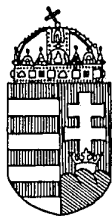


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 300 B

(21) A bejelentés száma: 6514/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 10. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
424 429 1989. 10. 20. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 233/22

C 07 D 239/06

A 61 K 31/415

A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1991. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 03. 29. SZKV 93/03

(72) Feltalálók:

Freedman, Jules, Cincinnati, Ohio (US)
Dudley, Mark W., Hamilton, Ohio (US)

(73) Szabadalmas:

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,
Cincinnati, Ohio (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Ügyvédi és Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54) **Eljárás fenoxi-alkil-imidazolin- és -tetrahidropirimidin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

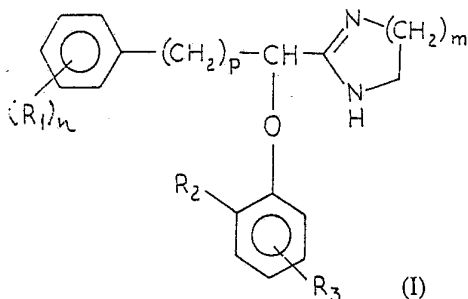
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek – ahol

R₁ hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkoxi- vagy –CF₃ csoport n=1, ha R₁=hidrogénatom, és n=1–3 ha R₁=hidrogénatomtól eltérő, R₂ alkil-, alkoxi-, –OH,alkiltio- vagy cikloalkoxicsoport, R₃ hidrogén-

atom, alkil-, alkoxi- vagy alkiltio-csoport, m értéke 1 vagy 2, és p értéke 0 és 4 közötti egész szám – és gyógyászatilag elfogadható addíciós sóik előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületet hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények a depresszió, szorongás és magas vérnyomás kezelésére használhatók.



A találmány tárgya eljárás depresszió, szorongás és magas vérnyomás kezelésében felhasználható új (I) általános képletű fenoxi-heterociklusos vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható addíciós sóik előállítására. A találmány további tárgya eljárás az ezen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületben

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport,

n jelentése 1, ha R_1 hidrogénatom, és jelentése 1–3, ha R_1 hidrogénatomtól eltér,

R_2 jelentése 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, 1–4 szénatomszámú alkiltio- vagy 5–8 szénatomszámú cikloalkoxi-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi- vagy 1–4 szénatomszámú alkiltio-csoport,

m jelentése egész szám és pedig 1 vagy 2 és

p jelentése 0 és 4 közötti egész szám.

Az (I) általános képletű vegyületek egyrészt szerotonin 5HT_{1A} agonisták, másrészt affinitást mutatnak az α -2 receptorokhoz. Ezen farmakológiai tulajdonságaik folytán az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók a depresszió, szorongás és magas vérnyomás kezelésére.

A leírásban használt kifejezések:

- a „halogénatom” fluor-, klór- vagy brómatomot jelent
- a „kis szénatomszámú alkil-” és az „1–4 szénatomszámú alkilcsoport” 1–4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil- stb. csoportot jelent;
- a „kis szénatomszámú alkoxi-” és az „1–4 szénatomszámú alkoxics csoport” 1–4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, például metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi- stb. csoportot jelent;
- az „alkiltio-csoport” –S–Alk általános képletű csoportot jelent, ahol Alk jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport;
- a „gyógyászatiilag elfogadható addíciós só” bázisos vagy savaddíciós sókat jelent;
- az „5–8 szénatomszámú cikloalkoxi-csoport” 5–8 szénatomot tartalmazó cikloalkoxi-, például ciklopentil-oxi-, ciklohexil-oxi-, cikloheptil-oxi- vagy ciklooktil-oxi-csoportot jelent.

A „gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós só” az (I) általános képletű vegyületnek vagy bármely intermediérének bármely nemtoxikus, szerves vagy szerves savval képzett savaddíciós sóját jelentheti. Ilyen sók képzésére alkalmas szerves savak például a sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, továbbá a savanyú fémsók, mint például a monohidrogén-orto-foszfát és a káliumhidrogén-szulfát. A megfelelő sók képzésére alkalmas szerves savak például a mono-, di- és trikarbonsavak, mint például ecetsav, glikolsav, tejsav, piroszőlősav, malonsav, borostyánkősav, glutársav, fumársav, almasav,

borkősav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, hidroximaleinsav, benzoésav, hidroxibenzoésav, fenil-ecetsav, fahéjsav, szalicilsav, 2-fenoxibenzoésav, p-toluolszulfonsav és egyéb szulfonsavak, mint például metánszulfonsav vagy 2-hidroxietán-szulfonsav. Ezek a sók lehetnek hidratált vagy lényegében vízmentes alakban. Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói vízben és különböző hidrophil szerves oldószerekben általában oldhatók, és általában magasabb az olvadáspontjuk, mint a megfelelő szabad bázisoké.

A „gyógyászatiilag elfogadható bázisaddíciós só” az (I) általános képletű vegyületnek vagy bármely intermediérének valamilyen nemtoxikus, szerves vagy szerves bázissal képzett addíciós sóját jelenti. Ilyen sók képzésére alkalmas bázisok például az alkálifémek – mint például a nátrium vagy kálium – hidroxidjai.

Minden (I) általános képletű vegyület legalább 1 aszimmetria-centrumot tartalmaz, tehát enantiomer formákban létezik. Ahol a leírásban egy (I) általános képletű vegyületre hivatkozunk, az lehet egy speciális enantiomer vagy enantiomerek keveréke. Az egyes enantiomereket egymástól elválaszthatjuk és kinyerhetjük a szakmában ismert módszerekkel, például optikailag aktív stationer fázisokon végzett kromatográfiával vagy optikailag aktív sók képzése, majd az ezt követő szelektív kristályosítás útján.

A szakmában jártasak számára nyilvánvaló, hogy a heterogyűrűs molakuláris egy tautomer-centrumot tartalmaz, tehát az itt található kettős kötés a két nitrogénatom között szabadon elmozdulhat. Ahol a leírásban egy (I) általános képletű vegyületet említünk, az így létrejövő tautomer alakok bármelyikét jelentheti.

Az (I) általános képletű vegyület két fenilgyűrűt tartalmaz. Ezek egyike – amint az az R_1 szubsztituens leírásából látható – adott esetben szubsztituált. Ha R_1 jelentése nem hidrogénatom, akkor ezen a fenilgyűrűn legfeljebb 3 egy vegyértékű szubsztituens fordulhat elő. Ezek lehetnek azonosak vagy különbözők, és lehetnek orto-, meta- vagy para-helyzetűek.

