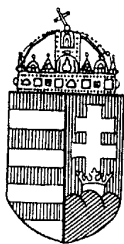


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 327 B

(22) Bejelentés napja: 1986.04.17.

(21) 1615/86

(33) CH

(32) 1985.04.18.

(31) 1663/85-5

(51) Int Cl⁵

C 07 D 249/04

A 61 K 31/41

(41) (42) Közzététel napja: 1987.02.27.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.07.28. SZKV/1991.07.

(72) Feltaláló:

Meier René, Buus (CH)

(73) Szabadalmas:

Ciba-Geigy AG., Bazel (CH)

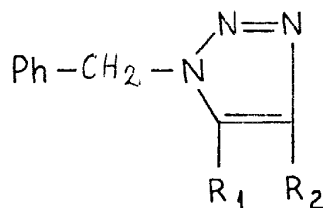
(54) ELJÁRÁS FLUOROZOTT BENZIL-TRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

Az (I) általános képletű, fluoratómmal helyettesített 1-benzil-1H-1,2,3-triazol-származékok eddig konkrétan le nem írt új vegyületek, melyek kiváló antikonvulzív tulajdonságokkal rendelkeznek és így gyógyszerkészítmények hatóanyagaként használhatók.

Az (I) általános képletben Ph jelentése az egyik o-helyzetben fluoratómmal és adott esetben még

egy további halogénatómmal helyettesített fenilcsoport; R₁ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, helyettesítetlen karbamoilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoport és R₂ helyettesítetlen karbamoilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoport.



A leírás terjedelme: 9 oldal, 1 ábra

HU 203 327 B

A találmány a benzilcsoport magjában fluor-atommal helyettesített, új 1-benzil-1H-1,2,3-triazolok előállítására vonatkozik, melyeket az (I) általános képlet szemléltet. A találmány tárgya továbbá eljárás az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

Ph jelentése az egyik o-helyzetben fluoratommal és adott esetben még egy további halogénatommal helyettesített fenilcsoport;

R₁ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, helyettesítetlen karbamoilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoport és

R₂ helyettesítetlen karbamoilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoport.

A Ph fenilcsoport további halogénhelyettesítőjeként egy, legfeljebb 35-ös atomszámú halogénatom, azaz fluor- vagy klóratom vagy másodsorban brómatom jön tekintetbe. A további halogénatom például a gyűrű 4- vagy 5-helyzetéhez vagy különösen a 6-helyzetéhez kapcsolódik.

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport kifejezés a metilcsoportra vonatkozik, vagy másodsorban etilcsoportot, propilcsoportot, izopropilcsoportot, butilcsoportot, izobutilcsoportot, szek-butil-csoportot vagy terc-butil-csoportot jelenthet.

Egy N-(1-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport pl. acetyl-karbamoil-csoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal, így különösen kifejezett antikonvulzív hatással rendelkeznek. A nevezett hatást pl. egereken lehet kimutatni, amikor is kb. 30 - kb. 300 mg/kg új vegyület perorális adagolása igen jelentősen antagonizálja a metrazol hatását.

Egéren és patkányon kb. 1-kb. 50 mg/kg, de legtöbb esetben már kb. 1- kb. 25 mg/kg találmány szerinti vegyület orális beadása kifejezetten megvédi az állatokat az elektrosokk által kiváltott konvulzióktól. Ilyen kísérleti modellben a találmány szerint előállított következő vegyületek hatását:

1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (I);

1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (II);

1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid (III);

1-(2-fluor-6-klór-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid (IV);

1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid (V);

1-(2-fluor-6-klór-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (VI);

1-(2,5-difluor-benzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (VII) és

1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di(N-acetyl)-karboxamid (VIII),

összehasonlítottuk a közelálló szerkezetű ismert 1-(o-klór-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (IX) és

1-(o-klór-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid (X) (előállításukat az EP-A1-114 347. ismerteti), valamint az 1-(o-klór-benzil)-5-amino-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsav-piperidid (XI) -- el-

őállítását az 1,511,195. sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás ismerteti -- hatásával.

A felsorolt vegyületek esetében az alábbi Táblázat szerinti ED₅₀ effektív dózis-értékeket kapjuk, egy órával korábban történő beadás esetén.

Táblázat

	Vegyület	ED ₅₀ (mg/kg p.o)	
		egérben	patkányban
10	I	17	8
	II	17	17
15	III	4	4
	IV	7	10
	V	11	10
	VI	11	-
20	VII	6	-
	VIII	6	-
	IX	26	25
	X	40	43
25	XI	30, 100, 300* értéknél	30, 100 300* értéknél
		hatástalan	hatástalan

* legnagyobb vizsgált dózis.

A találmány szerinti eljárással előállított (I)-(VIII) vegyület ennélfogva a technika állása szerinti ismert szerkezeti analóg (IX)-(XI) vegyülettől jóval erősebb hatás kifejtése révén különböztethető meg és kiválóan alkalmas különféle eredetű konvulziós állapotok, mint például az epilepszia kezelésére és így ezeket antikonvulzív gyógyszerek, mint például antiepileptikumok hatóanyagaként lehet felhasználni.

A találmány elsősorban az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph az egyik o-helyzetben fluoratommal és adott esetben még 1 klóratommal, vagy 1 fluoratommal helyettesített fenilcsoport, mint például o-fluor-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5- vagy 2,6-difluor-fenil-csoport, vagy 2-klór-6-fluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, így metilcsoport, karbamoilcsoport, vagy N-(1-4 szénatomos alkanoil)-karbamoil-csoport, így N-acetyl-karbamoil-csoport és R₂ karbamoilcsoport, vagy N-(1-4 szénatomos alkanoil)-karbamoil-csoport, így N-acetyl-karbamoil-csoportot jelent.

