

SZABADALMI LEÍRÁS

176621

Bejelentés napja: 1977. IV. 7.

(TI—252)

Elsőbbsége: Német Szövetségi Köztársaság:
1976. IV. 7. (26 15 161. 1)

Közzététel napja: 1980. IX. 27.

Megjelent: 1981. XI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 93/04

Feltalálók:

Bock Paul Richard orvos, farmakológus, Spenge,
Cambanis Anton vegyész, Luenen,
Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Kali-Chemie Pharma GmbH,
Hannover,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás új ω -amino-alkoxiálkánok és gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új ω -amino-alkoxiálkánok és gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására.

A 3 254 083 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírtak egy eljárást 1-arilalkil-ciklohexán-észterek előállítására szubsztituált 1-fenil- vagy 1-benzilcikloalkanol alkilhalogennel történő reagáltatásával.

Az új vegyületek az I általános képlettel jellemezhetők, ahol

R^1 és R^2 azonos vagy különböző 1—6 szénatomos alkilcsoport,

R^3 adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált ciklohexil vagy fenilcsoport,

R^4 hidrogénatom vagy 1—3 szénatomos alkilcsoport,

R^5 és R^6 azonos vagy különböző 1—3 szénatomos alkilcsoport,

n 2, 3 vagy 4 és

m 0, 1, 2, 3 vagy 4.

Az R^1 és R^2 csoportok előnyösen egyenesláncú alkilcsoportok. Az alkilcsoportok előnyösen 1—6 szénatomos csoportok, például metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, butil-, pl. n-butil- vagy terc.-butilcsoport, pentil-, például n-pentil-, terc.-pentil vagy neopentilcsoport és hexil-, például n-hexil-, vagy izohexilcsoport. Különösen előnyös, ha R^1 és R^2 1—4 szénatomos, különösen, ha R^1 és R^2 együtt 5, 6 vagy 7 szénatomot tartalmaznak, ilyen kombinációk például etil/propil-, etil/pentil-, és különösen propil/propilcsoport. R^3 fenil- vagy naftilcsoportot, előnyösen fenilcsoportot jelenthet. A ciklo-

2

pentil és hexil- és aril-, naftil- és fenil csoportok halogénatommal, pl. bróm vagy jódatommal, előnyösen fluoratommal vagy klóratommal vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, előnyösen metil- vagy etilcsoporttal lehetnek szubsztituálva. A helyettesítők előnyösen a 4-es vagy a parahelyzetben kapcsolódnak az aromás csoporthoz.

Ha R^4 jelentése alkilcsoport, előnyösen nem elágazó és 1—3 szénatomot tartalmaz, például metil-, etil-, n-propil vagy izopropilcsoport. R^5 és R^6 például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, butil-, például n-butil- vagy terc-butil-, pentil-, például n-pentil, terc-pentil vagy neopentilcsoport, hexil- vagy n-hexilcsoport vagy izohexilcsoport.

R^5 és R^6 előnyösen 1—4 szénatomos alkilcsoportot, különösen metilcsoportot jelent, m előnyösen 0, 1 vagy 2, különösen 0 és n előnyösen 2 vagy 3, előnyösen 3.

Az I általános képletű vegyületek ismert eljárásokkal állíthatók elő. Az I általános képletű vegyületek előállíthatók például valamely II általános képletű vegyület — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m és n jelentése a fenti és X jelentése kilépőcsoport — előnyösen szulfonil-oxicsoporthoz vagy halogénatom valamely III általános képletű szekunder aminnal, vagy savaddíciós sójával — ahol R^5 és R^6 jelentése a fenti — való reagáltatásával.

A teljes szintézist az 1. reakcióvázlat szemlélteti. A szintézis a következő reakciólépésekből áll:

1. lépés: A reagenseket visszafolyatató hűtő alkalmazásával melegítjük megfelelő oldószerben, például száraz benzolban és kismennyiségű erős savval, például toluol-

-szulfonsavval, amíg a számított mennyiségű víz fel nem szabadul.

2. lépés: A Grignard vegyületet a szokásos módon állítjuk elő a megfelelő halogénvegyületből és magnéziumból száraz éterben és ezután reagáltatjuk az alkanon ciklikus ketáljával. A kapott vegyületet például vizes ammónium-klorid oldattal elbontjuk, majd a reakcióelegyet szerves oldószerrel extraháljuk és a kívánt ω -hidroxialkoxiálkánt izoláljuk a szerves fázisból.

3. lépés: Az előző lépésben kapott ω -hidroxialkoxiálkán hidroxilcsoportját kilépőcsoporttal védjük, ez éter-, észtercsoport vagy halogénatom lehet. Előnyösen kilépőcsoportként szulfoniloxi-, például metil-szulfoniloxi vagy p-toluol-szulfoniloxicsoportokat alkalmazhatunk, azonban megfelelnek más kilépőcsoportok is, így például klór-, bróm vagy jód. Az ω -hidroxialkoxi-alkánt megfelelő oldószerben oldjuk fel, például száraz piridinben, ezután például tozil-kloridot adunk alacsony hőmérsékleten az oldathoz. A reakcióelegyet egy ideig állni hagyjuk ezen a hőmérsékleten.

4. lépés: Az így kapott szulfonil-észtert, vagy más olyan vegyületet, melyben a szulfonil-csoportot másik kilépőcsoporttal helyettesítjük, alkalmas oldószerben, például száraz toluolban szekunder aminnal melegítjük visszafolyatós hűtő alatt.

Az I általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy is, hogy valamely IV általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti és R jelentése hidroxilcsoport — valamely V általános képletű vegyülettel, vagy savaddíciós sójával — ahol R^5 , R^6 és n jelentése a fenti, és Y jelentése halogénatom — reagáltatjuk.

Előnyösen olyan IV általános képletű vegyületet reagáltatunk — ahol R hidroxilcsoport — olyan V általános képletű vegyülettel, ahol Y halogénatom.

Az V általános képletű vegyülettel való reagáltatás előtt a IV általános képletű vegyületet — ahol R hidroxilcsoport — előnyösen sóvá, előnyösen alkáli-fémsóvá alakítjuk oly módon, hogy egy bázissal, például nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal vagy különösen nátrium-amiddal reagáltatjuk. A sót nem szükséges izolálni.

A IV általános képletű (kiindulási) anyagot egész könnyen előállíthatjuk a reakcióvázlalon kiindulási anyagként szereplő ketonból ismert Grignard reakció segítségével, ha a ketont $\text{HalMg}(\text{CH}_2)_m\text{CHR}^3\text{R}^4$ képletű vegyülettel reagáltatjuk — ahol Hal jelentése halogénatom, majd az így kapott alkoholt halogénezük.

Gyógyászati lag elfogadható I általános képletű vegyületek sóin olyan savaddíciós sókat értünk, melyeket az I általános képletű szabad bázis szerves vagy szervetlen savval való reagáltatásával kapunk, ilyen savak például a sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, ecetsav, propionsav, glikolsav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, malonsav, borostyánkősav, fumársav vagy borkősav. Az I általános képletű vegyületet rendszerint szabad bázis formájában alkoholban oldjuk és a kérdéses sav alkoholos forró oldatához adjuk.

Előnyösen hidrokloridokat, hidrobromidokat, tartarátokat vagy fumarátokat állítunk elő. Különösen előnyösek a hidrogén-fumarátok.

A találmány szerint előállított vegyületek jelentős értágító hatással rendelkeznek.

Toxicitásuk igen alacsony és a mellékhatások, melyek általában a koszorúér és/vagy perifériális értágító hatást kísérik, mint pl. az inotrop hatások, vérnyomás csök-

kentő hatás, szívfrekvencia megváltoztató hatás, meglepően enyhék. Spasmolitikus és trombózisgátló hatást is mutatnak.

5 ω -Amino-alkoxi-alkánok narkotizált kutyák szívére és vérkeringésére gyakorolt hatása

8—15 kg súlyú hím- és nőnemű korecskutyákat használtunk a kísérlethez, a kutyákat 16 órával a kísérlet előtt éberen tartottuk. 75 mg/kg α -kloralózzal és 750 mg/kg uretánnal a kutyákat i. v. narkotizáltuk.

Az állatok két hátsó végtagjának Arteria femoralis-át és Vena femoralis-át vérnyomásmérés és katéter és PVC cső bevezetése céljából kioperáltuk.

15 A tesztvegyületeket 0,9%-os fiziológiás sóoldatban 30 mp alatt lassan befecskendeztük. A befecskendezett térfogat a testsúly felének felel meg. Az anyagok beadagolása között legalább 40 perc időközlet hagytunk. Az anyagokat 1 és 3 mg/kg dózisban vizsgáltuk.

20 Az arteriális vérnyomást a jobb Arteria femoralis-ba bekötött Statham P 23 Db nyomásmérővel mértük, mely egy elektromanométerhez kapcsolódik. A nyomásnövekedés sebességének méréséhez a katéter-manométer jelzését differenciáltuk. A maximális hatás időpontjában a diasztolés vérnyomás $\text{dp/dt}_{\text{max}}$ kaptuk.

Statisztikus kiértékelés

Az abszolút és relatív értékekből kiszámítottuk az $\bar{x}$ középértéket és az átlagos hibaértéket (s_x).

30 A kontrollkísérletben 0,9%-os nátriumklorid fiziológiás oldat beadása nem idézett elő említésre méltó változást a fenti paraméterekben. Az 1. és 2. táblázatban felsorolt változások tehát az anyag alkalmazása előtti közvetlen kiindulási értékekre vonatkoznak és a Bencyclan=100% valamennyi dózisához vannak viszonyítva.

1. táblázat

40 Diasztolés vérnyomáscsökkenés narkotizált kutyáknál

Anyag száma	Diasztolés vérnyomáscsökkenés (rel.%)	
	1 mg/kg dózis	3 mg/kg dózis
45 B ¹	100 $\pm$ 39	100 $\pm$ 22 ($\cong$ az 1 mg/kg 115%-a)
1.	140 $\pm$ 22	142 $\pm$ 5
2.	133 $\pm$ 34	254 $\pm$ 17
50 4.	163 $\pm$ 14	276 $\pm$ 20
5.	128 $\pm$ 31	250 $\pm$ 31
6.	165 $\pm$ 43	268 $\pm$ 59
7.	165 $\pm$ 41	— ²
9.	115 $\pm$ 13	170 $\pm$ 20
55 10.	158 $\pm$ 13	260 $\pm$ 22

¹=B=Bencyclan, mint összehasonlító anyag

²=3 mg/kg-ot nem mértünk

60

Az 1. és 2. táblázatban felsorolt adatok azt mutatják, hogy az amino-alkoxi-alkánok erősebb diasztolés vérnyomáscsökkenést okoznak, illetve erősebb pozitív inotrop hatást gyakorolnak ($\text{dp/dt}_{\text{max}}$), mint az összehasonlító anyagként alkalmazott Bencyclan.

65

2. táblázat

A nyomásnövekedési sebesség ($dp/dt_{\max}$) növekedése narkotizált kutyáknál

Anyag száma	Nyomásnövekedésssebesség (rel.%)	
	1 mg/kg dózis	3 mg/kg dózis
B ¹	100 ± 15	100 ± 13 ($\cong$ az 1 mg/kg 184%-a)
1.	184 ± 15	165 ± 20
2.	157 ± 32	101 ± 22
3.	143 ± 28	114 ± 23
4.	100 ± 20	— ²
5.	187 ± 51	123 ± 26
6.	171 ± 70	117 ± 54
7.	134 ± 61	— ²
8.	146 ± 11	169 ± 20
9.	128 ± 17	101 ± 13
10.	209 ± 49	150 ± 42

¹=B=Bencyclan, mint összehasonlító anyag

²=3 mg/kg-ot nem mértünk

Különösen figyelemre méltó az erős diasztolés vérnyomáscsökkenés annak figyelembe vételével, hogy az összehasonlítóanyag 1—3 mg/kg dózisznelés esetén csak 100%-ról 115%-ra növeli a vérnyomáscsökkenést, míg a teszt-vegyületek már 1 mg/kg dózissal is 115—165%-os nyomáscsökkenést idéznek elő. Ebből levezethető a vegyületek jobb vérnyomáscsökkentő tulajdonsága és vérkeringésfokozó jellege.

10 A táblázatban felsorolt vegyületek kémiai szerkezete a következő:

A találmány szerint előállított vegyületeket a szokásos módon folyékony vagy szilárd gyógyászati készítményekké alakíthatjuk, mint például dragsékat, tablettákat, kúpot és oldatokat, injekciós oldatokat is előállíthatunk.

Ebből a célból a szokásos hordozókat és hígítóanyagokat alkalmazzuk.

20 Az orális egységdózis 0,5—50 mg/kg és az orális napi dózis: 1,5—150 mg/kg. A parenterális egységdózis 0,1—5 mg/kg és a parenterális napi dózis 0,3—15 mg/kg.

