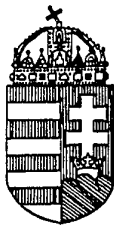


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**204 034 B**

(21) A bejelentés száma: 1258/89  
(22) A bejelentés napja: 1989. 03. 17.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 38 09 155 1988. 03. 18. DE

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

**C 07 D 209/90**  
C 07 D 417/12  
A 61 K 31/40

(40) A közzététel napja: 1990. 03. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1991. 11. 28. SZKV 91/11

(72) Feltalálók:

dr. Junge, Bodo, Wuppertal (DE)  
dr. Richter, Berndt, Bergisch-Gladbach (DE)  
dr. Glaser, Thomas, Rösrath (DE)  
dr. Traber, Jörg, Lohmar (DE)

(73) Szabadalmaz:

Bayer Ag., Leverkusen (DE)

(54) **Eljárás új 1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol-származékok és ilyen  
vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására – az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkil- vagy fenil-(1–5 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport,

Y jelentése egyenes láncú, 1–6 szénatomot tartalmazó alkilénlánc, és

Z jelentése cianocsoport vagy -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> vagy -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoport és az utóbbi csoportokban

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> azonos vagy eltérő jelentéssel 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent,

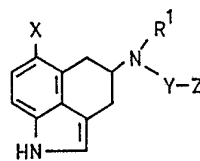
R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R<sup>3</sup> hidrogénatomot vagy -COR<sup>9</sup> vagy -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> általános képletű csoportot jelent,

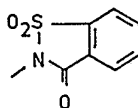
R<sup>9</sup> jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport vagy fenil-amino-csoport,

R<sup>10</sup> jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, naftil- vagy adott esetben 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal vagy fluoratómmal szubsztituált fenilcsoport, vagy

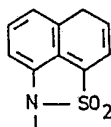
R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> a nitrogénatommal együtt (XXI) vagy (XXIV) képletű heterociklusos csoport – a szerves kémiából jól ismert módszerekkel. Az (I) általános képletű vegyületek elsősorban a központi idegrendszer megbetegedéseinek kezelésére alkalmazhatók.



(I)



(XXI)



(XXIV)

A találmány tárgya eljárás új szubsztituált 1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A 33 46 573 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásból, illetve a 153 083 és 162 695 sz. európai szabadalmi leírásokból ismeretes, hogy a 6-szubsztituált-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-4-amin-származékok 5-HT<sub>1</sub> típusú szerotonin- receptorok vonatkozásában nagy affinitással bírnak és felhasználhatók gyógyászati célokra.

Felismertük, hogy az új (I) általános képletű 6-szubsztituált-4-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-származékok és sóik értékes gyógyhatásúak. Az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomot tartalmazó alkil- vagy fenil-(1-5 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport,

Y jelentése egyenes láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilénlánc, és

Z jelentése cianocsoport vagy -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> vagy -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoport és az utóbbi csoportokban

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> azonos vagy eltérő jelentéssel 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R<sup>3</sup> hidrogénatomot vagy -COR<sup>9</sup> vagy -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> általános képletű csoportot jelent,

R<sup>9</sup> jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport vagy fenil-amino-csoport,

R<sup>10</sup> jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, naftil- vagy adott esetben 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal vagy fluoratommal szubsztituált fenilcsoport, vagy

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> a nitrogénatommal együtt (XXI) vagy (XXIV) képletű heterociklusos csoportot alkothatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek több aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, és így különböző sztereokémiai formákban létezhetnek. A szulfoxidcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek is különböző sztereokémiai formákban lehetnek. Szakember számára érthető, hogy mind az egyes izomereket, mind ezek elegyeit a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük. Példaképpen utalhatunk a bázikusan szubsztituált 1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-származékok (XXIX) és (XXX) általános képletű izomer formáira.

A találmány szerinti bázikusan szubsztituált 1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-származékok sóik formájában is lehetnek. Ilyen sókra példaképpen a szervetlen vagy szerves savakkal képzett sókat említhetjük.

Előnyösek a gyógyászatiilag elfogadható sók. Ezek közé tartoznak a bázikusan szubsztituált 1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-származékok ásványi savakkal, karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal képzett sói. Különösen előnyösek például a hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, toluolszulfonsavval,

benzolszulfonsavval, naftalin-diszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, tejsavval, oxálsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, maleinsavval, fumársavval, almasavval, borkőssavval, citromsavval vagy benzoessavval képzett sók.

5 Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik a központi idegrendszerre fejtenek ki kedvező hatást és így felhasználhatók emberek és állatok terápiás kezelésére. A már ismert, szerkezetileg rokon vegyületekhez képest mindenekelőtt jobb elviselhetőségükkel tűnnek ki.

10 Visszatérve az (I) általános képlet helyettesítőire az „alkilcsoport” kifejezés alatt általában egyenes vagy elágazó láncú, 1-5 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-maradékokat értünk. Példaképpen megemlíthetjük a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, pentil- és izopentilcsoportot.

20 Az „alkoxicsoport” kifejezés alatt általában oxigénatomon át kapcsolódó, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomot tartalmazó csoportokat értünk. Példaképpen megemlíthetjük a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi- és izobutoxicsoportokat.

25 Az „alkoxi-karbonil-csoport” kifejezés alatt például a (XXXI) általános képlettel jellemezhető csoportokat értjük. Ebben az általános képletben „alkil” alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-5 szénatomot tartalmazó csoportokat értünk. Példaképpen megemlíthetjük az alkoxi-karbonil-csoportokra a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil- vagy az izobutoxi-karbonil-csoportot.

30 A „halogénatom” kifejezés alatt általában a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot, előnyösen a fluor-, klór- vagy brómatomot értjük. Különösen előnyös halogénatomként a fluor- vagy klóratom.

35 Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, n-propil- vagy benzilcsoport,

X jelentése hidrogénatom, vagy metoxicsoport,

40 Y jelentése 2-4 szénatomot tartalmazó alkilénlánc, és

Z jelentése cianocsoport vagy -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> vagy -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoport, és ezekben R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> egymástól függetlenül metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoportot jelent,

R<sup>2</sup> hidrogénatomot vagy metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoportot jelent,

50 R<sup>3</sup> hidrogénatomot vagy -COR<sup>9</sup> vagy -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> általános képletű csoportot jelent,

R<sup>9</sup> jelentése metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy izopropoxicsoport,

R<sup>10</sup> jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy adott esetben fluoratommal vagy metil-, etil-, propil- vagy izopropilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy

60 R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> együtt a nitrogénatommal (XXI) vagy (XXIV) képletű csoportot jelent.

Előnyösek továbbá ezeknek a vegyületeknek a sói.

A találmány szerinti vegyületekre példaképpen a következő vegyületeket említhetjük:

6-metoxi-4-{4-[N-1,2-benzizotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid-il]}-butil-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid,

4-{4-[N-1,2-benzizotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid-il]}-butil-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(etoxi-karbonil-amido-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(metil-szulfonil-amido-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(butil-szulfonil-amido-etil)]-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(tozil-amido-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(2-naftil-szulfonil-amido-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(1-fenil-ureido-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol,

6-metoxi-4-(dimetil-szulfamoil-etil)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(dimetil-szulfamoil-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol,

6-metoxi-4-(metil-szulfonil-amido-propil)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(metil-szulfonil-amido-propil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol,

6-metoxi-4-(4-fluor-fenil-szulfonil-amido-propil)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid,

6-metoxi-4-[N-propil-N-(4-fluor-fenil-szulfonil-amido-propil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol.

Felismertük továbbá, hogy az (I) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy valamely (II) általános képletű ketont – a képletben X jelentése a korábban megadott – valamely (III), (IV) vagy (V) általános képletű aminnal – a képletekben R<sup>1</sup>, Y és Z jelentése a korábban megadott – redukzív aminálásnak vetünk alá [a] eljárás, a) reakcióvázlat].

Az (I) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy valamely (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R<sup>1</sup> és X jelentése a korábban megadott – valamely (VII) általános képletű alkilezőszerrel – a képletben Y és Z jelentése a korábban megadott, míg L jelentése az alkilezőszerekben szokásos kilépőcsoport, így például klór-, bróm- vagy jódatom vagy tozil-oxi-, mezil-oxi- vagy trifluor-metil-szulfoxi-csoport – vagy egy megfelelő telítetlen savnitrillel reagáltatunk vagy valamely (VIII) általános képletű aldehiddel – a képletben Z jelentése a korábban megadott és Y<sup>1</sup> jelentése egy metilencsoporttal megrövidített Y alkilénlánc – redukzív alkilezésnek vetünk alá [b] eljárás, b) és c) reakcióvázlat].

Az (I) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy valamely (X) általános képletű vegyületet – a képletben X, Y és Z jelentése a korábban megadott – valamely (XI) általános képletű alkilezőszerrel – a képletben R<sup>1</sup> és L jelentése a korábban megadott – alkilezünk [c] eljárás, d) reakcióvázlat].

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárások közül egyeseket példaszerűen rajzon is bemutatunk.

A kiindulási anyagként használt (II) általános képletű ketonok ismert vegyületek vagy ismert módon állíthatók elő (162 695 és 153 083 számú európai szabadalmi leírások).

A kiindulási anyagként használt (III), (IV) és (V) általános képletű aminok ismert vegyületek vagy ismert módon állíthatók elő (Houben-Weyl: „Methoden der organischen Chemie”, XI/1. és XI/2. kötetek).

A (II) általános képletű tetralonok és (III) általános képletű aminok reagáltatása útján kapott Schiff-bázisok, illetve enaminek előállítása során közömbös szerves oldószerben, adott esetben egy katalizátor és adott esetben vízmegkötő anyag jelenlétében dolgozunk.

A találmány szerinti eljárást végrehajthatjuk két lépésben, azaz az enaminek elkülönítése útján. Ugyanakkor dolgozhatunk úgynevezett egy edényes „Eintopfverfahren” eljárás szerint is, vagyis a közttermék elkülönítése nélkül.

Közömbös oldószerként e célra olyan szokásos szerves oldószereket használhatunk, amelyek a reakció körülményei között közömbösek maradnak. Ilyen oldószerekre megemlíthetjük az alkoholokat (így például a metanol, etanol, propanolt vagy izopropanolt), étereket (így például a dietil-étert, butil-metil-étert, dioxánt, tetrahydrofuránt, glikol-dimetil-észtert vagy dietilén-glikol-dimetil-étert), halogénezett szénhidrogéneket (így például a metilén-kloridot, kloroformot vagy széntetrakloridot), szénhidrogéneket (így például benzolt, toluolt, xilolt vagy ásványolaj-frakciókat) amidokat (így például a dimetil-formamidot vagy a hexametilfoszforsav-triamidot) vagy az ecetsavat. Lehetséges továbbá az említett oldószerek elegeit is használni.

Katalizátorként általában savakat használunk. Az alkalmazható savak közé tartoznak előnyösen a szervetlen savak, így például a sósav vagy kénsav, vagy szerves szulfon- vagy karbonsavak, így például a metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, toluolszulfonsav, ecetsav vagy propionsav.

A reagáltatás során képződő vizet adott esetben az alkalmazott oldószerrel együtt a reakció alatt vagy a reakciót követően, például desztillálás vagy vízmegkötő anyagok, így például foszfor-pentoxid hozzáadása útján vagy különösen előnyösen molekulásítja alkalmaszásával távolíthatjuk el.

A reagáltatást általában 0 °C és +150 °C, előnyösen +20 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatás során alkalmazhatunk normál, megemelt vagy csökkentett nyomást, így például dolgozhatunk 0,5 bar és 5 bar között. Általában normál nyomáson dolgozunk.

A reagáltatáshoz általában a kiindulási anyagokat (II) általános képletű tetralon: (III) általános képletű amin=0,5:2–1:1 molarányok között alkalmazzuk. Előnyösen a reaktánsokat moláris mennyiségekben használjuk.

Az enaminek redukálását végrehajthatjuk hidrogéngázzal vízben vagy közömbös szerves oldószerekben,

így például alkoholokban, éterekben vagy halogénezett szénhidrogénekben vagy ezek elegyeiben, katalizátorként például Raney-nikkelt, palládiumot, állati csontszénre felvitt palládiumot vagy platinát használva, vagy pedig hidridekkel szemben közömbös oldószerekben, adott esetben egy katalizátor jelenlétében.

Előnyösen hidridekkel, így például komplex bór-hidridekkel vagy alumínium-hidridekkel dolgozunk. Különösen előnyös a nátrium-bór-hidrid, lítium-alumínium-hidrid vagy nátrium-ciano-bór-hidrid alkalmazása.

A redukáláshoz oldószerként bármely közömbös szerves oldószert, mely a reakció körülményei között közömbös marad, használhatunk. Előnyösen alkalmazhatunk alkoholokat (például metanolt, etanolt, propanolt vagy izopropanolt), étereket (dietyl-étert, dioxánt, tetrahydrofuránt, glikol-dimetil-étert vagy dietylenglikol-dimetil-étert), amidokat (például hexametil-foszforsav-triamidot vagy dimetil-formamidot) vagy ecetsavat. Lehetséges az említett oldószerek elegyeinek használata is.

A nátrium-ciano-bór-hidriddel végzett redukálás során katalizátorként általában savakat használunk. E célra előnyösen használhatunk szerves savakat, így például kénsavat vagy sósavat, vagy pedig szerves karbonsavakat vagy szulfonsavakat, így például ecetsavat, trifluor-ecetsavat, triklór-ecetsavat, metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat vagy toluolszulfonsavat.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati végrehajtása során előnyösnek bizonyult, ha a (II) általános képletű tetralon és a (III) általános képletű amin reagáltatását egy közömbös oldószerben, előnyösen etil-acetátban vagy egy alkoholban, így például metanolban, etanolban, propanolban vagy izopropanolban, vagy pedig ezen oldószerek elegyében egy redukálószer, előnyösen egy komplex hidrid, így például nátrium-bór-hidrid vagy nátrium-ciano-bór-hidrid és adott esetben egy vízmegkötő szer, előnyösen egy molekulaszita jelenlétében hajtjuk végre.

Ebben az esetben a reagáltatást 0 °C és +150 °C, előnyösen 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten normál nyomáson hajtjuk végre. Dolgozhatunk azonban alacsonyabb nyomáson vagy magasabb nyomáson, így például bombacsőben is.

Amennyiben a találmány szerinti eljárást egyetlen reakcióedényben hajtjuk végre, akkor célszerűnek bizonyul az amint a tetralonra vonatkoztatva 1 és 10 közötti, előnyösen 1 és 5 közötti nagyságrendű fölöslegben használni.

A (VI) és (X) általános képletű aminok a 162 695 és 153 083 számú európai szabadalmi leírásokból ismertek vagy pedig ismert módon állíthatók elő (II) általános képletű ketonokból vagy R<sup>1</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (VI) általános képletű aminokból redukatív aminálás vagy alkilezés vagy redukatív alkilezés útján.

A (VI) és (X) általános képletű aminoknak (VII) és (XI) általános képletű alkilezőszerekkel való reagáltatásához oldószerként az e célra szokásosan alkalmazott

szerves oldószereket használhatjuk, feltéve, hogy ezek a reakció körülményei között közömbösek maradnak. Példaképpen említhetünk alkoholokat (így például a metanolt, etanolt, propanolt vagy izopropanolt), étereket (így például a dietyl-étert, dioxánt, tetrahydrofuránt, glikol-dimetil-étert, vagy butil-metil-étert), ketonokat (így például az acetont vagy a butanont), amidokat (így például a dimetil-formamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot), dimetil-szulfoxidot, acetonitrilt, etil-acetátot, halogénezett szénhidrogéneket (így például a metilén-kloridot, kloroformot vagy szén-tetrakloridot), piridint, pikolint vagy N-metil-piperidint. Felhasználhatók az említett oldószerek elegyei is.

Bázisként a szokásos szerves bázisokat használhatjuk. Az ilyen bázisok közül előnyösen használhatunk alkálifém-hidroxidokat (így például a nátrium- vagy a kálium-hidroxidot), alkálifém-karbonátokat (így például a nátrium- vagy kálium-karbonátot), alkálifém-alkoholátokat (így például a nátrium- vagy kálium-metilátot vagy nátrium- vagy kálium-etilátot), szerves aminokat (így például a trietyl-amint, pikolint, N-metil-piperidint), amidokat (így például a nátrium-amidot vagy lítium-diizopropil-amidot) vagy fémorganikus vegyületeket (így például a butil-lítiumot vagy fenil-lítiumot).

A reagáltatást általában 0 °C és +150 °C, előnyösen szobahőmérséklet és 80 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakciót általában normál nyomáson folytatjuk le, dolgozhatunk azonban megnövelt vagy csökkentett nyomáson is.

A reakció sebességének növelése céljából általában alkálifém-jodidokat, előnyösen nátrium-jodidot vagy kálium-jodidot adagolhatunk.

Egy mól halogénvegyületre vonatkoztatva a bázist 1–5, előnyösen 1–2 mól mennyiségben használjuk. A halogénvegyületet az (Ib) általános képletű alkil-szubsztituált 2-amino-tetralin-származéokra vonatkoztatva egyszeres és tízszeres, előnyösen egyszeres és ötszörös közötti fölöslegben használjuk.

A (VI) általános képletű vegyületeknek a (VIII) általános képletű aldehidekkel való redukatív alkilezését általában egy lépésben hajtjuk végre. Ha valamely (VI) általános képletű amin egy primer amin, akkor a reakciót két lépésben is végrehajthatjuk, amikor is először egy Schiff-bázist, illetve egy enamint kapunk.

Az első lépésben a Schiff-bázisok, illetve enamink előállítását közömbös szerves oldószerben, adott esetben egy katalizátor és egy vízmegkötő anyag jelenlétében végezzük. A találmány szerinti eljárás végrehajtható két lépésben, azaz a közttermék elkülönítése útján. Ugyanúgy végrehajthatjuk azonban a redukálást „egy edényes” eljárásként is.

Közömbös oldószerként az e célra szokásosan alkalmazott, a reakció körülményei között változatlanul maradó szerves oldószereket használhatunk. Előnyösen használhatunk alkoholokat (így például a metanolt, etanolt, propanolt vagy izopropanolt), étereket (így például a dietyl-étert, butil-metil-étert, dioxánt, tetrahydrofuránt, glikol-dimetil-étert vagy dietylenglikol-dietilén-étert), halogénezett szénhidrogéneket (így például a

metilén-kloridot, kloroformot vagy szén-tetrakloridot), szénhidrogéneket (így például a benzolt, toluolt, xilolt vagy ásványolaj-frakciókat), amidokat (így például a dimetil-formamidot vagy a hexametil-foszforsav-triamidot) vagy ecetsavat. Használhatók az említett oldószerek elegyei is.

Katalizátorként általában protonsavakat használunk. Ilyen savakként előnyösen használhatunk szerves savakat, így például sósavat vagy kénsavat, vagy 1–6 szénatomot tartalmazó, adott esetben fluor-, klór- és/vagy brómatommal szubsztituált szerves karbonsavakat, így például ecetsavat, trifluor-ecetsavat, triklór-ecetsavat vagy propionsavat, vagy pedig 1–4 szénatomot tartalmazó alkilrészt vagy arilrészt tartalmazó szulfonsavakat, így például a metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat vagy toluolszulfonsavat.

A reakció során képződő vizet adott esetben a reagáltatáshoz használt oldószerrel alkotott elegye formájában a reakció alatt vagy a reakciót követően, például desztillálás útján, vagy pedig vízmegkötő anyag, például foszfor-pentoxid vagy előnyösen egy molekulaszita adagolásával távolíthatjuk el.

A reagáltatást általában 0 °C és +150 °C, előnyösen +20 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A reagáltatást végrehajthatjuk normál, megnövelt vagy csökkentett nyomáson, így például 0,5 bar és 5 bar közötti nyomáson. Általában normál nyomáson dolgozunk.

Egy mól (II) általános képletű monoszubsztituált bázikus 2-amino-tetralin-származéokra vonatkoztatva az (V) általános képletű vegyületeket 0,1–10, előnyösen 0,5–5 mól mennyiségében használjuk.

A Schiff-bázisok, illetve enaminek második lépésként végzett redukálását általában hidrogéngázzal vízben vagy közömbös szerves oldószerben, így alkoholokban, éterekben vagy halogénezett szénhidrogénekben vagy ezek elegyeiben, katalizátorként például Raney-nikkelt, palládiumot, állati csontszénre felvitt palládiumot vagy platinát használva, vagy pedig hidridekkel közömbös oldószerekben, adott esetben katalizátorok jelenlétében hajtjuk végre.

Előnyös a redukálást hidridekkel, így például komplex bór-hidridekkel vagy alumínium-hidridekkel végrehajtani. Különösen előnyös a nátrium-bór-hidrid, lítium-alumínium-hidrid vagy nátrium-ciano-bór-hidrid használata.

Oldószerként bármely olyan közömbös szerves oldószert használhatunk, amely a reakció körülményei között nem változik. Használhatunk előnyösen alkoholokat (így például metanolt, etanolt, propanolt vagy izopropanolt), étereket (így például dietil-étert, dioxánt, tetrahydrofuránt, glikol-dimetil-étert vagy dietilén-glikol-dimetil-étert), amidokat (így például hexametil-foszforsav-triamidot vagy dimetil-formamidot) vagy ecetsavat. Lehetséges az említett oldószerek elegyeinek használata is.

A nátrium-ciano-bór-hidriddel végzett redukáláshoz katalizátorként általában protonsavakat használhatunk. E célra előnyösen használhatunk szerves savakat,

például sósavat vagy kénsavat, vagy 1–6 szénatomot tartalmazó, adott esetben fluor-, klór- és/vagy brómatommal szubsztituált szerves karbonsavakat, így például ecetsavat, trifluor-ecetsavat, triklór-ecetsavat vagy propionsavat, vagy pedig 1–4 szénatomot tartalmazó alkilrészt vagy arilrészt tartalmazó szulfonsavakat, így például metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat vagy toluolszulfonsavat.

A találmány szerinti eljárás végrehajtása során előnyösnek bizonyul, ha a (VIII) általános képletű aldehideknek (VI) általános képletű aminokkal való reagáltatását közömbös oldószerben, előnyösen etil-acetátban vagy alkoholban, így például metanolban, etanolban, propanolban vagy izopropanolban vagy ezek elegyében, szerves savak, így például hidrogén-klorid vagy ecetsav jelenlétében, továbbá redukálószer, előnyösen egy komplex hidrid, mint például nátrium-bór-hidrid vagy nátrium-ciano-bór-hidrid jelenlétében és adott esetben egy vízmegkötő anyag, előnyösen molekulaszita jelenlétében hajtjuk végre.

Ebben az esetben a reagáltatást 0 °C és +150 °C, előnyösen 0 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten és normál nyomáson végezzük, de dolgozhatunk alacsonyabb nyomáson vagy magasabb nyomáson, így például bombacsőben is.

A nitrilcsoportnak aminocsoporttá való redukálását általában fém-hidridekkel, előnyösen lítium-alumínium-hidriddel, alumínium-hidriddel (amely előállítható például lítium-alumínium-hidridnek 100%-os kénsavval vagy alumínium-kloriddal való reagáltatása útján) vagy ezek keverékével közömbös oldószerben, így éterben vagy klórozott szénhidrogénben, előnyösen éterben (így például tetrahydrofuránban, dietil-éterben vagy dioxánban) -20 °C és +100 °C, előnyösen 0 °C és +50 °C közötti hőmérsékleten és normál nyomáson hajtjuk végre.

A redukálás végrehajtható továbbá a nitrileknek egy közömbös oldószerben, így alkoholokban (például metanolban, etanolban, propanolban vagy izopropanolban), egy nemesfém-katalizátor (így például platina, palládium, állati csontszénre felvitt palládium vagy Raney-nikkel) jelenlétében 0 °C és +150 °C, előnyösen szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten, normál nyomáson vagy túlnyomáson végzett hidrállása útján.

A reagáltatást az 1. reakcióvázlat szemlélteti.

Az aminoknak karbamidokká való átalakítását általában izocianátokkal közömbös oldószerekben, így éterekben, szénhidrogénekben vagy halogénezett szénhidrogénekben vagy ezek elegyeiben, előnyösen éterekben (így például dietil-éterben vagy tetrahydrofuránban) vagy halogénezett szénhidrogénekben (így például metilén-kloridban vagy kloroformban), -20 °C és +150 °C, előnyösen 0 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten normál nyomáson végezhetjük.

A reagáltatást a 2. reakcióvázlatban mutatjuk be.

A kiindulási anyagként használt (III), (IV) és (V) általános képletű aminok ismert vegyületek vagy ismert módon állíthatók elő (Houben-Weyl: „Methoden der organischen Chemie”, XI/1. és XI/2. kötetek).

Aminként a találmány értelmében például a következő vegyületeket használhatjuk:

ammónia, metil-amin, etil-amin, propil-amin, izo-propil-amin, butil-amin, 4-(dimetil-amino)-butil-amin, 4-(diethyl-amino)-butil-amin, 3-(dimetil-amino)-propil-amin, 3-(diethyl-amino)-propil-amin, 2-(dimetil-amino)-etil-amin, 2-(diethyl-amino)-etil-amin, 2-(etoxi-karbonil-amido)-etán, 3-amino-1-(etoxi-karbonil-amido)-propán, 4-amino-1-(etoxi-karbonil-amido)-bután, 2-[(fenil-amino-karbonil)-amino]-etil-amin, 2-[(fenil-amino-karbonil)-amino]-propil-amin.

A (VII) és (XI) általános képletű halogénvegyületek ismert vegyületek, vagy ismert módon állíthatók elő (Beilstein: „Handbuch der organischen Chemie” 2. 197, 201, 250, 268; 3. 9, 10; 21. 462, 463).

Halogénvegyületként például a következő vegyületeket használhatjuk a találmány értelmében:

klór-acetonitril, 2-klór-propionitril, 3-klór-butironitril, klór-ecetsav-dietil-amid, klór-ecetsav-dimetil-amid, klór-ecetsav-metil-észter, klór-ecetsav-etil-észter, bróm-ecetsav-etil-észter, bróm-ecetsav-metil-észter, 2-(4-bróm-butil)-1,2-benzoizotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid, 2-(3-bróm-propil)-1,2-benzoizotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid.

A kiindulási anyagként használt (VIII) általános képletű karbonilvegyületek ismert vegyületek vagy ismert módon állíthatók elő (Beilstein: „Handbuch der organischen Chemie”, I. 594, 629, 662).

Aldehidként a találmány értelmében például használhatunk acetaldehidet, propionaldehidet, butiraldehidet vagy benzaldehidet.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek gyógyászati készítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók, minthogy különösen nagy affinitást mutatnak 5-HT<sub>1</sub> típusú cerebrális 5-hidroxi-triptamin-receptorokhoz. A szerotonin-receptorokhoz így kapcsolódva agonista, részben agonista vagy antiagonista hatást fejtenek ki. A szerkezetiileg közel álló ismert vegyületekhez képest meglepő módon lényegesen nagyobb terápiás spektrumuk van.

A találmány értelmében ismertetésre kerülő, a szerotonin-1 receptorok vonatkozásában nagy affinitású ligandumok így olyan betegségek leküzdésére alkalmas hatóanyagok, amelyek a szerotoninerg-rendszerek, különösen az 5-hidroxi-triptaminhoz nagy affinitású receptorokat (5-HT<sub>1</sub> típus) magában foglaló szerotoninerg-rendszerek zavarainak kezelésére alkalmasak. Felhasználhatók tehát a központi idegrendszer olyan megbetegedéseinek kezelésére, mint a szorongásos, feszültségi és depressziós állapotok, a központi idegrendszerből kiinduló szexuális diszfunkciók, alvászavarok, kognitív hiánybetegségek kezelése, a tanulási és emlékezési teljesítmény javítása, illetve az Alzheimer-kór gyógyítása céljából. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmasak továbbá a kardiovaszkuláris rendszer modulálására. Hatnak az agyi vérkeringés szabályozására és ezáltal hatékony eszközei a migrén kezelésének. Alkalmasak továbbá az agyi infarktus jelenségek (Apoplexia cerebri), valamint szélütés vagy cerebrális ischaemia következményeinek kezelésére,

illetve a felsorolt megbetegedések megelőzésére. Ugyancsak felhasználhatók a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek fájdalommal összefüggő állapotok kezelésére, valamint a béltraktus olyan megbetegedéseinek kezelésére, amelyek a szerotoninerg-rendszerek, valamint a szénhidrát-háztartás zavaraiából adódnak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek ismert módon szokásos gyógyászati készítményekké, így például tablettákká, drasztékká, pilulákká, szemcsés készítményekké, aeroszolokká, szirupokká, emulziókká, szuszpenziókká és oldatokká alakíthatók a gyógyszergyártásban szokásosan felhasznált közömbös, nem-mérgező hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal. Ezekben a gyógyászati készítményekben a hatóanyag mennyisége 0,5 tömeg% és 90 tömeg% között változhat, illetve elegendő mennyiségben van jelen a kívánt gyógyhatás biztosítása céljából.

Az említett gyógyászati készítmények előállíthatók például úgy, hogy a hatóanyagot oldószerekkel és/vagy hordozóanyagokkal keverjük össze, adott esetben emulgeálószerrel és/vagy diszpergálószerrel jelenlétében, mimellett például víz, mint hígító alkalmazása esetén adott esetben szerves oldószereket alkalmazunk segédoldószerekként.

Segédanyagként megemlíthetjük a vizet, a nem-mérgező szerves oldószereket, így paraffinokat (így például ásványolaj- frakciókat), növényi olajokat (így például földimogyoró-olajat vagy szezámolajat), alkoholokat (így például etanolt vagy glicerint), hordozóanyagokat, így például természetes kőzetliszteket (például kaolint, agyagokat, talkumot vagy krétát), szintetikus kőzetliszteket (így például nagy diszperzitású kovasavat vagy szilikátokat), cukrokat (így például nádcukrot, tejcukrot és szőlőcukrot), emulgeálószeret (így például polioxietilén-zsír-sav-észtereket), polioxietilén-zsíralkohol-étereket (így például szulfitszenylyűgöt, metil-cellulózt, keményítőt és polivinil-pirrolidont) és csúsztatószeret (így például magnézium-sztearátot, talkumot, sztearinsavat és nátrium-szulfátot).

Az említett gyógyászati készítményeket szokásos módon, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, különösen perlingválisan vagy intravénásan alkalmazzuk. Orális alkalmazás esetén a tabletták természetesen az említett hordozóanyagokon kívül olyan adalékokat tartalmazhatnak, mint például a nátrium-citrát, kalcium-karbonát és dikalcium-foszfát együtt olyan adalékokkal, mint a keményítő, például a burgonyakeményítő vagy a zselatin. Alkalmazhatunk továbbá csúsztatókat, így például magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot és tablettázásra alkalmas talkumot. Vizes szuszpenziók esetében a hatóanyag az említett segédanyagokon kívül különböző ízesítőket vagy színezékeket is tartalmazhat. Parenterális alkalmazás esetén a hatóanyagok megfelelő folyékony hordozóanyagokkal készített oldatait hasznosítjuk.

Általában célszerűnek bizonyul intravénás beadás esetén 0,001–1 mg/kg, előnyösen 0,01–5 mg/kg (testtömegre vonatkoztatva) dózisban a hatóanyagot bejuttatni a szervezetbe, míg orális alkalmazás esetén

ugyanaz a dózis mintegy 0,01–20 mg/kg, előnyösen 0,1–10 mg/kg. Szakember számára érthető, hogy egyes esetekben az említett dózisosktól el kell térni, és pedig a kezelendő személy testtömegétől, a beadás módjától, az adott hatóanyagra való egyéni érzékenységtől, a készítmény jellegétől, valamint a beadás időpontjától, valamint időtartamától függően. Így egyes esetekben elégséges lehet a korábban említett legkisebb mennyiségeknél kevesebb mennyiséget, míg más esetekben az említett felső határmennyiségeknél nagyobb mennyiséget alkalmazni. Nagyobb mennyiségek beadása esetén célszerű naponta többszöri beadást végezni.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

### 1. példa

6-Metoxi-4-[4-[N-1,2-benzotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid-il]-butil-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid – (XXXII) képletű vegyület

2,5 g 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol és 1,3 g trietil-amin 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 2-(4-bróm-butil)-1,2-benzotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 50 °C-on 4 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a vizes elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű töltőanyagban kétszeres kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és etanol 9:1 térfogatarányú elegyét használva. A második kromatografálást követően a tiszta frakciókat egyesítjük, majd az elegyhez dietil-éteres sósavoldatot adunk és szobahőmérsékleten az oldószert eltávolítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk por alakú hidrokloridsóként.

Vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$  értéke: 0,458 (Kieselgel 60) diizopropil-éter:etanol=3:2.

Kitermelés: 2,5 g (40,5%).

### 2. példa

4-[4-[N-1,2-benzotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid-il]-butil-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol – (XXXIII) képletű vegyület

1,72 g 4-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol és 1,01 g trietil-amin 40 ml dimetil-formamiddal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 3,18 g 2-(4-bróm-butil)-1,2-benzotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 50 °C-on 4 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a vizes elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. A nyerstermékét 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű töltőanyagban kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és etanol 9:1 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta frakciókat egyesítjük, majd dietil-éteres sósavoldatot adunk az elegyhez. Az oldószert eltávolítjuk, amikor a por alakú hidrokloridsót kapjuk.

$R_f$ =0,142 (Kieselgel 60) etil-acetát:etanol=9:1.

Kitermelés: 2,35 g (52,7%).

### 3. példa

6-Metoxi-4-[4-(N-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-1,1-dioxidil)]-butil-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid – (XXXIV) képletű vegyület

Ez a vegyület az 1. példában ismertetett módszerrel analóg módon állítható elő, kiindulási anyagként 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol és 4-(bróm-butil)-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-1,1-dioxidot használva.

Olvadáspont: 234–237 °C.

$R_f$ =0,27 (Kieselgel 60) toluol:metanol=7:3.

Hozam: 29%.

### 4. példa

6-Metoxi-4-[4-(N-4-fluor-benzolszulfonil-N-metil)-amino-butil]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid – (XXXV) képletű vegyület

A cím szerinti vegyület az 1. példában ismertetett módszerrel analóg módon állítható elő, kiindulási anyagként 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol és N-metil-N-(4-bróm-butil)-4-fluor-benz-szulfonamidot használva.

Olvadáspont: 168–170 °C.

$R_f$ =0,32 (Kieselgel 60) toluol:metanol=7:3.

Hozam: 36%.

### 5. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(etoxi-karbonil-amino-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol – (XXXVI) képletű vegyület

660 mg 6-metoxi-4-[N-propil-N-(amino-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol 25 ml metilén-kloriddal készült oldatához hozzáadunk 5 ml 50 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldatot, majd erős keverés közben 0 °C-on cseppenként hozzáadjuk 236 µmol klór-hangyasav-etil-észter 5 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Ezután a reakcióelegyet 0 °C-on egy órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és 1,5 g aktív szenet adunk hozzá. Az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így a terméket lágy gyantaként kapjuk.

$R_f$ =0,606 (Kieselgel 60) diizopropil-éter:etanol=3:2.

Kitermelés: 540 mg (64%).

### 6. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(metil-szulfonil-amino-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol – (XXXVII) képletű vegyület

1,14 g 6-metoxi-4-[N-propil-N-(amino-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol és 553 mg kálium-karbonát 40 ml metilén-kloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 550 mg metánszulfonsav-klorid 5 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Vízzel végzett hígítás után a szerves fázist elválasztjuk és bepároljuk. A maradé-



kot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. A kapott olajat petroléter és diizopropil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 118 °C olvadáspontú szintelen kristályokat kapunk.

$R_f=0,617$  (Kieselgel 60) diizopropil-éter:etanol=3:2.  
Kitermelés: 930 mg (63,7%).

#### 7. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(butil-szulfonil-amino-  
-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol –  
(XXXVIII) képletű vegyület

1,15 g 6-metoxi-4-[N-propil-N-(amino-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol és 553 mg kálium-karbonát 40 ml metilén-kloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten hozzácepegtetünk 752 mg bután-szulfonsav-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Vízzel végzett hígítás után a szerves fázist elválasztjuk, majd bepároljuk. A maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így a terméket lágy gyanta formájában kapjuk.

$R_f=0,767$  (Kieselgel 60) ciklohexán:etil-acetát=1:1.  
Kitermelés: 1,24 g (76,1%).

#### 8. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(tozil-amido-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol-hidroklorid –  
(XXXIX) képletű vegyület

2,32 g 6-metoxi-4-[N-propil-N-(amino-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol és 4,5 ml 50 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldat 45 ml metilén-kloriddal készült oldatához intenzív keverés közben szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 1,7 g tozil-klorid 15 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 3 órán át keverjük. Ezután vízzel és metilén-kloriddal hígítást végzünk, majd a fázisokat szétválasztjuk és a szerves fázist bepároljuk. A maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű terméken kromatografáljuk, eluálószerként diizopropil-éter és etanol 3:2 térfogatarányú elegyét használva. A kapott olajat dietil-éterben feloldjuk, majd az oldathoz dietil-éteres sósavoldatot adunk. Az oldószert ezután eltávolítjuk, majd a por alakú hidrokloridsót nagyvákuumban 50 °C-on szárítjuk.

$R_f=0,708$  (Kieselgel 60) diizopropil-éter:etanol=3:2.  
Kitermelés: 2 g (52%).

#### 9. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(2-naftil-szulfonil-amino-  
-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol-  
-hidroklorid – (XL) képletű vegyület

862 mg 6-metoxi-4-[N-propil-N-(amino-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol és 1,5 ml 50 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldat 15 ml metilén-kloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 749 mg 2-naftalinszulfonsav-klo-

rid 5 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd vízzel és metilén-kloriddal hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd bepároljuk és a nyers-terméket 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű terméken kromatografáljuk, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. A terméket ezután etil-acetátban feloldjuk, majd dietil-éteres sósavoldattal a hidrokloridsót kicsapjuk. A csapadékot dietil-éterrel hígítjuk, majd az anyalúgot leszívátjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk por alakú hidrokloridsóként.

$R_f=0,307$ ; ciklohexán:etil-acetát=1:1.  
Kitermelés: 910 mg (59,1%).

#### 10. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(1-fenil-ureido-etil)]-  
-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol –  
(XLI) képletű vegyület

1,18 g 6-metoxi-4-[N-propil-N-(amino-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol 20 ml metilén-kloriddal készült oldatához néhány csepp trietil-amint adunk, majd szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 420 mg fenil-izocianátot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és etanol 9:1 térfogatarányú elegyét használva. A maradékot dietil-éterben feloldjuk, majd a hidrokloridsót dietil-éteres sósavoldattal kicsapjuk. Így por alakú hidrokloridsót kapunk.

$R_f=0,176$  (Kieselgel 60) etil-acetát:etanol=9:1.  
Kitermelés: 760 mg (42%).

#### 11. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(amino-etil)]-amino-  
-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol –  
(XLII) képletű vegyület

3,44 g lítium-alumínium-hidrid 50 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatához visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben cseppenként hozzáadjuk 6,4 g 6-metoxi-4-[N-propil-N-(ciano-metil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol 75 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával további 4 órán át keverés közben forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyhez óvatosan vizet adunk, majd az anyalúgot leszívátjuk. A maradékot etil-acetáttal kétszer felforraljuk. Végül a szerves fázisokat egyesítjük, majd bepároljuk. Az olajos maradékból a termék petroléter és diizopropil-éter elegyből végzett kristályosítással különíthető el. Így 146–147 °C olvadáspontú szintelen port kapunk.

Kitermelés: 4,6 g (70,8%).

#### 12. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(ciano-metil)]-amino-  
-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol –  
(XLIII) képletű vegyület

70 °C-on 7,2 g 6-metoxi-4-(propil-amino)-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indolt 11,5 g klór-acetonitrillel rea-



gálatunk 20,7 g kálium-karbonát és 1 g kálium-jodid jelenlétében 150 ml metil-etil-ketonban, 3,5–4 órás reakcióidőt választva. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A nyersterméket 63–200 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így sűrű olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$R_f=0,447$  (Kieselgel 60) ciklohexán:etil-acetát=1:1.  
Kitermelés: 8 g (94%).

### 13. példa

6-Metoxi-4-(propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol – (XLIV) képletű vegyület

1,25 g 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol 40 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 265 µl jégecetét és 492 mg nátrium-ciano-bór-hidridet, majd az így kapott keveréket 60 °C-ra felmelegítjük. Ezen a hőmérsékleten a keverékhez 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadunk 440 µl propionaldehidet, majd 60 °C-on a kapott keveréket 1 órán át keverjük, és ezután bepároljuk. A maradékot felvesszük metilén-kloriddal, majd a kapott oldatot egyszer vízzel mossuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal felvesszük, majd a kapott oldatot 10 percen át 5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal keverjük. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, még egyszer etil-acetáttal extraháljuk és bepároljuk. A maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként diizopropil-éter és etanol 3:2 térfogatarányú elegyét használva. Így sűrű olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$R_f=0,204$  (Kieselgel 60) diizopropil-éter:etanol=3:2.  
Kitermelés: 800 mg (53%).

### 14. példa

6-Metoxi-4-(dimetil-szulfamoil-etil)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol – (XLV) képletű vegyület

1 g 6-metoxi-4-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol és 5 g 4Å típusú molekulászita 30 ml metanollal készült keverékéhez 2,3 g ecetsavat adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük. Ezután a reakcióelegyhez 1,14 g 2-(dimetil-szulfamoil)-etil-amint adunk, és az így kapott elegyet 0 °C-on további 30 percen át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, majd hozzáadunk 1,3 g nátrium-ciano-bór-hidridet. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot felvesszük etil-acetáttal, majd a kapott oldathoz 20 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk és 15 percen át keverést végzünk. Ezután a fázisokat szétválasztjuk, majd a vizes fázist etil-acetáttal mossuk, míg az egyesített szerves fázisokat bepároljuk. A maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként diizopropil-amin és etanol 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így sűrű olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$R_f=0,189$  (Kieselgel 60) etil-acetát:etanol=9:1.  
Kitermelés: 400 mg (24%).

### 15. példa

6-Metoxi-4-[N-propil-N-(dimetil-szulfamoil-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol – (XLVI) képletű vegyület

362 mg 6-metoxi-4-(dimetil-szulfamoil-etil)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol 7,5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 480 mg jégecetét és 93 mg propionaldehidet, majd 270 mg nátrium-ciano-bór-hidridet, és az így kapott reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Bepárlás után a maradékot etil-acetáttal felvesszük, majd az oldathoz 20 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk és 10 percen át keverést végzünk. Ezután az etil-acetátos fázist elválasztjuk, majd 3N sósavoldattal extraháljuk. A sósavas fázist meglúgosítjuk, majd többször etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumot bepároljuk, majd a maradékot 63–200 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, etil-acetáttal eluálva. A kapott terméket még egyszer kromatografáljuk 63–200 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon, gradiens-eluálást végezve ciklohexán és etil-acetát kis mennyiségű trietil-amint tartalmazó elegyeivel. A kapott terméket dietil-éterben feloldjuk, majd a hidrokloridsót dietil-éteres sósavoldattal kicsapjuk. Így szintelen higroszkópos szilárd anyagot kapunk.

$R_f=0,466$  (Kieselgel 60) etil-acetát.  
Kitermelés: 125 mg (28,1%)

### 16. példa

6-Metoxi-4-(metil-szulfonil-amido-propil)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-hidroklorid – (XLVII) képletű vegyület

500 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátort 20 ml metanol és 5 ml metanosos sósavoldat (1 mol·l<sup>-1</sup>) elegyében előhidrogénezünk, majd beadagoljuk 1,2 g 6-metoxi-4-[N-benzil-N-(metil-szulfonil-amido-propil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol 40 ml metanollal készült oldatát. Ezután a hidrogénezést addig folytatjuk, míg már több hidrogéngáz a reakcióelegy nem vesz fel. Ekkor a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet semlegesítjük és bepároljuk. A maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és etanol 9:1 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta frakciókat egyesítjük, dietil-éteres sósavoldatot adunk hozzá és az oldószer szobahőmérsékleten eltávolítjuk. Így a por alakú hidrokloridsót kapjuk.

$R_f=0,274$  (Kieselgel 60) diizopropil-éter:etanol=3:2.  
Kitermelés: 557 mg (53,3%).

### 17. példa

6-Metoxi-4-[N-benzil-N-(metil-szulfonil-amino-propil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol – (XLVIII) képletű vegyület

1,6 g 6-metoxi-4-[N-benzil-N-(amino-propil)]-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol és 672 mg kálium-karbonát 50 ml metilén-kloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 613 mg metánszulfonsav-klorid 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szoba-

hőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet forgó vákuumbepárolóban bepároljuk. A maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 132–133 °C olvadáspontú kristályokat kapunk.

$R_f=0,182$  (Kieselgel 60) ciklohexán:etil-acetát=1:1.

Kitermelés: 1,2 g (57,7%).

#### 18. példa

6-Metoxi-4-(4-fluor-fenil-szulfonil-amino-propil)-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol-hidroklorid – (XLIX) képletű vegyület

800 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátort 25 ml metanolt és 6,5 ml metanolos sósavoldat (1 mol·l<sup>-1</sup>) elegyében előhidrogénezünk, majd beadagoljuk 1,6 g 6-metoxi-4-[N-benzil-N-(4-fluor-fenil-szulfonil-amino-propil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol 25 ml metanollal készült oldatát. Ezután a hidrogénezést addig folytatjuk, míg a reakcióelegy már több hidrogéngázt nem vesz fel. Ekkor a katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletet semlegesítjük, majd bepároljuk. A maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és etanol 9:1 térfogatarányú elegyét használva. A terméket dietil-éterrel felvesszük, majd a hidrokloridsót dietil-éteres sósavoldattal kicsapjuk.

$R_f=0,481$  (Kieselgel 60) diizopropil-éter:etanol=3:2.

Kitermelés: 840 mg (58,7%).

#### 19. példa

6-Metoxi-4-[N-benzil-N-(4-fluor-fenil-szulfonil-amino-propil)]-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol – (L) képletű vegyület

12,5 mg 6-metoxi-4-[N-benzil-N-(amino-propil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol és 470 mg kálium-karbonát 30 ml metilén-kloriddal készült oldathoz szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 730 mg 4-fluor-benzolszulfonsav-klorid 5 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. Ezután vízzel és metilén-kloriddal hígítást végzünk, majd a szerves fázist elválasztjuk és bepároljuk. A nyerste-méket ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét, mint eluálószerként használva 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk nyúlós gyanta formájában.

$R_f=0,172$  (Kieselgel 60) ciklohexán:etil-acetát=7:3.

Kitermelés: 12,5 g (72,5%).

#### 20. példa

6-Metoxi-4-(N-benzil-N-amino-propil)-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol – (LI) képletű vegyület

Argongáz-atmoszférában 882 mg lítium-alumínium-hidrid 15 ml vízmentes dietil-éterrel készült keverékéhez visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett

forralás közben cseppenként hozzáadjuk 2 g 6-metoxi-4-[N-benzil-N-(2-ciano-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol 50 ml vízmentes dietil-éterrel készült szuszpenzióját, majd a visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben a reakcióelegyet 4 órán át keverjük és ezután szobahőmérsékletre lehűtjük. Ezt követően a reakcióelegyhez 8 ml etil-acetátot, 1 ml vizet és 2 ml 15 tömeg%-os vizes kálium-hidroxid-oldatot adunk. Az anyalúgot leszívjuk, majd a maradékot háromszor etil-acetáttal átmoszuk. Az anyalúgot ezután bepároljuk, majd a kapott maradékot 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként metanol és trietil-amin 95:5 térfogatarányú elegyét használva. Így sűrű olajat kapunk.

$R_f=0,186$  (Kieselgel 60) metanol:trietil-amin=95:5.

Kitermelés: 1,35 g (66,5%).

#### 21. példa

6-Metoxi-4-[N-benzil-N-(2-ciano-etil)]-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol – (LII) képletű vegyület

2,05 g 6-metoxi-4-(benzil-amino)-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol, 1,86 g akril-nitril és 25 mg réz(II)-acetát keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 12 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet 63–200 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használva. Így 126 °C olvadáspontú szintelen port kapunk.

$R_f=0,445$  (Kieselgel 60) ciklohexán:etil-acetát=1:1.

Kitermelés: 2,05 g (84,7%).

#### 22. példa

6-Metoxi-4-(benzil-amino)-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol – (LIII) képletű vegyület

2 g 6-metoxi-4-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benz[c,d]indol 75 ml metanollal készült oldathoz hozzáadjuk 450 µl ecetsavat és 800 mg nátrium-ciano-bór-hidridet, majd az így kapott keveréket 60 °C-ra felmelegítjük és 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 1,12 g benzaldehidet. Ezután 60 °C-on a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot felvesszük etil-acetáttal, majd a kapott oldatot 20 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal 10 percen át keverjük. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban feloldjuk, majd a kapott oldathoz aktív szén adunk és 1 órán át szobahőmérsékleten keverést végzünk. Ezután szűrünk, majd a szűrletet bepároljuk. A kapott barna kristályokat 40–63 µm szemcseméretű „Kieselgel 60” márkanevű anyagon kromatografáljuk, etil-acetát és etanol 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva. Így 143–144 °C olvadáspontú kristályos port kapunk.

$R_f=0,359$ , etil-acetát:etanol=9:1.

Kitermelés: 2,05 g (70,2%).

#### 23. példa – Alkalmazási példa

5-HT<sub>1</sub>-receptorokhoz való affinitás

Az 1. táblázatban példaszerűen bemutatjuk az 1. szubtípusú 5-hidroxi-triptamin-receptorokhoz a talál-

mány szerinti eljárással előállított vegyületek által mutatott magas affinitást. Az 1. táblázatban felsorolt értékek olyan adatok, amelyeket borjú hippocampusából készített membránkészítményekben receptor megkötési vizsgálatokban kaptunk. Radioaktív jelzett ligandumként 3H-szerotonint használtunk.

1. táblázat

A kísérleti vegyület ismertető példa száma	Ki (nmól 61)
1.	2
2.	2
5.	1
6.	6
8.	1
9.	2
15.	8
18.	0,7

Vizsgáltuk továbbá a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antidepresszív hatását. E célból vizsgáltuk Porsolt és munkatársai által az Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 229, 327 (1977) szakirodalmi helyen ismertetett úgynevezett „behavioral despair”-viselkedésre kifejtett hatását. Például a 3., 4., 7. és 13. példák szerinti vegyületek pozitív hatást mutatnak.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az új (I) általános képletű 1,3,4,5-tetrahidro-benz[c,d]indol-származékok és sóik előállítására – az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkil-, vagy fenil-(1–5 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport,

Y jelentése egyenes láncú, 1–6 szénatomot tartalmazó alkilénlánc, és

Z jelentése cianocsoport vagy -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> vagy -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoport és az utóbbi csoportokban

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> azonos vagy eltérő jelentéssel 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R<sup>3</sup> hidrogénatomot vagy -COR<sup>9</sup> vagy -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> általános képletű csoportot jelent,

R<sup>9</sup> jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport vagy fenil-amino-csoport,

R<sup>10</sup> jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, naftil- vagy adott esetben 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal vagy fluoratommal szubsztituált fenilcsoport, vagy

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> a nitrogénatommal együtt (XXI) vagy (XXIV) képletű heterociklusos csoportot alkothatnak,

10 *azzal jellemezve, hogy*

a) valamely (II) általános képletű ketont – a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (III), (IV) vagy (V) általános képletű aminnal – a képletekben R<sup>1</sup>, Y és Z jelentése a tárgyi körben megadott – redukív aminálásnak vetünk alá, vagy

15 b) valamely (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R<sup>1</sup> és X jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (VII) általános képletű alkilezőszerrel – a képletben Y és Z jelentése a tárgyi körben megadott, míg L jelentése alkilezőszereknél szokásosan alkalmazott kilepőcsoport – reagáltatunk vagy valamely (VIII) általános képletű aldehiddel – a képletben Z jelentése a tárgyi körben megadott, míg Y<sup>1</sup> jelentése az Y alkilénláncnál egy metilén-csoporttal rövidebb lánc – redukív alkilezünk, vagy egy megfelelő telítetlen savnitrillel reagáltatunk, vagy

20 c) valamely (X) általános képletű vegyületet – a képletben X, Y és Z jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (XI) általános képletű alkilezőszerrel – a képletben R<sup>1</sup> és L jelentése a tárgyi körben megadott – alkilezünk, vagy valamely (XII) általános képletű aldehiddel – a képletben R<sup>13</sup> jelentése R<sup>1</sup> jelentésénél egy metilén-csoporttal rövidebb csoport – redukív alkilezünk, és kívánt esetben

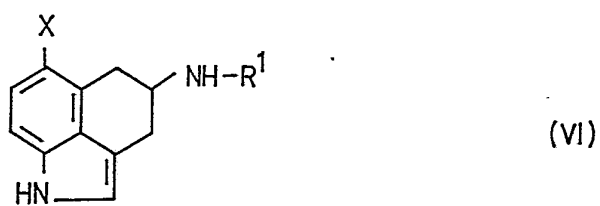
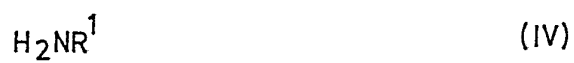
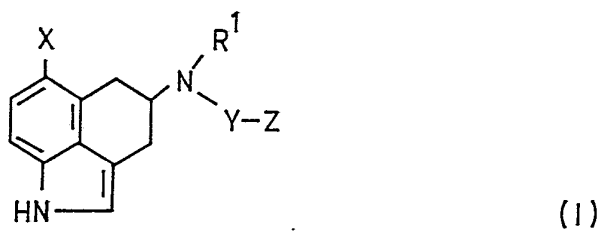
35 (i) gyógyszeratilag elfogadható sót képzünk,

(ii) Z jelentésében egy aminocsoportot fenil-izocianáttal reagáltatunk és így fenil-ureido-csoportot alakítunk ki,

40 (iii) Z jelentésében egy cianocsoportot aminocsoporttá redukálunk,

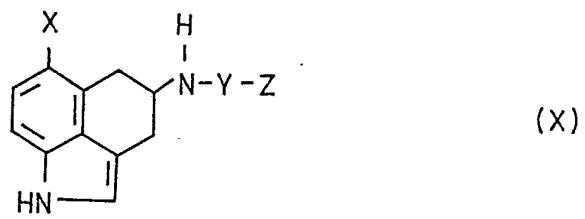
(iv) R<sup>1</sup> jelentésében a fenil-alkil-csoportot hidrogénezéssel lehasítjuk és így hidrogénatomot alakítunk ki.

2. Eljárás gyógyszerati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyszeratilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal gyógyszerati készítménnyé alakítunk.



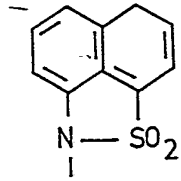
L-Y-Z (VII)

OCH-Y<sup>1</sup>-Z (VIII)

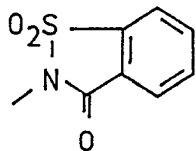


R<sup>1</sup>-L (XI)

HU 204 034 B  
Int. Cl.5: C 07 D 209/90

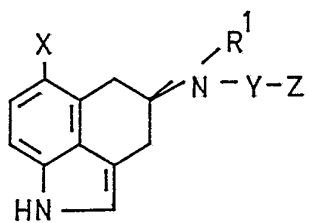
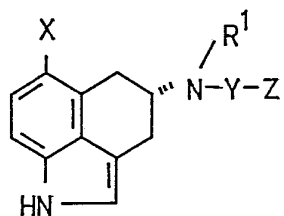


(XXIV)

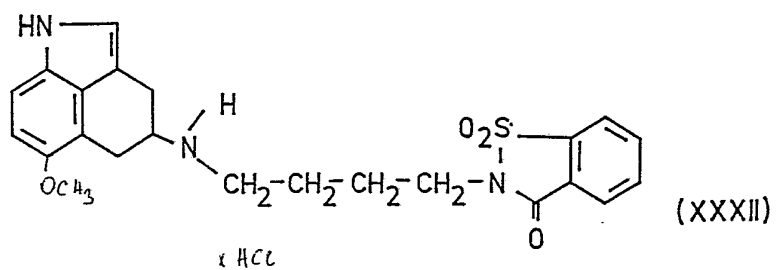
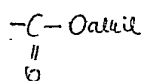


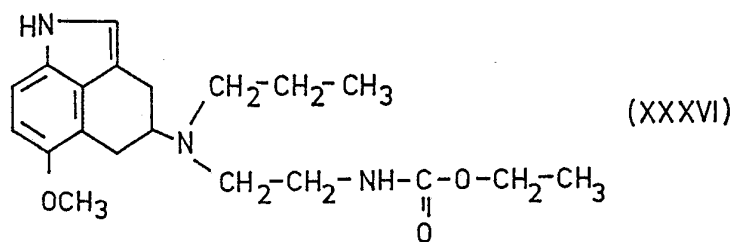
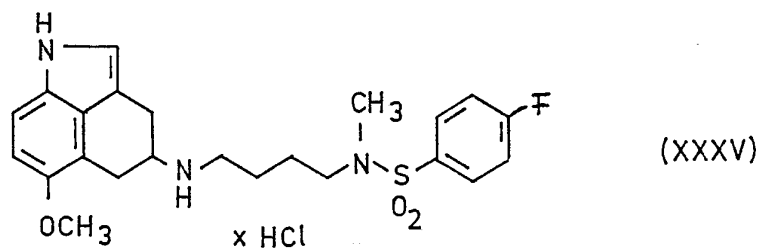
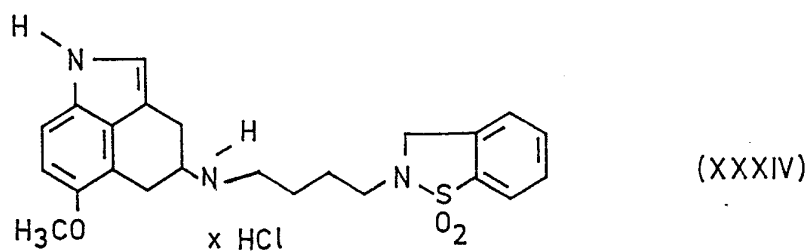
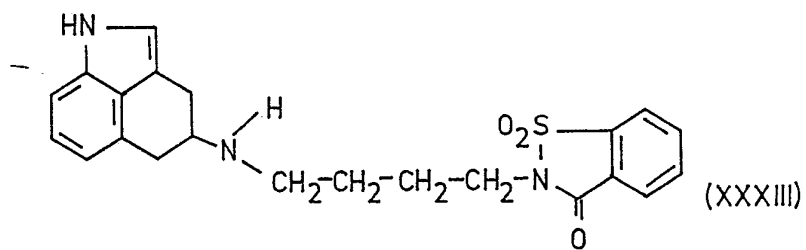
(XXI)

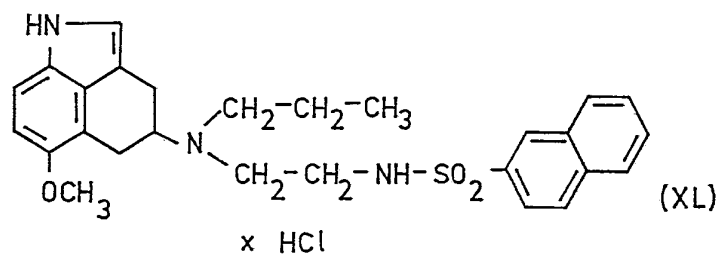
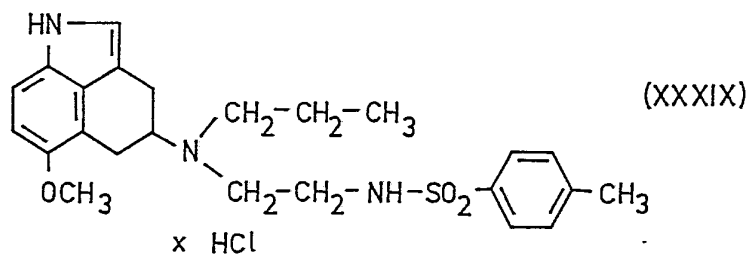
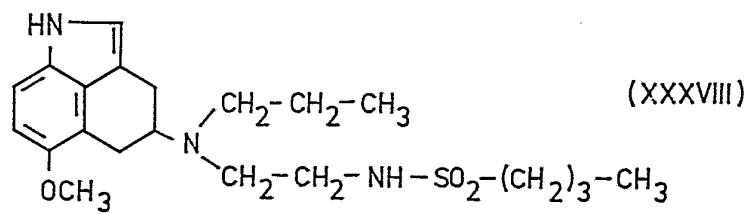
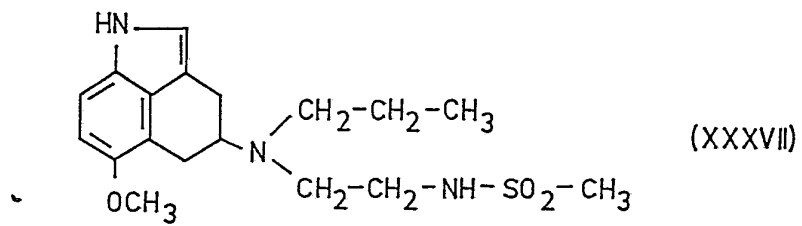


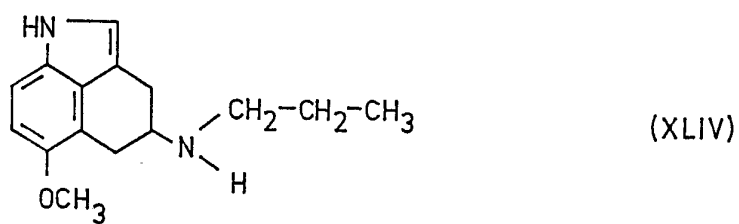
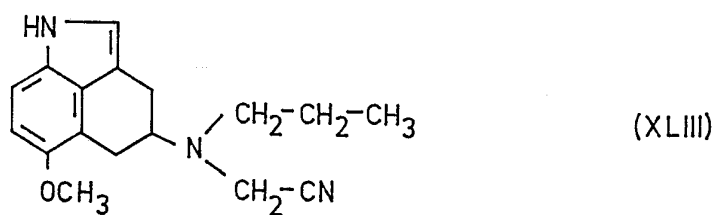
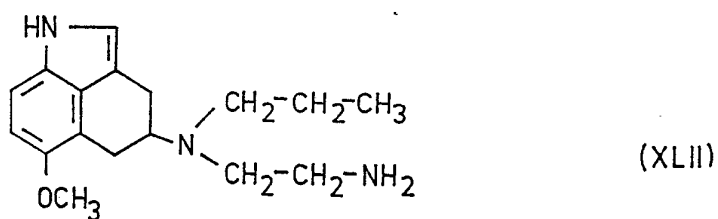
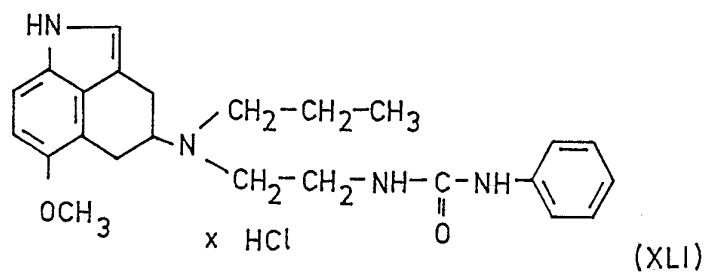


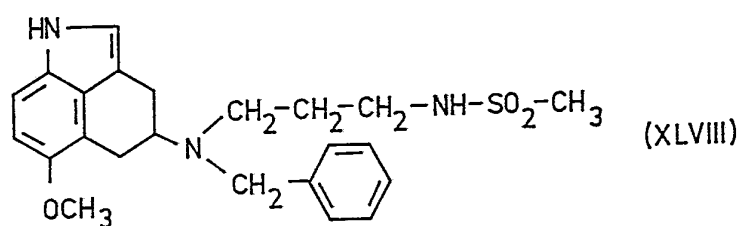
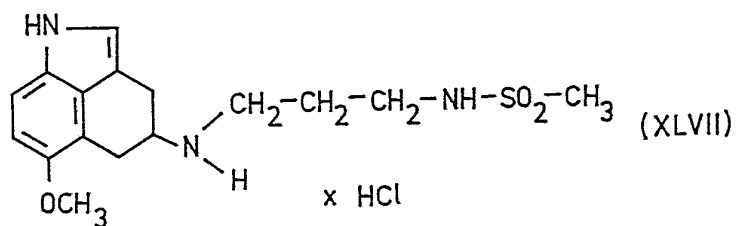
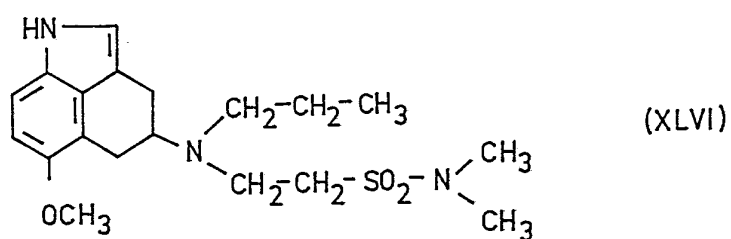
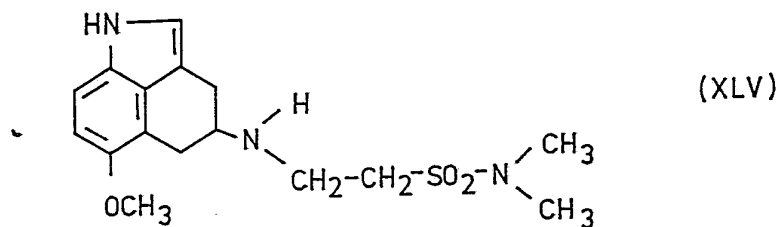
(xxx1)

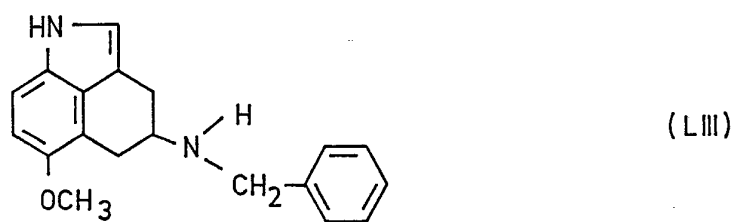
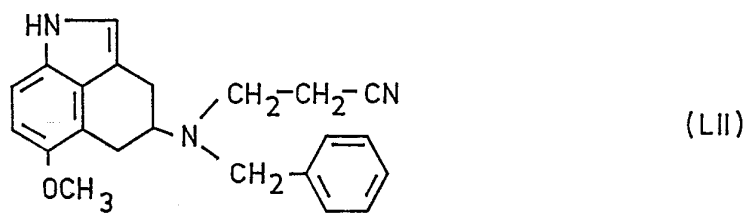
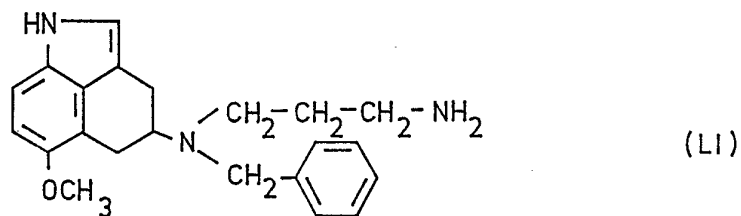
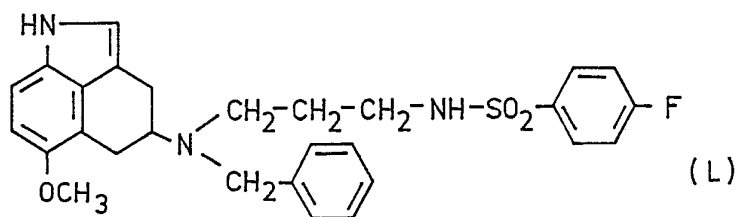
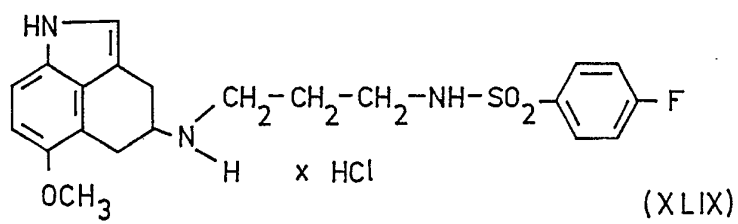




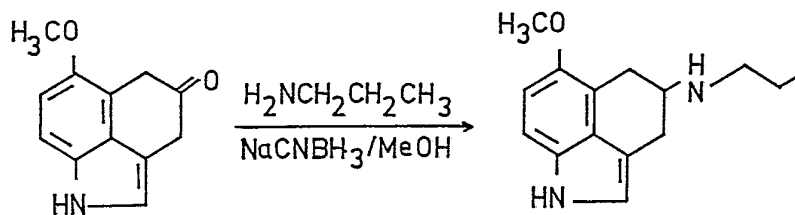
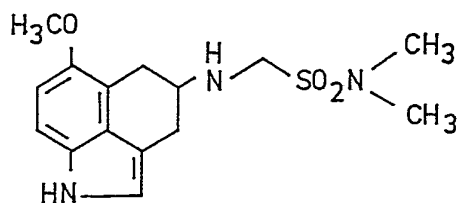
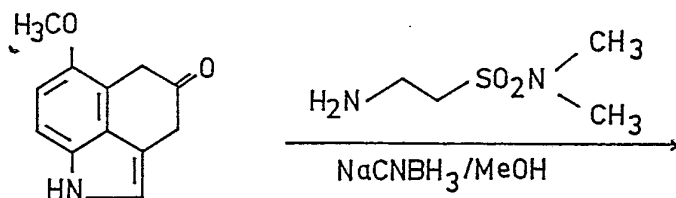






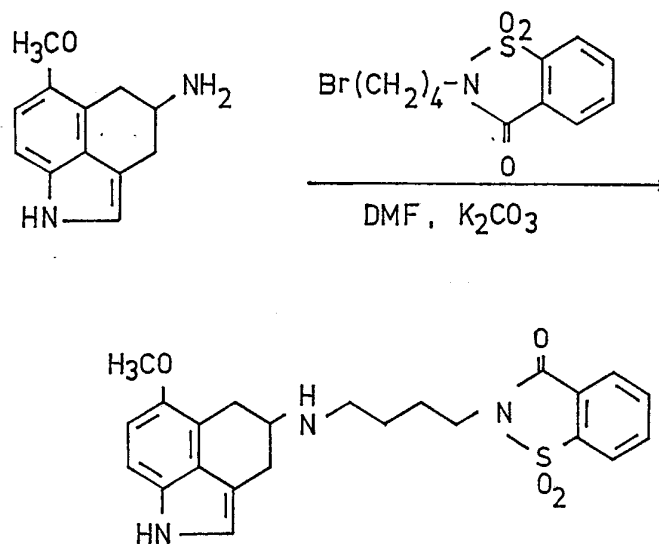


a) reakcióvázlat

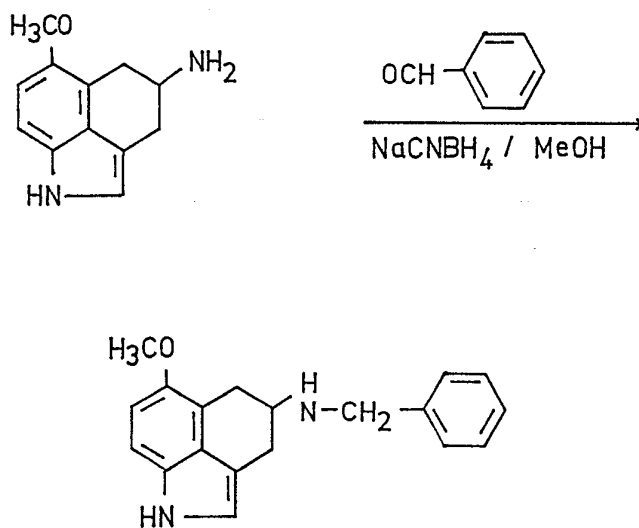




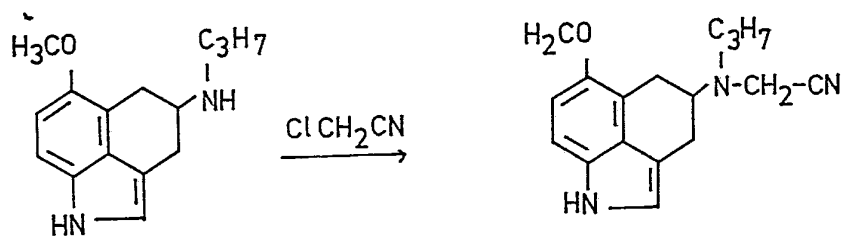
b) reakcióvázlat



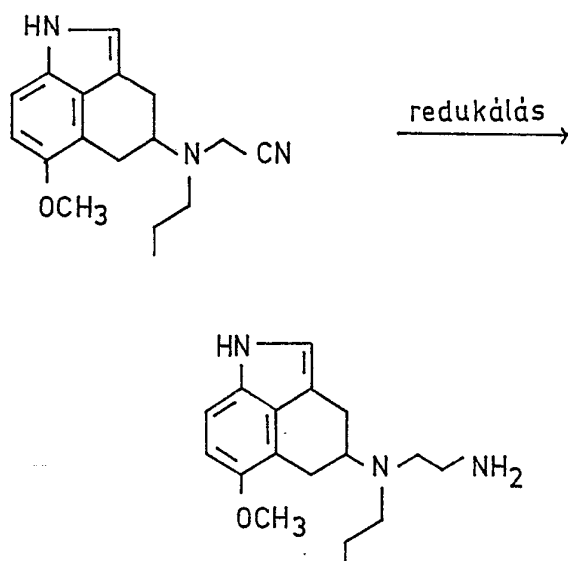
c) reakcióvázlat



d) reakcióvázlat



1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