A találmány mindenekelőtt az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph az egyik o-helyzetben fluoratommal és adott esetben még 1 klóratommal vagy 1 fluoratommal helyettesített fenilcsoport, így o-fluor-fenil-csoport, 2,3-, 2,4-, 2,5- vagy 2,6-difluor-fenil-csoport, vagy 2-klór-6-fluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, mint pl. metilcsoport, vagy karbamoil-csoport és R₂ karbamoilcsoportot jelent, így pl. különösen azokéra, ahol Ph jelentése o-fluor-fenil-csoport, 2,3-, 2,4-, 2,5- vagy 2,6-difluor-fenil-csoport, vagy 6-klór-2-fluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatom vagy karbamoilcsoport és R₂ karbamoilcsoport.

A találmány különösképpen az olyan (I) általános

képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph o-fluor-fenil- vagy 2,6-difluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatom vagy karbamoilcsoport és R_D karbamoilcsoport.

A találmány igen előnyös módon az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph 2,6-difluor-fenil-csoportot jelent; R₁ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, így metilcsoport, karbamoil- vagy N-(1-4 szénatomos alkanoil)-karbamoil-, így N-acetil-karbamoil-csoport, és R₂ karbamoilcsoportot vagy (1-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoportot, így N-acetil-karbamoil-csoportot jelent.

A találmány legelső sorban az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol Ph o-fluor-fenil-csoport, 2,5-difluor-fenil-csoport, 2,6-difluor-fenil-csoport vagy 2-klór-6-fluor-fenil-csoport; és R₁ és R₂ egyaránt karbamoilcsoportot képvisel, illetve ahol Ph 2,6-difluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatom vagy karbamoilcsoport és R₂ karbamoilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagukban véve ismert eljárásokkal állítjuk elő. ezekre az eljárásokra jellemző, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy karbamoil-csoport és R₂ karbamoilcsoport,

valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel vagy sójával és/vagy adott esetben tautomerjével -- ebbe a képletben R₁ 1-4 szénatomos alkil-csoport, Y₁ hidroxilcsoport és Y₂ hidrogénatom vagy R₁ hidrogénatom, karbamoil- vagy (1-4 szénatomos)-alkil-csoport, Y₁ és Y₂ együtt egy további vegyértékkötést képvisel és R₂ jelentése mindkét esetben karbamoil-csoport -- reagáltatunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ és R₂ jelentése karbamoil-csoport,

valamely (IV) általános képletű vegyületet, ahol Z jelentése reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport, 1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamiddal vagy ennek valamilyen sójával reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy karbamoil-csoport és R₂ jelentése karbamoil-csoport,

valamely (I') általános képletű vegyületet, ahol R₁' jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy -COOR₃ általános képletű csoport és R₂' jelentése -COOR₃ általános képletű csoport, ahol R₃ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R₁' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és R₂' jelentése halogén-karbamoil-csoport, ammonolízisnek vetünk alá,

majd kívánt esetben egy kapott izomerelegyet komponenseire szétválasztunk és az (I) általános képletű izomert izoláljuk, és kívánt esetben egy, a fenti eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületben, ahol R₁ és/vagy R₂ jelentése karbamoil-csoport, az R₁ és/vagy R₂ karbamoil-csoportba 1-4 szénatomos alkanoil-csoportot viszünk be.

Az a) eljárásához szükséges (III) általános képle-

tű kiindulási vegyületként és ezek tautomerjeként például a (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyületek jönnek tekintetbe. (A (IIIb) általános képletű vegyület az R₁-C(OH)=CHR₂ általános képletű vegyület tautomer alakja. Ez utóbbi olyan (III) általános képletű vegyületnek felel meg, amelyben Y₁ = OH és Y₂ = H). Ezek sói például a (IIIa) általános képletű vegyületek (R₁ = H) alkálifémsói, mint pl. nátriumsói lehetnek. A sókat a megfelelő vegyületekből és valamilyen alkálifém-alkanoláttól, mint pl. nátrium-metanoláttól állíthatjuk elő.

A (II) és a (III) általános képletű vegyületek reagáltatását a szokásos módon, előnyösen valamilyen inert oldószerben valósítjuk meg a szükséges esetben egy kondenzálószer jelenlétében és/vagy felmelt hőmérsékleten dolgozunk. Inert oldószerként például az aromás vagy aralifás szénhidrogéneket, így a benzolt vagy a toluolt, vagy valamilyen étert, mint pl. a terc-butoxi-metánt, a tetrahidrofuránt vagy a dioxánt említjük meg.

