

403/94

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

4.4.03

70144

58-569/BE

K I V O N A T

Aritmia és fibrilláció elleni hatóanyagként alkalmazható

ciklikus uretánok, *az alábbi képletű ciklikus uretánok*

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS, INC., NORWICH, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 08. 10.

Elsőbbsége: 1991. 08. 14. (744,865)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/06682

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/04064

A találmány tárgyát az (I) általános képletű ciklu-
sos uretánvegyületek — ahol

X ~~telített vagy telítetlen~~ 5-, 6- vagy 7-tagú heterocik-
lusos vagy karbociklusos csoport;

R vagy hiányzik a molekulából, vagy kovalens kötés,
heteroatom, karbonilcsoport, heterociklusos csoport,
karbociklusos csoport, alkilén-, alkenilén, alkoxi-,
alkilén-, amino-, aril-alkil-, ariloxi-, acil-, acil-
oxi- vagy acil-aminocsoport;

adott esetben helyettesítve
Y ~~szubsztituált vagy szubsztituálatlan~~, telített vagy
~~telítetlen~~ 5-, 6- vagy 7-tagú heterociklusos vagy
karbociklusos csoport, vagy hiányzik a molekulából;

és ha R hiányzik, akkor X és Y kondenzált gyűrűrendszert

képeznek; ha R kovalens kötés, akkor X és Y kovalens kö-

tésen keresztül kapcsolódó gyűrűrendszert képeznek; és ha

Y hiányzik, akkor R kovalens kötés és X karbociklusos csoport, amely az L csoporthoz kapcsolódik,

R₁, R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogén-, ^{halogén} ~~klór-, fluor-~~
~~vagy brómatom, amino-, trifluor-metil-, hidroxil-,~~ ^{és egyéb csoportok}
~~szulfonil-, metánszulfonil-amino-, karboxi-, alkoxi-,~~
~~alkoxi-karbonil-, alkil-, hidroxil-alkil-, karboxi-~~
~~-alkil-, amino-alkil-, aciloxi- vagy acil-amino-cso-~~
~~port;~~

L alkilén-amino-, alkenilén-amino-, alkenilén-imino-,
 alkilén-imino- vagy acil-aminocsoport, amelyek nitro-
 ténatomja a ciklusos uretán 3-helyzetű nitrogén-
 atomjához kapcsolódik;

R₄ alkil-, alkenil-, alkinil-, alkil-acil- vagy hetero-
 ciklusos csoport;

A ^{adott esetben} szubsztituált vagy szubsztituálatlan, ~~telített vagy~~
~~telítetlen, egyenes vagy elágazó 1-8 szénatomos he-~~
~~teroalkilcsoport; szubsztituált vagy szubsztituálat-~~
~~lan, telített vagy telítetlen 6- vagy 7-tagú hetero-~~
 ciklusos csoport, amely ^{legalább} ~~tartalmaz~~ egy nitrogén-
^{tartalmaz} atomot, mely az R₄ csoporthoz kapcsolódik; és

R₅ szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-2 szénatomos
 alkilcsoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és észterek, vala-
 mint ezeket tartalmazó fibrilláció és aritmia kezelésére
 alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló
 eljárás képezik.

Buzásné!

403/94

4405

A

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-933

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

58.569/BE

Aritmia és fibrilláció elleni hatóanyagként alkalmazható
ciklikus uretánok, *1,3-bis(4-alkoxyphenyl)urea* és *1,3-bis(4-alkoxyphenyl)urea*
sajátos *1,3-bis(4-alkoxyphenyl)urea* és *1,3-bis(4-alkoxyphenyl)urea*

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS, INC., NORWICH, New Jersey,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: PELOSI Stanford Salvatore, jr., NORWICH,
YU Chia-Nien, NORWICH, New Jersey,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 08. 10.

Elsőbbsége: 1991. 08. 14. (744,865)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/06682

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/04064

A találmány olyan ciklusos uretánvegyületekre, valamint az azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek szívaritmiában és/vagy szívfibrillációban szenvedő emberek vagy más emlősök kezelésében alkalmazhatók.

A találmány szerinti ciklusos uretánvegyületek fibrilláció és aritmia elleni szerekként hatnak. E vegyületek egyértelműen hatékonyak a szívaritmia és fibrilláció ellen, és kielégítően alkalmazhatók arra, hogy lényegében enyhítsük és/vagy megelőzzük az aritmiát és a fibrillációt. Ezen felül e vegyületek alkalmazása esetén ritkábban fordulnak elő bizonyos nemkívánatos mellékhatások mint sok szokásos antiaritmias terápia esetén. A találmány szerinti vegyületek további előnye, hogy mind fibrilláció elleni, mind aritmia elleni hatással rendelkeznek; a szokásos terápiák esetén általában nem tapasztalható a szerek fibrilláció elleni hatásossága. Ezt ismertetik például a következő közlemények: Coplen, S.E. et al., "Efficacy and Safety of Quinidine Therapy for Maintenance of Sinus Rhythm after Cardioversion — A meta-analysis", *Circulation*, 82, 1106-1116 (1990); és Echt, D.S. et al., "Mortality and Morbidity in Patients receiving Ecinide, Flecainide, or Placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial", *N. Engl. J. Med.*, 324, 781-788 (1991), mindkét közleményt referenciaként tekintjük.

Egy egészséges, struktúrálisan ép szívben fellépő, a teljes szívizom pontos, egymás után bekövetkező elektromos aktivitását, majd dezaktiválását - ami biztosan bekövetkezik minden ütésnél — normális szívritmusként jellemzik. Az aritmi-

ákat olyan abnormális elektromos aktivitás fellépéseiként jellemzik, amelyek akadályozhatják a normális szívritmust.

Az abnormális elektromos aktivitás megakadályozhatja azon elektromos hullám megindulását és/vagy egyenletes terjedését (vagyis a szívizom depolarizációját és ezt követő repolarizációját), amely kiváltja a szív összehúzódását. Ha az aritmia fellépése megbontja a normális szívritmussal együttjáró szív működés egyenletes, ciklikus folyamatát, egyes esetekben életveszélyes helyzet alakulhat ki.

Az aritmiák súlyossága a viszonylag jóindulatútól (tünetmentes és ritka korai kamrai komplexusokból — premature ventricular complexes [PVC-k]-áll) az életveszélyesig (kamrai fibrillációból és hosszantartó kamrai gyors aritmiából áll) terjed. Az aritmiáról és az aritmia elleni kezeléssel kitűnő áttekintést adnak például a következő közlemények, amelyek e leírásba referenciaként épülnek be: Bigger, T.J., "Antiarrhythmic Treatment: An Overview", American Journal of Cardiology, 53, 8B-16B (1984); Goldstein, S., "Toward a New Understanding of the Mechanism and Prevention of Sudden Death in Coronary Heart Disease", Circulation, 82, (1), 284-288 (1990); és Woosley, R.L., "Antiarrhythmic Drugs", Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 31, 427-455 (1991). Az életveszélyes aritmiát világszerte vezető halálokként tartják számon. Úgy becsülik például, hogy a ventrikuláris (kamrai) fibrilláció okozta hirtelen szívhalál évente körülbelül 400 000 - 600 000 embert öl meg az Amerikai Egyesült Államokban, erről számol be az U.S. Department of Health and Human Services

(1985) NCHS Monthly Vital Statistics Report 33, 8-9.

Az aritmiákat általában két típusba sorolják, ezek: (1) a szupraventrikuláris (kamra feletti) aritmiák (például pitvari fibrilláció és pitvarlebegés) és (2) ventrikuláris, (kamrai) aritmiák (például ventrikuláris tachiaritmia, valamint kamrai fibrilláció és gyors pulzáció).

A szupraventrikuláris aritmiák általában nem életveszélyesek. Az ilyen aritmiákban szenvedő egyének a szimptómák széles skáláját tapasztalhatják, melyek intenzitása a gyengétől a súlyosig terjedhet. Ezek az egyének kimaradó ütések, extra ütések és/vagy gyors pulzáció fizikai érzését tapasztalhatják, esetenként szédülést, vagy kábultságot érezhetnek, továbbá légzési nehézségeik és/vagy mellkasi fájadalmak lehetnek. Minthogy ez a helyzet ténylegesen általában nem életveszélyes, néha nem írnak elő agresszívebb terápiát, úgymint szokásos aritmia elleni gyógyszereket, mivel az azzal szokásosan járó mellékhatások elfogadhatatlanok lehetnek nem életveszélyes helyzetben. A találmány szerinti ciklusos uretánvegyületeket azonban általában sokkal jobban viselik el a páciensek mint sok szokásos, jelenleg hozzáférhető aritmia elleni szert; adagolásuk ezért elfogadható terápia sok olyan páciens számára, aki szupraventrikuláris aritmiában szenved, és lényegében enyhíti azt a kellemetlen érzést, amelyet e páciensek tapasztalnak.

Másrészről a ventrikuláris aritmiák potenciálisan sokkal súlyosabbak és három csoportba sorolhatók: 1) jóindulatúak; 2) prognosztikusan jelentősek (potenciálisan halálo-

sak); és 3) életveszélyesek (halálosak). Ezt ismerteti például Morganroth, J. és Bigger, J. T., "Pharmacological Management of Ventricular Arrhythmias after the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial", Amer. J. Cardiol. 65, 1497-1503 (1990) (a továbbiakban Morganroth és Bigger), amely közleményt referenciaként tekintünk a leírásban.

A jóindulatú aritmiákban szenvedő betegek esetén igen csekély a hirtelen halál, szívhegesedés és szívbetegség kockázata. A jóindulatú ventrikuláris aritmiák viszonylag gyakoriak, és az összes ventrikuláris aritmia körülbelül 30 %-át teszik ki (ld. az előbbi szerzők). A jóindulatú aritmiák úgy mint a korai kamrai komplexusok (PVC-k), minimális kockázattal járnak a betegre nézve, és ritkán teszik szükségessé az aritmia elleni terápiát. A PVC-k azonban gyakoriak és komplexek lehetnek, vagy eléggé riasztó szimptómákkal járhatnak ahhoz, hogy az azokat tapasztaló egyének ne reagáljanak arra a megnyugtatóra, hogy az aritmiák és a szimptómák nem veszélyesek. Sok esetben a szokásosabb kezelésre sem (például bétablokkolók) reagálnak. Ezekben az esetekben a találmány szerinti vegyületekkel végzett kezelések valószínűleg jó hatást gyakorolnak ezekre a betegekre.

A prognosztikusan jelentős (szignifikáns) aritmiák a szívbetegség néhány további klinikai jelenlétével járnak együtt, úgymint enyhe szívelégtelenséggel, iszkémiás szimptómákkal és/vagy szívhegesedéssel (cardiac scarring). Megállapították, hogy az összes ventrikuláris aritmiának körülbelül a 65 %-a prognosztikusan jelentős (lásd például Morgan-

roth és Bigger előbb idézett cikkét).

Az életveszélyes aritmiákban szenvedő betegek esetén előfordulhat ájulás (hirtelen eszméletvesztés — általában nem kielégítő agyi vérellátással járó ájulás), szívmegállás, szívelégtelenség és/vagy miokardiális iszkémia, struktúrális szívbaj esetén. Az életveszélyes aritmiák viszonylag nem gyakoriak; az aritmiában szenvedő egyéneknek valószínűleg kevesebb mint 10 %-a szenved halálos formában (lásd Morgan-roth és Bigger).

A halálos kamrai aritmiák életveszélyes természete miatt és a szimptomák súlyossága miatt azonban agresszíven kell kezelnünk azokat.

A találmány szerinti ciklusos uretánvegyületek hatékonyak a szívfibrilláció, valamint a kamra feletti és a kamrai aritmiákkal szemben. Ezen felül ezen vegyületeknek kevesebb a mellékhatása, amelyeket el kellett viselni az aritmia elleni hagyományos kezelés során elfogadható alternatív terápiák hiányában. Így például sok jelenlegi terápia pulmonális mérgezést, kardiális depressziót és a szívizomra nézve nem specifikus neurológiai hatást okoz. A szokásos antiaritmias kezelésekkel járó mellékhatások kitűnő tárgyalását tartalmazza a Bigger, J. T. és Hoffman, B. F., "Antiarrhythmic Drugs" in: Goodman and Gilman's The Basis of Pharmacological Therapeutics, 8. kiadás (szerk. A. G. Gilman), 840-873. old., New York, Pergamon; valamint a Woolsey, R.L. "Antiarrhythmic Agents" in: The Heart (szerk. J. W. Hurst) 1682-1711. old., New York, McGraw-Hill (1990) könyvrészlet, melyek a leírás

tekintetében referenciaként szerepelnek.

Ezen felül a találmány szerinti vegyületek könnyen felszívódnak, és ez lehetővé teszi orális adagolásukat, ezért a betegek hajlandóak azokat bevenni. A találmány szerinti vegyületek továbbá viszonylag olcsón állíthatók elő, és nagy a stabilitásuk az orális adagolási formákban.

A találmány tárgyát új ciklusos uretánvegyületek, valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sói és észterei, képezik. A találmány szerinti vegyületek aritmia és fibrilláció elleni hatóanyagokként alkalmazhatók és az (I) általános képletnek felelnek meg. Az (I) általános képletben

- (a) X jelentése telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, heterociklusos vagy karbociklusos csoport;
- (b) R jelentése kovalens kötés, semmi, heteroatom, karbonilcsoport, heterociklusos gyűrű, karbociklusos gyűrű, alkilén-csoport, alkenilén-csoport, alkoxi-csoport, alkilén-amino-csoport, aril-alkil-csoport, ariloxi-csoport, acilcsoport, aciloxi- és acil-amino-csoport;
- (c) Y jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, heterociklusos vagy karbociklusos gyűrű; vagy semmi és ha R jelentése semmi, X és Y kondenzált gyűrűrendszert képeznek; és ha R jelentése kovalens kötés, X és Y kovalens kötéson keresztül kapcsolódó gyűrűrendszert képeznek, és ha Y jelentése semmi, R jelentése kovalens kötés és X jelentése karbociklusos csoport, amely ezen R kovalens kötéson keresz-

tül kapcsolódik az L csoporthoz;

- (d) R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, klór-, fluor-, brómatom, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxicsoport, szulfocsoport, metil-szulfonil-amino-csoport, karboxilcsoport, alkoxi-csoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, karboxi-alkil-csoport, amino-alkil-csoport, aciloxi- és acil-amino-csoport;
- (e) L jelentése alkilén-amino-csoport, alkenilén-amino-csoport, alkilén-imino-csoport, alkenilén-imino- és acil-amino-csoport; ahol ezen csoportok nitrogénatomja kapcsolódik a ciklusos uretángyűrű 3- helyzetében lévő nitrogénatomhoz;
- (f) R_4 jelentése alkiléncsoport, alkeniléncsoport, alkiniléncsoport, alkilén-acil- és heteroalkiléncsoport;
- (g) A jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen, egyenes- vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos heteroalkilcsoport; vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen, hat- vagy héttagú heterociklusos csoport, amely oxigénatomtól eltérő atomokat tartalmaz; és A tartalmaz egy nitrogénatomot, amely az R_4 csoporthoz kapcsolódik; és
- (h) R_5 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan egy vagy két szénatomos alkiléncsoport.

A találmány szerinti ciklusos uretánvegyületek tartalmaznak egy ciklusos uretán molekularészt, amely egy X-R-Y gyűrűrendszerhez kapcsolódik egy L összekötő molekularészen ke-

resztül. A ciklusos uretánoknak van egy nitrogénatomjuk a 3-helyzetben, és szubsztituálva vannak az 5-helyzetben (ha a ciklusos uretán molekularész öttagú gyűrű) vagy a 6-helyzetben (ha a ciklusos uretán molekularész hattagú gyűrű) egy A molekularésszel, amely aminocsoportot tartalmaz. Az A csoportot egy R_4 térkitöltő (spacer) csoport választja el attól a szénatomtól, amelyhez kapcsolódik. Az X-R-Y molekularész egy gyűrűrendszer, és egy karbociklusos gyűrűből vagy két vagy több kondenzált vagy izolált, telített vagy telítetlen, szubsztituált vagy szubsztituálatlan karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűből áll az előbbi definíció szerint. Ha az X-R-Y molekularészben csak egy gyűrű van, akkor a gyűrű karbociklusos. Ha X-R-Y két vagy több gyűrűből áll, akkor a gyűrűk karbociklusosak és/vagy heterociklusosak lehetnek, és mindegyik gyűrű öt-, hat- vagy héttagú lehet, előnyösen öt- vagy hattagú.

Az X-R-Y gyűrűrendszer előnyösen policiklusos, és két izolált gyűrűből áll, és még előnyösebben az Y gyűrű, amely az L összekötő molekularésszel szomszédos, heterociklusos gyűrű, a legelőnyösebben egy öttagú gyűrű, amely oxigén heteroatomot tartalmaz az 1-helyzetben. Ezen felül, ha a gyűrűrendszerben két gyűrű van, szintén előnyös, ha az Y heterociklusos gyűrű kovalensen kapcsolódik a másik gyűrűhöz (az X gyűrűhöz) az Y heterociklusos gyűrű 5-helyzetében és az X gyűrű 1-helyzetében, továbbá az Y heterociklusos gyűrű az L összekötő molekularészhez az Y heterociklusos gyűrű 2-helyzetében kapcsolódik.

