

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

**193916 B**

(22) A bejelentés napja: 84.12.28. (21) 4868/84  
(33) CH:  
(32) 83.12.30.  
(31) 6988/83—0

(51) Int.Cl.  
C 07 D 233/58;  
C 07 D 233/60;  
A 61 K 31/415.

(41) (42) A közzététel napja: 1985.09.30.

(45) Megjelent: 1989.10.27.



(72) Feltalálók:  
dr. ZÜST Armin, Bazel, dr. SCHILLING  
Walter, Himmelried, dr. PAIONI Romeo,  
Riehen, CH

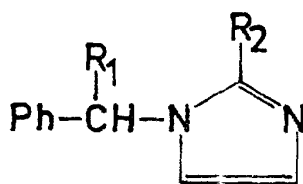
(73) Szabadalmaz:  
Ciba-Geigy AG., Bazel, CH

## (54) ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT IMIDAZOLSZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány az új (I) általános képletű, antidepresszív hatású helyettesített imidazolszármazékok, ezek sói és optikai izomerjei, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, ahol

Ph jelentése helyettesítetlen, vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített fenilcsoport, és R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport.



(I)

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek, ezek sói és optikai izomerjei előállítására, amely képletben

Ph jelentése helyettesítetlen, vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal egyszerűen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített fenilcsoport, és R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,

valamint ezeket a vegyületeket vagy sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoportban különösen egy vagy két, elsősorban az orto- és/vagy meta-helyzetben kapcsolódó 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoport van.

A fenti általános fogalmak jelentése a következő:

A rövidszénláncú alkilcsoport lehet például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szekunder-butil-, terciér-butil-csoport.

Az 1—4 szénatomos alkoxicsoport lehet például metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, izobutoxi- és terciér-butoxi-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek sói e vegyületek savaddíciós sói, és előnyösen gyógyászati lag elfogadható sói. E sókat például erős szerves savakkal, például ásványi savakkal, mint kénsavval, valamely foszforsavval, vagy hidrogén-halogeniddel, továbbá erős szerves karbonsavakkal, például rövidszénláncú alkán-karbonsavakkal, mint ecetsavval, továbbá adott esetben telítetlen dikarbonsavakkal, mint malonsavval, maleinsavval, vagy fumársavval, vagy hidroxikarbonsavakkal, mint borkósavval vagy citromsavval, vagy szulfonsavakkal, mint rövidszénláncú alkán-szulfonsavakkal, vagy adott esetben helyettesített benzol-szulfonsavakkal, mint metán-szulfonsavval vagy p-toluol-szulfonsavval képezük. A találmány oltalmi körébe beletartoznak továbbá a gyógyászati lag nem elfogadható sók is, ugyanis ezeket például a találmány szerinti vegyületek, valamint ezek gyógyászati lag elfogadható sói elkülönítésére, illetve tisztítására használhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeknek értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak. Különösen képesek arra, hogy az A-típusú monoamin-oxidáz enzimet (MAO) szelektíven és megfordítható módon gátolják. E tulajdonságaikat mind a patkánymájban, mind a patkányagyban ki lehet mutatni, ahol e vegyületek mindkét esetben szelektíven gátolják a szerotonin lebontását. A monoamin-oxidáz enzim aktivitását a patkánymájban, illetve a patkányagyban N.J. Wurtman és munkatársai módszerével [Biochem. Pharmacol., 12, 1439 (1963)] analóg módon határozzuk meg, e vizsgálatban a találmány sze-

rinti hatóanyagoknak a monoamin-oxidáz enzimre kifejtett gátló hatása már körülbelül 1 mg/kg orális (szájon át beadott) dózisban kimutatható.

5 A vizsgálat során meghatároztuk az alábbi vegyületek ED<sub>50</sub> értékét:

1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol 4,5 mg/kg p.o. (máj), illetve 6,0 mg/kg p.o. (agy) és 1-[1-(2-metil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol 3,0 mg/kg p.o. (máj, agy).

10 Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületeket depressziós állapotot megelőző és gyógyászati kezelésére használhatjuk.

15 Így a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmasak az emberi, továbbá az állati szervezet depressziót megelőző vagy gyógyászati kezelésére, valamint a depressziós állapotok kezelésében való alkalmazására.

20 A találmány tárgya eljárás különösen olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, ahol

25 Ph jelentése helyettesítetlen, vagy egyszerűen vagy kétszeresen 1—4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, és

30 R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése minden esetben — legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó — rövidszénláncú alkilcsoport.

A találmány tárgya eljárás különösen olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, ahol

35 Ph egyszerűen vagy kétszeresen 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal, mint metoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport, és

40 R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése 1—4 szénatomot tartalmazó — alkilcsoport, mint metilcsoport.

A találmány tárgya eljárás különösen olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, ahol

45 Ph jelentése helyettesítetlen vagy a 2-es vagy 3-as helyzetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal, mint metilcsoporttal vagy metoxicsoporttal egyszerűen helyettesített fenilcsoport, vagy a 2-es és 6-os helyzetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, mint metilcsoporttal kétszeresen helyettesített fenilcsoport, és

50 R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, mint metilcsoport.

A találmány tárgya eljárás különösen az olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, ahol

60 Ph jelentése helyettesítetlen fenilcsoport, és

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, mint metilcsoport.

65 A találmány tárgya eljárás elsősorban a példákban megadott új vegyületek és ezek sói előállítására.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói és izomeerei előállítására, amely abból áll, hogy

a) valamely (IIa) általános képletű vegyületet, ahol

$X_1$  jelentése reakcióképes, észteresített hidroxilcsoport,

$R_1$  jelentése a fenti egy (IIb) általános képletű vegyülettel, ahol

$X_2$  jelentése hidrogénatom vagy egy fémes csoport,

reagáltatunk, vagy

b) valamely (III) általános képletű vegyületben, ahol

Het jelentése 2- $R_2$ -dihidro-imidazol-1-il-csoport,

Ph és  $R_1$  jelentése a fenti,

a Het csoportot 2- $R_2$ -imidazol-1-il-csoporttá dehidrogénezzük, vagy

c) valamely (IV) általános képletű vegyületben, ahol

A jelentése 2—5 szénatomos alkenilidén-csoport, és

$R'_2$  jelentése 2—4 szénatomos alkenilcsoport, vagy  $R_2$  jelentésével azonos, 1—4 szénatomos alkilcsoport,

vagy, ahol

A jelentése  $-CH(R_1)-$  általános képletű csoport, és

$R'_2$  jelentése 2—4 szénatomos alkenilcsoport és

Ph és  $R_1$  jelentése a fenti,

az A csoportot  $-CH(R_1)-$  általános képletű csoporttá és/vagy az  $R'_2$  csoportot  $R_2$  csoporttá hidrogénezzük, vagy

d) valamely (VIa) általános képletű vegyületet, ahol

$X_8$  jelentése kilépőcsoport, mint 1—4 szénatomos alkoxicsoport,

egy (VIb) általános képletű vegyülettel, vagy ennek egy acetáljával —

$R_1$ ,  $R_2$  és Ph jelentése a fenti — kondenzálunk, vagy

e) valamely (VIIa) általános képletű vegyületet egy (VIIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

$X_4$  és  $X_5$  közül az egyik jelentése reakcióképes, észteresített hidroxilcsoport, és a másik jelentése egy fémes csoport,

$R_1$ ,  $R_2$  és Ph jelentése a fenti, vagy

f) egy (VIIc) általános képletű vegyületet egy (VIId) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

$X_6$  és  $X_7$  közül az egyik jelentése reakcióképes, észteresített hidroxilcsoport, és a másik jelentése egy fémes csoport,

$R_1$ ,  $R_2$  és Ph jelentése a fenti, vagy

g) olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, ahol

Ph jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport,

valamely (VIII) általános képletű vegyületben, ahol

Ph' jelentése hidroxifenil- vagy aminoszénfenil-csoport, a hidroxilcsoportot

1—4 szénatomos alkoxicsoporttá alkilezzük, illetve az aminocsoportot 1—4 szénatomos alkoxicsoporttá alakítjuk, emellett

5 az a)-g) eljárásokban megadott kiindulási anyagokat adott esetben sóik formájában is alkalmazhatjuk, és kívánt esetben egy így előállított sót az (I) általános képletű vegyület szabad formájává vagy egy másik sójává alakítjuk, vagy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű szabad vegyületet sójává alakítjuk.

A fentiekben és a továbbiakban az a)-g) eljárásokban megadott reakciókat ismert módon hajtjuk végre, például általában valamely alkalmas oldószer vagy hígítószer, vagy oldószerke vagy hígítószerke keveréke jelenlétében, vagy pedig e nélkül, továbbá szükség szerint hűtés mellett, szobahőmérsékleten vagy melegítés mellett, körülbelül  $-10^\circ\text{C}$  és körülbelül  $+250^\circ\text{C}$  közötti hőmérséklettartományban, és előnyösen körülbelül  $20^\circ\text{C}$  és körülbelül  $150^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten, és szükség esetén zárt edényben, nyomás alatt, semleges gázatmoszférában és/vagy vízmentes körülmények között.

A fentiekben és a továbbiakban megadott (IIa) és (IIb), (III), (IV), (VIa), (VIIa), (VIIb), (VIIc) és (VIII) általános képletű kiindulási anyagok részben ismertek, vagy pedig ugyancsak ismert módszerekkel, például a fentiekben és a továbbiakban leírt eljárásokkal előállíthatók.

#### a) Eljárás

A reakcióképes, észteresített hidroxilcsoport lehet különösen egy erős szervetlen savval vagy egy szerves szulfonsavval észteresített hidroxilcsoport, halogénatom, mint klór-, bróm- vagy jódatom, szulfoniloxi-csoport, mint hidroxil-szulfoniloxi-csoport, halogén-szulfoniloxi-csoport, mint fluor-szulfoniloxi-csoport, adott esetben halogénatommal helyettesített rövidszénláncú alkán-szulfoniloxi-csoport, például metánszulfonil-oxi-csoport vagy trifluor-metánszulfonil-oxi-csoport, cikloalkán-szulfonil-oxi-csoport, például ciklohexánszulfonil-oxi-csoport, vagy adott esetben például rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített benzolszulfonil-oxi-csoport, például p-bróm-fenilszulfonil-oxi-csoport vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport.

A fémes csoport lehet például egy alkálifém-ion, és különösen lítium-ion, továbbá réz(I)-ion vagy valamely lítium-kuprátból lezármasztatható lítium-réz(I)-csoport.

Az a) eljárás szerinti reakciót különösen valamely kondenzálószer, például valamely alkalmas bázis jelenlétében végezzük.

Bázisként például alkálifém-hidroxidok, alkálifém-hidridek, alkálifém-amidok, alkálifém-alkanolátok, alkálifém-karbonátok, alkálifém-trifenil-metilidek, alkálifém-di-(rövidszénláncú)alkil-amidok, alkálifém-aminoalkil-amidok és alkálifém-(rövidszénláncú)alkil-szilil-amidok, továbbá naftalin-aminok, rövidszénláncú alkil-aminok, bázikus heterocik-

lusok, ammónium-hidroxid, továbbá karbo-ciklusos aminok jöhetnek szóba. Példaképpen megemlítjük a nátrium-hidroxidot, nátrium-hidridet, nátrium-amidot, kálium-tercier-butlátot, kálium-karbonátot, lítium-trifenil-metilidet, lítium-diizopropil-amidot, kálium-3-(amino-propil)-amidot, kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, dimetil-amino-naftalint, dietil-amint, trietil-amint, piridint, benzil-trimetil-ammónium-hidroxidot, 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-ént (DBN), valamint az 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU).

Ha a (IIb) általános képletű vegyületben  $X_2$  jelentése hidrogénatom, akkor nem kell további bázist alkalmaznunk, amennyiben a bázis szerepét betöltő (IIb) általános képletű vegyületet főlegben alkalmazzuk. Az olyan (IIb) általános képletű vegyületeket, ahol  $X_2$  jelentése egy fémes csoport, előnyösen bázis hozzáadása nélkül reagáltatjuk.

E reakciót előnyösen olyan (IIb) általános képletű vegyületekkel hajtjuk végre, ahol  $X_2$  jelentése hidrogénatom.

#### b) Eljárás

A dehidrogénezés céljára alkalmas dehidrogénező-szereket használunk, például a periódusos rendszer alcsoportjaiba, és előnyösen a VIII. alcsoportba tartozó elemeket, mint palládiumot, Raney-nikkelt vagy platinát, vagy pedig megfelelő nemesfém-származékokat, mint platina-oxidot vagy ruténium-trifenil-foszfid-kloridot, ahol e dehidrogénező-szerek alkalmas hordozókhoz, például aktív-szénhez kötött állapotban is lehetnek. További előnyös dehidrogénező-szerek például a kinonok, mint például a p-benzokinonok, például a tetraklór-p-benzokinon és a 2,3-diklór-5,6-diciano-p-benzokinon, továbbá a fenantrén-9,10-kinon. Használhatunk ezenkívül N-halogén-szukcinimideket, mint például N-klór-szukcinimidet, mangánvegyületeket, mint például bárium-manganátot vagy mangán-dioxidot és kén- valamint szelénszármazékokat, mint például elemi ként, elemi szelént, szelén-dioxidot vagy difenil-szelenium-bisz-trifluor-acetátot.

#### c) Eljárás

A 2—5 szénatomos alkenilidencsoport  $-CH(R_1)$ -csoporttá, illetve az  $R_2$  2—4 szénatomos alkenilcsoport  $R_2$  csoporttá alakítását redukálással végezzük, ismert módon hidrogénezéssel, ezenkívül valamely hidrid-iont átadó reagenssel végzett redukció útján, vagy egy fémet és egy protonlehasító szert tartalmazó fémes redukáló rendszerrel végzett redukció útján.

Hidrogénező katalizátorként például a periódusos rendszer VIII. alcsoportjába tartozó elemek és ezek származékai említhetők, mint palládium, platina, platina-oxid, ruténium, ródiium, trisz-(trifenil-foszfín)-ródiium(I)-halogenidek, például -kloridok, vagy a Raney-nikkel, amelyeket adott esetben egy hordozóra, például aktív-szénre, alkálifém-karbonátra vagy alkálifém-szulfátra, vagy

pedig szilikagélre felvitt állapotban is használhatunk. Hidrid-iont átadó reagensek például az alkalmas könnyűfém-hidridek, és különösen az alkálifém-alumínium-hidridek és alkálifém-bór-hidridek, mint a lítium-alumínium-hidrid, lítium-trietil-bór-hidrid, nátrium-bór-hidrid, nátrium-ciano-bór-hidrid vagy az ón-hidridek, mint a trietil-ón-hidrid és tributil-ón-hidrid, valamint a diborán. Egy fémes redukáló rendszerben lévő fém lehet valamely nem nemes fém, például alkálifém vagy alkáli-földfém, mint lítium, nátrium, kálium, magnézium vagy kalcium, vagy pedig valamely átmeneti fém, mint cink, ón, vas vagy titán, és protonlehasító szerként e rendszerekben protontartalmú savak, mint sósav vagy ecetsav, rövidszénláncú alkanolok, mint etanol és/vagy aminok, illetve ammónia, lehet. Ilyen rendszerek például a nátrium/ammónia, cink/sósav vagy ecetsav és a cink/etanol.

#### d) Eljárás

A (VIb) általános képletű vegyületekben a formilcsoport acetálozott alakban, például valamely alkohollal, mint például egy rövidszénláncú alkanollal vagy rövidszénláncú alkán-diollal acetálozott alakban is lehet.

A (VIa) és a (VIb) általános képletű vegyületek kondenzálását és az eljárást folyamán keletkező köztitermék gyűrűzárását valamely savas reagens, például egy protontartalmú sav, mint egy ásványi sav, úgy hidrogén-halogenid, kénsav vagy polifoszforsav, továbbá valamely szulfonsav, például trifluor-metán-szulfonsav vagy p-toluolszulfonsav, vagy egy erős karbonsav, például adott esetben helyettesített rövidszénláncú alkán-karbonsav, például ecetsav vagy trifluor-ecetsav jelenlétében végezhetjük. Ezenkívül alkalmas reagensek például az ásványi savak fent említett anhidridjei is.

#### e) és f) Eljárás

Az  $X_4$ , vagy  $X_5$ , illetve  $X_6$  vagy  $X_7$  reakcióképes, észteresített hidroxilcsoport, lehet valamely, az a) eljárás  $X_1$  jelentéseként megadott csoport, míg az  $X_4$  vagy  $X_5$ , ill.  $X_6$  vagy  $X_7$  fémes csoport lehet egy alkálifém-ion, mint lítium-ion, nátrium-ion vagy kálium-ion, továbbá magnézium-halogenid-csoport, mint magnézium-bromid-csoport, ezenkívül réz-ion vagy valamely lítium-kuprátból leszármaztatható lítium-réz-csoport.

Mindkét alkilező reakciót egyidejűleg elvégezhető eljárás során például egy (VIIg) általános képletű vegyületből kiindulva valósíthatunk meg, ahol

$X_4$  és  $X_6$  jelentése hidrogénatom,

Ph jelentése a fenti,

e vegyületet egy erős bázissal, például butil-lítiummal reagáltatjuk, és az így kapott (VIIg) általános képletű vegyületet, ahol  $X_4$  és  $X_6$  jelentése egyaránt fémes csoport, mint lítium-ion,

legalább két mólnyi mennyiségű (VIIb) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. Így olyan (I) általános képletű vegyület keletkezik, ahol  $R_1$  és  $R_2$  jelentése azonos.

E reakciót előnyösen alacsony hőmérsékleten, például a  $-78^{\circ}\text{C}$  és szobahőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban végezzük.

### g) Eljárás

Ph' jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített fenilcsoport.

Az ilyen (VIII) általános képletű vegyületeket rövidszénláncú alkilcsoportok bevitelére alkalmas alkilezőszerekkel éteresítve alakíthatjuk át az (I) általános képletű vegyületekké. A rövidszénláncú alkilcsoportok bevitelére alkalmas alkilezőszerek közé tartoznak a rövidszénláncú alkanolok és ezek reakcióképes észterei, mint a megfelelő halogén-származékok, klór-, bróm- vagy jódszármazékok, szulfonil-oxi-származékok, mint a hidroxil-sulfonil-oxi-, halogén-sulfonil-oxi-, mint fluor-sulfonil-oxi-származékok, továbbá adott esetben halogénatommal helyettesített rövidszénláncú alkánsulfonil-oxi-származékok, például metánsulfonil-oxi- vagy trifluor-metánsulfonil-oxi-származékok, cikloalkánsulfonil-oxi-származékok, például ciklohexánsulfonil-oxi-származékok, valamint az adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített benzolsulfonil-oxi-származékok, mint a p-bróm-fenilsulfonil-oxi- vagy p-toluolsulfonil-oxi-származékok. A rövidszénláncú alkilcsoportok bevitelére alkalmas alkilezőszerekként számításba jönnek továbbá például a di-(rövidszénláncú)alkilszulfátok, diazo-(rövidszénláncú)-alkánok, tri-(rövidszénláncú)alkilsulfónium-hidroxidok, tri-(rövidszénláncú)alkilszelenium-hidroxidok, tri-(rövidszénláncú)alkiloxosulfónium-hidroxidok és a tri-(rövidszénláncú)alkilantimonium-hidroxidok, továbbá a penta-(rövidszénláncú)alkoxifoszfinok.