Az eljárást előnyösen úgy valósítjuk meg, hogy például a (II) általános képletű azidot benzolban vagy dioxánban reagáltatjuk a (IIIa) általános képletű vegyülettel és a reakciót kb. 60-120 °C-on, előnyösen az elegy forráspontján végezzük.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek és a (II) általános képletű kiindulási vegyületek egy része is már ismert vegyület. Az új (II) általános képletű kiindulási vegyületeket a már ismertekkel analóg módon lehet előállítani. Így például valamely (IV) általános képletű vegyületet, ahol Z jelentése reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport, így egy halogénatom, mint pl. klór-, bróm- vagy jódatom, továbbá valamilyen szulfonil-oxi-csoport, így egy 1-4 szénatomos alkánszulfonil-oxi-csoport vagy benzolszulfonil-oxi-csoport, amely adott esetben helyettesítve is lehet, mint pl. metánszulfonil-oxi-, etánszulfonil-oxi-, benzolszulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi- vagy p-bróm-benzolszulfonil-oxi-csoport, vagy fluor-szulfonil-oxi-csoport, egy alkálifém-aziddal, mint pl. nátrium-aziddal reagáltatunk példának okáért dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-formamidban mint reakcióközegben. Egy másik módszer szerint a megfelelő (IV) általános képletű alkoholt (Z = hidroxilcsoport) trifenil-foszfín és egy azodikarbonsav-észter, mint pl. azodikarbonsav-dietil-észter jelenlétében nitrogén-hidrogénsavval (H-N₃, hidrogén-azid) reagáltatjuk, mellettt a reakciót például toluolban végezzük.

A b) eljárásban alkalmazott (IV) általános képletű kiindulási vegyületekben a reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport lehet egy halogénatom, mint pl. klór-, bróm- vagy jódatom, továbbá valamilyen szulfonil-oxi-csoport, így egy 1-4 szénatomos alkánszulfonil-oxi-csoport vagy benzolszulfonil-oxi-csoport, amely adott esetben helyettesítve is lehet, mint pl. metánszulfonil-oxi-, benzolszulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi- vagy p-bróm-benzolszulfonil-oxi-csoport, illetőleg fluor-szulfonil-oxi-csoport.

Az 1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid-vegyületek sói például alkálifémsók vagy alkáliföldfémsók, mint pl. a nátriumsó, káliumsó vagy kalciumsó lehetnek.

A reakciót a szokásos módon, így például valami-

lyen bázisos kondenzálószer jelenlétében és előnyösen valamilyen oldószerben vagy hígítószerben valószínűsítjük meg. Amennyiben az 1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot só formájában használjuk, úgy a reakcióelegyet szükséges esetben melegítjük. Bázisos kondenzálószerként például olyanokat használunk, amelyek az 1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamiddal sókat tudnak alkotni; ezekre példaképpen az alkálifém-alkoholátokat, mint pl. a nátrium-metanolátot vagy a nátrium-etanolátot, vagy az alkálifém- vagy az alkáliföldfém-amidokat, mint pl. a nátrium-amidot vagy a lítium-dizopropil-amidot említjük. Az 1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid sóvá történő átalakítását célszerűen még a reakció előtt elvégezzük, például nevezett egyik bázissal történő reagáltatással. Az alkoholátok jelenlétében végzett reakcióhoz oldószerként előnyösen a megfelelő alkoholt használjuk, míg az amidok jelenlétében végzett reakciónál az előnyös oldószer például valamilyen aprotikus szerves oldószer, így egy foszforsav-tri-(1-4 szénatomos)-alkil-amid, mint pl. hexametil-foszforsav-triamid, továbbá valamilyen alkánsav amidja, mint pl. dimetil-formamid, valamint egy di-(1-4 szénatomos)-alkil-szulfoxid, mint pl. dimetil-szulfoxid lehet. Az eljárás során melléktermékként képződött izomereket adott esetben elválasztjuk a kívánt (I) általános képletű vegyülettől. A (IV) általános képletű kiindulási vegyületeket — amennyiben ezek még ismeretlenek lennének — a szokásos módszerekkel lehet előállítani. Így például a (IV) általános képletű vegyületeket a megfelelő alkoholokból kiindulva (IV; Z= hidroxilcsoport) állítjuk elő oly módon, hogy ezeket reakcióképesen észterezzük, például kén-diklorid-oxiddal (tionil-kloriddal), foszfor-tribromiddal vagy valamilyen szulfonil-kloriddal.

A -COOR₃ csoport(ok) karbamoil-csoporttá vagy csoportokká c) eljárás szerint történő ammóniolízisét (ammóniával való reagáltatását) szükséges esetben valamilyen kondenzálószer jelenlétében és előnyösen egy inert oldószerben végezzük. Kondenzálószerként bázisos kondenzálószerként használunk, mindennek előtt az ammóniát, amelyet feleslegben alkalmazunk. E reakció során olyan (I') általános képletű vegyületekből indulunk ki, amelyekben R₂' jelentése halogén-karbonil (így bróm- vagy különösen klór-karbonil)-csoport. Alkalmazhatunk továbbá alkálifém-hidroxidokat vagy -karbonátokat vagy tercier szerves nitrogénbázisokat, így tri-(1-4 szénatomos)-alkil-aminokat vagy tercier heteroaromás nitrogén-bázisokat is, amilyen pl. a trietil-amin vagy a piridin. A szóban forgó eljárás egyik különösen előnyös megvalósítási módját az jellemzi, hogy egy olyan (I') általános képletű vegyületet, ahol R₂' -COOR₃ csoportot jelent, míg R' hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy ugyancsak -COOR₃ csoport, feleslegben alkalmazott ammóniával reagáltatunk, és kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet, melyben R₂ karbamoil-csoport, R₁ karbamoilcsoportot, hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-csoportot képvisel, ezeket (vagyis R₂-t és/vagy R₁-et mint karbamoil-csoportot) 1-4 szénatomos alkanoilcsoport bevitelére alkalmas reagenssel alkanoilcsoportozzuk.

