



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 602 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 3767/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 06. 08.

(30) Elsőbbségi adatok:
07/363,795 1989. 06. 09. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 405/14

A 61 K 31/495

(40) A közzététel napja: 1992. 02. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 01. 28.

(72) Feltalálók:

Backx, Leu Jacobus Jozef, Arendonk (BE)

Heeres, Jan, Vosselaar (BE)

(73) Szabadalmas:

Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse (BE)

(74) Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,

Budapest

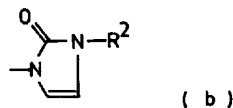
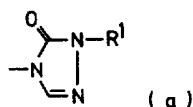
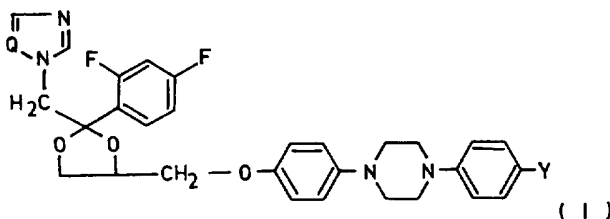
(54) **Eljárás 4-/4-/4-/4-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-azolil-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-triazolon-származékok és -imidazolon-származékok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, gombaölő hatású (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik előállítására a szerves kémiából jól ismert módszerekkel. Az (I) általános képletben

Q jelentése nitrogénatom vagy -CH-csoport,

Y jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, és ezekben a csoportokban R¹ jelentése cikloalkil-csoport vagy mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-alkil-csoport és R² jelentése alkilcsoport, cikloalkil-csoport vagy mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-alkil-csoport.



A találmány tárgya eljárás új 4-/4-/4-/4-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-azolil-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-triazolon-származékok és -imidazon-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gombaölő hatásúak.

A 4267179, 4335125, 4735942, 4791111 és 4916134 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból a (4-fenil-1-piperazinil-aril-oxi-metil-1,3-dioxolán-2-il)-metil-1H-imidazolok és -1H-1,2,4-triazolok olyan heterociklusos származékai váltak ismertté, amelyek antifungális és antibakteriális tulajdonságúak.

A 187744 számú magyar szabadalmi leírásban a találmány szerinti vegyületekkel analóg szerkezetű, R¹ jelentésében alkilcsoportot hordozó vegyületek kerültek ismertetésre, ezeknek hatása azonban – miként ezt a későbbiekben bizonyítani fogjuk – gyengébb.

Felismertük, hogy az új I általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik, valamint sztereokémiai izomer formáik megnövekedett gombaölő aktivitásúak, elsősorban a *Microsporum* és *Candida* speciesszel szemben. Az I általános képletben Q jelentése nitrogénatom vagy –CH-csoport, Y jelentése a vagy b általános képletű csoport, és ezekben a csoportokban R¹ jelentése 5–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport vagy mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-csoport és R² jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-csoport, 5–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport vagy mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-csoport.

A fenti helyettesítő jelentéseknél a „halogénatom” kifejezés alatt a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, az „1–6 szénatomot tartalmazó alkil-csoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén-csoportokat, így például a metil-, etil-, propil-, 1-metil-etil-, 1,1-dimetil-etil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil-, butil-, pentil- vagy hexil-csoportot, az „5–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport” kifejezés alatt a ciklopentil-, ciklohexil- és a cikloheptil-csoportot, valamint a „mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-csoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogén-csoportokat értünk, amelyeknél 1, 2, 3, 4 vagy 5 hidrogénatomot halogénatom helyettesít, így például a trifluor-metil-, 2-fluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 2-fluor-1-metil-etil-, 2-fluor-1-(fluor-metil)-etil-, 2,2,2-trifluor-1-metil-etil-, 2,2,3,3-tetrafluor-propil- vagy 2,2,3,3,3-pentafluor-1-metil-propil-csoport.

Az I általános képletből szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek legalább két aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, és pedig a dioxolánmag 2- és 4-helyzetében. R¹ és R² jelentésétől függően további aszimmetriacentrumok lehetnek a molekulában. Következésképpen az I általános képletű vegyületek különböző sztereokémiai izomer formákban lehetnek. Ha csak másképpen nem

jelezzük, az adott vegyület kémiai elnevezése az összes lehetséges sztereokémiai izomer forma egyére vonatkozik, közelebbről ezek az elegyek tartalmazhatják az alap molekulaszervezetnek megfelelő bármilyen diasztereomert és enantiomert. Mindegyik királis centrum abszolút konfigurációja jelölhető az R és S szimbólumokkal, ezeket a szimbólumokat a *Pure Appl. Chem.*, 45, 11–30 (1976) szakirodalmi helyen ismertetett szabályok értelmében használjuk. Az I általános képletű diasztereomer racémátok aszimmetriacentrumainak relatív konfigurációját a cisz- és transz-jelölésekkel jelöljük a *J. Org. Chem.*, 35(9), 2849–2867 (1960) szakirodalmi helyen ismertetett szabályok szerint. Szakember számára érthető, hogy az I általános képletű vegyületek sztereokémiai izomer formáit a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük.

A találmány szerinti eljárással előállítható I általános képletű vegyületek bázikus jellegűek, következésképpen gyógyászatilag elfogadható, nem mérgező savaddíciós sókat képezhetnek megfelelő savakkal, ismert módon végzett kezelés útján. E célra használhatunk szerves savakat, így például hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot vagy hasonló savakat, valamint kénsavat, salétromsavat vagy foszforsavat, továbbá szerves savakat, így például ecetsavat, propionsavat, hidroxiecetsavat, 2-hidroxi-propionsavat, 2-oxo-propionsavat, etán-dikarbonsavat, propán-dikarbonsavat, bután-dikarbonsavat, (Z)-2-butén-dikarbonsavat, (E)-2-butén-dikarbonsavat, 2-hidroxi-bután-dikarbonsavat, 2,3-dihidroxi-bután-dikarbonsavat, 2-hidroxi-1,2,3-propán-dikarbonsavat, metán-szulfonsavat, etán-szulfonsavat, benzol-szulfonsavat, 4-metil-benzol-szulfonsavat, ciklohexán-szulfaminsavat, 2-hidroxi-benzoetsavat, 4-amino-2-hidroxi-benzoetsavat és hasonló savakat. Szakember számára érthető, hogy egy savaddíciós sóból bázissal végzett kezelés útján a szabad bázisos forma felszabadítható.

Értékesek azok az I általános képletű vegyületek, amelyek képletében Q jelentése nitrogénatom és/vagy a dioxolánmaghoz kapcsolódó szubsztituensek cisz-konfigurációjúak.

Különösen értékesek azok az előző bekezdés szerinti vegyületek, amelyek I általános képletében R¹ és R² jelentése mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentafluor-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-, ciklohexil- vagy ciklopentil-csoport, vagy pedig R² jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport.

Az előző bekezdés szerinti vegyületek közül előnyösök azok, amelyek I általános képletében R¹ és R² jelentése 2,2,2-trifluor-etil-, 2,2,3,3-tetrafluor-propil- vagy ciklopentil-csoport, vagy R² jelentése propil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil- vagy butilcsoport. A leginkább előnyös vegyületek a következők: cisz-2-ciklopentil-4-/4-/4-/4-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on; cisz-4-/4-/4-/4-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/1-piperazinil/-fenil/-2,4-dihidro-2-(2,2,2-trifluor-etil)-3H-1,2,4-triazol-3-on; és cisz-1-/4-/4-/4-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-

1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-1,3-dihidro-3-(1-metil-propil)-2H-imidazol-2-on; valamint gyógyszeriatilag elfogadható sóik és sztereokémiai izomer formáik.

Az I általános képletű vegyületek, valamint bizonyos kiindulási anyagok és köztitermékek szerkezeti ábrázolásának egyszerűsítése céljából a továbbiakban a 2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-azol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il-csoportot a következőkben a D szimbólummal fogjuk jelölni, mely szimbólum a XXIV képletű csoportot jelöli.

Az I általános képletű vegyületek előállíthatók az A reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely megfelelően szubsztituált III általános képletű fenol-származékot valamely II általános képletű alkilezőszerrel O-alkilezünk. A II általános képletű és számos ezután ismertetésre kerülő köztiterméknel a W helyettesítő jelentése reakcióképes kilépőcsoport, így például egy halogénatom, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom, vagy pedig egy szulfonyl-oxicsoport, így például egy metán-szulfonyl-oxi-, 2-naftalin-szulfonyl-oxi- vagy 4-metil-benzol-szulfonyl-oxicsoport.

