

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

191674

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 C 103/737
C 07 D 209/48

A bejelentés napja: (22) 84.06.13. (21) (2278/84)

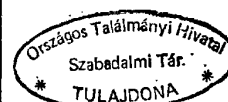
A bejelentés elsőbbsége: (33) JP:

(32) 83.06.14.

(31) (104,873/83)

A közzététel napja: (41) (42) 1985.08.28.

Megjelent: (45) 1988.09.05.



Feltaláló(k): (72)

Harigaya Yasuji, vegyész, Shibayama, Ogura Hiroo,
gyógyszerész, Hanabatake, Mihara Mitsuo, gyógy-
szerész, Miyawada, Yamanaka Motosuke, vegyész,
Tsukushino, Yamatsu Kiyomi gyógyszerész,
Imaizumidai, JP

Szabadalmas: (73)

Eisai Co., Ltd., Tokio, JP

(54)

Eljárás karbonsavamidok és ezek gyógyszerészetileg elfogadható
sóinak előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással új (I) általános kép-
letű karbonsavamidok vagy karbonsavimidek és
gyógyszerészetileg elfogadható sóit állítják elő, a kép-
letben

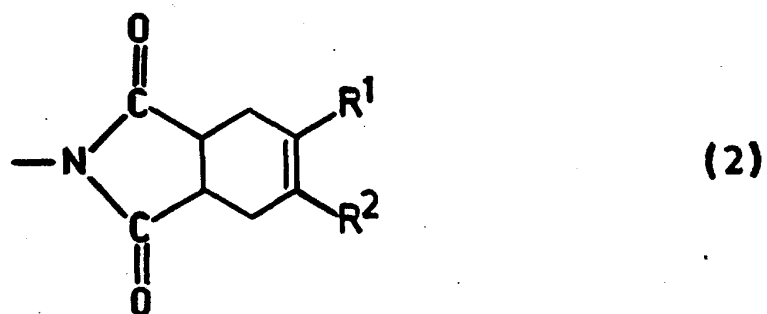
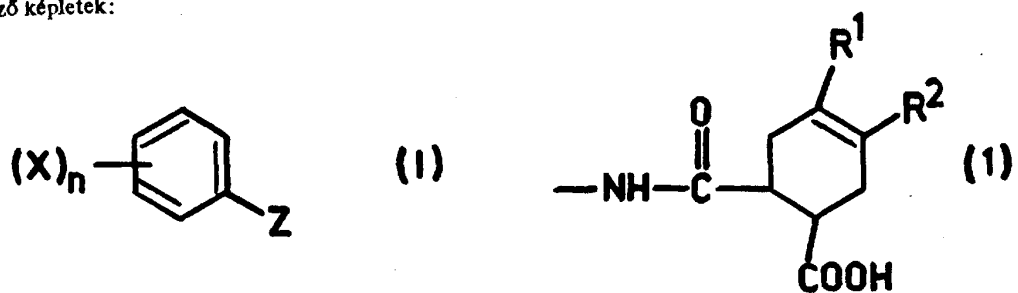
Z jelentése (1) általános képletű csoport, amely-
ben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcso-
port, vagy (2) általános képletű csoport, amelyben R^1
és R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

X jelentése azonos vagy egymástól eltérő 1-4
szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport,
halogénatom vagy 1-5 halogénatomot tartalmazó
halogén-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport;

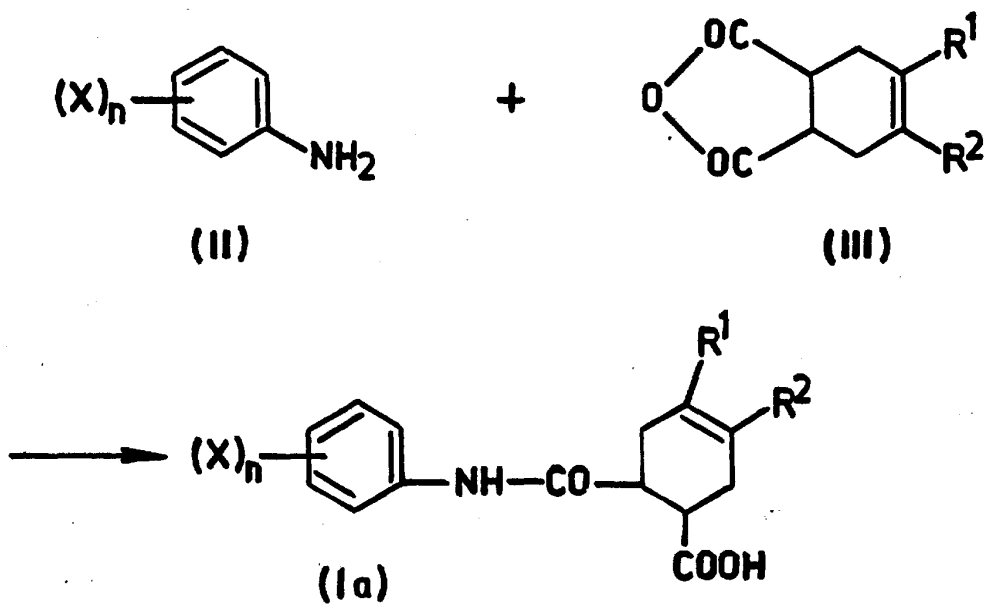
n értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyülete-
ket epilepszia, agyi érbántalom, és fejsérülések követ-
keztében bekövetkező rendellenességek kezelésére
és/vagy megakadályozására, valamint az emésztőrend-
szer mozgásképségének szabályozására alkalmas
gyógyászati készítmény előállításában alkalmazzák.

