

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**207 050 B**

(21) A bejelentés száma: 2588/87  
(22) A bejelentés napja: 1987. 06. 05.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
02294/86 1986. 06. 06. CH  
04034/86 1986. 10. 09. CH

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 233/64**  
A 61 K 31/415

(40) A közzététel napja: 1988. 07. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

(72) Feltaláló:

dr. Allgeier, Hans, Lörrach-Haagen (DE)

(73) Szabadalmas:

Ciba-Geigy Ag., Bazel (CH)

**(54) Eljárás aralkil-imidazol-származékok és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

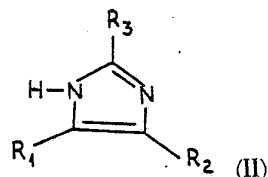
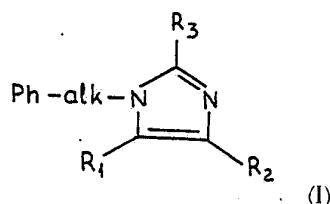
Az (I) általános képletű 1-fenil-(rövid szénláncú)-alkil-imidazol-4- és/vagy -5-karboxamidok, ahol Ph jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, alk 1-7 szénatomos alkilidencsoport,

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül az egyik adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-7 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoportot és a másik hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-7 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoportot képvisel, míg

R<sub>3</sub> hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

antikonvulzív tulajdonságokkal rendelkeznek és így antikonvulzívumként hasznosíthatók.

Az említett (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületben, ahol R<sub>1</sub>' valamilyen R<sub>1</sub> vagy X csoportot és R<sub>2</sub>' egy X csoportot, vagy pedig R<sub>1</sub>' egy X csoportot és R<sub>2</sub>' valamilyen R<sub>2</sub> csoportot képvisel, mimellett X jelentése szabad, észterezett vagy só- vagy anhidrid alakú karboxi- vagy cianocsoport, az X helyettesítő(ke)t szolvólízissel átalakítják adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-7 szénatomos alkanoilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoporttá.



A találmány új, (I) általános képletű 1-fenil-(rövid szénláncú)-alkil-imidazol-4- és/vagy -5-karboxamidok előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletben

Ph jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

alk 1-7 szénatomos alkilidéncsoport,

$R_1$  és  $R_2$  közül az egyik adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-7 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoportot és a másik hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-7 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoportot képvisel, míg

$R_3$  hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a megszorítással, hogy az olyan (I) általános képletű vegyületekben, melyekben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése azonosan karbamoilcsoport vagy N-metil-karbamoilcsoport, a Ph csoport legalább egy helyettesítőjének o-helyzetben kell kapcsolódnia, ha  $R_3$  jelentése hidrogénatom.

Az eljárásra az jellemző, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyben  $X_4$  jelentése reakcióképes észterezett hidroxilcsoport, így halogénatom, vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületben, ahol  $R_1$  valamilyen  $R_1$  vagy X csoportot és  $R_2$  egy X csoportot, vagy  $R_1$  egy X csoportot és  $R_2$  valamilyen  $R_2$  csoportot képvisel, mimellett X jelentése szabad, észterezett vagy sav- vagy anhidrid alakú karboxi- vagy cianocsoport, az X helyettesítő(ke)t szolvólízissel átalakítjuk adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-7 szénatomos alkanoilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoporttá, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_3$  hidrogénatom és  $R_2$  N,N-di-(1-6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot képvisel, valamely (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű izonitrillel, ahol  $X_3$  diszubsztituált amino-, így N,N-di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, kondenzálunk, majd

az adott esetben kapott, az (I) általános képletű vegyületekből álló izomerelegyet komponenseire szétválasztjuk és a kívánt izomert izoláljuk.

A Ph fenilcsoport például legfeljebb 3, de különösen 1 vagy 2 fentiekben megnevezett helyettesítőt hordoz. Előnyös az 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal történő helyettesítés, illetve az 1 vagy 2 halogénhelyettesítő, továbbá az 1-6 szénatomos alkilcsoporttal és 1 halogénatommal történő helyettesítés, mimellett az említett szubsztituensek közül legalább az egyik a fenilcsoport o-helyzetéhez kapcsolódik, példaképpen az o-halogén-fenil-csoportokat, a 2,6-, a 2,5-, a 2,3- és a 2,4-dihalogén-fenil-csoportokat, valamint az o-(1-6 szénatomos)-alkil-fenil-csoportokat nevezzük meg, különösen kiemelkedő jelentőségű a 2,6-difluor-fenil-csoport.

$R_2$  és adott esetben  $R_1$  mint adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-7 szénatomos alka-

noilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoport, például magát a karbamoilcsoportot, vagy pedig valamilyen N-(1-6 szénatomos)-alkil- vagy N,N-di-(1-6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot jelent, vagy másodsorban egy N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoportot képvisel.

Az eddigiekben és a következőkben is a „rövid szénláncú” jelzővel jelzett szerves csoportok és vegyületek alatt olyanokat kell érteni, melyek legfeljebb 6 és előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak.

Az 1-6 szénatomos alkilcsoport kifejezés így módon például 1-4 szénatomos alkilcsoportot, így metilcsoportot, etilcsoportot, propilcsoportot, izopropilcsoportot, butilcsoportot, szek-butilcsoportot, izobutilcsoportot vagy terc-butil-csoportot jelent, de a kifejezés még az 5-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra, így a különféle pentil- vagy hexilcsoportokra is vonatkozhat.

A halogénatom például legfeljebb 35-ös atomszámú lehet, ilyen a fluor- és a klóratom, másodsorban a brómatom.

Az 1-7 szénatomos alkilidéncsoport például valamilyen 1-4 szénatomos alkilidéncsoport, különösen 1,1-(1-4 szénatomos)-alkilidéncsoport lehet. Ilyen csoport például a metilidéncsoport, továbbá az etilidéncsoport, az 1,1-propilidéncsoport vagy az 1,1-butilidéncsoport, de az alkilidéncsoport még valamilyen 2,2-(3-4 szénatomos)-alkilidéncsoport, így 2,2-propilidéncsoport (izopropilidéncsoport) vagy 2,2-butilidéncsoport is lehet.

Az N-(1-6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport előnyösen egy N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így különösen metil- vagy etil-karbamoil-csoport is lehet.

Az N,N-di-(1-6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport például egy N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport lehet, ezekre példaképpen a dimetil-karbamoil-csoportot, továbbá a dietil-karbamoil- vagy a di-n-propil-karbamoil-csoportot említjük meg.

Az N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport különösen egy N-(2-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoportot, mint pl. acetyl-karbamoil-, propionil-karbamoil- vagy butiril-karbamoil-csoportot jelent, de a kifejezés valamilyen N-(5-7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoportra, mint pl. a pivaloil-karbamoil-csoportra is vonatkozhat.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal, így különösen szignifikáns anti-ikonvulzív hatással rendelkeznek. Ezt például egéren, kb. 10 mg/kg vagy ezt meghaladó dózis orális alkalmazása esetén bekövetkező, igen jelentős metrazol-antagonizmus, valamint egéren és patkányon kb. 3,5 mg/kg vagy ezt meghaladó dózis orális alkalmazásával az elektrokokk által okozott konvulziók ellen elérhető és igen kifejezett védőhatás útján lehet kimutatni. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek elsősorban a különféle eredetű konvulziós állapotok, példának okáért az epilepszia kezelésére alkalmasak. A szóban forgó vegyületek ennél fogva antikonvulzív, mint pl. epilepsziellenes gyógyszerkészítmények hatóanyagaként hasznosíthatók.

A találmány elsősorban az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph 1-6 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy halogénatommal mono-, di- vagy triszubsztituált fenilcsoportot jelent, alk egy 1-7 szénatomos alkilidéncsoport, az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> helyettesítők közül az egyik karbamoilcsoport, N-(1-6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1-6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport, míg a másik hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, karbamoilcsoport, N-(1-6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1-6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a megszorítással, hogy az olyan (I) általános képletű vegyületekben, melyekben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése azonosan karbamoilcsoport vagy N-metil-karbamoil-csoport, a Ph fenilcsoportoz legalább egy helyettesítő az o-helyzethez kapcsolódik, ha R<sub>3</sub> hidrogénatom. Különösen előnyösek azok a vegyületek, melyekben a Ph csoport említett helyettesítői közül legalább az egyik gyűrű o-helyzetéhez kapcsolódik és/vagy alk metilén-csoportot képvisel, egyúttal R<sub>1</sub> hidrogénatom vagy karbamoilcsoport és R<sub>2</sub> karbamoilcsoport.

A találmány mindenekelőtt az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph 1-4 szénatomos alkilcsoporttal monoszubsztituált, vagy halogénatomokkal, illetve halogénatommal és 1-4 szénatomos alkilcsoporttal diszubsztituált fenilcsoport, mimellett az 1-4 szénatomos alkilcsoport például metilcsoport lehet, a halogénatom atomszáma legfeljebb 35 és ennek megfelelően pl. fluoratom, vagy másodsorban klóratom, alk jelentése valamilyen 1,1- vagy 2,2-(1-4 szénatomos)-alkilidéncsoport, így metilén- vagy etilidéncsoport, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül az egyik karbamoilcsoportot, N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot vagy N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot, így metil-karbamoil- vagy dimetil-karbamoil-csoportot, továbbá N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoportot, így acetyl-karbamoil- vagy pivaloil-karbamoil-csoportot jelent, míg a másik hidrogénatom, karbamoilcsoport, N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil- vagy N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így metil-karbamoil- vagy dimetil-karbamoil-csoport, illetőleg N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport, így acetyl-karbamoil- vagy pivaloil-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatomot vagy másodsorban valamilyen 1-4 szénatomos alkilcsoportot, így metilcsoportot képvisel, azzal a megszorítással, hogy az olyan (I) általános képletű vegyületekben, melyekben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése azonosan karbamoilcsoport vagy N-metil-karbamoilcsoport, a Ph fenilcsoportoz legalább egy helyettesítő az o-helyzethez kapcsolódik, ha R<sub>3</sub> hidrogénatom. Különösen előnyösek azok a vegyületek, melyekben a Ph csoport említett helyettesítői közül legalább az egyik a gyűrű o-helyzetéhez kapcsolódik és/vagy alk metilén-csoportot képvisel, egyúttal R<sub>1</sub> hidrogénatom vagy karbamoilcsoport és R<sub>2</sub> karbamoilcsoport.

A találmány igen előnyösen az olyan (I) általános

képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph jelentése o-(1-4 szénatomos)-alkil-fenil-, o-halogén-fenil- vagy 2,6-, továbbá 2,5-dihalogén-fenil-csoport, mimellett az 1-4 szénatomos alkilcsoport például metilcsoport, a halogénatom atomszáma legfeljebb 35 és ez egymástól függetlenül pl. fluor-, vagy másodsorban klór- vagy brómatomot jelent, alk 1,1-(1-4 szénatomos)-alkilidéncsoportot, így metilén-csoportot képvisel, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül az egyik karbamoilcsoport, N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-, így metil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-, így dimetil-karbamoil-csoport, vagy valamilyen N-(2-7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-, így acetyl-karbamoil-csoport, míg a másik hidrogénatom, karbamoil-csoport, valamilyen N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így metil-karbamoil- vagy etil-karbamoil-csoport, továbbá N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-, így dimetil-karbamoil-csoport, valamint N-(2-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-, így acetyl-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatomot képvisel, különösen azokra, ahol alk metilén-csoport, R<sub>1</sub> hidrogénatom vagy karbamoilcsoport és R<sub>2</sub> karbamoilcsoport, egészen különösen pedig azokra, ahol alk metilén-csoport, R<sub>1</sub> hidrogénatom és R<sub>2</sub> karbamoilcsoport.

A találmány egészen különös módon egyfelől az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph jelentése egy o-(1-4 szénatomos)-alkil-fenil-csoport, így o-metil-fenil-csoport, továbbá valamilyen o-halogén-fenil-csoport, így o-klór- vagy o-fluor-fenil-csoport, valamint egy 2,6-dihalogén-fenil-csoport, így 2,6-difluor-fenil-csoport, alk metilén-csoportot képvisel, R<sub>1</sub> hidrogénatom, R<sub>2</sub> jelentése karbamoilcsoport, N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így N-metil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így N,N-dimetil-karbamoil-csoport, vagy valamilyen N-(2-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport, így N-acetyl-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatom, de főleg azokra, ahol az R<sub>2</sub> helyettesítő karbamoilcsoportot képvisel.

A találmány másfelől egészen különös módon az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph jelentése valamilyen 2,6-dihalogén-fenil-csoport, így 2,6-difluor-fenil-csoport, alk metilén-csoportot képvisel, R<sub>1</sub> karbamoilcsoport, N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így N-metil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így N,N-dimetil-karbamoil-csoport, illetve másodsorban valamilyen N-(2-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport, így N-acetyl-karbamoil-csoport, R<sub>2</sub> hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, így metilcsoport, továbbá karbamoilcsoport, illetve R<sub>1</sub>-gyel azonos N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így metil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, így N,N-dimetil-karbamoil-csoport, vagy másodsorban egy N-(2-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport, így N-acetyl-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatom, főleg azokra, melyekben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> egyaránt karbamoilcsoportot jelent.

A találmány legelsősorban az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph

jelentése valamilyen o-(1-4 szénatomos)-alkil-fenil-csoport, így o-metil-fenil-csoport, valamilyen o-halogén-fenil-csoport, így o-fluor- vagy o-klór-fenil-csoport, vagy valamilyen 2,6-dihalogén-fenil-csoport, így 2,6-difluor-fenil-csoport, továbbá 2,4-dihalogén-fenil-csoport, így 2,4-difluor-fenil-csoport, 2,5-dihalogén-fenil-csoport, így 2,5-difluor-fenil- vagy 2-fluor-5-klór-fenil-csoport, alk metilencsoportot képvisel, R<sub>1</sub> hidrogénatom, R<sub>2</sub> karbamoilcsoportot jelent és R<sub>3</sub> hidrogénatom.

A találmány leginkább a kiviteli példákban ismertett (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárások önmagukban véve ismertek.

Fenil-alkil-imidazol származékokat és előállításokat ismertettek a DE 3 026 410 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban.

A találmány szerinti reakciókat, csakúgy mint az új kiindulási anyagok, illetve köztitermékek előállítását a már ismert kiindulási anyagokkal és köztitermékekkel analóg reakciókörülmények és keletkezési feltételek között valósítjuk meg. Ennek során a mindenkori szokásos segédanyagokat, így katalizátorokat, kondenzálószerkeket, szolvilizálószerkeket és/vagy oldószerkeket, illetőleg hígítószerkeket használjuk és a reakciókörülmények (mint pl. a hőmérséklet és a nyomás, továbbá az adott esetben alkalmazott védőgáz) is a szokásosak még akkor is, ha mindezek a későbbiekben nincsenek kifejezetten megemlítve.

A Ph-alk- általános képletű csoportot az *a) eljárás* szerint például úgy viszünk be a (II) általános képletű vegyületbe, vagy az utóbbit a fenilrészben megfelelően helyettesített fenil-(rövid szénláncú)-alkanolnak valamilyen reakcióképes észterével reagáltatjuk.

A fenilrészben helyettesített fenil-(rövid szénláncú)-alkanolok reakcióképes észterei például a Ph-alk-X<sub>4</sub> (VI) általános képletnek felelnek meg, mimellett az X<sub>4</sub> reakcióképesen észterezett hidroxilcsoportként előnyösen egy ásványi savval vagy egy szerves szulfonsavval, így egy hidrogén-halogeniddel, vagy pedig egy alifás vagy aromás szulfonsavval észterezett hidroxilcsoport jön tekintetbe, mint például klór-, bróm- vagy jódatom, illetve metánszulfonil-oxi-, etánszulfonil-oxi-, benzolszulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport.

A fenti reakciót például bázisos reakciókörülmények között valósítjuk meg, így valamilyen bázisos kondenzálószer jelenlétében dolgozunk. Amennyiben a (II) általános képletű reakciókomponenst valamilyen sója formájában alkalmazzuk, úgy szükséges esetben melegítés közben és előnyösen valamilyen oldó- vagy hígítószer jelenlétében folytatjuk le a reakciót. Bázisos kondenzálószerként például a (II) általános képletű reakciópartnerrel sóképzésre alkalmas bázisos kondenzálószer használunk, ilyenek az alkálifém-alkoholátok, mint pl. a nátrium-metanolát, a kálium-terc-butanolát és a nátrium-etanolát, továbbá az alkálifém- és az alkáliföldfém-amidok, mint pl. a nátrium-amid vagy a lítium-diizopropil-amid. Említet-

tük már, hogy ezen (II) általános képletű reakciókomponensek sóvá történő átalakítását előnyösen előbb végzzük el, például oly módon, hogy azokat valamelyik fent említett bázissal reagáltatjuk. Az alkoholátok jelenlétében végzett reakció megvalósításánál oldószerként előnyösen a megfelelő alkoholt használjuk, míg a fémamidok jelenlétében végzett reakcióhoz például aprotikus szerves oldószereket, így N-(rövid szénláncú)-alkil-alkánsav-amidokat, foszforsav-(rövid szénláncú)-alkilamidokat vagy di-(rövid szénláncú)-alkil-szulfoxidokat, mint pl. dimetil-formamidot, hexametil-foszforsav-triamidot vagy dimetil-szulfoxidot használunk. A reakciót előnyösen melegítés közben, így például kb. 20-150 °C hőmérséklet-tartományban, előnyösen kb. 25 °C és kb. 100 °C közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

Amennyiben olyan (II) általános képletű vegyületekből indulunk ki, ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése különbözik egymástól, úgy a két lehetséges izomer elegyét kaphatjuk meg, és ezeket szét kell választani, hogy az egyes izomereket izoláltan megkaphassuk.

Az eljárás ennél fogva különösen olyan célvegyületek előállítására alkalmas, melyekben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése azonos, mégpedig adott esetben mono- vagy di-(rövid szénláncú)-alkilezett karbamoilcsoport.

A (II) általános képletű kiindulási anyagokat például úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (VII) általános képletű vegyületben, ahol az R<sub>1</sub>' és R<sub>2</sub>' helyettesítők közül az egyik egy halogén-karbonil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, míg a másik hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, illetve egy halogén-karbonil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, az R<sub>1</sub>' és/vagy R<sub>2</sub>' halogén-karbonil-, illetve rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoportot(ka)t ammóniával vagy valamilyen mono- vagy di-(1-6 szénatomos)-alkil-aminnal reagáltatjuk és ilyen módon az(oka)t adott esetben 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-7 szénatomos alkanoil-helyettesített R<sub>1</sub> és/vagy R<sub>2</sub> karbamoilcsoporttá (csoportokká) alakítjuk át.

A (VII) általános képletű vegyületeket többféle módon lehet előállítani. Így imidazol-4,5-dikarbonsavat tionil-kloriddal (kén-diklorid-oxiddal) reagáltatunk, szükséges esetben katalitikus mennyiségű dimetil-formamid vagy piridin jelenlétében, amikor is 4,5-dikarbonsav-kloridot kapunk. Az imidazol-4,5-dikarbonsavból katalitikus mennyiségű ásványi sav, mint pl. hidrogén-klorid vagy kénsav jelenlétében egy rövid szénláncú alkanollal végzett reakcióval a megfelelő 4,5-dikarbonsav-(rövid szénláncú)-alkil-észterekhez jutunk.

Az X helyettesítő, amely a *b) eljárás* szerint adott esetben egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal alkilezett, illetőleg egy rövid szénláncú alkanoilcsoporttal alkanoilezett karbamoilcsoporttá átalakítható csoportot jelent, például szabad, észterezett, vagy valamilyen sója, illetőleg anhidridje alakjában levő karboxilcsoport, továbbá cianocsoport lehet.

Észterezett karboxilcsoport alatt például egy rövid szénláncú alkanollal vagy egy rövid szénláncú alkilmerkaptánnal észterezett karboxilcsoportot, vagyis valamilyen rövid szénláncú alkoxi-karbonil- vagy alkil-

tio-karbonil-csoportot kell érteni, de a karboxilcsoport tetszőleges más alkohollal vagy merkaptánnal, mint pl. adott esetben helyettesített fenollal is észterezve lehet.

A só formájában levő karboxilcsoport lehet például valamilyen ammóniumsó alakban előforduló karboxilcsoport, melyet ammóniával vagy valamilyen mono- vagy di-(rövid szénláncú)-alkil-aminnal képeztünk, de megfelel még a fémsó, így pl. az alkálifémsó vagy az alkáliföldfémsó alakjában levő karboxilcsoport is.

Az anhidrid-formában levő karboxilcsoport például egy halogenidje formájában előforduló karboxilcsoport, mint pl. klór-karbonil-csoport lehet, de a karboxilcsoportból valamilyen reakcióképes karbonsavval képezett anhidridek is szóba jönnek. Ez utóbbiakra példaképpen az alkoxi-karbonil-oxi-karbonil-csoportokat vagy a trifluor-acetoxi-karbonil-csoportot nevezzük meg.

A fentiekben megnevezett X csoportokat a szokásos módszerekkel alakítjuk át karbamoilcsoporttá, illetve adott esetben a megadott módon helyettesített karbamoilcsoporttá. A módszer például szolvólízis, vagyis hidrolízis, továbbá ammonolízis vagy aminolízis [azaz ammóniával, illetve valamilyen mono- vagy di-(rövid szénláncú)-alkil-aminnal végzett reakció] lehet.

Hidrolízis útján például az X cianocsoport karbamoilcsoporttá alakítható. A cianocsoport hidrolizálását például valamilyen bázisos hidrolizálószer – így egy alkálifém-hidroxid, mint pl. nátrium- vagy kálium-hidroxid – jelenlétében valósítjuk meg. A művelet peroxidgegyületek, mint pl. hidrogén-peroxid hozzáadásával könnyebben lefolytatható lesz és azt például egy rövid szénláncú alkanolban, mint pl. etanolban folytatjuk le, ami ebben az esetben a hígítószer funkcióját tölti be.

Ammonolízissel vagy aminolízissel például a szabad, az észterezett, a sója, illetve anhidridje formájában levő karboxilcsoportot (X helyettesítő) helyettesítetlen vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal egyszerűen vagy kétszeresen helyettesített karbamoilcsoporttá lehet átalakítani. Ennek során szükséges esetben valamilyen kondenzálószer jelenlétében dolgozunk, előnyösen egy inert oldószerben. Az említett kondenzálószer például valamilyen bázisos kondenzálószer, mindenképp ammónia, illetve az aminolízisnél alkalmazott amin feleslege lehet, ha X helyén valamilyen anhidridje formájában levő karboxilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületből indulunk ki; kondenzálószerként még egy alkálifém-hidroxidot vagy -karbonátot, vagy valamilyen tercier szerves nitrogénbázist, így egy tri-(rövid szénláncú)-alkil-amint, mint pl. trietil-amint, vagy egy tercier heteroaromás nitrogénbázist, így pl. piridint is használhatunk. Inert oldószerként például igen alkalmas a toluol, továbbá észterezett karboxilcsoportok szolvólíziséhez az etanol. A szabad karboxilcsoportokat az átmenetileg képződött ammóniumsók dehidratálásával adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal alkilezett karbamoilcsoporttá lehet átalakítani. Ez a dehidratálás történhet például hevítéssel, de ez vízelvonó szerek hatására is bekövetkezhet. Ilyenek például bizonyos savanhidridek, mint pl. a difoszfor-

pentaoxid és az acetyl-klorid, továbbá a karbodiimidek, mint pl. az N,N'-diciklohexil-karbodiimid.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületeket (amennyiben eddig még nem ismert vegyületekről van szó) a szokásos módszerekkel lehet előállítani. Például úgy járunk el, hogy valamely (XI) általános képletű vegyületet egy Ph-alk-X<sub>4</sub> (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, az utóbbiban X<sub>4</sub> reakcióképesen észterezett hidroxilcsoportot, mint pl. klór-, bróm- vagy jódatomot, illetőleg metánszulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoportot jelent. A (XI) és a (VI) általános képletű vegyületeket főleg az a) eljárásnál leírtakkal analóg módon reagáltatjuk egymással. Az eljárással kapott (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben R<sub>1</sub>' és/vagy R<sub>2</sub>' észterezett karboxilcsoportot vagy cianocsoportot jelent, ezt követően például vízes-etanolos közegben nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal végzett kezeléssel a megfelelő karbonsavakká [(III) általános képlet; R<sub>1</sub>' és/vagy R<sub>2</sub>' karboxilcsoportot képvisel] lehet hidrolizálni. Ezeket egy további reakciólépésben, például tionil-kloriddal (kén-diklorid-oxiddal) toluol-piridin rendszerben, vagy foszfor-pentakloriddal tetrahidrofuranban, illetve foszforoxikloriddal (foszfor-triklorid-oxiddal) a megfelelő savkloridokká [(III) általános képlet; R<sub>1</sub>' és/vagy R<sub>2</sub>' klór-karbonil-csoportot képvisel] lehet átalakítani, amelyekből elsődlegesen a nitrileket [(III) általános képlet; R<sub>1</sub>' és/vagy R<sub>2</sub>' cianocsoportot jelent] kapjuk.

Egy alternatív módszerrel úgy állítjuk elő a (III) általános képletű kiindulási vegyületeket, hogy egy Ph-C(=O)-R (VIII) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, például kénsav jelenlétében és forrásban levő etanolban vagy tetrahidrofuranban egy H<sub>2</sub>N-C(R<sub>1</sub>')=C(R<sub>2</sub>')-NH<sub>2</sub> (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. Az így kapott H<sub>2</sub>N-C(R<sub>1</sub>')=C(R<sub>2</sub>')-N=C(R)-Ph [(X) általános képletű], illetve H<sub>2</sub>N-C(R<sub>2</sub>')=C(R<sub>1</sub>')-N=C(R)-Ph [(IIIe) általános képletű] reakciótermékekben levő C-N kettős kötést például nátrium-bór-hidriddel, metanol-tetrahidrofuran reakcióközegben egyszeres kötéssé redukáljuk, majd az így kapott reakcióterméket például forrásban levő dietilén-glikol-metil-éterben hangyasavval, vagy pedig valamilyen savas katalizátor jelenlétében egy ortohangyasav-észterrel, mint pl. 80–100 °C-on ortohangyasav-trietil-észterrel kondenzáljuk. Ez a módszer különösen a dinitrilek [(III) általános képlet; R<sub>1</sub>' = R<sub>2</sub>' = cianocsoport] előállítására alkalmas. Ezeket kívánt esetben az előbbiekből már leírt módon dikarbonsavakká [(III) általános képlet; R<sub>1</sub>' = R<sub>2</sub>' = karboxilcsoport] lehet hidrolizálni és ezt követően adott esetben észterezni, illetve anhidriddé lehet átalakítani.

A c) eljáráshoz szükséges (V) általános képletű kiindulási anyagban levő X<sub>3</sub> például egy diszubsztituált aminocsoport, így valamilyen di-(rövid szénláncú)-alkil-amino-csoport, mint pl. dimetil-amino-csoport lehet.

A (IV) és az (V) általános képletű vegyületek közötti reakciót a szokásos módon valósítjuk meg, így

például valamilyen inert oldószerben és melegítés közben dolgozunk. Az inert oldószer például egy aromás vagy egy aralifás szénhidrogén, mint pl. benzol, toluol vagy xilol lehet, míg a hőmérséklet-tartomány kb. 80 °C-tól kb. 180 °C-ig, előnyösen mintegy 100 °C-tól–150 °C-ig terjedhet.

A (IV) általános képletű kiindulási vegyületeket például a Ph-alk-X<sub>4</sub> [(VI) általános képlet; X<sub>4</sub> klór-, bróm- vagy jódatom képvisel] vegyületek bázisos körülmények között ammóniával végzett reagáltatásával, vagy a megfelelő Ph-CN (XIII) általános képletű nitrilek redukálásával lehet előállítani. Az utóbbi reakciót például egy di-könnyűfém-hidriddel, mint pl. lítium-alumínium-hidriddel valósítjuk meg.

Az (V) általános képletű kiindulási vegyületeket például úgy kapjuk meg, hogy valamely 2-izocianoecetsav-(rövid szénláncú)-alkil-észtert egy di-(rövid szénláncú)-alkil-aminnal reagáltatunk és így a megfelelő 2-izociano-N,N-di-(rövid szénláncú)-alkil-acetamidhoz jutunk, majd ezt egy N,N-diszubsztituált formamid-acetállal, például egy N,N-di-(rövid szénláncú)-alkil-, formamidin-di-(rövid szénláncú)-alkil-acetállal, mint pl. N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetállal reagáltatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sub>1</sub> hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, egy különösen elegáns eljárás szerint egy Ph-alk-NH<sub>2</sub> (IV) általános képletű vegyületet valamilyen inert oldószerben egy megfelelő CN-C(R<sub>2</sub>')=CH-X<sub>3</sub> (XII) általános képletű izonitrillel – ahol R<sub>2</sub>' jelentése N,N-di-(1–6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy észterezett karbamoilcsoport – reagáltatunk, és így vagy olyan (I) általános képletű vegyületekhez jutunk, melyekben R<sub>1</sub> hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot, R<sub>2</sub> N,N-di-(1–6 szénatomos)-alkil-karbamoilcsoportot és R<sub>3</sub> hidrogénatomot képvisel, illetőleg olyan (III) általános képletű vegyületeket kapunk, melyekben R<sub>1</sub>' hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, R<sub>2</sub>' észterezett karboxilcsoport és R<sub>3</sub> hidrogénatom. Az utóbbiakat ezután a b) eljárás szerint ammóniával vagy egy rövid szénláncú alkil-aminnal reagáltatjuk és ilyen módon megkapjuk a megfelelő (I) általános képletű vegyületeket, melyekben az R<sub>2</sub> helyettesítő karbamoilcsoport vagy valamilyen N-(1–6 szénatomos)-alkil-karbamoilcsoport. Az alkalmas X<sub>3</sub> kilépő csoportok például a c) eljárásnál megadottak lehetnek, vagyis pl. dimetil-amino-csoport, továbbá valamilyen 5–7 tagú alkilén-amino-csoport, mint pl. pirrolidinocsoport vagy piperidinocsoport, illetve valamilyen aza-, oxa- vagy tia-alkilén-amino-csoport, mint pl. N'-metil-piperazino-csoport, morfolinocsoport vagy tiomorfolinocsoport. Előnyösen melegítés közben végezzük a reakciót, így például kb. 80 °C – kb. 180 °C hőmérséklet-tartományban, különösen pl. a reakcióelegy forrási hőmérsékletén dolgozunk.

A fenti eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületeket át lehet alakítani másféle (I) általános képletű vegyületekké, amennyiben az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több változó jelentésű helyettesítőjét más jelentésű helyettesítővé változtatjuk át.

Így a helyettesítetlen karbamoilcsoportot jelentő R<sub>2</sub>

helyettesítőt és adott esetben R<sub>1</sub>-et is átalakíthatjuk N-mono- vagy N,N-di-(rövid szénláncú)-alkil-karbamoilcsoporttá, illetve az N-mono-(rövid szénláncú)-alkil-karbamoil-csoportot jelentő R<sub>2</sub> és adott esetben R<sub>1</sub> helyettesítőt di-(rövid szénláncú)-alkil-karbamoil-csoporttá. Ezt például valamilyen rövid szénláncú alkanol reakcióképes észterével, mint pl. egy rövid szénláncú alkil-halogeniddel, így -bromiddal vagy -jodiddal, egy rövid szénláncú alkil-szulfonáttal, mint pl. egy di-(rövid szénláncú)-alkil-szulfáttal, mint pl. dimetil-szulfáttal történő kezeléssel végezzük, amit előnyösen bázisos körülmények között, így nátrium-amid, nátrium-hidrid, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, vagy pedig valamilyen fázisátvitel-katalizátor, mint pl. tetrabutil-ammónium-bromid vagy benzil-trimetil-ammónium-klorid jelenlétében valósítunk meg. Analóg módon lehet a karbamoilcsoportot jelentő R<sub>2</sub> és/vagy R<sub>1</sub> helyettesítőt N-(rövid szénláncú)-alkanoil-karbamoil-csoporttá átalakítani, de ennek során erősebben bázisos kondenzálószerrek, így alkálifém-amidok vagy alkálifém-alkoholátok, mint pl. nátrium-amid vagy nátrium-metanolát alkalmazása válhat szükségessé.

Bármelyik új vegyület a benne levő aszimmetriás szénatomok számától függően valamilyen tiszta optikai izomer (enantiomer, diasztereomer) vagy ezek elegye) racémátok, diasztereomer-elegyek vagy racémát-elegyek) formájában egyaránt létezhet.

Az imidazol-4(5)-karboxamidokból és ezeknek az amidocsoporton egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal alkilezett vagy egy rövid szénláncú alkanoilcsoporttal alkanoilzett származékaiból álló izomerelegeteket, valamint az eljárással előállítható diasztereomer-elegyeket és racémát-elegyeket az összetevőik fizikai-kémiai tulajdonságaiban megmutatkozó különbségek alapján – ismert módszerek segítségével – szét lehet választani a tiszta helyzeti izomerekre, diasztereomerekre, illetve racémátokra. A szétválasztás például kromatográfálással és/vagy frakcionált kristályosítással történhet. A kapott diasztereomer-elegyeket, mint pl. a racémátokat továbbá ismert módszerekkel optikai antipódokra lehet szétbontani, így például valamilyen optikailag aktív oldószerből végzett átkristályosítással, vagy mikroorganizmusok segítségével, illetve oly módon, hogy egy savas karakterű elővegyületet [például egy (III) általános képletű vegyületet, ahol X karboxilcsoportot képvisel] a racém savval sőt képező, optikailag aktív bázissal reagáltatjuk, majd az így kapott diasztereomer sókat – például eltérő oldhatóságuk alapján – szétválasztjuk, majd ezekből alkalmas reagensekkel felszabadítjuk az egyes antipódokat. Az alkalmazható optikailag aktív bázisokra példaképpen a megfelelő alkaloidokat, így a brucint, a sztrichnint, az efedrint, a kinint, a kinidint vagy az andronint, valamint a metil-amint, végül az α-fenil-etil-amint említjük meg.

A találmány az eljárásnak azon megvalósítási formáira is vonatkozik, ahol az eljárás bármelyik lépésében egy köztitermékként kapott vegyületből indulunk ki és a hátralevő reakciólépéseket lefolytatjuk, vagy egy kiindulási vegyületet valamilyen sója alakjában alkalmazunk, illetve a kiindulási vegyületet az adott reakciókörülmények között képezzük.

Az új kiindulási vegyületeket speciálisan a találmány szerinti vegyületek előállítására céljából fejlesztették ki. Ezek, pontosabban az előállításukra szolgáló eljárások, valamint köztitermék-ként való alkalmazásuk ugyancsak a jelen találmány tárgyához tartoznak. Mindez különösen azokra a kiindulási anyagokra vonatkozik, amelyek alkalmazása a leírás elején előnyösnek mondott (I) általános képletű vegyületekhez vezet.

Az (I) általános képletű új vegyületeket például gyógyszerkészítményekké feldolgozott alakban hasznosíthatjuk. Ezek a hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák, adott esetben valamilyen szerves vagy szervetlen, szilárd vagy folyékony és gyógyszerészeti szempontból alkalmas hordozóanyaggal együtt. Ezek lehetővé teszik a készítmény enterális, mint pl. orális, valamint parenterális úton történő beadását. Így például tablettákat vagy zselatinkapszulákat alkalmazunk, melyek a hatóanyagot a) valamilyen hígítószerezettel, mint pl. laktózzal, dextrózzal, szacharózzal, mannittal, szorbittal, cellulózzal és/vagy glicinnel és/vagy b) csúsztatószerrel, mint pl. kovafölddel, talkummal, sztearinsavval vagy ennek valamilyen sójával, mint pl. magnézium-sztearátal vagy kalcium-sztearátal és/vagy polietilén-glikollal együtt tartalmazzák. A tablettázott készítmények tartalmazzák még c) kötőanyagokat is, így például magnézium-alumínium-szilikátot, keményítőféleségeket, mint pl. kukoricakeményítőt, búzakeményítőt, rizskeményítőt vagy nyílgyökér-keményítőt, zselatint, tragantot, metil-cellulózt, nátrium-karboximetil-cellulózt és/vagy poli(vinil-pirrolidon)-t, továbbá d) kívánt esetben szétesést elősegítő szereket, mint pl. keményítőféleségeket, agart, alginsavat vagy ennek valamilyen sóját, így pl. nátrium-alginátot és/vagy e) efferveszcensz anyagokat, adszorbenseket, színezékeket, ízanyagokat és édesítőszereket. Az (I) általános képletű új vegyületeket a fentiekben túlmenően még parenterális úton beadható készítmények vagy infúziós oldatok alakjában is feldolgozhatjuk. Ezek az oldatok előnyösen izotóniás vizes oldatok vagy szuszpenziók, amelyek pl. liofilizált készítmények is lehetnek. Ez utóbbiak a hatóanyagot egymagában, vagy valamilyen hordozóanyaggal, mint pl. mannittal együtt tartalmazzák és magát az oldatot vagy a szuszpenziót közvetlenül a felhasználás előtt készítjük. A gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak még segédanyagokat, így például konzerválószeret, stabilizálószeret, nedvesítőszereket és/vagy emulgeálószeret, továbbá oldásközvetítőket, és ozmotikus nyomás szabályozására szolgáló sókat és/vagy puffereket. A szóban forgó gyógyszerkészítmények kívánt esetben még farmakológiailag hatásos további anyago(ka)t tartalmazhatnak. A készítményeket önmagukban véve ismert módszerekkel, így pl. a szokásos keverési, granulálási, drázsírozó, oldatkészítési vagy liofilizáló eljárásokkal állítjuk elő és azok kb. 0,1%–100%, különösen kb. 1–50% hatóanyagot tartalmaznak, ami liofilizált készítmény esetén a 100%-ot is elérheti.

A gyógyszer adagolása többféle tényezőtől függ. Ilyen faktor például a beadás módja, a kezelni kívánt élőlény fajtája, annak életkora és/vagy egyéni állapota. A napi dózis orális alkalmazás esetén kb. 5 mg/kg–50 mg/kg között van egy kb. 70 kg testtömegű melegvérű kezelésénél, ami előnyösen kb. 0,5 g–kb. 5,0 g napi dózissal felel meg.

Az alábbi példák a találmány közelebbi bemutatására szolgálnak. A hőmérsékleti adatokat Celsius-fokban adjuk meg.

#### 1. példa

5,34 g 1-(2,3-difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-etil-észtert feloldunk 80 ml metanolban és az oldatot autoklávba vesszük át. Ezután az autoklávot 20 g ammónia bevezetésével megnyomatjuk, majd 19 órán át 100° hőmérsékletre melegítjük. Az ammónia feleslegének lefűtatása után a reakcióelegyből kivált terméket szűrővel elkülönítjük, majd etanolból átkristályosítjuk. Ilyen módon 1-(2,3-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja 221–222°.

Analóg módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket: 1-(2,4-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamid, olvadáspontja: 220–221°;

1-(2,5-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamid, olvadáspontja: 214–215° (dioxánból);

1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamid, olvadáspontja: 227–229° (etanolból);

1-(2,3-difluor-benzil)-imidazol-5-karboxamid, olvadáspontja: 199–200° (izopropanolból);

1-(2,4-difluor-benzil)-imidazol-5-karboxamid, olvadáspontja: 207–208° (izopropanolból);

1-(2,5-difluor-benzil)-imidazol-5-karboxamid, olvadáspontja: 211–212° (izopropanolból);

1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-5-karboxamid, olvadáspontja: 184–185° (metanolból);

1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4,5-dikarboxamid, olvadáspontja: 218–220° (dioxán-éter elegyből);

1-(o-klór-benzil)-imidazol-4,5-dikarboxamid, olvadáspontja: 237–238° (ecetsav-víz elegyből);

1-(o-metil-benzil)-imidazol-4,5-dikarboxamid, olvadáspontja: 219–221° (dioxánból);

1-(2,6-difluor-benzil)-2-metil-imidazol-4,5-dikarboxamid, olvadáspontja: 300° felett (ecetsav-víz elegyből);

1-(2,6-difluor-benzil)-4-metil-imidazol-5-karboxamid, olvadáspontja: 233–235°;

1-(o-klór-benzil)-4-metil-imidazol-5-karboxamid, olvadáspontja: 252–254°;

1-(2,6-difluor-benzil)-5-metil-imidazol-4-karboxamid, olvadáspontja: 235–236°;

1-(o-klór-benzil)-5-metil-imidazol-4-karboxamid, olvadáspontja: 193–195°;

1-(2,6-difluor-benzil)-2-metil-imidazol-4-karboxamid, olvadáspontja: 266–267°;

1-[1-(2,6-difluor-fenil)-etil]-imidazol-4-karboxamid, olvadáspontja: 220° és

1-[1-(2,6-difluor-fenil)-etil]-imidazol-5-karboxamid, olvadáspontja: 163–165°.

A kiindulási anyagokat az alábbiakban leírt módon lehet előállítani:

a) 1,32 g fémnátriumot feloldunk 150 ml etanolban. Az így kapott oldathoz 6,72 g imidazol-4-karbonsav-etil-észtert és 9,9 g 2,3-difluor-benzil-bromidot adunk, majd az elegyet keverés közben 3,5 órán át visszafolytatási hőmérsékletre melegítjük. Ezt követően a reakcióelegyet csökkentett nyomás alatt bepároljuk, majd a bepárlási maradékot jeges vízzel keverjük és ezt három ízben, alkalmanként 50 ml etil-acetáttal kirázzuk. A kivonatokat egyesítjük, előbb vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, ezután magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomás alatt szárazra pároljuk. Ilyen módon izomerelegy formájában 1-(2,3-difluor-benzil)-imidazol-4(5)-karbonsav-etil-észtert kapunk és ezt kromatografálással komponenseire választjuk szét. Ennek során álló (stacioner) fázisként szilikagélt, mozgó (mobil) fázisként toluol-izopropanol (9:1) elegyet használunk. Így 1-(2,3-difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-etil-észtert, amelynek olvadáspontja: 95–100° (toluol-hexán elegyből), valamint 1-(2,3-difluor-benzil)-imidazol-5-karbonsav-etil-észtert (olajos anyag) kapunk.

b) 13,0 g 2,6-difluor-benzil-alkoholt és 8,4 g metánszulfonil-kloridot feloldunk 90 ml metilén-dikloridban, majd ehhez keverés és jégfürdővel végzett hűtés közben hozzácepegetjük 17,6 ml trietil-amin 18 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A cseppenként történő beadagolást olyan sebességgel végezzük, hogy a reakcióelegy belső hőmérséklete ne lépje túl a 10°-ot. Az elegyet ezután még 40 percig jégfürdővel történő hűtés közben tovább keverjük, majd 90 ml jeges vizet adunk hozzá és még további 60 percen át keverjük. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és 21 g imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észter-mononátriumsót adunk hozzá. (Ezt például úgy állítjuk elő, hogy imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észtert 60 ml etanolban oldott 2,53 g fémnátriummal reagáltatunk). Ezt követően az elegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd három ízben vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott maradékot toluol-etil-acetát (1:1) elegyben oldjuk, az oldatot szilikagélen keresztül szűrjük, ismét szárazra pároljuk és az anyagot éter-petroléter elegyből átkristályosítjuk. Ilyen módon 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észtert kapunk, melynek olvadáspontja: 68–70°.

Analóg módon kapjuk meg az alábbi kiindulási vegyületeket:

1-(2,4-difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 89–90°, és  
 1-(2,4-difluor-benzil)-imidazol-5-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 70–72°;  
 1-(2,5-difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 138–139°, és  
 1-(2,5-difluor-benzil)-imidazol-5-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 74–75°;  
 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 114–115°, és  
 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-5-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 63–64°;

4-metil-imidazol-5-karbonsav-etil-észterből kiindulva: 1-(2,6-difluor-benzil)-4-metil-imidazol-5-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 59–61° (hexánból), és

5 1-(2,6-difluor-benzil)-5-metil-imidazol-4-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 107–108° (toluol-éter elegyből),

1-(o-klór-benzil)-4-metil-imidazol-5-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 74–76°, és  
 10 1-(o-klór-benzil)-5-metil-imidazol-4-karbonsav-etil-észter, melynek olvadáspontja: 100–104°;

valamint imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észterből kiindulva:

1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észter, melynek olvadáspontja: 71–73° (petroléterből),

1-(o-klór-benzil)-imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észter, melynek olvadáspontja: 69–70° (éter-hexán elegyből), és

20 1-(o-metil-benzil)-imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észter (olajos anyag);

valamint 2-metil-imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észterből kiindulva:

1-(2,6-difluor-benzil)-2-metil-imidazol-4,5-dikarbonsav-dietil-észter, melynek olvadáspontja: 63–64° (éter-hexán elegyből).

c) 16,37 g 1-(2,6-difluor-fenil)-etanolt feloldunk 74 ml hexánban, ehhez 74 ml 48%-os hidrogén-bromidot adunk, majd az elegyet 90 percig keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Ezután hagyjuk az elegyet lehűlni, ezt követően a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist háromszor hexánnal kirázzuk. Az egyesített hexános fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A kapott 1-(2,6-difluor-fenil)-etil-bromid-oldatot hozzáadjuk 100 ml etanolban oldott 14,5 g imidazol-4(5)-karbonsav-etil-észter-oldathoz, melyhez ezt megelőzően 2,39 g fémnátriumból 50 ml etanollal készített oldatot adunk. Ezután a hexánt ledesztilláljuk, majd az elegyet 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk és az a) pontban leírtakkal analóg módon feldolgozzuk. Így egyrészt 1-[1-(2,6-difluor-fenil)-etil]-imidazol-4-karbonsav-etil-észtert (olvadáspontja: 96–97°),

30 másrészt 1-[1-(2,6-difluor-fenil)-etil]-imidazol-5-karbonsav-etil-észtert (olvadáspontja: 106–107°) kapunk.

35

40

45

## 2. példa

1-(2,6-Difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-etil-észtert az 1. példában leírtakkal analóg módon a megfelelő mennyiségű metil-aminnal, illetve dimetil-

50 aminnal reagáltatunk és így 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-(N-metil)karboxamidot, olvadáspontja: 155–157° (etil-acetátból), illetve 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-(N,N-dimetil)karboxamidot, olvadáspontja: 113–115° (etil-acetát-hexán elegyből) kapunk.

55 Ugyanígyen módon 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-etil-észtert a megfelelő mennyiségű etil-

aminnal reagáltatva termékkül 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-(N-etil)karboxamidot, olvadáspontja: 112–114°, illetve 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-5-karbonsav-etil-észtert metil-aminnal reagáltatva termékkül 1-

60



(2,6-difluor-benzil)-imidazol-5-(N-metil)karboxamidot kapunk, ez utóbbinak az olvadáspontja: 128–130°.

### 3. példa

4,0 g 1-(o-fluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-metil-észtert feloldunk 80 ml metanolban és az oldatot egy autoklávba visszük át. Ezután az autoklávot 20 g ammónia bevezetésével nyomás alá helyezzük és 19 órán át 100°-ra melegítjük. Az ammónia feleslegének lefűtatása után a kivált terméket kiszűrjük, majd azt etanolból átkristályosítjuk. Ilyen módon 1-(o-fluor-benzil)-imidazol-4-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 204–205°.

Analóg módszerrel állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamid, melynek olvadáspontja: 227–229° (metanolból);

1-(o-klór-benzil)-imidazol-4-karboxamid, melynek olvadáspontja: 238–239°;

1-(o-metil-benzil)-imidazol-4-karboxamid, melynek olvadáspontja: 245–245,5° és

1-(3,4-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamid, melynek olvadáspontja: 184–185°.

A kiindulási anyagokat például az alábbiakban leírtak szerint lehet előállítani:

8 g o-fluor-benzil-amint és 6,6 g 2-izociano-3-dimetil-amino-akrilsav-metil-észtert feloldunk 66 ml xilolban és az oldatot 3 órán át visszafolytatás közben keverjük. Szobahőmérsékletre történő lehűlés után a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd két ízben, alkalmanként 50 ml 2 n sósavval és ezt követően vízzel kirázzuk. A vizes fázisokat két ízben, esetenként 50 ml etil-acetáttal mossuk. Ezután az összes vizes fázist egyesítjük és tömény ammóniaoldattal meglúgosítjuk, majd három ízben, alkalmanként 100 ml diklór-metánnal kirázzuk. A kivonatokat egyesítjük, vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot szilikagélen keresztül szűrjük, majd betöményítjük és dietil-éter hozzáadásával kristályosodásra készítjük. Így 1-(o-fluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-metil-észtert kapunk, melynek olvadáspontja: 87–89°.

Analóg módon állítjuk elő az alábbi kiindulási vegyületeket:

1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-metil-észter, melynek olvadáspontja: 107–109°;

1-(o-klór-benzil)-imidazol-4-karbonsav-metil-észter, melynek olvadáspontja: 82–83°;

1-(o-metil-benzil)-imidazol-4-karbonsav-metil-észter, melynek olvadáspontja: 89–90° és

1-(3,4-difluor-benzil)-imidazol-4-karbonsav-metil-észter, melynek olvadáspontja: 139–141°.

### 4. példa

15,7 g 2,6-difluor-benzil-amint és 11,2 g 2-izociano-3-dimetil-amino-akrilsav-(N,N-dimetil)-amidot 150 ml toluolban oldva 3 órán keresztül keverés és visszafolytatás közben reagáltatunk. Szobahőmérsékletre történő lehűlés után a reakcióelegyet etil-acetáttal hígít-

juk, majd két ízben, alkalmanként 50 ml 2 n sósavval és ezt követően vízzel kirázzuk. A vizes fázisokat két ízben, esetenként 50 ml etil-acetáttal mossuk. Ezután az összes vizes fázist egyesítjük és tömény ammóniaoldattal meglúgosítjuk, majd három ízben, alkalmanként 100 ml triklór-metánnal kirázzuk. A kivonatokat egyesítjük, vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot szilikagélen keresztül szűrjük, majd betöményítjük és dietil-éter hozzáadásával kristályosodásra készítjük. Ilyen módon 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-(N,N-dimetil)karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 113–115° (éter-hexán elegyből).

### 5. példa

0,29 g fémnátriumot feloldunk 30 ml etanolban, majd az oldathoz 1,9 g imidazol-4,5-di-(N-metil)karboxamidot és 2,6-difluor-benzil-bromidot adunk és ezt követően az elegyet 5 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot metilén-dikloridba felveszük, ezt vízzel kirázzuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot toluol-etil-acetát (1:1) elegyben oldjuk, szilikagélen keresztül szűrjük, újból bepároljuk és az anyagot etil-acetáttal átkristályosítjuk. Így 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4,5-di(N-metil)karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 112–113°. A fentiekkel analóg módon állítjuk elő az 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4,5-di(N,N-dimetil)karboxamidot, ennek olvadáspontja: 184–185°.

A kiindulási anyagokat például az alábbiak szerint lehet előállítani:

6,36 g imidazol-4,5-dikarbonsav-etil-észtert feloldunk 140 ml etanolban és az oldatot egy autoklávban helyezzük el. Az autoklávba 45 g dimetil-amint nyomtatunk, majd ezt 45 órán keresztül 100°-ra, ezután 30 órán át 110°-ra melegítjük. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk, majd az anyagot szilikagélen etil-acetát-metanol eleggyel (2:1) végzett kromatografálással tisztítjuk és ezt követően etil-acetáttal átkristályosítjuk. Így imidazol-4,5-di(N,N-dimetil)karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 108–110°. Ezzel analóg módon, de metil-amin alkalmazásával imidazol-4,5-di(N-metil)karboxamidhoz jutunk.

### 6. példa

76 mg fémnátriumot feloldunk 3 ml etanolban. Ehhez 333 mg imidazol-4-karboxamidot adunk és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ekkor 2 ml etanolban oldva 64 mg 2,6-difluor-benzil-bromidot adunk hozzá és a szobahőmérsékleten végzett keverést még további 3 órán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk. Így egy keveréket kapunk, amely 1-(2,6-difluor-benzil)-4- és -5-karboxamidból áll. Ezt szilikagélen végzett kromatografálással komponenseire választjuk szét, melynek során futtatószerként etil-acetát-izopropanol (7:2) elegyet használunk. Így termékül 1-(2,6-difluor-benzil)-

imidazol-4-karboxamidot, melynek olvadáspontja: 227–229° (etanolból), valamint 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-5-karboxamidot, melynek olvadáspontja: 184–185° (metanolból) kapunk.

#### 7. példa

30,7 g ecetsavanhidrid és 0,1 ml kénsav 60°-ra felmelegített elegyében keverés közben részletekben beadagolunk 10,1 g 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamidot. Ezután a reakcióelegyet még 30 percig 60–70° hőmérsékleten tovább keverjük, majd 250 ml etanolba öntjük és 30 percig visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően az elegyet szárazra pároljuk és az anyagot 250 ml etil-acetáttal digeráljuk. Tüstént kristályos csapadék képződik, ezt leszívátjuk, majd etil-acetátból átkristályosítjuk. Ilyen módon 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-(N-acetil)karboxamidot kapunk.

#### 8. példa

10,0 g 1-(o-metil-benzil)-imidazol-4,5-dinitril 300 ml etanolal és 25 ml 5 n nátrium-hidroxiddal készített oldatához 40–50° hőmérsékleten 25 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldatot csepegtetünk. Ezt követően az elegyet 2 óra hosszat 40–50°-on keverjük, majd 500 ml vízzel hígítjuk és leszívátjuk. Az anyagot vízzel mossuk, majd dioxánból átkristályosítjuk. Ilyen módon 1-(o-metil-benzil)-imidazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 219–221°.

A kiindulási anyagot például az alábbiak szerint lehet előállítani:

3,70 g fémnátriumot feloldunk 375 ml etanolban, ehhez 14,6 g imidazol-4,5-dinitrilt és 16,5 ml o-metil-benzil-kloridot adunk, majd az elegyet 8 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően az elegyet csökkentett nyomás alatt szárazra pároljuk, a maradékot diklór-metánba felvesszük és egymás után vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk, melynek során az eluálást toluol-etil-acetát (5:1) eleggyel végezzük. Végül az anyagot etil-acetát-hexán elegyből kristályosítjuk és így 1-(o-metil-benzil)-imidazol-4,5-dinitrilt kapunk, melynek olvadáspontja: 80–81°.

#### 9. példa

Az 1–8. példában leírtakkal analóg módon még az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-5-(N-acetil) karb-oxamid;

1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4,5-di(N-acetil)karboxamid.

#### 10. példa

Tablettánként 50 mg 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamid hatóanyagot tartalmazó tablettázott készítményt az alábbiak szerint lehet előállítani:

Összetétel (10 000 tablettához)

Hatóanyag	500,0 g
Laktóz	500,0 g

Burgonyakeményítő	352,0 g
Zselatin	8,0 g
Talkum	60,0 g
Magnézium-sztearát	10,0 g
5 Szilícium-dioxid (nagy diszperzítésfokú)	20,0 g
Etanol	q.s.

A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal és 292 g burgonyakeményítővel. Ezt a keveréket a zselatin alkohol oldatával megnedvesítjük és szitán át granuláljuk. Szárítás után hozzákeverjük a burgonyakeményítő fennmaradt részét, a talkumot, a magnézium-sztearátot, valamint a nagydiszperzítésű szilícium-dioxidot és a keverékből egyenként 145,0 mg tömegű és 50,0 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat sajtolunk. A tablettákat kisebb adagok beadásának megkönnyítése céljából kívánt esetben osztó rovátkákkal is ellátjuk.

#### 11. példa

Hatóanyagként 100 mg 1-(2,6-difluor-benzil)-imidazol-4-karboxamidot tartalmazó, lakkal bevont tablettákat az alábbiakban leírtak szerint lehet előállítani:

Összetétel (1000 tablettához)

Hatóanyag	100,00 g
25 Laktóz	100,00 g
Kukoricakeményítő	70,00 g
Talkum	8,50 g
Kalcium-sztearát	1,50 g
Hidroxi-propil-metilcellulóz	2,36 g
30 Sellak	0,64 g
Víz	q.s.
Metilén-diklorid	q.s.

A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal és 40 g kukoricakeményítővel, majd ezt a keveréket 15 g kukoricakeményítőből meleg vízzel készített csirizzel átnedvesítjük és ezt követően granuláljuk. A granulátumot megszárazítjuk, hozzáadjuk a megmaradt kukoricakeményítőt, a talkumot és a kalcium-sztearátot és ezeket a granulátummal jól összekeverjük. Ezután a keverékből egyenként 280 mg tömegű tablettákat préselünk, majd a tablettákat a metilén-dikloridban oldott hidroxil-propil-metilcellulózzal és sellakkal történő kezelés útján lakkbevonattal látjuk el. A lakkal bevont tabletták végső tömege (tablettánként): 283 mg.

#### 12. példa

A 10. és a 11. példában leírtakkal analóg módon olyan tablettákat, illetve lakkal bevont tablettákat állítunk elő, melyek az 1–9. példában bármelyik célvegyületet tartalmaznak hatóanyagként.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 55 1. Eljárás az (I) általános képletű új 1-fenil-(rövid szénláncú)-alkil-imidazol-4- és/vagy -5-karboxamidok előállítására – ebben a képletben  
Ph jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,  
60 alk 1–7 szénatomos alkilidencsoport,

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül az egyik adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2–7 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoportot és a másik hidrogénatomot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2–7 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoportot képvisel, míg

R<sub>3</sub> hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, azzal a megszorítással, hogy az olyan (I) általános képletű vegyületekben, amelyekben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése azonosan karbamoilcsoport vagy N-metil-karbamoil-csoport, a Ph csoport legalább egy helyettesítőjének o-helyzetben kell kapcsolódnia, ha R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom,

azzal *jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyben X<sub>4</sub> jelentése reakcióképes észterezett hidroxilcsoport, így halogénatom, vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületben, ahol R<sub>1</sub> vagy R<sub>2</sub> egy X csoportot és R<sub>2</sub> egy X csoportot, vagy R<sub>1</sub> egy X csoportot és R<sub>2</sub> valamilyen R<sub>2</sub> csoportot képvisel, mimellett X jelentése szabad, észterezett vagy sav- vagy anhidrid-alakú karboxi- vagy cianocsoport, az X helyettesítő(ke)t szolvólízissel átalakítjuk adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2–7 szénatomos alkanoilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoporttá, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sub>3</sub> hidrogénatom és R<sub>2</sub> N,N-di-(1–6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot képvisel, valamely (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű izonitrillel, ahol X<sub>3</sub> diszubsztituált amino-, így N,N-di-(1–6 szénatomos alkil)-amino-csoport, kondenzálunk,

majd az adott esetben kapott, az (I) általános képletű vegyületekből álló izomerelegyet komponenseire szétválasztjuk és a kívánt izomert izoláljuk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph 1–6 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy halogénatommal mono-, di- vagy triszubsztituált fenilcsoportot jelent, alk egy 1–7 szénatomos alkilidencsoport, az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> helyettesítők közül az egyik karbamoilcsoport, N-(1–6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1–6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy N-(2–7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport, míg a másik hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, karbamoilcsoport, N-(1–6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1–6 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy N-(2–7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, azzal *jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph 1–4 szénatomos alkilcsoporttal monoszubsztituált, vagy halogénatomokkal, illetve halogénatommal és 1–4 szénatomos alkilcsoporttal diszubsztituált fenilcsoport,

alk jelentése valamilyen 1,1- vagy 2,2-(1–4 szénatomos)-alkilidencsoport, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül az egyik karbamoilcsoportot, N-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot vagy N,N-di-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot, továbbá N-(2–7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoportot jelent, míg a másik hidrogénatom, karbamoilcsoport, N-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil- vagy N,N-di-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, illetőleg N-(2–7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatom vagy valamilyen 1–4 szénatomos alkilcsoport, azzal *jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben a Ph csoport már megnevezett helyettesítői közül legalább egy a gyűrű o-helyzetéhez kapcsolódik, azzal *jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph jelentése o-(1–4 szénatomos)-alkil-fenil-, o-halogén-fenil- vagy 2,6-, továbbá 2,5-dihalogén-fenil-csoport, alk valamilyen 1,1-(1–4 szénatomos)-alkilidencsoportot képvisel, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül az egyik karbamoilcsoport, N-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy valamilyen N-(2–7 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport, míg a másik hidrogénatom, karbamoilcsoport, valamilyen N-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy N-(2–4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatomot képvisel, azzal *jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol alk metilencsoportot, R<sub>1</sub> hidrogénatomot vagy karbamoilcsoportot képvisel, azzal *jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

7. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol alk metilencsoportot, R<sub>1</sub> hidrogénatomot és R<sub>2</sub> karbamoilcsoportot képvisel, azzal *jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1987. 06. 05.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph jelentése egy o-(1–4 szénatomos)-alkil-fenil-csoport, valamilyen o-halogén-fenil-csoport vagy egy 2,6-dihalogén-fenil-csoport, alk metilencsoportot képvisel, R<sub>1</sub> hidrogénatom, R<sub>2</sub> jelentése karbamoilcsoport, N-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1–4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy valamilyen N-(2–4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport és R<sub>3</sub> hidrogénatom, azzal *jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 09.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph jelentése valamilyen 2,6-dihalogén-fenil-csoport, alk metilén-csoportot képvisel,  $R_1$  karbamoilcsoport, N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, illetve valamilyen N-(2-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport,  $R_2$  hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, karbamoil-csoport, illetve  $R_1$ -gyel azonos N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport, N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoport vagy N-(2-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport és  $R_3$  hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 09.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph valamilyen 2,6-dihalogén-fenil-csoportot jelent, alk metilén-csoport és  $R_3$  hidrogénatom, továbbá vagy az  $R_1$  helyettesítő hidrogénatomot és  $R_2$  karbamoilcsoportot, N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil- vagy N,N-di-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot képvisel, vagy  $R_1$  karbamoilcsoportot vagy N-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportot jelent és  $R_2$  hidrogénatom, vagy pedig  $R_1$  és  $R_2$  azonosan karbamoilcsoportot képvisel, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1987. 06. 05.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph jelentése valamilyen o-(1-4 szénatomos)-alkil-fenil-csoport, o-halogén-fenil-csoport vagy valamilyen 2,6-dihalogén-fenil-csoport, alk metilén-csoportot képvisel,  $R_1$  hidrogénatom,  $R_2$  karbamoilcsoportot jelent és  $R_3$  hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypont meghatározásainak megfelelő kiindulási vegyületeket, illetőleg reagenseket használunk. (Elsőbbsége: 1987. 06. 05.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-imidazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(o-klórbenzil)-imidazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-imidazol-4,5-dikarboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-imidazol-4-(N-metil)-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(o-fluorbenzil)-imidazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluor-

benzil)-imidazol-4-(N,N-dimetil)-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,5-difluorbenzil)-imidazol-5-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-imidazol-5-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metilimidazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-2-metilimidazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

22. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(o-metilbenzil)-imidazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(2,6-difluorfenil)-etil]-imidazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

24. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-imidazol-4-(N-acetil)-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

25. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-imidazol-4-(N-etil)-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 10. 09.)

26. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-imidazol-5-(N-metil)-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 10. 09.)

27. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2,6-difluorbenzil)-imidazol-4,5-di-(N,N-dimetil)-dikarboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1986. 10. 09.)

28. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[1-(2,6-difluorfenil)-etil]-imidazol-5-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987. 06. 05.)

29. Eljárás antikonvulzív hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1-6., 12-24. és 27. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben a

helyettesítők jelentése az 1. igénypont szerinti, egymagában, vagy a gyógyszerkészítmények előállításánál szokásosan használt hordozóanyagokkal, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel és egyéb segédanyagokkal és adott esetben másféle – hasonló hatású – hatóanyagokkal kombinálva gyógyszerkészítményekké, így tablettákká, kapszulázott készítményekké, pirulákká, szuppozitóriummokká, emulziókká, injekciós oldatokká, inhalációs oldatokká vagy egyéb ismert gyógyszeralakba formulázzuk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 06.)

30. Eljárás antikonvulzív hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 8., 9., 25. és 26. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben a helyettesítők jelentése az előbbi igénypontokban megadott – egymagában, vagy a gyógyszerkészítmények előállításánál szokásosan használt hordozóanyagokkal, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel és egyéb segédanyagokkal és adott esetben másféle – hasonló hatású –

hatóanyagokkal kombinálva gyógyszerkészítményekké, így tablettákká, kapszulázott készítményekké, pirulákká, szuppozitóriummokká, emulziókká, injekciós oldatokká, inhalációs oldatokká vagy egyéb ismert gyógyszeralakba formulázzuk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 09.)

31. Eljárás antikonvulzív hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 7., 10. és a 28. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – e képletben a helyettesítők jelentése az előbbi igénypontban megadott – egymagában, vagy a gyógyszerkészítmények előállításánál szokásosan használt hordozóanyagokkal, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel és egyéb segédanyagokkal és adott esetben másféle – hasonló hatású – hatóanyagokkal kombinálva gyógyszerkészítményekké, így tablettákká, kapszulázott készítményekké, pirulákká, szuppozitóriummokká, emulziókká, injekciós oldatokká, inhalációs oldatokká vagy egyéb ismert gyógyszeralakba formulázzuk. (Elsőbbsége: 1987. 06. 05.)