A II és III általános képletű vegyületek alkilezési reakcióját a szakirodalomból az O-alkilezésre jól ismert módszerek szerint hajthatjuk végre. Célszerűen az O-alkilezést közömbös oldószerben alkalmas bázis jelenlétében hajtjuk végre. E célra közömbös oldószerként használhatunk például aromás szénhidrogéneket (így például benzolt, metil-benzolt vagy dimetil-benzolt), halogénezett szénhidrogéneket (így például diklór-metánt vagy triklór-metánt), rövid szénláncú alkanolokat (így például metanolt, etanolt vagy 1-butanolt), ketonokat (így például 2-propanont vagy 4-metil-2-pentanont), étereket (így például 1,4-dioxánt, dietil-étert vagy tetrahidrofuránt), dipoláris aprotikus oldószereket (így például N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, hexametil-foszforsav-triamidot, dimetil-szulfoxidot, nitro-benzolt vagy 1-metil-2-pirrolidinont) vagy ilyen oldószerek elegyét. A reakció során felszabaduló sav megköthető például egy alkalmas bázissal, így például egy alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonáttal, -hidrogén-karbonáttal, -hidroxiddal, -alkohollal, -hidriddel vagy -amiddal, például nátrium-karbonáttal, kálium-karbonáttal, nátrium-hidroxiddal, nátrium-metiláttal, nátrium-hidriddel vagy nátrium-amiddal, vagy pedig egy szerves bázissal, így egy aminnal, például trietil-aminnal, N-(1-metil-etil)-2-propil-aminnal vagy 4-etil-morfolinnal. Egyes esetekben előnyös lehet a III általános képletű fenol-származékot előzetesen egy fémsójjá, így például nátriumsójjá alakítani, például úgy, hogy egy III általános képletű vegyületet egy fémtartalmú bázissal, például nátrium-hidriddel vagy nátrium-hidroxiddal reagáltatunk. Egy így kapott fémsóval visszük ezután reakcióba a II általános képletű vegyületet. Keverés és némileg megemelt hőmérsékletek fokozhatják a reakciósebességet, közelebről a reagáltatást 50 °C és 60 °C közötti hőmérsékleteken hajthatjuk végre. Ráadásul előnyösnek bizonyul, ha az O-alkilezést közömbös atmoszférában, így például oxigéngáztól mentes nitrogéngáz alatt vagy argongáz alatt hajtjuk

vége. Kissé megemelt hőmérsékletek és keverés fokozhatják a reakciósebességet.

Az I-b általános képletű vegyületek alternatív módon előállíthatók a B reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely XXII általános képletű köztiterméket valamely XXIII általános képletű reagenssel ciklizálásnak vetünk alá.

A XXII és XXIII általános képletű vegyületeknel L¹ és L² egyaránt alkalmas kilépőcsoportot, így például 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, aril-oxi- vagy di(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-csoportot jelentenek.

A ciklizálást úgy hajtjuk végre, hogy a reakciópartnereknek egy közömbös oldószerrel, így például egy éterrel (például tetrahidrofuránnal vagy 1,4-dioxánnal) alkotott elegyét keverés közben melegítjük, egy alkalmas sav, így például hangyasav, ecetsav, propionsav vagy benzoésav jelenlétében.

Az előzőekben ismertetett előállítási eljárásoknál használt köztitermékek és kiindulási anyagok közül számos vegyület ismert vegyület, más vegyületek előállíthatók hasonló vegyületek előállítására már ismert módszerek segítségével, míg megint más vegyületek újak. A következőkben a köztitermékek előállítására fogunk ismertetni néhány módszert.

A III, XVI és XIX általános képletű köztitermékek egyszerűen előállíthatók a 4.267.179, 4.335.125, 4.735.942 és 4.791.111 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, valamint a 331.232 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett módszerekkel analóg módon.

A II általános képletű kiindulási anyagok előállíthatók 1-(2,4-difluor-fenil)-2-halogén-etanonokból úgy, hogy az utóbbi vegyületek valamelyikét egy VI általános képletű azol-származékkal reagáltatjuk közömbös oldószerben, célszerűen egy bázis jelenlétében, majd egy így kapott IV általános képletű 1-(2,4-difluor-fenil)-2-(azol-1-il)-etanon-származékot 1,2,3-propán-triollal reagáltatunk az acetalizáláshoz alkalmas közegben. Célszerű lehet ilyenkor a cisz- és transz-formák elkülönítése ennél a korai stádiumnál. E célra alkalmazható módszerekre példaképpen megemlíthetjük a szelektív kristályosítást, illetve a kromatográfiás elválasztási módszereket, így például az oszlop-kromatografálást. A II általános képletű alkilezőszerek könnyen előállíthatók úgy, hogy a kapott köztitermék még megmaradt hidroxilcsoportját reakcióképes kilépőcsoporttá alakítjuk a szakirodalomból e célra jól ismert módszerek segítségével. A II általános képletű reakcióképes származékok alternatív módon előállíthatók a 4.267.179 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszerekhez hasonló reakciósorozatban. A VII általános képletű köztitermékek előállíthatók a 4.101.666 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon, például úgy, hogy valamely V általános képletű diolt egy 1-(2,4-difluor-fenil)-2-halogén-etanonnal visszünk acetalizálási reakcióba. Ugyanakkor az V általános képletű köztitermékek előállíthatók úgy, hogy valamely III általános képletű köztiterméket (klór-metil)-

oxiránnal O-alkilezünk, majd az így kapott epoxidot hidrolizáljuk.

Az előzőekben ismertetett köztitermékek és kiindulási anyagok egymásba alakíthatók a funkciós csoportok átalakításával a szakirodalomban jól ismert módszerek segítségével.

Az I általános képletű vegyületek előállíthatók tiszta sztereokémiai izomerek formájában úgy is, hogy a megfelelő köztitermékeket és kiindulási anyagokat használjuk tiszta sztereokémiai formában, feltéve, hogy a végbemenő reakciók sztereospecifikusak. Az I általános képletű vegyületek tiszta és kevert sztereokémiai izomer formáit egyaránt a találmány oltalmi körébe tartóznak tekintjük.

A találmány szerinti eljárással előállítható I általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik antifungális hatásúak. Ez a hatás bemutatható a „Patkányoknál vaginális candidosis topikális és orális kezelése”, „Tengerimalacoknál a microsporosis topikális és orális kezelése”, „Tengerimalacoknál bőr candidosis topikális és orális kezelése” és „Tengerimalacoknál szisztémikus candidosis orális kezelése” megnevezésű kísérletekben.

Tekintettel hasznos antifungális aktivitásukra, a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek a találmány értelmében gyógyászati készítményekké alakíthatók.

Az említett értékes farmakológiai tulajdonságaikra tekintettel a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket különböző gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállításánál az adott hatóanyag hatásos mennyiségét – szabad bázis vagy savaddíciós só formájában – a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó és/vagy egyéb segédanyagokkal bensegesen összekeverjük, majd az így kapott keveréket a beadás kívánt módjától függően különböző típusú gyógyászati készítményekké alakítjuk az e célra jól ismert módszerekkel. Ezek a gyógyászati készítmények célszerűen egységdózisok, amelyek alkalmasak előnyösen orális, rektális, percután vagy parenterális beadásra. Például orális beadásra alkalmas készítmények előállításánál bármely e célra szokásosan alkalmazott hordozóanyagot, így például vizet, glikolokat, olajokat vagy alkoholokat hasznosíthatunk a cseppfolyós készítmények, így például szuszpenziók, szirupok, elixírek és oldatok készítéséhez, míg a szilárd halmazállapotú készítményekhez szilárd hordozókat, például keményítőféleségeket, cukrokat, kaolint, csúsztatókat, kötőanyagokat és szét-esést elősegítő anyagokat hasznosítunk, például porok, pilulák, kapszulák és tabletták gyártása esetén. Mint-hogy könnyen beadhatók, a tabletták és a kapszulák jelentik a leginkább előnyös, orális beadásra használt dóziségséget, mely készítmények esetében értelemszerűen szilárd hordozó- és segédanyagokat használunk. Parenterális beadásra alkalmas készítmények esetén a hordozóanyag rendszerint steril víz, legalábbis túlnyomórészt, bár más komponensek, így például az oldhatóságot segítő komponensek is hasznosíthatók. Injektálható oldatok állíthatók elő például úgy, hogy hordozó-

anyagként sóoldatot, glükózoldatot vagy só- és glükózoldat elegyét használjuk. Injektálható szuszpenziók állíthatók elő például úgy, hogy megfelelő folyékony hordozóanyagokat és szuszpendálószerket hasznosítunk.

5 A percután beadásra alkalmas készítményeknél a hordozóanyag adott esetben tartalmazhat penetrációt fokozó anyagot és/vagy megfelelő nedvesítőszert, adott esetben más, kisebb arányban alkalmazott adalékanyagokkal kombinációban, azonban arra ügyelnünk kell, hogy az alkalmazott adalékanyagok a bőrre ne fejtsenek ki káros hatást. Az adalékanyagokat az ilyen készítmények esetén egyébként úgy választjuk meg, hogy azok elősegítsék a bőrre történő kijuttatást és/vagy egyéb módon fejtsenek ki kedvező hatást. Ezeket a készítményeket különböző módon alkalmazhatjuk, például transzdermális tapaszként vagy helyileg kijuttatott kenőcsként. A megfelelő szabad bázisokhoz képest megnövelt vízoldhatóságukra tekintettel az I általános képletű vegyületek savaddíciós sói szakember számára 20 érthető módon előnyösebbek vizes készítmények előállítására esetén.