Jellemző képletek:



A reakcióvázlat



A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű karbonsavamidok vagy karbonsavimidek és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, a képletben

Z jelentése (1) általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport; vagy (2) általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport;

X jelentése azonos vagy egymástól eltérő 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy 1–5 halogénatomot tartalmazó halogén-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport;

n értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány tárgya továbbá fenti eljárással előállított vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerati készítmények előállítása.

A találmány szerinti eljárással előállított karbonsavamidok új, a technika állásában eddig még nem ismertett vegyületek. Felismerésünk szerint ezek a vegyületek görcsoldó, hipoxia-, és szorongásellenes, valamint nyugtató hatású vegyületek. Fenti hatásuk következtében hatásosan alkalmazhatók epilepszia, agyi érbántalom és fejsérülések következtében bekövetkező görcsök kezelésében, illetve megelőzésében. Ezen kívül alkalmazhatók különböző, az agy rendellenes működése következtében kialakuló betegségek, mint például epilepszia, agyi érbántalom, fejsérülések következtében bekövetkező rendellenességek, úgymint görcs, tudatzavar, memóriazavar és mozgászavar kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kedvezően befolyásolják a tápcsatorna mozgásképpességét és normalizáló hatással vannak a teljes emésztőszerv mozgásképpességi rendellenességeire. E hatás következtében ezek a vegyületek az emésztőrendszer mozgásképpességének szabályozására használhatók. Részletebben, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmazhatók például a gyomor-bél idegbántalmainak javítására, valamint az ezekkel együttjáró szimptómák, mint például bélzárdás, bél táglalat kezelésére. Használhatók még gyomormetszés következményeinek, emésztőszervi bántalmak miatt bekövetkezett operációk utáni hasi fájdalom, émelygés, hányás, hasi rendellenességek, a has megnagyobbodása, étvágytalanság stb. kezelésére is.

A gyomor és a nyombélnél mélyebben fekvő tápcsatorna mozgásképpességét farmakológiai hatásuknál fogva befolyásolják, normalizáló hatásuk következtében alkalmasak különböző constipatio, diabeteses constipatio, öregkori constipatio, autonóm idegi ataxia stb. kezelésére és meggátlására.

A találmány tárgya szerinti eljárás olyan új vegyületeket eredményez, amelyek gyógyszerkészítményekben hatásosan alkalmazhatók epilepszia, agyi érbántalom és fejsérülések következtében bekövetkező tudatzavar, memória- és mozgászavar kezelésére, meggátlására és javítására; fekélyellenes gyógyszereként; gyomor-bél funkciók szabályozóiként.

A találmány tárgya továbbá új gyógyszerati készítmények előállítása, amely készítmények alkalmazása különböző betegségek, mint például epilepszia, agyi érbántalmak és fejsérülések következtében bekövetkező görcsök gyógyítására. Ezenkívül olyan készítmények kialakítása, amelyek használhatók különböző betegségek, mint például epilepszia, agyi érbántalom és fejsérülések következtében bekövetkező

rendellenességek, úgymint görcs, tudatzavar, memóriazavar és mozgászavar kezelésére.

A találmány szerinti vegyületeket különböző eljárásokkal állíthatjuk elő. Így például:

1. Abban az esetben, ha (I) általános képletű vegyületben Z jelentése (1) általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport, az előállítást „A” reakcióvázlat szerint végezzük, vagyis egy (II) általános képletű anilin-vegyületet – a képletben X és n jelentése a fentiekben megadott – egy (III) általános képletű karbonsav-anhidriddel – a képletben R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadott – reagáltatunk. A reakciót szobahőmérsékleten vagy körülbelül 150 °C, vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten alkalmas oldószer, mint például benzol, toluol, kloroform, diizopropil-éter vagy acetonnitril jelenlétében történő melegítéssel végezzük.