A másik fenilgyűrűn az R_2 szubsztituens feltétlenül a 2-es pozícióban helyezkedik el, ezenkívül a gyűrű adott esetben R_3 csoporttal is szubsztituált.

Az (I) általános képlet leírásából látható, hogy a heterogyűrűs molekuláris gyűrűje lehet 5- vagy 6-tagú, tehát a vegyületek vagy egy imidazolin- vagy pedig egy tetrahidropirimidin-csoportot tartalmaznak.

Példák az (I) általános képletű vegyületekre:

- 2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin
- 2- α -(2-metoxi-fenoxi)-benzil]-imidazolin
- 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-benzil]-imidazolin
- 2-[1-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin
- 2-[1-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin
- 2-[3-(4-klór-fenil)-1-(2-metoxi-fenoxi)-propil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin
- 2-[1-(2-metoxi-fenoxi)-3-fenil-propil]-imidazolin
- 2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-3-fenil-propil]-imidazolin

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül előnyösen alkalmazhatók azok, melyekben p jelentése 1. Ugyancsak előnyösen alkalmazhatók azon vegyületek, melyekben R_2 jelentése alkoxi-, még

előnyösebben etoxicsoport, továbbá azok, melyekben R_3 jelentése hidrogénatom és m jelentése 1.

Az (I) általános képletű vegyületek a szakmában ismert módszerekkel szintetizálhatók. Az egyik ilyen módszer az 1. reakcióvázlaton látható.

A reakciósorozat első lépéseként egy (II) általános képletű brómozott észter – ahol p és R_1 jelentése az (I) általános képletnél megadott és R_4 jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport – és egy (III) általános képletű fenol-származék – ahol R_2 és R_3 jelentése az (I) általános képletnél megadott – között alkilezési reakciót hajtunk végre.

A megfelelő kiindulási anyagok azok, melyeknél a brómozott észterben p és R_1 , a fenol-származékban pedig R_2 és R_3 jelentése azonos a végtermékben megjelenő szubsztituensekkel. Az, hogy az R_4 helyen közelebbről milyen 1–4 szénatomszámú alkilcsoport szerepel, nem lényeges, mert ez a szubsztituens a végtermékben már nem jelenik meg.

Az alkilezési reakciót a szakmában ismert módszerekkel hajtjuk végre. A (II) általános képletű brómozott észtert és a (III) általános képletű fenol-származékot körülbelül ekvimoláris mennyiségben reagáltatjuk egymással valamely szerves oldószerben, például acetonban vagy benzolban. A reakciót általában egy megfelelően alkalmazott bázisos anyag, például kálium-karbonát jelenlétében hajtjuk végre. Ezután a reakcióelegyet körülbelül 10–96 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk.

A fenti módon előállított (IV) általános képletű oxí-észter közbenső terméket a szakmában ismert módszerekkel nyerhetjük ki a reakcióelegyből és tisztíthatjuk. A kinyerést általában bepárlással, a tisztítást pedig desztillálással vagy egy oldószerből, például pentánból vagy hexánból történő átkristályosítással végezzük.

Amint az az 1. reakcióvázlat B) lépésében látható, a szintézis folytatásaként a (IV) általános képletű oxí-észter közbenső terméket – ahol p , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti – egy (V) általános képletű alkilén-diaminnal – ahol m jelentése 1 vagy 2 – amináljuk. A reakció terméke *in situ* ciklizálódik. Az együttesen lejátszódó aminálás és ciklizáció arra szolgál, hogy egy (IV) általános képletű oxí-észter közbenső termékbe bevigyük az imidazolin- vagy tetrahidropirimidin-csoportot, és így megkapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületet.

Ha olyan (I) általános képletű vegyületet akarunk előállítani, mely imidazolin-gyűrűt tartalmaz, az e célra megfelelő alkilén-diaminban m jelentése 1, a tetrahidropirimidin-gyűrűt tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállításához pedig a megfelelő alkilén-diaminban m jelentése 2.

Az aminálási reakciót a szakmában ismert módszerekkel végezzük. Az oxí-észter közbenső terméket és az alkilén-diamint szerves oldószerben, például toluolban, körülbelül ekvimoláris mennyiségben reagáltatjuk. A reakcióelegyhez egy alkalmas szerves fémvegyületet, például $Al(CH_3)_3$ -at adunk, majd körülbelül 3–8 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk. A szerves fémvegyületet kb. 1 és kb. 1,5 ekvivalens kö-

zötti mennyiségben alkalmazzuk. Az aminálási reakció terméke a forralás időtartama alatt *in situ* ciklizálódik.

A fenti módon előállított (I) általános képletű vegyületet a szakmában ismert módszerekkel nyerhetjük ki a reakcióelegyből és tisztíthatjuk. A kinyeréshez alkalmazhatunk például bepárlást vagy extrahálást. Az ezt követő tisztítást végezhetjük az ismert kromatográfiás módszerekkel, például szilikagés kromatográfiával, vagy pedig úgy, hogy a vegyületet valamely oldószerből, például hexánból vagy ciklohexánból átkristályosítjuk.

A (III) általános képletű fenol-származékot, a (II) általános képletű brómozott észtert és az (V) általános képletű alkilén-diamint a szakmában ismert módszerekkel állítjuk elő.

A (IV) általános képletű oxid-származékot a 2. reakcióvázlat szerinti módon is előállíthatjuk.

Ennek első lépéseként egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R_2 és R_3 jelentése a fenti – dietil-klór-malonáttal kondenzálunk. Az így kapott (VI) általános képletű fenoxi-származékot – ahol R_2 és R_3 jelentése az (I) általános képletnél megadott – a B) lépésben egy (VII) képletű klór-(alkil)-fenil-származékkal – ahol R_1 és p jelentése az (I) általános képletnél megadott – reagáltatva a (VIII) általános képletű közbenső terméket kapjuk. Ebből azután egy karbotoxi-csoport eltávolításával olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, melyben R_4 jelentése etilcsoport. A továbbiakban az (I) általános képletű vegyületet az 1. reakcióvázlat B) lépésében látható aminálási és ciklizációs reakcióval állítjuk elő.

