szárazrapároljuk. A nyersterméket (167 mg, világossárga szilárd anyag) etanolból átkristályosítjuk. Fehér kristályok alakjában 62 mg 9H-xantén-9-karbonsav-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amidot kapunk. Kitermelés 37 %.



Op.: 215-216 °C. MS: $m/e = 335 (M^+)$.

b) A kiindulási anyagként felhasznált 5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amint a következőképpen állítjuk elő:

5,0 g (47,0 millimól) cianogén-bromid és 50 ml metanol oldathoz 30 perc alatt 4,80 g (47,0 millimól) vajsav-hidrazid 50 ml metanollal képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 15 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd vákuumban a kristályosodás megindulásáig bepároljuk. A kristályokat (9 g) szűrjük és 60 ml etanolban felvesszük. Ezután 5 g finoman porított kálium-karbonátot adunk hozzá és a szuszpenziót szobahőmérsékleten 5 percen át keverjük. A narancsszínű szuszpenziót szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó narancssárga port (5,5 g) szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 80:10:1 arányú metilén-klorid/metanol/28 %-os ammónia eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér kristályok alakjában 3,95 g (31,1 millimól) 5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amint kapunk. Kitermelés 66 %. MS: $m/e = 127 (M^+)$.

45. példa

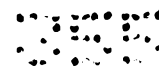
2,2-difenil-N-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon, 5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin és 2,2-difenil-acetil-klorid reakciójával állítjuk elő. Viszkózus olaj. MS: $m/e = 322,4 (M+H^+)$.

46. példa

9H-xantén-9-karbonsav-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon, [1,3,4]oxadiazol-2-il-amin és 9-xantén-9-karbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag.



Op.: 239-240 °C. MS: m/e = 293 (M⁺).

A kiindulási anyagként felhasznált [1,3,4]oxadiazol-2-il-amint [fehér szilárd anyag, MS: m/e = 85 (M⁺)] a 44b) példában ismertetett eljárással analóg módon hangyasav-hidrazid és cianogén-bromid reakciójával állítjuk elő.

47. példa

N-[1,3,4-oxadiazol]-2-il-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon [1,3,4]oxadiazol-2-il-amin és 2,2-difenil-ecetsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Világossárga szilárd anyag. Op.: 131-132 °C. MS: m/e = 279,2 (M⁺).

48. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amid

a) 500,5 mg (1,64 millimól) (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanont és 186,8 mg (1,64 millimól) 5-etil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-amint 1,5 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk és a szuszpenziót 130 °C-on 6 órán át keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni és 5 ml acetont adunk hozzá. Az elegyet 5 percen át keverjük, a kiváló terméket szűrjük, acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 219,5 mg 9H-xantén-9-karbonsav-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amidot kapunk. Op.: 256-257 °C. MS: m/e = 321,2 (M⁺).

b) A kiindulási anyagként felhasznált 5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amint a következőképpen állítjuk elő:

6,3 g (72 millimól) propionsav-hidrazid és 50 ml víz oldatához 34 g (75 millimól) telített kálium-hidrogén-karbonát-oldatot és 7,7 g (72 millimól) cianogén-bromid 60 ml vízzel képezett oldatát adjuk. A hőmérséklet 22 °C-ról 32 °C-ra emelkedik és széndioxid



fejlődik. Harminc perc múlva fehér kristályok jelennek meg. A fehér szuszpenziót 3 órán át keverjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazrapároljuk. A nyersterméket 20 ml vízből átkristályosítjuk. A terméket szűrjük, kevés jéghideg vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 6,1 g (54 millimól) 5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amint kapunk. Kitermelés 75 %. Op.: 174-175 °C. MS: m/e = 113,1 (M⁺).

c) A kiindulási anyagként felhasznált (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanont a következőképpen állítjuk elő:

2,6 g (11 millimól) 9-xantén-karbonsav-hidrazidot 2,5 ml vízben szuszpendálunk, majd 10 ml 2 n sósavat adunk hozzá. A sűrű fehér szuszpenzióhoz 30 ml etanolt adunk, a szuszpenziót 65 °C-ra melegítjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni. A kapott világossárga oldathoz erős keverés közben 1,1 g (11 millimól) acetyl-acetont adunk. A hőmérséklet 30 °C-ra emelkedik és kb. 2 perc múlva fehér kristályok képződnek. A keverést szobahőmérsékleten 15 percen át, majd 0 °C-on további 15 percen keresztül folytatjuk. A terméket szűrjük és -20 °C-os etanollal mossuk. A nyersterméket 15 ml etanolból átkristályosítjuk. Fehér kristályok alakjában 2,80 g (9,2 millimól) (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanont kapunk. Kitermelés 84 %. Op.: 114-115 °C. MS: m/e = 304,1 (M⁺).

49. példa

N-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 48a) példában ismertetett eljárással analóg módon 1-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2,2-difenil-etanon és 5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 123-125 °C. MS: m/e = 308,2 (M+H⁺).



A kiindulási anyagként felhasznált 1-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2,2-difenil-etanont [fehér szilárd anyag, op.: 91-92 °C, MS: m/e = 291,2 (M+H⁺)] a 48c) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,2-difenil-ecetsav-hidrazid [Chem. Zentralblatt. 100, 2414 (1929)] és acetyl-aceton reakciójával állítjuk elő.

50. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin és 9-xantén-karbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 261-263 °C. MS: m/e = 307,1 (M⁺).

A kiindulási anyagként felhasznált 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amint a 48b) példában ismertetett eljárással analóg módon, ecetsav-hidrazidból és cianogén-bromidból állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. MS: m/e = 99 (M⁺).

51. példa

N-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin és 2,2-difenil-acetyl-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 160-161 °C. MS: m/e = 293,1 (M⁺).

52. példa

9H-xantén-9-karbonsav-[5-(metoxi-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amid

A cím szerinti vegyületet a 48a) példában ismertetett eljárással analóg módon (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanon és 5-(metoxi-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 233-234 °C. MS: m/e = 337,1 (M+H⁺).



A kiindulási anyagként felhasznált 5-(metoxi-metil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-amint [fehér szilárd anyag, op.: 113-114 °C; MS: m/e = 129,2 (M⁺)] a 48b) példában ismertetett eljárással analóg módon metoxi-ecetsav-hidrazid [*J. Org. Chem. USSR*, 6(1), 93 (1970)] és cianogén-bromid reakciójával állítjuk elő.

53. példa

N-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,2-difenil-ecetsav-klorid és 5-(metoxi-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 138-140 °C. MS: m/e = 324,3 (M+H⁺).

54. példa

9H-xantén-9-karbonsav-[5-(2-metoxi-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanon és [5-(2-metoxi-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 204 °C. MS: m/e = 351,1 (M+H⁺).

A kiindulási anyagként felhasznált [5-(2-metoxi-etil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-amint [op.: 105-106 °C, fehér szilárd anyag, MS: m/e = 143,1 (M⁺)] a 48b) példában ismertetett eljárással analóg módon 3-metoxi-propionsav-hidrazid (US 3 441 606 sz. szabadalmi leírás) és cianogén-bromid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 105-106 °C.

55. példa

N-[5-(2-metoxi-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,2-difenil-acetamid



A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,2-difenil-ecetsav-klorid és [5-(2-metoxi-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 114-115 °C. MS: m/e = 338,2 (M+H⁺).

56. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(5-ciklopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amid

A cím szerinti vegyületet a 48a) példában ismertetett eljárással analóg módon (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanon és 5-ciklopropil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-amin [*J. Med. Pharm. Chem.*, 5, 617 (1962)] reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 246-248 °C. MS: m/e = 333,1 (M+H⁺).

57. példa

N-(5-ciklopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,2-difenil-ecetsav-klorid és 5-ciklopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 159-160 °C. MS: m/e = 320,3 (M+H⁺).