2. Abban az esetben, ha (I) általános képletű vegyületben Z jelentése (2) általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadott, akkor egy az „A” reakcióvázlat szerint előállított (Ia) általános képletű karbonsav-amidot – a képletben R^1 , R^2 , X és n jelentése a fentiekben megadott – oldószer nélkül 180–220 °C hőmérsékleten melegítéssel dehidratálunk vagy nem protikus oldószerben, mint például benzolban, toluolban oldott szulfonil-klorid adagolásával, visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. Az oldószer eltávolítása után egy nyers imid-vegyületet kapunk.

3. Abban az esetben, ha (I) általános képletű vegyületben Z jelentése (1) általános képletű csoport – karbonsavamidok – kívánt esetben átalakíthatjuk gyógyszerészeti szempontból elfogadható sókká, mint például alkáli- vagy alkáliföldfém sókká.

A fém sókat például a következő eljárásokkal lehet előállítani:

A nátrium-sót például a megfelelő karbonsavamidhoz ekvivalens mennyiségű nátrium-hidroxid adagolásával állíthatjuk elő.

Hasonlóképpen az egyéb alkáli- vagy alkáliföldfém sókat a megfelelő hidroxidok vagy oxidok segítségével állíthatjuk elő. Egy másik módszer szerint a megfelelő (I) általános képletű vegyület nátrium-, vagy kálium-sóját vízben feloldjuk, majd ezután az egyéb fémek kloridjait hozzáadagoljuk.

A találmány szerinti eljárással például a következő vegyületeket és gyógyszerészetileg elfogadható sóikat állíthatjuk elő.

6-(fenil-amino-karbonil)-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-(fenil-amino-karbonil)-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-(fenil-amino-karbonil)-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-(4-tolil-amino-karbonil)-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-(4-tolil-amino-karbonil)-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-[(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil)]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-[(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil)]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-[(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil)]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-[(3,5-dimetil-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,

6-[(3,5-dimetil-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3,5-dimetil-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-klór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-klór-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-klór-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-(trifluor-metil)-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-(trifluor-metil)-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-(trifluor-metil)-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3,5-diklór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3,5-diklór-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3,5-diklór-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-klór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-klór-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-klór-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-n-propil-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-n-propil-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-n-propil-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-metoxi-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-metoxi-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-metoxi-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-metil-4-klór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-metil-4-klór-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-etil-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-etil-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(3-etil-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-bróm-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-bróm-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-n-butil-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(4-n-butil-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-klór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-klór-fenil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklo-

hexén-karbonsav,
 6-[(2-klór-fenil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-tolil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-tolil)-amino-karbonil]-3-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 6-[(2-tolil)-amino-karbonil]-4-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 N-fenil-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboxamid,
 N-fenil-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboxamid,
 N-(3-klór-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3-klór-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboxamid,
 N-(4-klór-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(4-klór-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-[3-(trifluor-metil)-fenil]-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-[3-(trifluor-metil)-fenil]-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-[3-(trifluor-metil)-fenil]-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3,5-dimetil-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3,5-dimetil-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3,5-diklór-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3,5-diklór-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboxamid,
 N-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboxamid,
 N-(4-tolil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(4-tolil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3,5-dimetil-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3,5-dimetil-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(4-n-propil-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(4-n-propil-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(4-metoxi-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-[2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-[2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(2-metil-4-klór-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3-etil-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(4-bróm-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(3-etil-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(4-bróm-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
 N-(2-tolil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid.

N-(2-tolil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,
N-(2-klór-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-di-
karboximid,
N-(2-klór-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarbox-
imid.

Abban az esetben, ha a találmány szerinti eljárás-
sal olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk
elő, amelyek képletében Z jelentése (I) általános
képletű csoport, és a csoportban R¹ és R² egyikének
jelentése metilcsoport, a kiindulási vegyületektől
függően 3-metil-, és 4-metil-izomer vegyületek elegye
keletkezhet. A következőkben a „3(4)-metil-” jelölést
alkalmazva jelezzük, ha ezen izomerek egyéről
van szó. A találmány szerinti eljárással előállított ve-
gyületek hatását a következő vizsgálatokkal határo-
zzuk meg.