Bár nem előnyös, lehetséges az is, hogy az X-R-Y policiklusos gyűrűrendszer két gyűrűből (X-ből és Y-ből) áll, a-

melyeket az R csoport választ el, ahol R jelentése alkilén-csoport, karbonilcsoport vagy heteroatom, a legelőnyösebben oxigénatom. Lehet továbbá a gyűrűrendszer monociklusos, és állhat egy karbociklusos gyűrűből; ebben az esetben Y jelentése semmi, és R jelentése az L csoporthoz kapcsolódó kovalens kötés. Ha azonban csak egy karbociklusos gyűrű alkotja a gyűrűrendszert, ez a gyűrű előnyösen szubsztituálva van legalább két, előnyösen legalább három szubsztituenssel, és e szubsztituensek jelentése hidroxicssoport, metilcsoport, klóratom, metoxi- és benzoilcsoport lehet, a szubsztituensek jelentése azonban nem korlátozódik ezekre.

Ha a gyűrűrendszer (akár monociklusos akár policiklusos) bármely vagy minden tagja szubsztituálva van, akkor egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat és szubsztituálva lehet klór-, fluor-, brómatommal, aminocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, hidroxicssoporttal, szulfo-, metil-szulfonil-amino-csoporttal, karboxilcsoporttal, alkoxi-csoporttal, alkilcsoporttal, alkoxi-karbonil-csoporttal, hidroxil-alkil-csoporttal, karboxil-alkil-csoporttal, amino-alkil-csoporttal, acil-amino- vagy acil-oxi-csoporttal.

Az L csoport egy összekötő molekularész a találmány szerinti új ciklusos uretánvegyületekben. Az L csoport szénatomot tartalmazó vége az Y csoportnál kapcsolódik a gyűrűrendszerhez, de ha Y jelentése semmi (vagyis nincs a molekulában), akkor az X csoportnál; legelőnyösebben az Y gyűrű 2-helyzetében, vagy az X gyűrű 1-helyzetében, ha Y jelentése semmi. Az L csoport nitrogénatomja a ciklusos uretáncsoport

3-helyzetében lévő nitrogénatomjához kapcsolódik. Az L csoport jelentése alkilén-amino-csoport, alkenilén-amino-csoport, alkilén-imino-csoport, alkenilén-imino- és acil-amino-csoport, jelentése azonban nem korlátozódik ezekre; L jelentése előnyösen alkilén-imino-csoport, a legelőnyösebben egy szénatomos alkilén-imino-csoport, azaz -CH=N- .

A találmány szerinti új vegyületek ciklusos uretán molekulársze adja a találmány szerinti új vegyületek jellemző nevét. A ciklusos uretáncsoport öt- vagy hattagú gyűrű lehet, előnyösen öttagú gyűrű. A ciklusos uretáncsoport a 3-helyzetű nitrogénatomján kapcsolódik az L összekötő csoport nitrogénatomjához. A találmány szerinti új vegyületek ciklusos uretáncsoportja az (a) általános képletű csoport, melyben R_5 jelentése egy vagy két szénatomos alkilcsoport, előnyösen egy szénatomos alkilcsoport.

Az A szubsztituensben kell lennie egy olyan nitrogénatomnak, amelyik az R_4 szubsztituenshez kapcsolódik, és az A szubsztituens jelentése vagy heteroalkilcsoport vagy hat- vagy héttagú heterociklusos gyűrű, amelyben a heteroatom nitrogén- vagy kénatom, és nem tartalmazhat oxigénatomot. Ha A jelentése heteroalkilcsoport, akkor az A egyenes- vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen, szubsztituált vagy szubsztituálatlan csoport lehet. Ha A jelentése heterociklusos csoport, akkor az A olyan hat- vagy héttagú heterociklusos gyűrű lehet, amely oxigénatomtól eltérő heteroatomot tartalmaz, és amely gyűrűben egy vagy két heteroatom van, nitrogén- vagy kénatom, amelyek egyikének az R_4 szubsztitu-

enshez kapcsolódó nitrogénatomnak kell lennie. Ez a gyűrű szubsztituált vagy szubsztituálatlan lehet, előnyösen szubsztituálva van, és telített vagy telítetlen lehet, előnyösen telített. R_4 jelentése a ciklusos uretáncsoport 5-helyzetében (ha a ciklusos uretáncsoport öttagú gyűrű) vagy 6-helyzetében (ha a ciklusos uretáncsoport hattagú gyűrű) lévő szubsztituens, és az A szubsztituens nitrogénatomjához kapcsolódik. R_4 jelentése alkilén-, alkenilén, alkinilén-csoport, alkilén-acil- és heteroalkilcsoport, jelentése azonban nem korlátozódik a felsoroltakra.

Ha A jelentése szubsztituált heteroalkilcsoport, akkor a szubsztituensek jelentése metil-, hidroxietil-, alkilcsoport, arilcsoport, heterociklusos gyűrű, aril-alkil-, merkaptóetil- és metánszulfonilcsoport, jelentésük azonban nem korlátozódik a felsoroltakra.

Ha a heterociklusos A csoport két heteroatomot tartalmaz, és mindkettő nitrogénatom, előnyös, ha az a nitrogénatom, amely nem kapcsolódik az R_4 csoporthoz, szubsztituálva van metil-, hidroxietil-, alkilcsoport, arilcsoport, heterociklusos csoport, aril-alkil-, merkaptóetil- és metánszulfonilcsoport szubsztituensekkel, a szubsztituensek jelentése azonban nem korlátozódik a felsoroltakra. Ha a heterociklusos A csoportnak csak egy nitrogénatomja van, előnyös, ha a heterociklusos gyűrű szubsztituálva van (az R_4 csoporthoz kapcsolódó nitrogénatomhoz viszonyított para-helyzetben, ha a heterociklusos gyűrű hattagú) hidroxietil-, hidroxietil-, oxo- vagy metilcsoport szubsztituensekkel, a szubsztituensek

azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra.

A találmány tárgyát képezik az ismertetett új, ciklusos uretánvegyületeken túlmenően a találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületeket tartalmazó új gyógyszerkészítmények, valamint eljárás szívaritmia és fibrilláció kezelésére a különféle amino-szubsztituált ciklusos uretánvegyületek alkalmazásával.

A leírásban használt fogalmak definícióját a következőkben adjuk meg.

A "heteroatom" jelentése nitrogén-, kén- vagy oxigénatom. Az egy vagy több heteroatomot tartalmazó csoportokban lehetnek különböző heteroatomok.

Az "alkilcsoport" jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált, egyenes- vagy elágazó láncú, telített szénhidrogén-csoport, amely 1-8 szénatomot, és előnyösen — eltérő utalás hiányában — 1-4 szénatomot tartalmaz. Előnyös alkilcsoport a metil-, etil-, propil-, izopropil- és butilcsoport, az előnyös csoportok azonban nem korlátozódnak ezekre.

A "heteroalkilcsoport" jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált, telített láncú csoport, amely 3-8 tagú, és szénatomokat, valamint egy vagy két heteroatomot tartalmaz.

Az "alkenilcsoport" jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált, egyenes vagy elágazó szénhidrogénláncú csoport, amely 2-8 szénatomot, előnyösen 2-4 szénatomot és legalább egy olefinjellegű kettős kötést tartalmaz.

Az "alkinilcsoport" jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált, egyenes vagy elágazó szénhidrogénláncú cso-

port, amely 2-8 szénatomot, előnyösen 2-4 szénatomot és leg-
alább egy hármas kötést tartalmaz.

A "gyűrűrendszer" meghatározás arra a gyűrűtartalmú mole-
kularészre vonatkozik, amelyhez a ciklusos uretán molekula-
rész az L összekötő csoporton keresztül kapcsolódik. Ezt a
gyűrűrendszert "X-R-Y"-ként jelöljük, és jelentése lehet mono-
ciklusos gyűrűs molekularész, vagy kondenzált, áthidalt vagy
spiro policiklusos molekularész, és karbociklusos, hetero-
ciklusos vagy mindkét jellegű gyűrűket tartalmazhat. A mono-
ciklusos gyűrűk általában 3-8 atomot, előnyösen 5-7 atomot
tartalmaznak. A két gyűrűből álló policiklusos gyűrűrendsze-
rek általában 6-16, előnyösen 10-12 atomot tartalmaznak. A há-
rom gyűrűből álló policiklusos gyűrűrendszerek általában 13-
-17 atomot, előnyösen 14-15 atomot tartalmaznak.

A "karbociklusos gyűrű" vagy "karbociklus" jelentése
szubsztituálatlan vagy szubsztituált, telített, telítetlen
vagy aromás szénhidrogén gyűrű, amely általában 3-8 szén-
atomot, előnyösen 5-7 szénatomot tartalmaz.

A "heterociklusos gyűrű" vagy "heterociklus" jelentése
szubsztituálatlan vagy szubsztituált, telített vagy telí-
tetlen vagy aromás gyűrű, amely szénatomokból és egy vagy
több gyűrűbeli heteroatomból áll. A heterociklusos gyűrűk
általában 3-8, előnyösen 5-7 atomot tartalmaznak. Eltérő
utalás hiányában a heteroatom egymástól függetlenül nitro-
génatom, kénatom és oxigénatom lehet.

Az "arilcsoport" aromás karbociklusos gyűrűs csoportot
jelent. Előnyös arilcsoport a fenil-, tolil-, xilil-, ku-

menil- és naftilcsoport, az előnyös arilcsoportok azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra.

A "heteroarilcsoport" aromás heterociklusos gyűrűs csoportot jelent. Előnyös heteroarilcsoport a tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, pirazinil-, oxazolil-, tiazolil-, kinolinil-, pirimidinil- és tetrazolilcsoport, az előnyös heteroarilcsoportok azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra.

Az "alkoxics csoport" olyan oxigénatomot jelent, amelynek szénhidrogén lánc szubsztituense van, ahol a szénhidrogén lánc alkil- vagy alkenilcsoport (például -O-alkil-csoport vagy -O-alkenil-csoport). Előnyös alkoxics csoport a metoxi-, etoxi-, propoxi- és alkil-oxi-csoportok, az előnyös alkoxics csoportok azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra.

A "hidroxi-alkil-csoport" olyan szubsztituált szénhidrogéncsoportot jelent, amelynek hidroxics csoport (például -OH) szubsztituense van, és más szubsztituensei is lehetnek. Előnyös hidroxi-alkil-csoport a hidroxi-etil-, a hidroxi-propil- és a fenil-hidroxi-alkil-csoport, az előnyös csoportok azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra.

A "karboxi-alkil-csoport" olyan szubsztituált szénhidrogénláncból álló csoportot jelent, amelynek karboxi szubsztituense (például -COOH) van, és más szubsztituensei is lehetnek. Előnyös karboxi-alkil-csoport a karboxi-metil-, a karboxi-etil-csoport, és ezek savai és észterei.

Az "amino-alkil-csoport" olyan szénhidrogén láncú csoportot (például alkilcsoportot) jelent, amely egy amin

molekularésszel (például NH-alkil-csoporttal) van szubsztituálva, úgymint egy dimetil-amino-alkil-csoportot.

Az "alkil-amino-csoport" olyan aminocsoportot jelent, amelynek egy vagy két alkilcsoport szubsztituense van (például -N-alkil-csoportot).

Az "alkenil-amino-csoport" olyan aminocsoportot jelent, amelynek egy vagy két alkenilcsoport szubsztituense van (például -N-alkenil-csoportot).

Az "alkinil-amino-csoport" olyan aminocsoportot jelent, amelynek egy vagy két alkinilcsoport szubsztituense van (például -N-alkinil-csoportot).

Az "alkil-imino-csoport" olyan iminocsoportot jelent, amelynek egy vagy két alkilcsoport szubsztituense van (például -N=alkil-csoportot).

Az "aril-alkil-csoport" olyan alkilcsoportot jelent, amely arilcsoporttal van szubsztituálva. Előnyös aril-alkil-csoport a benzil- és a fenil-etil-csoport.

Az "aril-amino-csoport" olyan aminocsoportot jelent, amely arilcsoporttal van szubsztituálva (például -NH-aril csoportot).

Az "aril-oxi-csoport" olyan oxigénatomot jelent, amelynek arilcsoport szubsztituense van (például -O-aril csoportot).

Az "acilcsoport" vagy "karbonilcsoport" olyan csoportot jelent, amely egy karbonsavból egy hidroxics csoport eltávolításával képezhető (például R-C(=O)- csoportot). Előnyös alkil-acil-csoport az acetil-, a propionil- és a butanoil-

csoport, az előnyös alkil-acil-csoportok azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra.

Az "acil-oxi-csoport" olyan oxigénatomot jelent, amelynek acilcsoport szubsztituense van (például -O-acil-csoportot); erre példa egy -O-C(=O)-alkil csoport.

Az "acil-amino-csoport" olyan aminocsoportot jelent, amelynek acilcsoport szubsztituense van (például -N-acil csoportot), erre példa egy -NH-(C=O)-alkil csoport.

A "halogénatom" vagy "halogenid" klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot vagy csoportot jelent. Előnyös a klór-, bróm- vagy fluoratom.

A "rövidszénláncú" szénhidrogéncsoport (például rövidszénláncú alkilcsoport) olyan szénhidrogénláncot jelent, amely eltérő definíció hiányában 1-6, előnyösen 1-4 szénatomot tartalmaz.

A "gyógyszerészetileg elfogadható" sók bármely savas (például karboxil) csoporttal képzett kationos vagy bármely bázikus (például amino) csoporttal képzett anionos sók. A szakember számára sok ilyen só ismeretes, amint az a WO 87/05297 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés ismerteti, amely e bejelentés tekintetében referenciaként szerepel. Előnyös kationos sók az alkálifémsók (úgy mint a nátrium- és káliumsók), és az alkáliföldfém-sók (úgy mint a magnézium- és kalciumsók). Előnyös anionos sók a halogenid- (úgy mint klorid) sók.

A "biohidrolizálható észterek" a ciklusos uretánvegyületek olyan észterei, amelyek nem zavarják a vegyületek

antiaritmiás aktivitását, vagy olyanok, amelyeket az emberi vagy más emlős szervezet könnyen metabolizál antiaritmiás aktivitású ciklusos uretánvegyületté. A szakember számára sok ilyen észter ismeretes, amint azt a WO 87/05297 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés ismerteti, amely e bejelentés tekintetében referenciaként szerepel. Ezen észterek közé tartoznak a rövidszénláncú alkil-észterek, a rövidszénláncú acil-oxi-alkil-észterek (úgy mint az acetil-oxi-metil-, acetil-oxi-etil-, karbamoiloxi- metil-, a pivaloil-oxi-metil- és a pivaloil-oxi-etil-észterek), a laktonil-észterek (úgy mint a ftalidil- és a tioftalidil-észterek), a rövidszénláncú alkoxi-acil-oxi-alkil-észterek (úgy mint a metoxi-karbonil-oxi-metil-, az etoxi-karbonil-oxi-etil- és az izopropoxi-karbonil-oxi-etil-észterek), az alkoxi-alkil-észterek, a kolinészterek és az acil-amino-alkil-észterek (úgy mint az acetamido-metil-észterek).

A leírásban szereplő szubsztituens csoportok maguk is lehetnek egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva. Az ilyen szubsztituensek közé tartoznak — azonban ezekre nem korlátozódnak — a C.Hansch és A.Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979) közleményben felsoroltak, amely közlemény e leírás tekintetében referenciaként szerepel. Előnyös szubsztituensek az alkil-, az alkenil-, az alkoxi-, a hidroxil-, az oxo-, az amino-, az amino-alkil- (például aminometil, stb) -csoportok, a cianocsoport, a halogénatomok, a

karboxi-, az alkoxi-acetil- (például karbo-etoxi- stb)-
-csoportok, a tiolcsoport, az arilcsoportok, a cikloalkil-,
a heteroaril-, a heterocikloalkil- (például piperidil-,
morfolinil-, piperazinil-, pirrolidinilcsoport, stb)-cso-
portok, az imino-, a tioxocsoport, a hidroxil-alkil-, az
aril-oxi-, az aril-alkil-csoportok és ezek kombinációi,
az előnyös szubsztituensek azonban nem korlátozódnak a
felsoroltakra.

A találmány tárgyát képezik bizonyos új, ciklusos
uretánvegyületek, továbbá az előállításukra szolgáló el-
járások, valamint az új vegyületeket tartalmazó gyógyszer-
készítmények. A találmány tárgyát képezi továbbá szív-
aritmiák és/vagy szívfibrilláció kezelési eljárása ember
vagy más emlős esetén amino-szubsztituált ciklusos ure-
tánvegyületek, úgymint a találmány szerinti új ciklusos
uretánvegyületek és a leírásban szereplő ciklusos ure-
tánok alkalmazásával. A találmány szerint felhasználandó
specifikus vegyületeknek és készítményeknek gyógyszeré-
szetileg elfogadhatóknak kell lenniük. A leírásban "gyógy-
szerészetileg elfogadható" komponens az, amely alkalmas
humán és/vagy más emlősökbeni felhasználásra nemkívánatos
káros mellékhatások (úgymint toxicitás, irritáció és aller-
giás válaszok) nélkül összemérhetően egy ésszerű előny/koc-
kázat aránnyal.