Különösen előnyös a fentiekben ismertetett gyógyászati készítményeket olyan dóziségségek formájában előállítani, amelyek egyrészt könnyen beadhatók, 25 másrészt biztosítják a bejuttatott hatóanyagmennyiség uniformitását. Dóziségség alatt olyan, fizikailag diszkrét egységeket értünk, amelyek mindegyike a hatóanyagból előre meghatározott mennyiséget tartalmaz, és ezt az előre meghatározott mennyiséget annak alapján számítjuk ki, hogy a kívánt terápiás hatás a konkrét esetben használt gyógyszergyártási hordozó- és egyéb segédanyagokkal együtt biztosítva legyen. Az ilyen dóziségségekre példaképpen megemlíthetjük a tablettákat (beleértve a bevonatos vagy osztott tablettákat), 30 kapszulákat, pilulákat, porcsomagokat, osztott készítményeket, injektálható vagy evőkanállal beadható készítményeket, illetve több ilyen dóziségségségből készített nagyobb méretű csomagolásokat.

A találmány szerinti eljárással előállítható I általános képletű vegyületek, sztereokémiai izomer formáik és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik tehát felhasználhatók gomba típusú kórokozók ellen. Így például ezek a vegyületek igen hatékonyak különböző gombafajták ellen, így például a következő gombafélékkel szemben: *Microsporium canis*, *Pityrosporum ovale*, *Ctenomyces mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Phialophora verrucosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Mucor species*, *Aspergillus fumigatus*, *Sporotrichum schenckii* és *Saprolegnia species*. Figyelembe véve, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek mind topikálisan, mind szisztémikusan igen értékes antifungális aktivitásúak, jól hasznosíthatók e gomba kórokozók elpusztítására, illetve ezek növekedésének megállítására vagy megelőzésére. A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítmények tehát igen hatékonyan hasznosíthatók melegvérűeknél olyan megbetegedések kezelésére, mint például a következők: *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea manus*, *tinea pedis*, *candidosis*, *pityriasis versicolor*, *onychomycosis*, *perionyxis*, para-

coccidioomycosis, histoplasmosis, coccidioomycosis, cryptococcosis, chromomycosis, mucormycosis, sporotrichosis és seberrheias dermatitis.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül számos vegyület kiváló topikális hatású a *Microsporum* speciesszel szemben, és ezért különösen előnyösen alkalmazható microsporosis, azaz a *Microsporum* által okozott megbetegedések kezelésére melegvérűeknél. A melegvérűekre közelebbről megemlíthetünk olyan háziállatokat, mint például a kutya, macska és a ló, illetve ezeket a vegyületeket felhasználhatjuk embereknél a *Microsporum* által okozott fertőzések kezelésére is.

A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítmények továbbá különösen előnyösen alkalmazhatók *Candida*-fertőzések ellen. Így például felhasználhatók ezek a készítmények vaginális candidosis és bőr candidosis topikális kezelésére, továbbá bőr candidosis és különösen szisztémikus candidosis szisztémikus kezelésére.

A szakember számára nem jelent semmiféle nehézséget a következőkben ismertetett kísérleti eredmények alapján a hatásos dózis megállapítása különböző megbetegedéseknél. Általában 1 testtömegkg-ra vonatkoztatva a hatásos mennyiség 0,01–50 mg, előnyösen 0,05–20 mg. Topikális alkalmazásnál a hatásos mennyiség 0,001–5 tömeg%, előnyösen 0,1–2 tömeg%.

A találmány szerinti eljárást a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani.

A. Köztitermékek előállítása

1. példa

a) Keverés és visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 457,6 tömegrész 1H-imidazol 2400 tömegrész triklór-metánnal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 320 tömegrész 2-klór-1-(2,4-difluor-fenil)-etanon 1440 tömegrész triklór-metánnal készült oldatát, majd az így kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben fél órán át keverjük, és ezután vízbe öntjük. Az így kapott elegyből a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist pedig vízzel kétszer mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 2-propanolból kristályosítjuk, amikor 244 tömegrész (69%) mennyiségben a 125 °C olvadáspontú 1-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etanont (1. köztitermék) kapjuk.

b) 100 tömegrész 1,2,3-propán-triol, 70 tömegrész 1. köztitermék, 450 tömegrész metán-szulfonsav és 108 tömegrész benzol keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben keverjük, miközben egy vízelválasztó berendezést is működtetünk. Lehűtése után a reakcióelegyet cseppenként hozzáadjuk keverés közben nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz. Az így kapott elegyet triklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 80 tömegrész (100%) mennyiségben *cis*,*trans*-2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-metanolt (2. köztitermék) kapunk.

c) Keverés közben 266,5 tömegrész 2. köztitermék, 234 tömegrész trietil-amin, 8 tömegrész N,N-dimetil-4-piridin-amin és 1950 tömegrész diklór-metán elegyéhez kis adagokban hozzáadjuk 227 tömegrész 2-naftalin-szulfonil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd diklór-metánnal háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

10 A maradékot oszlopkromatográfiásan kétszer tisztítjuk, az első műveletnél szilikagélen triklór-metán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét mint eluálószeret használva nagynyomású folyadékkromatografálással, míg a második műveletnél szilikagélen diklór-metán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét mint eluálószeret használva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókból az eluálószeret elpárologtatjuk, majd a maradékot 4-metil-2-pentanonból kristályosítjuk. A terméket kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 100 tömegrész (22,8%) mennyiségben a 125,0 °C olvadáspontú *cis*-/2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il-/metil-/2-naftalin-szulfonátot (3. köztitermék) kapjuk.

2. példa

25 44,6 tömegrész, a 2 099 818 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásból ismert 1-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanon, 56,0 tömegrész (2S)-1,2,3-propán-triol-1-(4-metil-benzol-szulfonát), 296 tömegrész metán-szulfonsav és 200 tömegrész diklór-metán keverékét vízelválasztó feltétellel ellátott visszafolyató hűtő alkalmazásával forralás közben keverjük. Lehűtése után a reakcióelegyet cseppenként hozzáadjuk jeges víz, híg vizes kálium-karbonát-oldat és diklór-metán elegyéhez. A szerves fázist elválasztjuk, majd a vizes fázist diklór-metánnal visszaextraháljuk. Az egyesített diklór-metános fázisokat szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként triklór-metánt használva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk, majd a maradékot 4-metil-2-pentanonban 4-metil-benzol-szulfonát-sóvá alakítjuk. A sót 4-metil-2-pentanonból átkristályosítjuk. Így 20,5 tömegrész (16,4%) mennyiségben a (-)-(2S,*cis*)-2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-metanol-4-metil-benzol-szulfonát 4-metil-benzol-szulfonsavval 1:1 molarányban alkotott, 182,5 °C olvadáspontú sóját (4. köztitermék) kapjuk. Fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_{D}^{20} = -13,79$ °C (c=1%, metanol).

3. példa

50 40,0 tömegrész, a 2 099 818 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásból ismert 1-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanon, 56,0 tömegrész (2R)-1,2,3-propán-triol-1-(4-metil-benzol-szulfonát), 370 tömegrész metán-szulfonsav és 133 tömegrész diklór-metán keverékét vízelválasztó feltétellel ellátott visszafolyató hűtő alkalmazásával forralás közben 24 órán át keverjük, majd lehűtjük, és cseppenként hozzáadjuk kálium-karbonát, jeges víz és diklór-metán elegyéhez. A szerves fázist elválasztjuk, majd vízzel mossuk, szárítjuk, szűr-

jük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként triklór-metánt használva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókból az eluálószerelt elpárologtatjuk, majd a maradékot 4-metil-2-pentanonban 4-metil-benzol-szulfonát-sóvá alakítjuk. A söt acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 23,1 tömegrész (20,6%) mennyiségben a (+)-(2R,cisz)-2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-metanol-4-metil-benzol-szulfonát 4-metil-benzol-szulfonsavval 1:1 mólarányban alkotott, 183,5 °C olvadáspontú sóját (5. köztitermék) kapjuk. Fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = +14,43$ °C (c=1%, triklór-metán).

4. példa

a) 40 tömegrész 2,2-(dimetoxi)-etil-amint redukzív alkilezésnek vetünk alá 35 tömegrész 3-pentanonnal 4 tömegrész 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor, 2 tömegrész 4%-os, metanollal készült tiofén-oldat és 395 tömegrész metanol elegyében. Az alkilezés befejezése után a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot desztillálásnak vetjük alá 76 °C-on vízsugár-szivattyút használva. Így 55,7 tömegrész (83,6%) mennyiségben N-(2,2-dimetoxi-etil)-1-etil-propil-amint (6. köztitermék) kapunk.

b) 36 tömegrész, a 4 267 179 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 17. példájában ismertetett /4-/4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-karbamát-monohidroklorid, 19,2 tömegrész 6. köztitermék, 4 tömegrész N,N-dimetil-4-piridin-amin, 14,6 tömegrész trietil-amin és 412 tömegrész 1,4-dioxán keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 3 órán át keverjük, majd lehűtjük, és vízzel hígítjuk. Az így kapott vizes elegyet állni hagyjuk kristályosodás céljából. A kivált terméket kiszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, és 122 tömegrész hangyasavban 70 °C-on 3 órán át keverjük. Ezután az egészet bepároljuk, majd a maradékot 2-propanolban forraljuk. Végül szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk, eluálószerként diklór-metán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókból az eluálószerelt elpárologtatjuk, majd a maradékot 2-propanolban eldörzsöljük. A terméket végül kiszűrjük és szárítjuk. Így 29,3 tömegrész (85,0%) mennyiségben a 195,8 °C olvadáspontú 1-(1-etil-propil)-1,3-dihidro-3-/4-/4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-2H-imidazol-2-ont (7. köztitermék) kapjuk.