1. vizsgálat

Elektrosokk okozta görcsrel szembeni
maximális ellenállási aktivitás (1)

A vizsgálatot 20–30 g testsúlyú STD-ddy egere-
ken végezzük Goodman (L.S.), Singgrewald (M.)
Brown (V.C.) and Swinyard (E.A.), Am. J. of Phar-
macol. and Ther. (1953). 168–175. szerint. A vizgá-
landó vegyületeket az egereknek beadagoljuk, majd
két órával később fiziológiai vizes-sóoldatot csepe-
tetünk az állatok mindkét szemébe. Ezután az állato-
kat Unique Medical gyártócég által forgalmazott ké-
szülékkel (25 mA 0,25) elektrosokk hatásnak tesszük
ki oly módon, hogy szaruhártyájukat ikerelektrodók
közé helyezzük. Az állatokon a görcsös állapot kiala-
kulását figyeljük. Egy vizsgálati csoportban nyolc ál-
lat van. A következő vegyületek hatását vizsgáljuk

6-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-
3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav, (A vegyület) és
6-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-
3,4-metil-3-ciklohexén-karbonsav, (B vegyület).

Mindkét vegyület (A és B) szájon át 320 mg/kg
dózisban adagolva, mind a nyolc állat esetében gátolja
a görcs kialakulását.

Anti-metrazol (2)

A vizsgálandó vegyületeket 20–30 g testsúlyú
STD-ddy egereknek adagoljuk, majd 90 perccel a
vizsgálandó vegyületek beadagolása után a vizsgálati
egerek hasüregébe 150 mg/kg dózisban metrazolt ada-
golunk be. Egy vizsgálati csoportban öt állat van. 15
percen keresztül figyeljük, hogy az állatok görcsös
állapot kialakulása közben elpusztulnak-e vagy sem.
A fenti „A” és „B” vegyületeken kívül még a követ-
kező vegyületek hatását vizsgáljuk:

6-[3,5-diklór-fenil-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-
ciklohexén-karbonsav, (C vegyület), és

6-[3,5-dimetil-fenil-amino-karbonil]-3(4)-metil-
3-ciklohexén-karbonsav, (D vegyület).

A metrazol előidézte elhullási arány (lethalitás)
%-os gátlása a vizsgálandó vegyületek 300 mg/kg dó-
zisban, szájon át történő beadagolása mellett C vegyü-
let esetében 100%, D vegyület esetében 60%, A és B
vegyület esetében 40%.

2. vizsgálat

Duodenális mozgásképeség növekedése (1)

300 g testsúlyú Sprague Dowley (S.D.) törzsbe
tartozó patkányoktól egy éjszakán át a táplálékot
megvonjuk. Éteres érzéstelenítés mellett az állatok
gyomrába és nyombelébe egy gumi-ballont és egy
nyitott végű katétert helyezünk.

A gyomor-bél mozgásváltozásait regisztráljuk oly-
módon, hogy a ballon és katéter végét egy nyomás-
transzduktorhoz kapcsoljuk. A vizsgált vegyületek
(„A” és „B”), 20 mg/kg dózisban adagolva fokozzák a
duodenális mozgékonyt.

Gyomor-bél mozgékonyt vizsgálata érzés- telenített beagle-kutyákon

A vizsgálatot körülbelül 10 kg testsúlyú felnőtt
beagle-kutyákon végezzük. Uretán-morfin érzéstelení-
tés mellett, erő-transzduktort vezetünk be a nyomor
savós hártájába, a nyombélbe, éhbélbe és vastagbél-
be. A transzduktort egy erősítő berendezéshez kap-
csolva az összehúzódképességet folyamatosan re-
gisztráljuk. A vizsgált „A” vegyület 10 mg/kg dózissal
fokozta a nyombél, éhbél és vastagbél mozgásképes-
ségét.

A fenti eredmények mutatják, hogy a találmány
szerinti eljárással előállított vegyületek kitűnő görcs-
oldó és hypoxia ellenes hatással rendelkeznek. Fenti
hatásuk következtében hatásosan alkalmazhatók epi-
lepszia, agyi érbántalom és fejsérülések következtében
bekövetkező görcsök kezelésében.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyü-
letek toxicitása kicsi, ezért folyamatosan hosszú időn
keresztül is adagolhatók.

