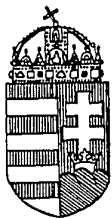


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 908 B

(21) A bejelentés száma: 686/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 02. 12.
(23) Módosítási elsőbbség: 1991. 02. 04.
(30) Elsőbbségi adatok:
014 753 1987.02.13. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 221/22
A 61 K 31/47

(40) A közzététel napja: 1990. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 07. 28. SZKV 92/07

(72) Feltaláló:

Shutske, Gregory Michael, Somerset,
New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc.,
Somerville, New Jersey (US)

(54) **Eljárás 9-amino-1,4-alkano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin és rokon szerkezetű
vegyületek és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyászati
készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

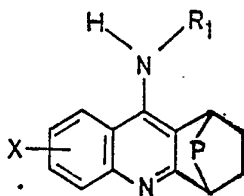
A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános
képletű vegyületek – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy fenil-
(1-4 szénatomos)-alkil-csoport,

X jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcso-
port, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, és

P jelentése metilén- vagy etilén-csoport –
és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik kolin-
nerg-funkciót fokozó hatással rendelkeznek.

Fenti hatásuk következtében gyógyszerkészítmé-
nyek hatóanyagként memória javítására használha-
tók.



(I)

A találmány tárgya eljárás 9-amino-1,4-alkano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin és rokon szerkezetű vegyületek, és hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az A-O 179 383 számú európai szabadalmi bejelentésből ismert, hogy a 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-akridin-1-ol és származékai csökkent kolinerg-funkcióval kapcsolatos memóriazavarok kezelésére használhatók.

Az A-O 268 871 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetett 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-akridin- és 9-amino-2,3-dihidro-1H-ciklopenta[b]kinolin-származékok szintén csökkent kolinerg-funkciónak tulajdonítható memóriazavarok kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a fenti ismert vegyületektől szerkezetileg világosan eltérők.

A találmány szerinti eljárás közelebből az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport,

X jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, és

P jelentése metilén- vagy etilén-csoport – valamint gyógyszeratilag elfogadható sóik előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerkészítmények hatóanyagaként memória fokozására használhatók.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerati készítmények hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, memóriát fokozó hatást kiváltó mennyiségben. A gyógyszerati készítmény alkalmas emlősökben kolinerg-funkciók fokozására.

A leírásban a (II) és (III) általános képletű köztitermékek előállítását is ismertetjük – a fenti képletekben

X és P jelentése a fent megadott, R_{13} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-csoport, és

W jelentése halogénatom, hidroxilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxycsoport –,

amelyek az (I) általános képletű vegyületek előállítására használhatók.

A leírásban említett képletek és vegyületnevek az összes sztereokémiai, optikai és geometriai izomereket is magukban foglalják, ahol ilyen izomerek létezhetnek, valamint a gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sókat és szolvátokat, például hidrátokat is.

A leírásban – hacsak másként nem említjük – rövid szénláncú alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoportot értünk, például metil-, etil-, n-propil-, izobutil-, pentil- és hexil-csoportot.

Halogénatom alatt – hacsak másként nem jelezzük – fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

(a) foszfor-pentoxid, N,N-dimetil-ciklohexil-amin és egy (V) általános képletű amin – a képletben

R_{13} jelentése a tárgyi körben megadott – hidrogén-

klorid-sója elegyét melegítjük, majd egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott és

R_{13} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport – és utána egy (VII) képletű vegyületet, a képletben

P jelentése a tárgyi körben megadott – adunk hozzá, vagy

(b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése hidrogénatom, egy (XIII) általános képletű antranilonitrilt – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott –

egy (VIIa) vagy (VIIb) képletű gyűrűs ketonnal reagáltatunk, és a biciklogyűrűben adott esetben jelenlévő kettős kötést katalitikusan hidrogénezük, vagy

(c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése benzilcsoport, egy (VIa) vagy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott –

benzaldehiddel reagáltatunk, és a kapott imint nátrium-ciano-bór-hidriddel redukáljuk, majd a biciklogyűrűben adott esetben jelenlévő kettős kötést katalitikusan hidrogénezük, vagy

(d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

P jelentése etilén-csoport és

R_1 jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport,

egy (IX) vagy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletekben

X jelentése a tárgyi körben megadott –

katalitikusan hidrogénezünk,

és az így kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását egy vagy több szintézislépésre bontva ismertetjük. A leírás egyszerűsítése érdekében a reakcióvázlatokban többnyire olyan vegyületek előállítását ismertetjük, amelyek képletében P jelentése metilén-csoport, de a reakcióvázlatok természetesen bármely (I) általános képletű vegyület előállítására alkalmazhatóak a megfelelő, szakember számára nyilvánvaló módosításokkal.

A szintézislépések ismertetésében R_{13} , X, P és W jelentése a fent megadott, hacsak azt ettől eltérően nem definiáljuk.

A lépés

(IIa) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (IV) általános képletű vegyületeket 2-norbornanonnal reagáltatjuk az 1. reakcióvázlatnak megfelelően.

A fenti reakciót megfelelő oldószerben – például benzolban, toluolban vagy xilolban – játszathatjuk le, kb. 80 és 150 °C közötti hőmérsékleten, savkatalizátor – például p-toluolszulfonsav, benzolszulfonsav vagy metánszulfonsav – jelenlétében.

B lépés

(IIIa) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk

elő, hogy egy (IIa) általános képletű vegyületet foszfor-pentoxiddal reagáltatunk, magas forráspontú terciér amin, például N,N-dimetil-ciklohexil-amin jelenlétében a 2. reakcióvázlatnak megfelelően.

