

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

194191

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 253/06,
A 61 K 31/53



A bejelentés napja: (22) 85.07.31 (21) (2946/85)

A bejelentés elsőbbsége: (33) US:
(32) 84.08.01.
(31) (636 538)

A közzététel napja: (42) 1986.09.29.

Megjelent: (45) 1988. 04. 08.

B

Feltaláló(k): (72)

Boeckx Gustaaf Maria, Oud-Turnhout, Raeymaekers Alfons
Herman Margaterha, Beerse, Sipido Victor, Merksem, BE

Szabadalmas: (71)

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE

(54)

Eljárás α -aril-4-(4,5'-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenilacetónitrilek
és hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására

(57)KIVONAT

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű
vegyületek előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletben

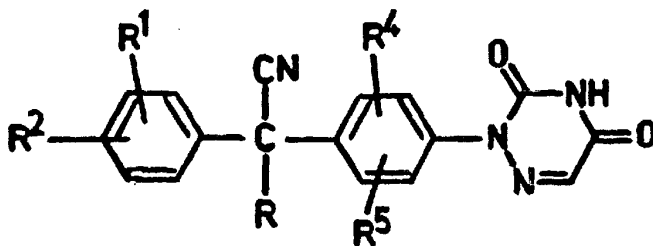
R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4
szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy trifluor-metil-cso-
port;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport; és

R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-
csoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcso-
port.

A fenti vegyületek protozoon-ellenes szerek ható-
anyagaként használhatók.



(I)

A találmány tárgya eljárás α -aril-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitrilek és hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A 2-fenil-aszim-triazin-3,5-(2H,4H)-dionokat és kokcidiozis kezelésére való alkalmazhatóságukat a 3.912.723. számú USA-beli szabadalmi leírás ismerteti. A fenti triazinokban a fenilcsoport többek között benzoil-, α -hidroxi-benzil- és fenil-szulfonil-csoporttal lehet szubsztituálva.

A találmány szerinti eljárással előállított 2-fenil-aszim-triazin-3,5-(2H,4H)-dionok annyiban különböznek a fenti szabadalmi leírásban ismertett triazinonoktól, hogy fenilcsoportjukon egy α -ciano-benzil-csoport szubsztituens tartalmaznak, aminek eredményeként olyan triazin-3,5-(2H,4H)-dionokat kapunk, amelyek protozoon-fertőzés esetén igen hatékonyan gátolják a protozoonok szaporodását, és fenti hatásuk következtében protozoon-fertőzések megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárás közelebbről az (I) általános képletű α -aril-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitrilek előállítására vonatkozik, sztereokémiai izomerjeik vagy racém elegyeik formájában.

Az (I) általános képletben

R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy trifluor-metil-csoport,

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-csoport, vagy halogénatommal szubsztituált fenil-csoport.

A leírásban halogénatom alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot; 1–6 szénatomos alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó szénláncú telített szénhidrogén-csoportot, például metil-, etil-, 1-metil-etil-, 1,1-dimetil-etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil- vagy hasonló csoportot értünk.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; R² jelentése hidrogénatom vagy trifluor-metil-csoport; R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, vagy halogén-fenil-csoport; és R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Ezen belül előnyösebbek azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R¹ jelentése halogénatom, R² jelentése hidrogénatom, R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy halogén-fenil-csoport, és R⁴ és R⁵ jelentése az előnyös vegyületekre fent megadott csoport.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R¹ jelentése 4-helyzetű halogénatom, R² jelentése hidrogénatom, R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, metil- vagy trifluor-metil-csoport, és a fenti R⁴ és R⁵ szubsztituensek a fenilcsoport 2- és/vagy 6-os helyzetében vannak.

A találmány szerinti eljárással előállított legelőnyösebb vegyületek a 2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-

-triazin-2-(3H)-il)-fenil-acetonitril és a 2,6-diklór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitril, sztereokémiai izomerjeik vagy racém elegyeik formájában.

Az (I) általános képletű vegyületeket az a) eljárás szerint úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű köztiterméket ciklizálunk, majd a kapott (III) általános képletű dionból eltávolítjuk az E szubsztituens-t.

A (II) általános képletben L jelentése megfelelő kilépőcsoport, például 1–6 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy egyéb hasonló csoport. A (II) és (III) általános képletben E jelentése megfelelő elektronvonzó csoport, mely a (III) általános képletű dionról könnyen eltávolítható, például karboxil-, alkil- vagy aril-szulfonil-oxi-, szulfonil-oxi-csoport, vagy a fenti csoportok egy prekursora és/vagy származéka, például észter-, amid-, nitril-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-oxi-csoport, fenil-szulfonil-oxi-csoport, (1–6 szénatomos)alkil-fenil-szulfonil-oxi-csoport, halogén-fenil-szulfonil-oxi-csoport, vagy hasonló csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításának egyik különösen előnyös módja az, ha egy (II-a) általános képletű köztiterméket ciklizálunk, és a kapott (III-a) általános képletű köztitermékből eltávolítjuk az E¹ funkciós csoportot. A (II-a) és (III-a) általános képletekben E¹ jelentése ciano-, (1–6 szénatomos)alkil-oxi-karbonil- vagy amidocsoport. A fenti eljárást az 1. reakcióvázzal szemléltetjük.

A ciklizálási reakciót például a [Monatshefte der Chemie, 94, 258–262 (1963)] irodalmi helyen ismertett eljárás szerint játszhatjuk le, például oly módon, hogy a (II-a) általános képletű köztitermék vegyületet olvadáspontja fölötti hőmérsékleten melegítjük, vagy a (II-a) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerrel – például aromás szénhidrogénnel, így benzollal, metil-benzollal vagy dimetil-kinzollal; savval, így ecetsavval – alkotott elegyét visszafolyató hűtő a tárral forraljuk, adott esetben bázis – például kálium-acetát, nátrium-acetát vagy más hasonló bázis – jelenlétében.

Az E¹ funkciós csoport eltávolítását például a [Monatshefte der Chemie, 96, 134–137 (1965)] irodalmi helyen ismertett eljárás szerint végezhetjük, például oly módon, hogy a (III-a) általános képletű vegyületet megfelelő savas közegben – például ecetsavban vagy vizes hidrogén-klorid-oldatban, vagy azok elegyeiben – (IV) általános képletű karbonsavvá alakítjuk. A reakcióhőmérséklet emelésével fokozhatjuk a reakciósebességet.

A fenti módon kapott (IV) általános képletű karbonsavat ismert módon végzett dekarboxilezéssel (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, például oly módon, hogy a (IV) általános képletű karbonsavat melegítjük, vagy a (IV) általános képletű karbonsav 2-merkapto-ecetsavval készült oldatát melegítjük, például a 3 896.124. számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertett eljárás szerint.

Az (I) általános képletű vegyületeket a b) eljárás szerint úgy is előállíthatjuk, hogy egy (V) általános képletű triazindion hidroxilcsoportját cianocsoporttal alakítjuk.

Az (V) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületekké való alakítását ismert módon vé-

gezhetjük el. Például először a hidroxilcsoportot megfelelő távozó csoporttá alakítjuk, majd a kapott (VI) általános képletű vegyület W távozó csoportját cianocsoporttá alakítjuk. A (VI) általános képletben W jelentése megfelelő reakcióképes távozó csoport, például halogénatom – így klór-, bróm- vagy jódatom –, vagy egy alkil- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport – így metil-szulfonil-oxi- vagy 4-metil-fenil-szulfonil-oxi-csoport.

Abban az esetben, ha W klóratomot jelent, a (VI) általános képletű köztiterméket például úgy állíthatjuk elő, hogy a (V) általános képletű kiindulási vegyületet a reakció szempontjából inert oldószerben tionil-kloriddal reagáltatjuk.

A (VI) általános képletű köztitermék (I) általános képletű vegyületté való alakítását például úgy végezzük, hogy a (VI) általános képletű vegyületet egy cianiddal – például alkálifém-cianiddal, így kálium-cianiddal, nátrium-cianiddal; réz-cianiddal, ezüst-cianiddal vagy más hasonló cianiddal – reagáltatjuk, kívánt esetben megfelelő oldószer jelenlétében.