Az (I') általános képletű kiindulási vegyületek

résben ismertek. Az esetleges új vegyületeket ismert módszerekkel állítjuk elő. Például úgy járunk el, hogy valamely (II) általános képletű azidot egy (VIIa), illetve egy (VIIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, példának okáért az a) eljárásnál leírtakkal analóg módon. Az elsődlegesen kapott észtereket (I'); R₂'= 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; R₁'= H vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport/bázisos körülmények között, például vizes-alkoholos nátrium-hidroxid-oldattal a megfelelő savvá — (I'), R₂'= karboxil — hidrolizáljuk és az így kapott savakat például tionil-kloriddal olyan n(I') általános képletű vegyületekké alakítjuk át, amelyekben R₂' jelentése halogén-karbonil-csoport.

A találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületek másféle (I) általános képletű vegyületekké történő átalakítási reakciójaként az R₂ és/vagy R₁ N-helyettesítetlen-karbamoil-csoporton végzett szubsztitúciós reakciókat, valamint az eljárással kapott izomerelemek szétválasztását jelöljük meg.

Így az (I) általános képletű vegyületekben levő N-helyettesített-karbamoilcsoportot egy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport bevitelére alkalmas szerrel N-(1-4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoporttá tudjuk átalakítani.

1-4 szénatomos alkanoilcsoport bevitelére alkalmas alkanoilcsoportok példaképpen az 1-4 szénatomos alkánkarbonsavak anhidridjei, mint pl. az ecetsav vegyes anhidridje, illetve az 1-4 szénatomos alkánkarbonsavak kloridjai, mint pl. az acetil-klorid. A feleslegben reagensekkel végzett átalakítási műveletet a szokásos módon végezzük és szükséges esetben valamilyen bázis, mint pl. trietil-amin vagy piridin jelenlétében, illetőleg savanhidridekkel történő reagáltatás esetén egy ásványi sav, mint pl. kénsav jelenlétében dolgozunk.

Az izomerelemek szétválasztását ugyancsak a szokásos módszerekkel végezzük. Ilyenek például a legalább egy aszimmetriás szénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek enantiomerjeiből vagy diasztereomerjeiből álló elegyek, valamint az (I) általános képletű vegyületekből és ezeknek az eljárás során képződött izomerjeiből álló elegyek. A diasztereomer-elegyeket, valamint az (I) általános képletű vegyületekből és az eljárás folyamán keletkezett izomerjeiből álló elegyeket például a komponensek eltérő fizikai tulajdonságai alapján, a szokásos fizikai elválasztó eljárásokkal, mint pl. frakcionált kristályosítással, kromatográfiával és hasonlókkal tudjuk szétválasztani. Az enantiomerelemek szétválasztására alkalmas módszer például a frakcionált kristályosítás valamilyen optikailag aktív oldószerből, vagy a kromatografálás valamilyen optikailag aktív álló és/vagy mozgó fázison. Úgy is eljárhatunk azonban, hogy az enantiomerelegyet például egy optikailag aktív savkloriddal reagáltatva átalakítjuk a megfelelő diasztereomer acilszarmazékokká, majd ezeket szétválasztjuk komponenseire és ez utóbbiakból a tiszta izomereket enyhe savas kezeléssel felszabadítjuk.

Az új kiindulási vegyületeket, így például az (I') általános képletű új vegyületeket, kifejezetten az (I) általános képletű vegyületek előállítására fejlesztettük ki. Az említett vegyületek, de különösen a le-

írás bevezető részében előnyösnek mondott (I) általános képletű vegyületeket eredményező kiindulási vegyületek megválasztása továbbá ezek köztitermékként történő alkalmazása is a találmány tárgyához tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket például gyógyszerkészítményekké feldolgozott formában hasznosíthatjuk. Ezek a hatóanyagból a terápiásan hatásos mennyiséget tartalmaznak, adott esetben valamilyen szervesen vagy szervetlen, szilárd vagy folyékony halmazállapotú hordozóanyaggal együtt. A hordozóanyagnak gyógyszerészeti szempontból elfogadhatónak kell lennie, ami a készítményeknek enterális, mint pl. orális vagy parenterális úton történő beadását lehetővé teszi. Így használhatunk tablettákat vagy zselatinkapszulákat, melyek a hatóanyagot hígítószerrel, mint pl. laktózzal, dextrózzal, szacharózzal, mannittal, szorbittal, cellulózzal és/vagy glicinnel és/vagy csúsztatószerrel, mint pl. kovasavval, talkummal, sztearinsavval vagy valamilyen sójával, így magnézium- vagy kalcium-sztearáttal és/vagy polietilénlikollal együtt tartalmazza. A tabletták tartalmazhatnak még kötőanyagokat, mint pl. magnézium-alumínium-szilikátot, keményítőfeleségeket, így kukorica-, búza-, nyílgyökér- vagy rizskeményítőt, továbbá zselatint, tragantot, metil-cellulózt, nátrium-karboxi-metil-cellulózt és/vagy poli(vinil-pirrolidon)-t, kívánt esetben szétesést elősegítő szereket, így például keményítőfeleségeket, agart, alginavat vagy ennek valamilyen sóját, mint pl. nátrium-alginátot és/vagy efferveszcens keverékeket vagy adszorbenseket, valamint színezékeket, ízanyagokat és édesítőszerket is tartalmazhatnak. Az (I) általános képletű vegyületek továbbá parenterálisan beadható készítmények vagy infúziós oldatok formájában is hasznosíthatók. Az ilyen oldatok előnyösen izotóniás vizes oldatok vagy szuszpenziók lehetnek és ezeket például közvetlenül a felhasználás előtt is készíthetjük olyan liofilizált preparátumokból, melyek a hatóanyagot egymagában, vagy hordozóanyagokkal, mint pl. mannittal együtt tartalmazza. A gyógyszerkészítmények sterilizálva is lehetnek és/vagy azok segédanyagokkal, mint pl. mannittal együtt tartalmazza. A gyógyszerkészítmények sterilizálva is lehetnek és/vagy azok segédanyagokat, mint pl. konzerválószerket, stabilizálószerket, nedvesítőszereket és/vagy emulgeálószerket, továbbá oldásközvetítőket, az ozmózisnyomás szabályozása céljából sókat és/vagy puffereket is tartalmazhatnak. A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények kívánt esetben farmakológiailag hatásos további anyagokat is tartalmazhatnak. A gyógyszerkészítményeket önmagában véve ismert módon, példának okáért a szokásos keverési, granuláló, drázsírozó, oldó és liofilizáló eljárásokkal állítjuk elő. A készítmények kb. 0,1%-100%, különösen kb. 1%-kb. 50% hatóanyagot tartalmaznak, a liofilizált készítmények hatóanyag-tartalma 100%-ig terjedhet.

