

**Triazol-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények
és új triazol-származékok**

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek glicintranszporter aktivitás gátló hatásúak és hatóanyagként (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket tartalmaznak - a képletben

az A gyűrű jelentése

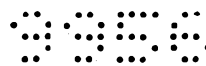
- (1) aromás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben szubsztituált,
- (2) alifás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben szubsztituált vagy benzol- vagy heterogyűrűvel kondenzált,
- (3) öt-tagú heterogyűrű, amely adott esetben szubsztituált, egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként és egy benzol gyűrűvel kondenzálva lehet, vagy
- (4) hat-tagú heterogyűrű, amely adott esetben szubsztituált, egy nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet,

B gyűrű és D gyűrű jelentése aromás szénhidrogén-gyűrű, amelyek azonosan vagy különbözően szubsztituálva lehetnek, továbbá alifás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben

- R jelentése H, halogén-rövid szénláncú alkil-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heterogyűrű, adott esetben szubsztituált cikloalkilcsoport, vagy $[Alk1]_m-X-[Alk2]_n-Y-R^1$ általános képletű csoport,
- R^1 jelentése H, OH, ciano-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heterogyűrű, adott esetben szubsztituált cikloalkilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxics csoport,
- X jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, $-S(O)_q-$ vagy $-N(R^2)-$;
- Y jelentése vegyértékkötés, $-C(O)-$, $-C(O)-N(R^3)-$, $-Z_1-Alk_3-$ vagy $-N(R^3)-Alk_3-C(O)-$,
ahol, ha Y jelentése vegyértékkötés, R^1 jelentése az OH és rövid szénláncú alkilcsoportokon kívüli csoport,
- Alk1 és Alk2 jelentése azonosan vagy különbözően rövid szénláncú alkilén-, rövid szénláncú alkenilén- vagy rövid szénláncú alkinilén-csoport,
- m és n jelentése azonos vagy különböző és értéke 0 vagy 1,
ahol $m + n = 1$, ha X jelentése vegyértékkötés,
- Z_1 jelentése $-S(O)_q-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)-$ vagy $-C(O)-N(R^3)-$,
- Alk3 jelentése rövid szénláncú alkilén-,
- R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy különbözően H vagy rövid szénláncú alkilcsoport és
- q értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó új triazol-származékokra is, valamint ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

jelölés dha: (I) általános képlet



DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

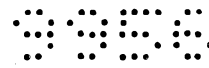
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Triazol-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények és új
triazol-származékok**

A találmány triazol-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre és új triazol-származékokra vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek glicintranszporter aktivitást gátló hatásúak.

Ismert, hogy a glicin analeptikus és inhibitor neurotranszmitter feladatot tölt be a központi és perifériális idegrendszerben. Ezen funkciók két különböző receptoron keresztül mennek végbe és mindegyikért különböző transzporter a felelős. Az inhibitor neurotranszmitter hatás a sztrichnin szenzitív glicin receptoron keresztül jön létre, ami főleg a gerincvelőben és az agykéregben van jelen. Az analeptikus neurotranszmitter hatás az N-metil-D-aszpartinsav (NMDA) receptoron keresztül jön létre, erről ismert, hogy glutaminsav receptor altípus. Az NMDA receptornál ismert, hogy a glicin ko-agonista (Johnson, J.w. és Asher, P., Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons, Nature, 325, 529-531, (1987)). Az NMDA receptor elterjedt az agyban, különösen az agykéregben és hippocampusban.

A neurotranszmitter transzporter fontos szerepet játszik a neurotranszmitter koncentráció szabályozásában a szinaptikus hasadéokban a neurotranszmitter sejtekbe való bevitele révén. Továbbá, a preszinaptikus terminálisba való belépése hozzájárul



mul az ismételt felhasználásához. A neurotranszmitter transzporter szerep szabályozása hasznos különböző, az abnormalis neurális funkciók által kiváltott betegségek kezelésénél a szinaptikus hasadékban a neurotranszmitterek koncentrációjának szabályozása révén.

A glicintranszportert (GLYT) először 1992-ben klónozták (Guastella, J. és mtársai, Cloning, expression, and localization of a rat brain high-affinity glycine transporter, Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 7189-93, 1992)) és eddig két típusát a GLYT1 és GLYT2 típust azonosították (Liu, Q. R., és mtársai, Cloning and expression of a spinal cord-and brain-specific glycine transporter with novel structural features, J. Biol. Chem., 268, 22802-8, 1993). Továbbá, a GLYT1-el kapcsolatban néhány illesztett variánsról is említést tettek [(Kim, K. M., és mtársai, Cloning of the human glycine transporter type I: molecular and pharmacological characterization of novel isoform variants and chromosomal localization of the gene in the human and mouse genomes, Mol. Pharmacol., 45, 608-17, 1994).

A GLYT1 gerincvelőben, az agytörzsben, a diencephalon-ban, és a retinában van jelen nagy koncentrációban, de kisebb mennyiségben előfordul a hallógömbökben és az agyféltekében és úgy gondolják, hogy szabályozza az NMDA receptor működést (Smith, K. E., és mtársai, Cloning and expression of a glycine transporter reveal co-localization with NMDA receptors, Neuron, 8, 927-35, 1992, Guastella, J., és mtársai, Cloning, expression, and localization of a rat brain high-affinity glycine transporter, Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 7189-93, 1992, and Bergeron, R., és mtársai, Modulation of N-



metil-D-aspartate receptor function by glycine transport, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730-15734, 1998). Javitt és munkatársai leírták, hogy a glicin-dodecil-amid (GDA), a glicintranszporter inhibitor, visszaszorítja a fenciklidin (PCP), egy NMDA receptor inhibitor, által kiváltott egér hyperponesis-t (Javitt, D. C., és mtársai, Reversal of phencyclidin-induced hyperactivity by glycine and the glycine uptake inhibitor glycine dodecyl amide, Neuropsychopharmacology, 17, 202-4, 1997).

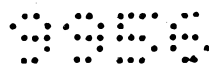
Más részről, a GLYT2 a gerincvelő az agytörzs és a cerebellum korlátozott területén fordul elő (Goebel, D. J., Quantitative gene expression of two types of glycine transporter in the rat central nervous system, Mol. Brain Res., 40, 139-42, 1996, és Zafra, F., és mtársai, Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells, J. Neurosci., 15, 3952-69, 1995). Így a GLYT2-nek szerepe van a sztrichnin-szenzitív glicin receptorok működésének szabályozásában. Úgy gondolják, hogy a GLYT2 gátlása a fájdalomátvitel csökkenését okozza a gerincvelőben a sztrichnin-szenzitív glicin receptor működés intenzifikálása révén. (Yaksh, T. L., Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists, Pain, 37, 111-123, 1989).

Továbbá, a gerincvelő sztrichnin-szenzitív glicin receptor működés intenzifikálása hasznos az abnormális izom kontrakció kezelésénél, így például görcsök, izomgörcsök és epilepszia kezelésénél (Truong, D. D., és mtársai, Glycine involvement in

DDT-induced myoclonus, *Movement Disorders*, 3, 77-87, 1988 és Becker, C. M., és mtársai, Disorders of the inhibitory glycine receptor: the spastic mouse, *FASEB J.*, 4, 2767-2774, 1990). A görcsök kapcsolatban vannak ideg elváltozásokkal és károsodásokkal, ilyenek például az epilepszia, cerebrovaszkuláris elváltozások, fejsérülések, multiplex sclerosis, gerinc sérülések és dystonia.

Az NMDA receptorokról ismert, hogy összefüggésben vannak különböző betegségekkel. Az NMDA receptor károsodott működése és a skizofrénia közötti összefüggést már említették (Javitt, D. C., és Zukin, S. R., Recent advances in the phencyclidin model of schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 148, 1301-8, 1991), továbbá leírták a kezelésre rezisztens skizofrénias betegek javulását nagy dózisú glicin adagolásának hatására (Heresco-Levy, U., és mtársai, Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia, *Br. J. Psychiatry*, 169, 610-7, 1996).

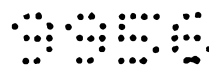
Továbbá, az NMDA receptor aktiválást összefüggésbe hozták a hosszú időtartamú potenciálással (long-term potentiation, LTP), ami az idegsejt szint modell az emlékezet és tanulás vizsgálatánál (Collingridge, G. L., és Bliss, T. V., NMDA receptors - their role in long-term potentiation, *Trends. Neurosci.*, 10, 288-93, 1987), továbbá amnéizát figyeltek meg állatoknál NMDA receptor antagonisták adagolásánál (Morris, R. G., Andersen, E., Lynch, G. S., és Braudy, M., Selective impairment of learning and blockage of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5, *Nature*,



319, 774-6, 1986 és Benveniste, M. J. és Theodore, C. S., Anesthetic effect of the novel anticonvulsant MK-801, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 30, 205-207, 1988). Ily módon úgy gondolják, hogy az NMDA receptor rendkívül fontos szerepet játszik a memóriában és a tanulási képességben.

Továbbá, az NMDA receptor működés károsodását figyelték meg Alzheimer-típusú demenciában szenvedő humán betegeknél (Ninomiya, H., és társai, [³H] N-[1-(2-thienyl) cyclohexyl]-3, 4-piperidine ([³H] TCP) binding in human frontal cortex: decreases in Alzheimer-type dementia., *J. Neurochem.*, 54, 526-32, 1990 és Tohgi, H., és társai, A selective reduction of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer type dementia compared with vascular dementia of the Binswanger type., *Neurosci. Lett.*, 141, 5-8, 1992).

Továbbá, több hivatkozás ismert a glicin helyeknél agonisták anti-amnéziás hatására állati modelleknél (Matsuoka, N. és Aigner, T. G., D-Cycloserine, a partial agonist at the glycine site coupled to N-methyl-D-aspartate receptors, improves visual recognition memory in rhesus monkeys, *J. Exp. Pharmacol. Ther.*, 278, 891-7, 1996, Ohno, M., és társai, Intrahippocampal administration of a glycine site antagonist impairs working memory performance of rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 253, 183-7, 1994, és Fishkin, R. J., és társai, D-cycloserine attenuates scopolamine-induced learning and memory deficits in rats, *Behav. Neural. Biol.*, 59, 150-7, 1993). Ezen ismertetések alapján úgy gondolják, hogy azok a hatóanyagok, amelyek gátolják a glicintranszporter aktivitást és aktiválják az NMDA receptor működést, hasznosak lehetnek



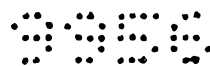
demencia, skizofrénia és más észlelési elváltozások kezelésénél.

A glicin-dodecil-amidon (GDA) kívül más glicintranszporter inhibitorokat is ismertettek: tercier amin vegyületek (WO 97/45115) és piperidin-származékok (WO 97/45423); aminosav-származékok (WO 99/34790) és három gyűrűs kondenzált vegyületek (WO 99/41227); piperidin-származékok (WO 99/44596 és WO 99/45011); amino-metil-karbonsav-származékok (WO 00/07978).

Továbbá, 1,2,4-triazol vegyületeket ismertetnek a következő publikációkban: DE 4302051 (Dr. Karl Thomae G.m.b.h., anti-koaguláns), Iran. J. Chem. Chem. Eng. (1998), 17, 14 (A. Shafiee, és mtársai, antibakteriális és gombaellenes hatások), DE 3808283 (Boehringer Ingelheim KG., vérlemezke aktivációs faktor antagonizmus), WO 97/32873 (Pfizer Research and Development Company N. V., NMDA receptor antagonizmus), DD 251345 (VEB Chemiekombinat Bitterfeld Ger. Dem. Rep., sterilizálás), Eur. J. Med. Chem. (1985), 20, 257 (F. Clemence, és mtársai, fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatás), és Sci. Pharm. (1978), 46, 298 (A. A. B. Hazzaa, et al., antikonvulzáns hatás). Ezek egyikében sem tesznek azonban említést, hogy ezek a vegyületek gátolják a glicintranszporter aktivitást.

A fentiek ismeretében a jelen találmány feltalálói kutatásokat folytattak nagy glicintranszporter gátló hatású vegyületek iránt és felismerték, hogy a jelen találmány szerinti triazolszármazékok nagy glicintranszporter aktivitást gátló hatásúak.

A találmány vonatkozik továbbá glicintranszporter inhibitor hatású gyógyászati készítményekre is, amelyek az alábbi (I)



általános képletnek megfelelő triazol-származékokat vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazzák.

Az (I) általános képletben

az A gyűrű jelentése

- (1) aromás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben szubsztituált,
- (2) alifás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben szubsztituált vagy benzol- vagy heterogyűrűvel kondenzált,
- (3) öt-tagú heterogyűrű, amely adott esetben szubsztituált, egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként és egy benzol gyűrűvel kondenzálva lehet, vagy
- (4) hat-tagú heterogyűrű, amely adott esetben szubsztituált, egy nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet,

B gyűrű és D gyűrű jelentése egy aromás szénhidrogén-gyűrű, amelyek azonosan vagy különbözően szubsztituálva lehetnek, továbbá alifás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva lehet vagy valamely heterogyűrű, amely adott esetben szubsztituálva lehet,

R jelentése H, halogén-rövid szénláncú alkil-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heterogyűrű, adott esetben szubsztituált cikloalkilcsoport, vagy $[\text{Alk1}]_m\text{-X-}[\text{Alk2}]_n\text{-Y-R}^1$ általános képletű csoport,



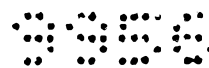
- R^1 jelentése H, OH, ciano-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heterogyűrű, adott esetben szubsztituált cikloalkilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxics csoport,
- X jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, $-S(O)_q-$ vagy $-N(R^2)-$;
- Y jelentése vegyértékkötés, $-C(O)-$, $-C(O)-N(R^3)-$, $-Z_1-Alk_3-$ vagy $-N(R^3)-Alk_3-C(O)-$, ahol, ha Y jelentése vegyértékkötés, R^1 jelentése az OH és rövid szénláncú alkilcsoportokon kívüli csoport,
- Alk1 és Alk2 jelentése azonosan vagy különbözően rövid szénláncú alkilén-, rövid szénláncú alkenilén- vagy rövid szénláncú alkinilénecs csoport,
- m és n jelentése azonos vagy különböző és értéke 0 vagy 1, ahol $m + n = 1$, ha X jelentése vegyértékkötés,
- Z_1 jelentése $-S(O)_q-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)-$ vagy $-C(O)-N(R^3)-$, Alk3 jelentése rövid szénláncú alkilén-,
- R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy különbözően H vagy rövid szénláncú alkilcsoport és
- q értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány vonatkozik továbbá az (1) általános képletű gyógyszerekre, amelyek alkalmasak a tanulási zavarok javítására.

Az oltalmi körbe tartoznak továbbá az (Ia) általános képletnek megfelelő új triazol-származékok, valamint ezek sói - a képletben

A' gyűrű jelentése

(1) (a) általános képletű csoport,



- (2) naftalincsoport, amely adott esetben két vagy többszörösen Rf csoporttal szubsztituálva lehet,
- (3) alifás szénhidrogén-gyűrű, amely egy vagy kétszeresen Rf csoporttal szubsztituálva lehet és kondenzálva lehet egy benzol- vagy heterogyűrűvel,
- (4) öt-tagú heterogyűrű, amely egy vagy kétszeresen Rf csoporttal szubsztituálva lehet, egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként, és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet, vagy
- (5) hat-tagú heterogyűrű, amely egy vagy kétszeresen Rf csoporttal szubsztituálva lehet, egy nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként és egy benzolgyűrűvel kondenzálva lehet,

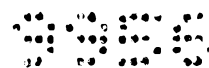
B' gyűrű jelentése benzolgyűrű vagy nitrogént tartalmazó egy gyűrűs heterociklusos csoport,

D' gyűrű jelentése benzolgyűrű vagy heterociklusos gyűrű, ahol A', B' és D' nem jelent benzolgyűrűt egyidejűleg,

Ra jelentése halogén-rövid szénláncú alkil-, heterociklusos gyűrű, amely szubsztituálva lehet, cikloalkilcsoport, amely szubsztituálva lehet vagy $-\text{[Alk1]}_m\text{-X-[Alk2]}_n\text{-Y-R}^1$,

R¹ jelentése H, OH, ciano-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heterogyűrű, adott esetben szubsztituált cikloalkilcsoport, vagy rövid szénláncú alkoxics csoport;

X jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, $-\text{S(O)}_q-$, vagy $-\text{N(R}^2\text{)}-$,



Y jelentése vegyértékkötés, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{Z}_1-\text{Alk3}-$ vagy $\text{N}(\text{R}^3)-\text{Alk3}-\text{C}(\text{O})-$ csoport

ahol R^1 jelentése, ha Y vegyértékkötés, OH és rövid szénláncú alkoxicsoporthoz kívüli csoport,

Alk1 és Alk2 lehet azonos vagy különböző és jelentése rövid szénláncú alkilén-, rövid szénláncú alkenilén- vagy rövid szénláncú alkinilénecsoporthoz;

m és n értéke azonos vagy különböző és 1 vagy 2, ahol

$m + n = 1$, ha X jelentése vegyértékkötés,

Z_1 jelentése $-\text{S}(\text{O})_q-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, vagy $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$,

Alk3 jelentése rövid szénláncú alkilén-,

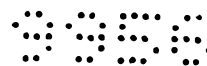
R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy különbözően H vagy rövid szénláncú alkil-,

Rb jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkil-, amely valamely alábbiakban megadott csoporttal szubsztituálva lehet, rövid szénláncú alkinil-, halogén-rövid szénláncú alkil-, heterogyűrű (amely a gyűrűben lévő szénatomon keresztül kapcsolódik), heterogyűrű-O-, ciano-, nitro-, halogén-rövid szénláncú alkil-O-, rövid szénláncú alkoxi-, -O-rövid szénláncú alkilén-, $-\text{N}(\text{R}^3)-$ rövid szénláncú alkilén-, $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^6$, Z_2-R^6 vagy Z_3-R^7 , és a rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituensei a következők: OH, ciano-, rövid szénláncú alkoxi- vagy aminocsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

Z_2 jelentése $-\text{S}(\text{O})_q-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}(\text{O})_q-$, $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_q-$ vagy $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,

Z_3 jelentése $-\text{N}(\text{R}^3)-$ vagy $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-$,