5. példa

a) 10 tömegrész, a 4 267 179 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 17. példájában ismertetett /4-/4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-karbaminsav-fenil-észter-monohidroklorid, 3 tömegrész 2,2-dietoxi-etil-amin és 100 tömegrész 1,4-dioxán keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 6 órán át keverjük, majd lehűtjük és a kivált csapadékot kiszűrjük. A csapadékot ezután 1,4-dioxánnal mossuk, majd szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként triklór-metán és meta-

nol 99:1 térfogatarányú elegyét használva. A kivánt terméket tartalmazó frakciókból az eluálószerelt elpárologtatjuk, majd a maradékot 1,4-dioxánból kristályosítjuk. Így 3,9 tömegrész mennyiségben a 225 °C olvadáspont N-(2,2-dimetoxi-etil)-N'-/4-/4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-karbamidot (8. köztitermék) kapjuk.

b) 70 tömegrész 8. köztitermék, 84 tömegrész sósav, 300 tömegrész víz és 280 tömegrész metanol keverékét 80 °C-on fél órán át keverjük, majd lehűtjük, és a reakcióelegyet kristályosodni hagyjuk. A kivált terméket kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 24,5 tömegrész (37%) mennyiségben a 256,2 °C olvadáspontú 1,3-dihidro-1-/4-/4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-2H-imidazol-2-on-monohidroklorid-monohidrátot 15 kapjuk (9. köztitermék).

c) Keverés közben 12 tömegrész 9. köztitermék, 6,75 tömegrész 1-bróm-propán és 250 tömegrész dime-til-szulfoxid keverékéhez hozzáadunk 3 tömegrész 50 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót, majd az így kapott reakcióelegyet 60 °C-on 2 órán át keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, és szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként triklór-metánt használva. A kivánt terméket tartalmazó frakciókból az eluálószerelt elpárologtatjuk, majd a maradékot 1-butanolból kristályosítjuk. A terméket kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 7,2 tömegrész (61%) mennyiségben a 214,1 °C olvadáspontú 1,3-dihidro-1-/4-/4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-3-propil-2H-imidazol-2-ont (10. köztitermék) kapjuk.

Hasonló módon a 9. köztitermék a 184,0 °C olvadáspontú 1,3-dihidro-1-/4-/4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-3-(1-metil-propil)-2H-imidazol-2-onná (11. köztitermék) alakítható.

6. példa

a) Keverés közben 25,0 tömegrész 2,2,2-trifluor-etanol 175 tömegrész trietil-aminnal készült oldatához kis adagokban hozzáadunk 62,2 tömegrész 2-naftalin-szulfonil-kloridot, majd 1,5 tömegrész N,N-dimetil-4-piridin-amin és 25 tömegrész etil-acetát elegyét. Szobahőmérsékleten 1 éjszakán át végzett keverést követően a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot vízben keverjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd diklór-metánban feloldjuk. Az így kapott oldatot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot petroléterrel alaposan eldörzsöljük, majd 2-propanolból kristályosítjuk. A terméket kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 65,3 tömegrész (89%) mennyiségben a 72,7 °C olvadáspontú 2,2,2-trifluor-etil-2-naftalin-szulfonátot (12. köztitermék) kapjuk.

b) 17,5 tömegrész 9. köztitermék, 16,1 tömegrész 12. köztitermék, 10,6 tömegrész nátrium-karbonát, 261 tömegrész 1,3-dimetil-2-imidazolidinon és 130,5 tömegrész metil-benzol keverékét vízelválasztó feltétellel ellátott visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 órán át forraljuk keverés közben. Lehűtése után a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd kis mennyiségű petroléter és 4,2 tömegrész ecetsav adagolása után a terméket kikristályosítjuk. Elkülönítése után szárítjuk, majd szilikagélen oszlopkroma-

tográfias tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmetán és metanol 99,5:0,5 térfogatarányú elegyét használva. A kivánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, majd a maradékot 4-metil-2-pentanonból kristályosítjuk. A terméket kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 9,0 tömegrész (41,6%) mennyiségben a 224,1 °C olvadáspontú 1,3-dihidro-1-/4-/4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil/-fenil/-3-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-imidazol-2-ont (13. köztitermék) kapjuk.

7. példa

Keverés és jeges fürdővel végzett hűtés közben 200 ml 1 mólos, diklórmetánnal készült bór-tribromid-oldathoz cseppenként hozzáadjuk 14,6 tömegrész 1,3-dihidro-1-/4-/4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil/-fenil/-3-metil-2H-imidazol-2-on 665 tömegrész diklórmetánnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 napon át keverjük, és ezután 200 tömegrész víz, 158 tömegrész metanol és 180 tömegrész ammónium-hidroxid elegyébe öntjük. 1 órán át tartó keverést követően a kivált csapadékot kiszűrjük, diklórmetánnal és vízzel mossuk és szárítjuk. (Így a termék első frakcióját kapjuk.) A szűrletből a szerves fázist elkülönítjük és bepároljuk, majd a maradékot diklórmetánnal eldörzsöljük. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd szárítjuk. (Így a második frakciót kapjuk.) A két frakciót egyesítjük, majd N,N-dimetil-formamidból kristályosítjuk. Így 9,6 tömegrész (68,5%) mennyiségben a 283,1 °C olvadáspontú 1,3-dihidro-1-/4-/4-(4-hidroxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-3-metil-2H-imidazol-2-ont (14. köztitermék) kapjuk.

Ugyanilyen módon állíthatók elő az 1. táblázatban felsorolt XXV általános képletű köztitermékek is.

1. táblázat

Köztitermék száma	R ²	Olvadáspont (°C)
14.	-CH ₃	283,1
15.	-C ₂ H ₅	241,2
16.	-n-C ₃ H ₇	246,1
17.	-izo-C ₃ H ₇	249,5
18.	-n-C ₄ H ₉	195,0
19.	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	219,6
20.	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	224,5
21.	-CH(CH ₃)C ₃ H ₇	184,9
22.	-CH(C ₂ H ₅) ₂	219,5
23.	-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	238,2
24.	ciklopentál	230,8
25.	ciklohexil	261,8
26.	-CH ₂ CF ₃	227,7

8. példa

52,8 tömegrész 2,2,3,3-tetrafluor-1-propanol, 117,8 tömegrész 2-naftalin-szulfonil-klorid, 294 tömegrész piridin és 2,0 tömegrész N,N-dimetil-4-piridin-amid keverékét szobahőmérsékleten 48 órán át ke-

verjük, majd vízzel hígítjuk és állni hagyjuk kristályosodás céljából. A kivált terméket kiszűrjük, vízzel mossuk és 2-propanolból átkristályosítjuk. Így 98,2 tömegrész (76,2%) mennyiségben a 89,6 °C olvadáspontú 2,2,3,3-tetrafluor-propil-2-naftalin-szulfonátot (27. köztitermék) kapjuk.

9. példa

a) Jeges fürdőben végzett hűtés közben 41,7 tömegrész 2-naftalin-szulfonil-klorid 174 tömegrész metil-benzollal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadunk 20,0 tömegrész 1,1-trifluor-2-propanolt, majd 1 órán át tartó keverést követően jeges hűtés közben cseppenként beadagoljuk 9,6 tömegrész 50 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió és kis mennyiségű metil-benzol keverékét. Ezt követően a reakcióelegyet víz cseppenkénti adagolása útján hígítjuk, majd a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 53,2 tömegrész (99,9%) mennyiségben (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-2-naftalin-szulfonátot (28. köztitermék) kapunk.

b) 17,5 tömegrész, a 4267179 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 17. példájából ismert 2,4-dihidro-4-/4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil-fenil/-3H-1,2,4-triazol-3-on, 22,0 tömegrész 28. köztitermék, 5,0 tömegrész lítium-karbonát, 10,0 tömegrész nátrium-karbonát, 261 tömegrész 1,3-dimetil-2-imidazolidinon és 130,5 tömegrész metil-benzol keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 4 napon át keverjük. Lehűtése után a reakcióelegyet 1500 tömegrész vízzel hígítjuk, majd 218 tömegrész diizopropil-étert adunk hozzá. A kikristályosodott terméket kiszűrjük, majd diklórmetánban feloldjuk. Az így kapott oldatot szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. Ekkor a termék első frakcióját kapjuk. A termék kiszűrésekor kapott anyagot diizopropil-éter és metil-benzol 1:1 térfogatarányú elegyével extraháljuk, majd az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a termék második frakcióját kapjuk. Az egyesített frakciókat szilikagélen oszlopkromatográfias tisztításnak vetjük alá, eluálószerként triklórmetánt használva. A kivánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, majd a maradékot 4-metil-2-pentanonból kristályosítjuk. Így 6 tömegrész (26,8%) mennyiségben a 198,7 °C olvadáspontú 2,4-dihidro-4-/4-/4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil/-fenil/-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-3H-1,2,4-triazol-3-ont (29. köztitermék) kapjuk.

c) 11,5 tömegrész 29. köztitermék, 522 tömegrész 48%-os vizes hidrogén-bromid-oldat és 3,0 tömegrész nátrium-szulfid keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 1 éjszakán át keverjük, majd lehűtjük. 1000 tömegrész vízzel végzett hígítást követően a reakcióelegyet ammóniával semlegesítjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, szárítjuk, és szilikagélen oszlopkromatográfias tisztításnak vetjük alá. Eluálószerként triklórmetán, etil-acetát, hexán és metanol 498,5:300:200:1,5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kivánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, majd a maradékot 1-butanolból kristályosítjuk. A terméket kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 8,4 tömegrész (74,5%) mennyiségben a 230,4 °C olva-

dáspontú 2,4-dihidro-4-/4-/4-(4-hidroxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-3H-1,2,4-triazol-3-ont (30. köztitermék) kapjuk.