Az új ciklusos uretánvegyületek

A találmány szerinti új, amino-szubsztituált ciklu-
sos uretánvegyületek, gyógyszerészetileg elfogadható sóik

és észterek szívaritmiák és/vagy szívfibrilláció kezelésére használhatók fel emberi vagy más emlős szervezet esetén és az (I) általános képletnek felelnek meg. Az (I) általános képletben

- (a) X jelentése telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, heterociklusos vagy karbociklusos csoport;
- (b) R jelentése kovalens kötés, semmi, heteroatom, karbonilcsoport, heterociklusos gyűrű, karbociklusos gyűrű, alkilén-csoport, alkenilén-csoport, alkoxi-csoport, alkilén-amino-csoport, aril-alkil-csoport, ariloxi-csoport, acilcsoport, aciloxi- és acil-amino-csoport;
- (c) Y jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, heterociklusos vagy karbociklusos gyűrű; vagy semmi, és ha R jelentése semmi, X és Y kondenzált gyűrűrendszert képeznek; és ha R jelentése kovalens kötés, X és Y kovalens kötésen keresztül kapcsolódó gyűrűrendszert képeznek, és ha Y jelentése semmi, R jelentése kovalens kötés és X jelentése karbociklusos csoport, amely ezen R kovalens kötéson keresztül kapcsolódik az L csoporthoz;
- (d) R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, klór-, fluor-, brómatom, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxicssoport, szulfocsoport, metil-szulfonil-amino-csoport, karboxilcsoport, alkoxi-csoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkilcsoport, hidroxialkil-csoport, karboxi-alkil-csoport, amino-alkil-cso-

- port, aciloxi- és acil-amino-csoport;
- (e) L jelentése alkilén-amino-csoport, alkenilén-amino-csoport, alkilén-imino-csoport, alkenilén-imino- és acil-amino-csoport; ahol ezen csoportok nitrogénatomja kapcsolódik a ciklusos uretángyűrű 3- helyzetében lévő nitrogénatomhoz;
- (f) R_4 , jelentése alkiléncsoport, alkeniléncsoport, alkiniléncsoport, alkilén-acil- és heteroalkiléncsoport;
- (g) A jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen, egyenes- vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos heteroalkilcsoport; vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen, hat- vagy héttagú heterociklusos csoport, amely oxigénatomtól eltérő atomokat tartalmaz; és A tartalmaz legalább egy nitrogénatomot, amely az R_4 csoporthoz kapcsolódik; és
- (h) R_5 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan egy vagy két szénatomos alkiléncsoport.

A találmány szerinti új ciklusos uretánvegyületek felhasználhatók kardiális aritmia és/vagy kardiális fibrilláció kezelésére, és tartalmazznak egy ciklusos uretán molekularészt, amely egy X-R-Y gyűrűrendszerhez kapcsolódik egy L összekötő molekularészen keresztül. A ciklusos uretánoknak van egy nitrogénatomjuk a 3-helyzetben és egy oxigénatomjuk az 1-helyzetben; a ciklusos uretánok szubsztituálva vannak az 5-helyzetben (ha a ciklusos uretán molekularész öttagú gyűrű [R_5 jelentése egy szénatomos alkiléncsoport]) és a 6-helyzetben (ha a ciklusos uretán molekularész hattagú gyű-

rű [R_5 jelentése két szénatomos alkiléncsoport]), egy aminos csoportot tartalmazó A molekularésszel, amelyet a szénatomtól egy R_4 térkitöltő (spacer) csoport választ el.

Az X-R-Y gyűrűrendszer gyűrűt tartalmazó molekularész, és egy karbociklusos vagy két vagy több, kondenzált vagy izolált, telített vagy telítetlen, szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűből áll, amint azt a leírás definiálja. Ennek megfelelően a gyűrűrendszer lehet monociklusos (Y jelentése semmi) vagy policiklusos (mind X, mind Y jelentése gyűrű, vagy X, R és Y mindegyike gyűrű). Ha csak egy gyűrű van jelen, akkor a gyűrű karbociklusos. Ha két vagy több gyűrű van jelen, akkor a gyűrűk karbociklusosak és/vagy heterociklusosak lehetnek, és mindegyik gyűrű lehet vagy karbociklusos vagy heterociklusos, és öt-, hat- vagy héttagú lehet, előnyösen öt- vagy hattagú.

Előnyös, ha a gyűrűrendszer policiklusos, és két izolált gyűrűből áll. Előnyösebb, ha az Y gyűrű, amely az L összekötő csoporttal szomszédos, heterociklusos gyűrű, a legelőnyösebben egy öttagú gyűrű, amely oxigénatomot tartalmaz az 1-helyzetben. Ezen felül, ha a gyűrűrendszerben két gyűrű van, előnyös, ha az Y heterociklusos gyűrű kovalensen kötődik (R-en keresztül) a másik gyűrűhöz (az X gyűrűhöz) az Y heterociklusos gyűrű 5-helyzetében és az X gyűrű 1-helyzetében, és ha Y heterociklusos gyűrű, az L csoport szénatomot tartalmazó végéhez az Y heterociklusos gyűrű 2-helyzetében kapcsolódik.

Bár nem előnyös, elfogadható, hogy a gyűrűrendszer egy

olyan policiklusos gyűrűrendszer, amely két gyűrűből (X és Y) áll, amelyeket alkilénecsoport, karbonilcsoport vagy heteroatom, előnyösen oxigén jelentésű R szubsztituens választ el. Ezen felül egy alkalmas gyűrűrendszer tartalmazhat egy olyan policiklusos gyűrűrendszert, amely két gyűrűből (X és Y) áll, amelyek kondenzált rendszert képeznek (R jelentése nulla), vagy három gyűrűből (X, R és Y) áll, amelyek kondenzált rendszert képeznek. Ha R gyűrűt jelent, akkor az előnyösen öt- vagy hattagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű.

Különösen alkalmas a monociklusos gyűrűrendszer, és ez egy karbociklusos gyűrűből (X) áll, amely kovalensen kötődik az L csoport szénatomot tartalmazó részéhez (R jelentése kovalens kötés és Y jelentése semmi). Azonban ha csak egy gyűrű van a gyűrűrendszerben, előnyös, ha az hattagú karbociklusos gyűrű, amely előnyösebben legalább kettő, és legelőnyösebben legalább három szubsztituenszt tartalmaz, amely szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxicsoport, metilcsoport, klóratom, metoxi- és benzoilcsoport, a szubsztituensek azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra.

Ha a gyűrűrendszer szubsztituálva van, a gyűrűrendszer bármelyik vagy mindegyik tagja tartalmazhat egy vagy több szubsztituenszt, akár monociklusos, akár policiklusos a rendszer. E szubsztituensek egymástól függetlenül a következők lehetnek (a felsorolás azonban nem korlátozó jellegű): klór-, fluor-, brómatom, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxicsoport, szulfocsoport, metil-szulfonil-amino-

-csoport, karboxilcsoport, alkoxicssoport, alkoxi-karbonil-csoport, hidroxil-alkil-csoport, alkilcsoport, amino-alkil-csoport, acil-amino-csoport, acil-oxi- és karboxi-alkil-csoport, és különösen klór-, fluor-, brómatom, hidroxil- és metilcsoport.

A találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületek előnyös X-R-Y gyűrűrendszerei a következők (ezekre azonban nem korlátozódnak): 5-(4-klór-fenil)-2-furil-csoport, 4-benzoil-3,5-diklór-fenil-csoport, 5-(4-fluor-fenil)-2-furil-csoport, 5-(4-nitro-fenil)-2-furil-csoport, 5-(4-bróm-fenil)-2-oxazolil-csoport, 5-(4-metil-fenil)-2-furil-csoport, 3,5-dimetil-4-hidroxil-fenil-csoport, 5-klór-2-hidroxil-fenil-csoport, 3-(4-klór-fenoxi)-fenil-csoport.

Az előnyös gyűrűrendszerek a találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületekben — amely vegyületek kardiális aritmia és/vagy fibrilláció kezelésére használhatók fel — a következőkben felsoroltak, a felsorolás azonban nem korlátozó jellegű. Előnyös monociklusos gyűrűk — többek között — például: a 2-acetoxi-5-klór-fenil; 3-hidroxil-5-(hidroxil-metil)-2-metil-4-piridil-; 2-tienil-; 4-pirimidinil-; ciklohexil-; 5-klór-2-hidroxil-fenil; 5-klór-2-metoxil-fenil-; 2-(metánszulfonil-amino)-fenil-; 3-amino-fenil-; 2-metoxil-fenil-; 3-metoxil-fenil-; 2-amino-fenil-, valamint a 3,5-dimetil-4-hidroxil-fenil-csoport. Alkalmas olyan policiklusos gyűrűrendszerek, melyek két izolált gyűrűből állnak, és amelyek kovalensen kapcsolódnak egy-

máshoz — többek között — például: az 5-(4-karboxi-fenil)-2-furil-; 5-(4-metánszulfonil-fenil)-2-furil-; 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-furil-; 5-[4-(metánszulfonil-amino)-fenil]-2-furil-; 5-(4-bróm-fenil)-2-oxazolil-; 5-(4-metoxi-fenil)-2-furil-; 5-(1-ciklohexen-1-il)-2-furil-; 5-ciklohexil-2-furil-; 5-[3-(trifluor-metil)-fenil]-2-furil-; 5-(4-metil-fenil)-2-furil-; 2-(4-klór-fenil)-3-furil-; 5-(4-klór-fenil)-2-furil-, valamint az 5-(4-fluor-fenil)-2-furil-csoport. Alkalmas policiklusos gyűrűrendszerek, amelyek két izolált gyűrűből állnak, amely gyűrűk heteroatomon, alkilén-csoporton vagy más nemciklusos, szénatomot tartalmazó csoporton keresztül kapcsolódnak egymáshoz, például — többek között — a következők: a 2-(benzil-oxi)-5-klór-fenil-; 4-(benzil-oxi)-fenil-; 3-(4-terc-butyl-fenoxi)-fenil-; 3-benzil-2,4-diklór-fenil-; 2-klór-3-(benzil-oxi)-fenil-; és 3-(4-klór-fenoxi)-fenil-csoport. Alkalmas policiklusos gyűrűrendszerek, amelyek két vagy több kondenzált gyűrűt tartalmaznak például (többek között): az 1H-indol-3-il-; 2-fluorenil-; 2-naftil-; 2-hidroxil-1-naftil-; 2-kinolil- és az 5-klór-2-benzofuril-csoport.

Az L csoport egy összekötő molekularész a találmány szerinti új ciklusos uretánvegyületekben. Az L csoport szénatomot tartalmazó vége az Y csoportnál kapcsolódik a X-R-Y gyűrűrendszerhez, de ha Y jelentése semmi (vagyis nincs a molekulában), akkor az X csoportnál; legelőnyösebben az Y gyűrű 2-helyzetében, vagy az X gyűrű 1-helyzetében, ha Y jelentése

semmi. Az L csoport nitrogénatomja a ciklusos uretáncsoport 3-helyzetében lévő nitrogénatomjához kapcsolódik. Az L csoport jelentése alkilén-amino-csoport, alkenilén-amino-csoport, alkilén-imino-csoport, alkenilén-imino- és acil-amino-csoport, előnyösen alkilén-imino-csoport, a legelőnyösebben egy szénatomos alkilén-imino-csoport, $(-CH=N-)$.

A találmány szerinti új vegyületek ciklusos uretán molekularésze (csoportja) adja a találmány szerinti új vegyületek jellemző nevét. A ciklusos uretáncsoport öt- vagy hattagú gyűrű lehet, előnyösen öttagú gyűrű. A ciklusos uretáncsoport szerkezete, az (a) általános képletnek felel meg, melyben R_5 jelentése egy vagy két szénatomos alkilén csoport, előnyösen egy szénatomos alkiléncsoport. Ha R_5 jelentése egy szénatomos alkiléncsoport, a ciklusos uretáncsoport egy öttagú gyűrű, és ha R_5 jelentése két szénatomos alkiléncsoport, a ciklusos uretáncsoport jelentése hattagú gyűrű.

Az A szubsztituens jelentése egyenes vagy elágazó láncú, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos heteroalkilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen hat- vagy héttagú, előnyösen hattagú heterociklusos gyűrű. Az A szubsztituensben kell lennie egy olyan nitrogénatomnak, amely az R_4 szubsztituenshez kapcsolódik. Ha A jelentése heterociklusos csoport, akkor az A nitrogén vagy kén heteroatomokat tartalmazhat, de nem tartalmazhat oxigén heteroatomot.

Ha A jelentése szubsztituált heteroalkilcsoport, előnyös, ha a szubsztituensek jelentése metil-, hidroxetil-,

alkilcsoport, arilcsoport, heterociklusos gyűrű, aril-alkil-, merkaptó-etil- és metánszulfonilcsoport, jelentésük azonban nem korlátozódik a felsoroltakra.

Ha az A csoport két nitrogénatomot tartalmaz, előnyös, ha az a nitrogénatom, amely nem kapcsolódik az R_4 csoporthoz (amely hattagú heterociklusos gyűrű esetén para-helyzetben van az R_4 csoporthoz kapcsolódó nitrogénatomhoz képest) szubsztituálva van metil-, hidroxietil-, alkilcsoport, arilcsoport, merkaptó-etil-, metánszulfonilcsoport, heterociklusos csoport és aril-alkilcsoport szubsztituensekkel, a szubsztituensek jelentése azonban nem korlátozódik a felsoroltakra. Ha a heterociklusos A csoportnak csak egy nitrogénatomja van, és A hattagú gyűrű, az R_4 melletti nitrogénatomhoz viszonyított para-helyzetű szénatom előnyösen szubsztituálva van hidroxietil-, hidroxietil-, oxo- és metilcsoport szubsztituensekkel, a szubsztituensek jelentése azonban nem korlátozódik a felsoroltakra.

A találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületek előnyös A csoportjai a következők (az előnyös csoportok azonban nem korlátozódnak ezekre) 4-metil-1-piperazinil-csoport, 4-(2-merkaptó-etil)-1-piperazinil-csoport, 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil-csoport, dimetil-amino-csoport, 4-izopropil-1-piperazinil-csoport, 4-etil-1-piperazinil-csoport, 4-(2-hidroxietil)-piperidinocsoport, piperidinocsoport.

Ennek megfelelően a találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületek megfelelő A csoportjai közé tartoznak — azokra azonban nem korlátozódnak — a következők: a heteroalkilcso-

port jelentésű A szubsztituensek (ezekre azonban nem korlátozódnak): a dimetil-amino-; dietil-amino; bisz(2-hidroxi-
-etil)-amino-; bisz[(1-metil)-etil]-amino-; N-benzil-N-metil-
-amino-; N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-amino-csoport. Alkalmas
heterociklusos csoport jelentésű A szubsztituensek (ezekre
azonban nem korlátozódnak): az N-[(1-metil)-etil]-N-{2-hid-
roxi-2-[(4-metánszulfonil-amino)-fenil]-etil}-amino-; 4-fenil-
-1-piperazinil-; 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil-; 4-[(1-
-metil)-etil]-1-piperazinil-; 4-[(2-metil)-propil]-1-pipe-
razinil-; 4-hexil-1-piperazinil-; 4-benzil-1-piperazinil-;
1-piperazinil-; 4-hidroxi-piperidino-; 4-metil-1-piperazi-
nil-; 4-(n-butyl)-1-piperazinil-; 4-etil-1-piperazinil-;
3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-propil-; 4-fenil-1-pipera-
zinil-; N-(2-piperidinil)-1-piperazinil-; N-(2-pirimidinil)-
-1-piperazinil-; 4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil-; 4-ace-
til-1-piperazinil-; N-metil-N-fenil-amino-; 4-(2-metil-fe-
nil)-1-piperazinil-; 4-(4-metánszulfonil-amino)-1-pipera-
zinil-; N-tiomorfolinil-; 4-oxo-piperidino-; 2-(terc-bu-
toxi-karbonil)-4-(4-acetil-fenil)-1-piperazinil; hexahidro-
-1H-azepin-1-il-csoport.

Az R₄ csoport a ciklusos uretánrész 5-helyzetében kap-
csolódik a ciklusos uretánrészhez (ha a ciklusos uretánrész
öttagú gyűrű) és a 6-helyzetében (ha a ciklusos uretánrész
hattagú gyűrű), továbbá az A csoport egy nitrogénatomjához.
Az R₄ csoport jelentése alkilén-, alkenilén-, alkinilén-,
alkilén-acil- és heteroalkiléncsoport, különösen 3-6 szén-
atomos alkilcsoport, vagyis propil-, butil-, pentil- és

hexilcsoport, R_4 jelentése azonban nem korlátozódik ezekre.

Amint azt a fentiekben kinyilvánítottuk, a találmány szerinti ciklusos uretán uretánvegyületeket olyan ciklusos molekularészek alkotják, amelyek egy összekötő molekularészen keresztül egy gyűrűrendszerhez kötődnek. Ennek megfelelően a találmány szerinti előnyös uretánvegyületek a következőkben felsorolt vegyületek és azok hidroklorid sói, az előnyös vegyületek köre azonban nem korlátozódik ezekre:

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(piperidino-metil)-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-piperidino-propil]-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil-butyl)-2-oxazolidinon];
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-{[4-(2-hidroxietil)-piperidino]-metil}-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-2-oxazolidinon.