A fenti reakciót oldószer hozzáadása nélkül, kb. 170 és 220 °C közötti hőmérsékleten játszathatjuk le.

C lépés

A (IIIb) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IIIa) általános képletű vegyületet foszfor-oxi-kloriddal és foszfor-pentakloriddal reagáltatunk a 3. reakcióvázlatnak megfelelően.

A fenti reakciót kb. 100 és 150 °C közötti hőmérsékleten játszathatjuk le.

A (IIIb) általános képletű vegyület bróm-analógját is hasonló módon állíthatjuk elő, mégpedig úgy, hogy például a (IIIa) általános képletű vegyületet foszfor-oxi-bromiddal és foszfor-pentabromiddal reagáltatjuk. A (IIIb) általános képletű vegyületek fluor- és jód-analógjait úgy állíthatjuk elő, hogy a (IIIb) általános képletű vegyület klóratomját ismert módon fluoratommal vagy jódatommal helyettesítjük.

D lépés

A (VI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IIIb) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű aminnal reagáltatunk a 4. reakcióvázlatnak megfelelően.

A fenti reakciót 120 és 220 °C közötti hőmérsékleten játszathatjuk le savas katalizátor, például ammónium-klorid vagy fenol jelenlétében.

Az A – D. reakciólépéseket egyetlen lépésben is elvégezhetjük (a) eljárás. Így például a (VI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy foszfor-pentoxid, N,N-dimetil-ciklohexil-amin és az (V) általános képletű amin hidrogén-klorid-sójának elegyét melegítjük, majd hozzáadunk egy (IV) általános képletű vegyületet és utána a 2-norbornanont.

A fenti reakciót kb. 150 és 250 °C közötti hőmérsékleten játszathatjuk le.

E lépés

A (VIa) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIII) általános képletű antranilonitril-származékot (ortoizomert) reagáltatunk a (VIIa) képletű 2-norbornanonnal (5. reakcióvázlat).

A reakciót rendszerint megfelelő katalizátor – például frissen ömlesztett cink-klorid – jelenlétében, megfelelő oldószerben – például nitro-benzolban vagy 1,2-diklór-etánban – játszathatjuk le, közelítőleg 80 és 150 °C közötti hőmérsékleten.

Ha a (VIIa) képletű 2-norbornanon helyett egy vagy két szén-szén kettős kötést tartalmazó gyűrűs ketont használunk, a reakció termékeként egy (VIa) általános képletű vegyületnek megfelelő, de egy vagy két kettős kötést tartalmazó vegyületet kapunk. Ha például a (XIII) általános képletű antranilonitrilt (VIIb) képletű biciklo[2.2.2]jokt-2-én-2-onnal reagáltatjuk a fenti körülmények között, a reakció termékeként (XIV) általános képletű vegyületet kapunk (6. reakcióvázlat).

F lépés

A (VIII), illetve (IX) általános képletű imin-kóztiterméket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VIa) vagy (XIV)

általános képletű amin benzaldehiddel reagáltatunk (7. és 8. reakcióvázlat).

A fenti reakciót rendszerint megfelelő oldószerben – például benzolban, toluolban vagy xilolban – játszathatjuk le, közelítőleg 80 és 150 °C közötti hőmérsékleten, bázis – például piperidin, morfolin, dietil-amin vagy diizopropil-amin – jelenlétében.

G lépés

A (X), illetve (XI) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a (VIII) vagy (IX) általános képletű vegyületet nátrium-ciano-bór-hidriddel redukáljuk (9. és 10. reakcióvázlat).

A fenti reakciót rendszerint megfelelő közegben – például jegecetben – játszathatjuk le, 10 és 60 °C közötti hőmérsékleten.

H lépés

A (XII) általános képletű vegyületeket a (XI) általános képletű vegyületek katalitikus hidrogénezésével állíthatjuk elő (11. reakcióvázlat).

Katalizátorként előnyösen palládiumot használunk. A reakciót rendszerint megfelelő közegben – például vízmentes etanolban – játszathatjuk le szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 20 és 50 °C közötti hőmérsékleten.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket különféle memóriazavarok kezelésére használhatjuk, amelyeket csökkent kolinerg-funkció jellemez, ide tartozik például az Alzheimer-kór is.

A fenti hatás bizonyítására meghatározhatjuk a vegyületek acetil-kolin-észteráz enzimaktivitást gátló képességét, amelynek következtében az agyban növekszik az acetil-kolin-szint.

A fenti gyógyászati hatást bizonyíthatjuk úgy is, hogy megvizsgáljuk a vegyületek kolinerg-hiány miatti memóriacsökkenést helyreállító képességét, sötét elkerülési teszttel (ún. Dark Avoidance Assay).

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatását bármely ismert módon adhatjuk a kezelendő alanyak, például orálisan, kapszula vagy tableta formájában; parenterálisan, steril oldat vagy szuszpenzió formájában és néhány esetben intravénán, steril oldat formájában is adható. A szabad bázis formájában lévő (I) általános képletű vegyületeket – noha önmagukban is hatásosak – gyógyászati elfogadható sóvá alakíthatjuk és így is adhatjuk a kezelendő alanyak, stabilitási szempontokat figyelembevéve vagy a jobb kristályosíthatóság érdekében, illetve az oldékonyság fokozása céljából stb.