- R^6 jelentése H, rövid szénláncú alkil- vagy aril-,
- R^7 jelentése OH vagy rövid szénláncú alkoxi-,
- p értéke 0 vagy 1,
- q értéke 0, 1 vagy 2,
- R_c jelentése rövid szénláncú alkil- vagy halogénatom,
- R_d és R_e jelentése azonosan vagy különbözően H, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, OH, halogénalkil-, fenil-, halogén-rövid szénláncú alkil-O-, amino-, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy $-N(R^8)-C(O)-R^9$,
- R^8 és R^9 jelentése azonosan vagy különbözően H vagy rövid szénláncú alkil-,
- R_f jelentése valamely R_b -nél megadott csoport, oxo- vagy aril-, ahol R_d jelentése valamely hidrogénatomon kívüli csoport, ha B' gyűrű jelentése benzolgyűrű, ha A' jelentése rövid szénláncú alkoxicsoporttal szubsztituált benzolgyűrű.
- A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá az (1b) általános képletű új triazol-származékok - a képletben
- R_a , R_c és p jelentése azonos az (1a) képletnél megadottakkal,
- R_b' jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, amely valamely alábbiakban megadott csoporttal szubsztituálva lehet, halogén-rövid szénláncú alkil-, heterogyűrű (amely a gyűrűben lévő szénatomon keresztül kapcsolódik), heterogyűrű-O-, ciano-, nitro-, halogén-rövid szénláncú alkil-O-, rövid szénláncú alkoxi, -O-rövid szénláncú alkilén- $N(R^3)$ -rövid szénláncú alkilén- $C(O)O-R^6$, $-N(R^3)-R^7$, Z_2-R^6 vagy Z_3-R^7 általános képletű csoport és a



rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituensei: OH, ciano-,
rövid szénláncú alkoxi- vagy aminocsoport, amely rövid
szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

Z_2' jelentése $-S(O)_q-$, $-C(O)-$, $-C(O)-N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$,
 $-C(O)-S(O)_q-$, $-N(R^3)-S(O)_q-$ vagy $-C(O)O-$ csoport,

R^3 , Z_3 , R^6 , R^7 és q jelentése azonos az (1a) általános képletnél
megadottakkal,

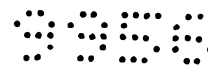
Rd' jelentése H, rövid szénláncú alkoxi-, OH vagy rövid szén-
láncú alkil-,

Re' jelentése H, halogénatom, rövid szénláncú alkoxi-, halo-
gén-rövid szénláncú alkil-, halogén rövid szénláncú
alkil-O- vagy $-N(R^8)C(O)-R^9$,

R^8 és R^9 jelentése azonosan vagy különbözően az (1a) általános
képletnél megadottakkal azonos, ahol

- (1) ha Ra jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, $p = 0$, és Rb'
jelentése rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú
alkoxics csoport vagy halogénatom, Rd' és Re' csoportok kö-
zül legalább egy jelentése valamely hidrogénatomon kívüli
csoport, és Rd' jelentése rövid szénláncú alkilcsoporton
kívüli csoport, ha Re' jelentése H,
- (2) ha Ra jelentése α -sztiril-, Rd^1 és Re' jelentése H és $p = 0$,
 Rb' jelentése rövid szénláncú alkil- és rövid szénláncú
alkoxics csoporton kívüli csoport, és
- (3) ha Ra jelentése 2-furil-, Rd' és Re' jelentése H és $p = 0$,
 Rb' jelentése rövid szénláncú alkilcsoporton kívüli csoport.

A találmány előnyösen olyan (Ia) általános képletű triazol-
-származékokra vagy sóira vonatkozik, amelyben a B' gyűrű
egy nitrogéntartalmú egy ciklusos heterogyűrű, a D' gyűrű ben-



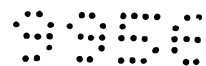
zolgyűrű, és Rf jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, aril-, ciano-, karbamoil- vagy oxocsoport; még előnyösebbek azok az (1a) általános képletű vegyületek vagy sóik, amelyek képletében B' jelentése piridinyűrű, D' jelentése benzolgyűrű és az A' gyűrű jelentése 2,1,3-benzoxadiazol- vagy egy benzolgyűrű egy vagy kétszeresen rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituálva.

Még előnyösebbek a következő vegyületek és sóik: (5-[4-(2,6-difluorfenil)-5-izopropil-1,2,4-4H-triazol-3-il]-2-fenilpiridin; 4-[3-izopropil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2,1,3-benzoxadiazol; 3-[3-(3-metoxipropil)-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-metil-benzonitril; 3-[3-etil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-metil-benzonitril; 2-{3-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il}benzonitril és 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il-amin.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként (Ia) vagy (Ib) általános képletnek megfelelő triazol-származékokat tartalmaznak.

A találmány szerinti triazol-származékokat részletesen a következőkben ismertetjük.

A szubsztituensek jelentése azon esetben, ahol "szubsztituálva lehet" vagy "adott esetben szubsztituálva" kifejezéseket alkalmaztunk, valamely következő lehet: Rb', Rf, Rd és Re a szubsztituenseknél megadott csoportok és heterogyűrű, amely a nitrogénatomon keresztül kapcsolódik.



A "rövid szénláncú" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos szénhidrogén-láncot jelent.

Így a rövid szénláncú alkilcsoport jelentése lehet egyenes vagy elágazó láncú, telített egyértékű szénhidrogéncsoport, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, s-butil-, terc-butil-, pentil- vagy izopentilcsoport.

A "rövid szénláncú alkinilcsoport" jelentése egyenes vagy elágazó láncú, telítetlen egyértékű 2-6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely legalább egy hármaskötést tartalmaz, így lehet például etinil- vagy 1-propinil-csoport.

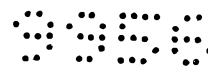
A "rövid szénláncú alkiléncsoport" kétértékű, telített szénhidrogéncsoportot jelent, amely mindkét végén szabad vegyértékkötést tartalmaz.

A "rövid szénláncú alkenilén" lehet egyenes vagy elágazó láncú, telítetlen kétértékű 2-6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely legalább egy kettőskötést tartalmaz és mindkét végén szabad vegyértéke van. Példaképpen említjük a vinilén- vagy propeniléncsoportot.

A "rövid szénláncú alkiniléncsoport" jelentése egyenes vagy elágazó láncú, telített kétértékű 2-6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely legalább egy hármaskötést tartalmaz és a két végén szabad vegyértékkötést.

A "rövid szénláncú alkoxics csoportok" közül említjük a következőket: metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, s-butoxi-, terc-butoxi-, pentiloxi-, hexiloxi- vagy izohexiloxi-csoport.

A halogénatom jelentése fluor-, klór-, jód- vagy bróm-atom.



A "halogén-rövid szénláncú alkilcsoport" jelentése valamely említett rövid szénláncú alkilcsoport legalább egy halogénatommal szubsztituálva. Példaképpen említjük a trifluorometil vagy trifluoretil-csoportot.

Az "aromás szénhidrogén-gyűrű" jelentése benzol- vagy naftalin gyűrű, vagy egyértékű aromás szénhidrogén-gyűrű, amit arilcsoportként említünk.

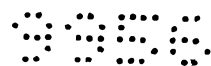
Az "alifás szénhidrogén-gyűrű" jelentése 3-8-tagú egy ciklusos, telített szénhidrogén-gyűrű egyértékű csoportját "cikloalkil-csoportként" említjük. Ezek közül említjük a ciklopropil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportokat.

Az "alifás szénhidrogén-gyűrű, amely benzolgyűrűvel kondenzálva lehet" olyan alifás szénhidrogén-gyűrűt jelent, amely benzolgyűrűvel kondenzálva van, amely egy másik csoporthoz az alifás szénhidrogén-gyűrűn szénatomján keresztül kapcsolódik, példaképpen említjük a következőket: indán vagy 1,2,3,4-tetrahidronaftalin.

Az "alifás szénhidrogén-gyűrű, amely heterogyűrűvel kondenzálva lehet" kifejezés olyan alifás szénhidrogén-gyűrűt jelent, amely valamely alábbi heterogyűrűvel van kondenzálva és amely egy másik csoporthoz az alifás szénhidrogén-gyűrű szénatomján keresztül kapcsolódik. Példaképpen említjük az 5,6,7,8-tetrahidrokinolint.

A "heterogyűrű" jelentése aromás heterogyűrű, telített heterogyűrű vagy telítetlen heterogyűrű.

Az "aromás heterogyűrű" jelentése 5- vagy 6-tagú egy gyűrűs vagy kondenzált aromás heterogyűrű, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz a nitrogén-, oxigén- és kénatomok kö-



zül és amely egy másik csoporthoz a gyűrűben lévő szénatomon vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik. Ezek közül például eméltjük a következőket: furán-, pirrol-, -tiofén-, pirazol-, tiazol-, imidazol-, piridin-, pirimidin-, pirazin-, kinolin-, izokinolin- és kinoxalin-gyűrű.

Azonban, az Rb vagy Rb' jelentésében szereplő heterogyűrű olyan gyűrűket jelent, amelyek a benzolgyűrűvel a gyűrűn lévő szénatomon keresztül kapcsolódnak.

A "telített heterogyűrű" 5- vagy 6-tagú, telített heterogyűrűre vonatkozik, amelyek 1-3 heteroatomot tartalmaznak a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül, és amely egy másik csoporthoz a gyűrűben lévő szénatomon vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik. Ezek közül említjük például a következőket: pirrolidin-, piperidin-, piperazin- és morfolin-gyűrű.

A "telítetlen heterogyűrű" 5- vagy 6-tagú telítetlen heterogyűrűt jelent, amely kettőskötés(ek)et tartalmaz a heterogyűrűn belül, kivéve az aromás heterogyűrűt.

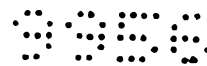
A "nitrogéntartalmú egy ciklusos heterogyűrű" valamely fenti "heterogyűrűt" jelent, amelyben a telített vagy aromás 5- vagy 6-tagú egy gyűrűs heterogyűrű, amely mindig tartalmaz legalább egy nitrogénatomot gyűrű alkotóelemként, tartalmazhat 1-3 heteroatomot az oxigén- és kénatomok közül további heteroatomként, és a másik csoporthoz a gyűrűben lévő szénatomon vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik. Ezek közül említjük például a következőket: pirrol-, imidazol-, pirazol-, triazol-, tetrazol-, tiazol-, furazan-, piridin-, pirazin-, pirimidin-, piridazin-, pirrolidin-, piperidin-, piperazin- vagy morfolincsoport. További még előnyösebb 5- vagy 6-tagú egy

gyűrűs heterogyűrűk közé tartoznak azok, amelyek 1-3 nitrogénatomot tartalmaznak és a nitrogénatomok csak gyűrű alkotó heteroatomok.

Az A gyűrű (4) jelentésénél megadott "5-tagú heterogyűrű, amely egy vagy két nitrogénatomot tartalmazhat és gyűrű-heteroatomként egy oxigén- és kénatomot másik heteroatomként és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet" kifejezés olyan fentiek szerinti 5-tagú heterogyűrűt jelent, amely egy vagy két nitrogénatomot tartalmazhat gyűrű-heteroatomként és egy oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat másik heteroatomként és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet. Példaképpen említjük az 5-tagú heterogyűrűk közül a következőket: tiazol-, furán-, pirrol-, imidazol-, pirazol-, furazan-, tiadiazol-, pirazolidin-, benzimidazol-, benzofurán-, benzoxadiazol-, benzotiadiazol-, indol-, izoindol-, indazol-gyűrűk.

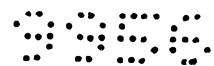
A "6-tagú heterogyűrű, amely egy nitrogénatomot tartalmaz gyűrűalkotó heteroatomként és egy oxigén- vagy kénatomot másik heteroatomként és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet" kifejezés az A gyűrű (4) jelentésénél valamely fentiek szerinti 6-tagú heterogyűrűt jelent, amely egy nitrogénatomot tartalmazhat gyűrű alkotóként és egy oxigén- vagy kénatomot másik heteroatomként és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet. Példaként említjük a következőket: morfolin-, piridin-, piperidin-, kinolin-, izokinolin-, 1,2-dihidroizokinolin- vagy 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-gyűrű.

A találmány szerinti vegyületeket a gyógyszerekben hatóanyagként esetenként sók formájában alkalmazzuk, ezek a szervetlen vagy szerves savakkal alkotott sók szintén



glicintranszporter aktivitást gátló hatásúak. Előnyös sók például a következők: ásványi savakkal alkotott sók, ilyen savak például sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav, salétromsav, foszforsav; szerves savakkal alkotott sók, ilyen savak például a hangyasav, ecetsav, propionsav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, fumársav, maleinsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav, szénsav, glutaminsav, aszpartinsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav; szerves bázisokkal alkotott sók, ilyen bázisok például a nátrium, kálium, magnézium, kalcium és alumínium sók; szerves bázisokkal alkotott sók, ilyen bázisok a metilamin, etilamin vagy etanolamin; bázikus aminosavakkal, így lizinnel és ornitinnel alkotott sók. Továbbá, a rövid szénláncú alkilhalogeniddel, rövid szénláncú alkiltrifláttal, rövid szénláncú alkiltoziláttal vagy benzilhalogeniddel alkotott sók lehetnek kvaterner ammónium sók, előnyös kvaterner ammónium sók a metil-jodiddal vagy benzil-kloriddal alkotott sók.

A találmány szerinti vegyületek optikai izomereket alkothatnak, ha aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, továbbá lehetnek geometriai izomerek a kettőskötések és a ciklohexán-gyűrű alapján, valamint atropiás izomerek, amelyek a vegyértékkötések körüli gátolt elfordulás révén jönnek létre (Organic Stereo-chemistry, 92-96 (1993), Kagaku Dojin, Kyoto). Továbbá, ha két aszimmetriás szénatom van jelen, diasztereoizomerek is kialakulhatnak. A találmány oltalmi körébe tartoznak az elválasztott izomerek, valamint az izomerek keverékei. Továbbá, a találmány szerinti vegyületek közé tartoznak a hidratációs termékek, különböző szolvatált termékek és tautomerek. To-



vábbá, a találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak többféle kristályformában és a találmány szerint felhasználható hatásos vegyületek közé tartoznak mindezen kristályformák is.

Továbbá, a találmány szerinti vegyületek közé tartoznak a farmakológiailag elfogadott prodrugok is. A farmakológiailag elfogadott prodrugok lehetnek például a következő helyen ismertetett prodrugok: Prog. Med. 5; 2157-2161 (1985), (Development of Drugs" 7. kötet, Molecular Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990). Ezeket a csoportokat átalakíthatjuk primer aminná, szekunder aminná, OH vagy COOH csoporttá hidrolízissel, szolvólízissel vagy más fiziológiai körülmények között. Az OH csoport prodrugjai lehetnek például a következők: rövid szénláncú alkilén-COOR^x (R^x jelentés H vagy rövid szénláncú alkil-) amely -OCO-csoporttal szubsztituálva lehet (ahol R jelentése H vagy rövid szénláncú alkil- és más hasonló), rövid szénláncú alkenilén-COOR^x, amely -OCO- csoporttal szubsztituálva lehet, aril-, amely -OCO-, -OCO-rövid szénláncú alkilén-O-rövid szénláncú alkilén-COOR^x csoporttal szubsztituálva lehet, -OCO-COR^x, -OCO-rövid szénláncú alkil-, amely szubsztituálva lehet, -OSO₂-rövid szénláncú alkilén-, amely -COOR^x csoporttal szubsztituálva lehet, -O-ftalil-, 5-metil-1,3-dioxolén-2-on-4-il-metiloxi-csoport.

A találmány szerinti vegyületek körébe tartozó ismert vegyületek közül előnyösek az alábbi vegyületek. Ezeket példaképpen említjük a JP Kokai 2000-63363 számú szabadalmi leírásban közölt vegyületek közül:

2-[3-(bifenil-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]fenol, 3-(bifenil-4-il)-4-(2-etoxifenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol, 3-

-(bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-propoxifenil)-4H-1,2,4-triazol,
(bifenil-4-il)-5-etil-4-(2-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol, (2-
-metoxifenil)-3-metil-5-(2'-metilbifenil-4-il)-4H-1,2,4-triazol
és 3-(bifenil-4-il)-4-(jódifenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol.

A fentieken túl említjük még a következő vegyületeket:
3-(bifenil-4-il)-5-(furán-2-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol
(LTPBP42, CD-ROM Catalogue (1996)) és 3-(bifenil-4-il)-4-
-(2-metoxifenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol (LTPBP20, CD-ROM
Catalogue (1996)), ezeket a Labotest (Freiberg, Németország)
cég forgalmazza.

Gyártási módszerek

Az alábbiakban a találmány szerinti vegyületek előállításá-
ra alkalmas eljárásokat ismertetünk.

A kívánt 3,4,5-trisubsztituált-1,2,4-triazol-származékokat
az alábbi módszerekkel állíthatjuk elő, azonban a vegyületek
előállítási eljárása semmiképpen sem korlátozódik ezekre.

A következő 1., 2. és 3. előállítási eljárással a 3,4,5-tri-
szubsztituált-1,2,4-triazol-származékokat a JP Kokai 2000-
63363 számú szabadalmi leírás szerinti eljáráshoz hasonlóan
nyerjük.

1-3. előállítási eljárások

(1 reakcióvázlat)

A reakcióvázlaton a képletekben L^1 jelentése oxigénatom
vagy kénatom, R^{10} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport és a
többi szubsztituens jelentése a fenti.

Az 1. előállítási eljárásánál a találmány szerinti vegyülete-
ket úgy nyerjük, hogy az (1) képletű sav-hidrazidot (ez keres-
kedelmi forgalomban beszerezhető vagy a JP Kokai 2000-

63363 szerint előállítható) egy (2) képletű vegyülettel reagáltatjuk nukleofil szubsztitúcióval, majd dehidratációt és ciklizációt végzünk.

A 2. eljárásnál (4) képletű vegyületet (előállítása a JP Kokai 2000-63363 szerint) (5) képletű sav-hidraziddal reagáltatjuk nukleofil szubsztitúcióval, majd dehidratációt és ciklizációt végzünk.