Az (I) általános képletű vegyületek felhasználása előnyösen valamilyen gyógyszerkészítmény alakjában történhet. Az adagolás többféle tényezőtől, így az alkalmazás módjától, a kezelendő egyed fajtajától, annak életkorától és/vagy egyéni állapotától függ. Körülbelül 70 kg testtömegű melegvérűek ke-

zelésére a napi dózis orális alkalmazás esetén kb. 1- kb. 50 mg/kg, mimellett az egyszeri dózis kb. 1- kb. 25 mg/kg. A napi dózis ennélfogva előnyösen kb. 0,070 g- kb. 3,5 g között van.

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

1. példa

10 73,5 g (0,25 mól) 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsav-dimetil-észtert feloldunk 1000 ml metanolban. Az oldatot egy autoklávban 250 g ammóniával megnyomatjuk, majd a reakcióelegyet 24 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. 15 Ezt követően lehűtjük, a kikristályosodott terméket leszívjuk, metanollal mossuk és dioxán-toluolegyéből átkristályosítjuk. Ilyen módon 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 197-199 °C.

20 A kiindulási anyagot például az alábbiak szerint lehet előállítani:

41,5 g (0,275 mól) o-fluor-benzil-azid 50 ml toluollal készített oldatát 90 °C-ra felmelegítjük és hozzácsépegtetünk 500 ml toluolban oldott 40 g (0,282 mól) acetilén-dikarbonsav-dimetil-észtert. Az elegyet további 5 órán át 90 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a toluolt lehajtjuk és az elegy kihűlése után kikristályosodott anyagot leszívjuk. Dietil-éter — 25 petroléter (1:1) elegyből végzett átkristályosítással megkapjuk az 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsav-dimetil-észtert, melynek olvadáspontja: 49-51 °C.

2. példa

35 59 g (0,26 mól) 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsavat 300 ml kén-diklorid-oxiddal (tinionklorid) egy óra hosszat visszafolytatás közben forralunk. Ezután a kén-diklorid-oxid feleslegét vákuumban ledesztilláljuk, majd a visszamaradt 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsav-kloridot 500 ml toluolban oldjuk és ezt az oldatot 5-10 °C-on 500 ml tömény vizes ammóniaoldatba csépegtetjük. A kivált terméket leszívjuk, vízzel mossuk és etanolból átkristályosítjuk. Ilyen módon 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 220-222 °C.

40 A kiindulási anyagot például az alábbiak szerint lehet előállítani:

50 50 g (0,33 mól) o-fluor-benzil-azid és 23,1 g (0,33 mól) propinsav 400 ml toluollal készített oldatát 24 órán át 70 °C-on keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a kivált terméket leszívjuk és azt előbb toluollal, majd dietil-éterrel mossuk. Így megkapjuk az 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsavat, amely 151 °C-on (bomlás közben) olvad.

3. példa

60 2,6-Difluor-benzil-azidból és acetilén-dikarbonsav-dimetil-észterből indulunk ki és az 1. példában leírtakkal analóg módon járunk el. Így az 1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsav-dimetil-észter köztiterméken keresztül (olvadáspontja: 62-65 °C) 1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, melynek olvadás-

pontja (metanolból végzett kristályosítás után): 203–205 °C.

4. példa

2,6-Difluor-benzil-azidból indulunk ki és a 2. példában leírtakkal analóg módon járunk el. Így 1-(2,6-difluor-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsav on keresztül (a vegyület olvadáspontja acetonnitrilből végzett kristályosítás után 160–162 °C, bomlás közben) 1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja (etanoltól kristályosítva): 237–240 °C.

5. példa

Az 1–4. példában leírtakkal analóg módon a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

1-(2,3-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid,

1-(2,4-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid és 1-(2,5-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid.

6. példa

1-(6-Klór-2-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsavból indulunk ki és a 2. példában leírtakkal analóg módon járunk el. Így termékül 1-(6-klór-2-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja (jégecétből kristályosítva): 274–276 °C.