A gyógyászati elfogadható sók képzésére alkalmas sav például szerves sav – így hidrogén-bromid, hidrogén-klorid, kénsav, salétromsav, foszforsav, perklor-sav vagy szerves sav – így borkősav, citromsav, ecetsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, vagy oxálsav – lehet.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat orálisan adagolhatjuk, például inert hígítóanyaggal vagy emészthető hordozóanyaggal, vagy zselatin kapszulába zárhatjuk, illetve tablettává préselhetjük azokat. Orális gyógyászati alkalmazás esetén a ható-

anyagot segédanyagokkal összekeverhetjük, és tablettává, pasztillává, kapszulává, elixírré, szuszpenzióvá, szirupká, ostyává, rágógumivá vagy egyéb hasonló készítménnyé formálhatjuk. A fenti készítmények legalább 0,5 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak, a hatóanyag mennyisége az adott dózisformától függően változhat, célszerűen 4–70 tömeg%-át teheti ki az egységnek. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítményekben a hatóanyag mennyiségét úgy szabjuk meg, hogy azzal a kívánt dózis biztosítható legyen. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények előnyösen orális dózisegység formában vannak, amelyek 1,0–300 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák és egyéb készítmények az alábbi komponenseket is tartalmazhatják: kötőanyagot, például mikrokristályos cellulózt, tragantgyantát vagy zselatint; segédanyagot, például keményítőt vagy laktózt; dezintegrálószeret, például alginátot, primogélt, kukoricakeményítőt vagy egyéb hasonló anyagot; csuszatóanyagot, például koloid szilícium-dioxidot; édesítőszeret, például szacharózt vagy szacharint, és ízesítőszeret, például mentát, metil-szalicilátot vagy narancsromát is adhatunk a készítményhez. Ha a dózisegység formája kapszula, az a fenti anyagok mellett folyékony hordozóanyagot, például olajat is tartalmazhat. Az egyéb dózisformák egyéb anyagokat is tartalmazhatnak, amelyek a dózisegység fizikai formáját módosítják, így például bevonatot. A tabletták és pirulák cukorral, sellakkal vagy egyéb enterális bevonat-anyaggal lehetnek bevonva. A szirupok a hatóanyagon kívül édesítőszerként szacharózt és konzerválószeret, festékanyagokat, színezőanyagokat és aromaanyagokat is tartalmazhatnak. A különféle készítmények előállításához felhasznált anyagoknak gyógyászati szempontból tisztának, és az alkalmazott mennyiségben nemtoxikusnak kell lenniük.

Parenterális gyógyászati alkalmazás céljára a hatóanyagot oldattá vagy szuszpenzióvá formálhatjuk. Ezek a készítmények legalább 0,1 tömeg% hatóanyagot tartalmazhatnak, a hatóanyag mennyisége azonban 0,5 és 30 tömeg% között változtatható. A hatóanyag mennyisége ezekben a készítményekben is anynyi, amennyivel megfelelő dózis biztosítható. A találmány szerinti eljárással előállított parenterális dózisegység készítmények előnyösen 0,5–100 mg hatóanyagot tartalmazhatnak.

Az oldatok vagy szuszpenziók az alábbi komponenseket is tartalmazhatják: steril hígítóanyagot, például injekciókészítésre alkalmas vizet, sóoldatot, fixált olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy egyéb szintetikus oldószereket; antibakteriális szereket, például benzil-alkoholt vagy metil-parabeneket; antioxidánsokat, például aszkorbinsavat vagy nátrium-hidrogén-szulfidot; kelátképző anyagokat, például etiléndiamin-tetraecetsavat; pufferanyagokat, például acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat; és a tonicitás beállítására szolgáló anyagokat, például nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítményeket eldobható fecskendőkből

vagy többszöri dózist tartalmazó, üvegből vagy műanyagból készült csövekbe zárhatjuk.

A találmány szerinti eljárással például az alábbi vegyületek állíthatók elő:

- 5 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
9-amino-6-(trifluor-metil)-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
9-(benzil-amino)-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
10 9-anilino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
9-anilino-6-fluor-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
9-amino-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
9-amino-6-klór-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
15 9-(benzil-amino)-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
9-(benzil-amino)-7-klór-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
9-anilino-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin,
9-anilino-1,4-etano-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-akridin
20 A találmányt közelebből az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

1. példa

- 9-Anilino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin
előállítás
25 28,4 g foszfor-pentoxidot, 25,4 g N,N-dimetilciklohexil-amint és 25,9 g anilin-hidrogén-kloridot szobahőmérsékleten elegyítünk, majd olajfürdőn 220 °C-on addig melegítjük, míg homogén elegyet kapunk. Az elegyet 150 °C alá hagyjuk hűlni, és cseppenként hozzáadunk 7,58 g metil-antranilátot, majd 6,61 g 2-norbornanont. Az elegyet keverés közben 220 °C-on 20 órán át keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 100 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 450 ml 2 mól/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldatot, és 100 °C-on 30 per-
30 35 czen keresztül továbbkeverjük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk és a maradékot dietil-éterrel pépesítjük.
40 6,28 g cím szerinti vegyületet kapunk kristályos formában, olvadáspontja 223–225 °C. Az anyag egy részét etil-acetátból átkristályosítva az olvadáspont változatlan marad.
45 Elemanalízis-eredmények a C₂₀H₁₈N₂ összegképlet alapján:
számított: C= 82,88%, H= 6,33%, N= 9,78%;
talált: C= 83,67%, H= 6,32%, N= 9,99%.