A 3. eljárásnál (7) képletű 1,3,4-oxadiazolt (előállítása (6) képletű diacil-hidrazinból dehidratációval és ciklizációval) reagáltatunk egy megfelelő (8) képletű amin-származékkal, így nyerjük a találmány szerinti vegyületet.

A (11) képletű 1,2,4-triazol-származékot, amely B és D aromás gyűrűket tartalmaz a 4. és 5. előállítási eljárással, valamint az 1., 2. és 3. előállítási eljárással állíthatjuk elő.

A 4., 5. előállítási eljárások

(2 reakcióvázlat)

A reakcióvázlaton megadott képletekben L^2 és L^3 jelentése halogénatom, alkil- vagy aril-szulfoniloxi-, így trifluormetán-szulfoniloxi- vagy foszforiloxi-, amely rövid szénláncú alkoxicsoporttal szubsztituálva van. M^1 és M^2 jelentése fém, így magnézium, cink, bór vagy ón. M^2-Q jelentése egy szerves fém vegyület vagy egy szerves halogén vegyület (Organic Synthesis with Transition Metals, 25-37 (1997), Jiro Tsuiji); B" jelentése aromás szénhidrogén-gyűrű vagy aromás heterogyűrű és D" jelentése aromás szénhidrogén-gyűrű vagy aromás heterogyűrű.

A 4. előállítási eljárásnál (9) általános képletű 3,4,5-trisubsztituált-1,2,4-triazol-származékot - amelyben L^2 jelentése

halogénatom vagy alkil-szulfoniloxi-csoport az arilcsoporton vagy a B" heteroaril-gyűrűn - reagáltatunk egy (10) képletnek megfelelő aril-fém- vagy heteroaril-fém vegyülettel. Az 5. előállítási eljárásnál egy (13) képletű aril-fém vagy heteroaril-fém vegyületet (előállítása a (9) képletű 1,2,4-triazol-származékból) egy (14) képletű aril vagy heteroaril vegyülettel reagáltatunk, amely a megfelelő halogén- vagy alkilszulfonil-csoportokat tartalmazza.

A 4. és 5. előállítási eljárás szerinti keresztkapcsolásos reakciókat megfelelő oldószerben (például tetrahidrofurán vagy N,N-dimetil-formaldehid) végezzük palládium vegyületek vagy nikkell vegyületek (így tetrakis(trifenil-foszfín)palládium) jelenlétében, bázis jelenlétében vagy bázis nélkül, az alkalmazott aril-fém vagy heteroaril-fém vegyület magnéziumot, cinket, bórt vagy ónt tartalmaz (10 vagy 13 képletű vegyületek) és az aril vagy heteroaril vegyület a megfelelő halogén- vagy alkil-szulfoniloxi-csoportokat (9 vagy 14 képlet) tartalmazza. A reakciót végezhetjük hidegen vagy melegítéssel.

6. előállítási eljárás

(3) reakcióvázlat

A 3 reakcióvázlaton szereplő képletekben L^5 jelentése lehasadócsoporthoz, így például halogénatom és X jelentése NR^2 csoport vagy oxigénatom.

A (19) képletű 1,2,4-triazol-származékot, amely az 5-helyzetben a nitrogénatomon vagy oxigénatomon keresztül kapcsolódó csoportot tartalmaz, előállíthatjuk a (16) képletű 1,2,4-triazol-származékból, amelyet a 2. eljárás szerint állítunk elő, például úgy, hogy (17) képletű vegyületté alakítjuk Walser

és munkatársai szerint (Walser és m^társai, Journal of Heterocyclic Chemistry, 12, 717 (1975)), majd a kapott vegyületet egy (18) képletű aminnal vagy alkohollal reagáltatjuk megfelelő oldószerben (például xilol) vagy oldószer nélkül, megfelelő bázis jelenlétében vagy bázis nélkül 50-200°C közötti hőmérsékleten 2-72 órán át.

7. előállítási eljárás

(4 reakcióvázlat)

A képletekben L⁴ jelentése lehasadócsoporthoz, így például halogénatom és a bázis például nátrium-hidroxidot jelent.

A (24) képletű 1,2,4-triazol-származékot, amely az 5-helyzetben kénatomon keresztül kapcsolódó szubsztituens csoportot tartalmaz, Maxwell és munkatársai módszere szerint állítjuk elő (Maxwell és m^társai, Journal of Medicinal Chemistry, 27, 1565 (1984)), (1) képletű sav-hidrazid alkalmazásával, amely kereskedelmi forgalomban beszerezhető vagy a JP Kokai 2000-63363 számú szabadalom szerint előállítható.

A találmány szerinti vegyületek lehetnek különböző izomerek, így racém keverékek is, optikai izomerek, diasztereoisomerek, külön izomerek formájában vagy keverékeik formájában. A racém vegyületekből sztereokémiaileg tiszta izomereket állíthatunk elő megfelelő kémiai vegyületek alkalmazásával vagy általános rezolválási módszerekkel (például optikai rezolválással, amelynél a szokásos optikailag aktív savak borkősav, stb.) diasztereomer sóját állítjuk elő. A diasztereoisomerek keverékét ismert módszerekkel választhatjuk szét, ilyenek például a frakcionált kristályosítás vagy kromatográfia.

Farmakológiai vizsgálatok

Az alábbiakban a jelen találmány vegyületeinek farmakológiai hatásait példákkal szemléltetjük.

A jelen találmány szerinti vegyületek glicintranszport gátló hatását a következő vizsgálati módszerekkel igazoltuk:

1) A glicintranszportert gátló hatás

(Sejttenyészet)

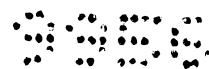
A GLYT1 glicintranszporter altípust expresszáló C6 gliómasejteket alkalmaztuk (Gomez J., Zafra F., Olivares L., Gimenez C., aragon C., „Regulation by phorbol esters of the glycine transporter (GLYT1) in glioblastoma cells”, Biochim., Biophys. Acta, 1995,1233: 41-46. oldalak).

A C6 gliómasejteket (American Type Culture Collection) 10% magzati borjúsérumot, 100 U/ml penicillin G-t és 0,1 mg/ml sztreptomycin-szulfátot tartalmazó DMEM közegben tenyészettük egy CO₂-inkubátorban 5% CO₂ alatt, 37 °C-on.

([³H]glicinfelvétel)

A [³H]glicinfelvételt Gomez és mts. módszere alapján végeztük. A C6-gliómasejteket 2 napig egy 96-lyukú lemezben (Culturplate, Packard) tenyésztettük 2 x 10⁴ sejt/lyuk koncentrációval, majd elvégeztük a [³H]glicin- felvétel vizsgálatát. A sejteket pufferoldattal mostuk (150 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 10 mM glukóz, 5 mM L-alanin és 10 mM HEPES-Na, pH 7,4), majd friss puffer hozzáadása után az inkubációt 10 percig, 37 °C-on végeztük.

Az inkubáció után a pufferoldatot lecseréltük a [³H]glicinnel (kb. 0,2 µM, 41 Ci/mmol, New England Nuclear) és a vizsgálandó vegyületekkel kiegészített reakcióoldattal. Ez-



után az inkubációt tovább folytattuk 20 percig, 37 °C-on, melyet követően a sejteket jéghideg PBS-el (foszfáttal pufferolt sóoldat) mostuk. A sejteket feloldottuk 0,1 N NaOH-ban és a radioaktivitás meghatározását folyadékszintillációs számlálóval mértük. A teljes mennyiségre vonatkoztatva a specifikus felvétel a 3 mM szarkozinnal helyettesített szakaszon jött létre. A vizsgált vegyületek értékelését a gátlás arányával fejeztük ki a specifikus felvétellel összevetve.

A vizsgálat eredményeként a jelen találmány vegyületeinek gátló hatását a [³H]glicin felvétellel összehasonlítva igazoltuk.

Tesztvegyület	GLYT gátló aktivitás: IC ₅₀ (μM)
1. vegyület	1,0
2. vegyület	4,6
3. vegyület	0,35
1. előállítási példa	0,36
1. példa	0,14
2. példa	0,10
5. példa	0,41
6. példa	0,26
8. példa	0,25
9. példa	0,33
10. példa	0,20
112. példa	1,0
157. példa	1,5
202. példa	1,6
236. példa	0,94

256. példa	0,086
279. példa	4,6

1. vegyület: 3-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxifenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol (JP Kokai 2000-63363, 33. példa)

2. vegyület: 3-(bifenil-4-il)-5-(furán-2-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol (LTPBP42, CD-ROM Catalogue (1996), Labotest (Freiberg, Germany))

3. vegyület: 3-(bifenil-4-il)-5-etil-4-(2-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol (JP Kokai 2000-63363, 23. példa)

2) Hiperponezis kísérleti módszer a (+)-HA966-al indukált egérben

A kísérletet a már közölt közleményben leírt módszer módosításával végeztük (J. Neural. Transmission, 1994, 97: 175-185. oldalak).

Állatok: ICR típusú hím egerek (Japan SCL, 5-7 hetes korban)

Gyógyszerek: rezerpin (1 mg/ml apopuronnal, Dai-Ichi

Seiyaku), (+)-HA966 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87: 347-351. oldalak), α -metil-para-tirozin metil-észter (Sigma, Inc.).

Kísérleti eszköz: Supermex (Muromachi Kikai)

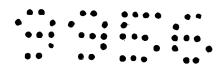
Kísérleti módszer:

1) A gyógyszerkezelési csoportokat az alábbiak szerint terveztük (16 példát értékeltünk csoportonként).

ACSF + hordozóanyag csoport

{(+)-HA966 80 μ g/egér icv + hordozóanyag} csoport

{(+)-HA966 80 μ g/egér icv + tesztvegyület} csoport



2) 19 órával a (+)-HA966 adása előtt rezerpint (10 mg/kg) adagolunk a hasüregbe.

3) Fél órával a (+)-HA966 adása előtt α -metil-para-tirozint (250 mg/kg) adagolunk a hasüregbe.

4) 20 perccel a (+)-HA966 adása előtt a tesztvegyületet szájon át adagoltuk.

5) (+)-HA966-t adagoltunk mindkét laterális kamrába (szabadkézzel, egy kétfokozatú tűvel), majd az állatokat azonnal egymástól elválasztva a vizsgálóketrecbe helyeztük a vizsgálószerkezet körüli mozgás mérésére.

6) A kezdeti időponttól meghatároztuk a mozgásmennyiséget egy órán át a mozgásmennyiség-meghatározó készülékkel.

7) Az egy órán át mért mozgásmennyiséget használtuk kiinduló adatként. A gyógyszerhatás megítélése céljából a (+)-HA966 által létrehozott hiperponezist - a különbség a ((+)-HA966 + hordozóanyag és az (ACSF + hordozóanyag) csoportok között - tekintettük 100%-nak és a gyógyszerrel kezelt csoport mozgásmennyiségét pedig - a különbség a ((+)-HA966 + tesztvegyület és az (ACSF + hordozóanyag) csoportok között - standardizáltuk. A vegyületet akkor tekintettük hatékonynak, ha a standardizált mozgásmennyiség kevesebb volt 50%-nál.

A mozgásmennyiség standardizálására használt képlet:
$$\left\{ \frac{\text{a ((+)-HA966 + tesztvegyülettel) kezelt csoport mozgásmennyisége}}{\text{a (ACSF + hordozóanyaggal) kezelt csoport mozgásmennyisége}} \div \frac{\text{a ((+)-HA966 + hordozóanyaggal) kezelt csoport mozgásmennyisége}}{\text{a (ACSF + hordozóanyaggal) kezelt csoport mozgásmennyisége}} \right\} \times 100 (\%).$$

Amikor az 1. előállítási példa szerinti vegyületet szájon át adagoltuk 10 mg/kg dózisban, a fenti képlet szerint standardizált mozgásmennyiség 43% volt.

3) A (+)-HA966-al okozott tanulászavar (egér passzív elkerülésreakció teszt)

Állatok: ddY hím egerek (SLC, 7-9 hetes korúak a betanítás során), 16-32 állat csoportonként.

< Kísérleti módszer >

Gyógyszerkészítés

1) A vizsgálandó vegyületeket szájon át való adagoláshoz 0,5% metil-cellulóz vizes oldatában, míg a hasüregbe való adagolás céljából 0,5% metil-cellulóz fiziológiás só oldatában (lásd lent, 0,5% metil-cellulóz) oldottuk. Az adagolási mennyiség 10 ml/kgtesttömeg volt. A tesztvegyületek hordozóanyagaként 10 ml 0,5% metil-cellulóz vizes oldatát használtuk / kg testtömegenként a szájon át való adáskor, és 10 ml 0,5% metil-cellulóz oldatot (lent hordozóanyag) /1kg testtömegenként a hasüregi adagolás céljára.

2) A (+)-HA966-ot feloldottuk mesterséges cerebrospinális folyadékban (ACSF), az adagolás mennyisége egerenként 4 µl volt. A (+)-HA966 hordozóanyagaként egerenként 4 µl ACSF-et használtunk.

Az intraventrikuláris kanül behelyezése

A betanítás kezdete előtt 7-14 nappal az állatokat altatásban rákötöttük egy intraventrikuláris kanülre.

Betanítás

1) A tanulási kísérlet első napján az egeret legalább 1 órán át hagytuk a kísérleti szobában.

2) A tesztvegyületet vagy a hordozóanyagot szájon át vagy a hasüregbe adagoltuk.

3) Az adagolás után 20 perccel 60 μg (+)-HA966-ot adagoltunk a kanülön keresztül intraventrikulárisan.

4) A (+)-HA966 adása után 15 perccel az állatot bevezettük a passzív elkerülésreakciós teszt kivitelezésére szolgáló kísérleti eszköz világos kamrájába és otthagytuk 30 másodpercig. Ezután a guillotin-ajtót eltávolítottuk. Amikor az egér belépett a sötétszobába, akkor egy elektromos sokkot kapott (intenzitás 60 V, késleltetés 1 másodperc, időtartam 2 másodperc), majd visszajött a világos szobába, a guillotin-ajtót bezártuk és az egér a világos szobában maradt 30 másodpercig.

5) Az állatot kivettük a vizsgálóketrecből és visszahelyeztük az eredetibe.

6) A betanítás befejezése után az egeret legalább 60 percig hagytuk a kísérleti szobában, majd visszahelyeztük a tenyésztőszobába.

Vizsgálatok (24 órával a betanítás után)

1) Az állatot legalább egy órán át a kísérleti szobában hagytuk.

2) Az egeret bevezettük a világos szobába és otthagytuk 30 másodpercig, majd a guillotin-ajtót eltávolítottuk.

3) A guillotin-ajtó eltávolítása és az egér által a sötétszoba szenzorán való áthaladás közötti időt (áthaladási latencia) feljegyeztük. A leghosszabb időt 300 másodpercben rögzítettük.

4) Az áthaladási latenciát használtuk tanulási jelzőszámként. A (+)-HA966 által okozott tanulási rendellenességet úgy számítottuk ki, hogy összehasonlítottuk az (ACSF + hordozó-

anyagot) és a ((+)-HA966 + hordozóanyagot) kapó csoportokat a Wilcoxon legkisebb négyzetek összege teszt segítségével. A tesztvegyületek tanulási rendellenességet javító hatását úgy ítéltük meg, hogy összehasonlítottuk a ((+)-HA966 + hordozóanyagot) és a ((+)-HA966 + tesztvegyületet) kapó csoportokat a kétoldalú Steel-számítással. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikáns különbségnek.

Amikor az 1. előállítási példa vegyületét a hasüregbe adtuk, a legkisebb hatékony mennyiség 3 mg/kg volt.

4) Az elektromos görcssokkal (ECS) kiváltott tanulási rendellenesség (egér passzív elkerülésreakció teszt)

A meghatározást egy korábbi közleményben leírtak alapján végeztük (Eur. J. Pharmacology, 1997, 321: 273-278. oldalak). Állatok: ddY típusú hím egerek (SLC, 5 hetes korúak a betanításkor), 16 állat csoportonként.

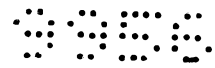
< Kísérleti módszer >

Gyógyszerkészítés

A vizsgálandó vegyületeket szájon át való adagoláskor 0,5% metil-cellulóz vizes oldatában, míg a hasüregbe való adagolás céljából 0,5% metil-cellulózban oldottuk, az adagolási mennyiség 10 ml/kg testtömeg volt. A tesztvegyületek hordozóanyagaként 10 ml 0,5% metil-cellulóz vizes oldatát használtuk / kg testtömeg adagban a szájon át való adáskor, és 10 ml 0,5% metil-cellulóz oldatot (lent hordozóanyag) /kg testtömeg adagban a hasüregi adagolás céljára.

Betanítás

1) A tanulási kísérlet első napján az egereket legalább egy óráig hagytuk a kísérleti szobában.



2) Az egeret bevezettük a kísérleti eszköz világos szobájába a passzív elkerülésreakció tesztéhez és otthagytuk 30 másodpercig. Ezt követően a guillotin-ajtót eltávolítottuk. Amikor az eger belépett a sötét szobába, egy elektromos sokkot alkalmaztunk (intenzitás 60V, késleltetés 1 másodperc és időtartam 2 másodperc), majd visszajött a világos szobába, a guillotin-ajtót bezártuk és az állatot otthagytuk 30 másodpercig.

3) Az egeret gyorsan kivettük a szobából, mindkét fülére gyorsan (egy percen belül) elektródákat helyeztünk, és egy ECS-t alkalmaztunk (elektromos görcssokk).

4) A tesztvegyületet szájon át, vagy a hasüregbe adagoltuk.

5) Az egeret visszahelyeztük a tenyésztőketrecébe.

6) A betanítás befejezése után az egeret legalább 60 percig a kísérleti szobában hagytuk, majd visszahelyeztük a tenyésztőketrecébe.

Vizsgálatok (24 órával a betanítás után)

1) Az egereket legalább egy óráig hagytuk a kísérleti szobában.

2) Az egeret bevezettük a világos szobába és otthagytuk 30 másodpercig, majd eltávolítottuk a guillotin-ajtót.

3) A guillotin-ajtó eltávolítása és az eger által a sötét szoba szenzorán való áthaladás közötti időt (áthaladási latencia) feljegyeztük. A leghosszabb időt 600 másodpercben rögzítettük.