A kiindulási vegyületet például az alábbiak szerint lehet előállítani:

98 g (0,678 mól) 6-klór-2-fluor-toluol, 91,5 g (0,678 mól) kén-diklorid-dioxid (szulfurilklorid) és 1 g dibenzoil-peroxid elegyét 3 órán át 100–110 °C hőmérsékleten keverjük, majd desztilláljuk. Így 6-klór-2-fluor-benzil-kloridot kapunk; Fp₁₅=78–82 °C.

400 ml dimetil-szulfoxidban felfuszpendálunk 47 g (0,722 mól) nátrium-azidot, majd a szuszpenzióhoz 20–40 °C hőmérsékleten 123 g (0,687 mól) 6-klór-2-fluor-benzil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 liter jeges vízzel hígítjuk és ciklohexánnal extraháljuk. Az oldószer ledesztillálása után kapott maradékot desztillációnak vetjük alá és így 6-klór-2-fluor-benzil-azidot kapunk; Fp₁₅=99–100 °C.

300 ml toluolban levő 27,5 g (0,15 mól) 6-klór-2-fluor-benzil-azidot és 10,5 g (0,15 mól) propinsavat 3 órán át 90 °C hőmérsékletre melegítünk. Ezután az elegyet lehűtjük, a kristályokat leszívjuk és azokat acetonnitrilből átkristályosítjuk. Így megkapjuk az 1-(6-klór-2-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsavat, amely 182 °C-on (bomlás közben) olvad.

7. példa

6-Klór-2-fluor-benzil-azidból és acetilén-dikarbonsav-dimetil-észterből indulunk ki és az 1. példában leírtakkal analóg módon járunk el. Így az 1-(6-klór-2-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsav-dimetil-észter-köztiterméken keresztül (olvadáspont 88–90 °C) 1-(6-klór-2-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja (jégecétből kristályosítva): 214–216 °C.

8. példa

2,5-Difluor-benzil-azidból (Fp₁₅=82–84 °C) indulunk ki és az 1. példában leírtakkal analóg módon járunk el. Így az 1-(2,5-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsav-dimetil-észter-köztiterméken keresztül 1-(2,3-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja (dioxán-toluol-elegyből kristályosítva): 191–192 °C.

9. példa

2,4-Difluor-benzil-azidból (Fp₁₅=80–83 °C) indulunk ki és az 1. példában leírtakkal analóg módon járunk el. Így az 1-(2,4-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsav-dimetil-észter-köztiterméken keresztül (ennek olvadáspontja ciklohexánból végzett kristályosítás után: 75–76 °C) 1-(2,4-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja (dioxán-toluol-elegyből kristályosítva): 183–185 °C.

10. példa

2,3-Difluor-benzil-azidból és acetilén-dikarbonsav-dimetil-észterből indulunk ki és az 1. példában leírtakkal analóg módon járunk el. Így 1-(2,3-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsav-dimetil-észter-köztiterméken keresztül 1-(2,3-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja (etil-acetát—benzol-elegyből kristályosítva): 183–185 °C.

11. példa

1-(2,6-Difluor-benzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsavból indulunk ki és a 2. példában leírt eljárással 1-(2,6-difluor-benzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidot kapunk. A vegyület olvadáspontja (metanolból kristályosítva): 208–210 °C.

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

60 ml alkoholban feloldunk 2,53 g (0,11 mól) nátriumot, majd ehhez hozzáadagolunk 60 ml alkoholban levő 16,9 g (0,1 mól) 2,6-difluor-benzil-azidot és 14,3 g (0,11 mól) acetecetsav-etil-észtert, majd az elegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ekkor az elegyhez 120 ml n nátrium-hidroxid-oldatot adunk és a visszafolyatás közben végzett forralást még két órán át folytatjuk. Ezt követően 200 ml vízzel hígítjuk, majd hűtés közben sósavval pH=1 értékre megsavanyítjuk. A kivált terméket leszívjuk, előbb vízzel, majd éterrel mossuk, végül szárítjuk. Így megkapjuk az 1-(2,6-difluor-benzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-karbonsavat, melynek olvadáspontja: 166–167 °C.

12. példa

16,9 g (0,1 mól) 2,6-difluor-benzil-azidot és 8,3 g (0,1 mól) but-2-in-savamidot 20 ml dioxánban 16 órán át 100 °C-ra melegítünk. A dioxán elpárolgataása után a kivánt izomert oszlopkromatográfiás úton elválasztjuk. Így 1-(2,6-difluor-benzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja (metanolból kristályosítva): 208–210 °C.

13. példa

2,81 g (10 mmól) 1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid, 20 ml ecetsavanhidrid és 2 csepp kénsav elegyét 3 órán át 80 °C hőmérsékletre melegítjük. Elhűlés után a reakcióelegyet 100 ml vízzel 1 órán át 20–25 °C hőmérsékleten keverjük, majd a kivált terméket leszívjuk és azt vízzel mossuk. 75 ml metanolból végzett átkristályosítással 1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di(N-acetil)-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 136–138 °C.

14. példa

A 13. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő az 1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-(N-acetil)-karboxamidot is, ennek olvadáspontja (dioxán-toluol-elegyből kristályosítva): 205–207 °C.

15. példa

1,4 g (12,5 mmól) acetiléndikarbonsav-diamidot 60 °C-on feloldunk 10 ml dimetil-szulfidban. Ehhez hozzáadunk 1,69 g (10 mmól) 2,6-difluor-benzil-azidot, majd az elegyet 80 °C hőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ezt követően 25 ml vízzel hígítjuk és leszívjuk. Az anyagot 50 ml vízzel 30 percig 50–60 °C-on keverjük, majd ismét leszívjuk, szárítjuk és dioxán-etanol-elegyből átkristályosítjuk. Ilyen módon 1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 203–205 °C.