Igy például a találmány szerinti eljárással előál-
lított 6-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-
3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav LD₅₀ értéke
1,512 mg/kg hím-nemű, és 1,121 mg/kg nő-nemű pat-
kányok esetében.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyülete-
ket a fenti betegségek kezelésében – természetesen a
betegség típusától, a beteg állapotától, korától és a
vegyület típusától függően – 10 mg – 1000 mg/nap
dózisban, előnyösebben 50 mg – 300 mg/nap dózis-
ban adagolhatjuk orálisan, felnőtt betegek esetében.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyülete-
ket különböző formákban így például por, granulá-
tum, pirula, tableta, kapszula és injekció formájában
készíthetjük el, a gyógyszerészetben szokásosan alkal-
mazott hordozóanyagok felhasználásával.

Igy például szájon át adagolható szilárd készítmé-
nyek előállításánál a hatóanyagot egy kötőanyaggal
összekeverjük, szükség szerint kötőanyagok, széteszt
elősegítő adalékanyagok, csúsztatószer, színező- és
ízesítőanyagok hozzákeverése után a készítményt szo-
kásos módon tablettákká, bevont tablettákká, piru-
láká, porrá vagy kapszulákká alakítjuk.

Kötőanyagként alkalmazhatunk például laktózt,
kukorica-keményítőt, cukrot, glükózt, szorbitot,
kristályos cellulózt és szilícium-dioxidot. Kötőanyag-
ként például a következő vegyületek jöhetnek szóba:
poli(vinil-alkohol), poli(vinil-éter), etil-cellulóz, me-
til-cellulóz, gumiarábikum, traganthézag, zselatin, sel-
lak, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-keményítő,

poli(vinil-pirrolidon). Szétesést elősegítő anyagként például keményítőt, agart, zselatin port, kristályos cellulózt, kalcium-karbonátot, nátrium-bikarbonátot, kalcium-citrátot, dextrint, pektint használhatunk. Csúsztatószerként alkalmazhatunk például magnézium-sztearátot, talkumot, poli(etilén-glikolt), szilícium-dioxidot, keményített növényi olajokat. Színezőanyagként a gyógyszerészetben szokásosan alkalmazható színezőanyagokat alkalmazhatjuk. Izesítőanyagként például kakaóport, mentolt, aromás savakat, kámfort, fahéjport alkalmazhatunk. Kívánt esetben a tablettákat, pirulákat bevonhatjuk például cukorral, zselatinnal vagy más drázsírozószerrel. Injekciós oldatok készítésénél a hatóanyagot pH szabályozószerekkel, puffer anyagokkal, stabilizátorokkal, oldódást elősegítő anyagokkal keverjük össze és szubkután, intramuszkuláris és intravénás adagolási módhoz szokásosan kikészítjük.

A következő példában a találmány szerinti eljárással előállított 6-[(3,5-diklór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsavat hatóanyagként tartalmazó készítmény formulázási példáját ismer-tetjük.

Tabletta készítmény összetétele:

Hatóanyag	10 g
Kristályos cellulóz	90 g
Kukorica keményítő	66 g
Hidroxipropil-cellulóz	10 g
Magnézium-sztearát	4 g

A keverékből 180 mg-os tablettákat készítenk szokásos módon. A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

6-(fenil-amino-karbonil)-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav előállítása

0,9 g (0,01 mól) anilint és 1,8 g (0,01 mól) 3,4-dimetil-3-ciklohexén-dikarbonsav-anhidridet izopropil-éter oldószerben 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával forralunk. A reakcióelegy lehűlése után a termék kikristályosodik. Hozam: 2,6 g (96%). A termék olvadáspontja: 155–156 °C.

Elemi analízis: $C_{16}H_{19}NO_3$	C%	H%	N%
számított:	70,29	7,02	5,12
talált:	70,43	6,98	5,16

2. példa

6-(4-tolil-amino-karbonil)-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav előállítása

1,1 g (0,01 mól) p-toluidint és 1,8 g (0,01 mól) 3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsavanhidrid az 1. példában ismertetett reakciókörülmények között reagáltatunk. Hozam: 2,7 g (95%). A termék olvadáspontja: 174–176 °C (bomlik).

Elemi analízis: $C_{17}H_{21}NO_3$	C%	H%	N%
számított:	71,04	7,38	4,87
talált:	71,01	7,38	4,86

3. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással a következő vegyületeket állítottuk elő:

- 5 6-[(3,5-dimetil-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 177 °C (bomlik).
Elemi analízis: $C_{18}H_{23}NO_3$ C% H% N%
számított: 71,72 7,70 4,64
talált: 71,74 7,22 4,72
- 10 6-[(4-klór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 180 °C (bomlik).
Elemi analízis: $C_{16}H_{18}NO_3Cl$ C% H% N%
számított: 62,43 5,90 4,55
talált: 62,48 5,81 4,69
- 15 6-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 168–169 °C.
Elemi analízis: $C_{18}H_{17}NO_3F_6$ C% H% N%
számított: 52,80 4,19 3,42
talált: 52,79 4,19 3,43
- 20 6-[3-(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 187–188 °C (bomlik).
Elemi analízis: $C_{17}H_{18}NO_3F_3$ C% H% N%
számított: 59,81 5,32 4,10
talált: 59,86 5,33 4,03
- 25 6-[(3-diklór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 195 °C (bomlik).
Elemi analízis: $C_{16}H_{17}NO_3Cl_2$ C% H% N%
számított: 56,15 5,02 4,09
talált: 56,19 4,85 4,41
- 30 6-(fenil-amino-karbonil)-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 84–87 °C.
Elemi analízis: $C_{15}H_{17}NO_3$ C% H% N%
számított: 69,46 6,62 5,40
talált: 69,56 6,56 5,25
- 35 6-(4-tolil-amino-karbonil)-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 135–137 °C.
Elemi analízis: $C_{16}H_{19}NO_3$ C% H% N%
számított: 70,29 7,02 5,12
talált: 70,44 6,86 5,15
- 40 6-[(3,5-dimetil-fenil)-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 151–152 °C.
Elemi analízis: $C_{17}H_{21}NO_3$ C% H% N%
számított: 71,4 7,38 4,87
talált: 71,37 7,35 4,94
- 45 5-[(4-klór-fenil)-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 154–156 °C.
Elemi analízis: $C_{15}H_{16}NO_3Cl$ C% H% N%
számított: 61,32 5,50 4,76
talált: 61,41 5,53 4,90
- 50 6-[(3-klór-fenil)-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 162–163 °C (bomlik).
Elemi analízis: $C_{15}H_{16}NO_3Cl$ C% H% N%
számított: 61,32 5,50 4,76
talált: 61,63 5,53 4,92
- 55 6-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
A termék olvadáspontja: 159–160 °C.
- 60

Elemi analízis: $C_{17}H_{15}NO_3F_6$ C% H% N%
 számított: 51,64 3,83 3,54
 talált: 51,88 3,80 3,55

6-[3-(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 A termék olvadáspontja: 160–162 °C (bomlik).

Elemi analízis: $C_{16}H_{16}NO_3F_3$ C% H% N%
 számított: 58,70 4,93 4,28
 talált: 58,72 4,93 4,32

6-[(3,5-diklór-fenil)-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 A termék olvadáspontja: 185–187 °C.

Elemi analízis: $C_{15}H_{15}NO_3Cl_2$ C% H% N%
 számított: 54,89 4,62 4,27
 talált: 54,85 4,62 4,42

6-[(4-n-propil-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 A termék olvadáspontja: 139–140 °C.

Elemi analízis: $C_{19}H_{25}NO_3$ C% H% N%
 számított: 72,33 8,00 4,44
 talált: 72,56 8,06 4,44

6-[(4-metoxi-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 A termék olvadáspontja: 131–132 °C.

Elemi analízis: $C_{17}H_{21}NO_4$ C% H% N%
 számított: 67,29 6,99 4,61
 talált: 67,26 6,93 4,79

6-[2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 A termék olvadáspontja: 160–161 °C.

Elemi analízis: $C_{17}H_{17}NO_3ClF_3$ C% H% N%
 számított: 54,32 4,56 3,72
 talált: 54,14 4,52 3,69

6-[(2-metil-4-klór-fenil)-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsav,
 A termék olvadáspontja: 134–135 °C.

Elemi analízis: $C_{17}H_{21}NO_3$ C% H% N%
 számított: 71,04 7,38 4,87
 talált: 70,98 7,23 4,91

6-[(3-klór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karbonsav,
 A termék olvadáspontja: 191 °C (bomlik).

Elemi analízis: $C_{16}H_{18}NO_3Cl$ C% H% N%
 számított: 62,43 5,90 4,55
 talált: 62,48 5,81 4,69

4. példa

N-(fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid előállítás

600 mg 6-(fenil-amino-karbonil)-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsavat 180 °C hőmérsékleten 4 óra keresztül történő melegítéssel dehidratálunk. A kapott anyagot szilikagéllel töltött kolonnán kromatografáljuk, eluálószerként n-hexán/etil-acetát (10/1) elegyét használva, majd izopropil-éterből átkristályosítjuk. 300 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A termék olvadáspontja: 92–93 °C.
 Elemi analízis: $C_{15}H_{15}NO_2$ C% H% N%
 számított: 74,65 6,27 5,80
 talált: 74,69 6,27 5,82

5. példa

A példában ismertetett eljárással a következő vegyületeket állítottuk elő:

N-(fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 85–86 °C.

Elemi analízis: $C_{16}H_{17}NO_2$ C% H% N%
 számított: 75,25 6,72 5,48
 talált: 75,45 6,71 5,53

N-(3-klór-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 108–109 °C.

Elemi analízis: $C_{15}H_{14}NO_2Cl$ C% H% N%
 számított: 65,33 5,12 5,08
 talált: 65,31 5,00 5,07

N-(4-klór-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 125–126 °C.

Elemi analízis: $C_{16}H_{16}NO_2Cl$ C% H% N%
 számított: 66,31 5,57 4,83
 talált: 66,32 5,58 4,82

N-[3-(trifluor-metil)-fenil]-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 178–179 °C.

Elemi analízis: $C_{17}H_{16}NO_2F_3$ C% H% N%
 számított: 63,14 4,99 4,33
 talált: 63,23 4,92 4,24

N-[3-(trifluor-metil)-fenil]-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 145–146 °C.

Elemi analízis: $C_{16}H_{14}NO_2F_3$ C% H% N%
 számított: 62,12 4,57 4,52
 talált: 62,28 4,48 4,57

N-(3,5-dimetil-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 98–99 °C.

Elemi analízis: $C_{17}H_{19}NO_2$ C% H% N%
 számított: 75,79 7,12 5,20
 talált: 75,81 7,15 5,18

N-(3,5-dimetil-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 122–123 °C.

Elemi analízis: $C_{18}H_{21}NO_2$ C% H% N%
 számított: 76,28 7,48 4,94
 talált: 76,28 7,37 4,96

N-(3,5-diklór-fenil)-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 80–81 °C.

Elemi analízis: $C_{15}H_{13}NO_2Cl_2$ C% H% N%
 számított: 58,07 4,23 4,51
 talált: 58,07 4,19 4,47

N-(3,5-diklór-fenil)-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 130–132 °C.

Elemi analízis: $C_{16}H_{15}NO_2Cl_2$ C% H% N%
 számított: 59,26 4,67 4,32
 talált: 59,13 4,57 4,29

N-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-4-metil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 94–95 °C.

Elemi analízis: $C_{17}H_{13}NO_2F_6$ C% H% N%
 számított: 54,11 3,47 3,71
 talált: 54,39 3,55 3,65

N-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-4,5-dimetil-4-ciklohexén-1,2-dikarboximid,

A termék olvadáspontja: 127–128 °C.

Elemi analízis: $C_{18}H_{15}NO_2F_6$	C%	H%	N%
számított:	55,24	3,87	3,58
talált:	55,07	3,68	3,55

6. példa

Nátrium-6-(fenil-amino-karbonil)-3(4)-metil-3-ciklohexén-karboxilát előállítás

2,59 g 6-(fenil-amino-karbonil)-3(4)-metil-3-ciklohexén-karbonsavat 10 ml etanolban feloldunk. Az oldatba ezután 0,1 normál etanolos nátrium-hidroxid-oldatot adatomunk, majd az oldószer kidesztilláljuk. A terméket csökkentett nyomáson megszáritjuk. 2,62 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemi analízis: $C_{15}H_{16}N_2NaO \cdot 2H_2O$	C%	H%	N%
számított:	63,22	5,81	4,91
talált:	63,19	5,87	4,64

7. példa

A 6. példában ismertetett eljárással a következő vegyületeket állítottuk elő:

nátrium-6-(fenil-amino-karbonil)-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis: $C_{16}H_{18}NO_3Na \cdot O, 1H_2O$			
számított:	64,66	6,18	4,71
talált:	64,51	6,20	4,50

Nátrium-6-[(3,5-dimetil-fenil)-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis $C_{17}H_{20}NO_3Na$			
számított:	65,99	6,52	4,52
talált:	65,91	6,51	4,35

Nátrium-6-[(3-klór-fenil)-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis $C_{15}H_{15}NO_3ClNa$			
számított:	57,05	4,79	4,43
talált:	57,03	4,78	4,31

Nátrium-6-[(4-klór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis: $C_{16}H_{17}NO_3ClNa \cdot O, 2H_2O$			
számított:	57,32	5,30	4,17
talált:	57,58	5,29	4,04

Nátrium-6-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis: $C_{18}H_{16}NO_3F_6Na \cdot O, 8H_2O$			
számított:	49,29	3,86	3,19
talált:	49,33	3,70	3,14