Hasonló módon a 27. köztitermék a 214,7 °C olvadáspontú 2,4-dihidro-4-/4-/4-(4-hidroxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propil)-3H-1,2,4-triazol-3-onná (31. köztitermék) alakítható.

B. Végtermékek előállítása

10. példa

4,2 tömegrész, a 331 232 számú európai szabadalmi leírás 15. példájában ismertetett módon előállított 2,4-dihidro-4-/4-/4-(4-hidroxi-fenil)-1-piperazinil/-fenil/-2-(2,2,2-trifluor-etil)-3H-1,2,4-triazol-3-on, 6,4 tömegrész, a 4791 111 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 2. példájában ismertetett módon előállítható cisz-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metil/-2-naftalin-szulfonát, 1,0 tömegrész nátrium-hidroxid és 135 tömegrész N,N-dimetil-formamid keverékét nitrogéngáz-atmoszférában 50 °C-on keverjük. Víz és 1,6 tömegrész ecetsav adagolása után a kivált csapadékot kiszűrjük, majd triklór-metánnal felvesszük. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként triklór-metán és metanol 98,5:1,5 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószer elpárologtatjuk, majd a maradékot 4-metil-2-pentanonból kristályosítjuk. Így 4,3 tömegrész (62%) mennyiségben a 177,6 °C olvadáspontú cisz-4-/4-/4-/2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-2,4-dihidro-2-(2,2,2-trifluor-etil)-3H-1,2,4-triazol-3-ont (2. vegyület) kapjuk.

Hasonló módon eljárva ekvivalens mennyiségű 2-ciklopentil-2,4-dihidro-4-/4-/4-(4-hidroxi-fenil)-1-pipe-

razinil/-fenil/-3H-1,2,4-triazol-3-onból (előállítható a 331 232 számú európai szabadalmi leírás 14. példájában ismertetett módon) a 218,8 °C olvadáspontú cisz-2-ciklopentil-4-/4-/4-/4-/2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (1. vegyület) állítható elő.

11. példa

- 10 5 tömegrész, a 4791 111 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 3. példájában ismertetett módon előállítható cisz-4-/4-/4-/2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-karbaminsav-fenil-észter,
- 15 1,8 tömegrész N-(2,2-dimetoxi-etil)-2-butyl-amin, 1 tömegrész N,N-dimetil-4-piridin-amin és 100 tömegrész 1,4-dioxán keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 1 éjszakán át keverjük, majd bepároljuk, és a maradékot 120 tömegrész hangyasavban 60 °C-on 2 órán át keverjük. Bepárlás után a maradékot feloldjuk diklór-metánban, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítést végzünk. A szerves fázist ezután elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként triklór-metán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószer elpárologtatjuk, majd a maradékot 4-metil-2-pentanonból kétszer átkristályosítjuk. Így 2,8 tömegrész (55,5%) mennyiségben a 159,0 °C olvadáspontú cisz-1-/4-/4-/4-/2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-1,3-dihidro-3-(1-metil-propil)-2H-imidazol-2-ont (3. vegyület) kapjuk.
- 30 A 2. táblázatban felsorolt összes további I' általános képletű vegyület a 10. példában ismertetett eljárással állítható elő.

2. táblázat

I' általános képletű vegyületek

Vegyület sorszáma	Q	R ¹ vagy R ²	Fizikai adatok
1.	=N-	R ¹ : ciklopentil	218,8 °C
2.	=N-	R ¹ : CH ₂ CF ₃	177,6 °C
3.	=N-	R ² : CH(CH ₃)C ₂ H ₅	159,0 °C
4.	=C(H)-	R ² : CH(CH ₃)C ₂ H ₅	169,1 °C
5.	=N-	R ² : CH ₃	229,2 °C
6.	=C(H)-	R ² : CH ₃	251,1 °C
7.	=N-	R ² : CH ₂ CF ₃	197,6 °C
8.	=N-	R ² : C ₂ H ₅	222,1 °C

2. táblázat (folytatás)

Vegyület sorszáma	Q	R ¹ vagy R ²	Fizikai adatok
9.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	243,4 °C
10.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	204,5 °C
11.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	200,5 °C
12.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	188,9 °C
13.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	202,3 °C
14.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	165,9 °C
15.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	172,1 °C
16.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	173,7 °C
17.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	231,7 °C
18.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^1:\text{CH}_2\text{CF}_3 \end{array}$	183,9 °C [α] _D ²⁰ = -9,32°+ (-)-(2S, cisz)
19.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^1:\text{CH}_2\text{CF}_3 \end{array}$	183,3 °C [α] _D ²⁰ = +10,03°+ (+)-(2R, cisz)
20.	=N-	R ² : ciklohexil	180,7 °C
21.	=C(H)-	R ² : ciklohexil	189,5 °C
22.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^1:\text{CH}_2\text{CF}_3 \end{array}$	178,6 °C
23.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^1:\text{CHCH}_3\text{CF}_3 \end{array}$	187,7 °C
24.	=N-	R ² : ciklopentil	180,1 °C
25.	=C(H)-	R ² : ciklopentil	202,8 °C
26.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	154,0 °C
27.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	185,1 °C
28.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^1:\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CHF}_2 \end{array}$	184,5 °C
29.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	150,1 °C
30.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	152,6 °C
31.	=N-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}(\text{CH}_3)-n-\text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	160,2 °C
32.	=C(H)-	$\begin{array}{c} \\ \text{R}^2:\text{CH}(\text{CH}_3)-n-\text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	141,9 °C

2. táblázat (folytatás)

Vegyület sorszáma	Q	R ¹ vagy R ²	Fizikai adatok
33.	=N-	$\begin{array}{c} \\ R^1: CH_2CH_2F \end{array}$	
34.	=N-	$\begin{array}{c} \\ R^1: CH(CH_3)CH_2F \end{array}$	
35.	=N-	$\begin{array}{c} \\ R^1: CH(CH_2F)_2 \end{array}$	
36.	=N-	$\begin{array}{c} \\ R^1: CH(CH_3)C_2F_5 \end{array}$	

*: koncentráció: 1% diklór-metánban

Farmakológiai példák

A találmány szerinti eljárással előállítható I általános képletű vegyületek gombaölő hatását a következő kísérletekben kapott eredményekkel bizonyítjuk.

12. példa

a) Patkányoknál vaginális candidosis topikális és orális kezelése:

Kísérleti állatként 100 g körüli testtömegű nőstény Wistar-patkányokat használunk. A patkányokat petefészek-eltávolításnak és méheltávolításnak vetjük alá, majd három héten át tartó gyógyulást követően 100 mg ösztadiol-undecilát szézamolajjal készült oldatát adjuk be szubkután egy héten egyszer három egymást követő héten át. Az így kiváltott pszeudo ösztroszt a vaginális kenetek mikroszkopikus vizsgálata útján figyeljük meg. A patkányoknak élelem és víz tetszés szerint áll rendelkezésre. A patkányokat intravaginálisan megfertőzzük $8 \cdot 10^5$ Candida albicans sejttel, mely törzset 48 órán át 37 °C-on Sabouraud-féle táptalajon tenyésztettük, és ezután fiziológias konyhasóoldattal a tenyészetet hígítottuk. A fertőzés napja a sebészeti beavatkozás utáni 25. nap és 32. nap között változott, a kiváltott pszeudo ösztroszt tüneteinek megjelenésétől függően. A vizsgálandó hatóanyagokat topikálisan alkalmazzuk 0,2 ml, 200 molekulatömegű polietilén-glikolban oldva naponta kétszer, vagy ugyanebben az oldószerben oldva orálisan naponta egyszer három egymást követő napon át, a fertőzés utáni 3. naptól számítva. Mindegyik kísérletnél vannak placebóval kezelt kontrollok is. Az eredményeket úgy értékeljük ki, hogy a fertőzés után jó néhány napon át steril kenettamponokkal vaginális keneteket veszünk. A kenettamponokat petri-csészékben Sabouraud-féle táptalajba helyezzük, majd 48 órán át 37 °C-on inkubáljuk. A kísérlet végén az állatok negatívak, azaz nem észlelhető a Candida albicans növekedése, ami nyilvánvalóan a hatóanyaggal végzett kezelésnek köszönhető, minthogy a placebóval kezelt kontrollok mindig pozitívak. A 3. táblázatban megadjuk a legalacsonyabb hatásos orális dózist (LED) mg/testtömegkg egységekben, illetve azt a legalacsonyabb, százalékosan megadott topikális koncentrációt (LEC), amely még hatásos a hatóanyag topikális alkalmazása után legfeljebb 7 napon át.

3. táblázat

Vegyület száma	Vaginális Candidosis	
	LED (mg/kg) orális	LEC (%) topikális
1.	2,5	0,063
2.	0,63	0,016
3.	2,5	0,125
5.	2,5	≤0,125
6.	2,5	≤0,031
8.	2,5	0,125
9.	1,25	<0,125
10.	2,5	0,125
12.	1,25	≤0,125
14.	1,25	<0,125
16.	2,5	<0,125

b) Tengerimalacoknál microsporosis topikális és orális kezelése:

Kifejlett albinó tengerimalacokat előkészítünk a kísérlethez úgy, hogy hátukat átlukasztjuk, és a megsérült bőrt megfertőzzük úgy, hogy öt 3 cm hosszú keresztvágást hajtunk végre Microsporium canis RV 14314 törzssel. Az állatokat külön-külön tartjuk drótból font ketrecekben. Táplálék és víz tetszés szerint áll rendelkezésükre. A vizsgálandó vegyületeket naponta egyszer topikálisan alkalmazzuk az infekció utáni harmadik napon megkezdve a kezelést és 14 napon át folytatva. Az orális kezelés a fertőzés napján kezdődik, és 14 egymást követő napon át tart. Mindegyik kezelésnél placebóval kezelt kontrollokat is alkalmazunk.

A fertőzés utáni huszonegyedik napon az állatokat megvizsgáljuk úgy, hogy a bőrt mikroszkopikus vizsgálatnak vetjük alá, illetve Sabouraud-féle agar-agaron (amely alkalmas bakteriális hatású antibiotikumokat tartalmaz a szennyező gombafélék eliminálása céljából) tenyésztéseket végzünk.

A 4. táblázatban a kísérleti vegyületek legalacsonyabb hatásos orális dózisát (LED) adjuk meg mg/test-

tömegkg dimenzióban, illetve legalacsonyabb hatásos topikális koncentrációját (LEC) adjuk meg százalékban, ezekben az esetekben a legalacsonyabb hatásos dózist az a dózist jelöli, amelynél már sérülések nem észlelhetők és nincs növekedés a tenyészetekben.

4. táblázat

Vegyület száma	Microsporum canis	
	LED (mg/kg) orális	LEC (%) topikális
1.	1,25	0,063
2.	1,25	0,063
3.	1,25	0,063

13. példa

Az 1., 2. és 3. vegyületekkel, valamint az ismert A képletű itraconazole-lal és B képletű saperconazole-lal (ezek a vegyületek igen közeli szerkezeti analógok

és a 187 744 számú magyar szabadalmi leírásban ismertetett módon állíthatók elő) összehasonlító hatástani vizsgálatokat végzünk az alábbiak szerint (mindegyik vegyület cisz-konfigurációjú):

5 A) vizsgálat: patkányoknál vaginális candidosis topikális és orális kezelése a 12. példa a) bekezdésében ismertetett módon

10 B) vizsgálat: tengerimalacoknál microsporosis topikális és orális kezelése a 12. példa b) bekezdésében ismertetett módon

C) vizsgálat: tengerimalacoknál Candida albicans által okozott fertőzés bőrön való kezelése Van Cutsem, J. és Thienpont, D. által a Sabouraudia, 9, 17–20 (1971) szakirodalmi helyen ismertetett módon

15 D) vizsgálat: tengerimalacoknál szisztémikus candidosis orális kezelése Van Cutsem, J. és munkatársai által a Sabouraudia J. Med. Vet. Myc., 23, 189–198 (1985) szakirodalmi helyen ismertetett módon.

20 Az alábbi táblázatban megadjuk a legkisebb hatásos orális dózist (LED; mg/testtömegkg) és a legkisebb hatásos topikális koncentrációt (LEC; %):

Vegyület	A) vizsgálat		B) vizsgálat		C) vizsgálat		D) vizsgálat
	orális LED (mg/kg)	topikális LEC (%)	orális LED (mg/kg)	topikális LEC (%)	orális LED (mg/kg)	topikális LEC (%)	orális LED (mg/kg)
1.	2,5	0,063	1,25	0,063	1,25	0,25	0,31
2.	2,5	0,063	1,25	0,25	1,25	0,125	0,63
3.	2,5	0,125	1,25	0,125	2,5	0,5	0,63
A) képletű vegyület	2,5	0,125	2,5	0,125	2,5	0,125	1,25
B) képletű vegyület	2,5	0,125	1,25	0,125	2,5	0,5	1,25

Készítményelőállítási példák

14. példa – Orális cseppek

500 tömegrész hatóanyagot feloldunk 0,5 liter 2-hidroxipropionsav és 1,5 liter poli(etilén-glikol) elegyében 60–80 °C-on, majd 30–40 °C-ra lehűtése után az oldathoz 35 liter poli(etilén-glikol)-t adunk, és az így kapott elegyet alaposan megkeverjük. Ezután hozzáadjuk 1750 tömegrész szacharin-nátriumsó 2,5 liter tisztított vízzel készült oldatát, majd keverés közben 2,5 liter kakaóízt és poli(etilén-glikol)-t az 50 liter végtérfogathoz szükséges mennyiségben. Az így kapott, orális cseppként használatos oldat 1 ml-ben 10 mg hatóanyagot tartalmaz. A kapott oldatot alkalmas tárolóedényekbe töltjük.

15. példa – Orális oldat

4 liter forrásban lévő tisztított vízben feloldunk 9 tömegrész 4-hidroxibenzoosav-metilésztert és 1 tömegrész 4-hidroxibenzoosav-propilésztert, majd az így kapott oldat 3 liternyi részében először 10 g 2,3-dihidroxibután-dikarbonsavat, majd 20 hatóanyagot oldunk. Ehhez az oldathoz hozzáadjuk az előző oldat megmaradt részét, majd ehhez az elegyhez 12 liter 1,2,3-propán-

triolt és 3 liter 70 tömeg%-os szorbit-oldatot adunk. 0,5 liter vízben feloldunk 40 tömegrész szacharin-nátriumsót, majd az oldathoz 2 ml málna- és 2 ml egreszenciát adunk. Az ekkor kapott oldatot hozzáadjuk az előzőekben említett elegyhez, végül vízzel a 20 liter végtérfogathoz beállítjuk. Így teáskanálnyi mennyiségben (5 ml) 5 mg hatóanyagot tartalmazó orális oldatot kapunk. A kapott oldatot alkalmas tárolóedényekbe töltjük.

16. példa – Kapszula

20 tömegrész hatóanyagot, 6 tömegrész nátriumlauril-szulfátot, 56 tömegrész keményítőt, 56 tömegrész laktózt, 0,8 tömegrész kolloid szilícium-dioxidot és 1,2 tömegrész magnézium-sztearátot alaposan összekeverünk, majd a kapott keveréket 1000 megfelelő keménységű zselatinkapszulába töltjük. Így kapszulánként 20 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat kapunk.

17. példa – Bevonatos tabletták

Tablettamag előállítása:

100 tömegrész hatóanyag, 570 tömegrész laktóz és 200 tömegrész keményítő keverékét jól homogenizál-

juk, majd 5 tömegrész nátrium-dodecil-szulfát és 10 tömegrész poli(vinil-pirrolidon) (Kollidon-K 90) közel 200 ml vízzel készült oldatával megnedvesítjük a keveréket. A nedves porkeveréket szítáljuk, szárítjuk és ismét szítáljuk. Ezután hozzáadunk 100 tömegrész mikrokristályos cellulózt (Avicel) és 15 tömegrész hidrogénezett növényi olajat (Sterotex). Az egészet alaposan homogenizáljuk, majd tablettává sajtoljuk, 10–10 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat kapva 10000-es számban.

Bevonat:

10 tömegrész metil-cellulóz (Methocel 60 HG) 75 ml denaturált szesszel készült oldatához hozzáadjuk 5 tömegrész etil-cellulóz (Ethocel 22 cps) 150 ml diklór-metánnal készült oldatát, majd 75 ml diklór-metánt és 2,5 ml 1,2,3-propán-triolt. 10 tömegrész poli(etilén-glikol)-t megömlesztünk és feloldunk 75 ml diklór-metánban. Az így kapott oldatot hozzáadjuk az előbbi oldathoz, majd a kapott elegyhez 2,5 tömegrész magnézium-oktadekanoátot, 5 tömegrész poli(vinil-pirrolidon)-t és 30 ml tömény színezékszuszpenziót (Opaspray K-1-2109) adunk. Az egészet alaposan homogenizáljuk, majd a tablettamagokat ezzel az eleggyel bevonat kialakítására alkalmas berendezésben bevonjuk.