4) Az áthaladási latenciát használtuk tanulási jelzőszámként. Az ECS által okozott tanulási rendellenességet úgy számítottuk ki, hogy összehasonlítottuk az (ECS-t nem kapó + hordozóanyaggal kezelt) és az (ECS-t kapó + hordozóanyaggal

kezelt) csoportokat a Wilcoxon legkisebb négyzetek összege teszt segítségével. A tesztvegyületek tanulási rendellenességet javító hatását úgy ítéltük meg, hogy összehasonlítottunk számos (ECS-t kapó + hordozóanyaggal kezelt) és (ECS-t kapó + tesztvegyülettel kezelt) csoportot a kétoldalú Steel-számítással. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikáns különbségnek.

Amikor az 1. előállítási példa vegyületét a hasüregbe adtuk, a legkisebb hatékony mennyiség 10 mg/kg volt.

5) A tesztvegyületek hatása a tanulási rendellenességre idős patkányokban a vízlabirintus tesztben

(Kísérleti módszer)

A kísérleti protokollt a Baxter és mts. által leközlött módszer (Neurobiol. Aging, 1994, 15: 207-213. oldalak) alapján terveztük.

A kísérletben 24 ± 1 hónapos (idős) F344 hím patkányokat (Japan Charles River) alkalmaztunk. Egy 130 cm átmérőjű, 40 cm magas kerek medencébe vizet (25°C) töltöttünk 25 cm magasságig és egy 10 cm átmérőjű és 24 cm magas műanyagtalpazatot helyeztünk 1 cm-el a víz felszíne alá. A vizsgálati periódus alatt a medence vizét fekete tintával átlátszatlanná tettük.

Az állatok szoktatása

A betanítás előtt valamennyi állatot kétszer három percig kézbevettük.

Edzés

Az edzést a szoktatás befejezése után végeztük. A fenti medencébe egy 15 cm széles, 35 cm magas (a vízfelszíntől), és 100 cm hosszúságú folyosót helyeztünk. A talpazatot a folyosó

egyik végéhez helyeztük. A fenti fekete átlátszatlan vizet beöntöttük a medencébe úgy, hogy a talpazat 1 cm-el volt a víz felszíne alatt. A patkányt egy-egy alkalommal három különböző pozícióba helyeztük: a folyosón belül a talpazatra; úgy, hogy az első lábai a talpazatot érintsék; és a talpazattól 25 cm távolságra. Amint a patkány felmászott a talpazatra, ott maradhatott 10 másodpercig.

Egyenes úszás

Az edzés befejezése után az egyenes úszás következett. A patkányt behelyeztük a folyosó végébe (a talpazattal szemben levőbe) és három alkalommal úszni hagytuk. Amikor a patkány elérte a talpazatot, ott maradhatott 10 másodpercig.

Elsajátítási feladat

Az elsajátítási feladatot az egyenes úszás után végeztük (az edzéshez és az egyenes úszáshoz használt folyosót eltávolítottuk). A talpazat helyzete megegyezett a betanítási periódus alattival. A patkányt óvatosan a vízbe helyeztük a medence falával szemben, majd elkezdtek a betanítást. A vízbe való helyezésről a talpazat eléréséig eltelt időt egy színes videokamera rendszerrel vettük fel (CompACT VAS). Az egyszeri maximális próbaidőt 60 másodpercben állapítottuk meg. Abban az esetben, ha az utóbbi idő alatt a patkány nem volt képes a talpazatot elérni, a vizsgálatvezető az állatot odairányította. A talpazat elérése után az állat ott maradhatott 10 másodpercig. Az egyes próbálkozások közötti idő kb. 2 perc volt. Az egyes próbálkozások során a kiinduló helyzetet (7 lokalizáció) véletlenszerűen változtattuk. A kísérlet során naponta maximum 5 próbálkozást végeztünk, 8 napon át (az elsajátítási feladat során a

teljes próbálkozási szám 40 volt). A kísérlet első napján az állatok nem kaptak gyógyszert az úszás során és az állatokat egységesen csoportosítottuk a latencia alapján. A második naptól kezdve 7 napon át kísérleteztünk. A latenciát valamennyi próbálkozás során meghatároztuk.

Áthelyezési feladat

Az utolsó próbálkozás után 4 órával az állatok a talpazat nélküli medencében úsztak (50 másodperc). Meghatároztuk a tartózkodási időt a négyrekeszes célpontban (azon a helyen, ahol a talpazat korábban volt a medence négy rekesze közül).

Gyógyszeres kezelések

A vizsgálandó vegyületeket 0,1%-os metil-cellulóz fiziológiás só oldatban szuszpendáltuk. Hordozóként 1 ml 0,5% metil-cellulóz fiziológiás só oldatát (lásd alul: hordozóanyag) adagoltuk per 1 kg testtömeg mennyiségben. A vizsgálandó vegyületet és a hordozót a hasüregbe 30 perccel a vizsgálat megkezdése előtt adagoltuk. A vizsgálandó vegyületet és a hordozót nem adagoltuk az áthelyezési (transzfer) feladat előtt.

Az elsajátítási feladat látencia értékét, a négyrekeszes célpontban való tartózkodási időt és az áthelyezési célpontot alkalmaztuk jelzőként. A vizsgálandó vegyületek és a hordozók közötti különbséget két-utas diszperziós analízissel vagy a student t-teszttel vizsgálatuk. A $p < 0,05$ értéknél feltüntettük a hatóanyagot hatásosnak.

A találmány szerinti vegyületekről igazoltuk, hogy hatások az idős patkányok tanulási zavaránál, ha a tanulási készséget a víz labirintussal vizsgáljuk.

A találmány szerinti vegyületekről továbbá igazoltuk, hogy hatásosak idős patkányoknál tanulási zavaroknál, ha a tanulási készséget a felismerési teszttel vizsgáljuk (Pharmacological Research, 36(6), 463-469, 1997).

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy hidrátját tartalmazzák és ezeket különböző készítményekké alakítjuk, ilyenek a pirulák, porok, szemcsés anyagok, granulátumok, kapszulák, tabletták, folyadékok, injekciók, kúpok, kenőcsök, sajtolt termékek, ezek mindegyike a szokásos hordozóanyagokat, töltőanyagokat vagy más adalékokat tartalmaznak, és orálisan vagy nem orálisan adagolhatók.

A találmány szerinti vegyületek klinikai dózisát humán betegeknél a beteg tünetei, kora, neme, testtömege alapján állapítjuk meg. Általában azonban 0,1-500 mg mennyiséget adagolunk orálisan a felnőtt egyedeknek naponta, egy vagy több részre osztva. A dózis különböző paraméterektől függ, és ily módon annak mennyisége az említett mennyiségnél lehet kisebb is.

Az orális adagolásra alkalmas szilárd készítmények lehetnek tabletták, porok, granulátumok. Ezeknél a készítményeknél egy vagy több hatóanyagot elkeverünk legalább egy inaktív hígítóval, ez lehet például tejcukor, mannit, glükóz, hidroxipropil-cellulóz, kristályos cellulóz, keményítő, poli(vinil-pirrolidon) vagy magnézium-metaszilikát-aluminát.

Tartalmazhatnak további ismert adalékokat is, ilyenek például a kenőanyagok (például magnézium-sztearát), szétesést elősegítő szerek (például rostos kalcium-glikolát), stabilizáto-

rok (például laktóz) vagy oldódást elősegítő szerek (például glutaminsav vagy aszpartinsav). A pirulákat és tablettákat film-bevonattal is elláthatjuk, ezek a bevonatok a gyomorban vagy a bélben oldódnak, ilyenek például a szacharóz, zselatin, hidroxipropil-cellulóz, vagy hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát.

A találmány szerinti orális adagolású folyékony készítmények például a következőket tartalmazzák: farmakológiailag elfogadható emulgeálószeres, oldószeres, szuszpendálószeres, szirupok, elixírek, ezek még a szokásosan alkalmazott inaktív hígítókat is tartalmazhatnak, ilyenek például a tiszta víz vagy etil-alkohol. Az inaktív hígítón kívül a készítmények tartalmazhatnak még különböző segédanyagokat, így például oldódást elősegítő szereket, nedvesítőszereket, szuszpendálószereseket, édesítő, ízesítő anyagokat, illatanyagokat, konzerválószereseket.

Nem orális adagolású, injekciózható készítmények lehetnek sterilizált, vizes vagy nem-vizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. A oldószer és szuszpenzió készítményekhez való vizes hígítók közül említjük például az injekció céljára szolgáló desztillált vizet vagy fiziológiai sóoldatot. A nem vizes oldatoknál és szuszpenzióknál például a következőket alkalmazhatjuk: növényi olajok, így propilén-glikol, polietilén-glikol, olívaolaj, alkoholok, így etil-alkohol, felületaktív anyagok, így Polysolvate 80 (márkanév). Ezek a készítmények tartalmazhatnak még további adalékokat is, így például a következőket: izotoniás szerek, konzerválószeres, nedvesítőanyagok, emulgeálószeres, diszpergálószeres, stabilizálószeres (például laktóz) vagy oldódást elősegítő sze-

rek (például glutaminsav és aszpartinsav). Ezeket sterilizálhatjuk is antibakteriális szűrőn keresztül történő szűréssel, germicidekkel való elkeveréssel vagy besugárzással. Eljárhatunk úgy is, hogy sterilizált szilárd készítmény állítunk elő, majd ezt oldjuk sterilizált vízben vagy sterilizált injekciós oldószerben a felhasználás előtt.

A találmányt közelebbről a következő példákkal illusztráljuk, e megoldás azonban nem korlátozódik ezekre a példákra. Továbbá, ha a találmány szerint alkalmazott nyersanyag új, azt referencia példaként említjük.

1. referencia példa

N-(2-Fluorfenil)-2-metil-tiopropionimidsav-metil-észter

(1) 5,07 g 2-fluoranolint és 9,54 ml trietilamint feloldunk 50 ml tetrahidrofuránban és jéghideg hőmérsékleten hozzáadunk 5,02 g izobutírsav-kloridot 20 ml tetrahidrofuránban oldva. A kapott anyagot 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz 200 ml vizet adunk és további 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A képződött szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk, így 7,04 g (86%) N-(2-fluorfenil)-izobutil-amidot nyerünk halványságra, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,50-2,64 (1H, m), 6,99-7,15 (3H, m), 7,37 (1H, brs), 8,32-8,38 (1H, m).

(2) 7,08 g N-(2-fluorfenil)izobutilamidot feloldunk 90 ml toluolban, hozzáadunk 8,15 g Lawesson reagenst és visszafolyatás közben 1 órán át melegítjük. Ezután az oldatot fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen

kromatografáljuk (n-hexán/etil-acetát = 9/1), így kvantitatív kihozattal 7,74 g N-(2-fluorfenil)tio-izobutilamidot nyerünk sárga, olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,94-3,08 (1H, m), 7,11-7,25 (3H, m), 8,53-8,65 (2H, m).

(3) 7,71 g N-(2-fluorfenil)tio-izobutilamidot feloldunk 150 ml acetonitrilben, hozzáadunk 16,2 g kálium-karbonátot és 7,30 ml metil-jodidot, 30 percig 50°C -on keverjük, majd fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyaghoz 100 ml vizet és 200 ml telített sóoldatot adunk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (n-hexán/etil-acetát = 20/1) így 7,84 g (95%) N-(2-fluorfenil)-2-metil-tio-propionimid-sav-metil-észtert nyerünk világossárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16 (6H, brs), 2,38 (3H, s), 2,81-2,96 (1 H, m), 6,74-6,80 (1H, m), 6,95-7,09 (3H, m).

1. előállítási példa

3-Bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-5-izopropil-4H-1,2,4-triazol

7,84 g 1. referencia példa szerint kapott N-(2-fluorfenil)-2-metiltiopropionimidsavmetil-észtert és 5,25 g bifenil-4-karbonsav-hidrazidot feloldunk 50 ml N,N-dimetilformamidban, hozzáadunk 941 mg p-toluolszulfonsav-monohidráttal és 59 órán át 120°C -on keverjük. Ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (kloro-

form $\rightarrow$ kloroform/metanol = 100/1 $\rightarrow$ 50/1 $\rightarrow$ 20/1), amikor is 5,98 g (68%) (3-bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-5-izopropil-4H-1,2,4-triazolt nyerünk világossárga, szilárd anyag formájában. Ennek egy részét etil-acetátból átkristályosítjuk, így a cím szerinti vegyületet világossárga, kristályos anyag formájában nyerjük. O.p.: 201-204 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,15 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,72-2,82 (1H, m), 7,36-7,54 (7H, m), 7,66-7,71 (5H, m), 7,83 (1H, ddd, $J = 1,4$ Hz, 7,8 Hz, 7,8 Hz).

2. referencia példa

N-(2-Brómfenil)-6-fenilnikotinimidsav-metil-észter

(1) 10,1 g 6-fenilnikotinsavat feloldunk 100 ml N,N-dimetilformamidban, hozzáadunk 7,54 g 1-hidroxi-benzotriazolt 10,7 g 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot és 8,72 g 2-bróm-anilint, a kapott anyagot 13 órán át szobahőmérsékleten, majd 4 órán át 60°C-on és további 2 órán át 100°C-on keverjük. Ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, szobahőmérsékleten betöményítjük és vizet és kloroformot adagolunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledestilláljuk, a visszamaradó anyagot n-hexán és diizopropil-éter keverékével átmossuk, így 11,3 g (63%) N-(2-brómfenil)-6-fenil-nikotinamidot nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7,23-7,31 (1H, m), 7,42-7,63 (5H, m), 7,75 (1H, dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz), 8,13-8,23 (3H, m), 8,42 (1H, dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 9,24 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz), 10,32 (1H, s).

(2) 11,3 g N-(2-brómfenil)-6-fenil-nikotinamidot feloldunk 200 ml toluolban, hozzáadunk 7,12 g Lawesson reagenst és visszafolyatás közben 3 órán át melegítjük. Ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (toluol/aceton = 20/1), amikoris egy olajos terméket nyerünk. Ezt feloldjuk 70 ml etanolban, hozzáadunk 130 ml 0,5 mól/l nátrium-hidroxid oldatot és 3 ml metil-jodidot, 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetátot adagolunk, a szerves fázist elválasztjuk és telített sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (n-hexán/ etil-acetát = 10/1), így 8,46g (69%) N-(2-brómfenil)-6-feniltionikotinimidsav-metil-észtert nyerünk sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,85 (3H, brs), 6,60-8,20 (11H, m), 8,52 (1H, brs).

2. előállítási példa

5-[4-(2-Brómfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-fenilpiridin

8,46 g 2. referencia példa szerint kapott N-(2-brómfenil)-6-feniltionikotinimidsav-metil-észtert feloldunk 20 ml N,N-dimetilformamidban, hozzáadunk 2,65 g hangyasav-hidrazidot és 420 mg p-toluolszulfonsav-monohidrátot és 23 órán át 140°C-on keverjük. Ezután az oldatot fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk telített nátrium-hidrogén-karbonát

oldatot, kloroformmal extraháljuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (kloroform/metanol = 100/1), így kvantitatíve 8,34 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga, szilárd anyag formájában.

FAB-MS m/z : 377 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7,30-7,69 (5H, m), 7,79-7,91 (3H, m), 8,00-8,12 (3H, m), 8,66 (1H, brd, $J = 2,1$ Hz), 8,96 (1H, s).

3. előállítási példa

5-[5-Bróm-4-(2-brómfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-fenilpiridin

A 2. előállítási példa szerinti [5-[4-(2-brómfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-fenilpiridint feloldunk 100 ml széntetraklorid és 100 ml ecetsav elegyében, hozzáadunk 5,90 g N-bróm-szukcinimidet és 3 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adagolunk, kloroformmal extraháljuk és a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (toluol/etil-acetát = 3/1), így 6,96 g (69%) cím szerinti vegyületet nyerünk sárga, szilárd anyag formájában.

FAB-MS m/z : 454 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7,43-7,52 (3H, m), 7,62 (1H, ddd, $J = 2,0, 7,8, 7,8$ Hz), 7,71 (1H, ddd, $J = 1,5, 7,8, 7,8$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 2,5, 8,3$ Hz), 7,92-7,98 (2H, m), 8,05 (1H, dd,

$J = 1,0, 8,3 \text{ Hz}$), 8,06-8,11 (2H, m), 8,67 (1H, dd, $J = 1,0, 2,5 \text{ Hz}$).

3. referencia példa

N-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-il)-6-feniltionikotinimidsav-metil-észter

Az 1. referencia példa szerint járunk el, és 2,1,3-benzoxadiazol-4-il-aminból és 6-fenilnikotinsav-kloridból nyerjük a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,60 (3H, s), 6,53-6,55 (1H, m), 7,20-7,96 (9H, m), 8,651-8,72 (1H, m).

4. előállítási példa

4-[3-(6-Fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2,1,3-benzoxadiazol

A 2. előállítási példában leírtak szerint járunk el és 2,80 g (96%) cím szerinti vegyületet nyerünk sárga, szilárd anyag formájában 2,96 g 3. referencia példa szerinti (N-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-6-feniltionikotinimidsav-metil-észterből kiindulva.

FAB-MS m/z : 341 ($M^+ + H$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7,45-7,53 (3H, m), 7,78 (1H, m), 7,88 (1 H, d, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 7,91-8,05 (4H, m), 8,26 (1H, d, $J = 9,0 \text{ Hz}$), 8,81 (1H, m), 9,15 (1H, s).

5. előállítási példa

4-[3-Bróm-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2,1,3-benzoxadiazol

A 3. előállítási példában leírtak szerint járunk el és 1,01 g (46%) cím szerinti vegyületet állítunk elő sárga, szilárd anyag

formájában 1,80 g 4. példa szerinti 4-[3-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2,1,3-benzoxadiazolból.

FAB-MS m/z : 419 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7,45-7,53 (3H, m), 7,85-7,91 (2H, m), 7,95 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,03-8,08 (2H, m), 8,18 (1 H, d, $J = 6,9$ Hz), 8,41 (1 H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,76 (1H,d, $J = 1,9$ Hz)

A fentiekhez hasonlóan állítjuk elő az 1. táblázatban összefoglalt vegyületeket. A táblázatban a rövidítések jelentése a következő: ph: fenil, Me: metil, Et: etil, iPr: izopropil, cPr: ciklopropil, cHex: ciklohexil, Ac: acetil, Bz: benzoil, Py: piridil, Qin: kinolil, Im: imidazolil. Ha a csoport több szubsztituálható hellyel rendelkezik, a szubsztitúciós helyet a csoportnév előtti számmal jelöljük (például 6-Br).

Továbbá, a heterogyűrű kötési helyét is a csoport előtti számmal jelöljük (például 4-Py, 2-Qin).



(I/1) általános képletű vegyületek

Pld. száma	Ra	A gyűrű	A gyűrű szubsztituense		B gyűrű	D gyűrű	Adatok: MS m/z
6	Me	Ph	2-OMe	-	Ph	3-tiofén	M ⁺ +H: 348 (ESI)
7	Me	Ph	2-OMe	-	Ph	2-benzofurán	M ⁺ +H: 382 (ESI)
8	Me	Ph	2-F	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 330 (FAB)
g	Et	Ph	2-F	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 344 (FAB)
10	Me	Ph	2-NH ₂	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 327 (FAB)
11	Me	Ph	1H-1m-1-il	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 378 (FAB)
12	Me(CH ₂) ₂ -	Ph	2-F	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 358 (FAB)
13	Me(CH ₂) _r	Ph	2-F	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 372 (FAB)
14	Me(CH ₂) ₄ -	Ph	2-F	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 386 (FAB)
15	Me(CH ₂) _r	Ph	2-F	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 400(FAB)
16	Me ₂ CHCH	Ph	2-F	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 372(FAB)
17	Me	Ph	2-OMe	6-Me	Ph	Ph	M ⁺ +H: 356 (FAB)
18	Me	Ph	5-NO ₂	2-OMe	Ph	Ph	M ⁺ +H: 387 (FAB)
19	Me	Ph	5-CF ₃	2-OMe	Ph	Ph	M ⁺ +H: 410 (FAB)
20	Me	Ph	4-F	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 330 (FAB)
21	Et	Ph	2-F	6-F	Ph	Ph	M ⁺ +H: 362 (FAB)
22	Et	Ph	2-F	3-F	Ph	Ph	M ⁺ +H: 362 (FAB)
23	Et	Ph	2-Cl	8-Cl	Ph	Ph	M ⁺ +H: 394(FAB)
24	Et	Ph	2-Cl	3-Cl	Ph	Ph	M ⁺ +H: 394 (FAB)
25	Et	Ph	2-Me	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 340 (FAB)
26	Me	Ph	2-NHMe	-	Ph	Ph	M ⁺ +H: 341 (FAB)

Pld. sz.	Ra	A	A gyűrű szubsztituense		B gyűrű	B gyűrű szubszt.	D gyűrű	D gyűrű szubszt.	Adatok: MS m/z
27	Me	Ph	2-OMe	-	Ph	H	Ph	3,5-di-Cl	M ⁺ : 410 (ESI)
28	Me ₂ CH-	Ph	H	-	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 340 (FAB)
29	Me ₃ C-	Ph	2-F	-	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 372 (FAB)
30	Br-	Ph	2-F	-	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
31	Ma	Ph	2-Et	-	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 340 (FAB)
32	Me	Ph	2-Me(CH ₂) ₂	-	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 354 (FAB)
33	Et	Ph	2-OH	-	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 342 (FAB)
34	Me	Ph	2-F	-	Ph	H	Ph	3,5-di-CF ₃	M ⁺ +H: 466 (FAB)
35	Me	Ph	3-F	-	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 330 (FAB)
36	Me	Ph	3-CF ₃	-	Ph	H	Ph	3,5-di-CF ₃	M ⁺ +H: 516 (FAB)



37	Et	Ph	3-CF ₃	2-F	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 412 (FAB)
38	Et	Ph	2-Me	3-CF ₃	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 408 (FAB)
39	Et	Ph	2-Me	3-Me	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 354 (FAB)
40	Et	Ph	2-Me	3-F	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 358 (FAB)
41	Et	Ph	2-Me	3-Cl	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
42	Et	Ph	2-Me	3-Br	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 418 (FAB)
43	Et	Ph	2-Me	3-NH ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 355 (FAB)
44	Et	Ph	2-Me	3-NMe ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
45	Et	Ph	2-Me	3-OH	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 356 (FAB)
46	Et	Ph	2-Me	3-OMe	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
47	Et	Ph	2-Me	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 365 (FAB)
48	Et	Ph	3-C=CH	2-Me	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 364 (FAB)
49	Et	Ph	2-Me	3-NO ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 385 (FAB)
50	Et	Ph	2-CJ	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 385 (FAB)
51	Et	Ph	2-F	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 369 (FAB)
52	Et	Ph	2-OH	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 367 (FAB)
53	Et	Ph	2-F	-	Ph	2-Cl	Ph	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)
54	Et	Ph	2-F	-	Ph	3-Cl	Ph	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)

4. referencia példa

N-(2,6-Difluorfenil)-2-metiltiopropionimidsav-metil- -észter

Az 1. referencia példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet szintelen olaj formájában 2,6-difluoranilinből kiindulva.

FAB-MS m/z: 230 (M +H)

1. példa

5-[4-(2,6-Difluorfenil)-5-izopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il]- -2-fenilpiridin

6,42 g 6-fenilnikotinsavat feloldunk 200 ml tetrahidrofuranban és elkeverjük 5,11 g terc-butil-karbazáttal és 9,27 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidrokloriddal, majd szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük. Az oldatot ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetáttal elkeverjük, vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (kloroform/metanol = 30/1), így 9,16 g (91%) N'-(6-fenilpiridin-3-karbonil)hidrazin-karbonsav-terc-butil-észtert nyerünk világossárga olajos anyag formájában.

FAB-MS m/z: 314 (M⁺+H)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,51 (9 H, s), 6,85 (1 H, brs), 7,43-7,54 (3H, m), 7,75 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,96-8,06 (2H, m), 8,17 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,55 (1H, brs), 9,08 (1 H, brd, J= 1,7 Hz).

Ezután 9,16 g N'-(6-fenilpiridin-3-karbonil)hidrazin-karbonsav-terc-butyl-észtert feloldunk 140 ml etanolban, hozzáadunk 4 mól/l sósavból és 420 ml etil-acetátból álló keveréket jég hőmérsékletén, majd 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz 70 ml vizet, 60 mól/l nátrium-hidroxid oldatot és 200 ml telített vizes hidrogén-karbonát oldatot adagolunk. A kapott szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk, így 5,27 g (85%) 6-fenilnikotinsav-hidrazidot nyerünk sárga, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4,58 (2H, brs), 7,46-7,55 (3H, m), 8,07 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,13-8,16 (2H, m), 8,26 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,3$ Hz), 9,07 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 10,03 (1H, brs).

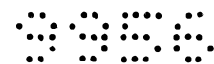
2,32 g 4. referencia példa szerinti N-(2,6-difluorfenil)-2-metil-tiopropionimidsav-metil-észterből 750 mg 6-fenilnikotinsav-hidrazidból, 467 mg (35%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában (etil-acetátból való átkristályosítás után) az 1. előállítási példa szerint. O.p.: 183-185°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,24 (6H, d, $J = 8$ Hz), 2,76-2,85 (1 H, m), 7,44-7,56 (5H, m), 7,76-7,85 (2H, m), 8,05 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,06-8,12 (2H, m), 8,64 (1H,d, $J=1,9\text{Hz}$).

5. referencia példa

N-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-il)-2-metiltiopropionimidsav-metil-észter

Az 1. referencia példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet 2,1,3-benzoxadiazol-4-il-aminból sárga, olajos termék formájában.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1-20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,91 (1 H, m), 6,56 (1 H, dd, $J = 0,6, 6,8$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 9,2, 6,9$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 0,7, 9,0$ Hz).

2. példa

4-[3-Izopropil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2,1,3-benzoxadiazol

Az 1. előállítási példában leírtak szerint 126 mg (22%) cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér, kristályos anyag formájában (n-hexán/toluol keverékből átkristályosítva) 323 mg 5. referencia példa szerint előállított N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-2-metiltiopropionimidsav-metil-észterből és 500 mg 6-fenilnikotinsav-hidrazidból. O.p.: 107-108°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,12 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,29 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,86-2,98 (1 H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,78-7,86 (2H, m), 7,91 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,01-8,05 (2H, m), 8,12 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

3. példa

5-(3-Bifenil-4-il-5-etil-4H-1,2,4-triazol-4-il)izokinolin

3,00 g 2-bifenil-4-il-5-etil-1,3,4-oxadiazol, 3,00 g 5-amino-izokinolin és 0,65 g p-toluolszulfonsav-monohidrát keverékét 3 órán át 150°C-on keverjük, majd hozzáadunk 0,65 g p-toluolszulfonsav-monohidrátot és a keverést további 6 órán át 180°C-on folytatjuk. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk vizet és kloroformot, kálium-karbonáttal meg-lúgosítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített só-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk,



a visszamaradó anyagot alumínium-oxid töltetű oszlopon kromatografáljuk (kloroform), majd szilikagélen kromatografáljuk (kloroform/metanol = 20/1). Etil-acetátból való átkristályosítás után 1,45 g (32%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen tűkristályok formájában. O.p.: 228-230 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (3H,t,J = 7,5Hz), 2,41-2,61 (2H, m), 7,17-7,21 (1H, m), 7,30-7,48 (9H, m), 7,69 (1H, dd, J= 1,1 Hz, 7,3 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,7 Hz), / 8,21 (1 H, brd, J = 8,0 Hz), 8,59 (1 H, brd, J = 5,9 Hz), 9,43 (1 H, brs).

6. referencia példa

3-Amino-2-metil-benzamid

8,85 g 2-metil-3-nitrobenzamidot feloldunk 300 ml etanol és 200 ml tetrahidrofurán elegyében, hozzáadunk 800 mg 10 palládium/szén katalizátort, 6 órán át normál nyomáson hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten keverjük, majd a feloldatlan részt szűrőssel elválasztjuk és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot diizopropil-éterrel átmossuk, így 6,73 g (91 %) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,04 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 1,0, 7,5 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 1,0, 7,5 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 7,0, 7,5 Hz), 7,18 (1H, s), 7,51 (1H, s).

7. referencia példa

5-[5-(3-Metoxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-piridin

(1) 9,21 g terc-butyl-karbazátot feloldunk 120 ml piridinben, hozzáadunk 9,06 g 4-metoxivajsavat és 20 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidrokloridot és 64 órán át

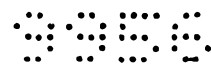
szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, etil-acetátot adagolunk hozzá, 1 mól/l vizes sósavval, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így 9,30 g (57%) N'-(4-metoxibutiril)hidrazin-karbonsav-terc-butil-észtert nyerünk sárga, olajos termék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,39 (9H, s), 1,65-1,78 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,30-3,34 (2H, m), 8,64 (1H, s), 9,46 (1H, s).

(2) 9,30 g N'-(4-metoxibutiril)hidrazin-karbonsav-terc-butil-észtert feloldunk 50 ml etil-acetátban, hozzáadunk 4 mól/l sósav-etil-acetát oldatot jéghidegen és 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot n-hexánnal mossuk, így 5,99 g (89%) 4-metoxivajsav-hidrazid-hidrokloridot nyerünk világosbarna, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,71-1,80 (2H, m), 2,27 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,22 (3H, s), 3,31 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 10,43 (3H, brs), 11,04 (1H, s).

(3) 5,90 g 6-fenilnikotinsavat feloldunk 150 ml piridinben, hozzáadunk 5,99 g 4-metoxivajsav-hidrazid-hidrokloridot és 8,51 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidrokloridot és 10 órán át 60°C-on keverjük. Ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot vízzel mossuk. Így 6,06 g (65%) 6-fenilnikotinsav-N'-(4-metoxibutiril)-hidrazidot nyerünk világossárga, szilárd anyag formájában.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,75-1,84 (2H, m), 2,26 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,25 (3H, s), 3,37 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,43-7,57 (3H, m), 8,11-8,19 (3H, m), 8,31 (1H, dd, $J = 2,7, 8,3$ Hz), 9,10-9,12 (1H, m), 9,96 (1H, brs), 10,53 (1H, brs).

(4) 6,06 g 6-fenilnikotinsav- N' -(4-metoxibutiril)-hidrazidot elkeverünk 100 ml foszfor-oxikloriddal, 3 órán át 100°C -on keverjük, majd fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük. Az oldatot ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz 1 mól/l nátrium-hidroxid oldatot adunk jéghidegen és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (n-hexán/etil-acetát = 3/1 $\rightarrow$ 1/1 $\rightarrow$ 1/2 $\rightarrow$ 1/5) és n-hexán és etil-acetát keverékével mossuk. Így 3,72 g (65%) cím szerinti 5-[5-(3-metoxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenilpiridint nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,01-2,10 (2H, m), 3,02 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,28 (3H, s), 3,47 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,46-7,56 (3H, m), 8,13-8,22 (3H, m), 8,40 (1H, dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz), 9,22-9,23 (1 H, m).

4. példa

3-[3-(3-Metoxipropil)-5-(6-fenilpiridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-metilbenzamid

1 g 7. referencia példa szerint előállított 5-[5-(3-metoxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenilpiridint feloldunk 10 ml 1,3-dimetil-2-imidazolidinonban, hozzáadunk 1,53 g 3-amino-2-metilbenzamidot (6. referencia példa) és 290 mg D-10-kámforszulfonsavat és 16 órán át 200°C -on keverjük. Ezután

fokozatos szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk kloroformot, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószerzt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (kloroform/metanol = 10/1), így 812 mg (56%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

FAB-MS m/z : 428 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1,86-1,93 (2H, m), 1,89 (3H, s), 2,46-2,54 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,34-3,37 (2H, m), 7,43-7,53 (4H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 7,67 (1 H, brd, $J = 7,3$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 7,96-8,00 (2H, m), 8,06-8,09 (2H, m), 8,60 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz).

5. példa

3-[3-(3-Metoxipropil)-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-metilbenzonitril

770 mg 4. példa szerint előállított 3-[3-(3-metoxipropil)-5-(6-fenilpiridin-3-il)-1,2,4-triazol-4-il]-2-metilbenzamidot elkeverünk 8 ml vízmentes foszfor-oxikloriddal és 3 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz kloroformot adunk, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk és a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Ezután az oldószerzt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk, így 386 mg (52%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában. O.p.: 144-145°C.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,84-1,92 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,45-2,61 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,35 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,43-7,52 (3H, m), 7,68 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,97-8,02 (2H, m), 8,06-8,12 (3H, m), 8,64 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

8. referencia példa

5-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenilpiridin

A 7. referencia példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet propionsavból kiindulva világossárga, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,99 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 7,43-7,58 (3H, m), 8,16-8,21 (3H, m), 8,41 (1H, dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz), 9,22-9,24 (1H, m).

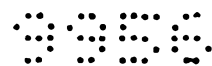
6. példa

3-[3-Etil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-metilbenzonitril

A 4. példa szerint eljárva 550 mg (57%) 3-[3-etil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-metilbenzamidot állítunk elő sárga, szilárd anyag formájában 630 mg 8. referencia példa szerinti 5-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenilpiridinből 1,13 g 6. referencia példa szerinti 3-amino-2-metilbenzamidból.

Ezután az 5. példában leírtak szerint 242 mg (46%) cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér, kristályos anyag formájában 550 mg 3-[3-etil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-metilbenzamidból. O.p.: 162-163°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,19 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,08 (3H, s), 2,41-2,59 (2H, m), 7,43-7,52 (3H, m), 7,67 (1 H, dd, $J = 7,8$,



8,3 Hz), 7,76 (1 H, dd, $J = 2,5, 8,3$ Hz), 7,98-8,02 (2H, m), 8,05-8,12 (3H, m), 8,64 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

7. példa

[4-(2-Brómfenil)-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(2-metoxietil)-N-metilamin

Egy lezárt csőben 1 g 3. előállítási példa szerint nyert 5-[5-bróm-4-(2-brómfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-fenilpiridint és 3 ml N-(2-metoxietil)-metilamint 13 órán át 180°C-on, majd további 24 órán át 200°C-on keverünk. Ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, kloroformot adunk hozzá, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, a szerves fázist elválasztjuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot etil-acetáttal mossuk, így 711 mg (70%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

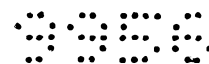
FAB-MS m/z : 464 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2,77 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,15-3,31 (4H, m), 7,43-7,52 (4H, m), 7,65 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,96-7,98 (2H, m), 8,04-8,07 (2H, m), 8,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

8. példa

2-{3-[N-(2-Metoxietil)-N-metilamino]-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzonitril

436 mg 7. példa szerint előállított [4-(2-brómfenil)-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(2-metoxietil)-N-metilamint feloldunk 5 ml N-metil-2-pirrolidonban, hozzáadunk 121 mg cink-cianidot, 76 mg kálium-hidroxidot és 326 mg tetrakis(trifenilfoszfin)-palládiumot és 3 órán át 180°C-on



keverjük. Ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk kloroformot és a feloldatlan anyagot szűréssel elválasztjuk. A szűrletet telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk és a maradékot etil-acetát átkristályosítjuk. Így 242 mg (63%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában. O.p.: 148-149°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,79 (3H, s), 3,11 (1H, t, J = 5,8 Hz), 3,14 (3H, s), 3,25-3,33 (2H, m), 7,43-7,52 (3H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,79 (1H, dt, J = 1,0, 7,8 Hz), 7,96-8,02 (2H, m), 8,04-8,12 (4H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,0 Hz).

9. példa

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il-amin

Egy lezárt csőben 336 mg 5. előállítási példa szerint nyert 4-[3-bróm-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2,1,3-benzoxadiazolt és 3 ml N-(2-metoxietil)metilamint 3 ml vízzel együtt 6 órán át 160°C-on keverjük, majd fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk kloroformot, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, a szerves fázist elválasztjuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk, így 66 mg (19%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában. O.p.: 133-134 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,76 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,05-3,25 (4H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,75-7,82 (2H, m), 7,90 (1H,



d, $J = 8,8$ Hz), 8,00-8,10 (3H, m), 8,30 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

9. referencia példa

N-(2-Fluorfenil)-tioacetoimidsav-metil-észter

Az 1. referencia példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet világossárga, olajos termék formájában 2-fluoranilinból kiindulva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,59 (3H, brs), 2,02 (3H, brs), 6,78-6,85 (1H, m), 6,98-7,11 (3H, m).

10. referencia példa

3-(4-Brómfenil)-4-(2-fluorfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol

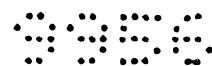
Az 1. előállítási példa szerint eljárva 810 mg (89%) cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér, szilárd anyag formájában 500 mg 9. referencia példa szerint előállított (N-(2-fluorfenil)-tioacetoimidsav-metil-észterből és 705 mg 4-brómbenzoészav-hidrazidból.

FAB-MS m/z : 332 ($\text{M}^+ + \text{H}$) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,25 (3H, s), 7,28-7,75 (8H, m).

10. példa

4-(2-Fluorfenil)-3-metil-5-(4-tiofén-2-il-fenil)-4H-1,2,4-triazol

150 mg 10. referencia példa szerinti 3-(4-brómfenil)-4-(2-fluorfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazolt feloldunk 2 ml 1,2-dimetoxietánban, hozzáadunk 26 mg tetrakis(trifenilfoszfín)-palládiumot, 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 150 mg 2-tiofénbórsavat 0,5 ml etanolban oldva és 0,45 ml 2 mól/l nátrium-karbonát oldatot és a kapott keveréket visszafolyatás közben 4 órán át melegítjük. Ezután fokozatosan



szobahőmérsékletre hűtjük, az oldhatatlan részt szűréssel elválasztjuk, a szűrlethez telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (kloroform/metanol = 99/1 → 97/3). Etanolból való átkristályosítás után 100 mg (66%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

FAB-MS m/z : 336 ($M^+ + H$)

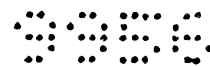
1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2,24 (3H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 3,5$, 4,5 Hz), 7,38-7,68 (10H, m).

11. példa

3-{4-[4-(2-Fluorfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-fenil}piridin

500 mg 10. referencia példa szerint nyert 3-(4-brómfenil)-4-(2-fluorfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazolt feloldunk 15 ml tetrahidrofuránban, hozzáadunk n-butillítiumot -78°C-on (1,57 mól/l hexános oldat, 1,2 ml) és 20 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután 0,50 ml bórsav-trimetil-észtert adagolunk, 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jéggel lehűtjük, a keverékhez 2 mól/l sósavat adagolunk, így a pH-t pH=4 értékre beállítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, így 660 mg bórsav-származékot nyerünk világossárga, olajos termék formájában az oldószert csökkentett nyomáson való eltávolítása után.

Ezután 0,15 ml 3-brómpiridint feloldunk 5 ml 1,2-dimetoxietánban, hozzáadunk 87 mg tetrakis(trifenil-



foszfint), 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd további, fentiek szerinti 2 ml etanolos bórsav-származékot és 1,5 ml 2 mól/l nátrium-karbonát oldatot adagolunk és a keveréket 3 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Ezután az oldhatatlan anyagot szűréssel elválasztjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (kloroform/metanol = 98/2) és n-hexán/etil-acetát eleggyel átmossuk. Így 140 mg (28%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

FAB-MS m/z : 331 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2,26 (3H, s), 7,44-7,56 (5H, m), 7,63-7,70 (1H, m), 7,74-7,79 (3H, m), 8,07-8,11 (1H, m), 8,56-8,60 (1H, m), 8,88-8,92 (1H, m).

12. példa

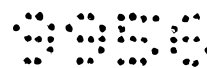
3-Bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-5-metilszulfanil-4H-1,2,4-triazol

(1) 10 g bifenil-4-karbonsav-hidrazidot feloldunk 200 ml etanolban, hozzáadunk 5,8 ml 2-fluorfenil-izotiocíátot, 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a képződött csapadékot szűréssel elválasztjuk. Így 12,3 g (72%) 1-(bifenil-4-karbonil)-4-(2-fluorfenil)-tio-szemikarbazidot nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

FAB-MS m/z : 366 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7,15-7,45 (5H, m), 7,50 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,75 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,05 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,64 (1H, s), 9,89 (1H, s), 10,66 (1H, s).

(2) 12,1 g 1-(bifenil-4-karbonil)-4-(2-fluorfenil)-tio-szemikarbazidot 300 ml 2 mól/l nátrium -hidroxid oldatban



szuszpendálunk és 3 órán át visszafolyatás közben melegítjük. A reakciókeveréket ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, koncentrált sósavval jéghidegen semlegesítjük, a kiváló csapadékot szűrjük. Így 11,2 g (97%) 5-bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiolt nyerünk sárga, szilárd anyag formájában.

FAB-MS m/z : 348 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7,33-7,52 (8H, m), 7,53-7,70 (6H, m).

(3) 2,7 g 5-bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiolt feloldunk 50 ml acetonitrilben, hozzáadunk 0,967 ml metil-jodidot és 1,07 g kálium-karbonátot és 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldathoz ezután vizet adunk, kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot acetonitril és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk. Így 2,03 g (72%) cím szerinti 3-bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-5-metilszulfanil-4H-1,2,4-triazolt nyerünk világos-sárga, kristályos anyag formájában. O.p.: 199-200°C

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2,65 (3H, s), 7,35-7,56 (7H, m), 7,65-7,72 (5H, m), 7,77 (1H, dt, $J = 2,0, 7,8$ Hz).

13. példa

3-Benziloxi-metil-5-bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazol

(1) 6,4 g bifenil-4-karbonsav-hidrazidot feloldunk 50 ml N,N-dimetil-formaldehidben, hozzáadunk 100 ml tetrahidrofuránt, 5 g benziloxi-ecetsavat, 0,31 g 1-hidroxi-

benzotriazolt és 6,3 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid-hidrokloridot ebben a sorrendben, majd a kapott anyagot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután az oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz vizet adunk, a kiváló csapadékot szűrjük, 0,15 mól/l vizes sósav oldattal, majd vízzel mossuk, így kvantitatív kihozattal 10,8 g bifenil-4-karbonsav-N'-(2-benziloxiacetil)-hidrazidot nyerünk sárga, szilárd anyag formájában.

FAB-MS m/z: 361

(2) 9,38 g bifenil-4-karbonsav-N'-(2-benziloxiacetil)-hidrazidot elkeverünk 30 ml foszfor-oxikloriddal és 100°C-on 1 órán át keverjük. Az oldatot ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz etil-acetátot adagolunk, 1 mól/l nátrium-hidroxid oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó olajos anyaghoz 5 ml 2-fluoranilint és 200 mg p-toluolszulfonsav-monohidrátot adagolunk és 4 órán át 140°C-on keverjük. Az anyagot ezután fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetátot adagolunk hozzá, 1 mól/l vizes nátrium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (n-hexán/etil-acetát = 3/1 → 1/1), így 6,60 g (58%) cím szerinti vegyületet nyerünk világossárga, szilárd anyag formájában: 3-benziloximetil-5-bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazol.

FAB-MS m/z: 436(M⁺ +H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4,35 (1 H, d, $J = 11,9$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 7,06-7,12 (2H, m), 7,23-7,52 (10H, m), 7,62-7,73 (5H, m), 7,81 (1H, ddd, $J = 1,7,8,0, 9,5$ Hz).

14. példa

[5-Bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-metanol

6 g 3-benziloximetil-5-bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazolt feloldunk 200 ml kloroformban, hozzáadunk 30 ml 1 mól/l bór-triklorid/hexán oldatot cseppenként -44°C -on. Az anyagot ezután 30 percig ezen a hőmérsékleten, majd 1 további órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az anyaghoz ezután 5 ml metanolt és 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adagolunk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyaghoz 100 ml tetrahydrofuránt, 100 ml 2 mól/l nátrium-hidroxid oldatot és 0,10 g tetrabutyl-ammónium-biszulfátot adagolunk és 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az anyagot ezután etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (kloroform/metanol = 96/4), majd a terméket n-hexán/etil-acetát/etanol elegyből átkristályosítjuk, így 2,09 g (44%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában. O.p.: $220-223^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4,47 (1H, dd, $J = 5,5, 13,2$ Hz), 4,53 (1H, dd, $J = 5,5, 13,2$ Hz), 5,46 (1 H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,34-7,50 (7H, m), 7,59-7,75 (5H, m), 7,79 (1 H, ddd, $J = 1,5, 8,2, 9,7$ Hz).

15. példa

3-Bifenil-4-il-5-klórmetyl-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazol

1,81 g [5-bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metanolt 25 ml toluolban szuszpendálunk és hozzáadunk 1,5 ml tionil-kloridot és 25 ml kloroformot. A kapott anyagot 5 órán át 60°C-on keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, etil-acetátot adunk hozzá és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot etil-acetát/n-hexán elegyével mossuk, így 1,54 (81 %) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

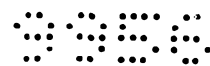
FAB-MS m/z: 364 ($M^+ + H$)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4,80 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 7,34-7,54 (7H, m), 7,66-7,75 (5H, m), 7,91 (1H, ddd, $J = 1,6, 6,2, 9,2$ Hz).

16. példa

4-{{[5-Bifenil-4-il-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-metil}morfolin}

0,599 mól morfolt feloldunk 6 ml N,N-dimetilformamidban, hozzáadunk 275 mg 60%,-os nátrium-hidridet jéghideg hőmérsékleten és 30 percig ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután jégűtés mellett hozzáadunk 599 mg 3-bifenil-4-il-5-klórmetyl-4-(2-fluorfenil)-4H-1,2,4-triazolt és 17 órán át keverjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adagolunk hozzá és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett

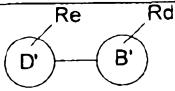
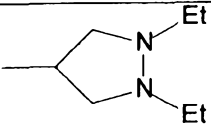
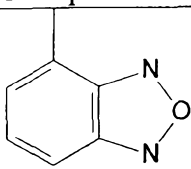
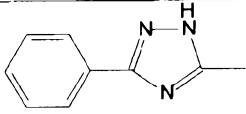
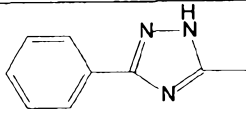
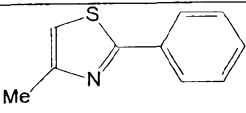
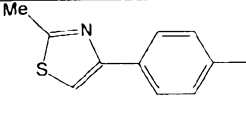
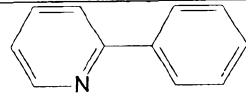
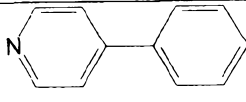
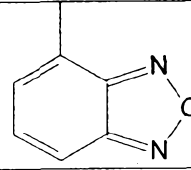


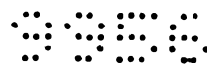
nyomáson ledesztilláljuk és szilikagélen kromatografáljuk (toluol/aceton = 3/2 $\rightarrow$ 1/1), majd n-hexán/ etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Így 211 mg (74%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában. O.p.: 129-131 °C.

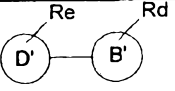
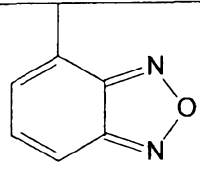
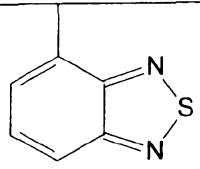
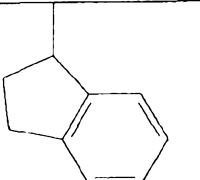
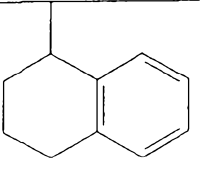
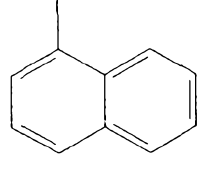
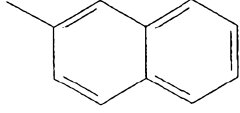
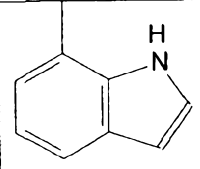
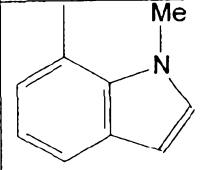
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,13-2,26 (4H, m), 3,29-3,34 (4H, m), 3,50 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 3,63 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 7,36-7,51 (7H, m), 7,60-7,70 (5H, m), 7,81-7,85 (1H, m).

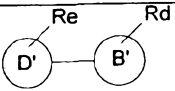
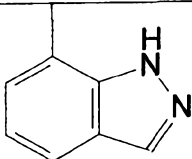
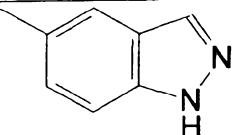
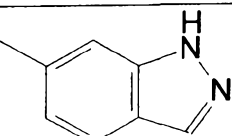
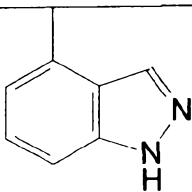
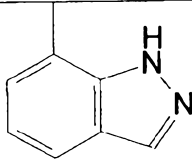
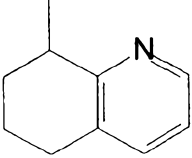
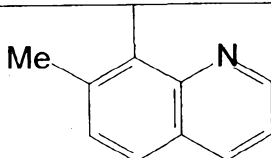
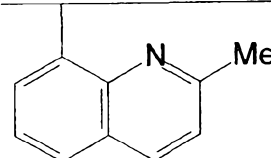
Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a 2. és 3. táblázatban összefoglalt vegyületeket.

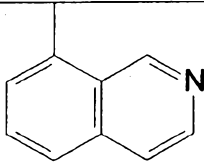
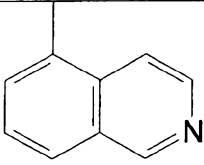
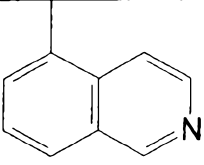
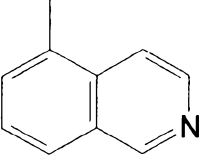
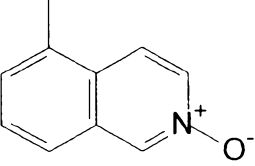
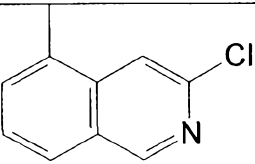
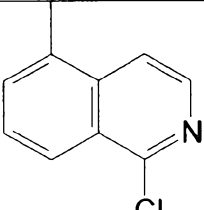
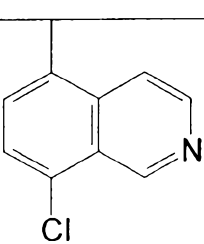


Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
17	bifenil-4-il		Me	$M^+ + H$: 362 (FAB)
18	bifenil-4-il	indán-2-il	Et	$M^+ + H$: 366 (FAB)
19	bifenil-4-il	cHex	Et	$M^+ + H$: 332 (FAB)
20	bifenil-4-il	morfolin-4-il	Me	$M^+ + H$: 321 (FAB)
21	bifenil-4-il	1H-pirazol-3-il	Me	$M^+ + H$: 302 (FAB)
22	bifenil-4-il	2-Ph-pirazol-3-il	Et	$M^+ + H$: 392 (FAB)
23	bifenil-4-il	3-Me-piridin-2-il	Me	$M^+ + H$: 327 (FAB)
24	bifenil-4-il	piridin-3-il	Me	$M^+ + H$: 313 (FAB)
25	bifenil-4-il	2-Cl-piridin-3-il	Me	$M^+ + H$: 347 (FAB)
26	bifenil-4-il	6-Cl-piridin-3-il	Me	$M^+ + H$: 347 (FAB)
27	bifenil-4-il		Me	$M^+ + H$: 354 (FAB)
28	bifenil-4-il	kinolil-8-il	Et	$M^+ + H$: 377 (FAB)
29		2 F-Oh	Me	$M^+ + H$: 321 (FAB)
30		2F-Ph	Me	$M^+ + H$: 336 (FAB)
31		2-F-Ph	Me	$M^+ + H$: 351 (FAB)
32		2-F-Ph	Me	$M^+ + H$: 351 (FAB)
33		2-F-Ph	Me	$M^+ + H$: 331 (FAB)
34		2-F-Ph	Me	$M^+ + H$: 331 (FAB)
35	bifenil-4-il		Et	$M^+ + H$: 368 (FAB)



Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
36	bifenil-4-il		Me ₂ -CH-	M ⁺ +H: 382 (FAB)
37	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 384 (FAB)
38	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
39	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 380 (FAB)
40	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 376 (FAB)
41	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 376 (FAB)
42	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 365 (FAB)
43	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 379 (FAB)

Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
44	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
45	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
46	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
47	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
48	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
49	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 381 (FAB)
50	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 391 (FAB)
51	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 391 (FAB)

Példa száma	Re D' B' Rd	A'	Ra	Adatok: MS m/z
52	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
53	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
54	bifenil-4-il		Me(CH ₂) ₂ -	M ⁺ +H: 391 (FAB)
55	bifenil-4-il		MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 421 (FAB)
56	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 393 (FAB)
57	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)
58	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)
59	bifenil-4-il		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)



Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
60	bifenil-4-il		Et	$M^+ + H$: 393 (FAB)
61	bifenil-4-il		Et	$M^+ + H$: 381 (FAB)
62	bifenil-4-il		Et	$M^+ + H$: 395 (FAB)
63	bifenil-4-il		Me ₂ CH-	$M^+ + H$: 391 (FAB)
64	bifenil-4-il		Et	$M^+ + H$: 377 (FAB)
65	bifenil-4-il		Et	$M^+ + H$: 377 (FAB)
66	bifenil-4-il		Et	$M^+ + H$: 377 (FAB)
67	bifenil-4-il		Et	$M^+ + H$: 377 (FAB)

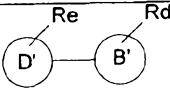
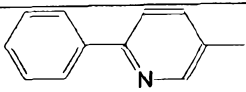
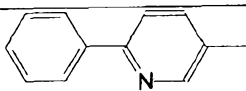
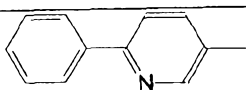
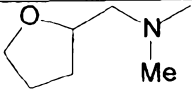
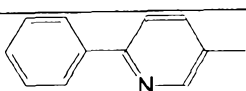
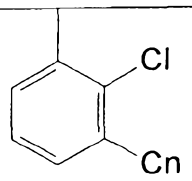
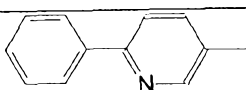
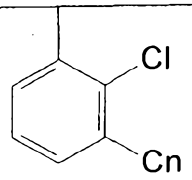
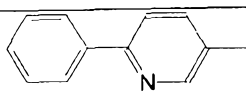
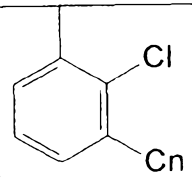
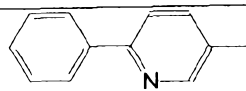
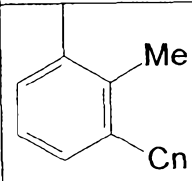
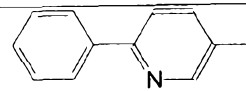
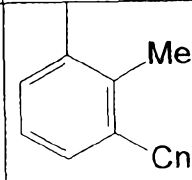
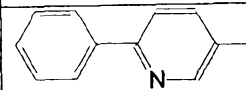
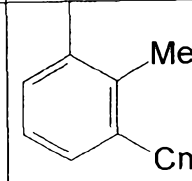
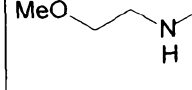


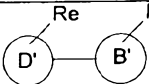
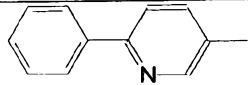
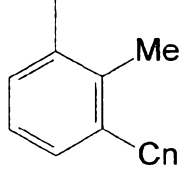
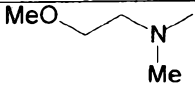
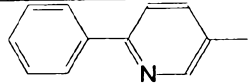
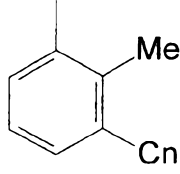
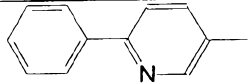
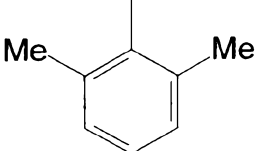
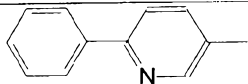
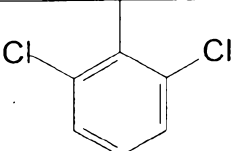
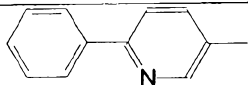
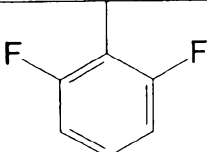
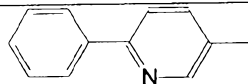
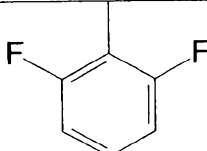
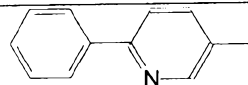
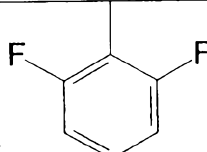
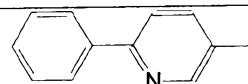
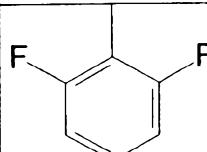
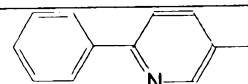
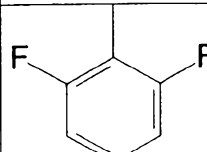
Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
68		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 351 (FAB)
69		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 349 (FAB)
70		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 351 (FAB)
71		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 352 (FAB)
72		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 345 (FAB)
73		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 345 (FAB)
74		2-F-Ph	Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 359 (FAB)
75		2-F-Ph	MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 389 (FAB)
76		2-F-Ph	Me ₂ N-	M ⁺ +H: 360 (FAB)
77		2-F-Ph	EtNH-	M ⁺ +H: 360 (FAB)
78		2-F-Ph		M ⁺ +H: 390 (FAB)
79		2-F-Ph		M ⁺ +H: 404 (FAB)
80		2-F-Ph		M ⁺ +H: 418 (FAB)

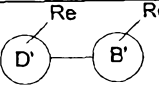
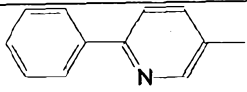
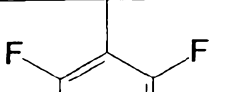
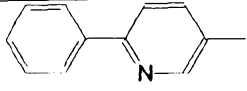
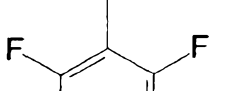
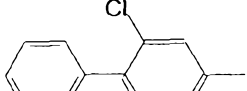
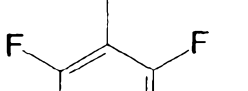
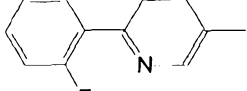
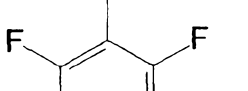
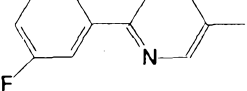
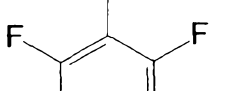
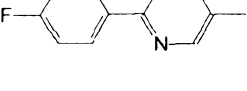
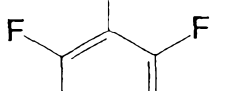
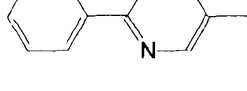
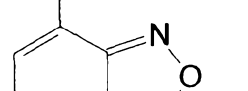
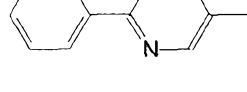
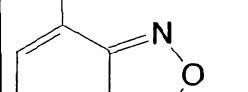
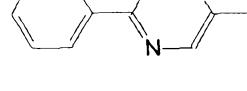
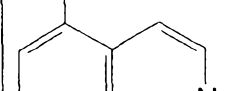
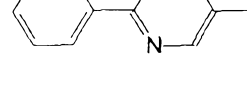
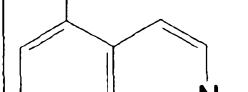


Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
81		2-F-Ph		$M^+ + H$: 432 (FAB)
82		2-F-Ph		$M^+ + H$: 416 (FAB)

Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
83		2-F-Ph		$M^+ + H$: 416 (FAB)
84		2-F-Ph		$M^+ + H$: 416 (FAB)
85		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 361 (FAB)
86		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 379 (FAB)
87		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 379 (FAB)
88		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 388 (FAB)
89		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 421 (FAB)
90		2-Cn-Ph	Et	$M^+ + H$: 352 (FAB)
91		2-Cn-Ph	Me ₂ CH-	$M^+ + H$: 366 (FAB)

Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
92		2-CN-Ph	MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 396 (FAB)
93		2-Cn-Ph	Me ₂ N-	M ⁺ +H: 367 (FAB)
94		2-CN-Ph		M ⁺ +H: 437 (FAB)
95			Et	M ⁺ +H: 386 (FAB)
96			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 400 (FAB)
97			MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 430 (FAB)
98			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 380 (FAB)
99			EtNH-	M ⁺ +H: 381 (FAB)
100				M ⁺ +H: 411 (FAB)

Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
101				$M^+ + H$: 425 (FAB)
102				$M^+ + H$: 437 (FAB)
103			Me_2CH-	$M^+ + H$: 369 (FAB)
104			Me_2CH-	$M^+ + H$: 409 (FAB)
105			$MeO(CH_2)_3-$	$M^+ + H$: 407 (FAB)
106				$M^+ + H$: 419 (FAB)
107				$M^+ + H$: 433 (FAB)
108			H_2N-	$M^+ + H$: 350 (FAB)
109			CF_3CH_2-	$M^+ + H$: 417 (FAB)

Példa száma		A'	Ra	Adatok: MS m/z
110			CF ₃ CF ₂ -	M ⁺ +H: 453 (FAB)
111			CF ₃ (CH ₂) ₂ -	M ⁺ +H: 431 (FAB)
112			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 411 (FAB)
113			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 394 (FAB)
114			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 395 (FAB)
115			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 395 (FAB)
116			MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 413 (FAB)
117			Me ₂ N-	M ⁺ +H: 384 (FAB)
118			Et	M ⁺ +H: 378 (FAB)
119			Me(CH ₂) ₂ -	M ⁺ +H: 392 (FAB)

Példa száma	Re B' D' Rd	A'	Ra	Adatok: MS m/z
120			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 392 (FAB)
121			MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 422 (FAB)
122			MeNH-	M ⁺ +H: 379 (FAB)
123			EtNH-	M ⁺ +H: 393 (FAB)
124			Me ₂ N-	M ⁺ +H: 393 (FAB)
125				M ⁺ +H: 423 (FAB)
126				M ⁺ +H: 437 (FAB)
127				M ⁺ +H: 449 (FAB)



(Ib) általános képletű vegyületek

(3)-1

Példa száma	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	Adatok: MS m/z
128	MeOCH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
129	HO ₂ CCH ₂ N(Me)CH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
130	MeO ₂ CCH ₂ N(Me)CH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
131	furán-2-il	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 382 (FAB)
132	MeS-	2-OMe	-	H	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
133	EtS-	2-OMe	-	H	H	M ⁺ +H: 388 (FAB)
134	Me(CH ₂) ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
135	Me(CH ₂) ₄ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 418 (FAB)
136	Me(CH ₂) ₆ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 446 (FAB)
137	CH ₂ =CHCH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 388 (FAB)
138	CH≡CCH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 386 (FAB)
139	cHex-CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 444 (FAB)
140	cPr-CH ₂ -S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 402 (FAB)
141	NCCH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 387 (FAB)
142	PhCH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 438 (FAB)
143	(2,6-di-Cl-Ph-Ph)CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 506 (FAB)
144	(2-OMe-5-NO ₂ -Ph)CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 513 (FAB)
145	(4-CO ₂ Me-Ph)CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 496 (FAB)
146	2-Py-CH ₂ -S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
147	3-Py-CH ₂ -S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
148	4-Py-CH ₂ -S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
149	Ph(CH ₂) ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 452 (FAB)
150	H ₂ NC(O)CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
151	Et ₂ N(CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 447 (FAB)
152	Me ₂ CHS-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
153	HO ₂ CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 404 (FAB)
154	HO ₂ CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 406 (FAB)
155	Et ₂ NC(O)CH ₂ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 461 (FAB)
156	2-Qin-CH ₂ -S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 489 (FAB)
157	HO ₂ CCH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ S-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 477 (FAB)

(3)-2

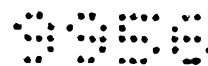
Példa száma	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	Adatok: MS m/z
158	Me	2-HO ₂ CCH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ O-	-	H	H	M ⁺ +H: 457 (FAB)
159	Me	2-CF ₃	-	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
160	Me	2-OCF ₃	-	H	H	M ⁺ +H: 396 (FAB)
161	Me	2-CO ₂ H	-	H	H	M ⁺ +H: 356 (FAB)
162	Me	2-CONH ₂	-	H	H	M ⁺ +H: 355 (FAB)
163	Me	2-CONMe ₂	-	H	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
164	Me	2-pirrol-1-il	-	H	H	M ⁺ +H: 377 (FAB)
165	Me	2-imidazol-1-il	-	H	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)

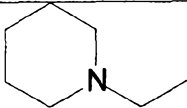
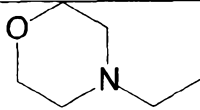
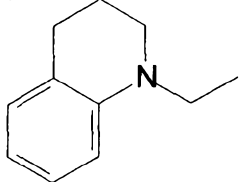
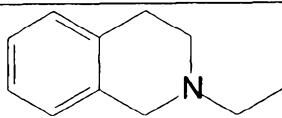
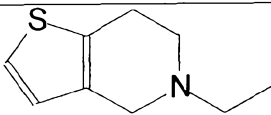
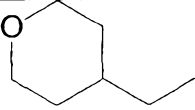
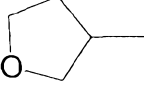
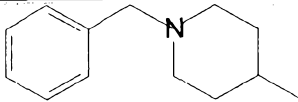
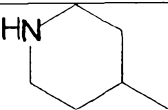
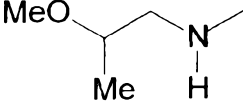


166	Me	2-(1H-tetrazol-5-il)	-	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
167	Me	2-S(O)Me	-	H	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
168	Me	2-SO ₂ Me	-	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
169	Me	2-SO ₂ Ph	-	H	H	M ⁺ +H: 452 (FAB)
170	Me	2-OMe	-	H	3-F	M ⁺ +H: 360 (ESI)
171	Me	2-OMe	-	H	4-F	M ⁺ +H: 360 (ESI)
172	Me	2-OMe	-	H	2-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
173	Me	2-OMe	-	H	3-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
174	Me	2-OMe	-	H	4-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
175	Me	2-OMe	-	H	2-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
176	Me	2-OMe	-	H	3-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
177	Me	2-OMe	-	H	3-OEt	M ⁺ +H: 386 (ESI)
178	Me	2-OMe	-	H	4-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
179	Me	2-OMe	-	H	4-CF ₃	M ⁺ +H: 410 (ESI)
180	Me	2-OMe	-	H	4-OCF ₃	M ⁺ +H: 426 (ESI)
181	Me	2-OMe	-	H	3-NHAc	M ⁺ +H: 399 (ESI)

(3)-3

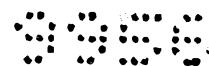
Példa száma	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	Adatok: MS m/z
182	MeO(CH ₂) ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
183	MeO(CH ₂) ₃ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 388 (FAB)
184	HO(CH ₂) ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
185	HO(CH ₂) ₃ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
186	HO ₂ CCH ₂ N(Me)(CH ₂) ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
187	HO ₂ CCH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 445 (FAB)
188		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 402 (FAB)
189		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 388 (FAB)
190	NCCH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 355 (FAB)
191	NC(CH ₂) ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 369 (FAB)
192		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 367 (FAB)
193	Ph-NH-CH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 421 (FAB)
194	Ph-N(Me)-CH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 435 (FAB)
195	3-Py-O-CH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 423 (FAB)
196	Imidazol-1-il-CH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 396 (FAB)
197	Et ₂ NCH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 401 (FAB)



198		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 413 (FAB)
199		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
200		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 461 (FAB)
201		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 461 (FAB)
202		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 467 (FAB)
203		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 414 (FAB)
204		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 386 (FAB)
205		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 489 (FAB)
206		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 399 (FAB)
207	H ₂ N	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 331 (FAB)
208	MeNH-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 345 (FAB)
209	EtNH-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 359 (FAB)
210	Me(CH ₂) ₂ NH-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 373 (FAB)
211	Me(CH ₂) ₃ NH-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 387 (FAB)
212	Me ₂ CHNH-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 373 (FAB)
213		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 387 (FAB)

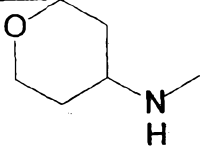
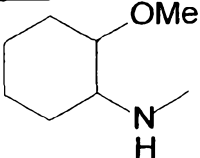
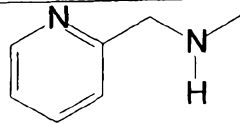
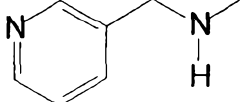
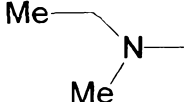
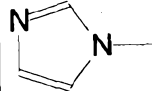
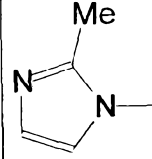


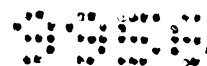
214		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 385 (FAB)
215		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 399 (FAB)
216		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 413 (FAB)
217		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 402 (FAB)
218		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
219		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 375 (FAB)
220		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 389 (FAB)
221		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
222		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
223		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
224		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)

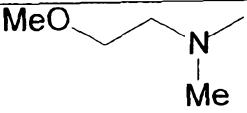
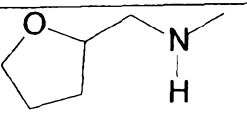
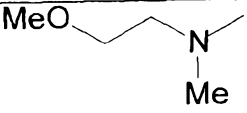


225		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 431 (FAB)
226		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 403 (FAB)
227		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 417 (FAB)
228		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 403 (FAB)
229		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 417 (FAB)
230		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 431 (FAB)
231		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 403 (FAB)
232		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 401 (FAB)
233		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 415 (FAB)
234		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 415 (FAB)
235		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 415 (FAB)
236		2-F	-	H	H	$M^+ + H$: 429 (FAB)



237		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
238		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 443 (FAB)
239		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 422 (FAB)
240		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 422 (FAB)
241	Me ₂ N-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 359 (FAB)
242	Et ₂ N-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 387 (FAB)
243		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 373 (FAB)
244		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 401 (FAB)
245		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 382 (FAB)
246		2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 396 (FAB)
247	CH ₃ CONH-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 373 (FAB)
248	CH ₃ SO ₂ NH-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 409 (FAB)
249	MeO-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 346 (FAB)
250	EtO	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
251	MeS	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 362 (FAB)
252	EtS-	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 376 (FAB)
253	MeSO ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
254	Me	3-CF ₃	-	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
255	Et	3-CF ₃	-	H	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
256	Me	2-NO ₂	-	H	H	M ⁺ +H: 357 (FAB)
257	Me	2-NHOH	-	H	H	M ⁺ +H: 343 (FAB)



258	Me	2-NHCOMe	-	H	H	M ⁺ +H: 369 (FAB)
259	Me	2-NHCOPh	-	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
260	Me	2-NHSO ₂ Me	-	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
261	Me	2-NHSO ₂ Ph	-	H	H	M ⁺ +H: 467 (FAB)
262	Me	2-CO ₂ Me	-	H	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
263	Me ₂ CH-	2-CO ₂ Me	-	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
264		2-Br	-	H	H	M ⁺ +H: 463 (FAB)
265		2-Br	-	H	H	M ⁺ +H: 475 (FAB)
266	Me	2-CN	-	H	H	M ⁺ +H: 337 (FAB)
267	Et	2-CN	-	H	H	M ⁺ +H: 351 (FAB)
268	Me ₂ N-	2-CN	-	H	H	M ⁺ +H: 366 (FAB)
269		2-CN	-	H	H	M ⁺ +H: 410 (FAB)
270	Et	3-CN	-	H	H	M ⁺ +H: 351 (FAB)
271	Et	3-NHCOMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 397 (FAB)
272	Et	3-COOMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
273	Et	3-CONH ₂	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
274	Et	3-CH ₂ -OH	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
275	Et	3-CH ₂ OMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 384 (FAB)
276	Et	3-CH ₂ NMe ₂	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 397 (FAB)
277	Et	3-CH ₂ -CN	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 379 (FAB)
278	Et	3-CONH ₂	2-Cl	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
279	Et	2-(3-Py-O-)	-	H	H	M ⁺ +H: 419 (FAB)
280	Et	2-(2-Py-O-)	-	H	H	M ⁺ +H: 419 (FAB)
281	Et	2-F	-	2-OMe	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
282	Et	2-F	-	2-OH	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
283	Et	2-F	-	3-OMe	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
284	Et	2-F	-	3-OH	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
285	CF ₃ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 384 (FAB)
286	CF ₃ -	2-F	-	2-OMe	H	M ⁺ +H: 414 (FAB)
287	CF ₃ -	2-F	-	3-Me	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
288	CF ₃ CH ₂ -	2-F	-	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)

A találmány szerinti hatóanyagok glicintranszporter aktivitást gátló hatásúak és aktiválják az NMDA receptor működését. Így alkalmasak demencia, skizofrénia, észlelési zavarok, Alzheimer kórral kapcsolatos észlelési zavarok, Parkinson betegség, Huntington betegség, továbbá neurális betegségek és cerebrovaszkuláris betegségekkel együtt járó görcsök kezelésére. Különösen alkalmasak tanulási zavarok, így például demencia kezelésére.

Szabadalmi igénypontok

1. Glicintranszporter aktivitást gátló hatású gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű triazol-származékokat vagy gyógyászatilag elfogadható sóit tartalmaznak - a képletben

az A gyűrű jelentése

- (1) aromás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben szubsztituált,
- (2) alifás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben szubsztituált vagy benzol- vagy heterogyűrűvel kondenzált,
- (3) öt-tagú heterogyűrű, amely adott esetben szubsztituált, egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként és egy benzol gyűrűvel kondenzálva lehet, vagy
- (4) hat-tagú heterogyűrű, amely adott esetben szubsztituált, egy nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet,

B gyűrű és D gyűrű jelentése aromás szénhidrogén-gyűrű, amelyek azonosan vagy különbözően szubsztituálva lehetnek, továbbá alifás szénhidrogén-gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva lehet vagy valamely heterogyűrű, amely adott esetben szubsztituálva lehet,

R jelentése H, halogén-rövid szénláncú alkil-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heterogyűrű,

- adott esetben szubsztituált cikloalkilcsoport, vagy
 $[Alk1]_m-X-[Alk2]_n-Y-R^1$ általános képletű csoport,
 R^1 jelentése H, OH, ciano-, adott esetben szubsztituált aril-,
 adott esetben szubsztituált heterogyűrű, adott esetben
 szubsztituált cikloalkilcsoport vagy rövid szénláncú
 alkoxics csoport,
 X jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, $-S(O)_q-$ vagy
 $-N(R^2)-$;
 Y jelentése vegyértékkötés, $-C(O)-$, $-C(O)-N(R^3)-$, $-Z_1-Alk_3-$
 vagy $-N(R^3)-Alk_3-C(O)-$,
 ahol, ha Y jelentése vegyértékkötés, R^1 jelentése az OH és
 rövid szénláncú alkilcsoportokon kívüli csoport,
 $Alk1$ és $Alk2$ jelentése azonosan vagy különbözően rövid szén-
 láncú alkilén-, rövid szénláncú alkenilén- vagy rövid szén-
 láncú alkinilénecs csoport,
 m és n jelentése azonos vagy különböző és értéke 0 vagy 1,
 ahol $m + n = 1$, ha X jelentése vegyértékkötés,
 Z_1 jelentése $-S(O)_q-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)-$ vagy $-C(O)-N(R^3)-$,
 Alk_3 jelentése rövid szénláncú alkilén-,
 R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy különbözően H vagy rövid
 szénláncú alkilcsoport és
 q értéke 0, 1 vagy 2.

2. Az 1. igénypont szerinti tanulási zavarok javítására
 szolgáló gyógyászati készítmények.

3. Új (Ia) általános képletnek megfelelő triazol-
 -származékok, valamint sói - a képletben

A' gyűrű jelentése

(1) (a) általános képletű csoport,

- (2) naftalincsoport, amely adott esetben két vagy többszörösen Rf csoporttal szubsztituálva lehet,
- (3) alifás szénhidrogén-gyűrű, amely egy vagy kétszeresen Rf csoporttal szubsztituálva lehet és benzol- vagy heterogyűrűvel kondenzálva lehet,
- (4) öt-tagú heterogyűrű, amely egy vagy kétszeresen Rf csoporttal szubsztituálva lehet, egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként, és benzolgyűrűvel kondenzálva lehet, vagy
- (5) hat-tagú heterogyűrű, amely egy vagy kétszeresen Rf csoporttal szubsztituálva lehet, egy nitrogénatomot tartalmaz gyűrű heteroatomként, egy oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz további heteroatomként és egy benzolgyűrűvel kondenzálva lehet,

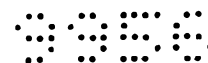
B' gyűrű jelentése benzolgyűrű vagy nitrogént tartalmazó egy gyűrűs heterociklusos csoport,

D' gyűrű jelentése benzolgyűrű vagy heterociklusos gyűrű, ahol A', B' és D' nem jelent benzolgyűrűt egyidejűleg,

Ra jelentése halogén-rövid szénláncú alkil-, heterociklusos gyűrű, amely szubsztituálva lehet, cikloalkilcsoport, amely szubsztituálva lehet vagy $-\text{[Alk1]}_m\text{-X-[Alk2]}_n\text{-Y-R}^1$,

R¹ jelentése H, OH, ciano-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heterogyűrű, adott esetben szubsztituált cikloalkilcsoport, vagy rövid szénláncú alkoxics csoport;

X jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, $-\text{S(O)}_q-$, vagy $-\text{N(R}^2\text{)}-$,



Y jelentése vegyértékkötés, $-C(O)-$, $-C(O)-N(R^3)-$, $-Z_1-Alk3-$ vagy $N(R^3)-Alk3-C(O)-$ csoport

ahol R^1 jelentése, ha Y vegyértékkötés, OH és rövid szénláncú alkoxicsoporthon kívüli csoport,

Alk1 és Alk2 lehet azonos vagy különböző és jelentése rövid szénláncú alkilén-, rövid szénláncú alkenilén- vagy rövid szénláncú alkinilénecsoporthoz;

m és n azonos vagy különböző és értéke 1 vagy 2, ahol

$m + n = 1$, ha X jelentése vegyértékkötés,

Z_1 jelentése $-S(O)_q-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)-$, vagy $-C(O)-N(R^3)-$,

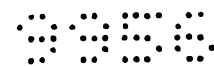
Alk3 jelentése rövid szénláncú alkilén-,

R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy különbözően H vagy rövid szénláncú alkil-,

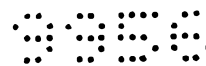
Rb jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkil-, amely valamely alábbiakban megadott csoporttal szubsztituálva lehet, rövid szénláncú alkinil-, halogén-rövid szénláncú alkil-, heterogyűrű (amely a gyűrűben lévő szénatomon keresztül kapcsolódik), heterogyűrű-O-, ciano-, nitro-, halogén-rövid szénláncú alkil-O-, rövid szénláncú alkoxi-, -O-rövid szénláncú alkilén-, $-N(R^3)-$ rövid szénláncú alkilén-, $C(O)O-R^6$, Z_2-R^6 vagy Z_3-R^7 , és a rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituensei a következők: OH, ciano-, rövid szénláncú alkoxi- vagy aminocsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

Z_2 jelentése $-S(O)_q-$, $-N(R^3)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-N(R^3)-$, $-N(R^3)-C(O)-$, $-C(O)-S(O)_q-$, $-N(R^3)-S(O)_q-$ vagy $-C(O)O-$,

Z_3 jelentése $-N(R^3)-$ vagy $-N(R^3)-C(O)-$,



- R^6 jelentése H, rövid szénláncú alkil- vagy aril-,
 R^7 jelentése OH vagy rövid szénláncú alkoxi-,
 p értéke 0 vagy 1,
 q értéke 0, 1 vagy 2,
 R_c jelentése rövid szénláncú alkil- vagy halogénatom,
 R_d és R_e jelentése azonosan vagy különbözően H, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkil-, OH, halogénalkil-, fenil-, halogén-rövid szénláncú alkil-O-, amino-, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy $-N(R^8)-C(O)-R^9$,
 R^8 és R^9 jelentése azonosan vagy különbözően H vagy rövid szénláncú alkil-,
 R_f jelentése valamely R_b -nél megadott csoport, oxo- vagy aril-, ahol R_d jelentése valamely hidrogénatomon kívüli csoport, ha B' gyűrű jelentése benzolgyűrű, ha A' jelentése rövid szénláncú alkoxicssoporttal szubsztituált benzolgyűrű.
4. (1b) általános képletnek megfelelő triazol-származékok, valamint sói - a képletben
- R_a , R_c és p jelentése azonos a 3. igénypontban az (Ia) képletnél megadottakkal,
- $R_{b'}$ jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, amely valamely alábbiakban megadott csoporttal szubsztituálva lehet, halogén-rövid szénláncú alkil-, heterogyűrű (amely a gyűrűben lévő szénatomon keresztül kapcsolódik), heterogyűrű-O-, ciano-, nitro-, halogén-rövid szénláncú alkil-O-, rövid szénláncú alkoxi, -O-rövid szénláncú alkilén- $N(R^3)$ -rövid szénláncú alkilén- $C(O)O-R^6$,



$-N(R^3)-R^7$, Z_2-R^6 vagy Z_3-R^7 általános képletű csoport és a rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituensei: OH, ciano-, rövid szénláncú alkoxi- vagy aminocsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

Z_2' jelentése $-S(O)_q-$, $-C(O)-$, $-C(O)-N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-C(O)-S(O)_q-$, $-N(R^3)-S(O)_q-$ vagy $-C(O)O-$ csoport,

R^3 , Z_3 , R^6 , R^7 és q jelentése azonos a 3. igénypontban az (Ia) általános képletnél megadottakkal,

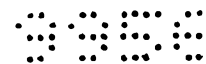
Rd' jelentése H, rövid szénláncú alkoxi-, OH vagy rövid szénláncú alkil-,

Re' jelentése H, halogénatom, rövid szénláncú alkoxi-, halogén-rövid szénláncú alkil-, halogén rövid szénláncú alkil-O- vagy $-N(R^8)C(O)-R^9$,

R^8 és R^9 jelentése a 3. igénypontban az (Ia) általános képletnél megadottakkal azonos,

ahol

- (1) ha Ra jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, $p = 0$, és Rb' jelentése rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxics csoport vagy halogénatom, Rd' és Re' csoportok közül legalább egy jelentése valamely hidrogénatomon kívüli csoport, és Rd' jelentése rövid szénláncú alkilcsoporton kívüli csoport, ha Re' jelentése H,
- (2) ha Ra jelentése α -sztiril-, Rd^1 és Re' jelentése H és $p = 0$, Rb' jelentése rövid szénláncú alkil- és rövid szénláncú alkoxics csoporton kívüli csoport, és
- (3) ha Ra jelentése 2-furil-, Rd' és Re' jelentése H és $p = 0$, Rb' jelentése rövid szénláncú alkilcsoporton kívüli csoport.



5. A 3. igénypont szerinti (Ia) általános képletnek megfelelő triazol-származékok és sói, amelyek képletében a B' gyűrű jelentése nitrogéntartalmú egy-gyűrűs heterociklusos csoport, a D' gyűrű jelentése benzolgyűrű, és Rf jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, aril-, ciano-, karbamoil- vagy oxocsoport.

6. A következő vegyületek és ezek sói:

(5-[4-(2,6-difluorfenil)-5-izopropil-1,2,4-4H-triazol-3-il]-2-fenilpiridin; 4-[3-izopropil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2,1,3-benzoxadiazol; 3-[3-(3-metoxipropil)-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-metil-benzonitril; 3-[3-etil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-metil-benzonitril; 2-{3-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il}benzonitril és 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-5-(6-fenilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il-amin.

7. Gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként a 3. vagy 4. igénypontok szerinti valamely triazol-származékot tartalmaznak.

A meghatalmazott:
DANUBIA

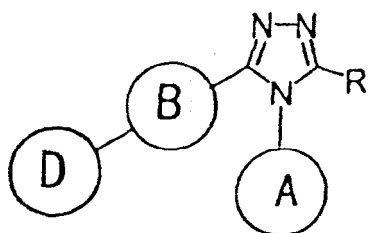
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Olchváry Géza
szabadalmi ügyvivő

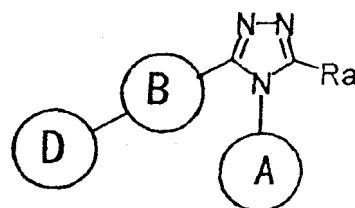
2 oldal rajz 22 ad

2003. 09. 03.

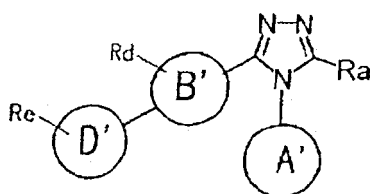
TK



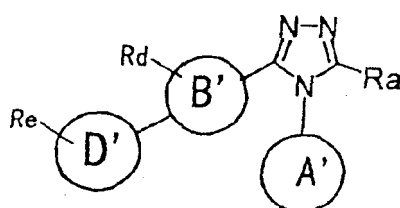
(I)



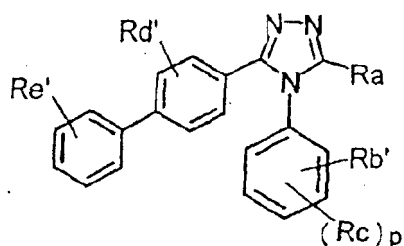
(I/1)



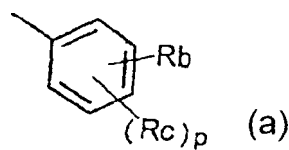
(I/2)



(Ia)

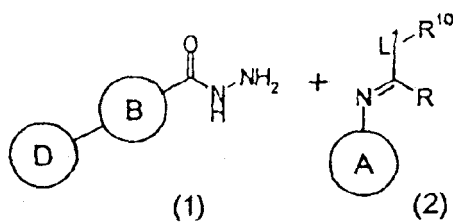


(Ib)

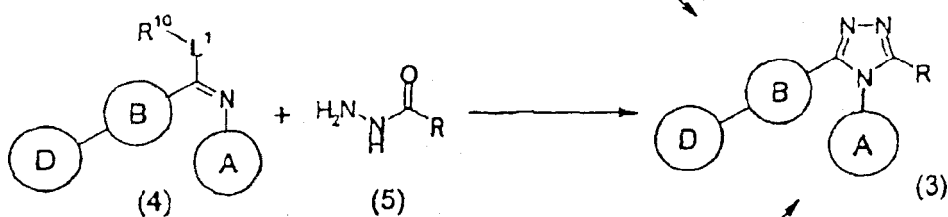


1. reakcióvázlat

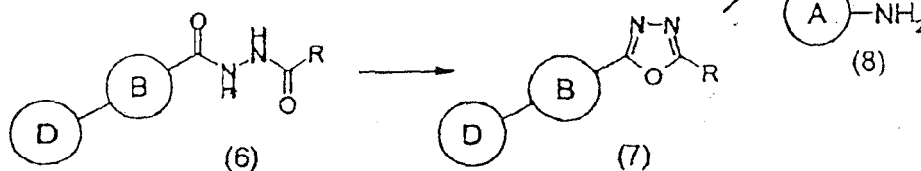
1. eljárás



2. eljárás



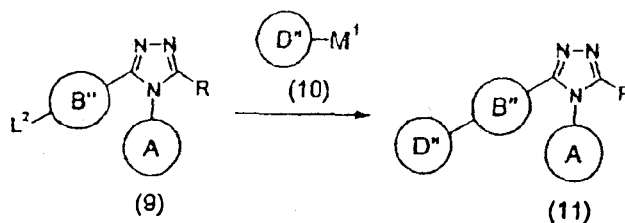
3. eljárás



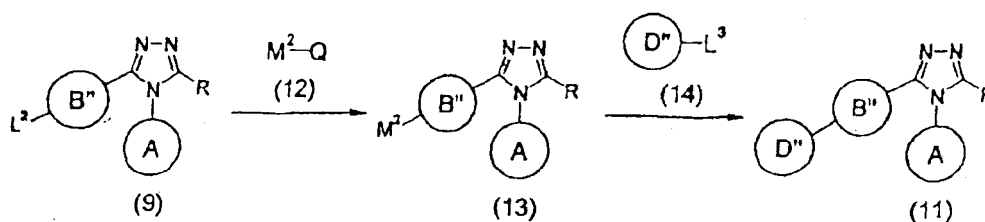
2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

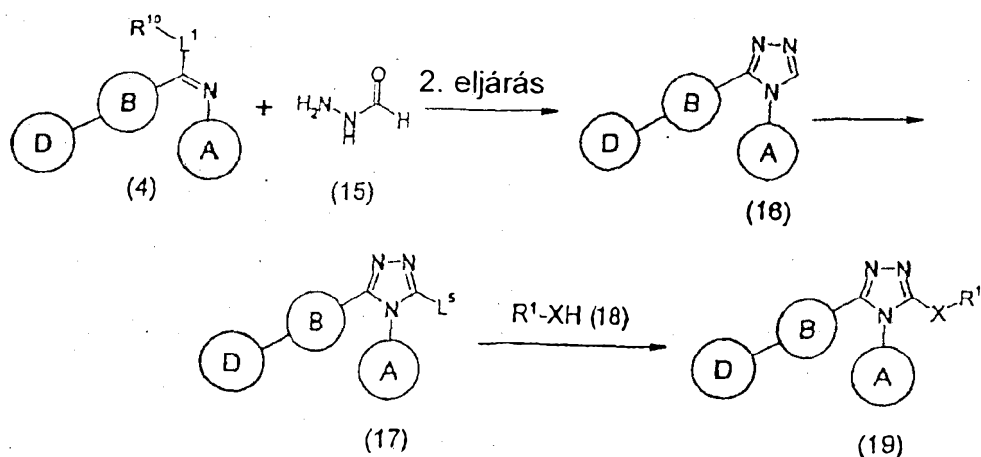
4. eljárás



5. eljárás



3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