58. példa

9H-xantén-9-karbonsav-[5-(ciklopropil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amid

A cím szerinti vegyületet a 48a) példában ismertetett eljárással analóg módon (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanon és 5-(ciklopropil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 234-236 °C. MS: m/e = 347,1 (M+H⁺).

A kiindulási anyagként felhasznált 5-(ciklopropil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amint [fehér szilárd anyag, op.: 140-141 °C, MS: m/e = 139 (M⁺)] a 48b) példában ismertetett eljárással



analóg módon, ciklopropánkarbonsav-hidrazid [*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1844 (1974)] és cianogén-bromid reakciójával állítjuk elő.

59. példa

N-[5-(ciklopropil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 2,2-difenil-ecetsav-klorid és 5-(ciklopropil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 158-159 °C. MS: m/e = 334,3 (M+H⁺).

60. példa

9H-xantén-9-karbonsav-[5-(trifluor-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amid

A cím szerinti vegyületet a 48a) példában ismertetett eljárással analóg módon (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanon és 5-(trifluor-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin (US 2 883 391) reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 220-223 °C (bomlás). MS: m/e = 362,2 (M+H⁺).

61. példa

N-[5-(trifluor-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-(trifluor-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amin és 2,2-difenil-ecetsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 149-150 °C. MS: m/e = 347,2 (M⁺).

62. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(5-etil-oxazol-2-il)-amid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-etil-oxazol-2-il-amin [*Ber. 95*, 2419 (1962)]

és 9-xantén-karbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 212-213 °C. MS: m/e = 320,1 (M⁺).

63. példa

N-(5-etil-oxazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-etil-oxazol-2-il-amin és 2,2-difenil-ecetsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 148-149 °C. MS: m/e = 307,3 (M+H⁺).

64. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(5-metil-oxazol-2-il)-amid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-metil-oxazol-2-il-amin [Ber. 95, 2419 (1962)] és 9-xantén-karbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 217-220 °C. MS: m/e = 306,1 (M⁺).

65. példa

N-(5-metil-oxazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-metil-oxazol-2-il-amin és 2,2-difenil-ecetsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Csaknem fehér szilárd anyag. Op.: 166-168 °C. MS: m/e = 292,2 (M⁺).

66. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(5-propil-oxazol-2-il)-amid

a) A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-propil-oxazol-2-il-amin [Ber. 95, 2419 (1962)] és 9-xantén-karbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 203-205 °C. MS: m/e = 334,1 (M⁺).

b) A kiindulási anyagként felhasznált 5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amint a következőképpen állítjuk elő:

21,8 g (0,132 mól) 2-bróm-butiraldehidet [Chem. Ber., 70, 1898 (1937)] 67,5 ml 4:3 arányú dimetil-formamid/víz elegyben oldunk. Az oldathoz keverés közben 8,77 g (0,145 mól) karbamidot adunk. Az átlátszó színtelen oldatot 16 órán át 105 °C-on keverjük. A kapott sárga oldatot 0 °C-ra hűtjük és 10 ml 45 %-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az oldat sárga színt vesz fel (pH 10). Az oldathoz 100 ml konyhasó-oldatot adunk és 5x100 ml 9:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel ötször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat bepároljuk. A kapott vörösesbarna olajat (15,62 g) szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 9:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Sárga olaj alakjában 6,2 g (0,049 mól) 5-propil-oxazol-2-il-amint kapunk, amelyet további tisztítás nélkül közvetlenül felhasználunk. Kitermelés 37 %. MS: m/e = 126,1 (M⁺).

67. példa

2,2-difenil-N-(5-propil-oxazol-2-il)-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-propil-oxazol-2-il-amin és 2,2-difenil-acetil-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 122 °C. MS: m/e = 320,2 (M⁺).

68. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(4-metil-oxazol-2-il)-amid

A cím szerinti vegyületet a 48a) példában ismertetett eljárással analóg módon (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanon és 5-metil-oxazol-2-il-amin (DE 2 459 380) reakciójával állítjuk elő. Világossárga szilárd anyag. Op.: 219-222 °C. MS: m/e = 306,1 (M⁺).

69. példaN-(4-metil-oxazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 48a) példában ismertetett eljárással analóg módon (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-(9H-xantén-9-il)-metanon és 5-metil-oxazol-2-il-amin reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 209-211 °C. MS: m/e = 306,1 (M⁺).

70. példaN-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-amin [Helv. Chim. Acta, 49, 1430-1432 (1966)] és 2,2-difenil-ecetsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 215 °C. MS: m/e = 293 (M⁺).

71. példa9H-xantén-9-karbonsav-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-amid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-amin és 9H-xantén-9-karbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 208 °C. MS: m/e = 307 (M⁺).

72. példaN-(3-ciklopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 3-ciklopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-amin [Helv. Chim. Acta, 49, 1430-1432 (1966)] és 2,2-difenil-ecetsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 163 °C. MS: m/e = 219 (M⁺).

73. példa9H-xantén-9-karbonsav-(3-ciklopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-amid



A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 3-ciklopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-amin és 9H-xantén-9-karbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 275 °C. MS: m/e = 333 (M⁺).

74. példa

N-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,2-difenil-acetamid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il-amin (EP 413 545) és 2,2-difenil-acetil-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 153 °C. MS: m/e = 293 (M⁺).

75. példa

9H-xantén-9-karbonsav-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amid

A cím szerinti vegyületet a 44a) példában ismertetett eljárással analóg módon 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il-amin és 9H-xantén-9-karbonsav-klorid reakciójával állítjuk elő. Fehér szilárd anyag. Op.: 186 °C. MS: m/e = 307 (M⁺).

76. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű tablettákat állítunk elő.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Hatóanyag	100
Porított laktóz	95
Fehér kukoricakeményítő	35
Poli(vinil-pirrolidon)	8
Nátrium-(karboxi-metil)-keményítő	10
Magnézium-sztearát	<u>2</u>
Össztömeg	250

77. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű tablettákat állítunk elő.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Hatóanyag	200
Porított laktóz	100
Fehér kukoricakeményítő	64
Poli(vinil-pirrolidon)	12
Nátrium-(karboxi-metil)-keményítő	20
Magnézium-sztearát	<u>4</u>
Össztömeg	400

78. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű kapszulákat állítunk elő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Hatóanyag	50
Kristályos laktóz	60
Mikrokristályos cellulóz	34
Talkum	5
Magnézium-sztearát	<u>1</u>
Kapszula töltőtömege	150

A megfelelő részecskenyagúságú hatóanyagot, kristályos laktózt és mikrokristályos cellulózt homogénen összekeverjük, szitáljuk, majd a talkumot és magnézium-sztearátot hozzákeverjük. A kapott keveréket megfelelő nagyságú keményszelatinkapszulákba töltjük.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport;

R^2 és $R^{2'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, 1-7 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport;

X jelentése -O- , -S- vagy hidat nem képező két hidrogénatom;

A^1/A^2 jelentése egymástól függetlenül fenil-gyűrű vagy 6-tagú, egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó heterociklus;

B jelentése (A) általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése 1-7 szénatomos alkil-, 1-7 szénatomos alkenil-, 1-7 szénatomos alkinil-, benzil-, 1-7 szénatomos alkil-cikloalkil-, 1-7 szénatomos alkil-ciano-, 1-7 szénatomos alkil-piridinil-, 1-7 szénatomos alkil-(1-7 szénatomos alkoxi)-fenil-csoport; adott esetben 1-7 szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített 1-7 szénatomos alkil-fenil-csoport; adott esetben 1-7 szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített fenilcsoport; 1-7 szénatomos alkil-tienil-, cikloalkil-, 1-7 szénatomos alkil-(trifluor-metil)- vagy 1-7 szénatomos alkil-morfolinil-csoport;