Az (I) általános képletű vegyületek bázikus tulajdonságúak, ennek következtében megfelelő savakkal kezelve gyógyászatilag hatékony, nem-toxikus savadécióssókká alakíthatók. A savadécióssóvá alakítás például szerves savakkal – így hidrogén-halogenidokkal, mint hidrogén-klorid, hidrogén-bromid stb.; kénsavval, salétomsavval, foszforsavval, vagy egyéb hasonló savakkal –, vagy szerves savakkal – például ecetsavval, propionsavval, hidroxiecetsavval, 2-hidroxi-propionsavval, 2-oxo-propionsavval, etánsavval, propánsavval, butánsavval, (Z)-2-buténsavval, (E)-2-buténsavval, 2-hidroxi-buténsavval, 2,3-dihidroxi-butánsavval, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarbonsavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, 4-metil-benzolszulfonsavval, ciklohexánszulfamidssavval, 2-hidroxi-benzoésavval, 4-amino-2-hidroxi-benzoésavval stb. – végezhető, és megfordítva, a só formájában lévő (I) általános képletű vegyület lúgos kezeléssel szabad bázis formájú (I) általános képletű vegyületté alakítható.

Az (I) általános képletű vegyületek – mint az a képletből látható – aszimmetriás szénatommal rendelkeznek. Ennek következtében a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek két különböző enantiomer formában létezhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek tiszta enantiomer formáit jól ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány szerinti eljárásban használt kiindulási anyagok és köztitermékek vagy ismert vegyületek, vagy hasonló vegyületek előállítására ismertett eljárásokkal analóg módon előállíthatók. Számos eljárást az alábbiakban részletesen is ismertetünk.

A (II) általános képletű köztitermékeket általában úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű diazóniumsót egy (VIII) általános képletű reaktánssal reagáltatunk, a 2. reakcióvázat szerint. A (VII) általános képletben X jelentése megfelelő anion, és a (VIII) általános képletben E és L jelentése a fent megadott.

A (VII) általános képletű vegyületeket célszerűen megfelelő reakcióközegben reagáltatjuk a (VIII) általános képletű vegyületekkel, például a [Monatshefte der Chemie, 94, 694–697 (1963)] irodalmi helyen ismertett módon. Megfelelő reakcióközeg például egy vízes nátrium-acetát-oldat, piridin, vagy egyéb hasonló közeg.

A (VII) általános képletű kiindulási diazóniumsót

egy (IX) általános képletű megfelelő aminből állíthatjuk elő ismert módon úgy, hogy a (IX) általános képletű amin alkálifém- vagy alkáliföldfém-nitriddel reagáltatjuk, megfelelő közegben, a 3. reakcióvázat szerint. A fenti reakcióvázatban M^{II} jelentése alkálifém- vagy alkáliföldfém-kation, és n értéke 1 vagy 2.

A (IX) általános képletű aminokat a 4.005.218. számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertett eljáráshoz hasonló módon állíthatjuk elő.

A (VI) általános képletű triazindionok a 3.912.723 számú USA-beli szabadalmi leírás szerint állíthatók elő.

A (II) és (III) általános képletű köztitermékek, és közelebbről a (II-a), (III-a) és (IV) általános képletű köztitermékek, melyek az (I) általános képletű vegyületek előállítására használhatók, új vegyületeknek tekinthetők, így előállításuk szintén a találmány szerinti eljárás jellegetességei közé tartozik.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek sztereokémiai izomerjeik vagy racém elegyeik formájában protozoon-ellenes hatással rendelkeznek. A fenti vegyületek vizsgálatunk szerint számos protozoon, így például Sarcodina, Mastigophora, Ciliophora és Sporozoa ellen is hatásosnak bizonyultak.

Az (I) általános képletű vegyületek – racémataik és lehetséges sztereoizomer formáik – különösen hatásosak Rhisopoda, például Entamoeba; és Mastigophora, például Trichomonas, közelebbről Trichomonas vaginalis, Histomonas, például Histomonas maleagris és Trypanosoma fajok ellen.

Potenciális protozoon-ellenes aktivitásuk következtében a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek protozoonok szaporodásának megelőzésére és gátlására, közelebbről protozoonfertőzött egyedek kezelésére használhatók, gyógyszerkészítmények hatóanyagaként.

A találmány szerinti eljárással előállított, protozoon-fertőzések kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmények hatóanyagként egy sztereokémiai izomer vagy racém elegy formájában lévő (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, protozoonok ellen hatásos mennyiségben, valamely oldószerben, vagy szilárd, félszilárd vagy cseppfolyós hígító- vagy hordozóanyagokkal összekeverve. A protozoon ellen hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet és kívánt esetben egyéb gyógyászatilag hatásos anyagot, valamint megfelelő hordozóanyagokat tartalmazó elegyeket a gyógyszerkészítésben szokásos eljárásokkal alakíthatjuk szokásos dozozási formákká.

A gyógyszerkészítményeket előnyösen dózisegység formává formáljuk, amelyek dózisegységként hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, megfelelő hordozóanyagokkal összekeverve. A hatóanyag dózisegységkénti mennyisége a hatóanyag között változtatható, előnyösen közel 10–2000 mg hatóanyagot tartalmaz egy dózisegység.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények melegvérű állatok protozoon-fertőzéseinek kezelésére és/vagy gyógyítására alkalmazhatók oly módon, hogy az (I) általános képletű vegyületet – racémátját vagy sztereokémiai izomerjét – protozoon-ellenes mennyiségben tartalmazó gyógyszerkészítménnyel kezeljük az állatot.

Közelebbről, az (I) általános képletű vegyületek rendkívül erős kokcidium-ellenes hatásuk következtében igen jól használhatók melegvérű állatok esetén a kokcidiumok szaporodásának gátlására, illetve azok

elpusztítására. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek különösen kokcidium-ellenes szerek és kokcidiosztatikumok hatóanyagaként alkalmazhatók.

Fenti kokcidium-ellenes és kokcidiosztatikus hatásuk következtében a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket bármely szilárd, félszilárd vagy cseppfolyós hígító- vagy hordozóanyaggal összekeverve használhatjuk. Ezenkívül a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket kokcidiosztatikus hatásuk miatt bármely takarmányhoz keverve, vagy az ivóvízben feloldva vagy szuszpendálva is adagolhatjuk melegvérű állatoknak.

A találmány szerinti eljárást közelebbről – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbi példák segítségével kívánjuk ismertetni.

A) Köztitermékek előállítása

1. példa

68 tömegrész 4-fluor-fenil-acetonitril, 180 tömegrész etil-karbonát, 100 tömegrész 30%-os nátrium-metoxid-oldat és 200 tömegrész dimetil-benzol elegyét addig desztilláljuk, míg a belső hőmérséklet eléri a 110 °C-ot. A desztillátumot lehűtjük és 80 tömegrész 2-propanolt, majd cseppenként 63 tömegrész metil-szulfátot adunk hozzá szobahőmérsékleten. (Az exoterm reakció következtében a hőmérséklet 80 °C-ra emelkedik.) A fennmaradó 120 tömegrész 2-propanolt intenzív keverés közben hozzáadjuk. Ezután a reakcióelegyet 20 órán át keverjük, majd hozzáadunk 56 tömegrész kálium-hidroxidot (exoterm reakció, a hőmérséklet 75 °C-ra emelkedik). Az elegyet keverés közben 30 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és 750 tömegrész vízbe öntjük. A vizes fázist elválasztjuk és metil-benzollal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az olajos maradékot desztilláljuk. 54 tömegrész 4-fluor- α -metil-fenil-acetonitrilt kapunk, forráspontja 110–115 °C, $1,419 \times 10^3$ Pa nyomáson (1. köztitermék).