2. példa

- 9-Amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin elő-
állítás
2,40 g antranilonitrilt 4,40 g 2-norbornanonnal ele-
55 gyítünk, majd hozzáadunk 4,0 g frissen ömlesztett cink-kloridot, és a reakcióelegyet 120 °C-on melegítjük. Az elegy 1,5 óra múlva besűrűsödik, és nem ke-
60 verhető, ekkor 10 ml 1,2-diklór-etánt adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 1 órán keresztül visszafolyatód hűtő alatt forraljuk. Ezután 40 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez, és 1 éjszakán keresztül keverjük. Ezután 2-butanonnal néhányszor extra-

háljuk, és az így kapott nyersterméket gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást etil-acetáttal, majd 5% dietil-amint tartalmazó etil-acetáttal végezzük. A terméket diklór-metán és pentán elegyből átkristályosítjuk.

2,303 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 186–188 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{14}H_{14}N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 79,96%, H= 6,71%, N= 13,33%;
talált: C= 79,85%, H= 6,65%, N= 13,13%.

3. példa

9-Amino-1,4-metano-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-akridin előállítás

16,0 g 2-amino-4-metil-benzonitril és 24,7 g cink-klorid 70 ml nitro-benzollal készült oldatát 50 °C-on 1 órán keresztül keverjük. Hozzáadunk 20,0 g 2-norbornanont, és az elegyet 130 °C-on 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, és dietil-éterrel hígítjuk, majd a cink-komplexet leszűrjük. A komplexet vizes ammónium-hidroxid-oldat és 2-butanon között megosztjuk és a vizes fázist 2-butanonnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. A kapott olajat dietil-éterrel eldörzsöljük.

12,8 g fehér port kapunk, amelynek olvadáspontja 159–162 °C. Az anyagból 4,0 g-ot diizopropil-éterből átkristályosítunk. 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 162–164 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{15}H_{16}N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 80,32%, H= 7,19%, N= 12,49%;
talált: C= 80,29%, H= 7,05%, N= 12,52%.

4. példa

9-Amino-6-fluor-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin előállítás

4,59 g 2-amino-4-fluor-benzonitril 20 ml nitro-benzollal készült oldatához 6,9 g frissen ömlesztett, porított cink-kloridot adunk. Az elegyet 50 °C-on 1 órán keresztül melegítjük, majd hozzáadunk 5,6 g 2-norbornanont. A reakcióelegyet 130 °C-on 1,5 órán keresztül keverjük, a kivált csapadékot leszűrjük, dietil-éterrel mossuk és 2-butanon és vizes ammónium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízzel és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer elpárologtatásával nyert szilárd anyagot dietil-éter és hexán elegyével eldörzsöljük.

3,95 g nyersterméket kapunk, sárgásbarna por formájában. Az anyagot dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. 2,28 g cím szerinti vegyületet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 194–195 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{14}H_{13}FN_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 73,66%, H= 5,74%, N= 12,27%;
talált: C= 73,44%, H= 5,76%, N= 12,15%.

5. példa

9-Amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-6-(trifluor-metil)-akridin előállítás

12,8 g 2-amino-4-(trifluor-metil)-benzonitril 50 ml nitro-benzollal készült oldatához 14,1 g frissen ömlesztett és porított cink-kloridot adunk. Az elegyet 50 °C-on 1 órán keresztül melegítjük, majd hozzáadunk 11,4 g 2-norbornanont. A reakcióelegyet 130 °C-on 3 órán keresztül melegítjük, majd lehűtjük, dietil-éterrel hígítjuk és szűrjük. A kapott szilárd anyagot 2-butanon és vizes ammónium-hidroxid-oldat között megosztjuk, és a vizes fázist 2-butanonnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. A kapott szilárd anyagot dietil-éter és hexán elegyével eldörzsöljük. 10,3 g fehér port kapunk, amelynek olvadáspontja 174–179 °C. Az anyagból 4,0 g-ot metanol és víz elegyből átkristályosítunk.

3,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, fehér por formájában, olvadáspontja 175–178 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{15}H_{13}F_3N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 64,74%, H= 4,71%, N= 10,07%;
talált: C= 64,70%, H= 4,88%, N= 10,09%.

6. példa

9-(Benzil-amino)-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin előállítás

8,40 g 1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-9-akridinamin, 7,0 g morfolin és 6,4 g, vizes kálium-karbonát-oldattal frissen mosott benzaldehid elegyet 300 ml toluolban egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután koncentrálnak, és gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 20% etil-acetátot tartalmazó diklór-metánnal végezzük.

9,51 g kromatográfiás tisztaságú terméket kapunk, amelyből benzol és pentán elegyből végzett átkristályosítással kapjuk az analitikai tisztaságú 1,4-metano-N-(fenil-metilén)-1,2,3,4-tetrahidro-9-akridinamint, olvadáspontja 128–130 °C.

4,0 g fenti vegyületet 40 ml ecetsavban oldunk és 1,0 g $NaCNBH_3$ -del kezeljük. 30 perc múlva az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot 10%-os nátrium-hidroxid-oldat és diklór-metán között megosztjuk. A szerves fázist koncentrálnak és a maradékot metanoból átkristályosítjuk.

2,35 g analitikai tisztaságú cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 205–206 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{20}N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 83,96%, H= 6,71%, N= 9,33%;
talált: C= 84,37%, H= 6,87%, N= 9,43%.

7. példa

9-(Benzil-amino)-1,4-metano-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-akridin előállítás

8,86 g 9-amino-1,4-metano-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-akridin, 6,3 g kálium-karbonát-oldattal frissen mosott benzaldehid és 6,9 ml morfolin 300 ml toluollal

készült oldatát a víz eltávolításával 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután további ekvivalens benzaldehidet adunk hozzá, és az elegyet 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt tovább forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és az imint gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást diklór-metánnal végezzük.

7,3 g narancsszínű, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 144–147 °C. Az anyag 3,5 g-ját diizopropil-éterből átkristályosítva 2,53 g halványsárga, kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja 149–152 °C.

3,9 g fenti imin 40 ml jégecettel készült oldatához részletekben 1,18 g nátrium-ciano-bór-hidridet adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd az ecetsavat elpárologtatjuk. A kapott félszilárd anyagot etil-acetáttal és 10% nátrium-hidroxiddal keverjük, és a kapott szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk.

3,7 g fehér port kapunk, amelyet metanolból átkristályosítunk. 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 220–224 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{22}N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 84,04%, H= 7,05%, N= 8,91%;
talált: C= 84,39%, H= 7,20%, N= 8,93%.

8. példa

9-(Benzil-amino)-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-6-(trifluor-metil)-akridin előállítása

7,65 g 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-6-(trifluor-metil)-akridin, 4,4 g kálium-karbonát-oldattal frissen mosott benzaldehid és 4,8 ml morfolin elegyét 300 ml toluolban a víz eltávolításával 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ekkor újabb 4,4 g benzaldehidet adunk az elegyhez, és 24 órán keresztül tovább forraljuk visszafolyató hűtő alatt.

A reakcióelegyet koncentrálnak, és a kapott szilárd maradékot kromatografáljuk, az eluálást diklór-metánnal végezzük. 8,3 g narancsszínű, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 120–126 °C. Az anyag 4,07 g-ját ciklohexánból átkristályosítva 2,56 g piszkosfehér színű, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 127–130 °C.

4,1 g fent kapott imin 45 ml jégecettel készült oldatához 1,05 g nátrium-ciano-bór-hidridet adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd koncentrálnak. A kapott olajat 10%-os nátrium-hidroxid-oldat és etil-acetát között megosztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert bepárlással eltávolítjuk.

3,6 g sárga, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 171–179 °C. Az anyagot metanol és víz elegyéből átkristályosítva cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 180–183 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{19}F_3N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 71,72%, H= 5,20%, N= 7,60%;
talált: C= 71,36%, H= 5,13%, N= 7,53%.

9. példa

9-Amino-1,4-dihidro-1,4-etano-akridin előállítása

4,18 g antranilonitril, 7,2 g frissen ömlesztett cink-klorid és 15 ml nitro-benzol elegyét 50 °C-on 45 percen keresztül melegítjük. A kapott szuszpenzióhoz 6,5 g biciklo-[2.2.2]okt-2-én-5-ont adunk, és az elegyet 130 °C-on 1,5 órán keresztül melegítjük.

A reakcióelegyet lehűtjük, és dietil-éterrel kezeljük, a csapadékot szűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd 2-butanon és vizes ammónium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A vizes fázist 2-butanonnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítása után 5,7 g piszkosfehér színű port kapunk, amelyet metanol és víz elegyéből átkristályosítunk.

4,76 g cím szerinti vegyületet kapunk, piszkosfehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 218–220 °C. Elemanalízis-eredmények a $C_{15}H_{14}N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 81,05%, H= 6,35%, N= 12,60%;
talált: C= 80,96%, H= 6,34%, N= 12,65%.

10. példa

9-(Benzil-amino)-1,4-dihidro-1,4-etano-akridin előállítása

11,4 g 9-amino-1,4-dihidro-1,4-etano-akridin, 8,2 g kálium-karbonát-oldattal frissen mosott benzaldehid és 9,0 ml morfolin 350 ml toluollal készült elegyét a víz eltávolításával 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Hozzáadunk újabb 6 g benzaldehidet, és az elegyet a víz eltávolítása közben 12 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt tovább forraljuk.

A reakcióelegyet koncentrálnak, floriszillel töltött oszlopon átengedjük, diklór-metánnal eluáljuk, és az imint gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást diklór-metánnal és 5% etil-acetátot tartalmazó diklór-metánnal végezzük. 13,4 g narancsos színű, szilárd anyagot kapunk. Ebből 3,0 g-et metanol és víz elegyéből átkristályosítunk, 2,54 g halványsárga, kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja 178–180 °C.

4,65 g fenti imin 50 ml jégecettel készült, kevert oldatához 1,4 g nátrium-ciano-bór-hidridet adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül 10%-os nátrium-hidroxiddal és etil-acetáttal kezeljük, majd szűrjük.

3,2 g fehér, szilárd anyagot kapunk, amelyet metanol és víz elegyéből átkristályosítunk. 2,60 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, kristályos anyag formájában, olvadáspontja 166–168 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{20}N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 84,58%, H= 6,45%, N= 8,97%;
talált: C= 84,36%, H= 6,45%, N= 8,96%.

11. példa

9-Amino-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin előállítása

5,30 g 9-amino-1,4-dihidro-1,4-etano-akridin

125 ml vízmentes etanollal készült oldatát nyomásálló Parr-készülékben lévő, 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor etanolos szuszpenziójához adjuk. A készülékben $3,1 \times 10^5$ Pa hidrogéngáz-nyomást biztosítunk, és 3 órán keresztül rázatjuk. Ezután a katalizátort leszűrjük és az oldószert elpárologtatjuk.

5,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, sárgás, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 222–226 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{15}H_{16}N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 80,32%, H= 7,19%, N= 12,49%;
talált: C= 80,35%, H= 7,22%, N= 12,56%.

12. példa

9-(Benzil-amino)-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin előállítása

5,17 g 9-(benzil-amino)-1,4-dihidro-1,4-etano-akridin és 161 mg, 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor elegyét 200 ml abszolút etanolban, $2,82 \times 10^5$ Pa hidrogéngáz-nyomáson 30 órán keresztül keverjük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban koncentrálnak.

5,1 g zöldes színű, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 136–140 °C. Az anyagot metanol és víz elegyből átkristályosítva 4,46 g cím szerinti vegyületet kapunk, fehér por formájában, olvadáspontja 139–141 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{22}N_2$ összegképlet alapján:

számított: C= 84,04%, H= 7,05%, N= 8,91%;
talált: C= 84,21%, H= 7,04%, N= 8,96%.

Az (I) általános képletű vegyületeket csökkent kolinerg-funkcióval jellemzett memóriazavarok-például Alzheimer-kór-kezelésére használhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek fenti alkalmazását a vegyületek acetil-kolin-észteráz enzimet gátló hatása teszi lehetővé, aminek következtében az agyban növekszik az acetil-kolin koncentrációja.

Az (I) általános képletű vegyületek acetil-kolin-észteráz-gátló hatását fotometriásan határozzuk meg, Ellmann és munkatársai módszere szerint [Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961)]. Az eredményeket az 1. táblázatban ismertetjük, a referenciavegyületek eredményeivel együtt.

1. táblázat: Acetil-kolin-észteráz gátló hatás

Vegyület	Gátlás IC_{50} (mól/l)
9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	$9,3 \times 10^{-8}$
9-amino-1,4-metano-6-metil-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	$3,0 \times 10^{-7}$
9-amino-6-fluor-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	$8,0 \times 10^{-8}$
9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-6-(trifluor-metil)-akridin	$4,0 \times 10^{-6}$
9-(fenil-amino)-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	$>1,0 \times 10^{-3}$

Vegyület	Gátlás IC_{50} (mól/l)
9-(benzil-amino)-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	$>1,0 \times 10^{-3}$
9-(benzil-amino)-1,4-metano-6-metil-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	$3,1 \times 10^{-5}$
9-(benzil-amino)-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-6-(trifluor-metil)-akridin	$>1,0 \times 10^{-3}$
9-amino-1,4-dihidro-1,4-etano-akridin*	$1,4 \times 10^{-6}$
9-(benzil-amino)-1,4-dihidro-1,4-etano-akridin*	$5,2 \times 10^{-5}$
9-amino-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	$6,6 \times 10^{-6}$
9-(benzil-amino)-1,4-etano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	$7,8 \times 10^{-5}$
(referencia-vegyületek) +	
9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-akridin (takrin)	$3,1 \times 10^{-7}$
fizostigmin	$6,0 \times 10^{-9}$

* közti-termék

A gyógyászati hatásra a vegyületek azon hatásából is következtethetünk, hogy képesek helyreállítani a kolinerg-hiányos memóriát. A vizsgálatot az úgynevezett Dark Avoidance Assay módszerrel végezzük. Ekkor azt vizsgáljuk, hogy egerek képesek-e visszaemlékezni 24 órán keresztül egy kellemetlen behatásra. Az egeret egy sötét rekeszt tartalmazó kamrába helyezük, egy erős, fehéren izzó fény az állatot a sötét rekeszbe űzi, ahol a padlón lévő fémlémezen keresztül elektromos ütést kap. Az állatot kivesszük a vizsgáló berendezésből, és 24 óra múlva újra megvizsgáljuk, hogy képes-e visszaemlékezni az elektromos sokkra.

Ha az állatnak memóriakiesést okozó szkopolamin adunk, mielőtt első alkalommal a vizsgáló berendezésbe helyeznénk, az állat 24 óra elteltével gyorsan újra belép a sötét rekeszbe. Ha a szkopolamin hatását egy vizsgálandó vegyülettel blokkoljuk, hosszabb idő telik el addig, amíg az állat újra belép a sötét rekeszbe.

A vizsgálati eredmények az állatcsoport azon %-át jelentik, amelyben a szkopolamin hatása blokkolt, ami a vizsgáló berendezésbe való behelyezés és a sötét rekeszbe való belépés között megnövekedett idő-intervallumban nyilvánul meg. A fenti vizsgálat eredményeit a 2. táblázatban ismertetjük, a referenciavegyület eredményeivel együtt.

2. táblázat: „Dark Avoidance Assay”

Vegyület	Dózis s.c. (mg/kg)	Szkopolamin indukálta memória-kiesés kivédése (állatok %-a)
9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	2,5	40

Vegyület	Dózis s.c. (mg/kg)	Szkopolamin indukálta memória- kiesés kivédése (állatok %-a)
9-amino-1,4-metano-6-metil-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	2,5	36
9-amino-6-fluor-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	0,63	9
9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-6-(trifluor-metil)-akridin	0,16	20
9-(fenil-amino)-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahydro-akridin	0,16	20
(referencia-vegyület) +		
fizostigmin	0,31	20

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek hatásos mennyiségeit különféle módszerekkel, például orálisan, kapszulákban vagy tablettákban, parenterálisan, steril oldatok vagy szuszpenziók formájában, és bizonyos esetekben intravénásan, steril oldatok formájában adagolhatjuk a kezelendő betegnek. A szabad bázis formában lévő (I) általános képletű vegyületeket amennyiben hatásosak-nagyobb stabilitásuk, jobb kristályosíthatóságuk, nagyobb oldékonyságuk vagy egyéb okok miatt-gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik formájában is használhatjuk gyógyászati készítmények hatóanyagaként.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy fenil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport,

X jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, és

P jelentése metilén- vagy etilén-csoport és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(a) foszfor-pentoxid, N,N-dimetil-ciklohexil-amin és egy (V) általános képletű amin – a képletben

R₁ jelentése a tárgyi körben megadott-hidrogén-klorid-sója elegyét melegítjük, majd egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott és

R₁₃ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport – és utána egy (VII) képletű vegyületet – a képletben

P jelentése a tárgyi körben megadott – adunk hozzá,

vagy

(b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ jelentése hidrogénatom,

egy (XIII) általános képletű antranilonitrilt – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott –

egy (VIIa) vagy (VIIb) képletű gyűrűs ketonnal reagáltatunk, és a biciklogyűrűben adott esetben jelenlévő kettős kötést katalitikusan hidrogénezzük,

vagy

5 (c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ jelentése benzilcsoport, egy (VIa) vagy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott –

10 benzaldehyddel reagáltatunk, és a kapott imint nátrium-ciano-bór-hidriddel redukáljuk, majd a biciklogyűrűben adott esetben jelenlévő kettős kötést katalitikusan hidrogénezzük,

vagy

15 (d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

20 P jelentése etilén-csoport és

R₁ jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport,

egy (IX) vagy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletben

25 X jelentése a tárgyi körben megadott –

katalitikusan hidrogénezzük, és egy kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítunk.

(Elsőbbsége: 1991. 02. 04.)

30 2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy fenil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport,

X jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, és

35 P jelentése metilén- vagy etilén-csoport –

és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

foszfor-pentoxid, N,N-dimetil-ciklohexil-amin és egy

40 (V) általános képletű amin – a képletben

R₁ jelentése a tárgyi körben megadott –

hidrogén-klorid-sója elegyét melegítjük, majd egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott és

45 R₁₃ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-csoport –

és utána egy (VII) képletű vegyületet – a képletben

P jelentése a tárgyi körben megadott –

adunk hozzá.

(Elsőbbsége: 1987. 02. 13.)

3. Az 1. igénypont szerinti (b) vagy (c) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

P jelentése metilén-csoport,

55 *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1991. 02. 04.)

4. Az 1. igénypont szerinti (b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

60

P jelentése metilén csoport és

R₁ jelentése hidrogénatom,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1991. 02. 04.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 9-anilino-1,4-metano-1,2,3,4-tetrahidro-akridin előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1991. 02. 04.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében P jelentése metilén csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 02. 13.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R₁ jelentése hidrogénatom,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 02. 13.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás 9-anilino-1,4-metano-

no-1,2,3,4-tetrahidro-akridin előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

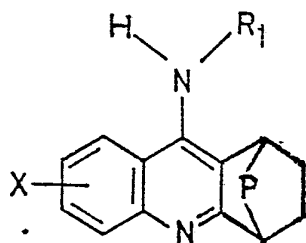
(Elsőbbsége: 1987. 02. 13.)

- 5 9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet-a képletben R₁, X és P jelentése az 1. igénypontban megadott -, vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

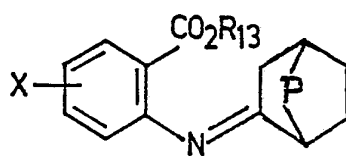
(Elsőbbsége: 1991. 02. 04.)

- 10 10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet-a képletben R₁, X és P jelentése az 1. igénypontban megadott -, vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

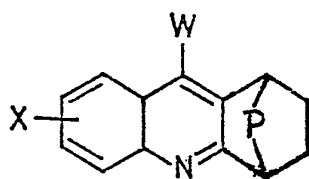
(Elsőbbsége: 1987. 02. 13.)



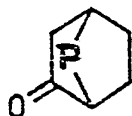
(I)



(II)

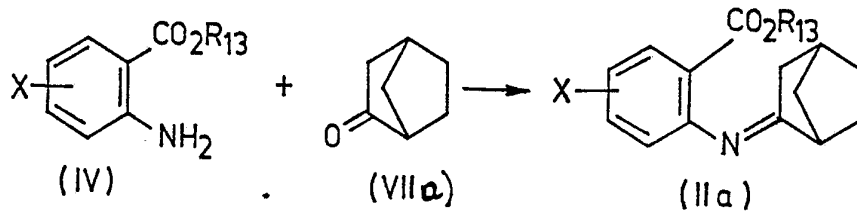


(III)

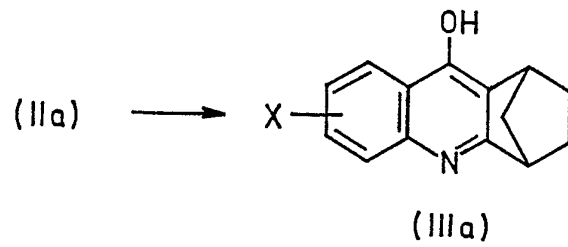


(VI)

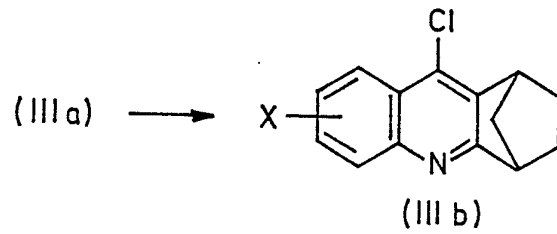
1. reakcióvázlat



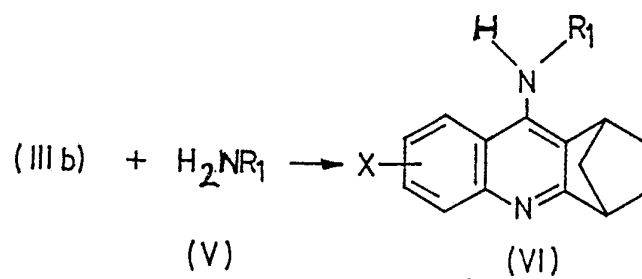
2. reakcióvázlat



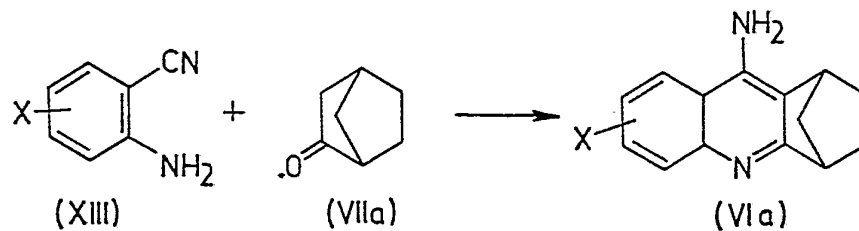
3. reakcióvázlat



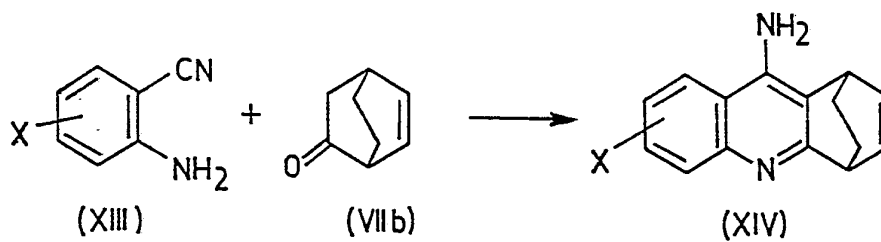
4. reakcióvázlat



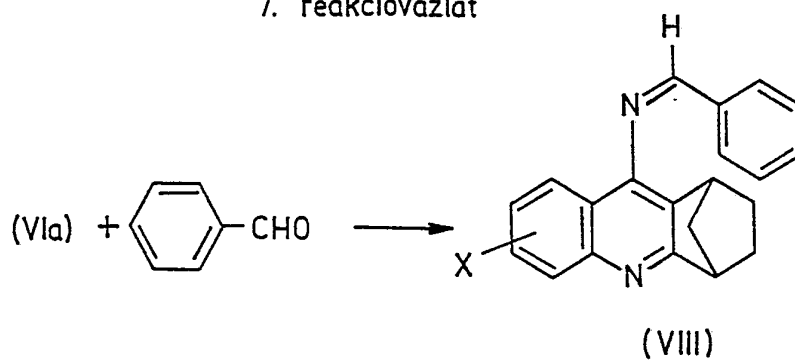
5. reakcióvázlat



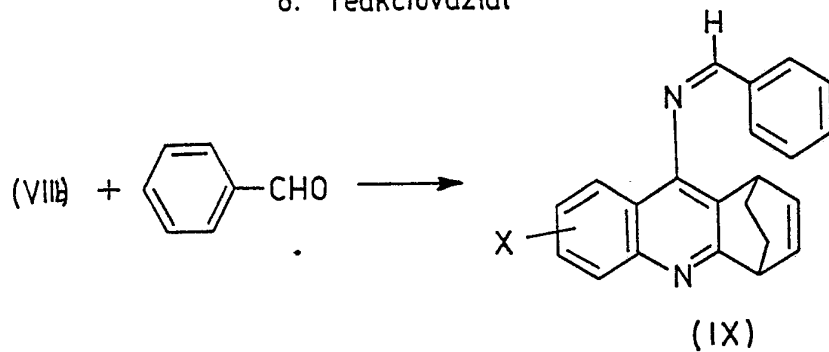
6. reakcióvázlat



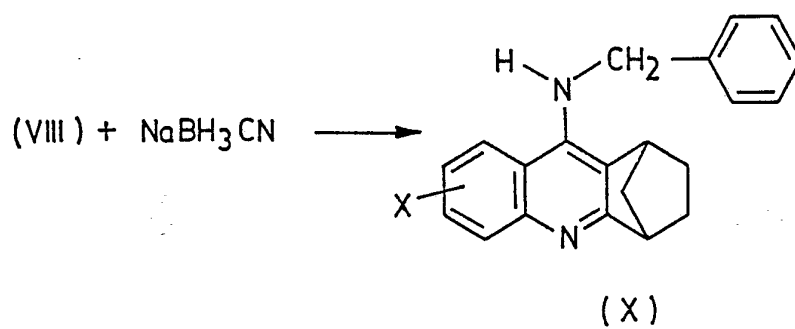
7. reakcióvázlat



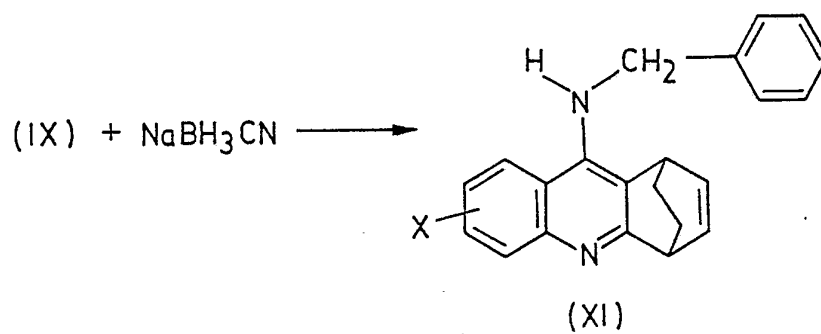
8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat



11. reakcióvázlat