Y jelentése -O- , -S- vagy kötés;

Z jelentése -O- vagy -S- ; vagy

B jelentése (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű 5-tagú heterociklikus csoport; ahol

R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil-, 1-7

szénatomos alkoxi-, ciklohexil-, 1-7 szénatomos alkil-ciklohexil- vagy trifluor-metil-csoport; azzal a feltétellel, hogy R^4 és R^5 közül legalább az egyik hidrogénatomot képvisel]

és gyógyászatilag alkalmas sóik, kivéve az N-(difenil-acetil)-tio-benzamidot, N-benzoil-difenil-acetamidot, N-fenoxikarbonil- α,α -difenil-acetamidot és N-fenoxikarbonil- α -2-piridil-acetamidot.

2. Az 1. igénypont szerinti (IA) általános képletű vegyületek [mely képletben B jelentése (A) általános képletű csoport és a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott].

3. Az 1. igénypont szerinti [IB(a-d)] általános képletű vegyületek [mely képletben B jelentése (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű, 5-tagú heterociklikus csoport és a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott].

4. A 2. igénypont szerinti (IA) általános képletű vegyületek (mely képletben A jelentése fenilcsoport; X jelentése hidat nem képező két hidrogénatom és Z jelentése -O-).

5. A 4. igénypont szerinti alábbi vegyületek:
difenil-acetil-karbaminsav-butyl-észter;
difenil-acetil-karbaminsav-etil-észter; vagy
difenil-acetil-karbaminsav-pent-4-inil-észter.

6. A 2. igénypont szerinti (IA) általános képletű vegyületek (mely képletben A jelentése fenilcsoport; X jelentése -O- és Z jelentése -O-).

7. A 6. igénypont szerinti alábbi (IA) általános képletű vegyületek:

(9H-xantén-9-karbonil)-karbaminsav-etil-észter;
(9H-xantén-9-karbonil)-karbaminsav-butyl-észter;

(9H-tioxantén-9-karbonil)-karbaminsav-butil-észter.

8. A 3. igénypont szerinti (IB) általános képletű vegyületek (mely képletben A jelentése fenil-csoport; X jelentése hidat nem képező két hidrogénatom és Z jelentése -O-).

9. A 8. igénypont szerinti alábbi (IB) általános képletű vegyületek:

N-(5-etil-oxazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid;

N-(5-metil-oxazol-2-il)-2,2-difenil-acetamid;

2,2-difenil-N-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-acetamid;

N-[5-(2-metoxi-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,2-difenil-acetamid;

N-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,2-difenil-acetamid;

N-(3-ciklopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,2-difenil-acetamid; vagy

N-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,2-difenil-acetamid.

10. A 3. igénypont szerinti (IB) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése fenilcsoport; X jelentése -O- és Z jelentése -O- .

11. A 10. igénypont szerinti alábbi (IB) általános képletű vegyületek:

9H-xantén-9-karbonsav-oxazol-2-il-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-etil-oxazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-metil-oxazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-propil-oxazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-[5-(ciklopropil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(4-metil-oxazol-2-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-amid;

9H-xantén-9-karbonsav- [5- (trifluor-metil) - [1,3,4] oxadiazol-2-il] -amid;

9H-xantén-9-karbonsav- [5- (metoxi-metil) - [1,3,4] oxadiazol-2-il] -amid;

9H-xantén-9-karbonsav- (3-ciklopropil-[1,2,4] oxadiazol-5-il) -amid;
vagy

9H-xantén-9-karbonsav- (5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il) -amid.

12. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely, az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászati-lag alkalmas sóját és gyógyászati-lag alkalmas excipienseket tartalmaz.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, az alábbi betegségek kezelésére vagy megelőzésére: bypass operációk vagy transzplantátumok által okozott korlátozott agyi funkció, gyenge agyi vérellátás, a gerincagy sérülései, fejsérülések, terhesség által okozott hipoxia, szívleállás, hipoglikémia, Alzheimer-betegség, Huntington-korea, amiotrop laterális sclerosis (ALS), AIDS által okozott demencia, szemsérülések, retinopátia, kognitív rendellenességek, memóriazavarok, skizofrénia, idiopá-tikus Parkinsonizmus vagy gyógyszerek által okozott Parkinsoniz-mus, valamint glutamát-hiányos funkciókhoz vezető állapotok, izomgörcsök, konvulziók, migrén, vizelet inkontinencia, nikotin-függőség, pszichózis, opiátfüggőség, szorongás, hányás, akut és krónikus fájdalom, diskinézia és depressziók.

14. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és gyógyászati-lag alkalmas sóik felhasználása betegségek kezelésére vagy megelőzésére.

15. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása a 13. igénypont szerinti betegségek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

16. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik, akut és/vagy krónikus neurológiai rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére.

17. Eljárás az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) (IA-1) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott); vagy

b) (IA) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben G jelentése megfelelő kilépő csoport és a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott); vagy

c) (IA-1) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (VI) általános képletű vegyületet valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott); vagy

d) (IA) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (VI) általános képletű vegyületet valamely (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott); vagy

e) [IB(a-d)] általános képletű vegyületek előállítására esetén, valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (IX) általános képletű heterociklikus vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben B jelentése valamely (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű 5-tagú heterociklikus csoport és a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott); és

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületben levő funkcionális csoportot egy másik funkcionális csoporttá alakítunk; és

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet gyógyszerileg alkalmas sóvá alakítunk.

18. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyeket a 17. igénypont szerinti eljárással állítottunk elő.

19. A találmány, ahogyan a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre került.

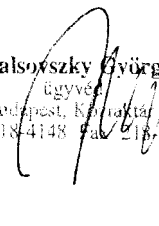
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

5 oldal rajzokkal

2002. ok. 22

PK

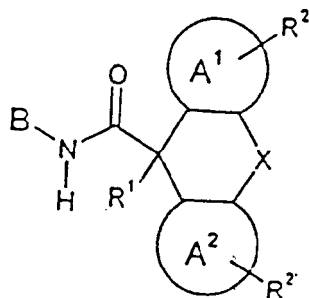
Dr. Jalsószky Györgyné
Egyéni
1093 Budapest, Kőbányai u. 24
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506



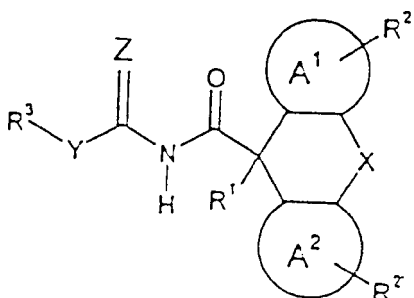


P0201005

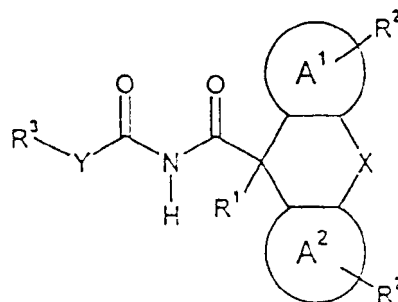
5/1



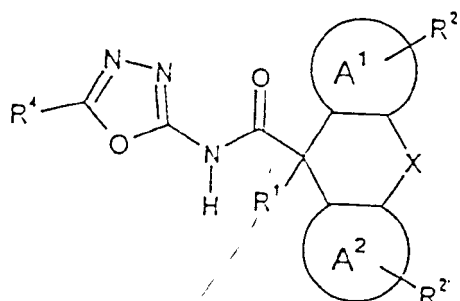
(I)



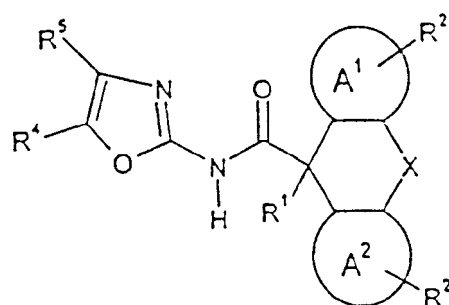
(IA)



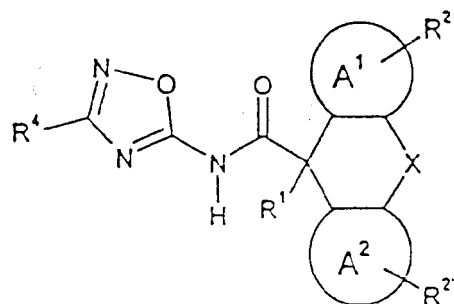
(IA-1)



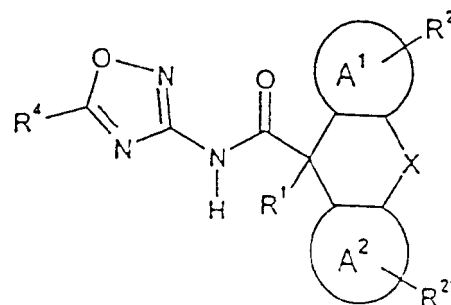
(IB-a)



(IB-b)

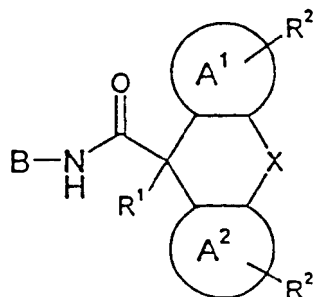


(IB-c)

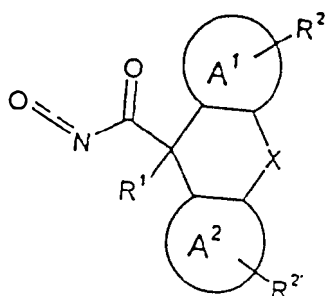


(IB-d)

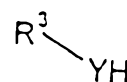
165/1238



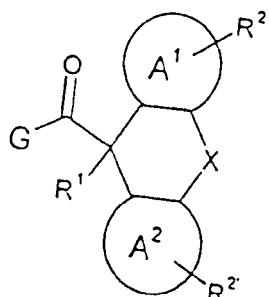
[IB (a-d)]



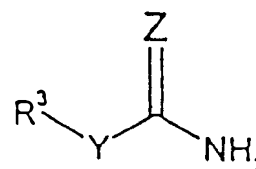
(II)



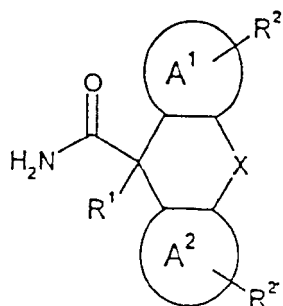
(III)



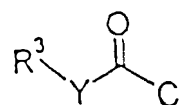
(IV)



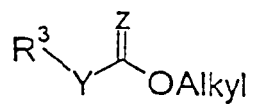
(V)



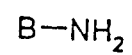
(VI)



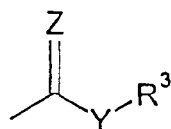
(VII)



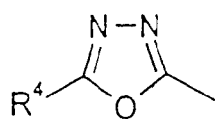
(VIII)



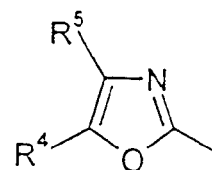
(IX)



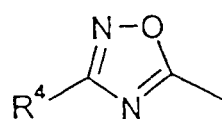
(A)



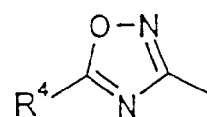
(a)



(b)



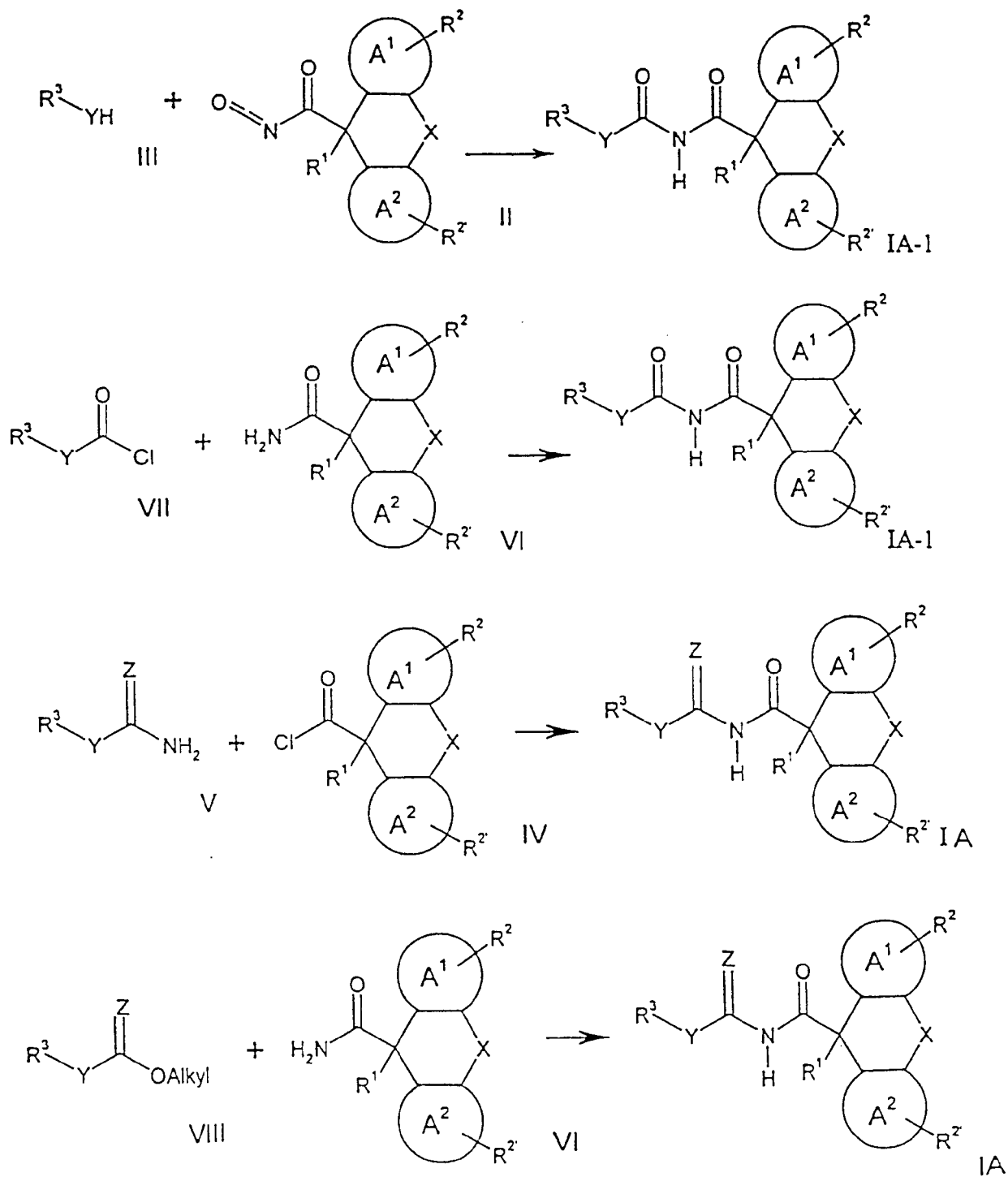
(c)



(d)



1. reakcióséma





2. reakcióséma