2. példa

20 tömegrész 1,2-diklór-4-nitro-benzol 160 tömegrész piridinnek készült, kevert oldatához 28 tömegrész szilárd kálium-hidroxidból és 40 tömegrész piridinből készített pasztát adunk. Az elegyet 5 °C-ra hűtjük, majd cseppenként hozzáadunk 15,6 tömegrész 4-fluor- α -metil-fenil-acetonitrilt. Az elegyet ezután –5 °C-on 10 órán át továbbkeverjük. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet 80 tömegrész benzollal hígítjuk. Az elegyet leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot vízbe öntjük és a terméket metil-benzollal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A szilárd maradékot 1,1'-oxi-bisz(etán) és benzol elegyből átkristályosítjuk. 15 tömegrész α -(2-klór-4-nitro-fenil)-4-fluor- α -metil-fenil-acetonitrilt kapunk, olvadáspontja 133,1 °C (2. köztitermék).

3. példa

45,3 tömegrész 1,2,3-triklór-5-nitro-benzol, 300 tömegrész 50%-os nátrium-hidroxid-oldat, 5 tömegrész N,N,N-triethyl-benzil-ammonium-klorid és 360 tömegrész tetrahydrofuran kevert elegyéhez 5 perc alatt hozzácsepegtetjük 33,3 tömegrész 4-klór-fenil-

-acetonitril 90 tömegrész tetrahydrofuranal készült oldatát. Az elegyet ezután 50 °C-on 4 órán át továbbkeverjük. A reakcióelegyet 1500 tömegrész összetört jégre öntjük, és tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. A terméket triklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 2,2'-oxi-bisz(propán)-nal keverjük. A terméket szűrjük és szárítjuk. 63,8 tömegrész (93,3%) 2,6-diklór- α -(4-klór-fenil)-4-nitro-fenil-acetonitrilt kapunk (3. köztitermék).

A fentiek szerint eljárva, ekvivalens mennyiségű megfelelő kiindulási anyagokat használva állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

4-klór- α -(2-klór-4-nitro-fenil)- α -metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja 139,3 °C (4. köztitermék);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-nitro-fenil-acetonitril (5. köztitermék);

α -(4-klór-fenil)- α -metil-4-nitro-2-(trifluor-metil)-fenil-acetonitril (6. köztitermék);

2-klór- α , α -bisz(4-klór-fenil)-4-nitro-fenil-acetonitril (7. köztitermék);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-5-metil-4-nitro-fenil-acetonitril (8. köztitermék);

2-fluor- α -(4-fluor-fenil)-4-nitro-fenil-acetonitril (9. köztitermék);

2,6-diklór- α -(4-fluor-fenil)-4-nitro-fenil-acetonitril (10. köztitermék);

2-klór- α -(4-fluor-fenil)-6-metil-4-nitro-fenil-acetonitril (11. köztitermék);

α -(4-fluor-fenil)-2,6-dimetil-4-nitro-fenil-acetonitril (12. köztitermék); és

2-klór- α -(4-klór-fenil)-5-metil-4-nitro-fenil-acetonitril (13. köztitermék).

A fentiek szerint eljárva a megfelelő kiindulási anyagokat használva állítjuk elő az alábbi köztitermékeket is:

2-(klór- α -(4-klór-fenil)-6-metil-4-nitro-fenil-acetonitril (14. köztitermék);

2-klór- α -(4-fluor-fenil)-4-nitro-fenil-acetonitril (15. köztitermék); és

2-klór- α -(4-metil-fenil)-4-nitro-fenil-acetonitril (16. köztitermék).

4. példa

14,2 tömegrész jód-metán, 153 tömegrész 50%-os nátrium-hidroxid-oldat, 1 tömegrész N,N,N-triethyl-benzil-ammonium-klorid és 67,5 tömegrész tetrahydrofuran kevert elegyéhez 15 perc alatt 37,5 tömegrész 2-klór- α -[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-4-nitro-fenil-acetonitril 67,5 tömegrész tetrahydrofuranal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet keverés közben 4 órán át 50–60 °C-on melegítjük. További 2,3 tömegrész jód-metánt adunk hozzá, és az elegyet 50 °C-on 1 órán át keverjük. Az elegyet 100 g összetört jégre öntjük, majd tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. A terméket triklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 160 tömegrész etanollal keverjük. A terméket szűrjük, 2,2'-oxi-bisz(propán)-nal mossuk és szárítjuk. 34,2 tömegrész (87,8%) 4-klór- α -(2-klór-4-nitro-fenil)- α -metil-3-(trifluor-metil)-fenil-acetonitrilt kapunk, olvadáspontja 162,5 °C (17. köztitermék).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő az alábbi köztitermékeket is:

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-nitro- α -propil-fenil-acetonitril (18. köztitermék);

α -butil-2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-nitro-fenil-acetonitril

(19. köztitermék);
2,6-diklór- α -(4-klór-fenil)- α -metil-4-nitro-fenil-acetonitril (20. köztitermék);
2-klór- α -(4-klór-fenil)- α ,6-dimetil-4-nitro-fenil-acetonitril (21. köztitermék);
2-klór- α -(4-klór-fenil)- α ,5-dimetil-4-nitro-fenil-acetonitril (22. köztitermék); és
2-fluor- α -(4-fluor-fenil)- α -metil-4-nitro-fenil-acetonitril (23. köztitermék).

5. példa

20 tömegrész 4-klór- α -(2-klór-4-nitro-fenil)- α -metil-fenil-acetonitril, 7 tömegrész vaspor, 250 tömegrész 0,78 n ammónium-klorid-oldat és 200 tömegrész metil-benzol elegyét keverés közben 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet még forrón szűrjük. A vizes fázist elválasztjuk és metil-benzollal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 1,1'-oxi-bisz(etán)-nal mossuk és szárítjuk. 10 tömegrész α -(4-amino-2-klór-fenil)-4-klór- α -metil-fenil-acetonitrilt kapunk, olvadáspontja 135,2 °C (24. köztitermék).

Hasonló eljárással állítjuk elő az alábbi köztiterméket is:

α -(4-amino-2-klór-fenil)-4-fluor- α -metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja 121,2 °C (25. köztitermék).

6. példa

31,1 tömegrész 4-klór- α -(2-klór-4-nitro-fenil)- α -metil-3-(trifluor-metil)-fenil-acetonitril, 2 tömegrész 4%-os metanolos tiofénoldat és 480 tömegrész metanol elegyét Parr-készülékben 50 °C-on hidrogénezzük, 3 tömegrész 5% fémtartalmú szénhordozós platina-katalizátor jelenlétében. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort leszűrjük, tetrahidrofuránnal mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 160 tömegrész 2-propanolból kristályosítjuk. A terméket leszűrjük, 2,2'-oxi-bisz(propán)-nal mossuk és szárítjuk. 23,7 tömegrész (82,4%) 4-amino-2-klór- α -[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]- α -metil-fenil-acetonitrilt kapunk, olvadáspontja 180,4 °C (26. köztitermék).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az alábbi köztitermékeket is:

4-amino- α -(4-klór-fenil)- α -metil-2-(trifluor-metil)-fenil-acetonitril (27. köztitermék);
4-amino-2-klór- α , α -bisz(4-klór-fenil)-fenil-acetonitril (28. köztitermék);
4-amino-2-klór- α -(4-klór-fenil)- α -propil-fenil-acetonitril (29. köztitermék);
4-amino- α -butil-2-klór- α -(4-klór-fenil)-fenil-acetonitril (30. köztitermék);
4-amino-2,6-diklór- α -(4-klór-fenil)- α -metil-fenil-acetonitril (31. köztitermék);
4-amin-2-klór- α -(4-klór-fenil)- α ,6-dimetil-fenil-acetonitril (32. köztitermék);
4-amino-2-klór- α -(4-klór-fenil)- α ,5-dimetil-fenil-acetonitril (33. köztitermék);
4-amino-2-fluor- α -(4-fluor-fenil)- α -metil-fenil-acetonitril (34. köztitermék);
4-amino-2,6-diklór- α -(4-fluor-fenil)-fenil-acetonitril (35. köztitermék);
4-amino-2-klór- α -(4-fluor-fenil)-6-metil-fenil-acetonit-

ril (36. köztitermék);
4-amino- α -(4-fluor-fenil)-2,6-dimetil-fenil-acetonitril (37. köztitermék);
4-amino- α -(4-klór-fenil)-2,6-dimetil-fenil-acetonitril (38. köztitermék).