Az új ciklusos uretánvegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületeket számos módon adhatjuk be embernek vagy emlősöknek, ezek között orális adagolási formákban és injekciók (intravénás intramuszkuláris, szubkután és intraperitoneális injekciók)

formájában, az adagolási módok azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra. A szakember az alábbiakban meghatározott alkalmas gyógyszerészeti segédanyagok felhasználásával könnyen állíthat elő számos más olyan adagolási formát, amely a találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületeket tartalmazza. A páciens kívánságát figyelembe véve általában az orális adagolási formák a legelőnyösebbek.

A "gyógyszerkészítmény" olyan kombinációt jelent, amely biztonságos és hatékony mennyiségű ciklusos uretán hatóanyagot vagy azok elegyét és gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagot tartalmaz.

A "biztonságos és hatékony mennyiség" egy vegyület vagy kompozíció olyan mennyiségét jelenti, amely elég nagy ahhoz, hogy szignifikánsan pozitíve módosítsa a kezelendő szimptomákat és/vagy állapotot, de elég kicsiny ahhoz, hogy elkerüljük a komolyabb mellékhatásokat (egy egyszerű előny/kockázat aránynál) a helyes orvosi ítéleten belül. A hatóanyag biztonságos és hatékony mennyisége a gyógyszerkészítményekben vagy a találmány szerinti eljárásban a speciális kezelendő állapot, a kezelendő beteg kora és fizikai állapota, az állapot súlyossága, a kezelés időtartama, a konkurrens terápia természete, az alkalmazott speciális hatóanyag, a felhasznált speciális gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagok és hasonló faktorok függvényében változik a kezelőorvos szakértelme és ismerete alapján.

A "gyógyszerészetileg elfogadható segédanyag" a szak-

ember számára ismert , fiziológiailag inert, farmakológiailag inaktív anyagot jelent, amely kompatibilis a felhasználásra kiválasztott speciális ciklusos uretán hatóanyag fizikai és kémiai jellemzőivel. A gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagok közé tartoznak — a felsoroltakra azonban nem korlátozódnak — a következők:

polimerek, gyanták, lágyítók, töltőanyagok, kötőanyagok, lubrikánsok (csúsztató anyagok), glidánsok (gördülékenységet fokozó anyagok), szétesést elősegítő anyagok, oldószeresek, társoldószeresek, pufferrendszerek, felületaktív anyagok, tartósítószeresek, édesítószeresek, ízesítőanyagok, gyógyszerészeti tisztaságú színezékek és pigmentek, valamint viszkozitást növelő szeresek.

Az "orális adagolási forma" kifejezés bármely olyan gyógyszerkészítményt jelent, melyet szisztémikus beadásra szánunk oly módon, hogy a készítményt az egyén gasztrointesztinális traktusába a szájon át juttatjuk be. A találmány szerinti célra az adagolási forma lehet bevont vagy nem bevont tabletta; oldat; szuszpenzió; bevont vagy nem bevont kapszula.

Az "injekció" kifejezés bármely olyan gyógyszerkészítményt jelent, melyet szisztémikus beadásra szánunk ember vagy más emlős esetén oly módon, hogy hatóanyagot tartalmazó oldatot vagy emulziót juttatunk be a szervezetbe úgy, hogy átlukasztjuk az egyén bőrét abból a célból, hogy ezt az oldatot vagy emulziót az egyén vérkeringési rendszerébe juttassuk akár intravénás, intra-

muszkuláris, szubkután, akár intraperitoneális injekcióval.

A szisztémikus beadagolás sebességét a szakember kielégítően szabályozhatja, úgy, hogy az alábbiak közül egy vagy több tényezőt manipulál:

- (a) a megfelelő hatóanyag;
- (b) a gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagok; addig amíg a variánsok nem zavarják a kiválasztott speciális hatóanyag aktivitását;
- (c) a segédanyag típusa, és az említett bevonat együttjáró kívánt vastagsága és permeabilitása (duzzadási tulajdonságai);
- (d) a segédanyagnak magának és/vagy a segédanyagokon belüli időfüggő állapotai;
- (e) a granulált hatóanyag részecskemérete; és
- (f) a segédanyagok pH-függő állapotai.

A megfelelő megválasztás érdekében irányadónak használhatjuk különösen a különböző ciklusos uretán hatóanyagok, úgymint savaddíciós sók, a karboxilcsoporttal képzett sók, például alkálifémsók, alkáliföldfém-sók, stb. és észterek, például alkil-, alkenil-, aril-, aril-alkil-észterek oldhatóságát, savasságát és hidrolízis-érzékenységét. Ezen felül, megfelelő pH-körülményeket hozhatunk létre az orális adagolási formákban úgy, hogy alkalmas puffert adunk a hatóanyaghoz a kívánt felszabadulási típussal összhangban.

Amint azt az előbbiekben kinyilvánítottuk, a gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagok közé tartoznak —

a felsoroltakra azonban nem korlátozódnak — a következők: gyanták, töltőanyagok, kötőanyagok, lubrikánsok, oldószeresek, glidánsok, szétesést elősegítő anyagok, társoldószeresek, felületaktív anyagok, tartósítószeresek, édesítőszerek, ízesítőanyagok, pufferrendszerek, gyógyszerészeti tisztaságú színezékek vagy pigmentek, valamint viszkozitást növelő szeresek.

Előnyös oldószer a víz.

A találmány szerinti készítményekben felhasználható ízesítőanyagok azok, amelyeket a Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Company 1990, 1288-1300. oldalain — amely e leírás tekintetében referenciaként szerepel — ismertetnek. A találmány szerint felhasználható gyógyszerkészítmények általában 0-2 % ízesítőanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti készítményekben felhasználható színezékek vagy pigmentek azok, amelyeket a Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986, 81-90. oldalain (kiadta az American Pharmaceutical Association és a Pharmaceutical Society of Great Britain) ismertetnek, a könyvrészlet e leírás tekintetében referenciaként szerepel. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények általában 0-2 % színezéket vagy pigmentet tartalmaznak.

Előnyös társoldószer az etanol, glicerin, propilén-glikol, a poli(etilén-glikol), de más társoldószereseket is használhatunk. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények körülbelül 0-50 % társoldószeret tartalmaznak.

Előnyös pufferrendszerek az ecetsav, bórsav, szén-sav, foszforsav, borostyánkősav, maleinsav, borkősav, citromsav, benzoeshav, tejsav, glicerinsav, glükonsav, glutársav és a glutaminsav és ezek nátrium-, kálium- és ammóniumsói, de más előnyös pufferrendszereket is használhatunk. Különösen előnyös a foszforsav, borkősav, citromsav és az ecetsav és sói. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények általában 0-5 % pufferrendszert tartalmaznak.

Előnyös felületaktív anyagok — többek — között a poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsavészterek, a poli(oxi-etilén)-monoalkilészterek, szacharóz monoészterek és lanolin észterek, továbbá éterek, alkil-szulfátsók, zsírsavak nátrium-, kálium- és ammóniumsói. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 0-2 % felületaktív anyagot tartalmaznak.

Előnyös tartósítószerrek — többek között — a fenol, a para-hidroxibenzoesav alkilészterei, o-fenil-fenol, benzoeshav és sói, bórsav és sói, szorbinsav és sói, klórbutanol, benzil-alkohol, timerosal, fenil-merkuri-acetát, és- nitrát, nitromersol, benzalkónium-klorid, cetil-piridinium-klorid, metil-paraben és propil-paraben. Különösen előnyösek a benzoeshav sói, a cetil-piridinium-klorid, a metil-paraben és a propil-paraben. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények általában 0-2 % tartósítószeret tartalmaznak.

Előnyös édesítőszerrek — többek között — a szacha-

róz, glükóz, szacharin, szorbit, mannit és az aszpartám. Különösen előnyös a szacharóz és a szacharin. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 0-5 % édesítőszert tartalmaznak.

Előnyös viszkozitásnövelő szerek — többek között — a metil-cellulóz, nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz, (hidroxipropil)-metil-cellulóz, (hidroxipropil)-cellulóz, nátrium-alginát, carbomer, povidon, akácmézga, guargumi, xantángumi és a tragakant. Különösen előnyös a metil-cellulóz, carbomer, xantángumi, guargumi, povidon, nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz és a magnézium-alumínium-szilikát. A találmány szerinti készítmények 0-5 % viszkozitásnövelő szert tartalmaznak.

Előnyös töltőanyagok — többek között — a laktóz, mannit, szorbit, hárombázisos kalcium-foszfát, kétbázisos kalcium-foszfát, kompresszibilis cukor, keményítő, kalcium-szulfát, dextróz és mikrokristályos cellulóz. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 0-75 % töltőanyagot tartalmaznak.

Előnyös lubrikánsok (csúsztató anyagok) — többek között — a magnézium-sztearát, sztearinsav és a talkum. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 0,5-2 % lubrikánst tartalmaznak.

Előnyös glidánsok (gördülékenységet elősegítő anyagok) — többek között — a talkum és a kolloidális szilícium-dioxid. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 1-5 % glidánst tartalmaznak.

Előnyös szétesést elősegítő anyagok — többek között — a keményítő, nátrium-keményítő-glikolát, crospovidon, croscarmellose-nátrium és a mikrokristályos cellulóz. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 4-15 % szétesést elősegítő anyagot tartalmaznak.

Előnyös kötőanyagok — többek között — az akácmézga tragakant, (hidroxi-propil)-cellulóz, előcsirizesített keményítő, zselatin, povidon, (hidroxi-propil)-cellulóz, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, metil-cellulóz, a cukoroldatok, úgymint a szacharóz és a szorbit, valamint az etil-cellulóz. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 1-10 % kötőanyagot tartalmaznak.

Ennek megfelelően a találmány szerinti gyógyszerkészítmények 15-95 % ciklusos uretán vegyület hatóanyagot vagy azok elegyét; 0-2 % ízesítőanyagot; 0-50 % társoldószer; 0-5 % pufferrendszert; 0-2 % felületaktív anyagot; 0-2 % tartósítószer; 0-5 % édesítószer; 0-5 % viszkozitásnövelő anyagot; 0-75 % töltőanyagot; 0,5-2 % lubrikánst; 1-5 % glidánst; 4-15 % szétesést elősegítő anyagot; és 1-10 % kötőanyagot tartalmaznak.

Alkalmas gyógyszerkészítményeket ismertetünk a G-K példákban. A szakember változtathatja a nem korlátozó jellegű példákban foglalt adatokat a gyógyszerkészítmények széles skálájának előállítására érdekében.

A találmány szerinti uretánvegyületek hatásosak szupraventrikuláris aritmiákban és ventrikuláris aritmiákban és/vagy szívfibrillációban szenvedő emberek vagy más

emlősök kezelésében. A leírásban ismertetett új vegyületek felhasználhatók szívaritmia és fibrilláció kezelésében; ezen felül a következő amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetett amino-szubsztituált ciklusos uretánvegyületek ugyancsak felhasználhatók szívaritmia és fibrilláció kezelésére: a 2 798 068, 2 802 002, 3 318 878 és 4 393 204; ezen leírások referenciaként épülnek be a jelen leírásba.

Amint az előbbiekből már ismertettük, a szupraventrikuláris aritmiákat — ritka eseteket kivéve — nem tartják életveszélyesnek, és nem kezelik agresszíven szokásos aritmia elleni gyógyszerekkel azok nemkívánatos mellékhatásai miatt. Ennek megfelelően az ilyen típusú aritmiát rendszerint nem agresszíven kezelik abból a célból, hogy csupán enyhítsék a tüneteket, amelyek az enyhétől a súlyosig terjedően jellemezhetők. A találmány szerinti vegyületek azonban általában a sok nemkívánatos mellékhatásból kevesebbet idéznek elő mint a szokásos aritmia elleni gyógyszerek, ennek megfelelően elfogadható terápiát nyújthatnak azoknak az egyéneknek, akik ténylegesen rossz érzést tapasztalnak, azonban nincsenek életveszélyes helyzetben.

Amint az előbbiekből ismertettük, a leírásban szereplő amino-szubsztituált ciklusos uretánvegyületek ugyancsak hatékonyak a kamrai (ventrikuláris) aritmiák kezelésében, amelyek rendszerint sokkal súlyosabbak mint a pitvari (atriális) aritmiák, és ennek megfelelően ag-

resszív terápiát tesznek szükségessé. A ventrikuláris aritmiák súlyossága miatt sok pánciens-típusú osztályozást dolgoztak ki (lásd például a Thomas-Moore-ra hivatkozást, aki "prognosztikusan szignifikáns"-ként jellemezte azokat).

A jóindulatú ventrikuláris aritmiában szenvedő betegek a "vajon kezelendő-e" filozófikus álláspont szerint hasonlóak azokhoz a betegekhez, akiknek szupraventrikuláris aritmiák vannak. Ezen egyéneknek nincs szívbetegségük, és ájulást, szédülést és szívdobogást tapasztalhatnak, és gyakran szenvednek a fizikai szimptomáik által okozott bizonytalanságból származó bizonyos fokú emocionális distressztől. Ezen egyének általában PVC-kben szenvednek, amelyek legnagyobb részben fizikailag veszélytelenek, de érthetően bizonyos fokú aggodalomra adnak okot. A találmány szerinti ciklusos uretánvegyületek általában kevesebb olyan nemkívánatos mellékhatást eredményeznek, amelyek nemkívánatossá tették ezen egyéneknek sok szokásos aritmia elleni szerrel végzett kezelését, és ezért e kezeléseket a súlyosabb, életveszélyes betegségek kezelésére tartották fenn. Ezen egyének számára azonban hasznos lehet egy olyan terápia, amelyet általában jobban viselnek el.

Az egyének egy másik csoportját, amely csoport számára előnyös lehet a találmány szerinti ciklusos uretánvegyületekkel végzett kezelés, azok az egyének alkotják, akiket úgy jellemeznek, hogy "prognosztikusan szigni-

fikáns" aritmiákban szenvednek. Ezeknek a betegeknek általában volt miokardiális infarktusa és lehetnek PVC-ik és/vagy nem állandó ventrikuláris gyorsaritmiák, és ezek lehetnek vagy szimptómások vagy aszimptómások (tünetmentesek). Nincsenek ugyanolyan fokú közvetlen, sürgősen életveszélyes szimptómák mint a következőkben jellemzett betegeknek, és a szokásos jellemzés szerint nincsenek közvetlen vagy közeli halálveszélyben. Ezek esetén azonban szignifikánsan nagyobb a hirtelen halál kockázata mint az általános populáció esetén, és ennek megfelelően csökkenne a koronaria elégtelenség kockázata a találmány szerinti ciklusos uretánvegyületekkel végzett kezeléssel.

Vannak olyan betegek, akiknek állandó életveszélyes aritmiák vannak, és közvetlen vagy közeli életveszélyben vannak. E betegeknél általában állandó ventrikuláris gyorsaritmia vagy ventrikuláris fibrilláció lép fel. A ventrikuláris aritmiák e betegeknél általában hemodinamikusan szignifikáns jeleket vagy szimptómákat eredményeznek, úgymint ájulást, szívelégtelenséget, miokardiális iszkémiát vagy alacsony vérnyomást. E betegeknél a legnagyobb a hirtelen szívhalál kockázata és rendszerint a legsúlyosabb az alap szívbaj formája (lásd Morganroth és Bigger előbb idézett cikkét). A találmány szerinti ciklusos uretánvegyületek és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények a betegek ezen csoportja esetén hatékony, agresszív, aritmia elleni terápiára al-

kalmasak, de kevesebb olyan nemkívánatos mellékhatást mutatnak, amelyeket eddig általában elviseltek a szokásos aritmia elleni szerek használatakor, az életveszélyes aritmiák kezelésére alkalmas alternatíva hiányában.

Amint a fentiekben kinyilvánítottuk, a találmány szerinti ciklusos uretánvegyületek alkalmazása esetén kevesebb lép fel abból a sok nemkívánatos mellékhatásból, amely sok szokásos aritmia elleni terápiával jár. Ezen mellékhatások közé tartozik — többek között — a pulmonális toxicitás, kardiális depresszió és a szívizomra nézve nem specifikus neurológiai hatások.

Ezen felül a találmány szerinti ciklusos uretánvegyületek fibrilláció elleni, valamint aritmia elleni hatásúak; megakadályozzák a hirtelen szívhalált azáltal, hogy egyöntetűen meghosszabbítják a szív nem ingerelhető periódusát minden egyes szívdobbanás során. A szokásos terápiák érzéstelenítő és/vagy szív depressziós jellegűek, amelyek a szívet csupán kevésbé érzékennyé és nem fibrillációra kevésbé hajlamossá teszik.

A találmány szerinti amino-szubsztituált ciklusos uretánvegyületek felhasználhatók szívritmiák és/vagy szívfibrilláció kezelésére emberi vagy más emlős szervezet esetén. Ennek megfelelően a találmány további tárgya eljárás szívritmiában és/vagy szívfibrillációban szenvedő ember vagy más emlős kezelésére, azzal jellemezve, hogy az embernek vagy más emlősnek biztonságos és

hatékony mennyiségű olyan gyógyszerkészítményt adunk, amely 15-90 %-ban tartalmaz valamely (I) általános képletű ciklusos uretánvegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy észterét, ahol az (I) általános képletben

- (a) X jelentése telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, heterociklusos vagy karbociklusos csoport;
- (b) R jelentése kovalens kötés, semmi, heteroatom, karbonilcsoport, heterociklusos gyűrű, karbociklusos csoport, alkilén-csoport, alkenilén-csoport, alkoxics csoport, alkilén-amino-csoport, aril-alkil-csoport, ariloxi-csoport, acilcsoport, aciloxi- és acil-amino-csoport;
- (c) Y jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, heterociklusos vagy karbociklusos csoport vagy semmi;

és ha R jelentése semmi, X és Y kondenzált gyűrűrendszert képeznek; és ha R jelentése kovalens kötés, X és Y kovalens kötésen keresztül kapcsolódó gyűrűrendszert képeznek, és ha Y jelentése semmi, R jelentése kovalens kötés, és X ezen R kovalens kötésen keresztül kapcsolódik az L csoporthoz;

- (d) R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, klór-, fluor-, brómatom, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxics csoport, szulfocsoport, metil-szulfonil-amino-csoport, karboxilcsoport, alkoxi-csoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkilcsoport, kar-

- boxi-alkil-csoport, hidroxil-alkil-csoport, amino-alkil-csoport, acil-amino- és aciloxi-csoport;
- (e) L jelentése alkilén-amino-csoport, alkenilén-amino-csoport, alkilén-imino-csoport, alkenilén-imino- és acil-amino-csoport; ahol az L csoport nitrogénatomja a ciklusos uretángyűrű 3- helyzetében lévő nitrogénatomjához kapcsolódik;
- (f) R_4 jelentése alkilén-csoport, alkenilén-csoport, alkinilén-csoport, alkilén-acil- és heteroalkilén-csoport;
- (g) A jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen, egyenes- vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos heteroalkilcsoport; vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen, öt-, hat- vagy héttagú heterociklusos csoport; és van egy nitrogénatomja, amely az R_4 csoporttal szomszédos; és
- (h) R_5 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan egy vagy két szénatomos alkilén-csoport.

A találmány szerinti új ciklusos uretánvegyületek, amelyek felhasználhatók kardiális aritmia és/vagy kardiális fibrilláció kezelési eljárásában, tartalmazzanak egy ciklusos uretán molekularészt, amely egy X-R-Y gyűrűrendszerhez kapcsolódik egy L összekötő molekularészen keresztül. A ciklusos uretánoknak van egy nitrogénatomjuk a 3-helyzetben és egy oxigénatomjuk az 1-helyzetben, és szubsztituálva vannak egy aminocsoportot tartalmazó A molekularésszel, amelyet a ciklusos uretán molekularész szénatomjától egy R_4 térkitöltő (spacer) csoport választ el.

Az X-R-Y gyűrűrendszer egy gyűrűt tartalmazó molekularész, és egy vagy több, előnyösen egy vagy kettő, kondenzált vagy izolált, telített vagy telítetlen, szubsztituált vagy szubsztituálatlan gyűrűből áll, amint azt a leírás definiálja.

Ennek megfelelően a gyűrűrendszer lehet monociklusos (Y jelentése semmi) vagy policiklusos (mind X, mind Y jelentése gyűrű, vagy X, R és Y mindegyike gyűrű).

Mindegyik gyűrű lehet vagy karbociklusos vagy heterociklusos, és öt-, hat- vagy héttagú lehet, előnyösen öt- vagy héttagú.

Előnyös, ha a gyűrűrendszer policiklusos, és két izolált gyűrűből áll. Előnyösebb, ha az Y gyűrű, amely az L összekötő csoporttal szomszédos, heterociklusos gyűrű, a legelőnyösebben egy öttagú gyűrű, amely oxigénatomot tartalmaz az 1-helyzetben. Ezen felül, ha a gyűrűrendszerben két gyűrű van, előnyös, ha az Y heterociklusos gyűrű kovalensen kötődik (R-en keresztül) a másik gyűrűhöz (az X gyűrűhöz) az Y heterociklusos gyűrű 5-helyzetében és az X gyűrű 1-helyzetében, és ha Y heterociklusos gyűrű, az L csoport szénatomot tartalmazó végéhez az Y heterociklusos gyűrű 2-helyzetében kapcsolódik.

Bár nem előnyös, elfogadható, ha a gyűrűrendszer egy olyan policiklusos gyűrűrendszer, amely két gyűrűből (X és Y) áll, amelyeket alkiléncsoport, karbonilcsoport vagy heteroatom, előnyösen oxigén jelentésű R szubsztituens választ el. Ezen felül egy alkalmas gyűrűrendszer tartalmazhat egy olyan policiklusos gyűrűrendszert, amely két gyűrűből (X és Y) áll, amelyek kondenzált rendszert képeznek (R jelentése

semmi), vagy három gyűrűből (X, R és Y) áll, amelyek kondenzált rendszert képeznek. Ha R gyűrűt jelent, akkor az előnyösen öt- vagy hattagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű.

Különösen alkalmas a monociklusos gyűrűrendszer, és ez egy karbociklusos gyűrűből (X) áll, amely kovalensen kötődik az L csoport szénatomot tartalmazó részéhez (R jelentése kovalens kötés és Y jelentése semmi). Viszont ha csak egy gyűrű van a gyűrűrendszerben, előnyös, ha az hattagú karbociklusos gyűrű, amely előnyösebben legalább kettő, és legelőnyösebben legalább három szubsztituenszt tartalmaz, amely szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxicsoport, metilcsoport, klóratom, metoxi- és benzoilcsoport, a szubsztituensek azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra.

Ha a gyűrűrendszer szubsztituálva van, a gyűrűrendszer bármelyik vagy mindegyik tagja tartalmazhat egy vagy több szubsztituenszt, akár monociklusos, akár policiklusos a rendszer. E szubsztituensek egymástól függetlenül a következők lehetnek (a felsorolás azonban nem korlátozó jellegű): klór-, fluor-, brómatom, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxicsoport, szulfocsoport, metil-szulfonil-amino-csoport, karboxilcsoport, alkoxicsoport, alkoxi-karbonil-csoport, hidroxil-alkil-csoport, alkilcsoport, amino-alkil-csoport, acil-amino-csoport, acil-oxi- és karboxi-alkil-csoport, és különösen klór-, fluor-, brómatom, hidroxil- és metilcsoport.

A találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületek

előnyös X-R-Y gyűrűrendszerei a következők (azonban nem csak ezekre korlátozódnak): 5-(4-klór-fenil)-2-furil-csoport, 4-benzoil-3,5-diklór-fenil-csoport, 5-(4-fluor-fenil)-2-furil-csoport, 5-(4-nitro-fenil)-2-furil-csoport, 5-(4-bróm-fenil)-2-oxazolil-csoport, 5-(4-metil-fenil)-2-furil-csoport, 4-hidroxil-3,5-dimetil-fenil-csoport, 2-hidroxil-5-klór-fenil-csoport, 3-(4-klór-fenoxi)-fenil-csoport.

Az előnyös gyűrűrendszerek a találmány szerinti új, ciklusos uretánvegyületekben — amely vegyületek kardiális aritmia és/vagy fibrilláció kezelésére használhatók fel — például (többek között) monociklusos gyűrűt tartalmaznak, amelyek közé tartoznak — többek között — a 2-acetoxil-5-klór-fenil; 3-hidroxil-5-(hidroxil-metil)-2-metil-4-piridil-; 2-tienil-; 4-pirimidinil-; 5-(metoxil-karbonil)-2-furil-; ciklohexil-; 5-klór-2-hidroxil-fenil; 5-klór-2-metoxil-fenil-; 2-(metánszulfonil-amino)-fenil-; 3-amino-fenil-; 2-metoxil-fenil-; 5-etil-2-furil-; 3-metoxil-fenil-; 2-amino-fenil-; 3,5-dimetil-4-hidroxil-fenil-, valamint az 5-(acetoxil-metil)-2-furil-csoport. Alkalmas olyan policiklusos gyűrűrendszerek, melyek két izolált gyűrűből állnak, és amelyek kovalensen kapcsolódnak egymáshoz — többek között — például: az 5-(4-karboxil-fenil)-2-furil-; 5-(4-metánszulfonil-fenil)-2-furil-; 5-(3,4-dimetoxil-fenil)-2-furil-; 5-[4-(metánszulfonil-amino)-fenil]-2-furil-; 5-(4-bróm-fenil)-2-oxazolil-; 5-(4-metoxil-fenil)-2-furil-; 5-(1-ciklohexen-1-il)-2-furil-; 5-ciklohexil-2-furil-; 5-

-[3-(trifluor-metil)-fenil]-2-furil-; 5-(4-metil-fenil)-2-furil-; 2-(4-klór-fenil)-3-furil-; 5-(4-klór-fenil)-2-furil-, valamint az 5-(4-fluor-fenil)-2-furil-csoport.

Alkalmas policiklusos gyűrűrendszerek, amelyek két izolált gyűrűből állnak, amely gyűrűk heteroatomon, alkilén-csoporton vagy más nem ciklusos, szénatomot tartalmazó csoporton keresztül kapcsolódnak egymáshoz, például — többek között — a következők: a

2-(benzil-oxi)-5-klór-fenil-; 4-(benzil-oxi)-fenil-; 3-(4-terc-butyl-fenoxi)-fenil-; 3-benzil-2,4-diklór-fenil-; 2-klór-3-(benzil-oxi)-fenil-; és 3-(4-klór-fenoxi)-fenil-csoport. Alkalmas policiklusos gyűrűrendszerek, amelyek két vagy több kondenzált gyűrűt tartalmaznak például (többek között): az 1H-indol-3-il-; 2-fluorenil-; 2-naftil-; 2-hidroxil-1-naftil-; 2-kinolil- és az 5-klór-2-benzofuril-csoport.

Az L csoport egy összekötő molekularész a találmány szerinti aritmia és fibrilláció elleni ciklusos uretánvegyületekben. Az L csoport szénatomot tartalmazó vége az Y csoportnál kapcsolódik a X-R-Y gyűrűrendszerhez, de ha Y jelentése semmi (vagyis nincs a molekulában), akkor az X csoportnál; legelőnyösebben az Y gyűrű 2-helyzetében, vagy az X gyűrű 1-helyzetében, ha Y jelentése semmi. Az L csoport nitrogénatomja a ciklusos uretáncsoport 3-helyzetében lévő nitrogénatomjához kapcsolódik. Az L csoport jelentése alkilén-amino-csoport, alkenilén-amino-csoport, alkilén-imino-csoport, alkenilén-imino- és acil-amino-csoport,

előnyösen alkilén-imino-csoport, a legelőnyösebben egy szénatomos alkilén-imino-csoport, $(-CH=N-)$.

A találmány szerint aritmia és fibrilláció elleni hatóanyagokként alkalmazható vegyületek ciklusos uretán molekularésze (csoportja) adja a vegyületek jellemző nevét. A ciklusos uretáncsoport öt- vagy hattagú gyűrű lehet, előnyösen öttagú gyűrű. A ciklusos uretáncsoport szerkezete, az (a) általános képletnek felel meg, melyben R_5 jelentése egy vagy két szénatomos alkiléncsoport, előnyösen egy szénatomos alkiléncsoport. Ha R_5 jelentése egy szénatomos alkiléncsoport, a ciklusos uretáncsoport egy öttagú gyűrű, és ha R_5 jelentése két szénatomos alkiléncsoport, a ciklusos uretáncsoport jelentése hattagú gyűrű.

Az A szubsztituens jelentése egyenes vagy elágazó láncú, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos heteroalkilcsoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, előnyösen hattagú heterociklusos gyűrű. Az A szubsztituensben — akár heteroalkilcsoport, akár heterociklusos csoport a jelentése — kell lennie legalább egy olyan nitrogénatomnak, amely az R_4 szubsztituenshez kapcsolódik.

Ha A jelentése szubsztituált heteroalkilcsoport, akkor, ha a szubsztituensek jelentése előnyösen metil-, hidroxietil-, alkilcsoport, heterociklusos gyűrű, aril-alkil-, merkaptó-etil- és metánszulfonilcsoport, jelentésük azonban nem korlátozódik a felsoroltakra. Ha az A heterociklusos csoport két nitrogénatomot tartalmaz, előnyös, ha az a nit-

rogénatom, amely nem kapcsolódik az R_4 csoporthoz (amely hat-tagú heterociklusos gyűrű esetén para-helyzetben van az R_4 csoporthoz kapcsolódó nitrogénatomhoz képest) szubsztituálva van metil-, hidroxietil-, alkilcsoport, arilcsoport, merkaptóetil-, metánszulfonilcsoport, heterociklusos csoport és aril-alkilcsoport szubsztituensekkel, a szubsztituensek jelentése azonban nem korlátozódik a felsoroltakra. Ha a heterociklusos A csoportnak csak egy nitrogénatomja van, és A hattagú gyűrű, az R_4 melletti nitrogénatomhoz viszonyított para-helyzetű atom előnyösen szubsztituálva van hidroxietil-, hidroxietil-, oxo- és metilcsoport szubsztituensekkel, a szubsztituensek jelentése azonban nem korlátozódik a felsoroltakra.

A találmány szerint aritmia és fibrilláció elleni hatóanyagokként alkalmazható, ciklusos uretánvegyületek előnyös A csoportjai a következők (az előnyös csoportok azonban nem korlátozódnak ezekre): 4-metil-1-piperazinil-csoport, 4-(2-merkaptóetil)-1-piperazinil-csoport, 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil-csoport, dimetil-amino-csoport, 4-izopropil-1-piperazinil-csoport, 4-etil-1-piperazinil-csoport, 4-(2-hidroxietil)-piperidinocsoport, piperidinocsoport, morfolinocsoport, 1-pirrolidinilcsoport.

Ennek megfelelően az alkalmas A csoportok közé tartoznak — azokra azonban nem korlátozódnak — a következők: a heteroalkilcsoport jelentésű A szubsztituensek (ezekre azonban nem korlátozódnak): a dimetil-amino-, dietil-amino, bisz(2-hidroxietil)-ami-

no-, bisz[(1-metil)-etil]-amino-, N-benzil-N-metil-
 -amino-, N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-amino-csoport. Alkalmas
 heterociklusos csoport jelentésű A szubsztituensek (ezekre
 azonban nem korlátozódnak): az N-[(1-metil)-etil]-N-{2-hid-
 roxi-2-[(4-metánszulfonil-amino)-fenil]-etil}-amino-, 4-fenil-
 -1-piperazinil-, 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil-, 4-[(1-
 -metil)-etil]-1-piperazinil-, 4-[(2-metil)-propil]-1-pipe-
 razinil-, 4-hexil-1-piperazinil-, 4-benzil-1-piperazinil-,
 1-piperazinil-, 4-hidroxi-piperidino-, 4-metil-1-piperazi-
 nil-, 4-butil-1-piperazinil-, 4-etil-1-piperazinil-,
 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-propil-, 4-fenil-1-pipera-
 zinil-, N-(2-piperidinil)-1-piperazinil-, N-(2-pirimidinil)-
 -1-piperazinil-, 4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil-, 4-ace-
 til-1-piperazinil-, N-metil-N-fenil-amino-, 1-imidazolil-,
 4-(2-metil-fenil)-1-piperazinil-, 4-(4-metánszulfonil-ami-
 no)-1-piperazinil-, morfolino-, N-tiomorfolinil-, 4-oxo-pi-
 peridino-, 2-(terc-butoxi-karbonil)-pirrolidino-, pirrolidi-
 no-, 4-(4-acetil-fenil)-1-piperazinil-, hexahidro-1H-azepin-
 -1-il-csoport.

Az R_4 csoport a ciklusos uretánrész 5-helyzetében kap-
 csolódik a ciklusos uretánrészhez (ha R_5 -jelentése egy szén-
 atomos alkiléncsoport), vagy a 6-helyzetében (ha R_5 jelentése
 két szénatomos alkiléncsoport), továbbá az A csoport egy nit-
 rogénatomjához. Az R_4 csoport jelentése alkilén-, alkenilén-,
 alkinilén-, alkilén-acil- és heteroalkiléncsoport, különösen
 3-6 szénatomos alkilcsoport, vagyis propil-, butil-, pentil-
 és hexilcsoport, R_4 jelentése azonban nem korlátozódik ezekre.

Amint azt a fentiekben kinyilvánítottuk, a találmány szerinti ciklusos uretánvegyületeket olyan ciklusos uretán molekularészek alkotják, amelyek egy összekötő molekularészen keresztül egy gyűrűrendszerhez kötődnek. Ennek megfelelően a találmány szerinti előnyös uretánvegyületek a következőkben felsorolt vegyületek és azok hidroklorid sói, az előnyös vegyületek köre azonban nem korlátozódik ezekre:

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(piperidino-metil)-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(3-piperidino-propil)-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil-butyl)-2-oxazolidinon];
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-{[4-(2-hidroxietil)-piperidino]-metil}-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-2-oxazolidinon;
3-{[5-(4-metil-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[(1-pirrolidinil)-metil]-2-oxazolidinon.

A 13-19. példák bizonyos páciens helyzeteket mutatnak be, és olyan módszereket szemléltetnek, amelyekben a találmány szerinti ciklusos uretánvegyületeket használhatjuk fel szívritmia és fibrilláció kezelésére. A szakember változtathatja e nem korlátozó jellegű példákban leírtakat a szívritmia és fibrillációban szenvedő sokféle egyén ke-

zelése céljából.

A következő példák a találmány szemléltetését szolgálják.

1. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(piperidino-metil)-2-oxazolidinon-hidroklorid előállítás

3,92 g (19,0 mmol) 5-(4-klór-fenil)-2-furán-karbaldehidet [a referenciaként tekintett 4 882 354 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 7. és 8. oszlopában leírtak szerint állítjuk elő] és 3,78 g (19 mmol) 3-amino-5-(piperidino-metil)-2-oxazolidinont [a referenciaként tekintett 2 802 002 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 1. példájának A része szerint állítjuk elő] 150 ml alkoholban 3 ml tömény sósavval elegyítünk (pH körülbelül 3,0). A reakcióelegyet keverjük, és visszafolyató hűtő alatt melegítjük 2,5 órán át. Az elegyet lehűtjük és szűrjük így nyers 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(piperidino-metil)-2-oxazolidinon-hidrokloridot kapunk, amit úgy tisztítunk, hogy nitro-metánból (aktív szenet használva) egyszerűen átkristályosítjuk, így 3,2 g terméket kapunk.

2. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[1-(metil-1-piperazinil)-metil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid előállítása

a) 3-(Benzilidén-amino)-5-[1-(4-metil-1-piperazinil)-me-

til]-2-oxazolidinon-hidroklorid előállítása

Kiindulási anyagként 5-(klór-metil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinont használunk, melyet az N.D. Harris, : "Stereospecific Synthesis of Some Optically Active 5-Substituted-3-Aralkylideneamino-2-oxazolidinones", J. Org. Chem., 28, 745-748 (1963) referenciaként tekintett közlemény szerint állítunk elő. Ennek a anyagnak 5,0 g-jából (0,021 mol) és 50 ml dimetil-formamidből, valamint 25 ml N-metil-piperazinből oldatot készítünk, amit visszafolyatós hűtő alatt 4 órán át forralunk. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, így olajos maradékot kapunk. A maradékot 20 ml abszolút etanolban oldjuk, és jeges fürdőben lehűtjük. Szilárd anyag válik ki, amelyet elkülönítünk, majd levegőn megszárítunk, így 2 g nyers terméket kapunk. A szűrletet csökkentett nyomáson, majd nagy vákuumban 55-60 °C-on betöményítjük. A tiszta folyadékot eltávolítjuk, így nedves szilárd anyag marad vissza. Ezt a maradékot acetonitrillel eldörzsöljük, így szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot kiszűrjük, és levegőn részben megszárítjuk. Ezt a szilárd anyagot egyesítjük a fenti nyers termékkel, 25 ml acetonitrillel eldörzsöljük, szűrjük, és levegőn megszárítjuk, így 4,05 g (0,012 mol) köztiterméket kapunk.

b) 3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[1-(4-metil-1-piperazinil)-metil]-2-oxazolidinon előállítása

Az előbbi a) rész szerint előállított 4,05 g (0,012 mol), intermedier, 125 ml 2M sósavoldat, valamint 1,0 g

5 % Pd/C 50 % H₂O katalizátor elegyét Parr-készülékben 0,275 MPa hidrogéngáz nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Egy óra után leállítjuk a rázást. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, és a szűredéket csökkentett nyomáson besűrítjük addig, míg olajos maradékot kapunk.

Ezt a maradékot dimetil-formamidban szuszpendáljuk, majd olyan oldathoz adjuk, amelyet 2,5 g (0,012 mol) 5-(4-klór-fenil)-2-furán-karbaldehidből [a referenciaként tekintett 4 882 354 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 7. és 8. oszlopában leírtak szerint állítjuk elő], továbbá 40 ml dimetil-formamidból állítottunk elő. A kapott oldatot szobahőmérsékleten keverjük egy éjjelen át. A szilárd anyagot kiszűrjük, és részben megszárítjuk levegőn. Az így kapott szilárd anyagot átkristályosítjuk úgy, hogy abszolút etanolban forraljuk, majd annyi vizet adunk hozzá, hogy feloldódjék. Az elegyet jeges fürdőben lehűtjük, majd a szilárd anyagot kiszűrjük, levegőn, majd vákuumban 100 °C-on szárítjuk, így 2,08 g (0,0044 mol) 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[1-(4-metil-1-piperazinil)-metil]-2-oxazolidinon-dihidrokloridot kapunk.

3. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-{[4-(2-hidroxi-etil)-piperidino]-metil}-2-oxazolidinon-hidroklorid előállítása

a) 3-(Benzilidén-amino)-5-{[4-(2-hidroxi-etil)-piperidino]-

-metil}-2-oxazolidinon-hidroklorid előállítása

A 2. példa a) része szerint előállított 5-(klór-metil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon 10,0 g-ját (0,04 mol) 270 ml vízmentes dimetil-formamidban oldjuk, és az oldathoz keverés közben 12,6 g (0,08 mol) vízmentes nátrium-jodidot adunk, és 0,5 órán át melegítjük. A reakcióelegyhez ezután 5,8 g (0,04 mol) vízmentes kálium-karbonátot adunk, majd hozzáadunk 5,43 g (0,04 mol) 4-piperidin-etanolt. A reakcióelegyet a forráshoz közeli hőmérsékleten tartjuk két órán át, majd állni hagyjuk szobahőmérsékleten hat órán át. A reakcióelegyet leszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így olajos maradékot kapunk. A maradékot 300 ml vízzel elegyítjük, majd 3 x 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A szárítóanyagot eltávolítjuk, és a szűredéket csökkentett nyomáson bepároljuk, így borostyánszínű olajat kapunk.

Az olajat feloldjuk 100 ml abszolút etanolban és telített etanolos sósavoldattal elegyítjük. A reakcióelegyet 10 percen át keverjük, így világos vörösesbarna szilárd anyag kristályosodik ki. A szilárd anyagot kiszűrjük, és vízmentes dietil-éterrel mossuk. Az anyagot ezután abszolút etanolból (aktívszén alkalmazásával) átkristályosítjuk, így 3-(benzilidén-amino)-5-{[4-(2-hidroxi-etil)-piperidino]-metil}-2-oxazolidinon-hidrokloridot kapunk.

b) 3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-{[4-(2-hidroxi-etil)-piperidino]-metil}-2-oxazolidinon-

-hidroklorid előállítása

Az előbbi a) rész szerinti intermedier termék 2,0 g-ját (0,006 mol) 200 ml 2M sósavoldatban oldjuk, és az oldatot 2,0 g 5 % palládiumos szén [50 % H₂O] katalizátorral kezeljük. A reakcióelegyet Parr-készüléken hidrogéngázzal redukáljuk. A hidrogénfelvétel 0,5 óra múlva leáll, miután az elméleti érték 140 %-át értük el. A katalizátort eltávolítjuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így szürkés-fehér maradékot kapunk. A maradékot 50 ml vízmentes dimetil-formamidban oldott 1,21 g (0,006 mol) 5-(4-klór-fenil)-2-furán-karbaldehiddel kezeljük [ez utóbbit a referenciaként tekintett 4 882 354 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 7. és 8. oszlopában leírtak szerint állítjuk elő]. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük, vízmentes dietil-éterrel mossuk, így 2,44 g terméket kapunk. A terméket abszolút etanolból (kismennyiségű víz hozzáadásával), aktívszén/Celit alkalmazásával végzett egyszeri átkristályosítással tisztítjuk, így 1,4 g 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-{[4-(2-hidroxietil)-piperidino]-metil}-2-oxazolidinon-hidrokloridot kapunk.

4. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(piperidino)-propil]-2-oxazolidinon-hidroklorid

a) meta-Klór-peroxi-benzoésavat tartalmazó oldat előál-

lítése

Egy 5 literes, háromnyakú lombikba, amely keverővel van ellátva 1000 ml vizet, 5,77 g (0,0234 mol) magnézium-szulfát x 7 H₂O-t és ezután 138,5 g (3,46 mol) nátrium-hidroxidot töltünk. A keletkezett zavaros oldatot jeges fürdővel 10-15 °C-ra hűtjük. Az elegyhez 340 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot és ezt követően 1250 ml dioxánt adunk. Az elegyet 10-15 °C-on erélyesen keverjük, és keverés közben 200 g (1,143 mol) 3-klór-benzoil-kloridot adagolunk hozzá lassú ütemben úgy, hogy a hőmérsékletet 28 °C alatt tartjuk. A kapott elegyet 15-20 °C-ra hűtjük, és 30 percen át keverjük. Keverés közben 15 °C-on hűtött 20 %-os kénsavat adagolunk az elegyhez, összesen 3100 ml mennyiségből annyit, amennyit lehetséges. 10 perc múlva egy 6 literes választótölcsérbe visszük át az elegyet, és hozzáadjuk a visszamaradt 20 %-os kénsavat. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist 2 x 500 ml, majd 4 x 250 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton megszáritjuk. A leszűrt oldat körülbelül 1,14 mol 80-85 %-os meta-klór-peroxi-benzo-savat tartalmaz, ezt az oldatot használjuk fel a következőkben.

b) Benzilidén-etil-karbazát-káliumsó

50,0 g (0,480 mol) etil-karbazát, 350 ml ecetsav és 49 ml (50,9 g; 0,480 mol) benzaldehid oldatát 2 órán át keverjük. Az elegyet körülbelül 3500 ml vízbe öntjük, és ezt az elegyet egy órán át keverjük. A szilárd anyagot kiszűr-

jük, vízzel mossuk, és levegőn szárítjuk. A szárítást 60°C-on folytatjuk, így 85 g (0,4422 mol) benzilidén-etil-karbazátot kapunk.

40,0 g (0,2081 mol) benzilidén-etil-karbazátot feloldunk 500 ml abszolút etanolban. Ehhez az oldathoz egy adagban hozzáadjuk 23,4 g (0,2081 mol) kálium-terc-butoxid --- 00 ml abszolút etanollal készített oldatát (ez utóbbi oldatot úgy készítjük, hogy a kálium-terc-butoxidot részletenként adagoljuk, majd jégben lehűtjük). A kapott elegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, vízmentes dietil-éterrel mossuk és levegőn szárítjuk. A szárítást 60 °C-on folytatjuk, így 45,0 g (0,1954 mol) benzilidén-etil-karbazát-káliumsót kapunk.

c) Benzil-4-pentenil-éter előállítása

Oldatot készítünk 77 ml (64,6 g 0,75 mol) 4-pentén-1-olból 800 ml dimetil-formamiddal. Az oldathoz keverés közben 30,0 g (0,75 mol) 60 %-os ásványolajos NaH-szuszpenziót adunk részletekben, körülbelül 2 óra alatt végzett adagolással. A hőmérsékletet enyhe jeges fürdő alkalmazásával 10-20 °C-on tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 80-90 °C-on 2 órán át. Miután az elegy szobahőmérsékletre lehűlt, 5-10 °C-ra hűtjük. Keverés közben 5-10 °C-on 86,3 ml (0,75 mol) benzil-kloridot adunk az elegyhez cseppenként, körülbelül 45 percen át. A keverést 1 órán át folytatjuk hidegen, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten. Az elegyet 80-90 °C-on tartjuk 3 órán át, majd szobahőmér-

sékletre hűtjük. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy olajos-szilárd maradékot kapjunk. Ezt a maradékot 400 ml vízben oldjuk, majd 4 x 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot 4 x 150 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A leszűrt oldatot rotációs bepárolóval csökkentett nyomáson bepároljuk, így folyékony maradék formájában 102 g (0,579 mol) benzil-4-pentenil-étert kapunk.

d) Benzil-4,5-(epoxi-pentil)-éter előállítása

A jelen példa a) része szerint előállított meta-klór-peroxi-benzoészav oldatát, amely körülbelül 1,14 mol per-savat tartalmaz metilén-dikloridban és dioxánban oldva, keverés közben 0-5 °C-ra hűtjük. A példa c) része szerint előállított benzil-4-pentenil-éter 102 g-ját (0,579 mol) cseppenként, 0-5 °C-on egy óra alatt hozzáadjuk. Az oldatot hidegen keverjük, és hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni. A keverést szobahőmérsékleten 5 napon át folytatjuk. Az oldatot 2 x 3500 ml 1 M nátrium-hidroxid oldattal mossuk úgy, hogy a mosást 1/3 részletekben végezzük. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk. A leszűrt oldatot csökkentett nyomáson folyékony maradékká sűrítjük be, amelyet vákuumban desztillálunk 133,3 - 66,6 Pa (1-0,5 mmHg) nyomáson; így 77,2 g (0,402 mol) benzil-(4,5-epoxi-pentil)-étert kapunk.

e) 5-[3-(Benzil-oxi)-propil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon előállítása

Oldatot készítünk a b) rész szerint előállított ben-

zilidén-etil-karbazát-káliumsó 34,0 g-jából (0,1476 mol), 550 ml dimetil-formamidból és az előbbi d) rész szerint előállított benzil-(4,5-epoxi-pentil)-éter 42,6 g-jából (0,2214 mol). Az oldatot keverés közben visszafolyató hűtő alatt forráspontig hevítjük, és 3 órán át forraljuk. Az elegyet lehűtjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy olajos maradékot kapjunk. Ezt a maradékot 500 ml metilén-dikloridban oldjuk, majd 4 x 200 ml vízzel és 1 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A leszűrt oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy olajos maradékot kapjunk. A maradékot 500 ml vízmentes dietil-éterrel 15 percig tartó keveréssel szétdörzsöljük. A szilárd anyagot kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és levegőn szárítjuk, így 27,1 g (0,0801 mol) 5-[3-(benzil-oxi)-propil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinont kapunk.

f) 3-(Benzilidén-amino)-5-[(3-hidroxi)-propil]-2-oxazolidinon előállítása

20,0 g (0,0591 mol) 5-[3-(benzil-oxi)-propil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon, 450 ml 2M sósavoldat és körülbelül 5 g 5 % Pd/C: 50 % H₂O katalizátor elegyét Parr-készülékben szobahőmérsékleten, 0,275 MPa nyomáson hidrogénezzük. Körülbelül 2 óra múlva a hidrogénfelvétel leáll az elméleti fogyás 100 %-ánál. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, és a szüredéket csökkentett nyomáson bepároljuk, így olajos maradékot kapunk.

A fenti reakciót azonos módon megismételjük 22,0 g

(0,0650 mol) 5-[3-(benzil-oxi)-propil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon felhasználásával. A reakcióelegy feldolgozása olajos maradékot eredményez.

A fenti maradékokat (0,1241 mol) egyesítjük, és hozzáadjuk egy olyan elegyhez, amelyet 500 ml dimetil-formamidból, 13,17 g (0,1241 mol) benzaldehidből és 3 Angström pórusméretű molekulaszitából készítettünk, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keverjük. A molekulaszitát szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amíg olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot Waters Prep 500 készülékkel normál fázisú szilikagél alkalmazásával kromatografáljuk, eluensként 2,5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk. A terméket tartalmazó frációkat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk, így félig szilárd maradékot kapunk. Ezt a maradékot 400 ml vízmentes dietil-éterrel szétőrzsöljük úgy, hogy 30 percen át keverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, és levegőn megszáritjuk, így 23,68 g (0,0954 mol) 3-(benzilidén-amino)-5-(3-hidroxi-propil)-2-oxazolidinont kapunk.

g) 5-(3-Klór-propil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon előállítása

10,88 g (0,0438 mol) 3-(benzilidén-amino)-5-(3-hidroxi-propil)-2-oxazolidinon, 200 ml kloroform, valamint 4,25 ml (4,16 g; 0,0526 mol; 1,2 ekv.) piridin elegyét szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 11,2 ml (18,2 g; 0,1533 mol; 3,5 ekv.) szulfinil-kloridot adunk cseppenként 30-45 perc alatt, szobahőmérsékleten, keverés közben (enyhén exoterm

folymat figyelhető meg). Az adagolás befejezése után az elegyet visszafolyató hűtő alatt forráspontig melegítjük és két órán át forraljuk. Az oldatot lehűtjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk, amíg szilárd maradékot kapunk, amelyet 2 x 50 ml toluóllal azeotróposan desztillálunk. A szilárd anyagot feloldjuk 250 ml metilén-dikloridban, majd 3x100 ml vízzel mossuk. A metilén-dikloridos fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, így 11,2 g (0,0420 mol) 5-(3-klór-propil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinont kapunk szilárd maradék formájában.

h) 3-(Benzilidén-amino)-5-(3-piperidino-propil)-2-oxazolidinon előállítása

2,7 g (0,0101 mol) 5-(3-klór-propil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon, 75 ml dimetil-formamid és 2,15 g (0,0253 mol; 2,5 ekv) piperidin oldatát keverés közben visszafolyató hűtő alatt forráspontig melegítjük, és 2 órán át forraljuk. Az oldatot lehűtjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, így szilárd - olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot 200 ml vízben szuszpendáljuk, majd 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, így olajos-szilárd maradékot kapunk. Ezt a maradékot eldörzsöljük úgy, hogy 1 órán át hexánnal keverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, majd levegőn megszáritjuk, így 1,67 g (0,0053 mol) 3-(benzilidén-amino)-5-(3-piperidino-propil)-2-oxazolidinont kapunk.

i) 3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(3-piperidino-propil)-2-oxazolidinon-hidroklorid előállítás

1,67 g (0,0053 mol) 3-(benzilidén-amino)-5-(3-piperidino-propil)-2-oxazolidinon, 125 ml 2M sósavoldat és körülbelül 2 g 5 % Pd/C:50% H₂O katalizátort szobahőmérsékleten Parr-készülékben 0,275 MPa nyomáson hidrogénezzünk. Egy óra múlva a hidrogénfelvétel az elméleti érték 100%-ánál megáll. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk. A szűredéket csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy olajos maradékot kapjunk, amelyet 2 x 25 ml abszolút etanollal azeotroposan desztillálunk, és így szilárd maradékot kapunk.

E maradék, továbbá 50 ml dimetil-formamid és 1,10 g (0,0053 mol) 5-(4-klór-fenil)-2-furán-karbaldehid [előállítását a referenciaként tekintett amerikai egyesült államokbeli 4 882 354 számú szabadalmi leírás 7. és 8. oszlopa ismerteti] oldatát egy éjjelen át keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyet leszűrjük, a szilárd anyagot összegyűjtjük, és abszolút etanol/H₂O elegyből átkristályosítjuk úgy, hogy abszolút etanolban forraljuk, majd addig adunk vizet hozzá, amíg oldatot kapunk. Ezt leszűrjük, majd jéggel elhűtjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, majd vákuumban 77 °C-on 15-16 órán át szárítjuk, így 1,14 g (0,0025 mol) 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(3-piperidino-propil)-2-oxazolidinon-hidrokloridot kapunk.

5. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid előállítás

A vegyületet a következő lépéseken állítjuk elő.

a) 5-(3-Klór-propil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon

A vegyületet a 4. példa a)-g) lépéseiben leírtak szerint állítjuk elő:

b) 3-(Benzilidén-amino)-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon

5,0 g (0,0187 mol) 5-(3-klór-propil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon, 100 ml dimetil-formamid és 5,62 g (0,0561 mol) 1-metil-piperazin oldatát keverés közben visszafolyató hűtő alatt felforraljuk, majd 2,5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és a sötét oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, így olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban szuszpendáljuk, majd 3 x 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridos extraktumot 1 x 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A leszűrt oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, így szilárd maradékot kapunk. Ezt a szilárd anyagot hexánban szétdörzsöljük, kiszűrjük és levegőn szárítjuk, így 4,97 g (0,0150 mol) 3-(benzilidén-amino)-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinont kapunk.

c) 3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-

-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-
-dihidroklorid

2,5 g (0,0076 mol) 3-(benzilidén-amino)-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon, 125 ml 2M sósavoldat és 2 g 5 % Pd/C : 50 % H₂O katalizátor elegyét Parr-készülékben 0,275 MPa hidrogéngáz nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel 2 óra múlva az elméleti érték 100 %-án leáll. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így gumiszerű maradékot kapunk.

Ezt a maradékot 50 ml dimetil-formamiddal és 1,57 g (0,0076 mol) 5-(4-klórfenil)-2-furán-karbaldehiddel [a referenciaként tekintett 4 882 354 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 7. és 8. oszlopában leírtak szerint állítjuk elő] együtt egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. A keletkezett szilárd anyagot kiszűrjük, és levegőn megszárítjuk. Ezt a szilárd anyagot abszolút etanolból és vízből átkristályosítjuk, majd kiszűrjük, ezt követően levegőn szárítjuk, majd vákuumban szárítjuk szobahőmérsékleten, így 1,96 g (0,0039 mol) 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidin-dihidrokloridot kapunk.

6. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid

a) Benzil-(5-hexenil)-éter előállítás

Oldatot készítünk 75 g (0,749 mol) 5-hexén-1-olból 800 ml dimetil-formamiddal. Az oldathoz keverés közben 30,0 g (0,75 mol) 60 %-os ásványolajos NaH-szuszpenziót adunk részletekbe 1,5 óra alatt, közben az elegy hőmérsékletét 0-5 °C-on tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet 1 órán át keverjük hidegen, majd 2,5 órán át gőzfürdő hőmérsékletre (90 °C) melegítve. A barna elegyet jeges vizes fürdővel 0-5 °C-ra hűtjük le, majd 87 ml (0,75 mol) benzil-kloridot adagolunk hozzá cseppenként 45 perc alatt, közben az elegy hőmérsékletét 0-5 °C-on tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet 16-18 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyet 3,5 órán át tartjuk 80-90 °C hőmérsékleten, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy olajos maradékot apunk. Ezt a maradékot 500 ml vízben szuszpendáljuk, majd 2 x 300 ml és 2 x 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres extraktumokat 4 x 200 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, és így olajos-folyékony maradékot kapunk, amely 126 g (ebből körülbelül 12 g ásványolaj, így körülbelül 114 g; 0,60 mol) észter terméket tartalmaz.

b) Benzil-(5,6-epoxi-hexil)-éter

500 g (körülbelül 4 ekv., 50-60 %-os) 3-klór-peroxibenzoésavat 3500 ml metilén-dikloridban oldunk. Az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük.

A tiszta szűrletet jégfürdővel 5-10 °C-ra lehűtjük.

Cseppenként, 1,5 óra alatt hozzáadunk 126 g (0,60 mol) benzil-5-hexenil-étert. A kapott elegyet néhány órán át hidegen keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és ezután további 16 órán át keverjük. Az elegyet 2 x 2000 ml és 6 x 1000 ml 1M nátrium-hidroxid-oldattal, majd 3 x 600 ml vízzel, majd 1 x 600 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk.

A leszűrt oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, így folyékony maradékot kapunk. A maradékot vákuumban desztilláljuk, így 63,5 Pa nyomáson 100-120 °C-on egy fő frakciót kapunk (70 g; 0,34 mol; 56 %-os hozam). Ezt másodszor desztillálva két frakció benzil-(5,6-epoxi-hexil)-étert kapunk, ezekből az egyik 16,1 g tömegű 102-110 °C-on 40 Pa nyomáson, a másik 31,9 g tömegű 110-114 °C között 40 Pa nyomáson (a teljes hozam 48 g, 0,233 mol). Mindegyik frakció a kívánt termékből áll.

c) 5-[4-(Benzil-oxi)-butil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon

Oldatot készítünk 32,0 g (0,1663 mol) benzilidén-etil-karbazátból (a 4. példa b) pontja szerint állítjuk elő), 2,03 g (0,0088 mol) benzilidén-etil-karbazát-káliumsóból (a 4. példa II. pontja szerint állítjuk elő), 38 g (0,1842 mol) benzil-(5,6-epoxi-hexil)-éterből, továbbá 800 ml dimetil-formamidból, és az oldatot keverés közben visszafolyatós hűtő alatt felforraljuk, további 2,5 órán át forral-

juk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, így olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot 500 ml metilén-dikloridban feloldjuk, majd 4 x 200 ml vízzel, ezután 2 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk, aktívszén hozzáadásával szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy olajos maradékot kapjunk. Ezt a maradékot 600 ml vízmentes dietil-éterrel felhígítjuk és 2 órán át keverjük. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, vízmentes dietil-éterrel mossuk, majd levegőn megszárítjuk, így 38,18 g (0,1083 mol) 5-[4-(benzil-oxi)-butil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinont kapunk.

d) 3-(Benzilidén-amino)-5-(4-hidroxi-butil)-2-oxazolidinon

23,0 g (0,0653 mol) 5-[4-(benzil-oxi)-butil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon, 625 ml 2M sósav-oldat és körülbelül 5 g 5 % Pd/C : 50 % H₂O katalizátor elegyét Parr-készülékben 0,275 MPa hidrogéngáz nyomás alatt szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel 2 óra múlva az elméleti érték 100 %-ánál megáll. A katalizátort szűrőssel eltávolítjuk, és a szűrletbe friss katalizátort töltünk, és a hidrogéneezést az előbbiek szerint folytatjuk. Két óra múlva nem figyelünk meg további hidrogénfelvételt. A katalizátort szűrőssel eltávolítjuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy olajos maradékot kapjunk.

Ezt a reakciót azonos módon, azonos mennyiségekkel

megismételjük, és a maradékokat egyesítjük. Ezt az egyesített maradékot 4 x 50 ml abszolút etanollal azeotroposan desztilláljuk, így félig szilárd maradékot kapunk.

Ezt a maradékot 600 ml dimetil-formaiddal, 13,9 g (0,1305 mol) benzaldehiddel és 3,0 g (3 Angström pórus-méretű) molekulaszitával készült elegyben, szobahőmérséleten egy éjjelen át keverjük. A molekulaszitát szűréssel eltávolítjuk, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így olajos maradékot kapunk, amely állás közben részben megkristályosodik, így 50,4 g 3-(benzilidén-amino)-5-(4-hidroxi-butyl)-2-oxazolidinont kapunk.

e) 5-(4-Klór-butyl)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon előállítása

Oldatot készítünk 50,4 g (0,1306 mol) 3-(benzilidén-amino)-5-(4-hidroxi-butyl)-2-oxazolidinonból, 600 ml kloroformból és 22,7 g (0,2873 mol) piridinből. Ehhez az oldathoz cseppenként 1 óra alatt 23,8 ml (38,8 g, 0,3165 mol) szulfinil-kloridot adagolunk. Az adagolás befejezése után az oldatot visszafolyató hűtő alatt 3,5 órán át forraljuk. Az oldatot lehűtjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük úgy, hogy olajos maradékot kapjunk. Ezt a maradékot 3 x 500 ml toluollal azeotroposan desztilláljuk, így szilárd maradékot kapunk. Ezt a maradékot 500 ml metilén-dikloridban feloldjuk 4 x 200 ml vízzel, majd 2 x 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, ezután magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy szilárd maradékot

kapjunk. Ezt a maradékot 500 ml vízmentes dietil-éterrel eldörzsöljük úgy, hogy több órán át keverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és levegőn megszáritjuk, így 29,7 g (0,1058 mol) 5-(4-klór-butil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinont kapunk.

f) 5-[4-(4-Metil-1-piperazinil)-butil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon előállítása

29,7 g (0,1058 mol) 5-(4-klór-butil)-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon, 600 ml dimetil-formamid és 26,5 g (0,2645 mol) 1-metil-piperazin elegyét keverés közben visszafolyatós hűtő alatt forráig melegítjük és 3,5 órán át forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, majd csökkentett nyomáson félig szilárd maradékká bepároljuk. Ezt a maradékot 600 ml metilén-dikloridban feloldjuk, 2 x 300 ml, majd 2 x 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, ezután 2 x 100 ml vízzel utána 1 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. A leszűrt oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, így szilárd maradékot kapunk. Ezt a maradékot 2x300 ml hexánnal eldörzsöljük, a felülúszót dekantáljuk, majd szárazra pároljuk, így 31,0 g (0,090 mol) 5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinont kapunk.

g) 3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid előállítása

2,88 g (0,0087 mol) 5-[4-(4-metil-piperazinil)-butil]-

-3-(benzilidén-amino)-2-oxazolidinon, 125 ml 2M sósav-oldat és 2 g 5 % Pd/C:50 % H₂O katalizátor elegyét Parr-készülékben 0,275 MPa hidrogéngáz nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel két óra múlva az elméleti érték 100 %-án leáll. A katalizátort szűrőssel eltávolítjuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk úgy, hogy olajos maradékot kapjunk. A maradékot 4x20 abszolút etanollal azeotroposan desztilláljuk, így félig szilárd maradékot kapunk.

Ezt a maradékot 75 ml dimetil-formamiddal és 1,8 g (0,0087 mol) 5-(4-klór-fenil)-2-furán-karbaldehiddel (amit a referenciaként tekintett 4 882 354 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 7. és 8. oszlopa szerint állítunk elő) együtt szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. Ezután jégfürdővel lehűtjük, a szilárd anyagot kiszűrjük, és levegőn megszárítjuk. Ezt az anyagot abszolút etanol/víz rendszerből átkristályosítjuk, 20 ml abszolút etanollal mossuk, levegőn szárítjuk, 90 °C-on szárítjuk, majd vákuumban 77 °C-on szárítjuk, így 2,8 g (0,0070 mol) 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-2-oxazolidinon-dihidrokloridot kapunk.

7. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid hatóanyagot tartalmazó orális tabletták

A címbeli hatóanyagot az 5. példa szerint állítjuk elő, és abból segédanyagok felhasználásával a következő összetételű tablettákat készítjük:

Hatóanyag:

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid	350 mg
--	--------

Segédanyagok:

Laktóz	197 mg
Nátrium-keményítő-glikolát	50 mg
Előcsírizesített keményítő	30 mg
Talkum	12 mg
Magnézium-sztearát	6 mg

Tízezer darab az előbb megadott összetételű tablettát a következők szerint állítunk elő:

3,50 kg hatóanyagot, 1,92 kg laktózt, 0,50 nátrium-keményítő-glikolátot és 0,30 kg előcsírizesített keményítőt Patterson-Kelly keverőben összekeverünk, majd vízzel granulálunk.

A granulátumot ezután tálcákon szárítószekrényben vagy fluidágyas szárítóban megszáritjuk.

A granulátumot 12 mesh lyukbőségű szitán áttörjük oscillátor vagy más alkalmas őrlő alkalmazásával.

A granulátumot összekeverjük 120 g talkummal és 60 g magnézium-sztearáttal.

A talkum, a magnézium-sztearát és a granulátum elegyét

alkalmas tablettázógéppel 440 mg tömegű tablettákká préseljük.

A szívritmiában és/vagy szívfibrillációban szenvedő betegnek megfelelő dóziselosztásban adjuk be a fenti tablettákat.

8. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(piperidino)-propil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid hatóanyagot tartalmazó orális tabletták

A címbeli hatóanyagot a 4. példa szerint állítjuk elő, és abból a következő összetételű orális tablettákat készítjük:

Hatóanyag:

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(piperidino)-propil]-2-oxazolidinon-hidroklorid	300 mg
---	--------

Segédanyagok:

Kalcium-hidrogén-foszfát	219 mg
Crospovidon	60 mg
Povidon	12 mg
Talkum	6 mg
Magnézium-sztearát	3 mg

Tízezer darab az előbb megadott összetételű tablettát a következők szerint állítunk elő:

3,00 kg hatóanyagot, 219 kg kalcium-hidrogén-foszfátot 0,60 kg crospovidont és 0,12 kg povidont Patterson-Kelly keverőben

összekeverünk, majd vízzel granulálunk.

A granulátumot tálcákon szárítószekrényben vagy fluid-ágyas szárítóban megszáritjuk. A granulátumot ezután 12 mesh lyukbőségű szitán át felaprítjuk oszcillátor vagy más alkalmas örlő alkalmazásával.

A granulátumot összekeverjük 60 g talkummal és 30 g magnézium-sztearáttal. Végül a granulátum, a talkum és a magnézium-sztearát keverékét alkalmas tablettázógéppel 600 mg tömegű tablettákká préseljük.

A szívaritmiában és/vagy szívfibrillációban szenvedő betegnek megfelelő dóziselosztásban adjuk be az orális tablettákat.

9. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid
hatóanyagot tartalmazó orális tabletták

A címbeli hatóanyagot a 6. példa szerint állítjuk elő, és abból a következő összetételű orális tablettákat készítjük:

Hatóanyag:

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid	300 mg
---	--------

Segédanyagok:

Laktóz	92 mg
Nátrium-keményítő-glikolát	40 mg

Előcsirízesített keményítő	25 mg
Talkum	12 mg
Magnézium-sztearát	3 mg
Kemény zselatin kapszulahéj	1 kapszulánként

Tízezer darab az előbb megadott összetételű tablettát a következők szerint állítunk elő:

3,00 kg hatóanyagot, 0,92 kg laktózt, 0,40 kg nátrium-keményítő-glikolátot és 0,25 kg előcsirízesített keményítőt Patterson-Kelly keverőben összekeverünk, majd vízzel granulálunk.

A granulátumot tálcákon szárítószekrényben vagy fluidágyas szárítóban megszárítjuk. A granulátumot ezután 12 mesh lyukbőségű szitán át felaprítjuk oszcillátor vagy más alkalmas örlő alkalmazásával. A granulátumot összekeverjük 120 g talkummal és 30 g magnézium-sztearáttal.

Végül a granulátum, talkum és magnézium-sztearát alkotta keverékből kapszulánként 472 mg-ot töltünk a kapszulahéjakba alkalmas kapszulatöltő géppel.

A szívritmiában és/vagy szívfibrillációban szenvedő betegnek a fentiek szerint előállított orális kapszulákat megfelelő dóziselosztásban adjuk be.

10. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid hatóanyagot tartalmazó orális tabletták előállítása

A címbeli hatóanyagot a 6. példa szerint állítjuk e-

lő, és abból a következő összetételű orális tablettákat készíjtjük:

Hatóanyag:

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metil-
lén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-
-butil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid 175 mg

Segédanyagok:

Mikrokristályos cellulóz 110 mg

Crospovidon 25 mg

Povidon 5 mg

Talkum 5 mg

Magnézium-sztearát 2 mg

Kemény zselatin kapszulahéj 1 kapszulánként

Tízezer darab az előbb megadott összetételű tablettát a következők szerint állítunk elő:

1,75 kg hatóanyagot, 1,10 kg mikrokristályos cellulózt, 0,25 kg crospovidont és 0,05 kg povidont Patterson-Kelly típusú vagy más alkalmas keverőben összekeverünk, majd vízzel granulálunk.

A granulátumot tálcákon szárítószekrényben vagy fluidágyas szárítóban megszáritjuk. A granulátumot ezután 12 mesh lyukbőségű szitán át felaprítjuk oszcillátor vagy más alkalmas örlő alkalmazásával. A granulátumot összekeverjük 50 g talkummal és 20 g magnézium-sztearáttal.

A granulátum, talkum és magnézium-sztearát alkotta elegendő kapszulánként 322 mg-ot töltünk a kapszulahéjakba alkalmas kapszulatöltő géppel.

A szívaritmiában és/vagy szívfibrillációban szenvedő betegek a fentiek szerint előállított orális kapszulákat megfelelő dóziselosztásban adjuk be.

11. példa

3-{[5-(4-Klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid hatóanyagot tartalmazó liofilizált injekciós készítmény

A címbeli hatóanyagot a 4. példa szerint állítjuk elő, és abból intravénás (i.v.) injekció céljára alkalmas oldatot készítünk elő a következők szerint:

Hatóanyag:

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid	400 mg
Mannit	500 mg
Citromsav/nátrium-citrát	pH = 5,5-6,5
	érték beállításhoz elegendő mennyiség

1000 ampulla előbbi intravénás injekciós készítményt a következő eljárás szerint állítjuk elő:

400 g hatóanyagot, 500 g mannitot, valamint pH = 5,5-6,5 érték beállításához elegyendő mennyiségű nátrium-citrátot és/vagy citromsavat oldunk injekciós célokra megfelelő 10 liter steril vízben.

A kapott oldatot aszeptikusan szűrjük 0,2 µm-es szű-

rón át, és ampullákba töltjük, ampullánként 10 ml mennyiségben.

Az ampullákat liofilizálóba helyezzük, lefagyasztjuk, szárítjuk és lezárjuk. A liofilizált terméket 10 ml steril vízzel közvetlenül a felhasználás előtt hígítjuk fel. A szívritmiában és/vagy szívfibrillációban szenvedő betegnek intravénás injekció formájában, megfelelő dóziselosztásban adjuk be a példa szerint előállított oldatot.

12. példa

Az 1-6. példák szerint előállított bármely ciklusos uretánvegyületet felhasználhatjuk a 7-11. példák szerinti bármely dózisforma hatóanyagaként.

13. példa

Egy 57 éves fehér férfire ájultan és tapintható pulzus nélkül találnak otthon. Egy családtag szív-tüdő (kardiopulmonáris) élesztésbe kezd. A mentők által dokumentált első szabályos ütem ventrikuláris fibrilláció. A páciens sikeresen felélesztik.

A páciens az eset előtt három évvel miokardiális infarktust szenvedett el, és azóta stabil anginája van.

Az élesztést követő kórházba szállítás során azt találják, hogy a páciensnek nincs miokardiális infarktus. Monomorf tartós ventrikuláris tachiaritmiát idéznek elő programozott elektromos stimulációval.

A páciens kardiológusa 3-{[5-(4-klórfenil)-2-furil]-

-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-dihidrokloridot ír fel, ennek dózisa 350 mg, naponta kétszer, étkezés után. Négy napig tartó kezelés után az aritmia nem idézhető elő megismételt programozott elektromos stimulációs vizsgálatban. A páciensnél az elkövetkező két év során nem fordul elő szívmegállás, és a kezelés folytatódik.

14. példa

Egy 65 éves fekete férfinél ájulási időszak következik be, amit szívdobogás érzése előzött meg. Az esetet megelőző néhány hónap során a páciens gyakran tapasztalt szívdobogást, egyszer egy ájuláshoz közeli szakasszal együtt. Kórtörténete magas vérnyomásos szív- és érrendszeri megbetegedés, diabetes, távoli miokardiális infarktus, és elhízás.

Tartós monomorf ventrikuláris tachikardiát idéznek elő programozott elektromos stimulációval. A páciens kardiológusa 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(3-(piperidinil)-propil)-2-oxazolidinon-hidrokloridot ír elő 300 mg orális dózisban, naponta egyszer, étkezés után. Az elkövetkező három évben végzett megfigyelés során nem lépnek fel ájulási vagy ájuláshoz közeli tünetek.

15. példa

Egy 58 éves szívizomgyengeségben (kardiomiopátiában)

szenvedő asszonynál visszatérő ájulás lép fel. Ejekciós frakciója 35 %. A programozott elektromos stimuláció (PES) rosszul viselt tartós ventrikuláris tachiaritmiát idéz elő, ami nem reagál három különböző aritmia elleni szerre. Egy negyedik gyógyszer, a moricizine, csökkenti a tachiaritmia sebességét, és továbbra is adják, de a tachiaritmia mégis alacsony vérnyomást idéz elő. A betegbe automatikus implantálható cardioverter-defibrillátort (AICD-t), implantálnak.

Az AICD implantációját követő évben a defibrillátor kétszer kisül. A készülék monitorja tartós ventrikuláris gyors aritmiát (tachiaritmiát) jelez a defibrilláció idején. A második kisülés után a beteget kórházba szállítják. Tartós monomorf ventrikuláris tachiaritmiát idéznek elő PES hatására. A moricizine szedését megszakítják, és a páciens kardiológusa 3- $\{[5-(4\text{-klór-fenil})-2\text{-furil}]\text{-metilén-amino}\}$ -5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-dihidroklorid adagolását kezdi meg 350 mg órális dózisban, naponta kétszer, étkezés után.

A PES-t több nap múlva megismétlik, az aritmia nem indukálható, és a defibrillációs küszöb nem változik. Az ezt követő egy éves megfigyelés folyamán nem tapasztalják az AICD további kisülését.

16. példa

Egy 35 éves nőnél 15 éve gyakran (havonta kétszer) lép fel szapora szívverés, ami több órán át tart, és szé-

düléssel és kimerüléssel társul. Ezek miatt az időszakok miatt mulasztania kellett a munkában.

Transztelefonos esemény monitor paroxizmális (rohamokban jelentkező) szupraventrikuláris tachikardiát mutat ki. A beteg orvosa 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(piperidinil)-propil]-2-oxazolidin-hidrokloridot ír fel 175 mg, naponta egyszeri, étkezés után orális dózisban.

Az ezt követő megfigyelési évben ezen időszakok gyakorisága csökken, már csak minden második hónapban egyszer jelentkeznek, és jelentősen megjavul ezáltal a munkában való jelenléte is.

17. példa

Egy 75 éves fehér férfi, aki évente ötven doboz cigarettát szív el, pitvari (atriális) fibrillációs eseményeket szenvedett el, amint azt transztelefonos monitoring dokumentálta. Ezek az esetek havonta háromszori gyakorisággal következtek be, mialatt digoxin és kinidin kezelésben részesült. Ezek az időszakok, néha több mint nyolc órán át tartanak, és megakadályozzák a beteget abban, hogy normális napi tevékenységét, úgymint a kertészkedést — gyengesége miatt — folytassa.

A páciens orvosa kinidin helyett 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(piperidinil)-propil]-2-oxazolidinon-hidrokloridot ír fel a betegnek, orális adagolásban 175 mg, naponta egyszeri, étkezés utáni dózisban. A rosszullétek gyakorisága havonta egyszeri alkalomra csök-

ken négy hónapos megfigyelés során.

18. példa

Egy 40 éves fehér férfi több éven át gyakori szívdobogást (palpitációt) érez. A szívdobogás érzés idején a beteg szorongást és légszomjat érez, ezért halálfélelem alakult ki benne. Kiterjedt vizsgálatok kimutatták, hogy nincs struktúrális szívbaja. Holter-vizsgálat napi 2500 PVC-t mutatott ki, unifokálisan, napi 50 couplettal. Nem volt hatásos sem a megnyugtató, sem a propranolollal végzett terápia.

Az orvos 3- $\{[5-(4\text{-klór-fenil})-2\text{-furil}]\text{-metilén-amino}\}$ -5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-hidrokloridot ír fel napi egyszeri, orális dózisban, 350 mg mennyiségben, étkezés után.

A szívdobogás érzése csökken, és az ezzel járó szorongás és légszomj enyhül. A Holter-vizsgálat most 250 PVC-t mutat naponta ismétlődő formákat. A haláltól való félelem több hónap alatt feloldódik. A beteget gondosan figyelik, és az ezt követő öt éven át jól van.

19. példa

Egy 58 éves fekete férfi, aki 10 éve nem inzulin dependens cukorbeteg, és koleszterin szintje meghaladja a 300 mg/dl értéket, miokardiális infarktust szenved. Az infarktus után két héttel tünetmentes azzal a kivétellel, hogy erő kifejtés során nehéz légzés lép fel. Ejekciós frak-

ciója 29 %, és 24 órás Holter-vizsgálat 50 unifokális PVC-t mutat ki óránként, esetenként coupleteket, és egy öt ütések ventrikuláris tachiaritmiát.

Kardiológusa 3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon-hidrokloridot ír fel orális dózisként, 350 mg mennyiségben, naponta egyszeri, étkezés után. A megismételt Holter-vizsgálat minden megismétlődő forma megszűnését mutatja, és átlagosan 9 PVC-t jelez óránként. A páciens az ezt követő három éven át tartó megfigyelés során jól van.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás aritmia és fibrilláció elleni hatóanyagokként alkalmazható, (I) általános képletű ciklusos uretánvegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, valamint észtereik előállítására, ahol a képletben

- (a) X jelentése telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, előnyösen hattagú heterociklusos vagy karbociklusos csoport; előnyösen karbociklusos csoport;
- (b) R vagy nincs jelen a molekulában, vagy jelentése kovalens kötés, heteroatom, karbonilcsoport, heterociklusos gyűrű, karbociklusos gyűrű, alkilén-csoport, alkenilén-csoport, alkoxics csoport, alkilén-amino-csoport, aril-alkil-csoport, ariloxi-csoport, acilcsoport, aciloxi- és acil-amino-csoport, előnyösen kovalens kötés;
- (c) Y jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen öt-, hat- vagy héttagú, előnyösen öttagú heterociklusos vagy karbociklusos gyűrű; vagy nincs jelen a molekulában;

és ha R nincs jelen a molekulában akkor, X és Y kondenzált gyűrűrendszert képeznek; és ha R jelentése kovalens kötés, X és Y kovalens kötésen keresztül kapcsolódó gyűrűrendszert képeznek, és ha Y nincs jelen a molekulában, akkor R jelentése kovalens kötés és X jelentése karbociklusos csoport,

amely ezen R kovalens kötésen keresztül kapcsolódik az L csoporthoz;

- (d) R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, klór-, fluor-, brómatom, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxicssoport, szulfo-csoport, metil-szulfonil-amino-csoport, karboxil-csoport, alkoxicssoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, karboxi-alkil-csoport, amino-alkil-csoport, aciloxi- és acil-amino-csoport, előnyösen hidrogénatom, klór-, fluor-, brómatom, metil- és hidroxil-csoport;
- (e) L jelentése alkilén-amino-csoport, alkenilén-amino-csoport, alkilén-imino-csoport, alkenilén-imino- és acil-amino-csoport; ahol ezen csoportok nitrogénatomja kapcsolódik a ciklusos uretángyűrű 3-helyzetében lévő nitrogénatomhoz;
- (f) R_4 jelentése alkilén-csoport, alkenilén-csoport, alkinilén-csoport, alkilén-acil- és heteroalkilén-csoport;
- (g) A jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen, egyenes- vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos heteroalkilcsoport; vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen, hat- vagy héttagú heterociklusos csoport, amely oxigénatomtól eltérő atomokat tartalmaz, előnyösen hattagú heterociklusos csoport, a legelőnyösebben két nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport;

és A tartalmaz egy nitrogénatomot, amely az R_4 csoporthoz kapcsolódik; és

- (h) R_5 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan egy vagy két szénatomos alkilénecsoporthoz, előnyösen metilénecsoporthoz,

azzal j e l l e m e z v e , hogy

(II) általános képletű, adott esetben N-szubsztituált 3-amino ciklusos uretánvegyületet, amelynek képletében R_4 , R_5 , L és A jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatunk egy (III) általános képletű aldehiddel, amelynek képletében X, R, Y, R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése az X csoporthoz az X csoport 1-helyzetében és az Y csoporthoz az Y csoport 5-helyzetében kapcsolódó kovalens kötés, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében az Y csoport az L csoport szénatomot tartalmazó végéhez és az L csoport az Y csoport 2-helyzetéhez kapcsolódik, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) ál-

talános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Y jelentése 1-helyzetben heteroatomként oxigénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 és R_3 közül egyikük jelentése klóratom, fluoratom vagy brómatom, a másik kettő pedig hidrogénatomot jelent, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-(piperidino-metil)-2-oxazolidinon;

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-piperidino)-propil]-2-oxazolidinon;

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[4-(4-metil-1-piperazinil-butyl)-2-oxazolidinon;

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-oxazolidinon;

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-{[4-(2-hidroxietil)-piperidino]-metil}-2-oxazolidinon;

3-{[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metilén-amino}-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-2-oxazolidinon;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és észtereik előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyette-

sített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetiileg elfogadható sóik, valamint észterek előállítására, melyekben az A szubsztituens R_4 -hez nem kapcsolódó nitrogénatomja szubsztituálva van, és a szubsztituensek jelenléte metilcsoport, hidroxietil-csoport, alkilcsoport, arilcsoport, heterociklusos csoport, aril-alkil-csoport, merkaptó-etil- és metánszulfonilcsoport lehet, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat reagáltattunk.

8. Gyógyszerkészítmény, amely aritmia és fibrilláció kezelésére alkalmazható, azzal jellemezve, hogy 15-90 %-nyi az 1. igénypont szerint előállított ciklusos uretánvegyületet vagy ezek valamilyen keverékét, és 10-85 %-nyi gyógyszerészetiileg elfogadható segédanyagot tartalmaz, ahol a gyógyszerészetiileg elfogadható segédanyag 0-2 % ízesítőanyag, 0-50 % társoldószer, 0-5 % pufferrendszer, 0-2 % felületaktív anyag, 0-2 % tartósítószer, 0-5 % édesítőszer, 0-5 % viszkozitást növelő szer, 0-75 % töltőanyag, 0,5-2 % sikosítószer, 1-5 % siklatószer, 4-15 % szétesést elősegítő anyag; és 1-10 % kötőanyag.

9. Egy 8. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyszerészetiileg elfogadható segédanyagként polimereket, gyantákat, lágyítókat, töltőanyagokat, kötőanyagokat, sikosítószereket, siklató-

szereket, szétesést elősegítő anyagokat, oldószereket, társoldószereket, pufferrendszereket, felületaktív anyagokat, tartósítószereket, édesítőszereket, ízesítőanyagokat, gyógyszerészeti tisztaságú színezékeket vagy pigmenteket, valamint viszkozitást növelő szereket tartalmaz.

A meghatalmazott

Beliczay László
szabványügyi igazgató
az S.B.I. és V. nemzetközi
Szabványügyi Bizottságban
H-1062 Budapest, Jankai utca 113.
Telefon: 34-24-4916, Fax: 34-24-3223

Buzdicsné

+1 rajztoldal

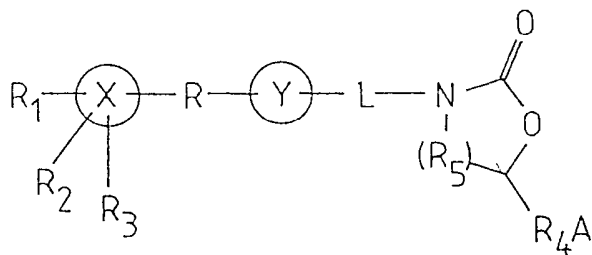
403/94

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

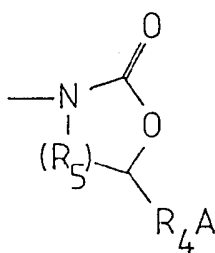
4405 58.569/BE

1/1

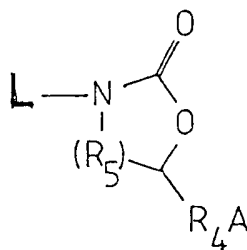
70144



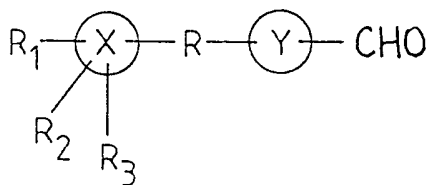
(I)



(a)



(II)



(III)

Magyarországi
 Szabadalmazási
 Hivatal
 Budapest, 1013
 Kelenföldi út 13.