Az A) lépés szerinti kondenzációs reakcióban alkalmas kiindulási anyagként olyan fenol-származékot alkalmazunk, melyben R_2 és R_3 jelentése ugyanaz, mint az előállítandó (I) általános képletű vegyületben. A reakciót a szakmában ismert módszerekkel hajtjuk végre. A fenol-származékot a dietil-klór-malonáttal egy bázisos anyag, például kálium-karbonát feleslegének jelenlétében, általában ekvimoláris mennyiségben reagáltatjuk. A reakcióelegyet szerves oldószerben, például acetonban 10–48 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk. A kapott (VI) általános képletű fenoxi-származékot a szakmában ismert módszerek alkalmazásával szűrőssel izoláljuk és desztillálással tisztítjuk.

A B) lépés szerinti kondenzációs reakciót általában oly módon hajtjuk végre, hogy a (VI) általános képletű fenoxi-származékot 1,1 ekvivalensnyi nátrium-hidrid jelenlétében 5 és 10 °C közötti hőmérsékleten, 0,5–1 órán át, feleslegben jelen lévő dimetil-formammal reagáltatjuk. Ezután a reakcióelegyhez 1 ekvivalensnyi mennyiséget adunk a (VII) általános képletű klór-(alkil)-fenil-származékból, majd 2–6 órán át 55 és 60 °C közötti hőmérsékleten tartjuk. A kapott (VIII) általános képletű közbenső terméket a szakmában ismert módszerek alkalmazásával extraháljuk és desztillálással tisztítjuk.

A kiindulási anyagokat a szakmában ismert módszerekkel állíthatjuk elő, így például

– a (II) általános képletű α -bróm-észtereket Goel és

munkatársai *Tetrahedron Let.*, 1983, 24 (2), 163–6. szerint,

– a (III) általános képletű vegyületek közül számos a kereskedelemben kapható, az alkoxifenolok és alkil-tiofenolok a *Melis* és munkatársai *J. Heterocycl. Chem.*, 1983, 20(5), 1413–14. szerint,

– az (V) általános képletű alkilén-diaminok, mint az etilén-diamin és propilén-diamin a kereskedelemben kapható, például *Aldrich Chemical Co.*-tól,

– a (VII) általános képletű vegyületek közül néhány a kereskedelemben kapható, a többi pedig a megfelelő alkoholtól egyszerű helyettesítési eljárással, például a *Wiley* és munkatársai, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964. 86, 964. szerint állítható elő.

Az (I) általános képletű vegyületek egyrészt szerotonin $5HT_{1A}$ agonisták, másrészt affinitást mutatnak az α -2 receptorokhoz, így felhasználhatók a depresszió, szorongás és magas vérnyomás kezelésére.

A vegyületeknek az α -2 receptorok iránti affinitása kimutatható a szakmában ismert receptorkötési vizsgálatokkal, melyek egyikét például *Perry* és munkatársai [*European Journal of Pharmacology*, Vol. 76, p. 461–464 (1981)] íják le. Az $5HT_{1A}$ receptorok iránti affinitás például a *Gozlan* és munkatársai [*Nature*, Vol. 305, p. 140–142 (1983)] által leírt receptorkötési vizsgálatokkal mutatható ki. A *Sleight* és munkatársai [*European Journal of Pharmacology*, Vol. 154. p. 255–261 (1988)] által leírt eljárással bizonyítható, hogy ez az affinitás a receptorokra nézve agonista hatást eredményez.

Az irodalomból ismert tény, hogy az $5HT_{1A}$ agonisták hatásosak a depresszió kezelésében. *Ceroo* és munkatársai [*European Journal of Pharmacology*, Vol. 144, p. 223–229 (1987)], továbbá [*European Journal of Pharmacology*, Vol. 158, p. 53–59 (1988)] vizsgálati szerint az egyik $5HT_{1A}$ agonista, a 8-hidroxi-2-(di-N-propil-amino)-tetalin-(8-OH-DPAT) hatásosnak bizonyult ráécsáló modell-állatok depressziójának kezelésében. Minthogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek $5HT_{1A}$ agonisták, ezek szintén felhasználhatók a depresszió kezelésére.

Az antidepresszív hatás eléréséhez a betegnek a találmány szerinti eljárással előállított vegyületből hatásos mennyiséget kell beadni. Ez a mennyiség – a depresszió súlyosságától, a beadandó vegyülettől, a beadás módjától, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerektől és más betegségek fennállásától függően – széles határok között változó, általában 0,1 és körülbelül 100 mg/kg/nap közötti érték. A fenti körülményektől függően kívánatos lehet a gyógyszert naponta többször – általában 1–4-szer – beadni.

A „depresszió” kifejezésen olyan állapotokat értünk, melyek az orvosi gyakorlatban major depresszió, endogén depresszió, pszichotikus depresszió, involúciós depresszió, involúciós melankólia stb. néven ismeretek. Ezen kifejezésekkel szokták leírni azt az állapotot, mikor a beteg általában erős szomorúságot, nyugtalanságot, pesszimista aggodalmakat érez, kétségbeesik, gondolkodása lelassul, koncentráció képessége csökken. A betegek sokszor fizikai panaszokról is beszámolnak,

mint például álmatlanság, étvágytalanság, erőtlenség, a libido csökkenése stb.

Az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények javítják a depresszióban szenvedő beteg kedélyállapotát, és fizikai panaszait is enyhítik vagy megszüntetik.

Mint említettük, az (I) általános képletű vegyületek szerotonin $5HT_{1A}$ agonisták. *Gloser* és munkatársai [*European Journal of Pharmacology*, Vol. 88, p. 137–138 (1983)], valamint *Glaseat* és munkatársai [*Drugs of the Future* Vol. 13, p. 429–439 (1988)] megállapították, hogy azon vegyületek, melyek az $5HT_{1A}$ receptorra ilyen hatást fejtenek ki, egyben szorongásoldók is.

Az egyik $5HT_{1A}$ agonistát jelenleg buspiron néven forgalmazzák szorongásoldó szerként. Minthogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek $5HT_{1A}$ agonisták, felhasználhatók a szorongás kezelésére. A vegyületek szorongásoldó hatása kimutatható például azáltal, hogy blokkolni tudják a patkánykölykök vészjelző hangkibocsátását. Ez a vizsgálat azon alapul, hogy ha egy patkánykölyköt kivesszünk az alomból, akkor ultrahangot ad ki. Megállapították, hogy a szorongásoldó gyógyszerek ezt a hangjelzést blokkolják. A vizsgálati módszereket *C. R. Gardner* [*Distress vocalization in rat pups: a simple screening method for anxiolytic drugs. J. Pharmacol Methods*, 14: 181–187 (1985)], valamint *Insel* és munkatársai [*Rat pup ultrasonic isolation calls: Possible mediation by the benzodiazepine receptor complex. Pharmacol Biochem. Behav.* 24: 1263–1267 (1986)] írták le.