16. példa

Tablettánként 50 mg 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid-hatóanyagot tartalmazó tablettákat 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
Szilícium-dioxid (nagy diszperzitásfokú)	20,0 g
Etanol	q.s.

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

17. példa

Hatóanyagként 100 mg 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidot tartalmazó, lakkal bevont tablettákat az alábbiakban leírtak szerint lehet előállítani:

Összetétel (1000 tablettához)

	hatóanyag	100,00 g
	Laktóz	100,00 g
5	Kukoricakeményítő	70,00 g
	Talkum	8,50 g
	Kalcium-sztearát	1,50 g
	Hidroxi-propil-metilcellulóz	2,36 g
	Sellak	0,64 g
10	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 megszáritjuk, hozzáadjuk a megmaradt kukoricakeményítőt, a talkumot és a kalcium-sztearátot és ezeket a granulátummal jól összekeverjük. Ezután a keverékből egyenként 280 mg súlyú tablettákat préselünk, majd a tablettákat a metilén-dikloridban oldott hidroxi-propil-metilcellulózzal és sellakkal történő kezelés útján lakkbevonattal látjuk el. A lakkal bevont tabletták végső súlya (tablettánként): 283 mg.

18. példa

A 16. és a 17. példában leírtakkal analóg módon az 1–15. és 19–21. példa valamelyikében ismertetett másik (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tablettákat, illetve lakkal bevont tablettákat lehet előállítani.

19. példa

1,15 g (50 mmól) nátriumot 100 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 7,75 g (50 mmól) 1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot és 10,35 g 2,6-difluor-benzilbromidot adunk és 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet a kristályosodás megindulásáig a forráspont hőmérsékletén bepároljuk, hagyjuk 10 °C-ra lehűlni és metanolból átkristályosítjuk. 1-(2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamidot kapunk, op.: 204–205 °C.

20. példa

15,1 g (100 mmól) o-fluor-benzil-azid és 7,35 g (100 mmól) propinsav-amid 200 ml toluollal elkészített oldatát 24 órán át 50 °C-on kevertetjük. A kivált terméket szobahőmérsékletre való lehűlés után leszívjuk, és először toluollal, majd dietil-éterrel mossuk. Így 1-(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidot kapunk, op.: 220–222 °C.

21. példa

2,53 g (110 mmól) nátriumot 100 ml etanolban oldunk és az oldathoz 11,1 g (110 mmól) acetecetsav-amidot és 15,1 g (100 mmól) o-fluor-benzil-azidot adunk, majd 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A kicsapódó terméket leszívjuk és vízzel mossuk. Etanolban való kristályosítás után 1-(o-fluor-benzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidot kapunk. Op.: 208–210 °C.

SZABADALMIIGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű új 1-benzil-1H-1,2,3-triazol-származékok előállítására — ebben a képletben

Ph jelentése az egyik o-helyzetben fluoratommal és adott esetben még egy további halogénatommal helyettesített fenilcsoport;

R₁ hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, helyettesítetlen karbamoilcsoport, vagy 1–4 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoport és

R₂ helyettesítetlen karbamoilcsoport, vagy 1–4 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoport —, *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy karbamoil-csoport és R₂ karbamoil-csoport,

valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel vagy sójával és/vagy adott esetben tautomerjével — ebbe a képletben R₁ 1–4 szénatomos alkil-csoport, Y₁ hidroxilcsoport és Y₂ hidrogénatom vagy R₁ hidrogénatom, karbamoil- vagy (1–4 szénatomos)-alkil-csoport, Y₁ és Y₂ együtt egy további vegyértékkötést képvisel és R₂ jelentése mindkét esetben karbamoil-csoport — reagáltatunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ és R₂ jelentése karbamoil-csoport,

valamely (IV) általános képletű vegyületet, ahol Z jelentése reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport, 1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamiddal vagy ennek valamilyen sójával reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy karbamoil-csoport és R₂ jelentése karbamoil-csoport,

valamely (I') általános képletű vegyületet, ahol R₁' jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy -COOR₃ általános képletű csoport és R₂' jelentése -COOR₃ általános képletű csoport, ahol R₃ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy R₁' jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport és R₂' jelentése halogén-karbamoil-csoport, ammonolízisnek vetünk alá,

majd kívánt esetben egy kapott izomerelegyet komponenseire szétválasztunk és az (I) általános képletű izomert izoláljuk, és kívánt esetben egy, a fenti eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületben, ahol R₁ és/vagy R₂ jelentése karbamoil-csoport, az R₁ és/vagy R₂ karbamoil-csoport — a karbamoil-csoportot(ka)t megacilezzük.

(Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

2. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (I') általános képletű vegyületet, ahol R₂' egy (1–4 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoportot jelent és R₁ hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-csoport vagy ugyancsak egy (1–4 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoport, feleslegben alkalmazott ammóniával reagáltatunk, majd kívánt esetben az eljárással kapott olyan (I) általános képletű vegyületben, amelyben R₂ karbamoilcsoportot jelent, és R₁

hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy karbamoil-csoport, az R₂ karbamoil-helyettesítőt és/vagy az R₁ karbamoil-helyettesítőt 1–4 szénatomos alkanoilcsoporttal kezelve alkanoilcsoportra. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph az egyik o-helyzetben fluoratommal és adott esetben még egy további fluor- vagy klóratommal helyettesített fenilcsoport; R₁ hidrogénatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot, karbamoilcsoportot, vagy N-(1–4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoportot jelent és R₂ karbamoilcsoport vagy N-(1–4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph az egyik o-helyzetben fluoratommal és adott esetben még egy fluor- vagy egy klóratommal helyettesített fenilcsoport; R₁ hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy karbamoilcsoport és R₂ karbamoilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol pH o-fluor-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5- vagy 2,6-difluor-fenil-csoport vagy 6-klór-2-fluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatom vagy karbamoil-csoport és R₂ karbamoil-csoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph o-fluor-fenil-csoport vagy 2,6-difluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatom vagy karbamoilcsoport és R₂ karbamoilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph 2,6-difluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, karbamoil- vagy N-(1–4 szénatomos)-alkanoil-karbamoil-csoport és R₂ karbamoilcsoport vagy N-(1–4 szénatomos) alkanoil-karbamoil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph o-fluor-fenil, 2,5-difluor-fenil, 2,6-difluor-fenil- vagy 2-klór-6-fluor-fenil-csoportot jelent; és R₁ és R₂ egyaránt karbamoilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ph 2,6-difluor-fenil-csoport; R₁ hidrogénatomot vagy karbamoilcsoportot és R₂ karbamoilcsoportot képvisel, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 18.)

10. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1-

(o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 18.)

11. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (2,6-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 18.)

12. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (o-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 18.)

13. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (2,6-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 18.)

14. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (6-klór-2-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 18.)

15. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (6-klór-2-fluor-fluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 18.)

16. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (2,5-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

17. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (2,5-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

18. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-(N-acetil)-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 18.)

19. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (2,6-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-di-(N-acetil)-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*,

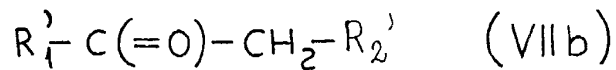
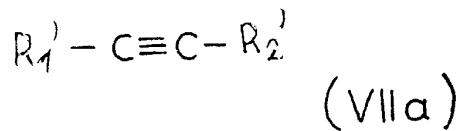
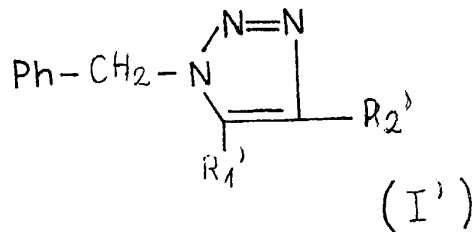
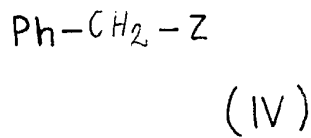
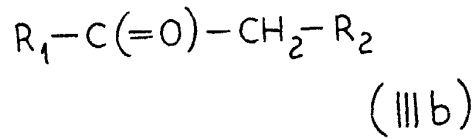
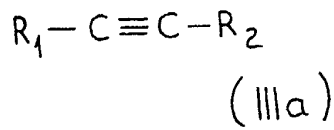
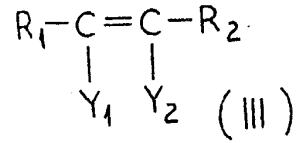
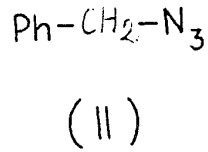
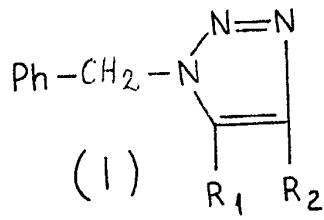
hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

20. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1- (2,3-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

21. 19. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás 1-(2,4-difluor-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

22. Eljárás antikonvulzív hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely az 1-5., a 7., 8. és a 16-21. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben a helyettesítők jelentése az 1-5., 7., 8. vagy a 16-21. igénypontok bármelyikében meghatározott, ismét módon, egymagában, vagy a gyógyszerkészítmények előállításánál szokásosan használt hordozóanyagokkal, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel és egyéb segédanyagokkal, adott esetben más, hasonló hatású, de nem szinergetikus gyógyszer-hatóanyagokkal kombinálva gyógyszerkészítményekké, így tablettákká, kapszulázott készítményekké, pilulákká, kúpokká, emulziókká, injekciós úton beadható oldatokká, inhalációs úton beadható oldatokká vagy egyéb ismert gyógyszeralakokká készítünk ki. (Elsőbbsége: 1986. 04. 17.)

23. Eljárás antikonvulzív hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely a 6. vagy a 9-15. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben a helyettesítők jelentése a 6. vagy a 9-15. igénypontok bármelyikében meghatározott, ismét módon, egymagában, vagy a gyógyszerkészítmények előállításánál szokásosan használt hordozóanyagokkal, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel és egyéb segédanyagokkal, adott esetben más, hasonló hatású, de nem szinergetikus gyógyszer-hatóanyagokkal kombinálva gyógyszerkészítményekké, így tablettákká, kapszulázott készítményekké, pilulákká, kúpokká, emulziókká, injekciós úton beadható oldatokká, inhalációs úton beadható oldatokká vagy egyéb ismert gyógyszeralakokká készítünk ki. (Elsőbbsége: 1985. 04. 18.)



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX