

BUPROPION METABOLITOK ÉS ELŐÁLLÍTÁSI, VALAMINT ALKALMAZÁSI**ELJÁRÁSAIK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK****KIVONAT****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány bupropion metabolitok és gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik, hidrátjaik és klatrátjaik előállítási és alkalmazási eljárásaira, valamint bupropion metabolitokat és ezek gyógyászatilag elfogadható sóit, szolvátjait, hidrátjait és klatrátjait tartalmazó gyógyszerkészítményekre és dózisformákra vonatkozik. Közelebbről a találmány optikailag tiszta (S,S)-dihidrobupropion és optikailag tiszta (R,R)-dihidrobupropion előállítási eljárásaira vonatkozik. A találmány ezenkívül kiterjed az optikailag tiszta (S,S)-dihidrobupropion, (R,R)-dihidrobupropion, (S,R)-dihidrobupropion és (R,S)-dihidrobupropion előállítási eljárásaira is.

A találmány tárgyát képezik továbbá olyan állapotok kezelése és megelőzése eljárássai, amilyenek — egyebek mellett — a szexuális diszfunkció, az affektív rendellenességek, az agyműködési rendellenességek, a narkotikumfogyasztás, a dohányzás és az inkontinencia. A találmány szerinti kezelési és megelőzési

~~eljárások során egy ilyen kezelést vagy prevenciót igénylő betegnek egy bupropion metabolitnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségét adják be. A találmány szerinti eljárásoknak egy újabb csoportjában egy találmány szerinti bupropion metabolitot legalább egy további, fiziológiásan aktív hatóanyaggal, például egy szelektív szerotonin reuptake inhibitorral ("SSRI"), 5-HT₃ antagonistával vagy nikotinnal együtt alkalmazzák.~~

FK

BUPROPION METABOLITOK ÉS ELŐÁLLÍTÁSI, VALAMINT ALKALMAZÁSI**ELJÁRÁSAIK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány bupropion metabolitok, izomereik és sóik előállításai és alkalmazási eljárásaira, valamint a vegyületektől tartalmazó kompozíciókra vonatkozik.

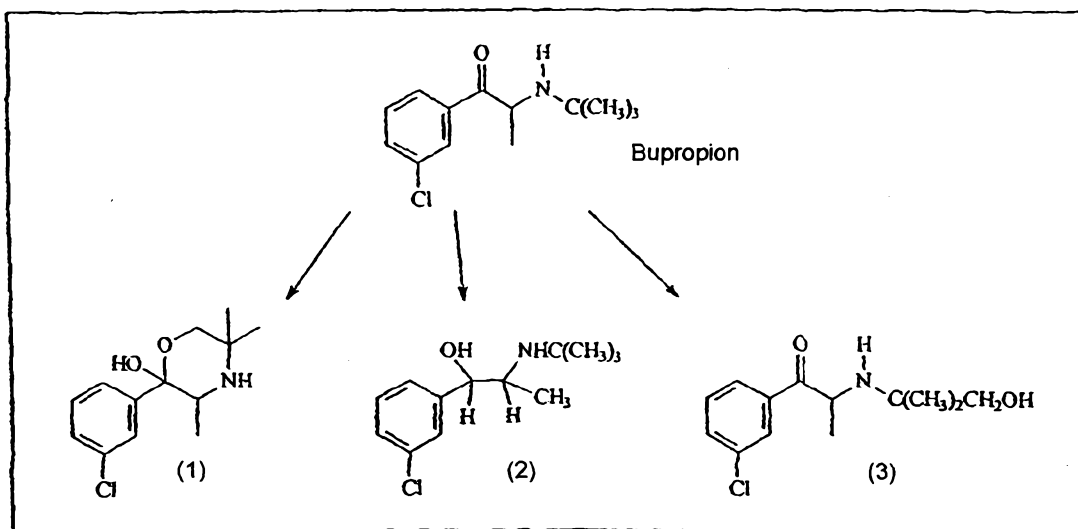
Az amino-keetonok osztályába tartozó bupropion antidepresszáns a (+)- és (-)-1-(3-klór-fenil)-2-(1,1-dimetil-etil)-amino]-1-propanon racém keveréke, amit a 3 819 706. és a 3 885 046. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetettek. A bupropion hidrokloridsóját a depresszió kezelésére WELLBUTRIN® és WELLBUTRIN SR® (Glaxo Wellcome Inc.) néven árusítják. A bupropiont a dohányzás abbahagyását elősegítő hatóanyagként ZYBAN® (Glaxo Wellcome Inc.) néven is forgalmazzák. A 118 036. számú európai szabadalmi bejelentésben a bupropion további előnyös hatásait írják le.

Bár a hatásmechanizmus még korántsem ismert, a beszámolók szerint a bupropion a dopaminnak egy gyenge, de szelektív inhibitora. Ascher és munkatársai szerint a bupropionnak a norepinefrin reuptake (visszavétel) inhibitoraként kifejtett hatása csak fele akkora, mint a dopamin esetén, és a bupropion csak csekély affinitást mutat a szerotonerg transzport rendszer iránt [Ascher, J. A. et al., J. CLIN. PSYCHIATRY, 56, 395-401 (1995)].

A humán és az állati szervezetben a bupropion intenzíven metabolizálódik. Egészséges embereknek történő beadás után a plazmában három metabolit található [Posner, J. et al., EUR. J.

CLIN. PHARMACOL., 29, 97-103 (1985); Suckow, R. F. et al.,
BIOMEDICAL CHROMATOGRAPHY, 11, 174-179 (1997)] (1. reakcióvázlat).

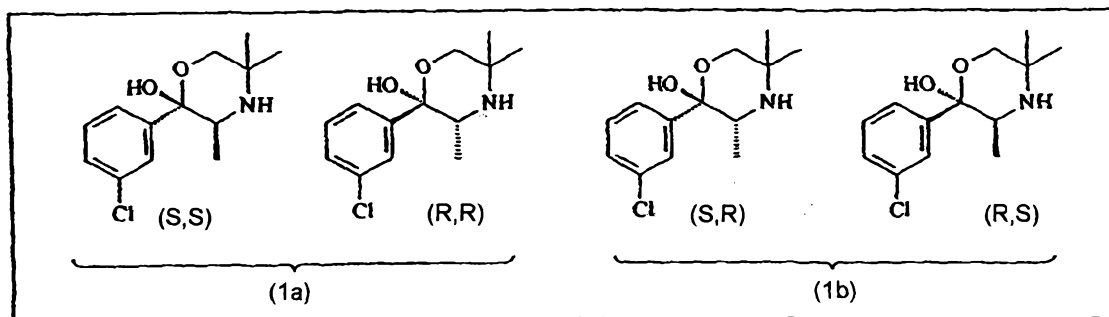
1. reakcióvázlat



Az (1) képletű metabolit kémiai neve 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin; a (2) képletű metabolit kémiai neve 2-(terc-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; és a (3) képletű metabolit kémiai neve 1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon. Mivel a bupropiont a racemát formájában adjuk be, és a bupropion metabolitjai királisak, a beadást követően a plazmában valószínűleg az (1), (2) és (3) képletű metabolitok szteromer keverékei vannak jelen.

Az (1) képletű bupropion metabolitnak, amit gyakran "hidroxi-bupropion" néven is említene, két királis szénatomja van, és így elméletileg két enantiomerpár formájában létezhet (2. reakcióvázlat).

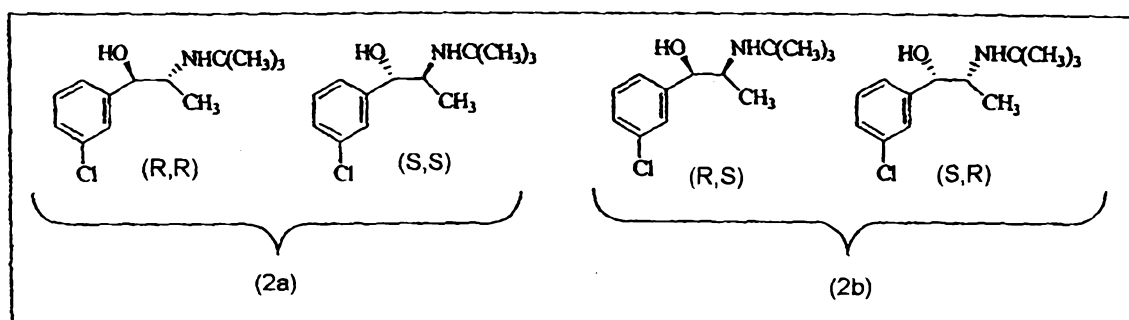
2. reakcióvázlat



A racém bupropionnal egereken végzett vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy a depressziós betegekben a racém hidroxi-bupropion hozzájárul az antidepresszáns profilhoz [Kelley, J. L. et al., J. MED. CHEM., 39, 347-349 (1996)]. A humán plazmából a korábbiakban már izolálták az (1a) keveréket, amit állítólag szétválasztottak az (S,S) és az (R,R) komponensre [Suckow, R. F. et al., BIOMEDICAL CHROMATOGRAPHY, 11, 174-179 (1997)]. Az előbbi közleményben azonban nem számoltak be az egyedi enantiomerek aktivitásáról.

A (2) képletű amino-alkohol metabolit, amit gyakran "dihidrobupropion" néven is említene, elméletileg ugyancsak két enantiomerpár formájában létezhet (3. reakcióvázlat).

3. reakcióvázlat



Azt a párt, amelyben az alkoholos hidroxicsoport és az aminocsoport egymáshoz képest *cisz*-helyzetű, gyakran nevezik *eritro*-amino-alkohol metabolitnak is; azt a párt pedig, amelyben az alkoholos hidroxicsoport és az aminocsoport egymáshoz képest *transz*-helyzetű, ennek megfelelően gyakran *treo*-amino-alkohol metabolitként hivatkozzák.

A (3) képletű *terc*-butil-alkohol metabolit két enantiomer egyikének a formájában lehet. Többen feltételezik, hogy ez a racém metabolit, amelynek a humán plazmában történő felhalmozódása (akkumulációja) egybeesik a bupropion egyedi dózisának az eliminációjával, a hidroxibupropionnak egy prekursora [Posner, J. et al., EUR. J. CLIN. PHARMACOL., 29, 97-103 (1985); Suckow, R. F. et al., BIOMEDICAL CHROMATOGRAPHY, 11, 174-179 (1997)].

Bár a bupropion metabolizálódása bonyolult és alig tisztázott, az bizonyos, hogy a hatóanyag metabolikus átalakulása királis vegyületek komplex sorozatát eredményezi. Ezeknek a molekuláknak a szerkezete és kiralitása az aszimmetriás szintézisek, királis rezolválások és farmakológiai aktivitási vizsgálatok sorozatából álló bonyolult feladat elé állítja az ezen a területen jártas szakembert.

A racém bupropion széles körben alkalmazzák az affektív rendellenességekben szenvedő olyan betegek kezelésére, akik más antidepresszánsokra, például triciklusos hatóanyagokra vagy monoamin-oxidáz inhibitorokra nem reagálnak, illetve az ilyen antidepresszánsokat nem képesek tolerálni. Az affektív rendellenességek körébe tartozik például a depresszió és a bipoláris mániás-depresszió. A racém bupropion a neuronális monoaminok,

például a szerotonin és a norepinefrin reuptake-jével (visszavételével) kapcsolatos egyéb betegségek és állapotok kezelésére is felhasználható, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: skizofrénia (5 447 948. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); koncentrálóképeség-hiányos rendellenesség; pszichoszexuális diszfunkció (4 507 323. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); bulimia és egyéb étkezési rendellenességek; Parkinson-kór; migrén (5 753 712. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); valamint krónikus fájdalom. A korábbiakban beszámoltak továbbá arról, hogy a racém bupropion növeli bizonyos, a dohányzás abbahagyására irányuló kezelés eredményességét [Rose, J. E., ANNU. REV. MED., 47, 493-507 (1996); Ferry, L. H. et al., J. ADDICT. DIS., 13, A9 (1994); valamint Lief, H. L., AM. J. PSYCHIATRY, 153 (3), 442 (1996)].

A racém bupropionnak a következő állapotok vagy betegségek kezelésére történő felhasználásáról is leírták a korábbiakban: az etanol által kiváltott hatások (4 393 078. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); tardív dyskinesis (4 425 323. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); álmoság (4 571 395. és 4 798 826. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); hypertrophia prostatae és szexuális diszfunkció (4 835 147. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); pszichostimuláns addikció (4 935 429. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); narkotikumfogyasztás (5 217 987. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); magas koleszterinszint

(4 438 138. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); és testsúlynövekedés (4 895 845. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A bupropionnak a betegségek és állapotok kezelésére történő felhasználása rendelkezik bizonyos előnyökkel. Például más neuronális monoamin reuptake inhibitoroktól eltérően a bupropion nem gátolja a monoamin-oxidázt, illetve nem blokkolja a szerotonin reuptake-et. A bupropion beadásával tehát elkerülhető vagy mérsékelhető számos, az egyéb antidepresszánsokkal, például a triciklusos hatóanyagokkal és a monoamin-oxidáz inhibitorokkal szokásosan együtt járó kellemetlen vagy káros mellékhatás.

Sajnálatos módon azonban a racém bupropion sem mentes a hátrányos mellékhatásoktól. A hatóanyag beadása például agyvérzést okozhat, különösen azoknál a betegeknek, akiket egyidejűleg a monoamin-oxidáz phenelzine-nel is kezelnek. A racém bupropion alkalmazásával kapcsolatos egyéb, gyakran előforduló hátrányos hatások körébe — egyebek mellett — például a következők tartoznak: émelygés, hányás, izgatottság, nyugtalanság, foltlátás vagy homályos látás, álmatlanság, remegés, hallucinációk/zavart állapotok, anxietas, insomnia, fejfájások és/vagy migrének, szájszárazság, székrekedés, tremor, rohamok, agyvérzés, alvászavarok, bőrgyógyászati problémák (például bőrkiütések), neuropszichiátriás jelek és szimptómák (például érzékszervi zavarok és paranoia), valamint testsúlynövekedés vagy -csökkenés [lásd például: *Physicians' Desk Reference*[®], 1252-1258, 53rd ed. (1999)]. Ezek a hatások számos beteg esetén

korlátozzák a dózist, és a Parkinson-kórban szenvedő betegekre különösen veszélyesek.

Jelentős igény van tehát olyan hatóanyagok iránt, amelyek kevesebb hátrány mellett is biztosítani tudják a racém bupropion előnyös hatásait. Olyan vegyületekre és kompozíciókra van tehát szükség, amelyek egyrészt felhasználhatók az említett betegségek és állapotok kezelésére és megelőzésére, másrészt csökkentik vagy elkerülik a racém bupropion beadásával együtt járó hátrányos hatásokat.

A jelen találmány tehát bupropion metabolitok és gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik, hidrátjaik és klatrátjaik előállítási és alkalmazási eljárásaira, valamint bupropion metabolitokat és ezek gyógyászatilag elfogadható sóit, szolvátjait, hidrátjait és klatrátjait tartalmazó gyógyszerkészítményekre és dózisformákra vonatkozik. Közelebbről a találmány optikailag tiszta (S,S) -dihidrobupropion és optikailag tiszta (R,R) -dihidrobupropion előállítási eljárásaira vonatkozik. A találmány ezenkívül kiterjed az optikailag tiszta (S,S) -dihidrobupropion, (R,R) -dihidrobupropion, (S,R) -dihidrobupropion és (R,S) -dihidrobupropion előállítási eljárásaira is.

A találmány tárgyát képezik olyan állapotok kezelési és megelőzési eljárásai, amilyenek — egyebek mellett — a szexuális diszfunkció, az affektív rendellenességek, az agyműködési rendellenességek, a narkotikumfogyasztás, a dohányzás és az inkontinencia. A találmány szerinti kezelési és megelőzési eljárások során egy ilyen kezelést vagy prevenciót igénylő betegnek beadjuk egy bupropion metabolitnak vagy gyógyászatilag elfogad-

ható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségét. A találmány szerinti eljárásoknak egy újabb csoportjában egy találmány szerinti bupropion metabolitot legalább egy további, fiziológiásan aktív hatóanyaggal, például egy szelektív szerotonin reuptake inhibitorral ("SSRI"), 5-HT₃ antagonistával vagy nikotinnal együtt alkalmazunk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények és dózisformák terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségben egy bupropion metabolitot vagy ennek egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját, és adott esetben egy vagy több további, fiziológiásan aktív hatóanyagot, például szelektív szerotonin reuptake inhibitort, 5-HT₃ antagonistát vagy nikotint tartalmaznak.

A jelen leírásban alkalmazott "beteg" kifejezés emlősökre, előnyösen emberekre vonatkozik.

A jelen leírásban alkalmazott "bupropion metabolit" kifejezés — egyebek mellett — a 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin (más néven hidroxi-bupropion), a 2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol (más néven dihidrobupropion) és az 1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon racém és optikailag tiszta formáit foglalja magában. A jelen leírásban alkalmazott "optikailag tiszta bupropion metabolit" kifejezés — egyebek mellett — például a következő, optikailag tiszta vegyületekre vonatkozik: (*R,R*)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin [más néven (*R,R*)-hidroxi-bupropion]; (*S,S*)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-

-3,5,5-trimetil-morfolin [más néven (S,S)-hidroxi-bupropion]; (R,R)-2-(terc-butyl-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol [más néven (R,R)-dihidrobupropion]; (S,R)-2-(terc-butyl-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol [más néven (S,R)-dihidrobupropion]; (S,S)-2-(terc-butyl-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol [más néven (S,S)-dihidrobupropion]; (R,S)-2-(terc-butyl-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol [más néven (R,S)-dihidrobupropion]; (R)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon; és (S)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon.

A jelen leírásban egy vegyülettel kapcsolatban alkalmazott "lényegében optikailag tiszta", "optikailag tiszta", "optikailag tiszta enantiomer" és "sztereomeresen tiszta" kifejezés azt jelenti, hogy a vegyület egy vagy több sztereoizomerének összességére vonatkoztatva a vegyület a kívánt sztereoizomert körülbelül 90 tömeg%-nál nagyobb mennyiségben tartalmazza, előnyösen a kívánt sztereoizomert körülbelül 95 tömeg%-nál nagyobb mennyiségben tartalmazza, és legelőnyösebben a kívánt sztereoizomert körülbelül 99 tömeg%-nál nagyobb mennyiségben tartalmazza. A jelen leírásban egy vegyülettel kapcsolatban alkalmazott "lényegében mentes" kifejezés azt jelenti, hogy a vegyület a nemkívánt sztereoizomer(ek)e)t körülbelül 10 tömeg%-nál kisebb mennyiségben tartalmazza, előnyösen a nemkívánt sztereoizomer(ek)e)t körülbelül 5 tömeg%-nál kisebb mennyiségben tartalmazza, és legelőnyösebben a nemkívánt sztereoizomer(ek)e)t körülbelül 1 tömeg%-nál kisebb mennyiségben tartalmazza.

A jelen leírásban alkalmazott "járulékosan beadott/alkal-

mazott" kifejezés azt jelenti, hogy a kívánt terápiás vagy profilaktikus hatás eléréséhez a bupropion metaboliton kívül a bupropion metabolittal egyidejűleg, vagy a bupropion metabolit beadása előtt, a bupropion metabolit beadásának ideje alatt vagy bupropion metabolit beadása után egy vagy több további vegyületet adunk be.

A jelen leírásban alkalmazott "diasztereomerek" kifejezés olyan, eltérő háromdimenziós orientációkkal rendelkező sztereoizomerekre vonatkozik, amelyek nem enantiomerek. Konkrétabban a diasztereomerek olyan vegyületek, amelyek két vagy több királis centrummal rendelkeznek.

A jelen leírásban alkalmazott "sztereoizomerek" kifejezés olyan vegyületeket jelöl, amelyek legalább egy királis centrummal rendelkeznek, azaz olyan vegyületekre, amelyek legalább egy olyan szénatomot tartalmaznak, amelyhez négy különböző csoport kapcsolódik.

A jelen leírásban alkalmazott "gyógyászati lag elfogadható sók" kifejezés gyógyászati lag elfogadható, nemtoxikus szervetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal képezett sókra vonatkozik. A bázikus jellegű találmány szerinti vegyületek különféle szervetlen és szerves savakkal a legkülönbözőbb sók kialakítására alkalmasak. A találmány szerinti bázikus vegyületek gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóinak az előállítására felhasználható savak körébe olyan savak tartoznak, amelyek nemtoxikus savaddíciós sókat képeznek, például olyan gyógyászati lag elfogadható anionokat tartalmazó sók, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: hidroklorid-, hidrobrom-

mid-, hidrojodid-, nitrát-, szulfát-, hidrogén-szulfát-, foszfát, hidrogén-foszfát-, formiát-, acetát-, propionát-, szukcinát-, kámforszulfonát-, citrát-, savas citrát-, fumarát-, glukonát-, izotionát-, laktát-, malát-, mukát-, gentizát, izonikotinát-, szacharát-, tartarát-, hidrogén-tartarát-, p-toluolszulfonát-, glikolát-, glükuronát-, maleát-, furoát-, glutamát-, aszkorbát-, benzoát-, antranilát-, szalicilát-, fenil-acetát-, mandelát-, embonát- (pamoát-), metánszulfonát-, etánszulfonát-, pantotenát-, benzolszulfonát-, sztearát-, szulfanilát-, alginát- és galakturonátsók. Különösen előnyös savaddíciós sók a hidrobromid-, hidroklorid-, foszfát-, hidrogén-foszfát-, maleát- és szulfátsók. Legelőnyösebb savaddíciós sók a hidroklorid- és a maleátsók.

A savas jellegű találmány szerinti vegyületek különféle gyógyászatilag elfogadható bázisokkal képesek sókat képezni. A találmány szerinti savas vegyületek gyógyászatilag elfogadható bázisaddíciós sóinak előállítására felhasználható bázisok körébe olyan bázisok tartoznak, amelyek nemtoxikus bázisaddíciós sókat képeznek, például olyan gyógyászatilag elfogadható kationokat tartalmazó sók, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók, különösen a kalcium-, magnézium-, nátrium- és káliumsók. Alkalmas szerves bázisok — egyebek mellett — például a következők: N,N-dibenzil-etilén-diamin, klór-prokain, kolin, bisz(2-hidroxi-etil)-amin, etilén-diamin, meglumain (N-metil-glükamin), lizin és prokain.

A jelen leírásban alkalmazott "a káros hatások elkerülése" kifejezés egy konkrét vegyület vagy vegyületkeverék beadásával

együtt járó káros hatások legalább egyikének a kiküszöbölését vagy csökkentését jelenti.

A jelen leírásban alkalmazott "a racém bupropionnal kapcsolatos hátrányos hatások" kifejezés körébe — egyebek mellett — például a következő állapotok tartoznak: rohamok, émelygés, hányás, izgatottság, nyugtalanság, foltlátás vagy homályos látás, álmatlanság, remegés, hallucinációk/zavart állapotok, anxietas, insomnia, fejfájások és/vagy migrének, szájszárazság, székrekedés, tremor, rohamok, agyvérzés, alvászavarok, bőrgyógyászati problémák (például bőrkiütések), neuropszichiátriás jelek és szimptómák (például érzéksalódások és paranoia), valamint testsúlynövekedés vagy -csökkenés.

A jelen leírásban alkalmazott "a dopamin reuptake gátlásával kapcsolatos hátrányos hatások" kifejezés körébe — egyebek mellett — például a következő állapotok tartoznak: rohamok, émelygés, hányás, izgatottság, nyugtalanság, foltlátás vagy homályos látás, álmatlanság, remegés, hallucinációk/zavart állapotok, anxietas, insomnia, fejfájások és/vagy migrének, szájszárazság, székrekedés, tremor, rohamok, agyvérzés, alvászavarok, bőrgyógyászati problémák (például bőrkiütések), neuropszichiátriás jelek és szimptómák (például érzéksalódások és paranoia), valamint testsúlynövekedés vagy -csökkenés.

A jelen leírásban alkalmazott "a neuronális monoamin reuptake gátlásával enyhíthető rendellenesség" kifejezés és "a neuronális monoamin reuptake-kel kapcsolatos rendellenesség" kifejezés olyan szimptomákkal rendelkező akut vagy krónikus betegségeket, rendellenességeket vagy állapotokat jelöl, amely szimp-

tómák a neuronális monoamin reuptake gátlásával, és különösen a norepinefrin (vagy noradrenalin) és a szerotonin reuptake gátlásával csökkenthetők vagy enyhíthetők. A neuronális monoamin reuptake gátlásával enyhíthető rendellenességek körébe — egyebek mellett — például a következők tartoznak: dysfunctio erectilis, affektív rendellenességek, agyműködési rendellenességek, dohányzás és inkontinencia.

A jelen leírásban alkalmazott "affektív rendellenesség" kifejezés körébe — egyebek mellett — például a következő állapotok tartoznak: depresszió, szorongásos rendellenességek, koncentrálóképeség-hiányos rendellenesség, hiperaktivitással együtt járó koncentrálóképeség-hiányos rendellenesség, bipoláris és mániás állapotok, bulimia, obesitas vagy elhízás, narkolepszia, krónikus fáradtság szindróma, szezonális affektív rendellenesség, premenstruációs szindróma, narkotikumfüggőség vagy -fogyasztás, valamint nikotinfüggőség.

A jelen leírásban alkalmazott "narkotikumfüggőség" vagy narkotikumaddikció" kifejezés — egyebek mellett — például a következő anyagokkal kapcsolatos addikciót foglalja magában: kokain, heroin, nikotin, alkohol, opiátok, anxiolyticumok és hypnoticumok, kannabisz (marihuána), amfetaminok, hallucinogének, fenciklidin, illékony oldószerek és illékony nitritek. A nikotinfüggőség magában foglalja a nikotinaddikció valamennyi ismert formáját, amilyen például a cigarettázás, a szivarozás és/vagy a pipázás, valamint a dohányrágás (bagózás).

A jelen leírásban a "koncentrálóképeség-hiányos rendellenesség" ["attention deficit disorder" (ADD)] kifejezést és a

"hiperaktivitással együtt járó koncentrálóképesség-hiányos rendellenesség" ["attention deficit disorder with hyperactivity" (ADHD)] kifejezést, valamint a koncentrálóképesség-hiány/hiperaktivitás rendellenesség ["attention deficit/hyperactivity disorder" (AD/HD)] kifejezést a szakterületen elfogadott értelemben használjuk [lásd például: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Ed., American Psychiatric Association, 1997 (DSM-IV™), valamint *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd Ed., American Psychiatric Association (1981) (DSM-III™)].

A jelen leírásban alkalmazott "depresszió" kifejezés az olyan betegségeket vagy állapotokat foglalja magában, amelyekre a következők jellemzők: hangulatváltozások, súlyos elkeseredettség, kétségbeesés, mentális lelassulás, a koncentrálóképesség romlása, pesszimiztikus aggodás, nyugtalanság és önértékelési zavar (önlebecsülés). A depressziónak a találmány szerinti eljárásokkal csökkenthető vagy enyhíthető testi tünetei közé — egyebek mellett — például a következő állapotok tartoznak: inszomnia, anorexia, testsúlycsökkenés, a fizikai erő és a libido csökkenése, valamint az abnormális hormonális napi ritmus.

A jelen leírásban alkalmazott "agyműködési rendellenesség" kifejezés — egyebek mellett — például a következő betegségeket, illetve állapotokat jelöli: értelmi fogyatékoságokat magukban foglaló rendellenességek, például dementia senilis, Alzheimer-típusú dementia, memóriaromlás, amnézia, amnéziás szindróma, epilepszia, tudatzavarok, kóma, a koncentrálóképesség

csökkenése, beszéd-rendellenességek, Parkinson-kór, Lennox-szindróma, autisztikus rendellenesség, autizmus, hiperkinetikus szindróma és skizofrénia. A cerebrovascularis betegségek által okozott rendellenességek körébe tartoznak továbbá — egyebek mellett — például a következők: agyi infraktus, agyvérzés, agyi arteriosclerosis, cerebrális vénás trombózis, fejsérülések, valamint az olyan betegségek, amelyek tünetei közé tartozik a tudatzavar, a dementia senilis, a kóma, a koncentrálóképeség csökkenése és a beszéd zavarai.

A jelen leírásban alkalmazott "a Parkinson-kór kezelési eljárása" kifejezés a Parkinson-kór szimptomáinak az enyhítését, egyebek mellett például a szándékos mozgásra való képesség fokozódó elvesztésének a lassítását, a tremorok, a bradykinesis, a rigiditas, valamint a testtartási zavarok enyhítését jelenti.

A jelen leírásban alkalmazott "szexuális diszfunkció" kifejezés férfiakban és nőkben pszichés és/vagy fiziológias tényezők által okozott szexuális diszfunkciókra vonatkozik. A szexuális diszfunkciók körébe — egyebek mellett — például a következők tartoznak: dysfunctio erectilis, ejaculatio praecox, hüvelyszárazság, vaginismus, csökkent libido, a szexuális izgalom hiánya, anorgasmia és az orgazmusképtelenség. A "szexuális diszfunkció" kifejezés ezenkívül kiterjed a pszichoszexuális diszfunkcióra is. A pszichoszexuális diszfunkció példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: korlátozott nemi vágy, gátolt szexuális izgalom, gátolt női orgazmus, gátolt férfi orgazmus, ejaculatio praecox, funkcionális fájdalmas kö-

zösülés, valamint atípusos pszichoszexuális diszfunkció.

A jelen leírásban alkalmazott "a szexuális diszfunkció kezelési vagy megelőzési eljárása" kifejezés a szexuális diszfunkciónak, illetve a szexuális diszfunkció egy vagy több tünetének a megelőzésére vagy enyhítésére vonatkozik.

A jelen leírásban alkalmazott "a pszichoszexuális diszfunkció kezelési vagy megelőzési eljárása" kifejezés a korlátozott nemi vágy, a gátolt szexuális izgalom, a gátolt női orgazmus, a gátolt férfi orgazmus, az ejaculatio praecox, a funkcionális fájdalmas közösülés, valamint az atípusos pszichoszexuális diszfunkció tüneteinek a megelőzésére vagy enyhítésére vonatkozik.

A jelen leírásban alkalmazott "az obesitas vagy elhízás kezelési eljárása" kifejezés a testsúly csökkentésére, a súlyfelesleg megszüntetésére, a súlynövekedés csökkentésére, az obesitas megszüntetésére vonatkozik, amely állapotok mindegyike általában a túlzott tápanyagfelvételnek a következménye.

A jelen leírásban alkalmazott "az inkontinencia kezelési vagy megelőzési eljárása" kifejezés az inkontinencia tüneteinek, ezen belül az akaratlan széklet- vagy vizeletürítésnek, valamint a széklet vagy a vizelet csurgásának vagy szivárgásának a megelőzését vagy enyhítését jelenti, amely említett állapotok — egyebek mellett — például egy vagy több alábbi ok következményei lehetnek: a záróizom kontrolljának patológiás elváltozása, a kognitív funkció csökkenése, a húgyhólyag túlfeszülése, hyperreflexia és/vagy akaratlan urethralis relaxatio, a húgyhólyaggal kapcsolatban álló izmok gyengesége vagy neuro-

lógias abnormalitások. A jelen leírásban alkalmazott "vizelet-inkontinencia" kifejezés a stressz urinalis incontinentiát és a kényszeres (urge) urinalis incontinentiát egyaránt magában foglalja.

Az 1. ábra a találmány szerinti vegyületek kémiai szerkezetét mutatja be.

A találmány bupropion metabolitok, különösen optikailag tiszta metabolitok, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik, hidrátjaik és klatrátjaik előállítására, továbbá különféle betegségek vagy állapotok emlősökben és különösen emberekben történő kezelésére vagy megelőzésére történő felhasználására vonatkozik. Például a találmány magában foglal olyan eljárásokat és kompozíciókat, amelyek gátolják a neuronális monoaminok (például a norpinefrin) reuptake-jét. A találmány tehát olyan, a neuronális monoamin reuptake gátlásával enyhíthető rendellenességek megelőzésére vagy kezelésére szolgáló eljárásokra, gyógyszerkészítmények és dózisformákra vonatkozik, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: szexuális diszfunkció, affektív rendellenességek, agyműködési rendellenességek, narkotikumaddikció, dohányzás, narkolepszia és inkontinencia.

A találmány szerinti eljárások, gyógyszerkészítmények és dózisformák egy bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját tartalmazzák, illetve ezeknek a felhasználását foglalják magukban. Az előnyös bupropion metabolit optikailag tiszta. Különösen előnyös bupropion metabolit az optikailag

tiszta (S,S) -hidroxi-bupropion [azaz (S,S) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin] és (R,R) -hidroxi-bupropion [azaz (R,R) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin]. További különösen előnyös bupropion metabolitok — egyebek mellett — például a következők: (RS,RS) -hidroxi-bupropion [azaz (RS,RS) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin]; (RS,RS) -dihidrobupropion [azaz (RS,RS) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol]; (R,R) -dihidrobuprion [azaz (R,R) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol]; (S,R) -dihidrobuprion [azaz (S,R) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol]; (S,S) -dihidrobupropion [azaz (S,S) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol]; (R,S) -dihidrobupropion [azaz (R,S) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol]; (R) -1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon; és (S) -1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon.

Különösen előnyös bupropion metabolit a meglepően szelektív norepinefrin reuptake inhibitor (S,S) -hidroxi-bupropion, ami a dopamin reuptake-et nem gátolja szignifikáns mértékben. Ily módon a vegyület a dopamin reuptake gátlásával együtt járó hátrányos hatások előfordulás nélkül használható fel norepinefrin reuptake-kel kapcsolatos rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére. A vegyület felhasználható továbbá a norepinefrin reuptake-kel kapcsolatos rendellenességek oly módon történő kezelésére, hogy közben csökkenthetők vagy elkerülhetők a racém bupropionnal együtt járó hátrányos hatások.

A találmány első tárgya eljárás a neuronális monoamin re-

uptake gátlásával enyhíthető rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, amelynek során egy ilyen kezelést vagy megelőzést igénylő betegnek beadjuk egy bupropion metabolitnak vagy a metabolit egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának a terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségét. Előnyösen a bupropion metabolit egy optikailag tiszta bupropion metabolit. Előnyös optikailag aktív bupropion metabolit az (S,S)-hidroxi-bupropion, az (S,S)-dihidrobupropion, az (R,R)-dihidrobupropion, az (R,S)-dihidrobupropion és az (S,R)-dihidrobupropion. Az egyik különösen előnyös optikailag tiszta bupropion metabolit az (S,S)-hidroxi-bupropion. Az egyik különösen előnyös megoldásban az eljárás során a dopamin reuptake gátlásával kapcsolatos hátrányos hatások csökkenthetők vagy elkerülhetők. Az eljárásnak egy további előnyös megoldása értelmében a bupropion metabolitot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját járulékosan egy további farmakológialag aktív vegyülettel együtt adjuk be, azaz a bupropion metabolitot és a további farmakológialag aktív vegyületet bármely alkalmas úton (például orális, transdermalis úton vagy nyálkahártyán keresztül) kombináció formájában, egyidejűleg, de szeparáltan, illetve egymást követően adjuk be.

Az addicionális farmakológialag aktív vegyületek körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI), 5-HT₃ inhibitorok és nikotin. A szelektív szerotonin reuptake inhibitorok olyan vegyületek, amelyek miközben gátolják a központi idegrendszer

szerotonin reuptake-jét, más neurológiailag aktív receptorok iránt csak mérsékelt vagy korlátozott affinitást mutatnak. Az SSRI-k példái közé tartoznak — egyebek mellett — például a következő hatóanyagok: citalopram (CELEXA[®], Parke-Davis); fluoxetine (PROZAC[®], Eli Lilly & Co.); fluvoxamine (LUVOX[®], Solvay Pharmaceuticals, Inc.); paroxetine (PAXIL[®], SmithKline Beecham Pharmaceuticals); sertraline (ZOLOFT[®], Pfizer); venlafaxine (EFFEXOR[®], Wyeth-Ayerst Laboratories); és optikailag tiszta sztereoizomereik, aktív metabolitjaik, valamint gyógyászati lag elfogadható sóik, szolvátjaik, hidrátjaik és klatrátjaik. Előnyös 5-HT₃ antagonisták a hányás elleni hatóanyagok (antiemetikumok). Az alkalmas 5-HT₃ antagonisták példái közé tartoznak — egyebek mellett — például a következő hatóanyagok: granisetron (KYTRIL[®], SmithKline Beecham Pharmaceuticals), metoclopramide (REGLAN[®], A. H. Robins), ondansetron (ZOFRAN[®], Glaxo Wellcome Inc.), norcisapride, renzapride, zacopride, tropisetron, és optikailag tiszta sztereoizomereik, aktív metabolitjaik, valamint gyógyászati lag elfogadható sóik, szolvátjaik, hidrátjaik és klatrátjaik.

A találmány második tárgya eljárás szexuális diszfunkció kezelésére vagy megelőzésére, amelynek során egy ilyen kezelést vagy megelőzést igénylő betegnek beadjuk egy bupropion metabolitnak vagy a metabolit egy gyógyászati lag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának a terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségét. Előnyösen a bupropion metabolit egy optikailag tiszta bupropion metabolit. Előnyös optikailag aktív bupropion metabolit az (S,S)-hidroxi-bupropion,

az (S,S)-dihidrobupropion, az (R,R)-dihidrobupropion, az (R,S)-dihidrobupropion és az (S,R)-dihidrobupropion. Az egyik különösen előnyös optikailag tiszta bupropion metabolit az (S,S)-hidroxi-bupropion. Az eljárás során a bupropion metabolitot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját transdermalis úton vagy nyálkahártyán keresztül (például nasalis, sublingualis vagy buccalis úton) adjuk be. Az eljárásnak egy további előnyös megoldása értelmében a bupropion metabolitot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját járulékosan egy 5-HT₃ antagonistával együtt adjuk be. Egy további megoldás értelmében az eljárás dysfunctio erectilis kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

A találmány harmadik tárgya eljárás affektív rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, amelynek során egy ilyen kezelést vagy megelőzést igénylő betegnek beadjuk egy bupropion metabolitnak vagy a metabolit egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának a terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségét. A találmány ezen tárgya szerinti eljárás — egyebek mellett — például a következő affektív rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazható: depresszió, szorongásos rendellenességek, koncentrálókéesség-hiányos rendellenesség, hiperaktivitással együtt járó koncentrálókéesség-hiányos rendellenesség, koncentrálókéesség-hiány/hiperaktivitás rendellenesség, bipoláris és mániás állapotok, szexuális diszfunkció, pszichoszexuális diszfunkció, bulimia, obesitas vagy elhízás, narkolepszia, krónikus fáradtság szindróma, szezonális affektív rendellenesség, premenstruá-

ciós szindróma és narkotikumfüggőség vagy -fogyasztás. Előnyösen a bupropion metabolit egy optikailag tiszta bupropion metabolit. Előnyös optikailag aktív bupropion metabolit az (S,S) -hidroxi-bupropion, az (S,S) -dihidrobupropion, az (R,R) -dihidrobupropion, az (R,S) -dihidrobupropion és az (S,R) -dihidrobupropion. Az egyik különösen előnyös optikailag tiszta bupropion metabolit az (S,S) -hidroxi-bupropion. Egy további megoldás értelmében az eljárás depresszió kezelésére vagy megelőzésére szolgál. Egy másik megoldás értelmében az eljárás narkolepszia kezelésére vagy megelőzésére szolgál. Egy még további megoldás értelmében az eljárás nikotinaddikció kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

A találmány negyedik tárgya eljárás agyműködési rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, amelynek során egy ilyen kezelést vagy megelőzést igénylő betegnek beadjuk egy bupropion metabolitnak vagy a metabolit egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának a terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségét. A találmány ezen tárgya szerinti eljárás — egyebek mellett — például a következő agyműködési rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazható: dementia senilis, Alzheimer-típusú dementia, memóriaromlás, amnézia, amnéziás szindróma, epilepszia, tudatzavarok, kóma, a koncentrálókéesség csökkenése, beszéd-rendellenességek, Parkinson-kór, Lennox-szindróma, autisztikus rendellenesség, autizmus, hiperkinetikus szindróma, skizofrénia, agyi infarktusz, agyvérzés, agyi arteriosclerosis, cerebrális vénás trombózis és fejsérülés. Előnyösen a bupropion metabolit egy

optikailag tiszta bupropion metabolit. Előnyös optikailag aktív bupropion metabolit az (S,S) -hidroxi-bupropion, az (S,S) -dihidrobupropion, az (R,R) -dihidrobupropion, az (R,S) -dihidrobupropion és az (S,R) -dihidrobupropion. Az egyik különösen előnyös optikailag tiszta bupropion metabolit az (S,S) -hidroxi-bupropion. Egy további megoldás értelmében az eljárás Parkinson-kór kezelésére vagy megelőzésére szolgál. Egy másik megoldás értelmében az eljárás epilepszia kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

A találmány ötödik tárgya eljárás a dohányzás abbahagyásának az elősegítésére, amelynek során egy dohányzó betegnek beadjuk egy bupropion metabolitnak vagy a metabolit egy gyógyszeriatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának a terápiásan hatásos mennyiségét. Előnyösen a bupropion metabolit egy optikailag tiszta bupropion metabolit. Előnyös optikailag aktív bupropion metabolit az (S,S) -hidroxi-bupropion, az (S,S) -dihidrobupropion, az (R,R) -dihidrobupropion, az (R,S) -dihidrobupropion és az (S,R) -dihidrobupropion. Az egyik különösen előnyös optikailag tiszta bupropion metabolit az (S,S) -hidroxi-bupropion. Az eljárásnak az egyik megoldása értelmében a bupropion metabolitot vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját orálisan, nyálkahártyán keresztül vagy transdermalis úton adjuk be. Az eljárásnak az egyik előnyös megoldása értelmében a bupropion metabolitot vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját transdermalis úton adjuk be. Az eljárásnak egy további előnyös megoldása értelmében a bupropion me-

tabolítot vagy gyógyászati lag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját járulékosan nikotin vagy egy muszkarin receptor antagonistá, egyebek mellett például ipratropium-bromid megfelelő mennyiségével együtt adjuk be. Előnyösen a nikotint és/vagy a bupropion metabolítot vagy gyógyászati lag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját orálisan, nyálkahártyán keresztül vagy transdermalis úton adjuk be. Még előnyösebben a nikotint és/vagy a bupropion metabolítot vagy gyógyászati lag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját transdermalis úton adjuk be.

A találmány hatodik tárgya eljárás inkontinencia kezelésére vagy megelőzésére, amelynek során egy ilyen kezelést vagy megelőzést igénylő betegnek beadjuk egy bupropion metabolitnak vagy a metabolit egy gyógyászati lag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának a terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségét. Előnyösen a bupropion metabolit egy optikailag tiszta bupropion metabolit. Előnyös optikailag aktív bupropion metabolit az (S,S)-hidroxi-bupropion, az (S,S)-dihidrobupropion, az (R,R)-dihidrobupropion, az (R,S)-dihidrobupropion és az (S,R)-dihidrobupropion. Az egyik különösen előnyös optikailag tiszta bupropion metabolit az (S,S)-hidroxi-bupropion. Egy további megoldás értelmében az eljárás stressz urinalis incontinentia kezelésére vagy megelőzésére szolgál. Egy másik megoldás értelmében az eljárás alkalmazása esetén a beteg egy 50 évesnél idősebb vagy egy 13 évesnél fiatalabb humán beteg.

A találmány hetedik tárgyát olyan gyógyszerkészítmények és

dózisformák képezik, amelyek egy bupropion metabolitot tartalmaznak, illetve a metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját tartalmazzák. Előnyösen a bupropion metabolit egy optikailag tiszta bupropion metabolit. Előnyös optikailag aktív bupropion metabolit az (S,S)-hidroxi-bupropion, az (S,S)-dihidrobupropion, az (R,R)-dihidrobupropion, az (R,S)-dihidrobupropion és az (S,R)-dihidrobupropion. Az egyik különösen előnyös optikailag tiszta bupropion metabolit az (S,S)-hidroxi-bupropion. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények és dózisformák adott esetben egy vagy több további farmakológiai aktív vegyületet is tartalmazhatnak. Az addicionális farmakológiailag aktív vegyületek körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI), 5-HT₃ inhibitorok és nikotin.

A találmány nyolcadik tárgya eljárás optikailag tiszta (S,S)-hidroxi-bupropion előállítására, amelynek során (Z)-1-(3-klór-fenil)-1-[(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi]-1-propént aszimmetriásan dihidroxilezve egy intermediert állítunk elő; az intermediert az (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin kialakítására alkalmas körülmények között 2-amino-2-metil-1-propanollal reagáltatjuk; majd az (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolint izoláljuk. Előnyösen az aszimmetriás dihidroxilezéssel előállított intermediert egy trifluor-metánszulfonsavanhidriddel aktivált α -hidroxi-keton. Az előbbi lépésekben különféle oldószerrendszereket alkalmazhatunk, egyebek mellett például acetonitrilt, acetont, alkoholo-

kat, észtereket, étereket, vizet és az előbbiek kombinációit.

A találmány kilencedik tárgya eljárás optikailag tiszta (*R,R*)-hidroxi-bupropion előállítására, amelynek során (*Z*)-1-(3-klór-fenil)-1-[(*terc*-butil-dimetil-szilil)-oxi]-1-propént aszimmetriásan dihidroxilezve egy intermediert állítunk elő; az intermediert az (*R,R*)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin kialakítására alkalmas körülmények között 2-amino-2-metil-1-propanollal reagáltatjuk; majd az (*R,R*)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolint izoláljuk. Előnyösen az aszimmetriás dihidroxilezéssel előállított intermediert egy trifluor-metánszulfonsavanhidriddel aktivált α -hidroxi-ke-ton. Az előbbi lépésekben különféle oldószerrendszereket alkalmazhatunk, egyebek mellett például acetonitrilt, acetont, alkoholo-kat, észtereket, étereket, vizet és az előbbiek kombinációit.

A találmány tizedik tárgya eljárás optikailag tiszta 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolinnak vagy gyógyá-szatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, amelynek során 2-klór-propiofe-nont brómozva előállítunk egy intermediert; az intermediert 2-amino-2-metil-1-propanollal reagáltatva racém 2-(3-klór-fe-nil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolint állítunk elő; a racém 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolint rezolvál-juk; majd az optikailag tiszta 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolint izoláljuk. A racemátok elválasztására különféle rezolválási módszereket alkalmazhatunk, amilyen egye-bek mellett például a királis kromatográfia, az enzimes rezol-válás vagy a diasztereomerekké történő konvertálás. Az egyik

találmány szerinti megoldás értelmében a rezolválás során a racemátokat egy savval reagáltatva diasztereomer sókká alakítjuk át. Az előbbi találmány szerinti eljárásnak az egyik előnyös megoldása értelmében a diasztereomer sók előállítására és a diasztereomer sók elválasztása során kapott anyalúgot egy második királis savval reagáltatva másodlagos diasztereomer sókat alakítunk ki, amelyeket ezt követően elválasztunk, majd az elválasztott sókat bázissal reagáltatva egy optikailag tiszta enantiomert nyerünk. Az előbbi lépésekben különféle oldószerrendszereket alkalmazhatunk, egyebek mellett például acetonitrilt, acetont, alkoholokat, észtereket, étereket, vizet és az előbbieket kombinációit.

A találmány tizenegyedik tárgya eljárás racém eritro-dihidrobupropionnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, amelynek során racém bupropiont egy alkalmas redukálószerrel reagáltatva egy racém eritro/treo-keveréket állítunk elő, majd a racém dihidrobupropiont tisztítjuk. A tisztítás előnyös módszerei közé tartozik — egyebek mellett — például a kristályosítás, a szűrés és a kromatográfia. Az előbbi lépésekben különféle oldószerrendszereket alkalmazhatunk, egyebek mellett például acetonitrilt, acetont, alkoholokat, észtereket, étereket, vizet és az előbbieket kombinációit.

A találmány tizenkettedik tárgya eljárás optikailag tiszta eritro-dihidrobupropionnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, amelynek során 3-klór-propiofenont a (Z)-1-(3-klór-fe-

nil)-1-(szilil-oxi)-1-propén előállítására alkalmas körülmények között egy szilil-halogeniddel reagáltatunk; a (Z)-1-(3-klór-fenil)-1-(szilil-oxi)-1-propént aszimmetriás dihidroxilezéssel 3-klór-2-(R)-hidroxi-propiofenonná alakítjuk; a 3-klór-2-(R)-hidroxi-propiofenont megfelelő körülmények között *terc*-butil-aminnal reagáltatjuk; majd a képződött termék redukálásával és tisztításával az optikailag tiszta *eritro*-dihidrobupropiont nyerjük. Az egyik megoldás szerint az *eritro*-dihidrobupropiont egy savban kevertetjük, majd kristályosítjuk, amelynek eredményeként az optikailag tiszta *eritro*-dihidrobupropion savaddíciós sóját kapjuk. Az egyik előnyös megoldás értelmében a 3-klór-propiofenont és a szilil-halogenidet bázis, egyebek mellett például lítium-diizopropil-amid (LDA) vagy lítium-(hexametil-diszilil)-amid jelenlétében reagáltatjuk egymással. Egy másik előnyös megoldás szerint a szilil-halogenidet — egyebek mellett — például a (trimetil-szilil)-klorid (TMSCl), a (tributil-szilil)-klorid és a (*terc*-butil-dimetil-szilil)-klorid közül választjuk ki. A szilil-halogenid előnyösen (*terc*-butil-dimetil-szilil)-klorid. Egy további előnyös megoldás értelmében a 3-klór-2-(R)-hidroxi-propiofenon hidroxicsoportját egy kilépőcsoporttá, előnyösen tozilát-, mezilát- vagy nozilátcsoporttá, még előnyösebben triflátcsoporttá konvertáljuk. Egy további megoldásban a keton redukcióját előnyösen egy fém-hidriddel, még előnyösebben Red-Al reagenssel [Red Al: toluolos nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid-oldat] hajtjuk végre. A tisztítási módszerek — egyebek mellett — például szűrést, kristályosítást és kromatografálást foglalnak magukban. Az

előbbi lépésekben különféle oldószerrendszereket alkalmazhatunk, egyebek mellett például acetonitrilt, acetont, alkoholokat, észtereket, étereket, vizet és az előbbieket kombinációit.

A BUPROPION METABOLITOK SZINTÉZISE

A bupropionnak az egyes speciesek között eltérő metabolizálódása komplex folyamat, amelynek teljes feltárása még várat magára. A korábbiakban már kimutatták, hogy egerekben, patkányokban és kutyaiban a bupropion kiváltja a saját metabolizálódását, és ez valószínűleg így történik az olyan humán betegek esetén is, akik hosszú időn keresztül kapták a hatóanyagot. A hatóanyaggal kezelt egészséges humán alanyok plazmájában azonban legalább három fő metabolit található [lásd például: *Physicians' Desk Reference*[®], 1252-1258, 53rd ed. (1999)]. A három fő metabolit mindegyike királis vegyület, ami azt jelenti, hogy a hatóanyaggal kezelt alanyok plazmájában különböző koncentrációkban összesen legalább tíz optikailag tiszta bupropion metabolit van jelen.

Az ezen a területen jártas szakember számára ismert módszerekkel lehetőség van a bupropion és a racém *treo*-dihidrobupropion enantiomerjeinek az előállítására [lásd például: Musso et al., *CHIRALITY*, 5, 495-500 (1993)]. Az ezen a területen jártas szakember számára ismert módszerekkel a bupropion aminos-alkohol metabolit {azaz az 1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanol} sztereoizomer-keveréke is előállítható (lásd például: 63 091 352. számú japán szabadalmi leírás). A képződött keverékből az utóbbi metabolit optikailag

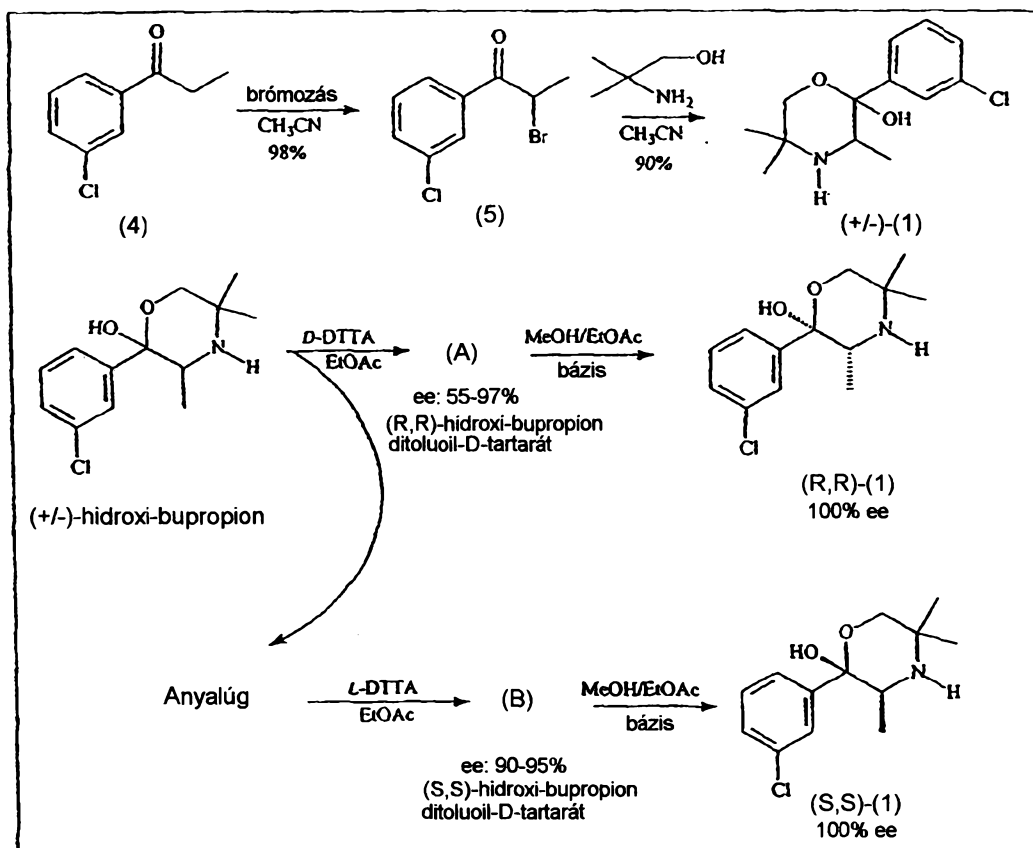
tiszta formáit az ezen a területen jártas szakember számára ismert módszerekkel, egyebek mellett például nagyfelbontású folyadékkromatográfiával (high performance liquid chromatography, HPLC), valamint kriális sók előállításával és kristályosításával izolálhatjuk [lásd például: Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *TETRAHEDRON*, 33, 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); valamint Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)]. A jelen találmány kidolgozása előtt azonban ezek az eljárások csak alacsony hozamokat és alacsony enantiomer-tisztaságot (enantiomeric excess; e.e.) biztosítottak. Ezenkívül a rezolválás nagyon költséges és ipari méretekben történő felhasználásra alkalmatlan megoldás.

Amikor egy enantiomer bázisokból álló keverék egy optikailag aktív savval kerül kölcsönhatásba, diasztereomer sók képződnek. A diasztereomer sók eltérő fizikai jellemzőkkel rendelkeznek, és így az említett paraméterek eltérésén alapuló eljárásokkal, egyebek mellett például desztillációval, kromatográfiás elválasztással és frakcionált kristályosítással viszonylag egyszerűen elválaszthatók egymástól. Az egyik találmány szerinti eljárás során egy királis savat alkalmazunk a racém bupropion rezolválására, illetve racém bupropion diasztereomer sóinak az előállítására. Alkalmas királis savak — egyebek mellett — például a kámfor, az α -hidroxi-ecetsav, a borkősav, az almasav és mandulasav optikailag tiszta származékai. Ezen-

kívül az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, hogy a rezolváláshoz a diasztereomer sókat úgy is előállíthatjuk, hogy egy királis savat egy racém bázissal reagáltatunk [lásd például: Juaristi, E., *Introduction to Stereochemistry & Conformational Analysis*, 144-151 (John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds*, 49-53 (McGraw-Hill, NY, 1962); Fitzi, R. and Seebach, D., *ANGEW. CHEM. INT. ED.*, 25, 345 (1986); Gharpure, M. M. and Rao, A. S., *SYNTHESIS*, 410 (1988)].

Például az (*R,R*)-hidroxi-bupropion szabad bázist úgy izolálhatjuk, hogy a diasztereomeresen tiszta sót egy bázissal, például nátrium-hidroxiddal, kálium-karbonáttal, kálium-hidroxiddal vagy ammónium-hidroxiddal reagáltatjuk, és így az optikailag tiszta enantiomert nyerjük. A rezolváló savnak a racém hidroxi-bupropionra vonatkoztatott aránya körülbelül 0,01:1 és körülbelül 5:1 közötti értékű. Az egyik találmány szerinti megoldás értelmében egy kristályosításos elválasztási lépés anyalúgijában lévő racém hidroxi-bupropiont egy második királis savval reagáltathatunk, majd az így kapott diasztereomer sót rezolválhatjuk és egy bázissal reagáltathatjuk, amelynek eredményeként optikailag tiszta (*S,S*)-hidroxi-bupropiont nyerünk (4. reakcióvázlat).

4. reakcióvázlat



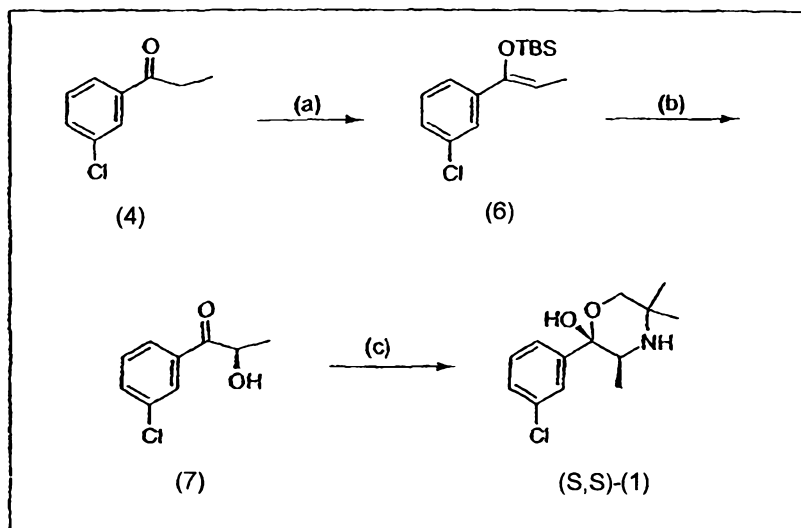
A 4. reakcióvázlat szerinti megoldás során a racém hidroxi-bupropiont úgy rezolválhatjuk, hogy a racém vegyületet egy királis savval, például L-DTTA-val reagáltatjuk, majd az anyalúgot D-DTTA-val reagáltatjuk, amelynek eredményeként az előbbi sorrendnek megfelelően (S,S)-hidroxi-bupropiont és (R,R)-hidroxi-bupropiont nyerünk. A királis savas rezolválási lépésekben különféle oldószerrendszereket alkalmazhatunk, egyebek mellett például acetonitrilt, ketonokat, alkoholokat, észtereket, éte-
 reket, vizet és az előbbieket kombinációit.

Lehetőség van a bupropion *terc*-butil-alkohol metabolit {azaz az 1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon} sztereoizomer-keverékének az előállítására is.

A képződött keverékből a metabolit optikailag tiszta formáit az ezen a területen jártas szakember számára ismert módszerekkel, egyebek mellett például nagyfelbontású folyadékkromatográfiával (HPLC), valamint kriális sók előállításával és kristályosításával izolálhatjuk.

Az alábbi 5. reakcióvázlaton egy olyan, hatékony és új eljárást mutatunk be, amelynek során az 1-(3-klór-fenil)-1-propénnek egy védett származék dihidroxilezésével, majd ciklizálásával nyerjük a morfolinolt. Az eljárás egyik előnyös megoldását felhasználhatjuk az optikailag tiszta (*R,R*)- és (*S,S*)-hidroxi-bupropion előállítására (5. reakcióvázlat).

5. reakcióvázlat



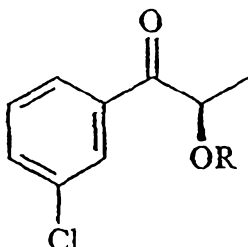
Az eljárás egyik előnyös megoldása értelmében az (a) lépésben a (6) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (4) képletű ketont előnyösen egy erős bázis, egyebek mellett például lítium-(hexametil-diszilazid) és lítium-diizopropil-amid al-

kalmazásával átalakítjuk az enoltájává. Az egyik előnyös bázis a lítium-diizopropil-amid. Az enolátot ezt követően egy védőszerrel, egyebek mellett például (*terc*-butil-dimetil-szilil)-kloriddal (TBSCl) reagáltatjuk. A (b) lépés előtt a (6) képletű vegyületet előnyösen izoláljuk.

A (b) lépés során a (6) képletű vegyület vinilcsoportjának az aszimmetriás dihidroxilezésével előállítjuk a ketont. Azt tapasztaltuk, hogy a (6) képletű vegyület aszimmetriás hidroxilezésére alkalmazott reagens kiválasztása befolyásolja a képződött termék sztereokémiáját, valamint optikailag tisztaságát (enantiomer-tisztaságát). Alkalmas aszimmetriás hidroxilezőreagensek — egyebek mellett — például az átmenetifémek, például a mangán és az ozmium oxidjai, azonban az előnyös reagenták közé az AD-mix- α -t és az AD-mix- β -t soroljuk (az AD-mix- α és az AD-mix- β kereskedelmi forgalomban kapható aszimmetriás hidroxilezőreagens). Megfigyeléseink szerint a keton előállítása esetén az utóbbi reagenták szelektíven dihidroxilezik a (6) képletű vegyület vinilcsoportját. Az AD-mix- β alkalmazása az (*R*)-3-klór-2-hidroxi-propiofenont, míg az AD-mix- α alkalmazása az (*S*)-3-klór-2-hidroxi-propiofenont eredményezi. Bár nem szükségszerű, megfigyeléseink szerint az ebben a lépésben képződő intermedier [azaz a (7) képletű vegyület] optikailag tisztaságának a gondos biztosítása javítja a végtermék (azaz az optikailag tiszta hidroxi-bupropion) optikailag tisztaságát. Ennek megfelelően a (b) lépés előnyösen magában foglal egy tisztítási, például egy oszlopkromatográfiás tisztítási műveletet is.

Az 5. reakcióvázlat szerinti (c) lépésben lényegében opti-

optikailag tiszta (1) képletű (*S,S*)-hidroxi-bupropion képződik. A (c) lépésben a (7) képletű vegyületnek az alábbi általános képlettel leírható triflátját

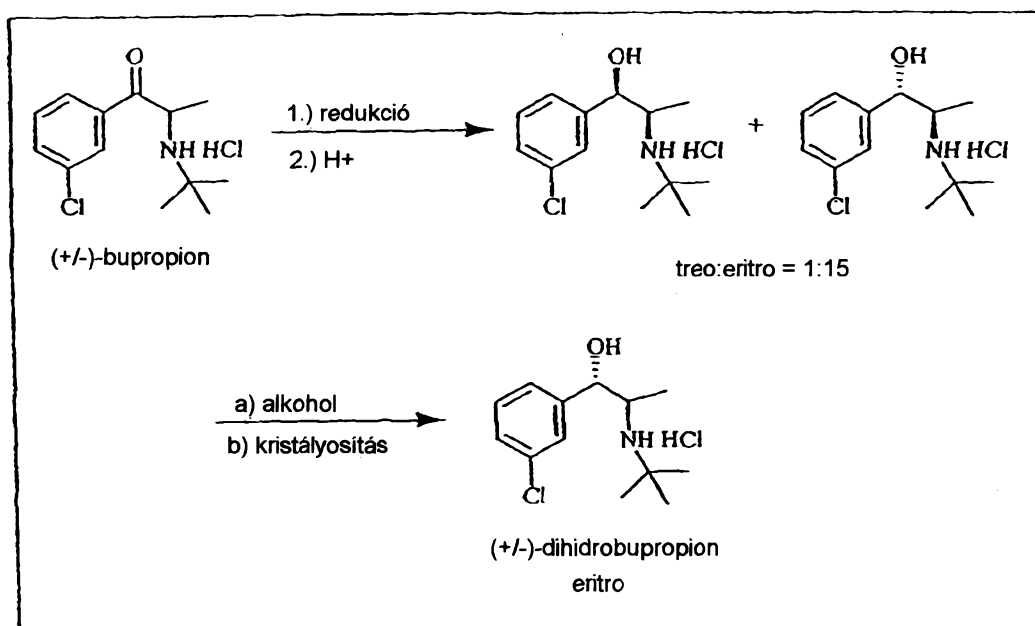


[ahol az általános képletben R jelentése (trifluor-metil)-szulfonil-csoport] sztereospecifikusan helyettesítjük. A találmány szerinti vegyületek előállítása során más olyan vegyületeket is felhasználhatunk, amelyek előbbi általános képletében R jelentése metil-, tozil- vagy nozilcsoport. A lényegében optikailag tiszta (*R,R*)-hidroxi-bupropiont előnyösen az ellentétes sztereokémiájú triflátból állítjuk elő.

A triflát előállítását előnyösen egy piridin bázissal hajtjuk végre. Az egyik előnyös bázis a trifluor-metánszulfonsavanhidriddel kombinált lutidin. Az (1) képletű ciklizált terméket extrakcióval izoláljuk, majd kromatográfiás úton tisztítjuk. Ugyanezen a módon lényegében optikailag tiszta (*R,R*)-hidroxi-bupropion képződik, ha a (b) lépésben (*S*)-3-klór-2-hidroxi-propiofenont állítunk elő.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy, a 6. reakcióvázlaton bemutatott hatékony szintetikus eljárás a racém eritro-dihidrobupropion előállítására.

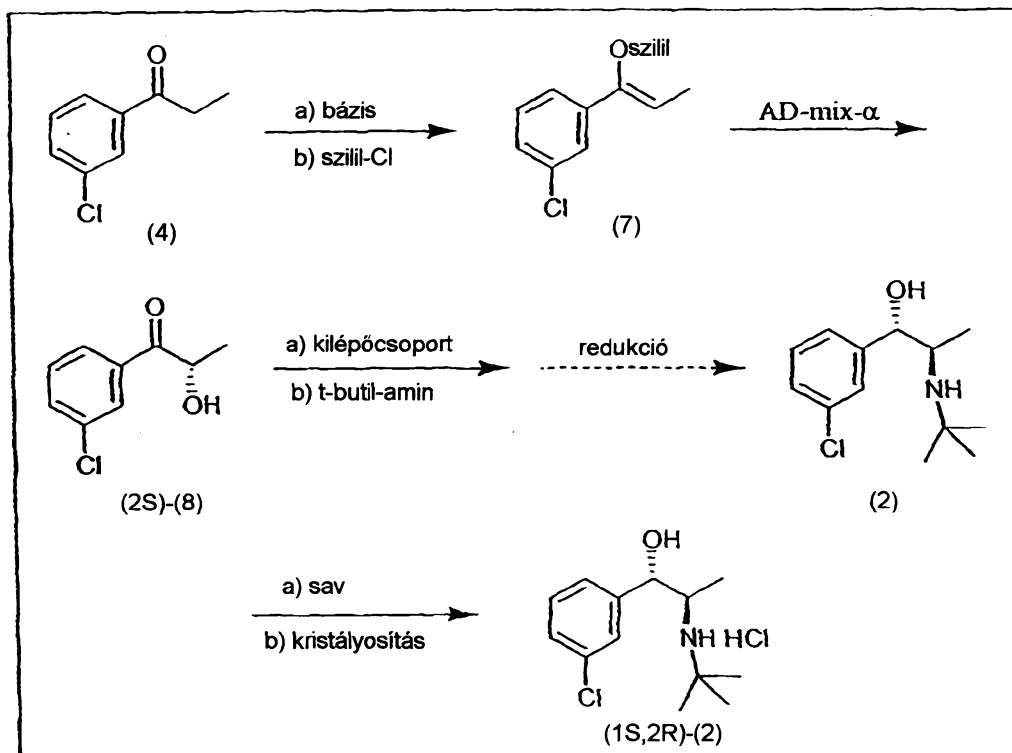
6. reakcióvázlat



Az eljárás során az *eritro*-dihidrobupropiont úgy állítjuk elő, hogy racém bupropiont egy nempoláris oldószerben, egyebek mellett például benzolban, toluolban, xilolban vagy ezek keverékeiben redukálunk. Előnyös redukálószer például egy fém-hidrid, még előnyösebb a Rad-Al reagens. Az egyik találmány szerinti megoldás értelmében az *eritro*-dihidrobupropiont egy savval, előnyösen sósavval reagáltatjuk, majd refluxáló etanolból kristályosítjuk. Az egyik előnyös megoldás szerint az alkohol metanol, etanol, propanol, butanol, izopropil-alkohol vagy az előbbieknél egy keveréke. Előnyös alkohol az izopropil-alkohol.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás optikailag tiszta *eritro*-dihidrobupropion előállítására. Az eljárás egyik példáját a 7. reakcióvázlaton mutatjuk be.

7. reakcióvázlat



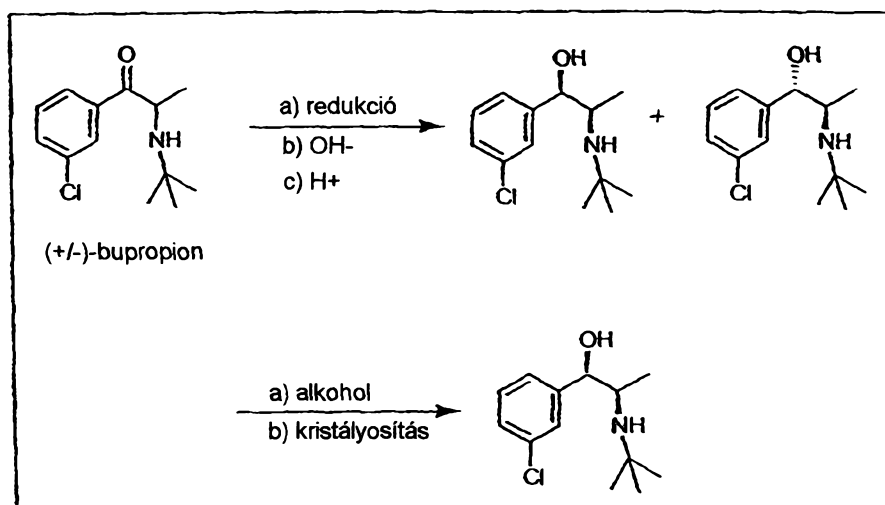
Az eljárás során 3-klór-propiofenont éteres oldószerben, adott esetben egy kelátképző szer, például hexametil-foszfor-savamid (HMPA) jelenlétében bázissal, előnyösen lítium-diizopropil-amiddal (LDA) vagy lítium-(hexametil-diszilazid)-dal (LiHMDS) reagáltatunk. Az éteres oldószerek körébe — egyebek mellett — például a tetrahidrofurán tartozik. A keveréket alacsony hőmérsékleten, előnyösen körülbelül -78°C -on kevertetjük. Ezt követően az enolát átalakításához egy szilil-kloridot, például (terc-butil-dimetil-szilil)-kloridot adunk a keverékhez. A vegyület vinilcsoportját aszimmetrikusan dihidroxilezve a ketont nyerjük. Azt tapasztaltuk, hogy a vegyület aszimmetriás hidroxilezésére alkalmazott reagens kiválasztása befolyásolja a képződött termék sztereokémiáját, valamint optikailag

tisztaságát (enantiomer-tisztaságát). Alkalmas aszimmetriás hidroxilezőreagensek — egyebek mellett — például az átmeneti-fémek, például a mangán és az ozmium oxidjai, azonban az előnyös reagensek közé az AD-mix- α -t és az AD-mix- β -t soroljuk. Ezt követően a hidroxicsoporthat átalakítjuk egy kilépőcsoporttá, *terc*-butil-amint adunk a keverékhez, majd egy fém-hidrid redukálószerrel, még előnyösebben Red-Al-lal végrehajtva a redukciót az *eritro*-(*R,S*)-dihidrobupropiont nyerjük. Az egyik találmány szerinti megoldás értelmében az *eritro*-(*R,S*)-dihidrobupropiont feloldjuk egy éterben, előnyösen metil-*terc*-butil-éterben, az oldathoz savat, előnyösen sósavat adunk, a reakciókeveréket kevertetjük, majd alkoholban, előnyösen izopropil-alkoholban refluxáljuk.

A 7. reakcióvázlat szerinti eljárásnak egy alternatív megoldásában AD-mix- α -t alkalmazhatunk, és így az *eritro*-(*R,S*)-dihidrobupropiont állíthatjuk elő.

A találmánynak egy további tárgya eljárás racém *treo*-dihidrobupropion előállítására. Az eljárás egyik példáját a 7. reakcióvázlaton mutatjuk be.

8. reakcióvázlat



Az eljárás során racém bupropion-hidrokloridot egy redukálószerrel, egyebek mellett például tetrahidrofurán-borán komplexszel redukálva a dihidrobupropion-hidroklorid eritro/*treo*-keverékét nyerjük. A keveréket ezt követően például úgy tisztítjuk, hogy savval, előnyösen sósavval reagáltatjuk, alkoholban, egyebek mellett például izopropil-alkoholban refluxáljuk, majd kristályosítjuk, amelynek eredményeként a tiszta racém *treo*-dihidrobupropiont nyerjük.

A BUPROPION METABOLITOK BIOLÓGIAI AKTIVITÁSA

A bupropion metabolitokat szkrínelhetjük arra nézve, hogy milyen mértékben képesek gátolni a norepinefrin (NE), a dopamin (DA) és a szerotonin (5-HT) neuronális monoamin reuptake-jét. A norepinefrin reuptake gátlását a következő helyen ismertetett általános eljárással határozhatjuk meg: Moisset, B. et al., BRAIN RES., 92, 157-164 (1975); a dopamin reuptake gátlását a következő helyen ismertetett általános eljárással határozhatjuk

meg: Janowsky, A. et al., J. NEUROCHEM., 46, 1272-1276 (1986); és a szerotonin reuptake gátlását a következő helyen ismertett általános eljárással határozhatjuk meg: Perovic, S. and Muller, W. E. G., BRAIN RES., 92, 157-164 (1995). A gátlási képesség meghatározásához más, az ezen a területen jártas szakember számára ismert vizsgálatokat is felhasználhatunk.

GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSI ELJÁRÁS

Egy rendellenesség vagy állapot akut vagy krónikus kezelésében a hatóanyag profilaktikus vagy terápiás dózisának a nagysága a kezelendő rendellenesség vagy állapot súlyosságától és a beadási módtól függően változik. A dózist és esetleg az adagolás gyakoriságát befolyásolja továbbá a beteg kora, testsúlya, válaszreakciója és korábbi kórtörténete. Az említett tényezők figyelembevételével az ezen a területen jártas szakember könnyen meg tudja határozni az alkalmas adagolási előírásokat.

A leírásban ismertetett rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas napi dózisokat az ezen a területen jártas szakember könnyen meg tudja határozni. A racém vagy optikailag tiszta bupropion metabolit javasolt napi dózisa körülbelül 1 mg és körülbelül 750 mg közötti értékű, amely dózist egyetlen alkalommal reggel, illetve részekre osztott formában a nap folyamán adhatunk be. Előnyösen a napi dózis körülbelül 5 mg és körülbelül 700 mg közötti értékű, még előnyösebben körülbelül 10 mg/nap és körülbelül 650 mg/nap közötti értékű.

A racém vagy optikailag tiszta bupropion metabolittal járulékosan beadható második farmakológiailag aktív vegyületek

alkalmas napi dózistartományát az ezen a területen jártas szakember a szakirodalomban ismertetett, illetve a következő helyen javasolt dózisok alapján könnyen meg tudja határozni: *Physicians' Desk Reference*[®], 53rd ed. (1999).

Például az 5-HT₃ antagonisták alkalmas napi dózistartományát, amely függ a fentiekben említett tényezőktől és az adott konkrét 5-HT₃ antagonistától, az ezen a területen jártas szakember könnyen meg tudja határozni. A jelen leírásban ismertetett rendellenességek kezelése vagy megelőzése esetén az 5-HT₃ antagonisták teljes napi dózisa általában körülbelül 0,5 mg és körülbelül 500 mg, előnyösen körülbelül 1 mg és körülbelül 350 mg, még előnyösebben körülbelül 2 mg és körülbelül 250 mg közötti értékű.

A nikotinnak a fentiekben említett tényezők által befolyásolt napi dózistartományát az ezen a területen jártas szakember könnyen meg tudja határozni. A jelen leírásban ismertetett rendellenességek kezelése vagy megelőzése esetén a nikotin teljes napi dózisa általában körülbelül 1 mg és körülbelül 60 mg, előnyösen körülbelül 8 mg és körülbelül 40 mg, még előnyösebben körülbelül 10 mg és körülbelül 25 mg közötti értékű.

A találmány szerinti hatóanyagok terápiás vagy profilaktikus alkalmazását előnyösen kisebb dózisokkal, például körülbelül 1-75 mg bupropion metabolittal és adott esetben körülbelül 15-60 mg 5-HT₃ antagonistával kezdjük, majd a beteg általános válaszreakcióitól függően kívánt esetben a javasolt napi dózisa emeljük, amely dózist egyetlen dózis formájában vagy részekre osztva adunk be a betegnek. Ajánlott továbbá, hogy a 65

évesnél idősebb betegek a teljes válaszreakciótól függően napi körülbelül 1-375 mg bupropion metabolitnak megfelelő dózisokat kapjanak. Bizonyos esetekben szükségessé válhat a fenti dózistartományokon kívül eső dózisok alkalmazása. Ezek pontos értékét a gyógyszerészet területén jártas szakember könnyen megtudja határozni.

A fentiekben megadott dózismennyiségeket és beadási gyakoriságokat foglalja magában a jelen leírásban alkalmazott "terápiásan/gyógyászatiilag hatásos mennyiség", "profilaktikusan hatásos mennyiség" és "terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiség" kifejezés. Amennyiben egy racém vagy optikailag tiszta bupropion metabolit mennyiségével kapcsolatban alkalmazzuk, az előbbi kifejezések a racém vagy optikailag tiszta bupropion metabolit azon mennyiségét foglalják magukban, amely mennyiség csökkenti vagy enyhíti a racém bupropion beadásával együtt járó hátrányos hatásokat.

A betegnek egy hatóanyag terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségével történő ellátásához bármilyen alkalmas beadási módot felhasználhatunk. Például orális, nyálkahártyán keresztül történő (például nasalis, sublingualis, buccalis, rectalis, vaginalis), parenteralis (például intravénás vagy intramuszkuláris), transdermalis és szubkután beadást alkalmazhatunk. A beadás előnyös módjai közé — egyebek mellett — az orális, a transdermalis és a nyálkahártyán keresztül történő beadás tartozik. Amint azt fentiekben már említettük, dysfunctio erectilis (erekciós diszfunkció) kezelése vagy megelőzése esetén a hatóanyagot előnyösen transdermalis úton vagy nyálka-

hártyán keresztül adjuk be. Az ilyen beadási mód esetén az alkalmas dózisformák körébe tartoznak — egyebek mellett — a transdermalis tapaszok, a szemészeti oldatok, a spray-k és az aeroszolok. A transdermalis kompozíciók krémek, lóciók és/vagy emulziók formájában lehetnek, amelyek a bőrre történő felvitelhez megfelelő adhezívet tartalmazhatnak, illetve a kompozíciók a szakterületen szokásos mátrix vagy rezervoár típusú transdermalis tapaszok lehetnek.

Előnyös transdermalis dózisforma a "rezervoár típusú" vagy "mátrix típusú" tapasz, amit felviszünk a bőrre, majd ahhoz elegendő meghatározott ideig tartunk a bőrön, hogy lehetővé váljon a hatóanyag kívánt mennyiségének a penetrációja. A transdermalis dózisformák, valamint a találmány szerinti egy vagy több hatóanyag beadására felhasználható alkalmazási eljárások példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következő szabadalmi dokumentumokban ismertetett dózisformák, illetve alkalmazási eljárások: 4 624 665., 4 655 767., 4 687 481., 4 797 284., 4 810 499., 4 834 978., 4 877 618., 4 880 633., 4 917 895., 4 927 687., 4 956 171., 5 035 894., 5 091 186., 5 163 899., 5 232 702., 5 234 690., 5 273 755., 5 273 756., 5 308 625., 5 356 632., 5 358 715., 5 372 579., 5 421 816., 5 466 465., 5 494 680., 5 505 958., 5 554 381., 5 560 922., 5 585 111., 5 656 285., 5 667 798., 5 698 217., 5 741 511., 5 747 783., 5 770 219., 5 814 599., 5 817 332., 5 833 647., 5 879 322. és 5 906 830. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

A találmány szerinti transdermalis dózisformák egyik pél-

dája a bupropion metabolitot és/vagy a második farmakológiailag aktív vegyületet egy tapasz formájában tartalmazza. A tapaszt a beteg 24 órán át viseli és ez napi körülbelül 1-750 mg-os teljes napi dózist biztosít. Előnyösen a napi dózis körülbelül 5 mg és körülbelül 700 mg közötti értékű, még előnyösebben körülbelül 10 mg és körülbelül 650 mg közötti értékű. Annak érdekében, hogy biztosítani tudjuk a hatóanyag konstans bejuttatását, szükséges esetben a tapaszt egy friss tapaszra cserélhetjük.

A találmány szerinti egyéb dózisformák körébe — egyebek mellett — például a következők tartoznak: tabletták, kapszulamagok (caplets), trochék, gyógycukorkák, diszperziók, szuszpenziók, kúpok, kenőcsök, kataplazmák, paszták, porok, kötszerek, krémek, flastromok, oldatok, kapszulák, lágy elasztikus zselatin kapszulák, tartós hatóanyag-leadású készítmények és tapaszok.

Az egyik megoldás értelmében a találmány szerinti gyógyszerkészítmények és dózisformák egy racém vagy optikailag tiszta bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját és adott esetben egy második farmakológiailag aktív vegyületet, például egy szelektív szerotonin reuptake inhibitor (SSRI), egy 5-HT₃ antagonistát vagy nikotint tartalmaznak. Előnyös optikailag tiszta bupropion metabolitok a következők: (R,R)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin; (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin; (R,R)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanol; (S,R)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-

-1-propanol; (*S,S*)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanol; és (*R,S*)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanol. A gyógyszerkészítmények és dózisformák gyógyászatiilag elfogadható hordozókat és adott esetben az ezen a területen jártas szakember számára ismert további terápiás komponenseket tartalmazhatnak.

A gyakorlati alkalmazás során egy hatóanyagot a szokásos gyógyszerészeti teverési módszereknek megfelelően alaposan összekeverünk egy gyógyszerészeti hordozóval. A hordozó a beadáshoz megkívánt készítményformának megfelelően rendkívül sokféle formájú lehet. Az orális dózisformák esetén a kompozíciók előállításában a szokásos gyógyszerészeti közegek bármelyikét felhasználhatjuk, amilyenek az orális folyékony készítmények (például szuszpenziók, oldatok és elixírek) vagy az aeroszolok esetében a víz, a glikolok, az olajok, az alkoholok, az ízesítőszer, a konzervatívumok, a színezőszerek stb.; illetve az orális szilárd készítmények esetében az olyan hordozók, amilyenek például a keményítők, a cukrok, a mikrokristályos cellulóz, a hígítók, a granulálószer, a lubrikánsok, a kötőanyagok és a dezintegránsok, előnyösen azonban laktóz alkalmazása nélkül. A szilárd orális készítmények, például a porok, kapszulák és tabletták általában előnyösebbek, mint a folyékony készítmények.

Könnyű beadhatóságuknak köszönhetően a tabletták és a kapszulák jelentik a legelőnyösebb orális dózisegység formákat, amelyek esetében szilárd gyógyszerészeti hordozókat alkalmazunk. Kívánt esetben a tablettákat standard vizes vagy nemvizes módszerek segítségével bevonattal is elláthatjuk.

A fentiekben összefoglalt szokásos dózisformákon kívül a hatóanyagokat az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert szabályozott hatóanyag-felszabadítású/leadású eszközökkel is beadhatjuk; ilyeneket — egyebek mellett — például a következő dokumentumokban ismertetnek: 3 845 770., 3 916 899., 3 536 809., 3 598 123., 4 008 719., 5 674 533., 5 059 595., 5 591 767., 5 120 548., 5 073 543., 5 639 476., 5 354 556. és 5 733 566. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Az egy vagy több hatóanyag lassú vagy szabályozott hatóanyag-felszabadulásának biztosításához olyan dózisformákat alkalmazhatunk, amelyekben a kívánt hatóanyag-felszabadítási profil eléréséhez szükséges változó részarányokban — egyebek mellett — például a következő anyagokat használjuk: (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, egyéb polimer mátrixok, gélek, permeabilis membránok, ozmotikus rendszerek, többretegű bevonatok, mikrorészecskék, liposzómák vagy mikrogömbök, illetve ezek kombinációi. Az alkalmas, köztük a jelen leírásban említett szabályozott hatóanyag-felszabadítású készítmények közül az ezen a területen jártas szakember könnyen ki tudja választani a találmány szerinti gyógyszerkészítmények esetén felhasználható készítményformákat. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezik az olyan, orális beadásra alkalmas egyedi egységdózisformák, köztük — egyebek mellett — tabletták, kapszulák, gél-kapszulahéjak (gelcaps) és kapszulamagok (caplets), amelyek szabályozott hatóanyag-felszabadításhoz adaptáltak.

Valamennyi szabályozott hatóanyag-felszabadítású gyógyszerészeti termék közös célja, hogy a nem-szabályozott ellenpárja-

iknál jobb hatóanyag-terápiát biztosítsanak. Ideális esetben egy optimálisan megtervezett szabályozott hatóanyag-felszabadítású kompozíciónak a gyógyászati kezelésben történő alkalmazására az jellemző, hogy az adott állapot gyógyításához vagy kontrollálásához minimális időtartamban minimális mennyiségű hatóanyagot alkalmaznak. A szabályozott hatóanyag-felszabadítású készítmények — egyebek mellett — például a következő előnyökkel rendelkeznek: 1) kiterjesztett hatóanyag-aktivitás; 2) csökkentett beadási gyakoriság; és 3) a beteg számára nagyobb kényelem. Ezenkívül a szabályozott hatóanyag-felszabadítású készítményeket felhasználhatjuk a hatás kezdeti időpontjának vagy más jellemzőknek, például a vér hatóanyag-koncentrációinak a befolyásolására, amelynek révén befolyásolni tudjuk a mellékhatások előfordulását is.

A legtöbb szabályozott hatóanyag-felszabadítású készítményt úgy tervezik meg, hogy kezdetben olyan mennyiségű hatóanyag szabadul fel, amely azonnal biztosítja a kívánt terápiás hatást, majd fokozatosan és folyamatosan olyan hatóanyag-mennyiségek válnak szabaddá, amelyek hosszú időn keresztül biztosítják a terápiás hatáshoz szükséges mennyiség fenntartását. A testben ennek az állandó hatóanyag-koncentrációnak a fenntartásához a hatóanyagnak olyan sebességgel kell felszabadulnia a dózisformából, amely pótolja a metabolizálódott és a testből kiválasztott hatóanyag-mennyiséget. Egy hatóanyag szabályozott felszabadítását különféle olyan faktorokkal stimulálhatjuk, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: pH, hőmérséklet, enzimek, víz vagy más fiziológiás körülmények

vagy vegyületek.

Az orális beadásra alkalmas találmány szerinti gyógyszerkészítményeket diszkrét dózisformákban, például kapszulák, pasztillák vagy tabletták, illetve aeroszol spray-k formájában állíthatjuk elő, amelyek mindegyike egy hatóanyag előre meghatározott mennyiségét tartalmazzák, illetve előállíthatjuk porok vagy granulák, vizes vagy nemvizes folyadékkal készített oldatok vagy szuszpenziók, olaj-víz emulziók vagy víz-olaj folyékony emulziók formájában is. Ezeket a dózisformákat bármilyen gyógyszerészeti módszerrel előállíthatjuk, de valamennyi alkalmas eljárás tartalmaz egy olyan lépést, amelyben a hatóanyagot kapcsolatba hozzuk az egy vagy több szükséges összetevőből álló hordozóval. A kompozíciókat általában úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egyenletesen és igen alaposan összekeverjük folyékony hordozókkal és/vagy finoman elosztatott szilárd hordozókkal, majd kívánt esetben a kívánt végterméknek megfelelő alakúra formáljuk az így nyert terméket.

Például a tablettákat adott esetben egy vagy több segédkomponenssel végzett préseléssel vagy olvasztással állíthatjuk elő. A préselt tablettákat úgy állíthatjuk elő, hogy egy alkalmas berendezésben a szabadon folyó formában, például por vagy granulák formájában lévő, adott esetben vivőanyaggal, például — egyebek mellett — kötőanyaggal, lubrikánssal, inert hígítóval és/vagy felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel összekevert hatóanyagot préseljük. Az olvasztott tablettákat úgy állíthatjuk elő, hogy egy alkalmas berendezésben az elporított vegyületnek egy inert folyékony hígítóval megnedvesített keve-

rékét megolvasztjuk.

A találmány kiterjed laktózmentes gyógyszerkészítményekre és dózisformákra is. Mivel a bupropion legfőbb humán metabolitjai szekunder aminok, laktóz hatására bizonyos idő elteltével a vegyületek elbomlanak. Ennek megfelelően a bupropion metabolitokat tartalmazó találmány szerinti kompozíciók előnyösen nem vagy csak kevés laktózt vagy más mono-, illetve diszacharidot tartalmaznak. A jelen leírásban alkalmazott "laktózmentes" kifejezés azt jelenti, hogy a jelenlévő laktóz mennyisége (ha egyáltalán jelen van), nem elegendő ahhoz, hogy a hatóanyag bomlási sebességét lényegesen megnövelje.

A találmány szerinti laktózmentes kompozíciók a szakterületen jól ismert és a USP (XXI)/NF (XVI) helyen felsorolt vivőanyagokat tartalmazhatnak. Általában a laktózmentes kompozíciók gyógyszerészetileg elfogadható mennyiségekben hatóanyagot, kötőanyagot/töltőanyagot és lubrikánst tartalmaznak. Az előnyös laktózmentes dózisformák egy hatóanyagot, mikrokristályos cellulózt, prezselatinizált keményítőt és magnézium-sztearátot tartalmaznak.

Mivel a víz elősegíti az ilyen jellegű vegyületek bomlását, a találmány kiterjed a hatóanyagot tartalmazó vízmentes gyógyszerészeti kompozíciókra és dózisformákra is. A gyógyszerészet területén például általános elfogadott gyakorlat, hogy a készítmények olyan jellemzőinek a meghatározásához, amilyen például a készítmény élettartama vagy stabilitása, a hosszú időtartamú tárolás szimulálása céljából vizet (például 5 tömeg% vizet) adnak a készítményhez [lásd például: Jens T. Carstensen,

Drug Stability: Principles & Practice, 2nd Ed., Marcel Dekker, NY, NY, pp. 379-380 (1995)]. A víz és hő hatása felgyorsítja a bomlást. A víznek a készítményre gyakorolt ezen hatása igen nagy jelentőségű lehet, mivel a gyártás, a kezelés, a csomagolás, a tárolás, a szállítás és készítmények felhasználása során mindig számolni kell a nedvességgel és/vagy a levegő páratartalmával.

A találmány szerinti vízmentes gyógyszerkészítményeket és dózisformákat vízmentes vagy alacsony nedvességtartalmú összetevők, valamint alacsony nedvességtartalmú vagy alacsony páratartalmú körülmények alkalmazásával állíthatjuk elő. A laktózt tartalmazó találmány szerinti gyógyszerkészítmények és dózisformák előnyösen vízmentesek, ha a gyártás, csomagolás és/vagy tárolás ideje nedvességgel és párával történő lényeges érintkezés várható.

A vízmentes gyógyszerkészítményeket úgy kell előállítani és tárolni, hogy a készítmény vízmentes jellege megmaradjon. Ennek megfelelően a vízmentes kompozíciókat előnyösen a víz hatásának megakadályozására alkalmas ismert anyagok alkalmazásával csomagoljuk. Az alkalmas csomagolást — egyebek mellett — például hermetikusan záró fóliák, műanyag vagy hasonló egységdózistartályok, hólyagcsomagolások és szalagcsomagolások biztosíthatják.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás hatóanyagot tartalmazó szilárd gyógyszerkészítmény előállítására, amelynek során a hatóanyagot vízmentes vagy alacsony nedvességtartalmú/páratartalmú körülmények között összekeverjük egy vivőanyag-

gal (például laktózzal), ahol az összetevők lényegében vízmentesek. Az eljárás magában foglalhatja a vízmentes vagy nem-higroszkópos szilárd készítmény alacsony nedvességtartalmú körülmények között végzett csomagolását is. Ilyen körülmények alkalmazásával csökken a vízzel történő érintkezés kockázata, és a hatóanyag bomlása megakadályozható vagy lényeges mértékben csökkenthető.

A gyógyszerkészítményekben és dózisformákban történő felhasználásra alkalmas kötőanyagok körébe — egyebek mellett — például a következő anyagok tartoznak: kukoricakeményítő, burgonyakeményítő vagy más keményítők, zselatin, természetes vagy szintetikus gumik, például akácmézga, nátrium-alginát, alginasav, egyéb alginátok, elporított tragakantmézga, guargumi, cellulóz és származékai [például etil-cellulóz, cellulóz-acetát, kalcium-(karboxi-metil)-cellulóz, nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz], poli(vinil-pirrolidon), metil-cellulóz, prezszelatinizált keményítő, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz [például 2208., 2906., 2910. számú (hidroxi-propil)-metil-cellulóz], mikrokristályos cellulóz, valamint az előbbiek keverékei.

A mikrokristályos cellulóz alkalmas formái közé tartoznak az AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581 ÉS AVICEL-PH-105 néven árusított termékek (FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok). Az alkalmas kötőanyagok egyik példája, nevezetesen az AVICEL RC-581 mikrokristályos cellulóz és nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz keverékéből áll. Alkalmas vízmentes vagy alacsony nedvességtartalmú vivőanyag vagy adalék — egyebek

mellett — például az AVICEL-PH-103TM és a Starch 1500 LM.

A jelen leírásban ismertetett gyógyszerkészítményekben és dózisformákban történő felhasználásra alkalmas kötőanyagok körébe — egyebek mellett — például a következő anyagok tartoznak: kalcium-karbonát (szemcsés vagy por), mikrokristályos cellulóz, elporított cellulóz, dextránok, kaolin, mannit, kovasav, szorbit, keményítő, prezselatinizált keményítő, valamint ezek keverékei. A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben a kötőanyag/töltőanyag jellemzően a gyógyszerkészítmény körülbelül 50 tömeg% és körülbelül 99 tömeg% közötti mennyiségét alkotja.

Annak érdekében, hogy olyan tablettákat nyerjünk, amelyek vizes környezet hatására szétesnek, a találmány szerinti kompozíciókban dezintegránsokat alkalmazunk. Túl sok dezintegráns azonban olyan tablettákat eredményez, amelyek már a tárolóedényben szétesnek. Túl kevés dezintegráns viszont nem elegendő a kívánt széteséshez, ami viszont megváltoztatja az egy vagy több hatóanyag felszabadulásának a sebességét és mértékét. Tehát a jelen leírásban alkalmazott vegyületek dózisformáinak a kialakításához olyan mennyiségben kell a dezintegránst alkalmazni, ami sem nem túl kevés, ugyan sem nem túl sok ahhoz, hogy hátrányosan megváltoztassa az egy vagy több hatóanyag felszabadulását. Az dezintegráns alkalmazott mennyiségét, amely a készítmény típusától és a beadás módjától függően változik, az ezen a területen jártas szakember egyszerűen meg tudja határozni. A gyógyszerkészítményben jellemzően körülbelül 0,5 tömeg% és körülbelül 15 tömeg% közötti mennyiségű dezintegránst, előnyösen körülbelül 1 tömeg% és körülbelül 5 tömeg% közötti mű

dezintegránst alkalmazhatunk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények és dózisformák kialakításához felhasználható dezintegránsok — egyebek mellett — például a következők lehetnek: agar-agar, alginsav, kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, kroszpovidon, polakrilin-kálium, nátrium-keményítő-glikolát, burgonya- vagy tapiókakeményítő, egyéb keményítők, prezselatizált keményítő, egyéb keményítők, agyagok, egyéb alginok, egyéb cellulózok, gumik, valamint az előbbiek keverékei.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények és dózisformák kialakításához felhasználható lubrikánsok — egyebek mellett — például a következők lehetnek: kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, ásványolaj, könnyű ásványolaj, glicerín, szorbit, mannit, polietilénglikol, egyéb glikolok, sztearinsav, nátrium-lauril-szulfát, talkum, hidrogénezett növényi olaj (például mogyoróolaj, gyapotmagolaj, napraforgóolaj, szezámolaj, olívaolaj, kukoricaolaj és szójababolaj), cink-sztearát, etil-oleát, etil-laurát, agar, valamint az előbbiek keverékei. További lubrikánsok lehetnek — egyebek mellett — például a következők: sziloid szilikagél [AEROSIL 200 (gártó: W. R. Grace Co. of Baltimore, Maryland, Amerikai Egyesült Államok)], szintetikus kovasav koagulált aeroszol (forgalmazza: Degussa Co of Plano, Texas, Amerikai Egyesült Államok), CAB-O-SIL [pirogén szilícium-dioxid (forgalmazza: Cabot Co. of Boston, Massachusetts, Amerikai Egyesült Államok)], valamint az előbbiek keverékei. A lubrikánsokat adott esetben adjuk a gyógyszerkészítményhez, jellemzően körülbelül 1 tömeg%-nél kisebb mennyiségben.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben gyógyszerészeti stabilizátorokat is alkalmazhatunk. Elfogadható stabilizátor — egyebek mellett — például az L-cisztein-hidroklorid, a glicin-hidroklorid, az almasav, a nátrium-metaszulfid, a citromsav, a borkősav és az L-cisztein-dihidroklorid (lásd például: 5 731 000., 5 763 493., 5 541 231. és 5 358 970. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A bupropion metabolitot tartalmazó dózisformák előnyösen körülbelül 1 mg és körülbelül 750 mg közötti mennyiségben tartalmazzák a metabolitot vagy metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját. Például az egyes tabletták, pasztillák vagy kapszulák a hatóanyag körülbelül 1 mg és körülbelül 750 mg közötti mennyiségét tartalmazzák. Legelőnyösebben a tabletták, pasztillák vagy kapszulák a racém vagy optikailag tiszta bupropion metabolitok körülbelül 25 mg-ját, körülbelül 50 mg-ját vagy körülbelül 75 mg-ját tartalmazzák (a laktózmentes tablettákra mint előnyös dózisformára vonatkoztatva).

A találmány további részleteit az alábbi példákon keresztül mutatjuk be. Az ezen a területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány gyakorlati megvalósítás során mind az anyagok, mind pedig az eljárások vonatkozásában számos módosítást hajthatunk végre, anélkül, hogy túllépnénk a találmány oltalmi körét.

PÉLDÁK**1. PÉLDA****AZ (S,S)-HIDROXI-BUPROPION SZINTÉZISE**

Az 5. reakcióvázlaton bemutatott szintézis három lépésből áll.

(Z)-1-(3-Klór-fenil)-1-[(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi]-1-
-propén

33,0 mmol lítium-diizopropil-amidot (LDA) tartalmazó 100 ml tetrahidrofuránt -78°C -ra hűtöttünk, majd hozzáadtunk 5 ml hexametil-foszforsav-triamidot (HMPA). A keverékhez gyors keverés közben 45 perc alatt lassan hozzáadtuk 8,6 g 1-(3-klór-fenil)-propanon 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A keveréket további 3 percen keresztül -78°C -on kevertettük, majd hozzáadtunk 33,0 ml 1,0 M hexános (terc-butil-dimetil-szilil)-klorid-oldatot. A reakciókeveréket 5 percen át -78°C -on kevertettük, ezt követően 40 perc alatt szobahőmérsékletre melegítettük, majd hozzáadtunk 60 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, végül pedig kétszer 80 ml metilén-diklorriddal extraháltuk a keveréket. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékként kapott nyers keveréket gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 99,5:0,5 térfogatarányú hexán/trietil-amin elegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 13,4 g terméket izoláltunk (Z/E arány > 99). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 2,75 (d, 3H), 5,25 (q, 1H), 7,2-7,42 (m, 4H).

(R)-3'-Klór-2-hidroxi-propiofenon

80 g AD-mix- β , 4,2 g (44 mmol) metánszulfonamid és 440 ml 1:1 térfogatarányú *terc*-butil-alkohol/víz oldószerkelegy 0 °C-ra hűtött keverékéhez erőteljes keverés közben hozzáadtunk 12,0 g (44 mmol) (Z)-1-(3-klór-fenil)-1-[(*terc*-butil-dimetil-szilil)-oxil]-1-propént. A reakciókeveréket 28 órán keresztül 0 °C-on kevertettük, majd hozzáadtunk 40 g szilárd nátrium-szulfidot. A keveréket további 45 percen keresztül kevertettük, majd kétszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáltuk, amelynek eredményeként 7,0 g kívánt terméket nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,45 (d, 3H), 5,15 (q, 1H), 7,2-7,9 (m, 4H).

(S,S)-Hidroxi-bupropion

300 mg (R)-3'-klór-2-hidroxi-propiofenon 6 ml metilén-dikloriddal készített és -78 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk előbb 0,6 g trifluor-metánszulfonsavanhidridet, majd 0,26 g 2,6-lutidint. A reakciókeveréket -40 °C-ra melegítettük, ezt követően 40 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 0,4 g (2,5 ekvivalens) 2-amino-2-metil-1-propanolt. A reakciókeveréket 2 órán keresztül -40 °C-on kevertettük, ezt követően szobahőmérsékletre melegítettük, egy éjszakán keresztül folytattuk a keverést, majd 10 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd betöményítettük. A maradékot kromatográ-

fiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként acetonitrilt alkalmaztunk. Ennek eredményeként 180 mg kívánt terméket izoláltunk (e.e. > 99 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,78 (d, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,4 (s, 3H), 3,2 (q, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,8 (d, 2H), 7,2-7,65 (m, 4H), $[\alpha] = +66^\circ$ ($c = 1$, EtOH).

Az (*S,S*)-hidroxi-bupropion szabad bázist dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltatva a vegyület hidrokloridsóját nyertük. $[\alpha] = +30,6^\circ$ ($c = 1$, EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,0 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 3,4 (s, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 7,5 (m, 5H), 8,8 (s, 1H), 10,1 (s, 1H). e.e. 99,4% (királis kolonnán végzett HPLC-vel meghatározva; ChiralCEL GD, 4,6 × 250 mm, 10 nm, 98:2:0,1 térfogatarányú hexán/etanol/dietil-amin).

Az (*S*)-3'-klór-2-hidroxi-propiofenonból előállított (*R,R*)-hidroxi-bupropion 97 %-os e.e. értékkel rendelkezett (királis kolonnán végzett HPLC-vel meghatározva; ChiralCEL GD, 4,6 × 250 mm, 10 nm, 98:2:0,1 térfogatarányú hexán/etanol/dietil-amin).

2. PÉLDA

OPTIKAILAG TISZTA HIDROXI-BUPROPION SZINTÉZISE

3-Klór-2-bróm-propiofenon

50,0 g (297 mmol) 3'-klór-propiofenon szobahőmérsékletű oldatához hozzáadtunk 16,67 ml (327 mmol) brómot. A vörössárga oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékként kapott vörös, szilárd anyagot feloldottuk 400 ml etil-acetátban, majd az oldatot 400 ml vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-

-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük. Maradékként 98 %-os kitermeléssel 72,6 g nyers terméket izoláltunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,90 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 5,21 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 7,37-7,88 (m, 3H), 7,98 (s, 1H).

2-Hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin

61,2 g (247 mmol) 3'-klór-2-bróm-propiofenon 752 ml acetonitrillel készített oldatához hozzáadtunk 56,5 g (630 mmol) 2-amino-2-metil-1-propanolt. A reakciókeveréket 8 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lassan szobahőmérsékletre hűtöttük. Az oldatot vákuumban betöményítettük, ezt követően maradékként kapott sárga, szilárd anyagot feloldottuk 600 ml etil-acetátban, majd az oldatot kétszer 300 ml vízzel mostuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként 90 %-os kitermeléssel nyertük a terméket. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,19 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 7,2-7,65 (m, 4H).

(S,S)-2-Hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-
-di-p-toluoil-L-borkősav-só

20 g (78 mmol) 2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin 200 ml etil-acetáttal készített oldatához hozzáadtunk 30,1 g (78 mmol) di-p-toluoil-L-borkősavat. A reakciókeveréket 10-30 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, amelynek során a szuszpenzió gyorsan kitisztult, majd lassan egy csapadék képződött. A reakciókeveréket egy óra alatt lassan

szobahőmérsékletre hűtöttük, ezt követően szűrtük, majd a kiszűrt anyagot 25 ml etil-acetáttal mostuk. A csapadékot vákuumban szárítva 47 %-os kitermeléssel 24,0 g 2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-di-p-toluoil-L-borkősav-sót nyertünk (e.e. 91 %). Az szűrletet (anyalúgot) használtuk fel az (R,R)-izomer előállításához.

(R,R)-2-Hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-
-di-p-toluoil-D-borkősav-só

260 ml előbbi anyalúghoz szobahőmérsékleten hozzáadtuk 16 g (3 ekvivalens) kálium-karbonát 60 ml vízzel készített oldatát. A reakciókeveréket 5 percen keresztül kevertettük, majd a szerves fázist elkülönítettük. Az etil-acetátos réteget 30 ml vízzel és 40 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szűrtük. A szűrlethez hozzáadtunk 15 g di-p-toluoil-D-borkősavat, a reakciókeveréket 5 percen keresztül 75 °C-on melegítettük, majd 2 óra alatt szobahőmérsékletre hűtöttük. A csapadékot kiszűrtük, amelynek eredményeként 33 g nedves (szárítás után 24 g) terméket nyertünk. A termék enantiomer-tisztasága 90 % volt (királis kolonnán végzett HPLC-vel meghatározva; Chiralpak AD kolonna, 85:15:0,1 térfogatarányú hexán/etanol/dietil-amin, áramlási sebesség 1,0 ml/perc). Először a hidroxi-bupropion (R,R)-izomere eluálódik (R_T körülbelül 6,4 perc), majd az (S,S)-izomer (R_T körülbelül 7,4 perc).

A diasztereomer só dúsítása

(mindkét diasztereomer esetén azonos eljárás)

Egy 500 ml-es gömblombikba bemértünk 24,0 g (37,4 mmol; e.e. 91 %) (*S,S*)-2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-di-*p*-toluoil-L-borkősav-sót, majd hozzáadtunk 70 ml metanolt. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, ezt követően hozzáadtunk 90 ml etil-acetátot, 20 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lassan szobahőmérsékletre hűtöttük. A reakciókeveréket egy órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuum alkalmazásával szűrtük, amelynek eredményeként 10,8 g (*S,S*)-2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-di-*p*-toluoil-L-borkősav-sót nyertünk (e.e. > 99,9 %). Az (*R,R*)-2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-di-*p*-toluoil-D-borkősav-só dúsítása esetén 10,5 g olyan terméket kaptunk, amelynek enantiomer-tisztasága 99,9 %-nál nagyobb volt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,86 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,49 (m, 4H), 7,88 (m, 4H). Az (*R,R*)-2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-di-*p*-toluoil-D-borkősav-só fajlagos optikai forgatóképessége: $[\alpha]_D = +41,88^\circ$ ($c = 0,42$, MeOH).

(2*S*,3*S*)-2-Hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolinszabad bázis

Egy 500 ml-es gömblombikba bemértünk 10,6 g (16,5 mmol) 2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-di-*p*-toluoil-L-borkősav-sót (e.e. 100 %), majd hozzáadtunk 150 ml vizet,

150 ml etil-acetátot és 4,36 ml (5,0 ekvivalens) 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A keveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a fázisokat elkülönítettük. A szerves réteget 150 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. Kvantitatív kitermeléssel 4,3 g nyers terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,19 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 7,2-7,65 (m, 4H). Azonos eljárással állítottuk elő az (R,R)-izomer szabad bázist is. Az (R,R)-izomer szabad bázis fajlagos optikai forgatóképessége: $[\alpha]_D = -37,7^\circ$ ($c = 0,13$, MeOH).

(2S,3S)-2-Hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolin-
-hidroklorid

Egy 250 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértünk 4,0 g (15,68 mmol) (2S,3S)-2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-3,5,5-trimetil-morfolint és 100 ml metil-terc-butyl-étert. A keverékhez lassan hozzáadtunk 31,3 ml (31,3 mmol) 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot, majd a reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a fehér kristályokat kiszűrtük, amelynek eredményeként 96 %-os kitermeléssel 4,4 g nyers hidrokloridsót nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,04 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 3,41 (széles s, 1H), 3,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,61 (m, 4H), 8,90 (m, 1H), 10,41 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 13,5, 20,4, 23,2, 53,0, 54,5, 65,9, 95,9, 126,1, 127,1,

129,5, 130,7, 133,5, 143,6. Az (*S,S*)-izomer hidrokloridsó fajlagos optikai forgatóképessége: $[\alpha]_D = +31,2^\circ$ ($c = 0,64$, 85 %-os EtOH).

3. PÉLDA

OPTIKAILAG TISZTA DIHIDROBUPROPION SZINTÉZISE

(Racém *eritro*)-dihidrobupropion

Egy egyliteres háromnyakú gömblombikba bemértünk 3,0 g (10,8 mmol) racém bupropiont, majd hozzáadtunk 30 ml vízmentes toluolt. A szuszpenziót -78°C -ra hűtöttük, majd lassan hozzáadtunk 7,2 ml (23,7 mmol) 3,3 M Red-Al oldatot [Red Al: toluolos nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid-oldat]. A reakciókeveréket 2 órán keresztül -78°C -on kevertettük, ezt követően egy éjszaka alatt lassan 23°C -ra melegítettük, majd 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adtunk hozzá. A keveréket 30 percen keresztül kevertettük, a szerves fázist elkülönítettük, majd 100 ml vízzel mostuk. A szerves réteget vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. Maradékként 86 %-os kitermeléssel 2,6 g nyers terméket kaptunk (*eritro/treo* arány = 15:1).

(Racém *eritro*)-dihidrobupropion-hidroklorid

2,5 g (10,3 mmol) nyers dihidrobupropiont feloldottunk 25 ml metil-terc-butyl-éterben. Az oldatot 0°C -on kevertettük, miközben lassan hozzáadtunk 7,76 ml (15,5 mmol) 2 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül 0°C -on kevertettük, ezt követően a szilárd anyagot kiszűrtük, kétszer 5,0 ml metil-terc-butyl-éterrel mostuk, majd

vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként 97 %-os kitermeléssel 2,80 g fehér, szilárd anyagot nyertünk. 1,0 g nyers hidrokloridsót feloldottunk 25 ml refluxáló izopropil-alkoholban, majd az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük. A keveréket egy órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,70 g mennyiségben (70 %-os kitermeléssel, > 95 dr) nyertük a (±)-eritro-dihidrobupropion-hidrokloridot. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,63 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 12,8, 26,1, 55,4, 58,8, 71,4, 125,5, 126,5, 127,9, 130,7, 133,7, 143,8. MS m/z 241,67.

Elementáranalízis $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NOCl}$ összegképletre:

számított (%): C 56,12; H 7,61; N 5,03;

talált (%): C 55,84; H 7,67; N 4,91.

(Z)-1-(3-Klór-fenil)-1-[(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi]-1-
-propén

33,0 mmol lítium-diizopropil-amidot (LDA) tartalmazó 100 ml tetrahidrofuránt -78 °C-ra hűtöttünk, majd hozzáadtunk 45 ml körülbelül 20-25 térfogat%-os hexametil-foszforsav-triamid-oldatot (HMPA). Az így nyert oldathoz gyors keverés közben 45 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 8,6 g (51 mmol) keton [1-(3-klór-fenil)-propanon] 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A keveréket 3 percen át -78 °C-on kevertettük, majd hozzáadtunk 33,0 ml 1,0 M hexános (terc-butil-dimetil-szilil)-klorid-oldatot. A reakciókeveréket 5 percen keresztül -78 °C-on kevertettük, ezt követően 40 perc alatt szobahőmérsékletre me-

legítettük, majd hozzáadtunk 60 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. A vizes keveréket kétszer 80 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk. A terméket gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 99,5:0,5 térfogatarányú hexán/trietil-amin elegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként (*Z:E* > 99:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 2,75 (d, 3H), 5,25 (q, 1H), 7,2-7,42 (m, 4H).

3'-Klór-2-(*R*)-hidroxi-propiofenon

80 g AD-mix- β , 4,2 g (44 mmol) metánszulfonamid és 440 ml 1:1 térfogatarányú *terc*-butil-alkohol/víz oldószerkelet 0 °C-ra hűtött keverékéhez erőteljes keverés közben hozzáadtunk 12,0 g (44 mmol) (*E*)-1-(3-klór-fenil)-1-[(*terc*-butil-dimetil-szilil)-oxi]-1-propént. A reakciókeveréket 20 órán keresztül 0 °C-on kevertettük, majd hozzáadtunk 40 g szilárd nátrium-szulfitot. A keveréket további 45 percen keresztül kevertettük, majd metilén-dikloridot adtunk hozzá. A fázisok szétválása után a vizes réteget egyszer metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáltuk, amelynek során eluensként 85:15 $\rightarrow$ 80:20 térfogatarányú hexán/izopropil-alkohol oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 7,0 g kívánt terméket nyertünk (e.e. 98 %). Az enantiomer-tisztaságot Chiral OD kolonnán határoztuk meg, ahol

eluensként 99:1 térfogatarányú hexán/izopropil-alkohol oldószerelegyet alkalmaztunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,45 (d, 3H), 5,15 (q, 1H), 7,2-7,9 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 22,3, 69,7, 126,9, 128,9, 130,4, 134,1, 135,2, 135,5, 201,5.

A termék másik enantiomerét úgy állítottuk elő, hogy az AD-mix- β -t AD-mix- α -val helyettesítettük. A terméket 97 %-nál nagyobb enantiomer-tisztasággal izoláltuk.

Eritro-(R,S)-dihidrobupropion

4,0 g (21,6 mmol) (R)-3'-klór-2-hidroxi-propiofenon 80 ml metilén-dikloriddal készített és -78°C -ra hűtött oldatához hozzáadtunk előbb 3,96 ml (23,5 mmol) trifluor-metánszulfonsav-anhidridet, majd 3,73 ml (51,84 mmol) 2,6-lutidint. A reakciókeveréket -40°C -ra melegítettük, ezt követően 40 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 5,66 ml (53,8 mmol) terc-butil-amint. A reakciókeveréket 0°C -ra melegítettük, 2 órán keresztül kevertettük, majd 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A szerves oldatot vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd egy 350 ml-es gömblombikba töltöttük. Az oldatot -78°C -ra hűtöttük, majd ezen a hőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 14,4 ml (47,52 mmol) 3,3 M toluolos Red-Al oldatot. A reakciókeveréket egy éjszaka alatt lassan szobahőmérsékletre melegítettük, majd 50 ml 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A fázisokat elkülönítettük, majd a szerves réteget 100 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A nyers amino-alkoholt gyorskromatog-

ráfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 5:95 → 15:85 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,93 g kívánt terméket izoláltunk (d.r. 96 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,22 (s, 9H), 3,15 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,25 (m, 4H).

(R,S)-Dihidrobupropion-hidroklorid

1,85 g (7,66 mmol) nyers (R,S)-dihidrobupropiont feloldottunk 18,5 ml metil-terc-butyl-éterben, majd az oldatot 0 °C-on kevertettük, miközben lassan hozzáadtunk 5,74 ml (11,5 mmol) 2 M vízmentes dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül 0 °C-on kevertettük, ezt követően a szilárd anyagot kiszűrtük, kétszer 5,0 ml metil-terc-butyl-éterrel mostuk, majd vákuumban szárítottuk. Ennek eredményeként 90 %-os kitermeléssel 1,93 g fehér, szilárd anyagot nyertünk. A nyers hidrokloridsót feloldottuk 47 ml refluxáló izopropil-alkoholban, majd az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük. A keveréket egy órán át kevertettük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,90 g mennyiségben (42 %-os kitermeléssel) nyertük az (R,S)-dihidrobupropion-hidrokloridot (e.e. 100 %, d.r. > 85 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,63 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,34 (in, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 12,8, 26,1, 55,4, 58,8, 71,4, 125,5, 126,5, 127,9, 130,7, 133,7, 143,8. MS m/z 241,67.

Elementáranalízis $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ összegképletre:

számított (%): C 56,12; H 7,61; N 5,03;

talált (%): C 55,84; H 7,67; N 4,91.

(S,R)-Dihidrobupropion

2,8 g (15,2 mmol) (S)-3'-klór-2-hidroxi-propiofenon 56 ml metilén-dikloriddal készített és -78 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk előbb 2,77 ml (16,4 mmol) trifluor-metánszulfonsav-anhidridet, majd 2,61 ml (22,4 mmol) 2,6-lutidint. A reakciókeveréket -40 °C-ra melegítettük, ezt követően 40 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 3,96 ml (37,6 mmol) terc-butil-amint. A reakciókeveréket 0 °C-ra melegítettük, 2 órán keresztül kevertettük, majd 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A szerves oldatot vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd egy 350 ml-es gömblombikba töltöttük. Az oldatot -78 °C-ra hűtöttük, majd ezen a hőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 10,8 ml (33,26 mmol) 3,3 M toluolos Red-Al oldatot. A reakciókeveréket egy éjszaka alatt lassan szobahőmérsékletre melegítettük, majd 35 ml 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A fázisokat elkülönítettük, majd a szerves réteget 100 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A nyers amino-alkoholt gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 5:95 → 15:85 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 2,07 g (S,R)-dihidrobupropiont izoláltunk (d.r. 92,3 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22 (s, 9H), 3,15 (m, 1H), 4,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H).

(S,R)-Dihidrobupropion-hidroklorid

1,94 g (8,03 mmol) nyers (S,R)-dihidrobupropiont feloldotunk 20 ml metil-terc-butyl-éterben, majd az oldatot 0 °C-on kevertettük, miközben lassan hozzáadtunk 6,02 ml (12,05 mmol) 2 M vízmentes dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül 0 °C-on kevertettük, ezt követően a szilárd anyagot kiszűrtük, kétszer 5,0 ml metil-terc-butyl-éterrel mostuk, majd vákuumban szárítottuk. Ennek eredményeként 88 %-os kitermeléssel 1,85 g szilárd anyagot nyertünk. A nyers hidrokloridsót feloldottuk 35 ml refluxáló izopropil-alkoholban, majd az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük. A keveréket egy órán át kevertettük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük. Fehér, szilárd anyag formájában és 1,25 g mennyiségben (59 %-os kitermeléssel) nyertük az (S,R)-dihidrobupropion-hidrokloridot (e.e. 98,3 %, d.r. > 95 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,63 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 6,25 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 4H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,8, 26,1, 55,4, 58,8, 71,4, 125,5, 126,5, 127,9, 130,7, 133,7, 143,8. MS m/z 241,67.

Elementáranalízis C₁₃H₂₀NOCl összegképletre:

számított (%): C 56,12; H 7,61; N 5,03;

talált (%): C 55,69; H 7,58; N 4,73.

(Racém treo)-dihidrobupropion

Egy egyliteres háromnyakú lombikba bemértünk 25,0 g (90,5 mmol) racém bupropion-hidrokloridot, majd hozzáadtunk 333 ml vízmentes tetrahidrofuránt. A szuszpenziót 0 °C-ra hűtöttük, majd lassan hozzáadtunk 225 ml (225 mmol) 1 M borán-tetrahydro-

furán oldatot. A reakciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 187 ml metanolt. A keverékvől vákuumban eltávolítottuk az illékony komponenseket. A szilárd maradékhoz hozzáadtunk 187 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd a reakciókeveréket 3 órán keresztül 100 °C-on melegítettük. Ezt követően az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük, majd hozzáadtunk 291 ml 2 M sósavoldatot. A reakciókeveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 40 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldat hozzáadásával meglúgosítottuk (pH > 11). A reakciókeveréket 150 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként 25,2 g nyers terméket kaptunk (d.r. 85:15).

(Racém treo)-dihidrobupropion-hidroklorid

Egy 500 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértünk 25,0 g (103,5 mmol) nyers racém treo-dihidrobupropiont és 200 ml metil-terc-butyl-étert. A keverékhez lassan hozzáadtunk 62,1 ml (124,2 mmol) 2 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a fehér kristályokat kiszűrtük, amelynek eredményeként 87 %-os kitermeléssel 25,2 g nyers hidrokloridsót nyertünk. A nyers hidrokloridsót (25,2 g) feloldottuk 250 ml refluxáló izopropil-alkoholban, majd az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük és egy órán át kevertettük. A szilárd anyagot kiszűrve fehér, szilárd anyag formájában és 17,4 g mennyiségben (69 %-os kitermeléssel) a racém treo-dihidrobupropion-hidrokloridot izoláltuk (d.r. 90 %). A nyers hidrokloridsót (17,4 g) feloldottuk

174 ml refluxáló izopropil-alkoholban, majd az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük és egy órán át kevertettük. A szilárd anyagot kiszűrve fehér, szilárd anyag formájában és 13,8 g mennyiségben (79 %-os kitermeléssel) a racém *treo*-dihidrobupropion-hidrokloridot izoláltuk (d.r. > 95 %).

(Racém *treo*)-dihidrobupropion

Egy 500 ml-es gömblombikba bemértünk 12,3 g (44,24 mmol) (racém *treo*)-dihidrobupropion-hidrokloridot, majd hozzáadtunk 70 ml vizet, 100 ml etil-acetátot és 30,56 g 40 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a fázisokat elkülönítettük. A szerves réteget 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként kvantitatív kitermeléssel 11,1 g nyers terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,17 (s, 9H), 2,65 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,41 (m, 1H). (d.r. > 95 %).

(*R,R*)-Dihidrobupropion-L-tartarát

10,6 g (43,9 mmol) racém *treo*-dihidrobupropion (d.r. > 95 %), 9,55 g (64 mmol) L-borkősav és 44,63 ml víz keverékét refluxhőmérsékletre melegítettük. A képződött sűrű szuszpenzió lassan átalakult egy tiszta oldattá. Az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük és egy éjszakán keresztül kevertettük. A szilárd anyagot kiszűrtük és szárítottuk, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 7,8 g mennyiségben (45 %-os kitermeléssel) az (*R,R*)-dihidrobupropion-L-tartarátot

nyertük. A nyers terméket 23 ml vízből átkristályosítva 28 %-os kitermeléssel 4,8 g fehér, szilárd anyagot kaptunk (e.e. 99,1 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,30 (s, 9H), 3,36 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,53 (s, 1H).

(R,R)-Dihidrobupropion

Egy 100 ml-es gömblombikba bemértünk 3,8 g (9,44 mmol) (R,R)-dihidrobupropion-L-tartarátot, majd hozzáadtunk 25 ml vizet, 25 ml metil-terc-butyl-étert és 3,87 g 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a fázisokat elkülönítettük. A szerves réteget 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. Maradékként 91 %-os kitermeléssel 2,1 g nyers terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,17 (s, 9H), 2,65 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,41 (m, 1H).

(R,R)-Dihidrobupropion-hidroklorid

Egy 100 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértünk 2,1 g (8,69 mmol) (R,R)-dihidrobupropiont és 16,8 ml metil-terc-butyl-étert. A keverékhez lassan hozzáadtunk 5,2 ml (10,43 mmol) 2 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a fehér kristályokat kiszűrtük, amelynek eredményeként 95 %-os kitermeléssel 2,3 g nyers hidrokloridsót kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,49 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,41 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$

(DMSO- d_6) δ (ppm): 17,5, 26,5, 56,3, 58,9, 74,4, 127,1, 127,9, 128,7, 130,8, 133,7, 143,9. MS m/z 241,67.

Elementáranalízis $C_{13}H_{20}NOCl$ összegképletre:

számított (%): C 56,12; H 7,61; N 5,03;

talált (%): C 56,06; H 7,72; N 4,73.

(S,S)-Dihidrobupropion-D-tartarát

10,6 g (23,6 mmol) *treo*-dihidrobupropion [d.r. > 95 %; az (*R,R*)-dihidrobupropion L-borkősavval végzett rezolválásából ki-nyert termék], 5,19 g (34,7 mmol) D-borkősav és 23,9 ml víz ke-verékét refluxhőmérsékletre melegítettük. A képződött sűrű szuszpenzió lassan átalakult egy tiszta oldattá. Az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük és egy éjszakán keresztül kevertettük. A szilárd anyagot kiszűrtük és szárítottuk, amely-nek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 4,7 g mennyiségben (50 %-os kitermeléssel) az (*S,S*)-dihidrobupropion-D-tartarátot nyertük. A nyers terméket 13,8 ml vízből átkris-tályosítva 36 %-os kitermeléssel 3,4 g fehér, szilárd anyagot kaptunk (e.e. 100 %). ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H), 3,36 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,53 (s, 1H).

(S,S)-Dihidrobupropion

Egy 100 ml-es gömblombikba bemértünk 2,4 g (6,12 mmol) (*S,S*)-dihidrobupropion-D-tartarátot, majd hozzáadtunk 16 ml vi-zet, 16 ml metil-*terc*-butil-étert és 2,45 g 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a fázisokat elkülönítet-tük. A szerves réteget 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-

-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. Maradékként 88 %-os kitermeléssel 1,3 g nyers terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,17 (s, 9H), 2,65 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,41 (m, 1H).

(S,S)-Dihidrobupropion-hidroklorid

Egy 100 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértünk 1,3 g (5,38 mmol) (S,S)-dihidrobupropiont és 10,4 ml metil-terc-butil-étert. A keverékhez lassan hozzáadtunk 3,2 ml (6,45 mmol) 2 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a fehér kristályokat kiszűrtük, amelynek eredményeként 89 %-os kitermeléssel 1,32 g nyers hidrokloridsót kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,49 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,41 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 17,5, 26,5, 56,3, 58,9, 74,4, 127,1, 127,9, 128,7, 130,8, 133,7, 143,9. MS m/z 241,67.

Elementáranalízis $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ összegképletre:

számított (%): C 56,32; H 7,61; N 5,03;

talált (%): C 55,82; H 7,72; N 4,82.

4. PÉLDA

NEURONALIS MONOAMIN REUPTAKE GÁTLÁS

A racém bupropionnak [BP($\pm$)], valamint az (S,S)-hidroxibupropion [HBP(S,S)], az (R,S)-hidroxibupropion [HBP(R,S)] és az (S,R)-hidroxibupropion [HBP(S,R)] bupropion metabolitoknak a neuronális monoaminok reuptake-jét gátló képességét a követ-

kező helyeken ismerttetett általános eljárások alkalmazásával határoztuk meg: Moisset, B. et al., BRAIN RES., 92, 157-164 (1975), Janowsky, A. et al., J. NEUROCHEM., 46, 1272-1276 (1986), valamint Perovic, S. and Muller, W. E. G., BRAIN RES., 92, 157-164 (1995).

A norepinefrin (NE) reuptake gátlását patkány hypothalamus mint szövetforrás és protryptiline mint összehasonlító vegyület alkalmazásával határoztuk meg. A dopamin (DA) reuptake gátlását patkány corpora striata mint szövetforrás és GBR 12909 mint összehasonlító vegyület alkalmazásával határoztuk meg. A szerotonin (5-HT) reuptake gátlását patkányagy mint szövetforrás és imipramine mint összehasonlító vegyület alkalmazásával határoztuk meg. Az egyes vizsgálatok egyedi körülményeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Vizsgálat	Szubsztrát	Inkubáció	Detektálási módszer
NE	[³ H]NE (0,2 µCi/ml)	20 perc/37 °C	folyadékszintilláció
DA	[³ H]DA (0,2 µCi/ml)	15 perc/37 °C	folyadékszintilláció
5-HT	[³ H]5-HT (0,2 µCi/ml)	15 perc/37 °C	folyadékszintilláció

A megfigyelt végtermékek a [³H]NE-nek, a [³H]DA-nak és a [³H]5-HT-nek a synaptosomákba történő beépülésével alakultak ki. A radioaktivitást folyadékszintillációs koktél (Microscint

0, Packard) alkalmazásával, folyadékszintillációs számlálóval (Topcount, Packard) határoztuk meg.

A racém bupropiont és a bupropion metabolitokat először minden egyes vizsgálatban két vagy három párhuzamos kísérletben 10 μ M koncentrációnál teszteltük. Azokat a vegyületeket, amelyek ebben a koncentrációban 50 %-nál nagyobb mértékben gátolták a reuptake-et, a teljes gátlási görbék megrajzolásához két párhuzamos kísérletben nyolc különböző koncentrációban tovább teszteltük. A kísérlet értékeléséhez szükséges gátlási görbék felvételéhez valamennyi vizsgálatban két párhuzamos kísérletben nyolc különböző koncentrációban a megfelelő összehasonlító vegyületet is teszteltük.

Az összehasonlító vegyületek és a tesztvegyületek (azaz a bupropion és a bupropion metabolitok) IC_{50} értékeinek és Hill-koefficienseinek (nH) meghatározását a megfelelő gátlási görbék nemlineáris regressziós analízisével határoztuk meg. Az említett paramétereket a Hill-egyenlet görbeillesztésével nyertük.

A tesztelt vegyületek egyike sem gátolta szignifikáns mértékben az 5-HT reuptake-et. A vegyületek esetén a norepinefrin és dopamin reuptake-re vonatkozóan a 2. táblázatban felsorolt IC_{50} és nH értékeket határoztuk meg.

2. táblázat

Vegyület	NE reuptake		DA reuptake	
	IC ₅₀ (nM)	(nH)	IC ₅₀ (nM)	(nH)
[HBP (S, S)]	229	(0,8)	1400	(1,0)
[HBP (RS, SR)]	756	(1,1)		
[BP (±)]	746	(> 3)	294	(0,9)
[HBP (R, R)]	-		-	
	IC ₅₀ (nM)	(nH)	IC ₅₀ (nM)	(nH)
protriptyline	3,6/3,8	(2,6)/(1,4)		
GBR 12909			5,6	(1,7)

Az optikailag tiszta bupropion metabolitok mért biológiai aktivitása nemvárt módon eltér magának a bupropionnak az aktivitásától. Például a racemát bupropion {azaz a (±)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-etil)-amino]-1-propanon} hozzávetőleg 746 nM IC₅₀ értékkel gátolja a norepinefrin reuptake-et, míg az optikailag tiszta (S,S)-hidroxi-bupropion metabolit [azaz az (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin] lényegesen kisebb, 229 nM-os IC₅₀ értékkel gátolja a norepinefrint. Ugyanakkor miközben a racém bupropion a dopamin reuptake-et körülbelül 294 nM-os IC₅₀ értékkel gátolja, a körülbelül 1400 nM IC₅₀ értékű optikailag tiszta (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin nem gátolja szignifikáns mértékben a dopamin reuptake-et. Sem a racém bupropion, sem pedig

az utóbbi optikailag tiszta bupropion metabolit nem gátolja de-
tektálható mértékben a szerotonin reuptake-et.

Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a találmány szerinti
bupropion metabolitok mindegyikének a biológiai aktivitása drá-
mai mértékben és nemvárt módon eltér a bupropion aktivitásától.
Az eredmények azt is jelzik, hogy a bupropion metabolitok
lényegesenj abban alkalmazhatók bizonyos rendellenességek keze-
lésére. Például az optikailag tiszta (S,S)-hidroxi-bupropion
meglepően szelektív a neuronális monoamin reuptake gátlása
szempontjából, és így felhasználható a norepinefrin reuptake
gátlására.

5. PÉLDA

IN VIVO AKTIVITÁS: ÖSSZERÁNDULÁSI (SEIZURE) MODELL

A bupropion metabolitoknak a teljes állati testben kifej-
tett farmakológiai hatásait számos módon meghatározhatjuk. Pél-
dául informatív lehet, hogy a bupropion metabolitok milyen mér-
tékben képesek gátolni a mesterségesen indukált összeránduláso-
kat (seizures).

Green és Murray eljárásainak [Green and Murray, J. PHARM.
PHARMACOL., 41, 879-880 (1989)] az alkalmazásával egy 4-6 pat-
kányból álló csoport tagjait enyhén lekötözzük, majd egy, az
egyes patkányok farokvénájába szúrt tűn keresztül 2,6 ml/perc
sebességgel adott infúzióval 10 mg/ml pentetrazol-oldatot adunk
be az állatoknak [a pentetrazol egy görcsöket előidéző ható-
anyag (konvulzáns)]. Feljegyezzük a konvulzáns hatóanyag infú-
ziójának azt az időtartamát, ami az első EEG abnormalitások

előfordulásával egyidejűleg fellépő első izomgörcsös összerándulások megjelenéséhez szükséges, majd kiszámítjuk az összerándulás kiváltásához szükséges dózisokat. Az összerándulási küszöbértéket mg/kg egységben fejezzük ki, és a küszöbértéket az alábbi összefüggéssel számíthatjuk ki:

$$(I \times C \times T) / (60 \times W)$$

ahol I az infúzió sebességét jelenti ml/perc egységben; C a hatóanyag-koncentrációt jelenti 10 mg/ml-re vonatkoztatva; T az összerándulásnak az infúzió megkezdéséhez viszonyított időpontja másodperc egységben kifejezve; és W a patkány tömegét jelenti kilogramm egységben.

A bupropion metabolitokat intraperitonealis vagy intravénás injekcióval a küszöbérték-meghatározás előtt 15 perccel adjuk be.

6. PÉLDA

IN VIVO AKTIVITÁS: FENIL-KINON VONAGLÁSI (WRITHING) VIZSGÁLAT

A bupropion metabolitok farmakológiai hatásait az úgynevezett anti-fenil-kinon vonaglási tesztből is meghatározhatjuk. Az anti-fenil-kinon vonaglási teszt egy laboratóriumi állatokban a fájdalomcsillapító hatás detektálására és összehasonlítására alkalmazott standard eljárás. Ennek a tesztnek az az előnye, hogy az így nyert eredmények jól korrelálnak a humán hatékonysággal. Egy lokálisan irritáló oldat injekciójára adott válaszreakció az állatokban olyan vonaglásokot vált ki, amely vo-

naglások analgetikumokkal gátolhatók.

A bupropion metabolitok legalább két dózismennyiségével kezelt egereket intraperitonealisan beadott fenil-*p*-benzokinonnal (PPQ) provokáljuk, majd megfigyeljük a karakterisztikus feszülésses-vonaglásos tüneteket. A vonaglások hiánya pozitív válaszreakciót jelent. Az analgetikus védelem mértékét az ugyanazon a napon tesztelt kontroll állatokhoz viszonyított vonaglás-szuppresszió alapján számíthatjuk ki. Az idő/válaszreakció adatokat is rögzítjük. A rohamok eltéréseinek a detektálásához a beadás után megfelelően rövid időn belül kezdjük meg a megfigyeléseket.

Például a következő protokollt alkalmazhatjuk, amelyben dóziscsoportonként tíz egeret használunk.

A fenil-kinon előállítás

A PPG-ből etanolban 0,02 %-os vizes oldatot készítünk. 20 mg PPQ elporítunk, ezt követően a PPQ-t szövethomogenizátorban feloldjuk 5 ml etanolban, majd az oldatot 100 ml 45 °C-ra előmelegített vízzel 100 ml-re egészítjük ki. Az így nyert oldatnak tiszta borostyánsárga oldatnak kell lennie. Mivel a PPQ hajlamos arra, hogy kicsapódjon az oldatból, a PPQ oldatokat naponta kétszer, illetve ha szükséges négyóránként frissen készítjük el.

Dózismennyiségek

0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 10,0, 30,0 és 100,0 mg/kg

Pozitív kontroll

Aszpirin - 200 mg/kg.

Vonaglás

A PPQ oldatot egy 1 ml-es fecskendőn lévő 25-ös, 15,9 mm (5/8") hosszú tűvel intraperitonealis úton adjuk be. A csoportban lévő minden egyes állat 0,25 ml oldatot kap. A dózismennyiségként tíz egérből álló csoportot a vonaglásra nézve 10 percen keresztül gondosan megfigyeljük. A vonaglási válaszreakciók kiváltására alkalmazott PPQ oldat(ok) stabilitását minden egyes készítmény esetén tíz olyan egérben ellenőrizzük, amelyek a PDQ beadás előtt vivőanyagot kapnak.

A vonaglás karakterisztikus jelei közé a következők tartoznak: az alhas és a mellkas kicsavarodása, a hátsó lábaknak szorosan a testhez húzása, valamint a hátsó sarkak felemelése földről.

Megfigyelési idő

Az összehasonlító és a pozitív kontroll aktivitást a beadás után 60 perccel figyeljük meg. Miután egy csoport esetén a megadott felszívódási idő letelt, az egereket PPQ-val provokáljuk. Minden egyes egér egy dózisban 0,25 ml PPQ-t kap. A PPQ beadása után az egereket egyenként 10 × 10 × 12,5 cm-es (4" × 4" × 5") Plexiglas[®] dobozokba helyezzük, majd tíz percen keresztül folyamatosan megfigyeljük a vonaglás tüneteit.

Értékelés

Minden egyes egér esetén feljegyezzük az összes vonaglás számát. Összehasonlítjuk a kontroll, a pozitív kontroll(ok) és az összehasonlító csoport vonaglásainak átlagos számát, majd kiszámítjuk a százalékos gátlást.

7. PÉLDA

IN VIVO AKTIVITÁS: FORMALIN TESZT

A bupropion metabolitok farmakológiai hatásait más modellekből is meghatározhatjuk, például amilyeneket a következő helyen tárgyalnak: Bannon, A. W. et al., SCIENCE, 279, 77-81 (1998). Ezen eljárások egyike az úgynevezett formalin teszt.

A formalin teszt egy olyan állatmodell, amely a tartós gyulladásos fájdalom vizsgálatára szolgál. A formalin teszt alapját az feltételezés jelenti, hogy a kétfázisú fájdalomérző válaszreakció második fázisát részben a gerincvelői szintű idegműködés szenzitizálása mediálja, és a teszt visszatükrözi a szövetsérüléssel kapcsolatos hyperalgesia klinikai tüneteit.

Egy ismert módszer [Dubusson, D. and Dennis, S. G., SCIENCE, 4, 161 (1977)] alkalmazásával patkányokat 20 percen keresztül hagyunk akklimatizálódni az egyedi ketreceikben, majd az egyik hátsó láb dorsalis oldalába 50 ml 5 %-os formalinoldatot injekciózunk. A patkányokat ezt követően visszahelyezzük a tükörlapok fölé felfüggesztett átlátszó megfigyelési ketrecekbe. Csak a formalin teszt második fázisát értékeljük; a második fázis a formalininjekció utáni 30. perctől az 50. percid terjedő 20 perces időtartamot jelenti. A vizsgáló egyperces intervallumonként 15 másodpercen keresztül megfigyel minden egyes állatot, és rögzíti a négy állat injekciózott lábában előforduló fájdalom érzetét jelző viselkedést. A fájdalom érzetét jelző viselkedések körébe tartozik például az injekciózott láb összerándulása, nyalogatása vagy harapdálása. A dózis/válasz vizsgálatokban a tesztvegyületet (vagy a fiziológiás nátrium-klorid-

-oldatot) 5 perccel a formalin injekciója előtt adjuk be. Az antagonistá vizsgálatokban az antagonistákat vagy a fizioiogiás nátrium-klorid-oldatot 10 perccel a kezelés előtt adjuk be.

8. PÉLDA

IN VIVO AKTIVITÁS: NEUROPATIKUS FÁJDALOM MODELL

Egy további farmakológiai modellt jelent a Bannon által ismerttetett neuropatikus fájdalom teszt [Bannon, A. W. et al., SCIENCE, 279, 77-81 (1998)]. A neuropatikus fájdalom modellben egy idegsérülés olyan nauroplasticus változásokat eredményez, amelyek allodyniához vezetnek. Az allodynia egy olyan állapot, amelyre az jellemző, hogy fájdalomérzet váltanak ki olyan, az A β szálak által vezetett stimulusok is, amely stimulusok normálisan nem károsak. A neuropatikus fájdalom Chung-modelljében az LS és az L6 spinalis idegek lekötésével az ipsilateralis (azonos oldali) hátsó végtagban allodyniát hozunk létre [S. H. Kim and J. M. Chung, SCIENCE, 50, 355 (1992)]. A Chung-modellben a dózis/válasz vizsgálatokhoz valamennyi állat megkapja az összes kezelést.

A Chung-modell alkalmazása során a hatóanyagokkal végzett vizsgálatok megkezdése előtt valamennyi állat esetén meghatározzuk az allodynia alapértékeket. Csak azokat a patkányokat használjuk fel a további vizsgálatokban, amelyek küszöbérték pontszáma allodynicus jelleget mutat. Az egyes vegyületek esetén szeparáltan elvégzett hatóanyag-vizsgálatokat körülbelül két héttel az ideglekötési műtét után kezdjük meg. A dózis/válasz kísérletekhez az állatokat két héten keresztül tesz-

teljük. A vizsgálati napokat két-háromnapos intervallumokkal választjuk el egymástól, amely intervallumok ideje alatt nem végzünk vizsgálatot és nem adunk kezelést. A tesznapokon az állatokat egyedi kamrákba helyezzük, majd 15-20 percen keresztül hagyjuk az állatokat akklimatizálódni. Az akklimatizálódás után meghatározzuk az alapérték pontszámokat. Ezt követően az állatok kezelést kapnak, majd a kezelés után 15, 30, 50 és 120 perccel meghatározzuk a pontszámokat. Az eljárást a tesznapokon addig ismételjük, amíg minden egyes állat megkapta egy adott hatóanyag esetén az összes kezelést. Az ilyen típusú kezelési program az állatok közötti eltérések kiegyensúlyozását biztossítja. A statisztikai analízishez a csúcshatások időpontjait hasonlítjuk össze.

9. PÉLDA

ORÁLIS KÉSZÍTMÉNY

Egy bupropion metabolit laktózmentes tablettá dózisformájának az összevőit a 3. táblázatban soroljuk fel.

3. táblázat

Komponens	Tablettánkénti mennyiség (mg)
bupropion metabolit [pl. (S,S)-hidroxi-bupropion]	75
mikrokristályos cellulóz	125
talkum	5,0
víz (1000 tablettánként)	30,0 ml*
magnézium-sztearát	0,5

* a víz a felodlogázs során elpárolog

A hatóanyagot (bupropion metabolitot) és a cellulózt addig keverjük egymással, amíg egy egyenletes keverék jön létre. A kukoricakeményítő kisebbik részét alkalmas mennyiségű vízzel összekeverve egy kukoricakeményítő-pasztát alakítunk ki. A pasztát addig keverjük össze az egyenletes keverékkel, amíg egy egyenletes nedves masszát kapunk. Az így nyert nedves masszához hozzáadjuk a kukoricakeményítő maradékát, majd a keveréket addig keverjük, amíg egyenletes granulák alakulnak ki. A granulákat ezt követően 6,35 mm-es (1/4 inch) rozsdamentes szita alkalmazásával egy alkalmas őrlőberendezésben szitáljuk. A megőrölt granulákat ezt követően egy alkalmas szárítóberendezésben a kívánt nedvességtartalom eléréséig szárítjuk. A megszáritott granulákat ezt követően 6,35 mm-es (1/4 inch) rozsdamentes szita alkalmazásával egy alkalmas őrlőberendezésben szitáljuk. Az így nyert őrleményhez hozzákeverjük a magnézium-

-sztearátot, majd a keveréket kívánt alakú, vastagságú, keménységű és kívánt szétesési (dezintegrációs) jellemzőkkel rendelkező tablettákká préseljük. Kívánt esetben a tablettákat standard vizes vagy nemvizes módszerek segítségével bevonattal is elláthatjuk.

Egy másik, a találmány szerinti hatóanyagok esetén alkalmazható tablettakészítmény komponenseit ismertetjük a 4. táblázatban.

4. táblázat

Komponens	Tablettánkénti mennyiség (mg)		
	A. készítmény	B. készítmény	C. készítmény
bupropion metabolit [pl. (S,S)-hidroxi-bupropion]	20	40	100
mikrokristályos cellulóz	134,5	114,5	309,0
keményítő (BP gyógyszerkönyvi)	30	30	60
prezselatinizált kukorica- keményítő (BP gyógyszerkönyvi)	15	15	30
magnézium-sztearát	0,5	0,5	1,0
préselési tömeg	200	200	500

A hatóanyagot szitáljuk, majd összekeverjük a cellulózzal, a keményítővel és a prezselatinizált kukoricakeményítővel. Megfelelő mennyiségű desztillált vizet adunk a keverékhez, majd a

port granuláljuk. Szárítás után a franulákat szitáljuk, majd összekeverjük a magnézium-sztearáttal. Ezt követően a granulákat megfelelő sajtoló alkalmazásával tablettákká préseljük.

A hatóanyag és a gyógyászatilag elfogadható hordozó tömegarányának, a préselési tömegnek a megváltoztatásával vagy eltérő sajtolók alkalmazásával különböző szilárdságú tablettákat állíthatunk elő.

10. PÉLDA

ORÁLIS KÉSZÍTMÉNY

Egy bupropion metabolit kapszula dózisformájának a komponenseit az 5. táblázatban ismertetjük.

5. táblázat

Komponens	Kapszulánkénti mennyiség (mg)		
	A. készítmény	B. készítmény	C. készítmény
bupropion metabolit [pl. (S,S)-hidroxi-bupropion]	25	50	75
mikrokristályos cellulóz	149,5	124,5	374
kukoricakeményítő	25	25	50
víz (1000 tablettánként)	0,5	,5	1,0
magnézium-sztearát	200	200	200

A hatóanyagot, a cellulózt és a kukoricakeményítőt addig

keverjük, amíg egy egyenletes keveréket nyerünk; ezt követően az így nyert porhoz hozzákeverjük a magnézium-sztearátot. Az így kapott keveréket alkalmas berendezés alkalmazásával kétrészes kemény zselatin kapszulákba töltjük. A hatóanyag és a gyógyászati lag elfogadható hordozó arányának, a töltőtömegnek a megváltoztatásával, vagy kívánt esetben a kapszula méretének a módosításával eltérő dózisú kapszulákat állíthatunk elő.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy bupropion metabolit vagy gyógyászatilag elfogadható sója, szolvátja, hidrátja vagy klatrátja terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségének az alkalmazása olyan gyógyászati eljárásban történő felhasználásra szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amely gyógyászati eljárás során egy ilyen terápiát igénylő betegnek egy bupropion metabolitnak vagy a metabolit gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az említett mennyiségét adják be, ahol

- (a) az eljárás egy olyan rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére szolgál, amely rendellenesség a neuronális monoamin reuptake gátlásával enyhíthető;
- (b) az eljárás egy szexuális diszfunkció kezelésére vagy megelőzésére szolgál;
- (c) az eljárás egy affektív rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére szolgál;
- (d) az eljárás egy agyműködési rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére szolgál;
- (e) az eljárás a dohányzás abbahagyásának az elősegítésére szolgál; vagy
- (f) az eljárás inkontinencia kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a bupropion metabolit optikailag tiszta.

3. A 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az optikailag

tiszta bupropion metabolit (R,R) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin; (S,S) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin; (R,R) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; (S,R) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; (S,S) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; (R,S) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; (R) -1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanol; vagy (S) -1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanol; ahol előnyösen az optikailag tiszta bupropion metabolit optikailag tiszta (S,S) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin.

4. Az 1(a). vagy 1(c). igénypont szerinti alkalmazás, ahol a racém bupropion beadásával együtt járó hátrányos hatások csökkenthetők vagy elkerülhetők.

5. Az 1(a)., 1(c). vagy 1(d). igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját járulékosan egy, a szelektív szerotonin reuptake inhibitorok, az 5-HT₃ inhibitorok és a nikotin közül kiválasztott második farmakológiailag aktív vegyület terápiásan vagy profilaktikusan hatásos mennyiségével együtt adjuk be.

6. Az 1(b). igénypont szerinti alkalmazás, ahol a bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját járulékosan egy 5-HT₃ antagonistával együtt adjuk be, ahol az 5-HT₃ antagonist

(a) egy antiemeticum; vagy

(b) granisetron, metoclopramide, ondansetron, norcisapride, renzapride, zacopride, tropisetron, és optikailag tiszta sztereoizomereik, aktív metabolitjaik, valamint gyógyászati lag elfogadható sóik, szolvátjaik, hidrátjaik és klatrátjaik.

7. Az 1(e). igénypont szerinti alkalmazás, ahol a bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászati lag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját járulékosan a következő anyagok egyikének a terápiásan hatásos mennyiségével együtt adjuk be:

(a) nikotin; vagy

(b) egy muszkarin receptor antagonistá.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nikotint és/vagy a bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászati lag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját orális úton, nyálkahártyán keresztül vagy transdermalis úton adjuk be.

9. Az 1(b)., 1(d). vagy 1(e). igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászati lag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját orális úton, nyálkahártyán keresztül vagy transdermalis úton adjuk be.

10. Az 1(b). igénypont szerinti alkalmazás, ahol a szexuális diszfunkció dysfunctio erectilis.

11. Az 1(c). igénypont szerinti alkalmazás, ahol az affektív rendellenesség

(a) depresszió;

(b) narkolepszia; vagy

(c) nikotinaddikció.

12. Az 1(d). igénypont szerinti alkalmazás, ahol az agyműködési rendellenesség

(a) Parkinson-kór;

(b) epilepszia;

(c) Alzheimer-kór; vagy

(d) dementia.

13. Az 1(f). igénypont szerinti alkalmazás, ahol az inkontinencia urinalis incontinentia.

14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás, az urinalis incontinentia stress urinalis incontinentia.

15. Gyógyszerkészítmény, amely egy bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját, valamint gyógyászatilag elfogadható hígítót, hordozót vagy vivőanyagot tartalmaz.

16. Gyógyszerészeti egységdózisforma, amely egy bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját, valamint gyógyászatilag elfogadható hígítót, hordozót vagy vivőanyagot tartalmaz.

17. Laktózmentes gyógyszerészeti egységdózisforma, amely egy bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját, valamint gyógyászatilag elfogadható hígítót, hordozót vagy vivőanyagot tartalmaz.

18. A 15. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény vagy a

16. vagy 17. igénypont szerinti gyógyszerészeti egységdózisforma, amelyben a bupropion metabolit optikailag tiszta.

19. A 15. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény vagy a 16. igénypont szerinti gyógyszerészeti egységdózisforma, amelyben az optikailag tiszta bupropion metabolit (R,R) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin; (S,S) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin; (R,R) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; (S,R) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; (S,S) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; (R,S) -2-(*terc*-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol; (R) -1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanol; vagy (S) -1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanol; ahol előnyösen az optikailag tiszta bupropion metabolit optikailag tiszta (S,S) -2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin.

20. A 15. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény vagy a 16. igénypont szerinti gyógyszerészeti egységdózisforma, amely készítmény vagy dózisforma egy, a szelektív szerotonin reuptake inhibitorok, az 5-HT₃ inhibitorok és a nikotin közül kiválasztott második farmakológiailag aktív vegyületet is tartalmaz.

21. A 16. igénypont szerinti gyógyszerészeti egységdózisforma, amely egy, a betegnek orális úton, nyálkahártyán keresztül vagy transzdermalis úton beadható dózisforma.

22. A 16. igénypont szerinti gyógyszerészeti egységdózisforma, amelyben a dózisforma egy steril tároledényben van tárolva.

23. A 16. igénypont szerinti gyógyszerészeti egységdózisforma, amelyben a dózisforma

- (a) szilárd;
- (b) steril oldat vagy diszperzió; vagy
- (c) transdermalis tapasz.

24. A 17. igénypont szerinti gyógyszerészeti egységdózisforma, amelyben a dózisforma egy orális dózisform.

25. Egy, a betegeknek transdermalis úton történő beadásra alkalmas gyógyszerészeti egységdózisforma, amely nikotint és egy bupropion metabolitot vagy a metabolitnak egy gyógyászati-lag elfogadható sóját, szolvátját, hidrátját vagy klatrátját tartalmazza.

26. Eljárás optikailag tiszta (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolinnak vagy egy gyógyászati-lag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

2-klór-propiofenont brómozva előállítunk egy intermediert;

az intermediert racém 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin előállítására alkalmas körülmények között 2-amino-2-metil-1-propanollal reagáltatjuk;

a racém 2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolint diasztereomer sók előállítására alkalmas körülmények között egy királis savval reagáltatjuk;

a diasztereomer sók keverékéből az (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolinnak egy királis sóját izoláljuk; és

az (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfo-

lin királis sóját egy bázissal reagáltatjuk.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy

a diasztereomer sóknak és/vagy az (*S,S*)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin királis sójának az előállítása során egy anyalúgot nyerünk; és

az anyalúgot egy, a kámfor, a borkősav, az almasav és a mandulasav optikailag tiszta származékai közül kiválasztott második királis savval reagáltatva előállítunk egy diasztereomer sókból álló második keveréket, amely izoláljuk az (*S,S*)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin királis sóját.

28. A 26. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a bázis kálium-karbonát, kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy ammónium-hidroxid; és/vagy a sav di-*p*-toluill-L-borkősav.

29. Eljárás racém *eritro*-dihidrobupropionnak vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

racém bupropiont egy alkalmas redukálószerrel redukálva előállítunk egy racém *eritro/treo*-dihidrobupropion keveréket; és

a keverékből racém *eritro*-dihidrobupropiont izolálunk.

30. Eljárás optikailag tiszta *eritro*-(*R,S*)-dihidrobupropionnak vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

3-klór-propiofenont a (*Z*)-1-(3-klór-fenil)-1-(szilil-oxi)-

-1-propén intermediert előállítására alkalmas körülmények között egy szilil-kloriddal reagáltatunk;

az intermediert 2-(*S*)-hidroxi-intermedierek előállítására alkalmas körülmények között aszimmetriásan dihidroxilezzük;

a 2-(*S*)-hidroxi-intermediert hidroxicsoporthat átalakítjuk egy kilépőcsoporttá, majd *terc*-butil-aminnal reagáltatjuk; és a ketont redukáljuk.

31. Eljárás optikailag tiszta *eritro*-(*S,R*)-dihidrobupropionnak vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

3-klór-propiofenont a (*Z*)-1-(3-klór-fenil)-1-(szilil-oxi)-1-propén intermediert előállítására alkalmas körülmények között egy szilil-kloriddal reagáltatunk;

az intermediert 2-(*R*)-hidroxi-intermedierek előállítására alkalmas körülmények között aszimmetriásan dihidroxilezzük;

a 2-(*R*)-hidroxi-intermediert hidroxicsoporthat átalakítjuk egy kilépőcsoporttá, majd *terc*-butil-aminnal reagáltatjuk; és a ketont redukáljuk.

32. Eljárás racém *treo*-dihidrobupropionnak vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a racém bupropion redukálásával előállítunk egy terméket; és

a terméket tisztítjuk.

33. Eljárás racém *eritro*-dihidro-hidroxi-bupropionnak vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának

nak vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

racém hidroxibupropionat egy redukálószerrel redukálunk;
és

a racém eritro-dihidrohidroxibupropionat tisztítjuk.

34. Eljárás optikailag tiszta eritro-(R,S)-dihidrohidroxibupropionatnak vagy egy gyógyászati lag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

(S,S)-hidroxibupropionat egy redukálószerrel redukálunk;
és

tisztítással optikailag tiszta eritro-(R,S)-dihidrohidroxibupropionat nyerünk.

35. Eljárás optikailag tiszta eritro-(S,R)-dihidrohidroxibupropionatnak vagy egy gyógyászati lag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

(R,R)-hidroxibupropionat egy redukálószerrel redukálunk;
és

tisztítással optikailag tiszta eritro-(S,R)-dihidrohidroxibupropionat nyerünk.

36. Eljárás optikailag tiszta treo-(S,S)-dihidrohidroxibupropionatnak vagy egy gyógyászati lag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

(S,S)-hidroxibupropionat egy redukálószerrel redukálunk;
és

tisztítással optikailag tiszta *treo*-(*S,S*)-dihidro-hidroxi-bupropiont nyerünk.

37. Eljárás optikailag tiszta *treo*-(*R,R*)-dihidro-hidroxi-bupropionnak vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának, hidrátjának vagy klatrátjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

(*R,R*)-hidroxi-bupropiont egy redukálószerrel redukálunk; és

tisztítással optikailag tiszta *treo*-(*R,R*)-dihidro-hidroxi-bupropiont nyerünk.

38. A 29., 30., 31., 32., 33., 34., 35., 36. vagy 37. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a redukálószer egy fém-hidrid.

39. A 29., 30. vagy 31. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a redukálószer Red-Al.

40. A 30. vagy 31. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a kilépőcsoport tozilát-, mezilát-, nozilát- vagy triflátcsoport, és előnyösen a kilépőcsoport triflát-csoport.

41. A 33., 34., 35., 36. vagy 37. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a tisztítás során kromatográfiát, szűrést vagy kristályosítást végzünk.

42. A 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a sav hidrogén-bromid, hidrogén-jodid vagy hidrogén-klorid, és előnyösen a sav hidrogén-klorid.

43. A 30. vagy 31. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy

a bázis lítium-diizopropil-amid (LDA) vagy lítium-(hexametil-diszilazid) (LiHMDS); és/vagy

a szilil-klorid (trimetil-szilil)-klorid, (tributil-szilil)-klorid vagy (terc-butil-dimetil-szilil)-klorid.

44. A 32. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a redukálószer borán-tetrahidrofurán.

45. Optikailag tiszta (R,R)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin-hidroklorid.

46. Optikailag tiszta (S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfolin-hidroklorid.

47. Optikailag tiszta (R,R)-2-(terc-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol-hidroklorid.

48. Optikailag tiszta (S,R)-2-(terc-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol-hidroklorid.

49. Optikailag tiszta (S,S)-2-(terc-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol-hidroklorid.

50. Optikailag tiszta (R,S)-2-(terc-butil-amino)-1-(3-klór-fenil)-1-propanol-hidroklorid.

51. Optikailag tiszta (R)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon-hidroklorid.

52. Optikailag tiszta (S)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-1-propanon-hidroklorid.

4 oldal nyitva

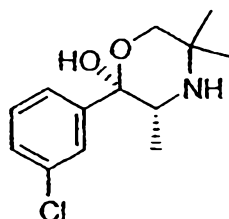
2003. 01. 30. PK

A meghatalmazott:

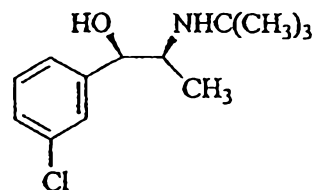

Parragh Gáborné
szociális ügyvéd
az E.R.G. & K. Szociális Ügyvédi Iroda
1892
H-1047 Budapest, Andrássy út 110.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1199

1/1

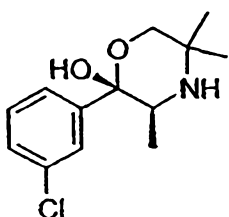
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



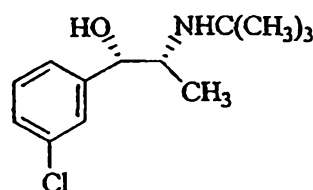
(R,R)-2-(3-klór-fenil)-2-
-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfinol



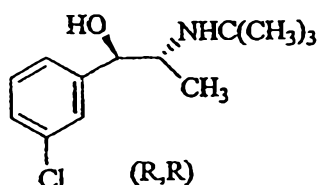
(R,S)-2-(*terc*-butil-amino)-1-
-(3-klór-fenil)-1-propanol



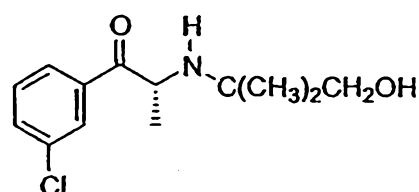
(S,S)-2-(3-klór-fenil)-2-
-hidroxi-3,5,5-trimetil-morfinol



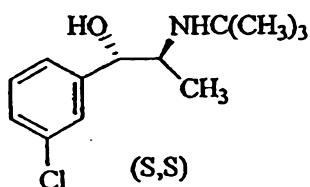
(S,R)-2-(*terc*-butil-amino)-1-
-(3-klór-fenil)-1-propanol



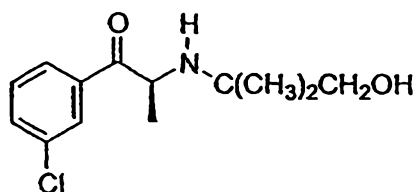
(R,R)-2-(*terc*-butil-amino)-
-1-(3-klór-fenil)-1-propanol



(R)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-
-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-
-1-propanon



(S,S)-2-(*terc*-butil-amino)-
-1-(3-klór-fenil)-1-propanol



(S)-1-(3-klór-fenil)-2-[(1,1-
-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino]-
-1-propanon

1. ábra