A „szorongás” kifejezést a leírásban az alábbi értelemben használjuk:

Az a kellemetlen érzelmi állapot, mely egy irreális vagy képzelt veszély előérzetére adott pszichofiziológiai reakcióból áll, és állítólag fel nem ismert intrapszichikus konfliktusokból ered. Fiziológiai kísérő tünetei: a szív működés fokozódása, a légzési sebesség változása, izzadás, reszketés, gyengeség és fáradtság; pszichológiai kísérő tüneteiként a beteg veszély közeledtét, erőtlenséget, félelmet és feszültséget érez.

A szorongásoldó hatás eléréséhez a betegnek a találmány szerinti eljárással előállított vegyületből hatásos mennyiséget kell beadni. Ez a mennyiség – a szorongás súlyosságától, a beadandó vegyülettől, a beadás módjától, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerektől és más betegségek fennállásától függően – széles határok között változó, általában körülbelül 0,1 és körülbelül 100 mg/kg/nap közötti érték. A fenti körülményektől függően kívánatos lehet a gyógyszert naponta többször – általában 1–4-szer – beadni.

A szerotonin $5HT_{1A}$ agonisták vérnyomáscsökkentő hatásúak is. Így például *Dreteler* és munkatársai [*European Journal of Pharmacology*, 180, p. 339–349 (1990)] kimutatták, hogy a 8-OH-DPAT és a *Flesinoxan* néven ismert $5HT_{1A}$ agonisták csökkentik a vérnyomást. Minthogy az (I) általános képletű vegyületek $5HT_{1A}$ agonisták, felhasználhatók a magas vérnyomás kezelésére. *Dage* és munkatársai [*Journal of Cardiovascular Pharmacology* 3: 299–315 (1981)] leírják, hogy a szóban forgó vegyületek vérnyomáscsökkentő

hatása kimutatható a szakmában ismert modell-állatokon, például spontán hipertenzív patkányokon.

A vérnyomáscsökkentő hatás eléréséhez a betegnek a találmány szerinti eljárással előállított vegyületből hatásos mennyiséget kell beadni. Ez a mennyiség – a beteg állapotának súlyosságától, a beadandó vegyülettől, a beadás módjától, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerektől és más betegségek fennállásától függően – széles határok között változó, általában 0,01 és körülbelül 100 mg/kg/nap közötti érték. A fenti körülményektől függően kívánatos lehet a gyógyszer naponta többször – általában 1–4-szer beadni.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek beadhatók orálisan vagy parenterálisan, azaz szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan vagy intraperitoneálisan.

A „beteg” kifejezésen a leírásban melegvérű állatot – például tengerimalacot, egeret, patkányt, macskát, nyulat, kutyát, majmot, csimpánzt – vagy embert értünk.

A „kezeleni” kifejezésen azt értjük, hogy a vegyületek a rendelkezésre álló enyhítési, megszüntetési vagy a betegség előrehaladását lassítani képesek.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületekből a szakmában ismert módszerekkel gyógyszerkészítményeket állíthatunk elő. A vegyületeknek antidepresszív vagy szorongásoldó szempontból hatásos mennyiségét általában egy gyógyszerileg elfogadható hordozóanyaggal keverjük el.

Orális beadáshoz előállíthatunk szilárd vagy folyékony készítményeket, mint például kapszulák, pirulák, tabletták, cukorkák, olvadékok, porok, oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. A szilárd egységdózis forma lehet egy közönséges zselatin típusú kapszula, mely tartalmazhat például felületaktív anyagokat, lubrikánsokat és inert töltőanyagokat – mint laktóz, szacharóz vagy kukoricakeményítő – vagy lehet készleltett hatóanyag-leadású készítmény. Az (I) általános képletű vegyületeket – hagyományos tablettá-alapanyagokkal, mint laktóz, szacharóz vagy kukoricakeményítő, kötőanyagokkal, mint például akácia, kukoricakeményítő vagy zselatin, dezintegráló szerekkel, mint például burgonyakeményítő vagy algin-sav és lubrikánsokkal, mint például sztearinsav vagy magnézium-sztearát – tablettákká is feldolgozhatjuk. Folyékony készítményeket úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot vízben vagy egyéb, gyógyszerileg elfogadható oldószerben – mely tartalmazhat a szakmában ismert szuszpendáló, édesítő, ízesítő és tartósítószerket is – feloldjuk.

Parenterális beadáshoz a vegyületből valamely fiziológiailag elfogadható gyógyszerileg hordozóanyaggal oldatot vagy szuszpenziót készítünk. Alkalmasságát hordozóanyag például a víz, a fiziológiás sóoldat, dextróz- és fruktóz-oldatok, etanol, valamint az állati, növényi vagy szintetikus eredetű olajok. A gyógyszerileg hordozóanyag, mint ismeretes, tartalmazhat még tartósítószerket, puffereket stb. is.

Az (I) általános képletű vegyületeket arra is fel-

használhatjuk, hogy valamely inert hordozóanyaggal elkeverve a szakmában ismert laboratóriumi vizsgálatokkal meghatározzuk az adott vegyület koncentrációját a beteg szérumában, vizeletében stb.

5

1. példa

Ezen példában egy (II) általános képletű bromozott észter és egy (III) általános képletű fenol között az 1. reakcióvázlat A) lépése szerint lezajló alkilezést mutatunk be.

Etil- α -(2-metoxi-fenoxi)-fenil-acetát

130 g (1,05 M) gvajakol, 243 g (1M) etil- α -bromofenil-acetát, 150 g kálium-karbonát és 1,5 liter acetoneverékét 96 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk, majd lehűtjük és leszűrjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot toluolban oldjuk. Az oldatot híg nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, azután az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot ledesztilláljuk. Azon frakcióból, melynek forráspontja 53 Pa nyomáson 158 és 163 °C között van 263 g-ot kapunk.

Elemanalízis eredmények a $C_{17}H_{18}O_4$ képlet alapján:

	C	H
számított:	71,21	6,34
mért:	71,28	6,49

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket: Etil- α -fenoxi-fenil-acetát (az irodalomból ismert vegyület) (referencia)

30 Etil-2-(2-etoxi-fenoxi)-fenil-acetát

Forráspont: 130–138 °C/6,7 Pa

Elemanalízis eredmények a $C_{18}H_{20}O_4$ képlet alapján:

	C	H
számított:	71,98	6,71
mért:	71,71	6,73

Etil-2-(2-metoxi-fenoxi)-3-fenil-propionát

Forráspont: 130–140 °C/40 Pa

Elemanalízis eredmények a $C_{18}H_{20}O_4$ képlet alapján:

	C	H
számított:	71,98	6,71
mért:	72,32	6,64

Etil-2-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-3-fenil-propionát

Forráspont: 150–158 °C/40 Pa

Elemanalízis eredmények a $C_{19}H_{22}O_5$ képlet alapján:

	C	H
számított:	69,07	6,71
mért:	69,16	6,69

Etil-2-(2-etoxi-fenoxi)-3-fenil-propionát

Forráspont: 130–135 °C/33 Pa

Elemanalízis eredmények a $C_{19}H_{22}O_4$ képlet alapján:

	C	H
számított:	72,59	7,05
mért:	72,39	6,98

Etil-2-(2-metoxi-fenoxi)-4-fenil-butirát

Forráspont: 143–148 °C/13 Pa

Elemanalízis eredmények a $C_{19}H_{22}O_4$ képlet alapján:

	C	H
számított:	72,59	7,05
mért:	72,50	7,05

Etil-2-(2-etoxi-fenoxi)-4-fenil-butirát

5

Forráspont: 175–182 °C/67 Pa

Elemanalízis eredmények a C₂₀H₂₄O₂ képlet alapján:

	C	H
számított:	73,14	7,37
mért:	72,75	7,25

Etil-2-(2,6-dimetoxi-fenoxi)-fenil-acetát

Forráspont: 165–175 °C/40 Pa

Elemanalízis eredmények a C₁₈H₂₀O₅ képlet alapján:

	C	H
számított:	68,34	6,37
mért:	68,36	6,42

A fenti módszer alkalmazásával, de a megfelelő kiindulási anyagok helyettesítésével az alábbi vegyületeket állíthatjuk elő:

Etil-2-(2-etoxi-fenoxi)-5-fenil-valerát

Etil-2-(2-metoxi-fenoxi)-2-(3,4-diklór-fenil)-acetát

Metil-2-(2,5-dimetoxi-fenoxi)-4-fenil-butirát

Etil-2-(2-izopropil-tio-fenoxi)-3-fenil-propionát

2. példa

Ezen példában a 2. reakcióvázlat A) lépése szerinti kondenzációs reakciót mutatjuk be.

A) *Dietil-2-(izopropoxi)-fenoxi-malonát*

25 g (0,16 M) dietil-klór-malonát, 22,8 g (0,15 M) 2-izopropoxi-fenol, 25 g kálium-karbonát és 320 ml acetone keverékét 24 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk, majd lehűtjük és leszűrjük. A szűrletből az oldószert eltávolítjuk, a maradékot dietil-éterrel felveszük, vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítása és desztilláció után 36,3 g anyagot kapunk, melynek forráspontja 145–148 °C/26 Pa.

Elemanalízis eredmények a C₁₆H₂₂O₆ képlet alapján:

	C	H
számított:	71,92	7,15
mért:	61,44	7,06

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

Dietil-2-etoxi-fenoxi-malonát

Forráspont: 155–162 °C/40 Pa

Elemanalízis eredmények a C₁₅H₂₀O₆ képlet alapján:

	C	H
számított:	60,80	6,80
mért:	60,73	6,73

Dietil-2-metil-tio-fenoxi-malonát

Forráspont: 177–182 °C/40 Pa

Elemanalízis eredmények a C₂₁H₂₄O₅S képlet alapján:

	C	H
számított:	64,92	6,23
mért:	64,75	6,24

Az alábbi példában a 2. reakcióvázlat B) lépése szerinti kondenzációs reakciót mutatjuk be.

B) *Dietil-α-benzil-α-[2-(izopropil)-fenoxi]-malonát*

2,2 g, jéggel hűtött, 60%-os olajos nátrium-hidrid szuszpenzióhoz 100 ml dimetil-formamidot adunk, majd hozzácepegetünk 16,1 g (0,05 M) dietil-2-(izopropoxi)-fenoxi-malonátot 25 ml dimetil-formamidban oldva. A reakcióelegyet 20 percen át szobahőmérsékleten

keverjük, majd egyszerre hozzáadunk 7,0 g (0,055 M) benzil-kloridot 10 ml dimetil-formamidban oldva, és 55–60 °C-os olajfürdőn 2 órán át melegítjük. Ezután jégben lehűtjük, és a nátrium-hidrid feleslegét ecetsavval elbontjuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátot az extraktumokból eltávolítjuk, a maradékot ecetonitril és pentán elegyében felrúzzuk. Az acetonitriles réteget bepároljuk, majd ledesztilláljuk, így 17,5 g anyagot kapunk, melynek forráspontja 175–185 °C/26 Pa.

Elemanalízis eredmények a C₂₃H₂₈O₆ képlet alapján:

	C	H
számított:	68,98	7,05
mért:	68,83	7,05

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket: Dietil-α-(4-fluor-benzil)-α-(2-etoxi-fenoxi)-malonát

Forráspont: 180–183 °C/40 Pa

Elemanalízis eredmények a C₂₂H₂₅FO₆ képlet alapján:

	C	H
számított:	65,33	6,23
mért:	65,23	6,45

Dietil-α-(4-t-butil-2,6-dimetil-benzil)-α-(2-etoxi-fenoxi)-malonát

Forráspont: 178–187 °C/26 Pa

Elemanalízis eredmények a C₂₇H₃₈O₆ képlet alapján:

	C	H
számított:	70,71	8,35
mért:	70,57	8,62

Az alábbi példában a karboxilcsoport eltávolítását mutatjuk be a 2. reakcióvázlat C) lépése szerint.

C) *Etil-2-(2-izopropoxi-fenoxi)-3-fenil-propionát*

17,2 g (0,043 M) dietil-α-benzil-α-(2-izopropoxi-fenoxi)-malonát, 2,5 g (0,04 M) nátrium-klorid, 1,55 g (0,085 M) víz és 120 ml dimetil-szulfoxid keverékét nitrogén-atmoszférában 6 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk, majd vízzel hígítjuk. A keveréket 2×500 ml 4:1 arányú pentán: dietil-éter eleggyel extraháljuk, az extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítása után végzett desztillálással 10,6 g anyagot kapunk, forráspont: 138–143 °C/40 Pa.

Elemanalízis eredmények a C₂₀H₂₄O₄ képlet alapján:

	C	H
számított:	73,14	7,37
mért:	72,54	7,42

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket: Etil-2-(2-etoxi-fenoxi)-3-(4-fluor-fenil)-propionát

Forráspont: 137–143 °C/40 Pa

Elemanalízis eredmények a C₁₉H₂₁FO₄ képlet alapján:

	C	H
számított:	67,48	6,61
mért:	68,05	6,39

Etil-2-(2-etoxi-fenoxi)-3-(4-metoxi-fenil)-propionát

Forráspont: 175–178 °C/52 Pa

Elemanalízis eredmények a C₂₀H₂₄O₅ képlet alapján:

	C	H
számított:	69,78	7,02
mért:	69,67	7,11

3. példa

Ezen példában az 1. reakcióvázlat B) lépése szerinti aminálási és ciklizációs reakciót mutatjuk be.

2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

6,28 g (0,02 M) etil-2-(2-etoxi-fenoxi)-3-fenil-propionát, 1,93 g (0,033 M) etilén-diamin és 150 ml vízmentes toluol keverékéhez szobahőmérsékleten történő keverés közben cseppenként hozzáadunk 17 ml 2 mólus toluolos trimetil-alumínium-oldatot. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, 3 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk, majd jégfürdőben lehűtjük. 10 ml vizet majd 20 ml metanolt adunk hozzá, azután 0,5 órán át gőzfürdőn forraljuk. A szilárd anyagot leszűrjük, az oldószert elpárologtatjuk. A szilárd maradékot ciklohexánból átkristályosítva 3,53 g anyagot kapunk, melynek olvadáspontja 95–97 °C.

Elemanalízis eredmények a $C_{19}H_{22}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	73,52	7,14	9,03
mért:	73,65	7,21	8,93

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

2-[α -(2-metoxi-fenoxi)]-benzil-amidazolin

Olvadáspont: 123–125 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{17}H_{18}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	72,32	6,43	9,92
mért:	72,08	6,45	9,79

2-[α -(2-etoxi-fenoxi)]-benzil-imidazolin

Olvadáspont: 116–118 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{18}H_{20}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	72,94	6,80	9,45
mért:	72,86	6,84	9,44

2-[1-(2-metoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 97–100 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{18}H_{20}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	72,94	6,80	9,45
mért:	72,48	6,80	9,58

2-[1-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 86–87 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{19}H_{22}N_2O_3$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	69,92	6,79	8,58
mért:	69,72	6,84	8,51

2-[1-(2-metoxi-fenoxi)-3-fenil-propil]-imidazolin

Olvadáspont: 117–118 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{19}H_{22}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	73,52	7,14	9,03
mért:	73,53	7,23	8,96

2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-3-fenil-propil]-imidazolin

Olvadáspont: 74–77 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{24}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	74,04	7,46	8,64
mért:	73,84	7,52	8,49

2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin

Olvadáspont: 98–100 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{24}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	74,04	7,46	8,64
mért:	73,90	7,52	8,44

2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-2-(4-fluor-fenil)-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 103–105 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{19}H_{21}FN_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	69,49	6,45	8,53
mért:	69,23	6,48	8,70

2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 89–91 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{24}FN_2O_3$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	70,56	7,11	8,23
mért:	70,61	7,24	8,25

A 2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-2-(4-t-butil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-imidazolin oxalát-sója.

Olvadáspont: 205–207 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{25}H_{34}FN_2O_2 \times C_2H_2O_4$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	66,92	7,49	5,78
mért:	66,95	7,71	5,67

2-[1-(2-izopropoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 81–83 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{24}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	74,27	7,17	8,66
mért:	73,87	7,50	8,38

2-[α -(2-ciklopentiloxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 110–112 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{22}H_{26}N_2O_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	75,40	7,48	7,99
mért:	75,10	7,46	7,73

A 2-[1-(2-etoxi-5-metoxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin oxalát-sója

Olvadáspont: 132–134 °C

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{24}N_2O_3 \times C_2H_2O_4$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	61,38	6,09	6,51
mért:	61,46	6,18	6,48

2-[1-(2,6-dimetil-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 119–122 °C

Elemanalízis eredmények a C₁₉H₂₂N₂O képlet alapján:

	C	H	N
számított:	77,51	7,53	9,52
mért:	77,40	7,68	9,29

2-[α-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-benzil]-imidazolin

Olvadáspont: 86–87 °C

Elemanalízis eredmények a C₁₉N₂N₂O₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	69,92	6,79	8,58
mért:	69,72	6,84	8,51

A fenti módszer alkalmazásával, de a megfelelő kiindulási anyagok behelyettesítésével az alábbi vegyületeket állíthatjuk elő:

2-[1-(2-metil-fenoxi)-2-(4-klór-fenil)-etil]-imidazolin,

2-[2-(4-metoxi-fenil)-1-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-imidazolin,

2-[3-(4-klór-fenil)-1-(2-metoxi-fenoxi)-propil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin,

2-[1-(2-metil-tio-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 112–114 °C,

2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-4-fenil-butil]-imidazolin

Olvadáspont: 84–85 °C,

2-[α-(2-ciklohexiloxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 89–91 °C

2-[α-(2-hidroxi-fenoxi)-2-fenil-etil]-imidazolin

Olvadáspont: 178–179 °C.

Az alábbi táblázat néhány találmány szerinti vegyület hatásosságát jelző IC₅₀ értékeket tartalmaz.

(I) általános képletű vegyület					IC ₅₀ (8-hidroxi-DPAT kötés gátlása) nM
R ₁	R ₂	R ₃	m	p	
H	-OCH ₃	H	1	1	61
4-F	-OC ₂ H ₅	H	1	1	20
4-CH ₃ O	-OC ₂ H ₅	H	1	1	15
H	-O-ciklopentil	H	1	1	13
H	-O-ciklohexil	H	1	1	38
H	-OCH ₃	H	1	2	128
H	-OCH ₃	-3-OCH ₃	1	1	450
H	-OCH ₃	H	1	3	105
H	-OC ₂ H ₅	H	1	2	37
H	-OC ₂ H ₅	H	1	1	14

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol R₁ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, n értéke 1, ha R₁ jelentése hidrogénatom, és n értéke 1–3, ha R₁ jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R₂ jelentése 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, hidroxi-, 1–4 szénatomszámú alkiltio- vagy 5–8 szénatomszámú cikloalkoxi-csoport, R₃ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi- vagy 1–4 szénatomszámú alkiltio-csoport,

m jelentése egész szám, és pedig 1 vagy 2,

p jelentése 0 és 4 közötti egész szám –

és gyógyászatilag elfogadható addíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

i) egy (II) általános képletű vegyület – ahol n, p és R₁ jelentése a fenti, R₄ jelentése pedig 1–4 szénatomszámú alkilcsoport – és egy (III) általános képletű fenolszármazék – ahol R₂ és R₃ jelentése a fenti – között alkilezési reakciót hajtunk végre, vagy ii) egy (III) általános képletű fenol-származékot – ahol R₂ és R₃ jelentése a fenti – dietil-klór-malonáttal kondenzálunk,

a kapott (VI) általános képletű fenoxi-származékot egy (VII) általános képletű klór-(alkil)-fenil-származékkal – ahol R₁, n és p jelentése a fenti – kondenzáljuk, majd az így kapott (VIII) általános képletű közbenső termékéből az egyik karbetoxi-csoportot eltávolítjuk és

az i) vagy ii) lépéssel a kapott (IV) általános képletű oxo-észtert egy (V) általános képletű diaminnal – ahol m jelentése a fenti – amináljuk és ciklizáljuk, és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag elfogadható addíciós sójává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 19.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol m jelentése 1, R₁, p, n, R₂ és R₃ jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 19.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol m jelentése 2, R₁, p, n, R₂ és R₃ jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 19.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol p jelentése 1, R₁, m, n, R₂ és R₃ jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 19.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R₂ jelentése 1–4 szénatomszámú alkoxicsoport, n, m, R₁, p és R₃ jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 19.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R₂ jelentése etoxicsoport, n, m, R₁, p és R₃ jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 19.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános

nos képletű vegyületek előállítására, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, n , m , R_1 , R_2 és p jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 19.)

8. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, n értéke 1, ha R_1 jelentése hidrogénatom, és n értéke 1–3, ha R_1 jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_2 jelentése 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, hidroxil- vagy 1–4 szénatomszámú alkiltio-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi- vagy 1–4 szénatomszámú alkiltio-csoport,

m jelentése egész szám, és pedig 1 vagy 2,

p jelentése 0 és 4 közötti egész szám –

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

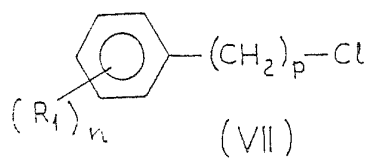
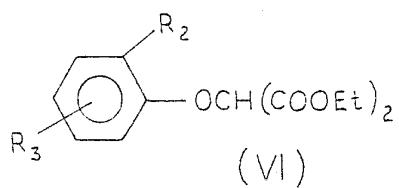
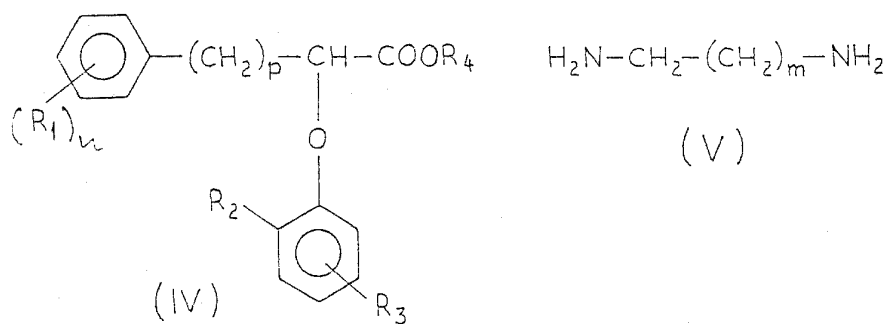
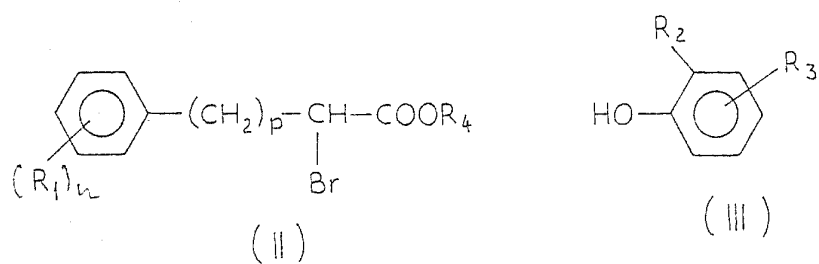
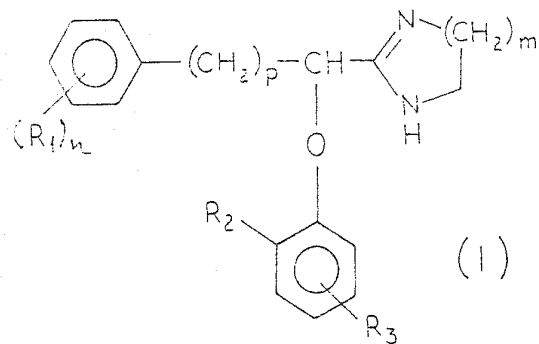
egy (II) általános képletű vegyület – ahol n , p és R_1 jelentése a fenti, R_4 jelentése pedig 1–4 szénatomszámú alkilcsoport – és egy (III) általános képletű fenolszármazék – ahol R_2 és R_3 jelentése a fenti – között alkilezési reakciót hajtunk végre, majd a kapott (IV) általános képletű oxilésztert egy (V) általános képletű diaminnal – ahol m jelentése a fenti – amináljuk és ciklizáljuk, és

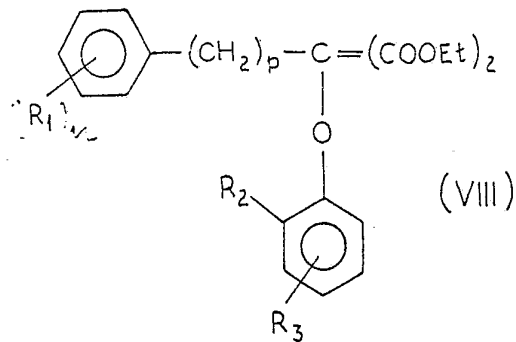
kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

9. Eljárás a depresszió, szorongás és magas vérnyomás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_2 , R_3 , m , n és p jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy valamely gyógyászatilag elfogadható addíciós sóját inert hordozóanyaggal elkeverve gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

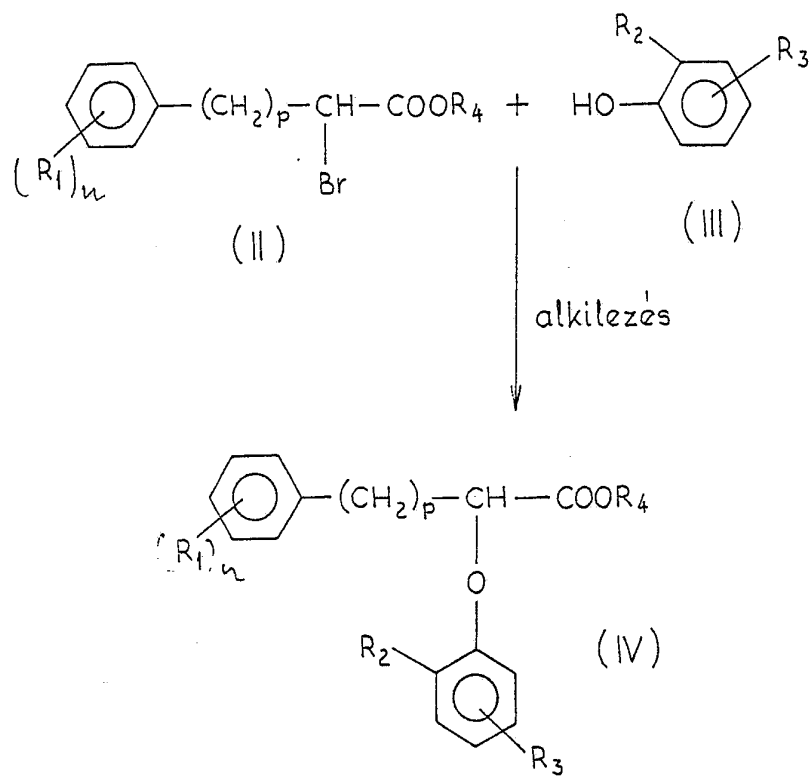
(Elsőbbsége: 1990. 10. 19.)





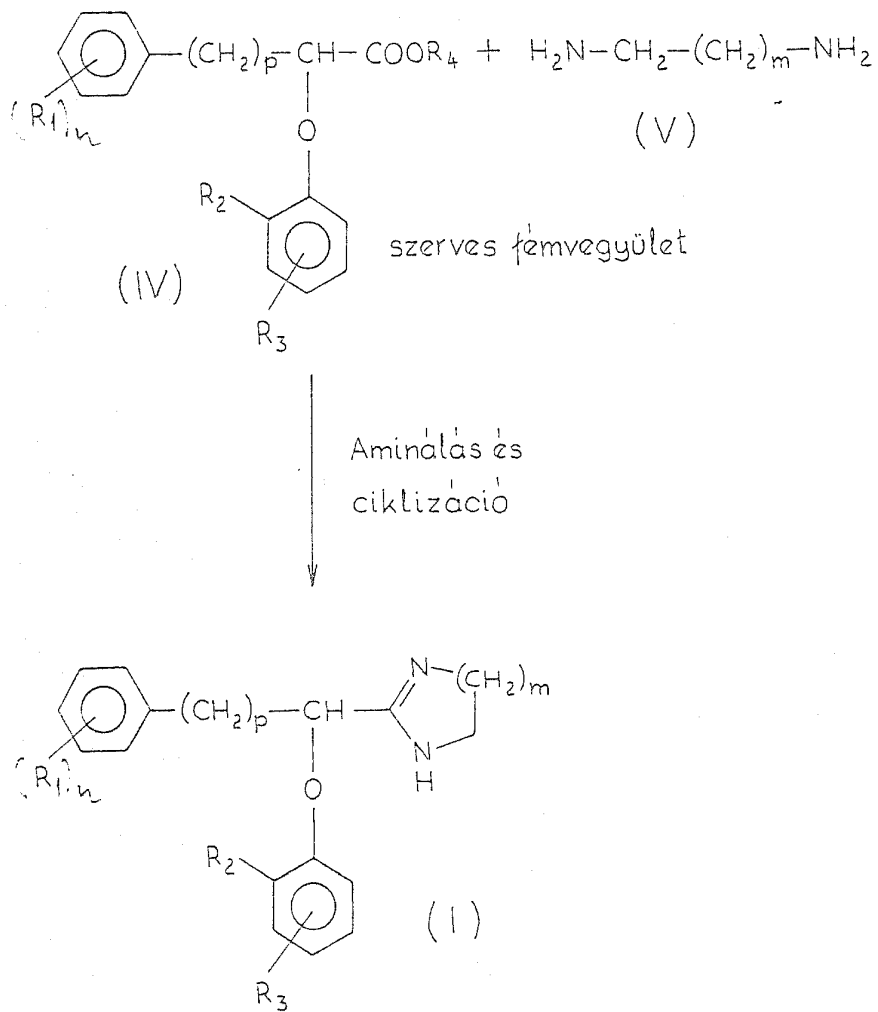
1. Reakcióvázlat

A) lépés



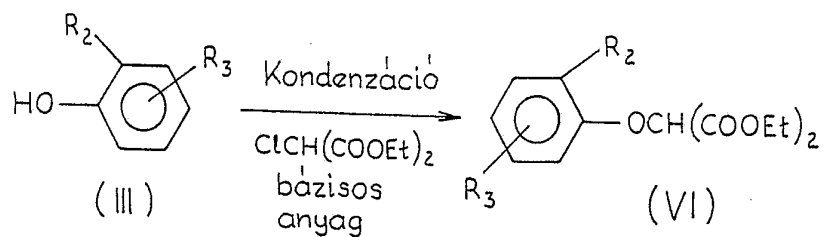
1. Reakcióvázlat

B) lépés

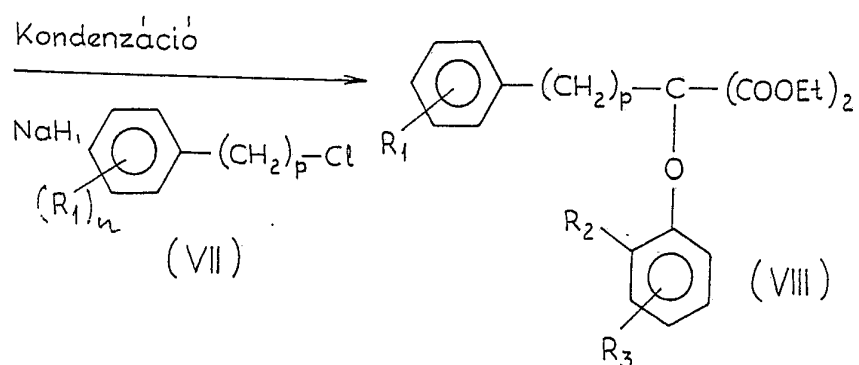


2. Reakcióvázlat

A) lépés



B) lépés



C) lépés