18. példa – Injektálható oldat

0,5 liter, forrásban tartott, injektálásra alkalmas vízben feloldunk 1,8 tömegrész 4-hidroxi-benzoésav-metilésztert és 0,2 tömegrész 4-hidroxi-benzoésav-propilésztert, majd közel 50 °C-ra történő visszahűtés után keverés közben 4 tömegrész tejsavat, 0,05 tömegrész propilén-glikolt és 4 tömegrész hatóanyagot adagolunk.

Az így kapott oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük, majd térfogatát 1 literre kiegészítjük injektálásra alkalmas vízzel. Így ml-enként 0,004 tömegrész hatóanyagot tartalmazó oldatot kapunk. Az oldatot az Amerikai Egyesült Államok hivatalos gyógyszerkönyvének 17. kötete 811. oldalán ismertetett módon szűrővel sterilizáljuk, majd steril tárolóedényekbe töltjük.

19. példa – Kúpok

3 tömegrész hatóanyagot feloldunk 3 tömegrész 2,3-dihidroxi-bután-dikarbonsav 25 ml 400-as molekulásúlyú poli(etilén-glikol)-lal készült oldatában. Összeolvasztunk 12 tömegrész Span márkanevű felületaktív anyagot és 300 tömegrész szükséges mennyiségben vett trigliceridet (Witepsol 555), majd az így kapott keverékhez hozzákeverjük az előző oldatot. Az ekkor kapott elegyet 37–38 °C hőmérsékleten öntőformákba töltjük, 100 darab olyan kúpot kapva, amelyek 30 mg hatóanyagot tartalmaznak.

20. példa – Injektálható oldat

60 tömegrész hatóanyagot és 12 tömegrész benzil-alkoholt jól összekeverünk, majd szezámolajat adagolunk 1 liter végtérfogathoz szükséges mennyiségben. Így 60 mg/ml hatóanyagot tartalmazó oldatot kapunk, melyet szűrünk és steril tárolóedényekbe töltünk.

21. példa – 2%-os krém

75 mg sztearil-alkoholt, 20 mg cetil-alkoholt, 20 mg szorbitán-monosztearátot és 10 mg izopropil-mirisz-tátot bemérünk kettős falú köpennyel ellátott reakció-edénybe, majd melegítést végzünk addig, míg a keverék tökéletesen megolvad. Ezt a keveréket azután hozzáadjuk tisztított víz, 200 mg propilén-glikol és 15 mg poliszorbát 60 külön elkészített keverékéhez 75–75 °C hőmérsékleten, folyadékok homogenizálására alkalmas berendezésben. Az így kapott emulziót ezután 25 °C-ra lehűlni hagyjuk folyamatos keverés közben. Ezt követően az emulzióhoz ugyancsak folyamatos keverés közben hozzáadjuk 20 mg I általános képletű hatóanyag, 1 mg poliszorbát 80, 637 mg tisztított víz és 2 mg vízmentes nátrium-szulfit tisztított vízzel készült oldatának elegyét. A krémet végül homogenizáljuk és alkalmas tubusokba töltjük.

20 SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik előállítására – az (I) általános képletben

25 Q jelentése nitrogénatom vagy –CH-csoport,
Y jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, és ezekben a csoportokban R¹ jelentése 5–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport, vagy mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-csoport és R² jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-csoport, 5–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport vagy mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-csoport –,

35 *azzal jellemezve, hogy*

a) valamely (III) általános képletű fenol-származékot – a képletben Y jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (II) általános képletű alkilezőszerrel – a 40 képletben D jelenléte itt és a továbbiakban (XXIV) képletű csoport, míg W jelentése reakcióképes kilépőcsoport – O-alkilezünk közömbös oldószerben bázis jelenlétében vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I-b) általános képletű vegyületek – a 45 képletben D jelentése az itt megadott és R² jelentése a tárgyi körben megadott – előállítására valamely (XXII) általános képletű vegyületet – a képletben D és R¹ jelentése a korábban megadott – valamely (XXIII) általános képletű reagenssel – a képletben L¹ és L² jelentése 50 reakcióképes kilépőcsoport – ciklizálásnak vetünk alá közömbös oldószerben sav jelenlétében, és

kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható savval sóvá 55 kítjuk vagy egy ilyen sóból a szabad bázisos formát lúgos kezeléssel felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél Q jelentése nitrogénatom és a dioxolángyűrűhöz kapcsolódó 60 szubsztituensek cisz-konfigurációjúak, *azzal jellemez-*

ve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél R¹ és R² mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentafluor-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-, ciklohexil- vagy ciklopentil-csoportot jelent vagy R² jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél R¹ és R² jelentése 2,2,2-trifluor-etil-, 2,2,3,3-tetrafluor-propil- vagy ciklopentil-csoport, vagy R² jelentése propil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil- vagy butilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső *cisz-2-ciklopentil-4-/4-/4-/4-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on; cisz-4-/4-/4-/4-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-2,4-dihidro-2-(2,2,2-trifluor-etil)-3H-1,2,4-triazol-3-on; és cisz-*

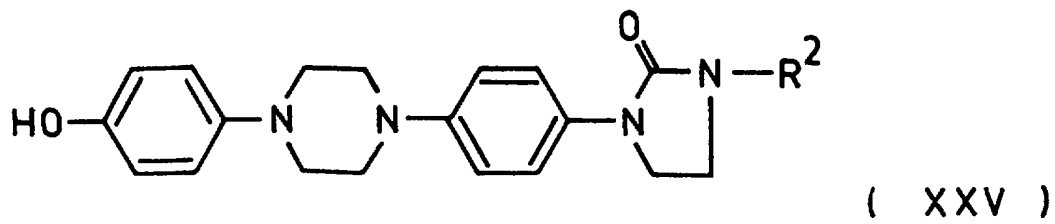
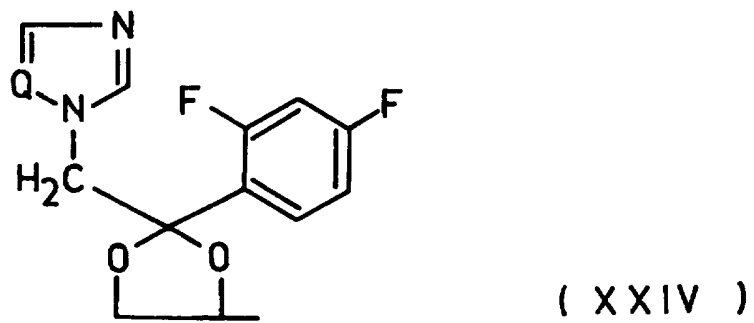
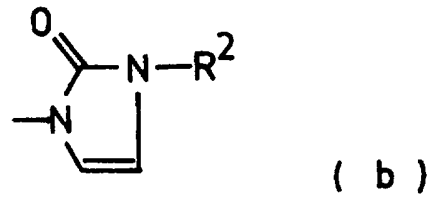
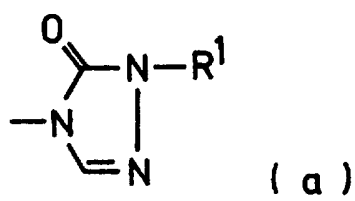
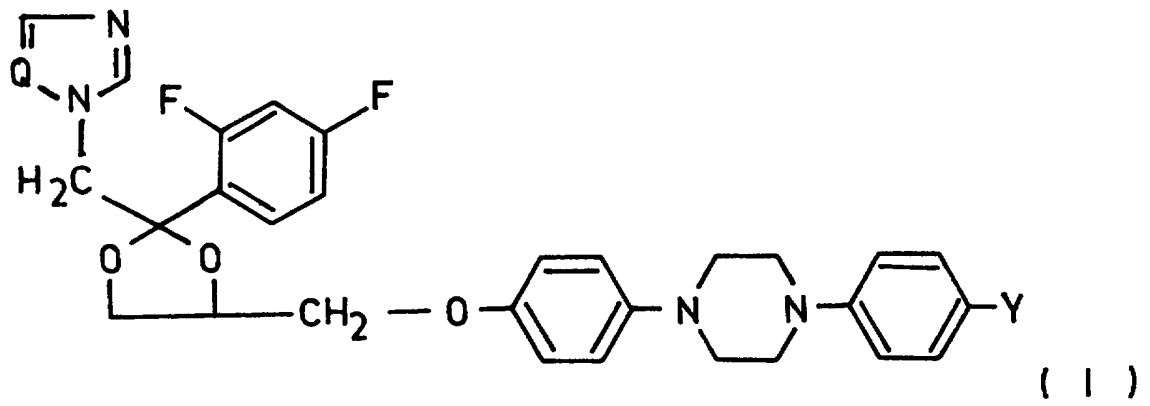
1-/4-/4-/4-//2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il/-metoxi/-fenil/-1-piperazinil/-fenil/-1,3-dihidro-3-(1-metil-propil)-2H-imidazol-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