A fenti eljárással, a megfelelő kiindulási anyagokat használva állítjuk elő az alábbi köztitermékeket is:

4-amino-2-klór- α -(4-klór-fenil)-fenil-acetonitril (39. köztitermék);
4-amino-2,6-diklór- α -(4-klór-fenil)-fenil-acetonitril (40. köztitermék);
4-amino-2-klór- α -(4-klór-fenil)-6-metil-fenil-acetonitril (41. köztitermék);
4-amino-2-klór- α -(4-fluor-fenil)-fenil-acetonitril (42. köztitermék); és
4-amino-2-klór- α -(4-metil-fenil)-fenil-acetonitril (43. köztitermék).

7. példa

15,2 tömegrész 4-amino-2-klór- α -(4-klór-fenil)- α ,5-dimetil-fenil-acetonitril, 14,4 tömegrész tömény sósavoldat és 125 tömegrész ecetsav 5–10 °C-ra hűtött, kevert oldatához cseppenként 30 perc alatt 3,5 tömegrész nátrium-nitrit 15 tömegrész vízzel készült oldatát adjuk, 10 °C körüli hőmérsékleten. Az elegyet ezután 30 percen át keverjük, majd 10 tömegrész nátrium-acetátot és 7,8 tömegrész etil-N-(2-ciano-acetil)-karbamátot adunk hozzá 2 óra alatt, szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 500 tömegrész vízbe öntjük. A terméket leszűrjük, vízzel mossuk és diklór-metánban oldjuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, az eluálást triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével végezzük. A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az eluenst vákuumban ledestilláljuk. A maradékot 2-propanollal keverjük. A terméket leszűrjük, 2,2'-oxi-bisz(propán)-nal mossuk és szárítjuk. 17,5 tömegrész 74,1% etil-[2-5-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-2-metil-fenil-hidrazono-2-ciano-acetil]-karbamátot kapunk (44. köztitermék).

A fenti eljárással, ekvivalens mennyiségű megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő az alábbi köztitermékeket:

etil- { 2-ciano-2-[4-(1-ciano-1-fenil-etil)-fenil-hidrazono]-acetil]-karbamát (45. köztitermék);
etil-[2- { 3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-fenil-hidrazono} -2-ciano-acetil]-karbamát (46. köztitermék);
etil-[2- { 3-klór-4-[1-ciano-1-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil-hidrazono} -2-ciano-acetil]-karbamát (47. köztitermék);
etil-[2- { 4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-3-(trifluor-metil)-fenil-hidrazono} -2-ciano-acetil]-karbamát (48. köztitermék);
etil-[2- { 4-[α -(4-klór-fenil)- α -ciano-benzil]-3-klór-fenil-hidrazono} -2-ciano-acetil]-karbamát (49. köztitermék);
etil-[2- { 3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-butil]-fenil-hidrazono} -2-ciano-acetil]-karbamát (50. köztitermék);
etil-[2- { 3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-pentil]-fenil-hidrazono} -2-ciano-acetil]-karbamát (51. köztitermék);
etil-[2- { 3-klór-4-[1-(4-klór-3-trifluormetil-fenil)-1-ciano-etil]-fenil-hidrazono} -2-ciano-acetil]-karbamát (52. köztitermék);

etil-2-[4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-3,5-diklór-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (53. közti-termék);

etil-2-(3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-5-metil-fenil-hidrazono)-2-ciano-acetil]-karamát (54. közti-termék);

etil-2-ciano-2-[4-[1-ciano-1-(4-fluor-fenil)-etil]-3-fluor-fenil-hidrazono]-acetil]-karamát (55. közti-termék);

etil-2-[3,5-diklór-4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (56. közti-termék);

etil-2-[3-klór-4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-5-metil-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (57. közti-termék);

etil-2-ciano-2-[4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-3,5-dimetil-fenil-hidrazono]-acetil]-karamát (58. közti-termék);

etil-2-[4-(4-klór- α -ciano-benzil)-3,5-dimetil-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (59. közti-termék).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a megfelelő kiindulási anyagokból az alábbi vegyületeket is:

etil-2-[3-klór-4-(4-klór- α -ciano-benzil)-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (60. közti-termék);

etil-2-[3,5-diklór-4-(4-klór- α -ciano-benzil)-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (61. közti-termék);

etil-2-[3-klór-4-(4-klór- α -ciano-benzil)-5-metil-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (62. közti-termék);

etil-2-[3-klór-4-(4-fluor- α -ciano-benzil)-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (63. közti-termék); és

etil-2-[3-klór-4-(4-metil- α -ciano-benzil)-fenil-hidrazono]-2-ciano-acetil]-karamát (64. közti-termék).

8. példa

7,8 tömegrész etil-2-ciano-2-[4-(1-ciano-1-fenil-etil)-fenil-hidrazono]-acetil]-karamát, 1,98 tömegrész vízmentes kálium-acetát és 120 tömegrész ecetsav elegyét 3 órán át keverés közben visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet 30 tömegrésznyi térfogatra koncentrálnak. Víz hozzáadásával a terméket kicsapjuk. A terméket leszívjuk, vízzel mossuk és triklór-metánban oldjuk. A maradék vizet elválasztjuk és a szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 6,86 tömegrész 2-[4-(1-ciano-1-fenil-etil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril kapunk maradékként (65. közti-termék).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az alábbi közti-termékeket is:

2-[3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (66. közti-termék);

2-[3-klór-4-[1-ciano-1-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (67. közti-termék);

2-[4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-3-(trifluor-metil)-nil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (68. közti-termék);

2-[4-[α -(4-klór-fenil)- α -ciano-benzil]-3-klór-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (69. közti-termék);

2-[3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-butil]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (70. közti-termék);

2-[3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-pentil]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (71. közti-termék);

2-[3-klór-4-[1-(4-klór-3-trifluor-metil-fenil)-1-ciano-eti-

l]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (72. közti-termék);

2-[4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-3,5-diklór-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (73. közti-termék);

2-[3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-5-metil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (74. közti-termék);

2-[5-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-2-metil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (75. közti-termék);

2-[4-[1-ciano-1-(4-fluor-fenil)-etil]-3-fluor-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (76. közti-termék);

2-[3,5-diklór-4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (77. közti-termék);

2-[3-klór-4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-5-metil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (78. közti-termék);

2-[4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-3,5-dimetil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (79. közti-termék); és

2-[4-(4-klór- α -ciano-benzil)-3,5-dimetil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (80. közti-termék);

A fentiek szerint eljárva, megfelelő kiindulási vegyületekből állítjuk elő az alábbi közti-termékeket is:

2-[3-klór-4-(4-klór- α -ciano-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (81. közti-termék);

2-[3,5-diklór-4-(4-klór- α -ciano-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (82. közti-termék);

2-[3-klór-4-(4- α -ciano-benzil)-5-metil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (83. közti-termék);

2-[3-klór-4-(4-fluor- α -ciano-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (84. közti-termék); és

2-[3-klór-4-(4-metil- α -ciano-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril (85. közti-termék).

9. példa

6,86 tömegrész 2-[4-(1-ciano-1-fenil-etil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonitril, 30 tömegrész tömény sósavoldat és 150 tömegrész ecetsav elegyét keverés közben 24 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot triklór-metánban oldjuk. Az oldatot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 7,2 tömegrész 2-[4-(1-ciano-1-fenil-etil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsavat kapunk (86. közti-termék).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az alábbi közti-termékeket is:

2-[3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (87. közti-termék);

2-[3-klór-4-[1-ciano-1-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (88. közti-termék);

2-[4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (89. közti-termék);

2-[4-[α -(4-klór-fenil)- α -ciano-benzil]-3-klór-fenil]-2,3,

4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (90. köztitermék);

2-{3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-butil]-fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (91. köztitermék);

2-{3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-pentil]-fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (92. köztitermék);

2-{3-klór-4-[1-(4-klór-3-trifluormetil-fenil)-1-ciano-etil]-fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (93. köztitermék);

2-[4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-3,5-diklór-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (94. köztitermék);

2-{3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-5-metil-fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (95. köztitermék);

2-{5-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-2-metil-fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (96. köztitermék);

2-[4-[1-ciano-1-(4-fluor-fenil)-etil]-3-fluor-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (97. köztitermék);

2-[3,5-diklór-4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (98. köztitermék);

2-[3-klór-4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-5-metil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (99. köztitermék);

2-[4-(α -ciano-4-fluor-benzil)-3,5-dimetil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (100. köztitermék); és

2-[4-(4-klór- α -ciano-benzil)-3,5-dimetil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (101. köztitermék).

A fentiek szerint eljárva, a megfelelő kiindulási vegyületekből állítjuk elő az alábbi köztitermékeket is: 2-[3-klór-4-(4-klór- α -ciano-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (102. köztitermék);

2-[3,5-diklór-4-(4-klór- α -ciano-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (103. köztitermék);

2-[3-klór-4-(4-klór- α -ciano-benzil)-5-metil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (104. köztitermék);

2-[3-klór-4-(4-fluor- α -ciano-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (105. köztitermék);

2-[3-klór-4-(4-metil- α -ciano-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav (106. köztitermék);

10. példa

16 tömegrész 2-[3-klór-4-(4-klór- α -hidroxi-benzil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion és 150 tömegrész triklór-metán kevert elegybe 5 perc alatt 16 tömegrész tionil-kloridot csepegtetünk. Ezután az elegyet további 3 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ismét bepároljuk. 14 tömegrész (83,1%) 2-[3-klór-4-(α -klór-4-klór-benzil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diont kapunk maradékként (107. köztitermék).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az alábbi köztitermékeket is:

2-[4-(α -klór-4-klór-benzil)-3,5-diklór-fenil]-1,2,4-tri-

azin-3,5-(2H,4H)-dion (108. köztitermék);
2-[3-klór-4-(α -klór-4-klór-benzil)-5-metil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (109. köztitermék);

2-[3-klór-4-(α -klór-4-fluor-benzil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (110. köztitermék); és

2-[3-klór-4-(α -klór-4-metil-benzil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (111. köztitermék).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a megfelelő ki-

indulási vegyületekből az alábbi köztitermékeket is: 2-[3-klór-4-[1-klór-1-(4-klór-fenil)-etil]-5-metil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (112. köztitermék);

2-[4-(1-klór-1-fenil-etil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (113. köztitermék);

2-[3-klór-4-[1-klór-1-(4-klór-fenil)-etil]-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (114. köztitermék);

2-[3-klór-4-[1-klór-1-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (115. köztitermék);

2-[4-[1-klór-1-(4-klór-fenil)-etil]-3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (116. köztitermék)

2-[4-[4-(4-fluor-fenil)- α -klór-benzil]-3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (117. köztitermék)

2-[3-klór-4-[1-klór-1-(4-klór-fenil)-butil]-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (118. köztitermék);

2-[3-klór-4-[1-klór-1-(4-klór-fenil)-pentil]-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (119. köztitermék);

2-[3-klór-4-[1-klór-1-(4-klór-3-trifluormetil-fenil)-etil]-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (120. köztitermék);

2-[3,5-diklór-4-[1-klór-1-(4-klór-fenil)-etil]-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (121. köztitermék);

2-[5-klór-4-[1-klór-1-(4-klór-fenil)-etil]-2-metil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (122. köztitermék);

2-[4-[1-klór-1-(4-fluor-fenil)-etil]-3-fluor-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (123. köztitermék);

2-[3,5-diklór-4-(α -klór-4-fluor-benzil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (124. köztitermék);

2-[3-klór-4-(α -klór-4-fluor-benzil)-5-metil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (125. köztitermék);

2-[4-(α -klór-4-fluor-benzil)-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (126. köztitermék);

2-[4-(α -klór-4-klór-benzil)-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,5H)-dion (127. köztitermék).

B) Célvegyületek előállítás

11. példa

11,1 tömegrész 2-[3-klór-4-[1-(4-klór-fenil)-1-ciano-etil]-5-metil-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karbonsav és 15 tömegrész 2-merkapto-etanol elegyét keverés közben 2 órán át 180 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá és az elegyet nátrium-hidrogén-karbonáttal kezeljük.

A terméket triklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével végezzük. A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az eluenst vákuumban ledesztilláljuk. A maradé-

kot 2,2'-oxi-bisz(propán)-nal keverjük. A terméket szűrjük és szárítjuk. 5 tömegrész (50%) 2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α ,6-dimetil-fenil-acetonitril kapunk, olvadáspontja 226,7 °C (1. vegyület).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

2-[4-(α -klór-4-klór-benzil)-3,5-diklór-fenil]-1,2,4-tri-

azin-3,5-(2H,4H)-dion (108. köztitermék);
2-[3-klór-4-(α -klór-4-klór-benzil)-5-metil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (109. köztitermék);
2-[3-klór-4-(α -klór-4-fluor-benzil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (110. köztitermék); és
2-[3-klór-4-(α -klór-4-metil-benzil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (111. köztitermék).

4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -metil- α -fenil-fenil-acetonitril, olvadáspontja 189,2 °C (2. vegyület);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 235,1 °C (3. vegyület);

2-klór-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)- α -metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 202,8 °C (4. vegyület)

α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -metil-2-(trifluor-metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 232,8 °C, (5. vegyület);

α , α -bisz(4-klór-fenil)-2-klór-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 229,6 °C (6. vegyület);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -propil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 124,2 °C (7. vegyület);

α -butil-2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 126,3 °C (8. vegyület);

4-klór- α -[2-klór-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil]- α -metil-3-(trifluor-metil)-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 233,7 °C (9. vegyület);

2,6-diklór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1, 2,4-triazin-2(3H)-il)- α -metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja 184,5 °C (10. vegyület); és

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α ,5-dimetil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 285,8 °C (11. vegyület).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluor- α -(4-fluor-fenil)- α -metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 211,6 °C (12. vegyület);

2, 6-diklór-4-(4, 5-dihidro-3,5-dioxo-1, 2, 4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 250,2 °C (13. vegyület);

2-klór-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)-6-metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 222,8 °C (14. vegyület);

4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)-2,6-dimetil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 272,3 °C (15. vegyület);és

α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2,6-dimetil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 259,6 °C (16. vegyület).

A fenti módon eljárva, megfelelő kiindulási vegyületekből állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-3(3H)-il)-fenil-acetonitril (17. vegyület);

2, 6-diklór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1, 2,4-triazin-2(3H)-il)-il-fenil-acetonitril (18. vegyület);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-6-metil-fenil-acetonitril (19. vegyület);

2-klór-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)-fenil-acetonitril (20. vegyület); és

2-klór-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-metil-fenil)-fenil-acetonitril (21. vegyület); és

2, 6-diklór- 4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1, 2, 4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-metoxi-fenil)-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 259,3 °C.

12. példa

12 tömegrész 2-[3-klór-4-[klór-(4-klór-fenil)-metil]-

-fenil]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dion és 5,4-tömegrész rézclanid elegyét először 130 °C-on 3 órán át, majd 180 °C-on 3 órán át keverjük. Az elegyet lehűtjük, és a kicsapódott terméket triklór-metán és metanol 90:10 térfogatarányú elegyében oldjuk. A szervesen csapadékot leszűrjük és a szüretet vákuumban bepároljuk. A maradékot négyszer tisztítjuk szilikagélén, oszlopkromatográfias eljárással. Az eluálást először triklór-metán és acetonitril 90:10 térfogatarányú elegyével, másodsor tetraklór-metán és metanol 93:7 térfogatarányú elegyével végezzük. A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az eluent elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiasan (HPLC) továbbtisztítjuk, az eluálást triklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével végezzük. A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az eluent vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szárítjuk. 1,3 tömegrész (11,2%) 2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitrilt kapunk, olvadáspontja 196,8 °C (22. vegyület).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

2, 6-diklór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3,5-dioxo-1, 2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 290,5 °C (23. vegyület);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-6-metil-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 267,2 °C (24. vegyület);

2-klór-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 185,2 °C (25. vegyület); és

2-klór-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-metil-fenil)-fenil-acetonitril, olvadáspontja: 162,3 °C (26. vegyület).

A fentiek szerint eljárva, a megfelelő kiindulási vegyületeket használva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α ,6-dimetil-fenil-acetonitril (27. vegyület);

4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -metil- α -fenil-fenil-acetonitril (28. vegyület);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -metil-fenil-acetonitril (29. vegyület);

2-klór-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)- α -metil-fenil-acetonitril (30. vegyület);

α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -metil-2-(trifluor-metil)-fenil-acetonitril (31. vegyület);

α , α -bisz(4-klór-fenil)-2-klór-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitril (32. vegyület);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-3(3H)-il)- α -propil-fenil-acetonitril (33. vegyület);

α -butil-2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitril (34. vegyület);

4-klór- α -[2-klór-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil]- α -metil-4-(trifluor-metil)-fenil-acetonitril (35. vegyület);

2, 6-diklór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1, 2,4-triazin-2(3H)-il)- α -metil-fenil-acetonitril (36. vegyület);

2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α ,5-dimetil-fenil-acetonitril (37. vegyület);

4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluor- α -(4-fluor-fenil)- α -metil-fenil-acetonitril (38. vegyület);
 2,6-diklór-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)-fenil-acetonitril (39. vegyület);
 2-klór-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)-6-metil-fenil-acetonitril (40. vegyület);
 4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)- α -(4-fluor-fenil)-2,6-dimetil-fenil-acetonitril (41. vegyület); és
 α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2,6-dimetil-fenil-acetonitril (42. vegyület).

C) Farmakológiai hatás vizsgálata

Az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savadékos sóik és lehetséges sztereokémiai izomerjeik erős protozoon-ellenes aktivitását az alábbi kísérletek eredményei bizonyítják. Az alábbi adatokkal természetesen csak szemléltetni kívánjuk a protozoon-ellenes hatást, amely az összes (I) általános képletű vegyület esetén fennáll, és a példákkal nem kívánjuk találmányunkat a vizsgált (I) általános képletű vegyületek és/vagy érzékeny protozoonok körére korlátozni.

13. példa

Kokcidium-ellenes hatás Eimeria tenella esetén

A csirkéket kereskedelmi forgalomban lévő, kokcidiosztatikus szert nem tartalmazó alaptáppal etetjük.

Tizennyolc napos csirkéket két állatból álló csoportokra osztunk. A vizet automatikusan adagoljuk, és az állatokat ad libitum etetjük a gyógyszerrel kiegészített táppal, a fertőzés napjától (0. nap) a fertőzés utáni 7. napig (a 7. napot nem beleértve). Gyógyszer nélküli táppal ad libitum két csoportot etetünk (négy állat), mint nem fertőzött, illetve fertőzött kontroll csoportot.

A gyógyszer nélküli táp kokcidiosztatikus szert nem tartalmazó, kereskedelmi forgalomban lévő alaptáp. A gyógyszerrel kiegészített tápot a gyógyszer nélküli tápból készítjük oly módon, hogy az utóbbit a vizsgált vegyület meghatározott mennyiségével alaposan összekeverjük.

A 0. napon a csirkéket orálisan fertőzzük 10^5 Eimeria tenella spórás oocisztával. Az 5. napon megvizsgáljuk a székletet, és az alábbi skála szerint értékeljük az eredményt:

- 0 = nincs vérfolt
- 1 = egy vagy két vérfolt
- 2 = három - öt vérfolt
- 3 = ötnél több vérfolt.

A 7. napon az összegyűjtött székletben meghatározzuk az egy gramm székletben lévő oocisztaszámot (OPG), valamint lemérjük az állatokat.

A kísérleti eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg. Az első oszlopban az átlagos relatív súlynövekedés látható, a nem fertőzött kontrollal összehasonlítva. A második oszlop a széklet átlagos értékelését mutatja, a fenti táblázat alapján, míg a harmadik oszlopban az átlagos oocisztaszámot adjuk meg.

1. táblázat

	Vegyület száma	Vegyület koncentrációja a tápban (ppm)	Átlagos relatív súlynövekv. (%)	Átlagos széklet-érték	Átlagos oocisztaszám (OPG)×100
5	1	100	92	0	0
10	10	10	99	0	0
	5	5	96	0	0
	2	100	93	0	0
15	3	100	94	0	0
	10	10	92	0	0
	4	100	103	0	0
20	10	10	100	0	0
	5	5	92	1,0	0
	5	100	94	0	0
25	10	10	92	0,8	0
	6	100	98	0	0
	10	10	97	1,5	0
30	10	10	97	0	0
	5	5	98	0	0
	1	1	94	0,5	0
	nem fertőzött kontroll	–	100	0	0
	fertőzött kontroll	–	78	2,9	459
35	13	1	101	0	0
		0,5	96	0	0
40	14	1	98	0	0
	15	100	99	0	0
	10	10	99	0	0
45	16	100	94	0	0
	10	10	97	0	0
	5	5	94	0	0
50	22	100	98	0	0
	10	10	102	0	0
	5	5	100	0	0
	1	1	98	1,0	0
55	0,5	0,5	97	0,5	0
	23	100	98	0	0
	10	10	101	0	0
60	5	5	98	0	0
	1	1	102	0	0
	0,5	0,5	97	0,1	0
65	24	100	99	0	0
	10	10	108	0	0
	5	5	99	0	0
70	1	1	99	0	0
	0,5	0,5	94	0,4	0
	25	100	95	0	0
75	10	10	99	0	0
	5	5	100	0	0
	1	1	94	0,2	0
80	26	100	92	0	0
	10	10	95	0,5	0

14. példa

Kokcidium-ellenes hatás *Eimeria acervulina* esetén

A csirkéket kereskedelmi forgalomban lévő, kokcidiosztatikus szert nem tartalmazó alap táppal etetjük.

Tizennyolc napos csirkéket négy állatból álló csoportokra osztunk. A vizet automatikusan adagoljuk, és az állatokat ad libitum etetjük a gyógyszerrel kiegészített táppal, a fertőzés napjától (0. nap) a fertőzés utáni 7. napig (a 7. napot nem beleértve). Gyógyszer nélküli táppal ad libitum két csoportot etetünk, az egyik csoport nem fertőzött kontroll, a másik fertőzött kontroll.

A gyógyszer nélküli táp kokcidiosztatikus szert nem tartalmazó, kereskedelmi forgalomban lévő alap táp. A gyógyszerrel kiegészített tápot a gyógyszerrel kiegészített tápot a gyógyszer nélküli tápból készítjük oly módon, hogy az utóbbit a vizsgált vegyület meghatározott mennyiségével alaposan összekeverjük.

A 0. napon a csirkéket orálisan fertőzzük $2,6 \times 10^6$ *Eimeria acervulina* spórás oocisztával. A 4. és 5. napon megvizsgáljuk a székletet, és az alábbi skála szerint értékeljük az eredményt:

0 = normális

1 = kissé lágy széklet

2 = fehér, vizes diarrhea

3 = nyúlós, nyálkás diarrhea.

Az ötödik és hatodik napon összegyűjtjük a székletet és meghatározzuk az egy gramm székletben lévő oocisztaszámot (OPG), valamint lemérjük a csirkéket.

A kísérleti eredményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze. Az első oszlopban az átlagos relatív súlynövekedés látható %-ban, a nem fertőzött kontrollal összehasonlítva. A második oszlop a széklet átlagos értékelését mutatja, a harmadik oszlopban az átlagos oocisztaszámot (OPG) adjuk meg.

2. táblázat

5	Vegyület száma	Vegyület koncentrációja a tápban (ppm)	Átlagos relatív súlynövekedés (%)	Átlagos székletérték	Átlagos oocisztaszám (OPG) x 1000
10	1	100	81	0,4	0
15	nem fertőzött kontroll		100	0	0
15	fertőzött kontroll		73	2,8	356
20	3	100	98	0	0
20		10	84	1,1	147
20	4	100	97	0	0
20		10	86	1,1	35
20		5	92	1,0	0
25	5	100	94	0	0
25	6	100	91	0	3
25	10	100	85	0,2	0
25		10	85	0,3	14
25		5	90	1,2	33
30	12	100	97	0,3	0
30	25		98	0	0
30			97	0,1	36
35	13	100	97	0	0
35		10	97	0,3	28
35		5	94	0,3	14
35		1	93	0,3	55
40	14	100	99	0	0
40		10	102	0	5
40	15	100	99	0	0
40		10	95	0,5	44
40	16	100	94	0	0
40		10	91	0,1	20
45	22	100	94	0	0
45		10	91	0,2	11
45		5	101	0	23
45	23	100	99	0	0
45		10	99	0	0
45		5	102	0	6
45		1	100	0	29
45		0	90	0,7	17
50	24	100	98	0	0
50		10	92	0	10
50		5	96	0	0
50		1	92	0,5	44

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű α -aril-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonil-származékok – a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy trifluor-metil-csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; és-

R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-csoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport – előállítására sztereokémiai izomerjeik vagy racém elegyeik alakjában, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a) egy (III) általános képletű triazindion-köztitermékből – a képletben E jelentése elektronvonzó csoport, előnyösen karboxilcsoport – magasabb hőmérsékleten, adott esetben sav jelenlétében, amely savat adott esetben a reakció szempontjából inert oldószer jelenlétében elimináljuk az E szubsztituent, vagy

b) egy (VI) általános képletű köztiterméket – a képletben W jelentése reakcióképes távozó csoport, előnyösen halogénatom – egy cianiddal reagáltatunk, adott esetben a reakció szempontjából inert oldószer jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kiindulási anyagként E helyén karboxilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet használunk, ahol $R^1 - R^5$ és R jelentése az 1. igénypont szerinti –.

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kiindulási anyagként W helyén halogénatomot, metil-szulfonil-oxi-csoportot vagy 4-metil-fenil-szulfonil-csoportot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületet használunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy E helyén karboxilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületként egy (VII) általános képletű diazóniumsó – ahol X⁺ jelentése egy savból származó anion, előnyösen halogénion, $R, R^1 - R^5$ jelentése a 2. igénypont szerinti – és egy (VIII-a) általános képletű vegyület – ahol L jelentése reakcióképes csoport, előnyösen 1–6 szénatomos alkoxycsoport, vagy halogénatom, különösen előnyösen 1–6 szénatomos alkoxycsoport, és E¹ jelentése cianocsoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, előnyösen azonban cianocsoport – reagáltatásával előállított (II-a) általános képletű intermedier savas közegben – előnyösen ecetsavban alkálifém-acetát jelenlétében – végzett ciklizációjával kapott (III-a) általános képletű vegyület hidrolizistermékét alkalmazzuk – a képletekben R, $R^1 - R^5$, E¹ és L jelentése a fent megadott –.

5. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom vagy trifluor-metil-csoport, R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy halogén-fenil-csoport, és R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kiindulási anyagként olyan (III) vagy (VI) általános képletű vegyüle-

tet használunk, amelyek képletében R, R^1, R^2, R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 halogénatomot, R^2 hidrogénatomot, és R hidrogénatomot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy halogén-fenil-csoportot jelent, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kiindulási anyagként olyan (III) vagy (VI) általános képletű vegyületet használunk, amelyek képletében R, R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése 4-helyzetű halogénatom, R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, metil- vagy trifluor-metil-csoport, a fenilgyűrű 2- és 6-os helyzetében, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kiindulási anyagként olyan (III) vagy (VI) általános képletű vegyületet használunk, amelyek képletében R, R^1, R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott.

8. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitril előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kiindulási anyagként olyan (III) vagy (VI) általános képletű vegyületet használunk, amelyek képletében R^1 jelentése 4-helyzetű klóratom, R^4 jelentése 2-helyzetű klóratom, és R, R^2 és R^5 jelentése hidrogénatom.

9. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 2,6-diklór- α -(4-klór-fenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitril előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy kiindulási anyagként olyan (III) vagy (VI) általános képletű vegyületet használunk, amelyek képletében R^1 jelentése 4-helyzetű klóratom, R^4 és R^5 jelentése klóratom a fenilgyűrű 2-es és 6-os helyzetében, és R és R^2 jelentése hidrogénatom.

10. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított, sztereokémiai izomerje vagy racém elegye alakjában levő (I) általános képletű vegyületet – amelynek képletében R, R^1, R^2, R^4 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom vagy trifluor-metil-csoport, R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy halogén-fenil-csoport, és R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

12. A 10. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R^1 jelentése halogénatom, R^2 jelentése hidrogénatom és R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy halogén-fenil-csoport.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy hatóanyagként olyan (I) ál-

talános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R¹ jelentése 4-helyzetű halogénatom, R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, metilcsoport vagy trifluor-metil-csoport a fenilgyűrű 2-es és 6-os helyzetében.

14. A 10. igénypont szerinti eljárás, a z z a l

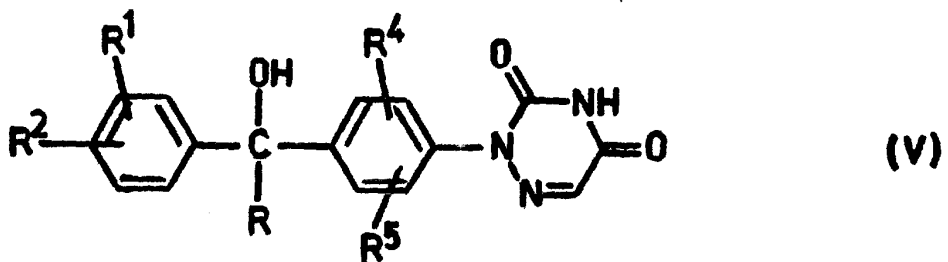
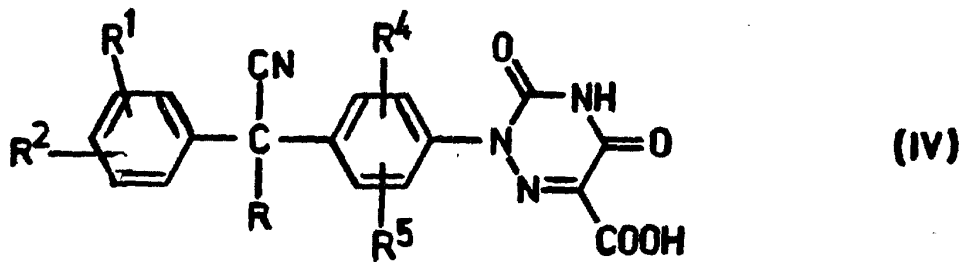
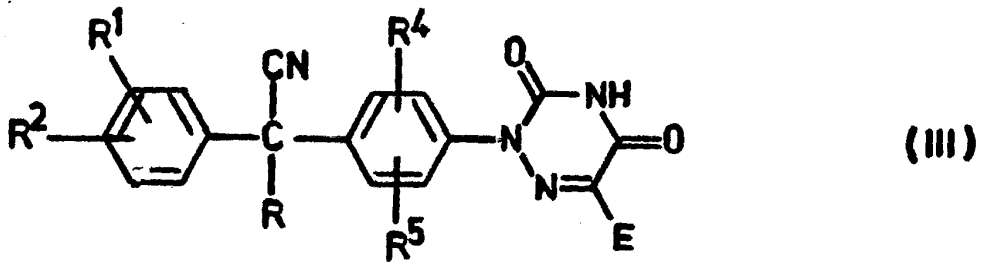
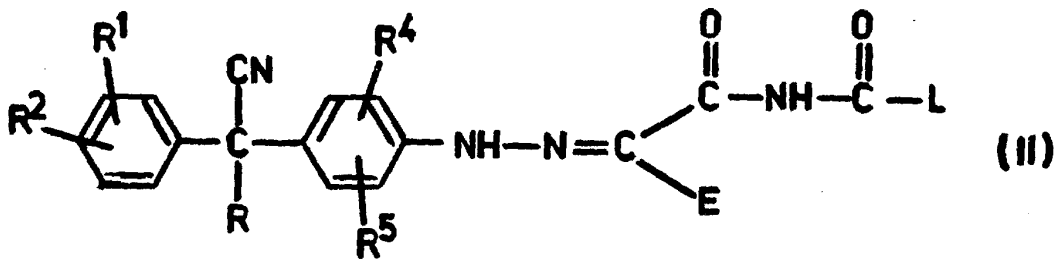
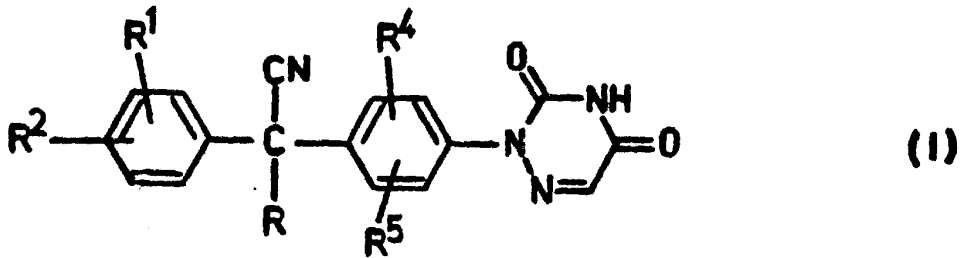
j e l l e m e z v e, hogy hatóanyagként 2-klór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1, 2, 4-triazin-2(3H)-il)-fenilacetonitrilt használunk.

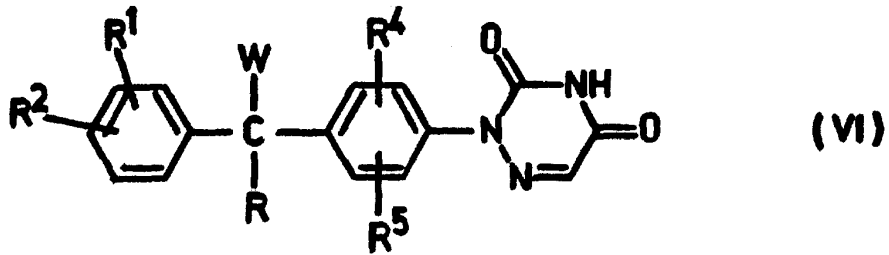
5

15. A 10. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy hatóanyagként 2,6-diklór- α -(4-klór-fenil)-4-(4, 5-dihidro-3, 5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-fenil-acetonitrilt használunk.

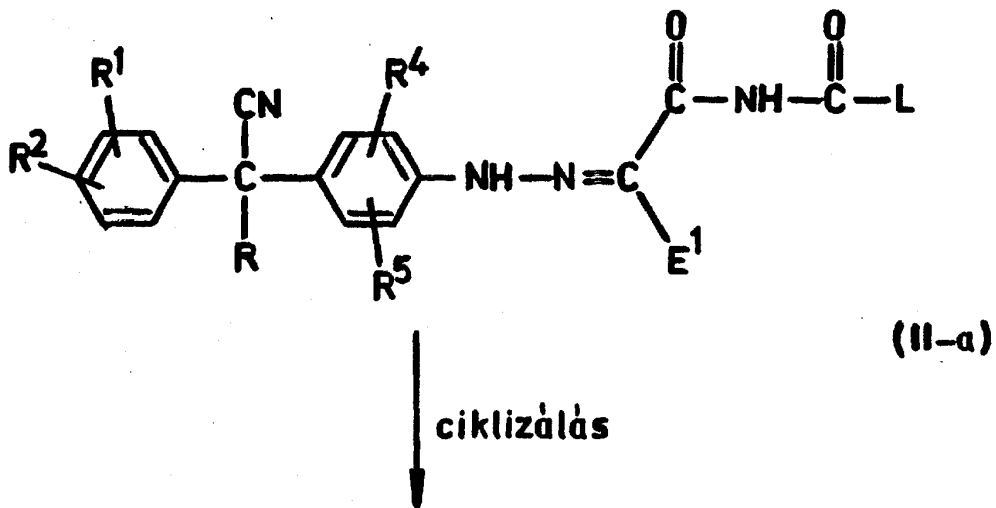
3 db ábra

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán
KÓDEX

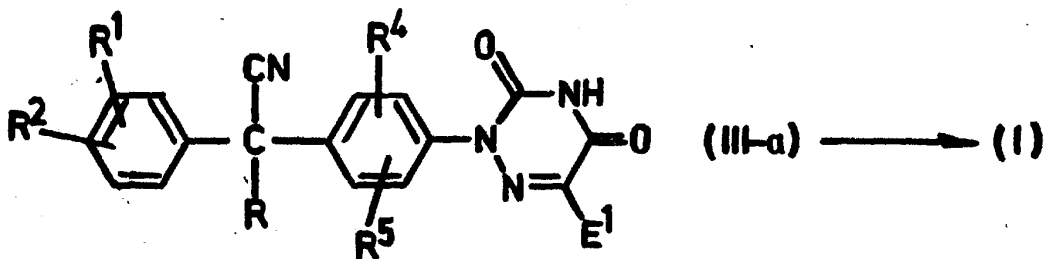




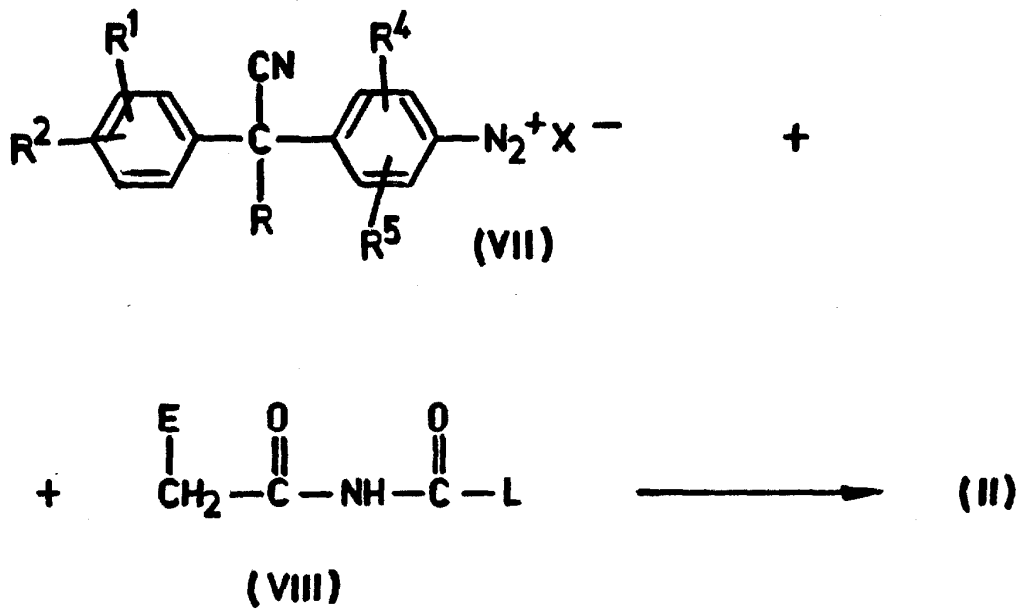
1. reakcióvázlat



ciklizálás



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