Nátrium-6-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis: $C_{17}H_{14}NO_3F_6Na \cdot O, 5H_2O$			
számított:	48,40	3,47	3,32
talált:	48,35	3,45	3,27

Nátrium-6-[3-(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis: $C_{16}H_{15}NO_3F_3Na \cdot O, 5H_2O$			
számított:	53,62	4,50	3,90
talált:	53,69	4,38	3,77

Nátrium-6-[3-(trifluor-metil)-fenil-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis: $C_{17}H_{17}NO_3F_3Na \cdot O, 4H_2O$			
számított:	55,09	4,58	3,78
talált:	55,03	4,74	3,79

Nátrium-6-[(3,5-diklór-fenil)-amino-karbonil]-3(4)-metil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis: $C_{17}H_{14}NO_3Cl_2Na \cdot O, 4H_2O$			
számított:	50,40	4,18	3,91
talált:	50,43	4,15	3,88

Nátrium-6-[(3,5-diklór-fenil)-amino-karbonil]-3,4-dimetil-3-ciklohexén-karboxilát,	C%	H%	N%
Elemi analízis: $C_{16}H_{16}NO_3Cl_2Na$			
számított:	52,75	4,43	3,84
talált:	52,60	4,54	3,75

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű karbonsavamidok vagy karbonsavimidek és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, a képletben

30 Z jelentése (1) általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport; vagy (2) általános képletű csoport, amelyben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport;

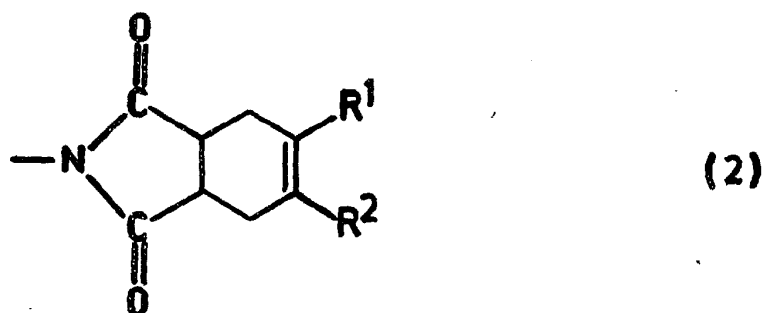
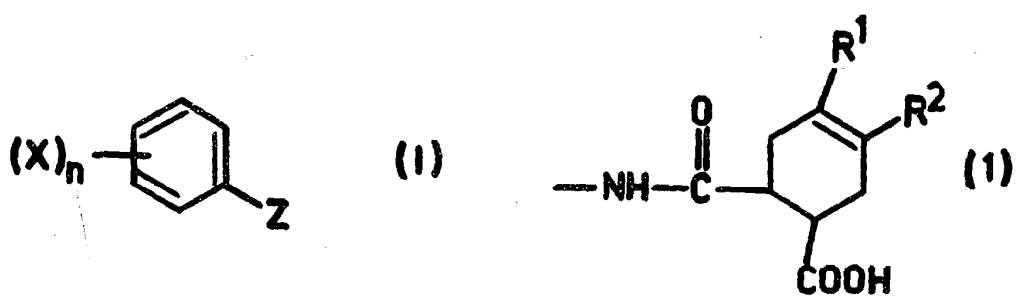
35 X jelentése azonos vagy egymástól eltérő 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport; halogénatom vagy 1-5 halogénatomot tartalmazó halogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2, a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y

40 a) abban az esetben, ha (I) általános képletű vegyületben Z jelentése (1) általános képletű csoport, egy (II) általános képletű anilin-származékot – a képletben X és n jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű karbonsavanhidriddel – a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk; vagy

45 b) abban az esetben, ha (I) általános képletű vegyületben Z jelentése (2) általános képletű csoport, egy, az a) eljárás szerint kapott (Ia) általános képletű karbonsavamidot – a képletben X, N, R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – dehidratálunk, majd kívánt esetben a kapott vegyületeket gyógyszerészetileg megfelelő sókká alakítjuk.

50 2. Eljárás epilepszia, agyi érbántalom és fejsérülések következtében bekövetkező rendellenességek – úgymint görcs, tudatzavar, memória-zavar és mozgás-zavar – kezelésére és/vagy megakadályozására, valamint az emésztőrendszer mozgásképeségének szabályozására alkalmas gyógyszerészeti készítmény előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y v a l a m e l y, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, illetve e vegyületek gyógyszerészetileg megfelelő sóját a gyógyszerészetben alkalmazott segédanyagokkal gyógyszerészeti készítménnyé alakítunk.



A reakcióvázlat