Ha a rövidszénláncú alkilcsoportok bevitelére alkilezőszerként rövidszénláncú alkanolok reakcióképes észtereit vagy di-(rövidszénláncú)alkilszulfátokat használunk, akkor az éteresítést különösen valamely, a fentiekben említett bázis jelenlétében végezzük, míg a diazo-rövidszénláncú alkánokkal végzett reakciót adott esetben egy Lewis-sav jelenlétében hajtjuk végre. Lewis-savak például a bór, alumínium, ón(II), antimon(III), arzén(III), ezüst(I), cink(II) és vas(III) halogénidjei.

A rövidszénláncú alkanolokkal végzett éteresítést például egy erős sav jelenlétében, vagy pedig vízmentes körülmények között egy vízelvonó szer jelenlétében hajtjuk végre.

Erős savakként megemlítjük különösen az erős, protontartalmú savakat, például az ásványi savakat, mint például a halogén-hidrogénsavakat, továbbá kénsavat és foszforsavat, az erős karbonsavakat, mint például az adott esetben például halogénatommal helyettesített rövidszénláncú alkán-karbonsavakat, mint például az ecetsavat és trifluor-ecetsavat, továbbá a benzoetsavat, valamint

a szulfonsavakat, mint például az adott esetben például halogénatommal helyettesített rövidszénláncú alkán-szulfonsavakat, és az adott esetben például halogénatommal vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal helyettesített benzol-szulfonsavakat, mint például a p-toluol-szulfonsavat.

Alkalmas vízelvonó szerek például a karbodiimidek, például az N,N'-di-(rövidszénláncú)-alkil-karbodiimidek vagy N,N'-dicikloalkil-karbodiimidek, mint például az N,N'-diethyl-karbodiimid, N,N'-diizopropil-karbodiimid és az N,N'-diciklohexil-karbodiimid, előnyösen N-hidroxi-szukcinimid vagy adott esetben például halogénatommal, rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkoxycsoporttal helyettesített 1-hidroxi-benzotriazol vagy N-hidroxi-5-norbornén-2,3-dikarboxamid, N,N'-karbonil-diimidazol, valamely alkalmas foszforilvegyület, illetve foszfinvegyület, például dietil-foszfonil-cianid, difenil-foszfonil-azid vagy trifenil-foszfin-diszulfid, valamely 1-(rövidszénláncú alkil)-2-halogén-pirimidínium-halogenid, mint például 1-metil-2-klór-piridínium-jodid, valamely alkalmas 1,2-dihidro-kinolin, mint például N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-kinolin vagy 1,1'-(karbonil-dioxi)-dibenzo-triazol jelenlétében.

Ph' prekursor lehet egy  $\text{-N}^{\oplus}_2\text{A}^{\ominus}$  általános képletű diazónium-csoporttal helyettesített fenilcsoport, ahol

$\text{A}^{\ominus}$  jelentése egy erős, protontartalmú savból leszármaztatható anion.

Az ilyen (VIII) általános képletű vegyületeket úgy alakítjuk át a megfelelő (I) általános képletű vegyületekké, hogy a  $\text{-N}^{\oplus}_2\text{A}^{\ominus}$  általános képletű diazóniumcsoportot rövidszénláncú alkoxycsoportra cseréljük, különösen oly módon, hogy a kiindulási vegyületet valamely rövidszénláncú alkanollal kezeljük.

A g) eljárás egyik előnyös kivitelezési módja szerint a (VIII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk közvetlenül a reakcióelegyben is, és ezeket — elkülönítés nélkül — az adott reakciókörülmények között közvetlenül az (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk. Ennek során először egy olyan (VIII) általános képletű vegyületből indulunk ki, ahol

Ph' jelentése aminocsoporttal helyettesített fenilcsoport,

e vegyületet valamely nitrittel, például alkálifém-nitrittel vagy nitro-rövidszénláncú alkánnal egy protontartalmú sav, például valamely fent említett protontartalmú sav jelenlétében diazotáljuk, majd az így, közvetlenül a reakcióelegyben előállított (VIII)

általános képletnek megfelelő vegyületet, ahol Ph' jelentése  $\text{-N}^{\oplus}_2\text{A}^{\ominus}$  általános képletű diazóniumcsoporttal helyettesített fenilcsoport,

elkülönítés nélkül egy rövidszénláncú alkanollal reagáltatjuk. E reakciót előnyösen  $-10^{\circ}\text{C}$  és körülbelül  $+40^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük.

A találmány tárgya eljárás elsősorban a kiviteli példákban leírt vegyületek előállítására.

A Ph fenilgyűrűbe bevihetünk egy rövidszénláncú alkilcsoportot, például oly módon, hogy az adott vegyületet egy Lewis-sav jelenlétében valamely rövidszénláncú alkanol reakcióképes észterével alkilezzük (Friedel-Crafts-alkilezés).

Az a) — g) eljárásokban használt kiindulási anyagokat ismert módszerekkel állítjuk elő.

Igy például a (III) általános képletű kiindulási anyagokat úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (IIa) általános képletű vegyületet az a) eljárásban leírttal analóg módon  $X_2$ -Het általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

Analóg módon állíthatjuk elő a (IV), (VIIc), illetve (VIII) általános képletű kiindulási vegyületeket is, például egy (IV) általános képletű vegyület előállítására céljából valamely (IVa) általános képletű vegyületet egy (IIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; egy (VIIe) és (IIb), illetve egy (VIIf) és (IIa) általános képletű vegyület reagáltatásával egy (VIIc), ill. (VIIa) általános képletű vegyületet állíthatunk elő, és egy (VIII) általános képletű vegyület előállítása céljából valamely (IIIa) általános képletű vegyületet egy (IIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek sóit ismert módszerekkel állítjuk elő. Így például az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóit úgy állíthatjuk elő, hogy e vegyületeket valamely savval vagy egy alkalmas ioncserélő reagenssel kezeljük. A sókat a szokásos, ismert módszerekkel alakíthatjuk át a szabad vegyületekké, például a savaddíciós sóknak alkalmas bázikus reagensekkel való kezelés útján.

A jelen találmány szerinti, sóképzésre alkalmas, és különösen bázikus tulajdonságokkal rendelkező vegyületeket az előállításukra szolgáló eljárás kivitelezési módjától, illetve a reakciókörülményektől függően szabad formában vagy sóik formájában kaphatjuk.

Tekintettel az új vegyületek szabad formája és só formája közötti szoros kapcsolatra, a fentiekben és a továbbiakban a szabad vegyületeken vagy sóikon értelemszerűen és célszerűen adott esetben a megfelelő sókat, illetve a szabad vegyületeket is értjük.

Az új vegyületeket, beleértve a sóképzésre alkalmas vegyületek sóit is, hidrátjaik formájában is kaphatjuk, továbbá e vegyületek tartalmazhatnak más, a kristályosításhoz használt oldószert is.

Az új vegyületek a kiindulási anyagok megválasztásától függően lehetnek a lehetséges izomerek egyike, vagy az izomerek keveréke formájában, például az aszimmetriás szénatomok száma szerint lehetnek tiszt-

ta optikai izomerek, például antipódok, vagy pedig izomerkeverékek, például racémátok, diasztereoizomerek keverékei vagy racémátok keverékei.

5 A jelen találmány szerinti eljáráshoz előnyösen olyan kiindulási anyagokat használunk, amelyekből a bevezetőben különösen értékesként említett vegyületeket lehet előállítani.

10 A találmány tárgya továbbá eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet, vagy a sóképzésre alkalmas ilyen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák.

15 A jelen találmány szerinti — a jelen találmány szerinti vegyületeket, vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit tartalmazó — gyógyászati készítmények a melegvérűeknek enterálisan (a gyomor- és bélrendszeren át), például orálisan (szájon át), továbbá rektálisan (a végbélen át), valamint parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével) adagolható készítmények, amelyek a gyógyászati hatóanyagot önmagában, vagy pedig valamely, gyógyászatilag elfogadható vivőanyag kíséretében tartalmazzák. A hatóanyag napi dózisa a kezelt egyed életkorától és egyéni állapotától, valamint az alkalmazás módjától függ.

20 A hatóanyagokat alkalmazhatjuk továbbá az úgynevezett „bőrön át gyógyító rendszerek”-ben (transdermale therapeutische Systeme, TTS), amelyekből a hatóanyag a bőrön át, szabályozott módon jut be a szervezetbe. Ilyen rendszerek például a bőrre ragasztható, lekerekített formájú, körülbelül 2—50 cm<sup>2</sup> nagyságú ragtapaszok. Ezek a hatóanyagot például körülbelül 1—7 nap alatt adhatják le.

25 Az ilyen, hatásukat a bőrön át kifejtő rendszereket több rétegből építik el, e rétegek kívülről befelé haladva például a következők: egy nem áteresztő fedőfólia, a hatóanyagot tartalmazó réteg, ezután egy tapadó vagy ragasztós réteg, valamint az alkalmazás előtt eltávolítandó, lehúzható fólia. A megfelelő mátrix- vagy monolitrendszerekben a hatóanyag egy polimer rétegben helyezkedik el, amelyből diffúzió útján szabadul fel. Használhatunk továbbá membránok segítségével szabályozott rendszereket is, amelyekben a hatóanyagot tartalmazó réteg és a bőr között egy, a diffúzió sebességét meghatározó félig áteresztő vagy mikropórusos szabályozó membrán van. Ami a dózisokat illeti, az időegység alatt felvett hatóanyag mennyisége például a hatóanyagot tartalmazó réteg és a bőr közötti érintkezési felület nagyságától függ.

30 Az új gyógyászati készítmények körülbelül 10 százalék és körülbelül 80 százalék közötti, és előnyösen körülbelül 20 százalék és körülbelül 60 százalék közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak. A jelen találmány szerinti, enterálisan, illetve parente-

rálisan adagolható gyógyászati készítmények lehetnek például dózis-egységformájúak. Ilyenek a drazsék, tabletták, kapszulák és kúpok, továbbá az ampullák. Ezeket önmagában ismert módszerekkel, a szokásos keverési, granulálási, drázsírozási, oldási vagy fagyasztva szárítási eljárásokkal állítjuk elő. Így például az orális alkalmazásra szánt gyógyászati készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot szilárd vivőanyagokkal összekeverjük, az így kapott keveréket adott esetben granuláljuk, majd a keveréket vagy granulátumot kívánt vagy szükséges esetben megfelelő segédanyagok hozzáadása után tablettákká vagy drázsémagokká dolgozzuk fel.

Alkalmos vivőanyagok különösen a töltőanyagok, mint például a cukrok, például laktóz, szacharóz, mannit és a szorbit, a cellulóz-készítmények és/vagy kalcium-foszfátok, például a trikálcium-foszfát és a kalcium-hidrogén-foszfát, továbbá a kötőanyagok, mint például a keményítőcsirizsek, amelyek előállításához például kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyakeményítőt használunk, a zselatin, tragakanta, metil-cellulóz és/vagy polivinil-pirrolidon, és kívánt esetben a szét- esést elősegítő anyagok, mint például a fent említett keményítőfajták, továbbá a karboxi-metil-keményítő, a térhálósított polivinil-pirrolidon, agar, alginsav vagy valamely sója, mint például nátrium-alginát. A segédanyagok elsősorban a részecskék gördülékenységét fokozó anyagok, valamint csúsztatószer-ek, például a kovásv, talkum, sztearinsav és sói, mint például a magnézium-sztearát és kalcium-sztearát, és/vagy a polietilén-glikol. A drázsémagokat alkalmas, adott esetben a gyomornedvnek ellenálló bevonattal láthatjuk el, ahol használhatunk többek között tömény cukoroldatokat, amelyek adott esetben gumiarábikumot, talkumot, polivinil-pirrolidon, polietilén-glikolt és/vagy titán-dioxidot tartalmazhatnak, továbbá alkalmas szerves oldószerekkel vagy oldószerkelegyekkel készült lakkoldatokat, vagy pedig a gyomornedvnek ellenálló bevonatok készítéséhez használhatjuk megfelelő cellulózkészítményeket, mint például acetil-cellulóz-ftalát vagy hidroxil-propil-metil-cellulóz-ftalát oldatait. A tabletták és a drázsébevonatok a hatóanyag azonosítása vagy a hatóanyag különböző dózisainak megkülönböztetése céljából festékanyagokat vagy színezékanyagokat is tartalmazhatnak.

További, orálisan alkalmazható gyógyászati készítmények a két, összeilleszthető részből álló, zselatinból készült kapszulák, valamint a lágy, zselatinból és egy lágyítószerekből, például glicerinnél vagy szorbitból álló, zárt kapszulák. A két összeilleszthető részből álló kapszulákban a hatóanyag egy — töltőanyagokkal, mint például laktózzal, kötőanyagokkal, mint például keményítőfajtákkal és/vagy csúsztatószerrel, mint pél-

dául talkummal vagy magnézium-sztearátal, és adott esetben stabilizálószerrel képzett keverékét tartalmazó — granulátum formájában lehet. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen erre alkalmas folyadékokban, mint például zsíros olajokban, paraffin olajban vagy folyékony polietilén-glikolokban oldva vagy szuszpendálva van jelen, ez a keverék is tartalmazhat stabilizálószerket.

Rektálisan alkalmazható gyógyászati készítményekként például a kúpok jöhetnek számításba, amelyek a hatóanyagot egy kúp-alapanyaggal együtt tartalmazzák. Kúp-alapanyagként alkalmasak például a természetes eredetű és a szintetikus trigliceridek, a paraffin-szénhidrogének, polietilén-glikolok és a nagy szénatomszámú alkanolok. Használhatunk továbbá zselatinból készült, rektális kapszulákat is, amelyekben a hatóanyag egy alapanyaggal együtt van jelen; alapanyagként például folyékony triglicerideket, polietilén-glikolokat vagy paraffin-szénhidrogéneket használhatunk.

Parenterális adagolásra elsősorban a vízoldható formában, például vízoldható só formájában levő hatóanyag vizes oldatai alkalmasak, továbbá a hatóanyag szuszpenziói, mint például a megfelelő olajos injekciós szuszpenziók. E célra alkalmas lipofil oldószereket vagy vivőanyagokat használunk, mint például zsíros olajokat, például szezám-olajat, vagy pedig szintetikus zsírsav-észtereket, például olajsav-etil-észtert vagy triglicerideket. Alkalmos készítmények továbbá a vizes-injekciós szuszpenziók, amelyek a viszkozitást fokozó anyagokat például nátrium-karboxi-metil-cellulózt, szorbitot és/vagy dextransot, továbbá adott esetben stabilizálószerket is tartalmazhatnak.

A hatóanyag dózisa a kezelni kívánt melegvérű fajától, életkorától és egyéni állapotától, valamint az adagolás módjától függ. Normál esetben egy körülbelül 75 kg testű súlyú melegvérű hozzáteljes napi dózisa orális adagolás esetén körülbelül 100 mg és körülbelül 500 mg között, és különösen 200 mg és körülbelül 300 mg között van, ezt a mennyiséget előnyösen több, azonos nagyságú részdózis formájában adjuk be.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban — a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül — példákkal szemléltetjük.

#### 1. példa

24,4 g (0,2 mol) 1-fenil-etanol és 27,6 g (0,24 mol) metán-szulfonsav-kloridot feloldunk 250 ml toluolban, és 10°C hőmérsékleten, keverés közben, félóra alatt hozzácepegtetjük 28,2 g (0,28 mol) trietil-amin 50 ml toluollal készült oldatát. Utána a reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, és ezután a kivált trietil-amin-hidrokloridot kiszűrjük és toluollal mossuk. Az egyesített szűrletről az oldószert vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajat negyedóra alatt hozzácepegtetjük 50 g (0,6 mol) 2-metil-imid-

azol 95°C hőmérsékleten kevert oldatához, majd a reakcióelegyet 6 órán át 100°C hőmérsékleten tartjuk. Ezután hozzáadunk 200 ml dietil-étert és 200 ml vizet, a szerves részt elválasztjuk, és vízzel háromszor kimossuk. A szerves részeket háromszor 100 ml 2 normál sósavval kirázzuk, majd a savas vizes részeket tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és ismét kirázzuk dietil-éterrel. A szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyertermékként kapott olajat nagymértékben csökkentett nyomáson (13,3 Pa) 120°C hőmérsékleten bepároljuk, és a kapott terméket ciklohexánból átkristályosítjuk. Ily módon tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol kapunk, op.: 84—85°C.

22,8 g (0,12 mol) így kapott bázist feloldunk 100 ml etil-acetátban, és az oldatot alkoholos sósav-oldattal megsavanyítjuk (pH ≈ 1). Ehhez az oldathoz hozzáadunk 25 ml dietil-étert, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és csökkentett nyomáson, 60°C hőmérsékleten megszáritjuk. Az így kapott tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol-hidroklorid 229—229,5°C-on olvad. A kitermelés az elméleti hozam 72%-a.

## 2. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 40,86 g (0,3 mol) 1-(p-metil-fenil)-etanolból és 73,9 g (0,9 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon olaj formájában 1-[1-(p-metil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol kapunk. Az ebből előállított hidroklorid 237—238°C-on olvad. A kitermelés az elméleti hozam 72%-a (2-metil-imidazolra vonatkoztatva).

## 3. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 30,1 g (0,2 mol) 1-(2,4-dimetil-fenil)-etanolból és 49,3 g (0,6 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon nyertermékként olaj formájában 21,3 g 1-[1-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol kapunk. Az analóg módon előállított hidroklorid 238—239°C-on olvad.

A kiindulási 1-(2,4-dimetil-fenil)-etanolt a következőképpen állítjuk elő:

44,5 g (0,3 mol) 2,4-dimetil-acetofenont feloldunk 200 ml izopropanolban, és az oldathoz lassan hozzácepegtetjük 5,7 g (0,15 mol) nátrium-bór-hidrid 50 ml vízzel készült, jég-hideg oldatát. A reakcióelegyet 4 órán át forraljuk, majd lehűtjük, és hozzáadunk 200 ml 1 mólos nátrium-dihidrogén-foszfát-oldatot. Az izopropanolt vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradék oldatot dietil-éterrel kirázzuk. A szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott maradékot vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson bepároljuk, így módon 1-(2,4-dimetil-fenil)-etanolt kapunk,

fp.: 120°C/1866,5 Pa [Ishizaka, Chem. Ber., 47, 2461: fp.: 124—125°C/1866,2 Pa].

## 4. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 27,3 g (0,2 mol) 1-(2-metil-fenil)-etanolból és 49,3 g (0,6 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon nyertermékként, olaj formájában 1-[1-(2-metil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol kapunk. A hidroklorid 237—238°C-on olvad.

A kiindulási 1-(2-metil-fenil)-etanolt a 3. példában leírttal analóg módon állítjuk elő (V. Auwers és munkatársai, Chem. Ber., 58, 46, fp.: 107—108°C/2667 Pa).

## 5. példa

200 ml telített kálium-karbonát-oldathoz hozzáadunk 25 g (0,113 mol) 1-(1-fenil-vinilidén-1-il)-2-metil-imidazol-hidrokloridot, és az elegyet háromszor 100 ml dietil-éterrel kirázzuk. A szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot feloldjuk 500 ml metanolban, az oldathoz hozzáadunk 1 g 5 százalékos csontszenes palládiumot, és az elegyet szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogénezzük. Utána a katalizátort kiszűrjük, metanolal mossuk, és az egyesített metanolos oldatokról az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajos maradékot ciklohexánból átkristályosítjuk, így módon tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol kapunk, op.: 84—85°C. A kitermelés az elméleti hozam 88%-a.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

## a) lépés

500 ml etanolhoz 20—30°C hőmérsékleten hozzácepegtetünk 130 g (0,68 mol) α-klór-fenil-acetil-kloridot, és az elegyet 3 órán át 30—40°C hőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon nyers 2-klór-2-fenil-ecetsav-etil-észtert kapunk. 137 g így kapott terméket feloldunk 2 l toluolban, és az oldathoz hozzáadunk 170 g (2,07 mol) 2-metil-imidazol. A reakcióelegyet 12 órán át 100°C hőmérsékleten keverjük, majd négyszer 500 ml vízzel kirázzuk. A vizes részeket kevés toluollal mossuk, és az egyesített szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon nyers, olajos 2-fenil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-ecetsav-etil-észtert kapunk. Ez a termék 26,66 Pa nyomáson 145°C hőmérsékleten desztillál. A tiszta hidroklorid 157—159°C-on olvad.

## b) lépés

142,9 g (0,585 mol) 2-fenil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-ecetsav-etil-észtert feloldunk 1,5 l izopropanolban, és 5°C hőmérsékleten, keverés közben félóra alatt hozzácepegtetjük 23 g (0,6 mol) nátrium-bór-hidrid 150 ml vízzel készült oldatát. Utána az elegyet 6

órán át hűtés nélkül keverjük, ennek során az elegy 45—50°C hőmérsékletre melegszik. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, tömény sósav és víz 1:1 arányú elegyével megsavanyítjuk (pH = 1—2), és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot behűtve telített kálium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és háromszor 300 ml dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajos maradékot dietil-éter és ciklohexán elegyből kristályosítjuk, ily módon tiszta 2-fenil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etanol-t kapunk, op.: 114—116°C.

105,3 g így kapott bázist feloldunk 300 ml etanolban és az oldatot alkoholos sósav-oldattal megsavanyítjuk. Ezután hozzáadunk 200 ml etil-acetátot, és körülbelül 200 ml dietil-étert. A kivált terméket kiszűrjük, etil-acetáttal mossuk, és csökkentett nyomáson, 60°C hőmérsékleten megszáritjuk. A tiszta 2-fenil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etanol-hidroklorid 144—146°C-on olvad.

c) lépés

115 g (0,481 mol) 2-fenil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etanol-hidrokloridot feloldunk 1 l kloroformban, hozzáadunk 120 g (1 mol) tionil-kloridot, és az elegyet 10 órán át forraljuk. Utána az illékony részeket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a nyersterméket közvetlenül tovább reagáltatjuk. 120,4 g nyers 1-[2-(1-klór-2-fenil-etil)]-2-metil-imidazol-hidrokloridot feloldunk 1 l kloroformban, hozzáadunk 152 g (1,0 mol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ént, és az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz hozzáadunk 500 ml ciklohexánt és 500 ml vizet. A vizes részt leválasztjuk, és a szerves részt háromszor 100 ml vízzel mossuk. Ezután a szerves részt magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyers 1-(1-fenil-vinilidén-1-il)-2-metil-imidazol olaj formájában kapjuk. A bázis forrponjtja: 130°C/6,66 Pa.

82 g nyers bázist feloldunk 200 ml etil-acetátban, és körülbelül 7 normál alkoholos sósav-oldattal megsavanyítjuk. Utána az oldathoz hozzáadunk 50 ml dietil-étert, a kivált terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és csökkentett nyomáson, 50°C hőmérsékleten megszáritjuk. A tiszta 1-(1-fenil-vinilidén-1-il)-2-metil-imidazol-hidroklorid 258—260°C-on olvad.

**6. példa**

8,6 g (0,05 mol) 1-(1-fenil-1-etil)-imidazol feloldunk 80 ml vízmentes tetrahydrofuránban, és —70°C hőmérsékleten hozzácepegtünk 30 ml hexános n-butil-lítium-oldatot (2 mol). Az elegyet félórán át —70°C hőmérsékleten keverjük, majd hozzácepegtetjük 7,1 g (0,05 mol) metil-jodid 20 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. Ezután a hűtőfű-

dőt eltávolítjuk, hagyjuk az elegyet lassan szobahőmérsékletre melegedni, és 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. A kész reakcióelegyet úgy dolgozzuk fel, hogy hozzáadunk 25 ml 2 normál nátrium-hidroxid-oldatot, és a tetrahydrofuránt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éterrel kirázzuk, a szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajos maradékot feloldjuk etil-acetátban, az oldatot dietil-éteres sósav-oldattal megsavanyítjuk, és a kivált terméket kiszűrjük. Ezt a terméket izopropanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, a tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol-hidroklorid 228—229°C-on olvad. A kitermelés az elméleti hozam 68%-a.

**7. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 13,6 g (0,1 mol) 1-(3-metil-fenil)-etanolból és 24,6 g (0,3 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon nyersterméként, olaj formájában 1-[1-(3-metil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-t kapunk. A hidroklorid 228—230°C-on olvad.

**8. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 13,6 g (0,1 mol) 1-fenil-propanolból és 25 g (0,3 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon olaj formájában nyers 1-(1-fenil-propil)-2-metil-imidazol-t kapunk. A hidroklorid 177—179°C-on olvad.

**9. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 15,0 g (0,1 mol) 1-(2-etil-fenil)-etanolból és 25 g (0,3 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon olaj formájában nyers 1-[1-(2-etil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-t kapunk. A hidroklorid 211—213°C-on olvad.

**10. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 15,0 g (0,1 mol) 1-(2,6-dimetil-fenil)-etanolból és 25 g (0,3 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon kristályos 1-[1-(2,6-dimetil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-t kapunk, op.: 100—103°C. A hidroklorid 265—267°C-on olvad.

**11. példa**

18,8 g (0,1 mol) 1-(1-fenil-etil)-2-metil-4,5-dihidroimidazol feloldunk 4000 ml diklór-metánban, és az oldathoz keverés közben, és a nedvesség kizárása mellett hozzáadunk 282 g (1,1 mol) bárium-manganátot. Az elegyet 24 órán át keverve forraljuk, majd hozzáadunk 20 g magnézium-szulfátot, ezután a szilárd részeket kiszűrjük és diklór-metánnal mossuk. A szerves szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és az olajos maradékot feloldjuk etil-acetátban. Az oldatot dietil-éteres sósav-oldattal megsavanyítjuk, a kivált hidrokloridot kiszűrjük, és izopropanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. A tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol-hidroklorid 228—229°C-on olvad. A kitermelés az elméleti hozam 91%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) lépés

**N-(1-Fenil-etil)-amino-etil-amin**

30 g (0,25 mol) acetofenont feloldunk 300 ml metanolban, hozzáadunk 30 g (0,5 mol) etilén-diamint és 1,0 g csontszenes platinát, és az elegyet 20°C hőmérsékleten, normál nyomáson 22 órán át hidrogénezzük. Utána a katalizátort kiszűrjük, a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot vízszugár-szivattyúval csökkentett nyomáson desztilláljuk. Ily módon olaj formájában N-(1-fenil-etil)-amino-etil-amin-t kapunk, fp.: 115–118°C/1466,5 Pa.

b) lépés

16,4 g (0,1 mol) N-(1-fenil-etil)-amino-etil-amin-t feloldunk 100 ml etanolban, és az oldathoz 0°C hőmérsékleten hozzáadunk 16,0 g (0,1 mol) acetyl-imino-etil-éter-hidrokloridot. Utána a reakcióelegyet 3 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot vízzel és dietil-éterrel kirázzuk, a dietil-éteres részt magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, és oxálsavval meg-savanyítjuk. Az oldathoz kevés dietil-étert adunk, majd a kivált terméket kiszűrjük és izopropanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. A tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-4,5-dihidro-imidazol-oxalát 80–84°C-on olvad.

A továbbreagáltatás céljára 29 g oxalátot 1 normál kálium-hidroxid-oldat és dietil-éter felhasználásával szabad bázissá alakítunk. Ily módon tiszta bázist kapunk, amely 1,33 Pa nyomáson 130°C-on forr.

**12. példa**

5,0 g (0,0409 mol) R-(+)-1-fenil-etanol ( $[\alpha]_D^{22} = +39,5^\circ$ ) és 5,2 g (0,055 mol) metán-szulfonsav-kloridot feloldunk 100 ml dietil-éterben, és oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük, és ezen a hőmérsékleten hozzáadunk 5,1 g (0,060 mol) trietil-amin 50 ml dietil-éterrel készült oldatát. Utána a reakcióelegyet 1 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük. A szűrletről az oldószert vízszugár-szivattyúval csökkentett nyomáson, lehetőleg kiméletesen ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 20 ml toluolban, és hozzáadunk 8,2 g (0,1 mol) 2-metil-imidazol 90°C hőmérsékleten tartott oldatához. Ezután az elegyet további 1 órán át 90°C hőmérsékleten tartjuk.

A reakcióelegyet úgy dolgozzuk fel, hogy dietil-éterrel hígítjuk, és először vízzel, majd háromszor 50 ml 2 normál sósavval kirázzuk. A sósavas részeket tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és dietil-éterrel kirázzuk. Az így kapott dietil-éteres részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot ciklohexánból kétszer kristályosítjuk, ily módon tiszta, balraforogató 1-(1-fenil-etil)-2-metil-

-imidazol-t kapunk, op.: 113–115°C,  $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ \pm 1^\circ$  (sztereokémiai tisztasága az <sup>1</sup>H-NMR-spektrum szerint: körülbelül 95 százalék). A hidroklorid 243–244°C-on olvad.

**13. példa**

A 12. példában leírt módon járunk el, és 5,0 g S-(–)-1-fenil-etanolból ( $[\alpha]_D^{20} = -41,3^\circ$ ) indulunk ki. Ily módon jobbraforogató 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol-t kapunk, op.: 113–115°C,  $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ (\pm 1^\circ)$ . A hidroklorid 243–244°C-on olvad.

**14. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 20,2 g (0,1 mol) 1-(3-metoxi-fenil)-etanolból és 25 g (0,3 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon olaj formájában 1-[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-t kapunk. A hidroklorid 197–199°C-on olvad.

**15. példa**

6,0 g (0,0297 mol) 1-[1-(2-hidroxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-t és 25 ml hexametil-foszforsav-triamidot 25 ml tetrahidrofuranban szuszpendálunk, és 20°C hőmérsékleten, keverés közben, részletekben hozzáadunk 1,3 g (0,030 mol) 55 százalékos nátrium-hidrid-szuszpenziót. Az elegyet 2 órán át 20°C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 4,25 g (0,030 mol) metil-jodid 25 ml hexametil-foszforsav-triamiddal készült oldatát, és a reakcióelegyet 1 órán át 45°C hőmérsékleten tartjuk.

Ezután az elegyet 200 ml jeges vízre öntjük és diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részeket leválasztjuk, vízzel mossuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, ily módon olaj formájában nyers 1-[1-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-t kapunk. A hidroklorid 201–203°C-on olvad. A kitermelés az elméleti hozam 72%-a.

A kiindulási 1-[1-(2-hidroxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-t a következőképpen állíthatjuk elő:

20,0 g (0,1 mol)  $\alpha$ -metilén-1-(2-hidroxi-benzil)-2-metil-imidazol-t feloldunk 500 ml etanolban, hozzáadunk 1 g csontszenes paládiumot, és az elegyet normál nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Utána a katalizátort kiszűrjük, a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot fumsavval gyengén meg-savanyítjuk. Ezután etil-acetátot adunk hozzá, a kivált terméket kiszűrjük, majd alkohol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk és megszáritjuk. A tiszta 1-[1-(2-hidroxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-fumarát 148–150°C-on olvad.

A továbbreagáltatás céljára 10 g (0,03 mol) fumarátot 2 normál nátrium-hidroxid-oldat és dietil-éter felhasználásával szabad bázissá alakítunk. Ily módon a fent leírt módon tovább reagáltatott szabad bázishoz jutunk.

**16. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 18,2 g (0,1 mol) 1-(2,3-dimetoxi-fenil)-etanolból és 25 g (0,3 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Az ily módon nyers-

termékként kapott szabad bázist szilikagén kromatografáljuk, eluensként 1–5 százalék metanol tartalmazó diklór-metánt használunk. Így tiszta 1-[1-(2,3-dimetoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazolt kapunk, op.: 122–124°C. A hidroklorid 175–178°C-on olvad.

**17. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 16,4 g (0,1 mol) 1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etanolból és 25 g (0,3 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Így módon 7,9 g tiszta 1-[1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etil]-2-metil-imidazolt kapunk, op.: 129–131°C.

A hidroklorid 267°C-on bomlás közben olvad.

**18. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 9,1 g (0,05 mol) 1-(2,6-dimetoxi-fenil)-etanolból és 12,5 g (0,15 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Így módon 3,7 g nyers 1-[1-(2,6-dimetoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazolt kapunk, amelyből tiszta hidrokloridot készítünk, op.: 214–216°C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

16,6 g (0,1 mol) 2,6-dimetoxi-benzaldehidet feloldunk 200 ml vízmentes tetrahidrofuranban, és 10°C hőmérsékleten hozzácspegettünk 60 ml 2,58 molos tetrahidrofuranos metil-magnézium-jodid-oldatot. Utána az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd hozzáadjuk 30 g ammónium-klorid 200 ml vízzel készült oldatát. Ezután az elegyet dietil-éterrel kirázzuk, a szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot diizopropil-éter és petroléter elegyéből kristályosítjuk. Az így kapott 1-(2,6-dimetoxi-fenil)-etanol 56–58°C-on olvad.

**19. példa**

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 3 g (0,02 mol) 1-(2,3-dimetil-fenil)-etanolból és 4,92 g (0,06 mol) 2-metil-imidazolból indulunk ki. Így módon olaj formájában 1,95 g 1-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-2-metil-imidazolt kapunk. 1,92 g nyers bázisból dietil-éteres sósav-oldattal tiszta 1-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-hidrokloridot állítunk elő, op.: 244–246°C.

**20. példa**

9,25 g (0,05 mol) 1-fenil-etil-bromidot és 20,5 g (0,25 mol) 2-metil-imidazol feloldunk 100 ml toluolban, és az oldatot 8 órán át 100°C hőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet lehűtjük; 2 normál sósavval megsavanyítjuk, és a savas vizes részt elválasztjuk. A toluolos oldatot háromszor 50 ml 1 normál sósavval kirázzuk, majd az egyesített savas, vizes részeket tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Ezután az elegyet dietil-éterrel kirázzuk, a dietil-éteres oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott maradékot feloldjuk etil-acetátban, és az oldatot dietil-éteres sósav-oldattal megsavanyítjuk. További dietil-éter

hozzáadása után a kivált terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk és ciklohexánból átkristályosítjuk. A tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol 84–85°C-on olvad.

5 A bázisból az 1. példában leírt módon állítjuk elő a hidrokloridot. A tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol-hidroklorid 229–229,5°C-on olvad.

**21. példa**

10 23,02 g (0,11 mol) N-(1-fenil-etil)-2-amino-acetaldehid-dimetil-acetált összekeverünk 10,9 g (0,1 mol) acetyl-imino-metil-éter-hidrokloriddal, a keveréket feloldjuk 200 ml metanolban, és az elegyet 4 napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 250 ml vízben, és az oldatot hozzáadjuk 500 ml tömény sósavhoz. Az elegyről az oldószert 100°C hőmérsékleten ledesztilláljuk, és a maradékot telített kálium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. Ezután három-

15 szor 500 ml dietil-éterrel kirázzuk, a dietil-éteres részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot nagymértékben csökkentett nyomáson (6,66 Pa) desztilláljuk, fp.: 115–120°C. A kapott terméket feloldjuk etil-acetátban, és az oldatot dietil-éteres sósav-oldattal megsavanyítjuk. A

20 kivált terméket kiszűrjük, izopropanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. A tiszta 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol-hidroklorid 228–229°C-on olvad. A kitermelés az elemleti hozam 36%-a (acetyl-imino-metil-éter-HCl-re vonatkoztatva).

25 A kiindulási anyagokat a következőképpen állíthatjuk elő:

30 a) 60,1 g (0,5 mol) acetofenont feloldunk 1000 ml metanolban, hozzáadjuk 56,78 g (0,54 mol) 2-amino-acetaldehid-dimetil-acetált és 10 g csontszén palládiumot, majd az elegyet szobahőmérsékleten, normál nyomáson katalitikusan hidrogénezzük. A hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot nagymértékben csökkentett nyomáson (7,99 Pa), 60–65°C hőmérsékleten ledesztilláljuk. Így módon tiszta N-(1-fenil-etil)-2-amino-acetaldehid-dimetil-acetált kapunk.

35 b) 82 g (2 mol) acetonitrilt feloldunk 65 g (2 mol) metanolban, és hozzáadjuk 500 ml 4 normál dietil-éteres sósav-oldatot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a kivált terméket kiszűrjük. Az így kapott terméket dietil-éterrel mossuk, és csökkentett nyomáson, szobahőmérsékleten megszáritjuk. Az így kapott acetyl-imino-metil-éter-hidroklorid 97°C-on olvad.

40 22. példa

45 9,1 g (0,05 mol) 1-(2-metoxi-benzil)-imidazol feloldunk 90 ml tetrahidrofuranban, és –78°C hőmérsékleten hozzácspegettjük 7,1 g (0,11 mol) butil-lítium 50 ml tetrahidrofuranal készült oldatát (ez megfelel 55,4 ml

50

55

60

65

11

2 molos oldatnak). Az elegyet 2 órán át —78°C hőmérsékleten keverjük, majd hozzácepegtetjük 17,0 g (0,12 mol) metil-jodid 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Utána hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni, és 30 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután lassan hozzácepegtetünk 50 ml vizet, és a tetrahidrofuránt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

A maradékot 2 normál nátrium-hidroxid-oldattal erősen meglúgosítjuk, és dietil-éterrel kirázzuk. A szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajos maradékot feloldjuk etil-acetátban, és az oldatot dietil-éteres sósav-oldattal megsavanyítjuk. A kivált terméket kiszűrjük, izopropanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. A tiszta 1-[1-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-hidroklorid 201—203°C-on olvad. A kitermelés az elméleti hozam 66%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, és 13,8 g (0,1 mol) 2-metoxi-benzil-alkoholból és 34 g (0,5 mol) imidazolból indulunk ki. Ily módon olaj formájában 9,78 g tiszta 1-(2-metoxi-benzil)-imidazolt kapunk. Az így kapott terméket nagymértékben csökkentett nyomáson (1,33 Pa), 120—130°C hőmérsékleten bepároljuk.

### 23. példa

4,0 g (20 mmol) 1-[1-(4-amino-fenil)-etil]-2-metil-imidazol feloldunk 100 ml metanolban, hozzáadunk 6 ml (60 mmol) tömény sósavat, és 0°C hőmérsékleten hozzácepegtetünk 2,68 g (26 mmol) tercier-butil-nitritet. Az elegyet félórán át 0°C hőmérsékleten keverjük, majd lassan, 1 óra alatt forrásig melegítjük, és félórán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Utána a reakcióelegyről az oldószert vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot 2 normál nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd telített nátrium-klorid-oldattal hígítjuk, és dietil-éterrel kirázzuk. A dietil-éteres részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot alkoholos sósav-oldattal megsavanyítjuk. Etil-acetát hozzáadása után a kivált terméket kiszűrjük és megszáritjuk. Ezt a terméket alkohol és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk, ily módon tiszta 1-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-hidrokloridot kapunk, op.: 200—202°C. A kitermelés az elméleti hozam 22%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

16,5 g (0,1 mol) p-nitro-acetofenont feloldunk 160 ml metanolban, és hűtés mellett, lassan hozzáadunk 3,7 g (0,1 mol) nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után az elegyet lassan 60°C hőmérsékletre melegítjük, és a gázfejlődés megszűnéséig ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyet lehűtjük, hozzáadunk körülbelül 150 ml 1 molos ná-

rium-dihidrogén-foszfát-oldatot, és a metanol csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradék oldatot dietil-éterrel kirázzuk, a szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott 1-(p-nitro-fenil)-etanolt nyers, olajos formában reagáltatjuk tovább.

Az 1. példában leírt módon eljárva, és 16 g (0,096 mol) 1-(p-nitro-fenil)-etanolból és 23,6 g (0,29 mol) 2-metil-imidazolból kiindulva tiszta 1-[1-(4-nitro-fenil)-etil]-2-metil-imidazolt kapunk, op.: 78—79°C (a terméket diizopropil-éter és petroléter elegyéből kristályosítjuk át).

14,0 g (0,06 mol) 1-[1-(4-nitro-fenil)-etil]-2-metil-imidazol feloldunk 150 ml etanolban, hozzáadunk 2 g Raney-nikkelt, és az elegyet 15 órán át normál nyomáson, 20°C hőmérsékleten katalitikusan hidrogénezzük.

Utána a katalizátort kiszűrjük, a szűrlet-ről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot etil-acetáttal kristályosítjuk. A tiszta 1-[1-(4-amino-fenil)-etil]-2-metil-imidazol 149—151°C-on olvad. Az alkoholos sósav-oldat felhasználásával előállított, és alkohol és etil-acetát elegyéből átkristályosított dihidroklorid 165—167°C-on olvad.

### 24. példa

A 23. példában leírttal analóg módon járunk el, és 20,1 g (0,1 mol) 1-[1-(2-amino-fenil)-etil]-2-metil-imidazolból indulunk ki. Ily módon tiszta 1-[1-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol-hidrokloridot kapunk, op.: 201—203°C.

Az alkoholos sósav-oldat felhasználásával előállított, és alkohol és etil-acetát elegyéből átkristályosított dihidroklorid 165—167°C-on olvad.

### 25. példa

0,020 g 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol tartalmazó tablettákat például a következőképpen állíthatunk elő:

#### Összetétel (10 000 tablettára):

45	Hatóanyag	200,00 g
	laktóz	290,80 g
	burgonya-keményítő	274,70 g
	sztearinsav	10,00 g
50	talkum	200,00 g
	magnézium-sztearát	2,50 g
	kolloid szilícium-dioxid	32,00 g
	etanol (a szükséges mennyiség)	

A hatóanyag, a laktóz és 194,70 g burgonya-keményítő keverékét a sztearinsav etanolos oldatával megnedvesítjük, és egy szitán granuláljuk. Szárítás után hozzákeverjük a fõbbi burgonya-keményítõt, talkumot, magnézium-sztearátot és a kolloid-szilícium-dioxidot, és a keverékét 0,1 g súlyú tablettákká préseljük, amelyeket kívánt esetben a dózisos finomabb beállítás céljából osztóvonallal is elláthatunk.

### 26. példa

0,025 g 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol tartalmazó kapszulákat a következőképpen állíthatunk elő:

**Összetétel (1000 kapszulára):**

Hatóanyag	25,00 g
laktóz	249,00 g
zselatin	2,00 g
kukorica-keményítő	10,00 g
talkum	15,00 g

víz (a szükséges mennyisége).  
A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal, a keveréket egyenletesen megnedvesítjük a zselatin vizes oldatával, majd egy 1,2–1,5 mm nyílásméretű szitán granuláljuk. A granulátumot összekeverjük a megszáritott kukorica-keményítővel és a talkummal, majd a keveréket 300 mg-os részletekben 1-es nagyságú kemény zselatinkapszulákba töltjük.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek ezek sói és optikai izomerjei előállítására, a képletben

Ph jelentése helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal egyszerezsen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített fenilcsoport, és

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

a) valamely (IIa) általános képletű vegyületet, ahol

X<sub>1</sub> jelentése reakcióképes, észtereszített hidroxilcsoport,

Ph és R<sub>1</sub> jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (IIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

X<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy egy fémes csoport és

R<sub>2</sub> jelentése e tárgyi kör szerinti, vagy b) valamely (III) általános képletű vegyületben, ahol

Het jelentése 2-R<sub>2</sub>-dihidro-imidazol-1-il-csoport és

Ph és R<sub>1</sub> jelentése a tárgyi kör szerinti, a Het-csoportot 2-R<sub>2</sub>-imidazol-1-il-csoporttá dehidrogénezük, vagy

c) valamely (IV) általános képletű vegyületben, ahol

A jelentése 2–5 szénatomos alkenilidencsoport, és

R'<sub>2</sub> jelentése 2–4 szénatomos alkenilcsoport vagy jelentése azonos R<sub>2</sub> jelentésével,

vagy ahol

A jelentése -CH(R<sub>1</sub>)- általános képletű csoport, és

R'<sub>2</sub> jelentése 2–4 szénatomos alkenilcsoport,

Ph jelentése a tárgyi kör szerinti, az A csoportot -CH(R<sub>1</sub>)- általános képletű csoporttá és/vagy az

R'<sub>2</sub> csoportot R<sub>2</sub> csoporttá hidrogénezük, vagy

d) valamely (VIa) általános képletű vegyületet, ahol

X<sub>8</sub> jelentése kilépőcsoport, mint 1–4 szénatomos alkoxicsoport, egy (VIb) általános képletű vegyülettel vagy ennek egy acetáljával,

5 Ph, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi kör szerinti, kondenzálunk vagy

e) valamely (VIIa) általános képletű vegyületet reagáltatunk, ahol

X<sub>4</sub> és X<sub>5</sub> közül az egyik jelentése reakcióképes, észtereszített hidroxilcsoport, és a másik jelentése egy fémes csoport,

Ph, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi kör szerinti,

f) vagy egy (VIIc) általános képletű vegyületet

egy (VIId) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

X<sub>6</sub> és X<sub>7</sub> közül az egyik jelentése reakcióképes, észtereszített hidroxilcsoport, és a másik jelentése egy fémes csoport,

Ph, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi kör szerinti,

g) olyan (I) általános képletű vegyületek és

ezek sói előállítására, ahol

Ph jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport,

30 valamely (VIII) általános képletű vegyületben, ahol

Ph' jelentése hidroxil-fenil- vagy amino-fenil-csoport, a hidroxilcsoportot 1–4 szénatomos alkoxicsoporttá alkilezzük, illetve az aminocsoportot 1–4 szénatomos alkoxicsoporttá alakítjuk,

a képletekben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi kör szerinti, az a) - g) eljárásokban megadott kiindulási anyagokat adott esetben sóik formájában is alkalmazhatjuk,

és kívánt esetben egy így előállított sót az (I) általános képletű szabad vegyülettel vagy egy másik sójává alakítunk, vagy valamely, találmány szerinti eljárással alakítunk, vagy valamely, találmány szerinti eljárással előállított szabad (I) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1984.12.28.)

2. Eljárás az (I) általános képletű, vegyületek, ezek sói és optikai izomerjei előállítására, a képletben

Ph jelentése helyettesítetlen vagy egyszerezsen, kétszeresen vagy háromszorosan 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, és

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

a) valamely (IIa) általános képletű vegyületet, ahol

X<sub>1</sub> jelentése reakcióképes, észtereszített hidroxilcsoport,

- $R_1$  és Ph jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (IIb) általános képletű vegyülettel, ahol  $X_2$  jelentése hidrogénatom vagy egy fémes csoport, és
- $R_2$  jelentése a tárgyi kör szerinti, reagáltatunk, vagy
- b) valamely (III) általános képletű vegyületben, ahol
- Het jelentése 2- $R_2$ -dihidroimidazol-1-il-csoport
- Ph és  $R_1$  jelentése a tárgyi kör szerinti, a Het csoportot 2- $R_2$ -imidazol-1-il-csoporttá dehidrogénezzük, vagy
- c) valamely (IV) általános képletű vegyületben, ahol
- A jelentése 2—5 szénatomos alkenil-déncsoport, és
- $R'_2$  jelentése 2—4 szénatomos alkenil-csoport, vagy jelentése azonos  $R_2$  jelentésével,
- vagy ahol
- A jelentése  $-CH(R_1)-$  általános képletű csoport, és
- $R'_2$  jelentése 2—4 szénatomos alkenil-csoport,
- Ph jelentése a tárgyi kör szerinti, az A csoportot  $-CH(R_1)-$  általános képletű csoporttá és/vagy az  $R'_2$  csoportot  $R_2$  csoporttá hidrogénezzük, vagy
- d) valamely (VIa) általános képletű vegyületet, ahol
- $X_8$  jelentése kilépőcsoport, így 1—4 szénatomos alkoxics csoport,
- $R_2$  jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (VIb) általános képletű vegyülettel vagy ennek egy acetáljával reagáltatunk,
- $R_1$  és Ph jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy
- e) valamely (VIIa) általános képletű vegyületet egy (VIIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol
- $X_4$  és  $X_5$  közül egyik jelentése reakcióképes, észterezett hidroxilcsoport, és a másik jelentése egy fémes csoport,
- $R_1, R_2$  és Ph jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy
- f) egy (VIIc) általános képletű vegyületet egy (VIId) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol
- $X_6$  és  $X_7$  közül az egyik jelentése reakcióképes, észterezett, hidroxilcsoport, és a másik jelentése egy fémes csoport,
- $R_1, R_2$  és Ph jelentése a tárgyi kör szerinti, emellett az a) - f) eljárásokban megadott kiindulási anyagokat adott esetben sóik formájában is alkalmazhatjuk,
- és kívánt esetben egy így előállított sót az (I) általános képletű vegyület szabad formájává vagy egy másik sójává alakítunk, vagy
- valamely, a találmány szerinti eljárással előállított szabad (I) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk.  
(Elsőbbsége: 1983.12.30.)
3. Az 1. igénypont szerinti a) — d) eljárások bármelyike olyan (I) általános képletű

- vegyületek és ezek sói előállítására, ahol Ph jelentése helyettesítetlen, vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport, és
- 5  $R_1$  és  $R_2$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.  
(Elsőbbsége: 1984.12.28.)
- 10 4. Az 1. igénypont szerinti a) — g) eljárások bármelyike olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, ahol Ph jelentése 1—4 szénatomos alkoxics csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport, és
- 15  $R_1$  és  $R_2$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.  
(Elsőbbsége: 1984.12.28.)
- 20 5. Az 1. igénypont szerinti a) — g) eljárások bármelyike olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, ahol Ph jelentése helyettesítetlen vagy a 2-es vagy 3-as helyzetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1—4 szénatomos alkoxics csoporttal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, vagy a 2-es és 6-os helyzetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal kétszeresen helyettesített fenilcsoport, és
- 25  $R_1$  és  $R_2$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.  
(Elsőbbsége: 1984.12.28.)
- 30 6. A 2. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, ahol Ph jelentése helyettesítetlen fenilcsoport, és  $R_1$  és  $R_2$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.  
(Elsőbbsége: 1983.12.30.)
- 35 7. A 2. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-(1-fenil-etil)-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.  
(Elsőbbsége: 1983.12.30.)
- 40 8. A 2. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(2-metil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.  
(Elsőbbsége: 1983.12.30.)
- 45 9. Az 1. igénypont szerinti a) — g) eljárások bármelyike 1-[1-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.  
(Elsőbbsége: 1984.12.28.)
- 50 10. A 2. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(p-metil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.  
(Elsőbbsége: 1983.12.30.)
- 55 65

11. A 2. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1983.12.30.)

12. A 2. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(fenil)-propil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve* hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1983.12.30.)

13. Az 1. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(3-metil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1984.12.28.)

14. Az 1. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(2-etil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1984.12.28.)

15. Az 1. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1984.12.28.)

16. Az 1. igénypont szerinti a) — g) eljárások bármelyike 1-[1-(2,3-dimetoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1984.12.28.)

17. Az 1. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etil]-

-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1984.12.28.)

5 18. Az 1. igénypont szerinti a) — f) eljárások bármelyike 1-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

10 (Elsőbbsége: 1984.12.28.)

19. Az 1. igénypont szerinti a) g) eljárások bármelyike 1-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-imidazol és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

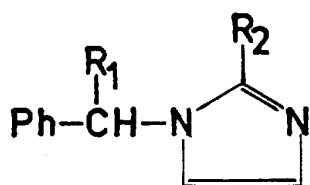
15 (Elsőbbsége: 1984.12.28.)

20. Eljárás antidepresszív hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1., 3—5., 9. és 13—19. igénypont bármelyike szerint előállított egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerileg elfogadható sóját, ahol Ph, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése az 1. igénypont szerinti, a gyógyszerkeletológiában szokásosan alkalmazott segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

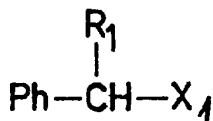
25 (Elsőbbsége: 1984.12.28.)

21. Eljárás antidepresszív hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2., 6—8. és 10—12. igénypont bármelyike szerinti előállított egy vagy több (I) általános képletű vegyületet, vagy gyógyszerileg elfogadható sóját, ahol Ph, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a 2. igénypont szerinti, a gyógyszerkeletológiában szokásosan alkalmazott segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

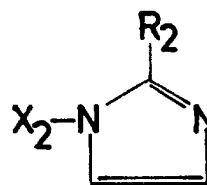
30 (Elsőbbsége: 1983.12.30.)



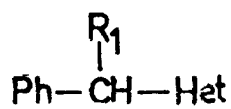
(I)



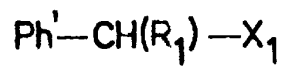
(IIa)



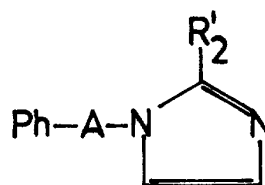
(IIb)



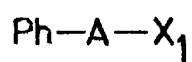
(III)



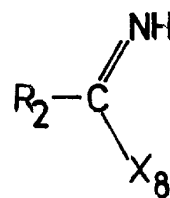
(IIIa)



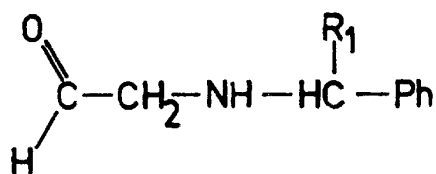
(IV)



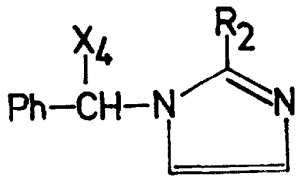
(IVa)



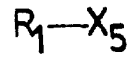
(VIa)



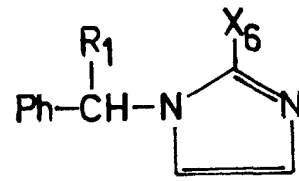
(VIb)



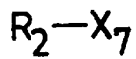
(VII a)



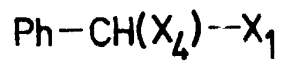
(VII b)



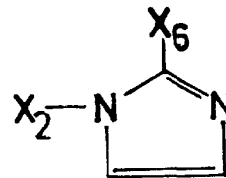
(VII c)



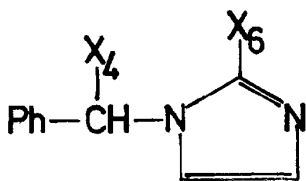
(VII d)



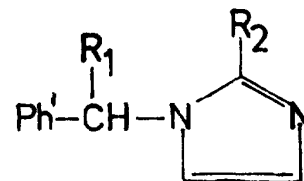
(VII e)



(VII f)



(VII g)



(VIII)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 6141. Nyomdaipari vállalat, Ungvár