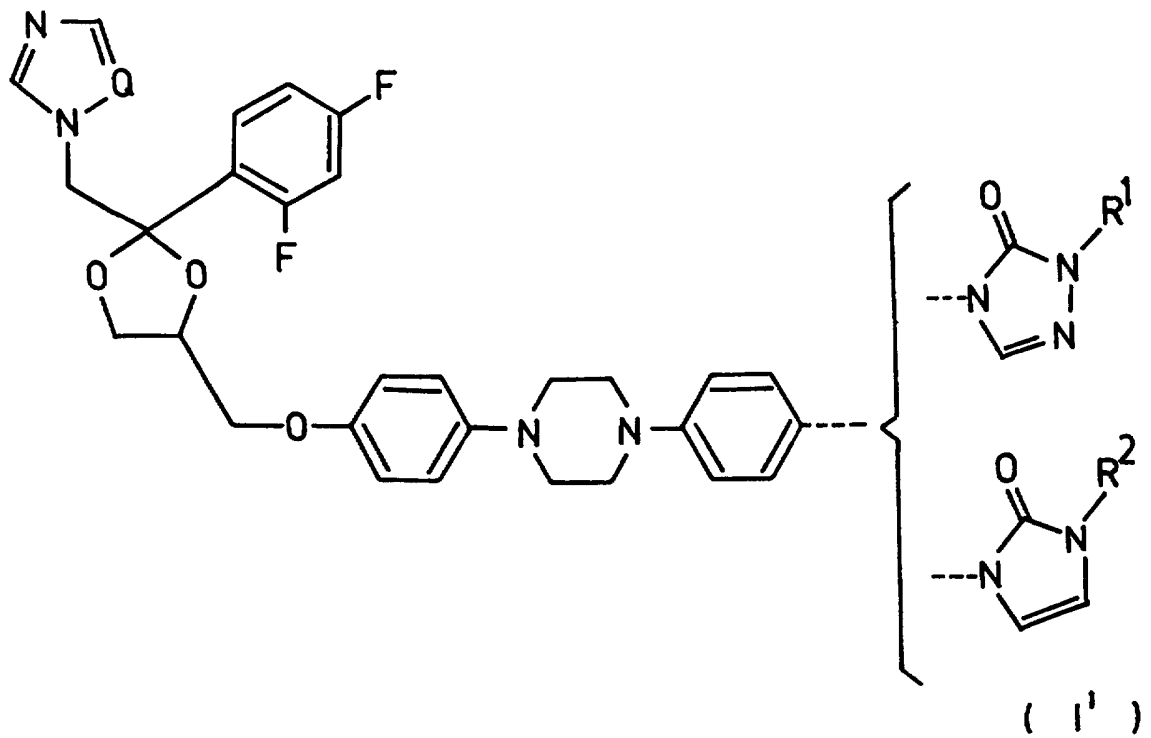
6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – az (I) általános képletben

10 Q jelentése nitrogénatom vagy –CH-csoport,

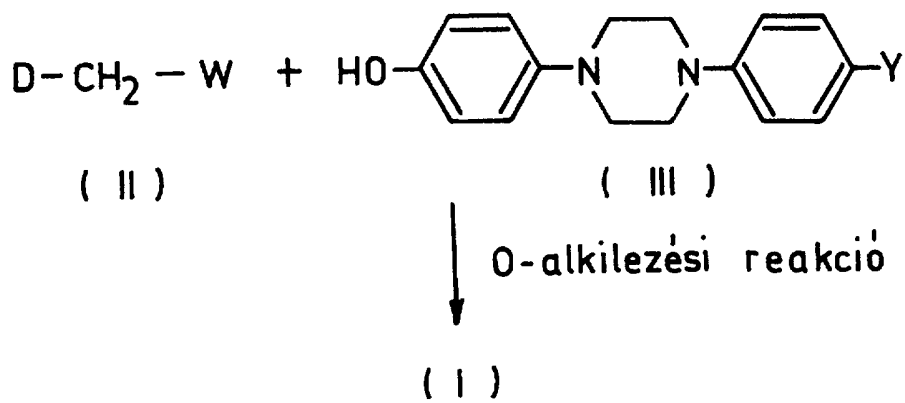
Y jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, és ezekben a csoportokban R¹ jelentése 5–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport, vagy mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-csoport és R² jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-csoport, 5–7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport vagy mono-, di-, tri-, tetra- vagy pentahalogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkil-csoport –

20 vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját vagy sztereokémiai izomer formáját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverjük, és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

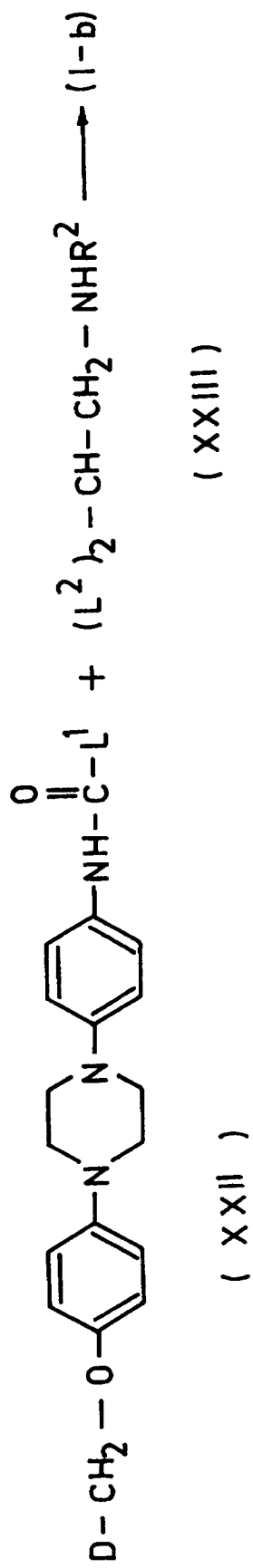


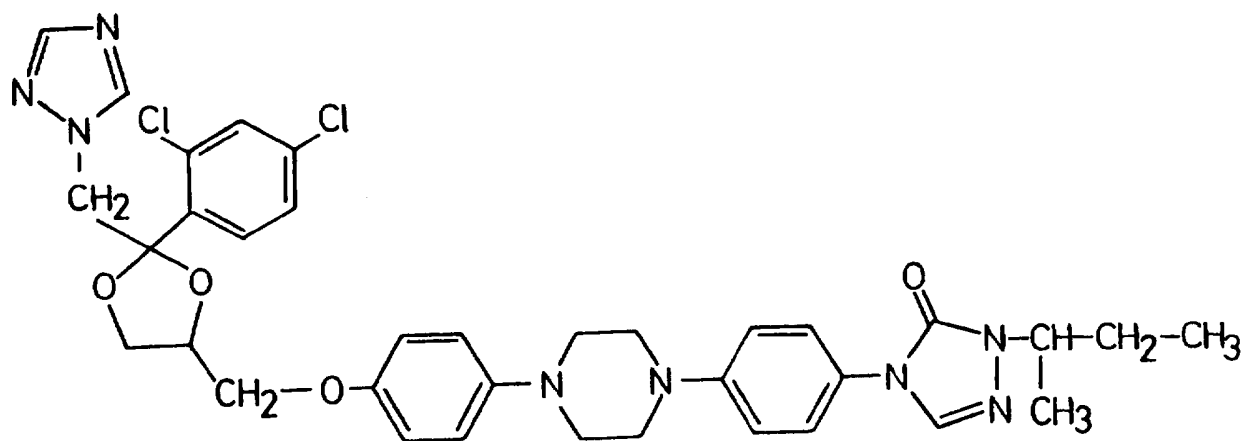


A, reakcióvázlat

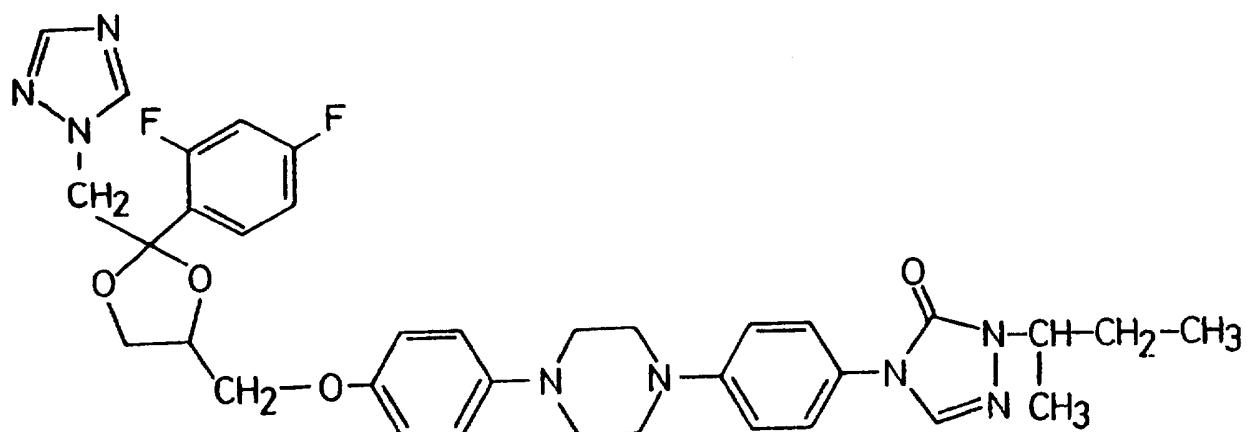


b) ~~X)~~ reakcióvázlat





(A)



(B)