I. általános képletű vegyület hidrogénfumarátja

Vegyület száma	R ¹	R ²	m	n	R ⁴	R ³	R ⁵	R ⁶
1.	n—Pr—	nPr—	0	3	H—	Ph—	CH ₃ —	CH ₃ —
2.	n—Hexil—	Me—	0	3	H—	CH ₃ Ph—	CH ₃ —	CH ₃ —
3.	izo-Amil—	Me—	0	3	H—	Ph—	CH ₃ —	CH ₃ —
4.	n—Bu—	Me—	0	3	H—	CH ₃ Ph—	CH ₃ —	CH ₃ —
5.	i—Bu—	iBu—	0	3	H—	Ph—	CH ₃ —	CH ₃ —
6.	i—Bu—	Me—	0	3	H—	ciklohexil—	CH ₃ —	CH ₃ —
7.	n—Bu—	nBu—	1	3	H—	Ph—	CH ₃ —	CH ₃ —
8.	i—He—	Me—	0	3	H—	Ph—	CH ₃ —	CH ₃ —
9.	n—Pr—	Me—	0	2	H—	diklór—Ph—	CH ₃ —	CH ₃ —
10.	n—Pe—	Et—	0	3	H—	ciklohexil—	CH ₃ —	CH ₃ —

Előnyösen olyan I általános képletű vegyületeket állítunk elő — ahol

R¹ és R² összesen 5, 6 vagy 7 szénatomot tartalmaznak, R³ fenilcsoport, amely előnyösen halogénatommal vagy metilcsoporttal lehet helyettesítve,

R⁴ hidrogénatom,

R⁵ és R⁶ metilcsoport,

n jelentése 2 vagy 3 és

m jelentése 0.

Az aszimmetria centrum kialakulásának elkerülése végett (amely optikai izomerelegyhez vezet) olyan I képletű vegyületeket állítunk elő, amelyeknél R¹ és R² jelentése azonos alkilcsoport, például propilcsoport.

Különösen jók azok a vegyületek, ahol R¹ és R² propilcsoport. R³ fenil-, p-tolil- vagy p-fluoro-fenilcsoport, R⁴ hidrogénatom, R⁵ és R⁶ metilcsoport, n 2 vagy 3 és m jelentése 0. (Ia általános képlet)

A találmány részleteit a következő példákkal illusztráljuk.

1. példa

a) 1-Fenil-2-(3'-toluolszulfoniloxi-n-propoxi)-2-n-propil-pentán

0,2 mól 1-fenil-2-(3'-hidroxi-n-propoxi)-2-n-propil-pentánt ($n_D^{20}=1,5017$, forráspont: 135 °C 0,3 torrál) 200 ml piridinben oldunk és 0 °C-on 0,2 mól 4-toluol-szulfonilkloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 0—5 °C-on tartjuk éjszaka, majd 500 g jégre öntjük. Az olajos anyagot, amely kiválik, 3-szor extraháljuk 100 ml-es kloroform adagokkal és az egyesített kloroformos extraktumokat 5 × 200 ml vízzel mossuk. Kalciumkloriddal történő szárítás után az oldatot vízfürdőn szárazra pároljuk 50 °C-on nem meghaladó hőmérsékleten. Az olajos maradék 1-fenil-2-(3'-toluolszulfoniloxi-n-propoxi)-2-n-propil-pentánt tartalmaz majdnem kvantitatív termeléssel. További kezelés nélkül használható a következő lépésben.

b) 1-Fenil-2-(3'-dimetilamino-n-propoxi)-2-n-propil-n-propil-n-pentán

0,1 mól 1-fenil-2-(3'-toluolszulfoniloxi-n-propoxi)-2-n-propil-n-pentánt visszafolyató hűtő alatt melegítünk 0,25 mól dimetilaminnal 50 ml száraz toluolban 2 óra hosszat. Hűtés után a reakcióelegyet 3×50 ml-es víz adagokkal mossuk, a szerves fázist szárazra pároljuk és a maradékot vákuumban desztilláljuk.

2. példa

Az 1. példában leírt módon az alábbi vegyületeket állítottuk elő:

R ¹	R ²	n	m	R ³	R ⁴ /R ⁵	fp. °C/torr	n _D ²⁰	termelés %	hidrogén-fumarát op. °C
etil-	pentil-	3	0	fenil-	H—	137/0,4	1,4917	83	65—67
propil-	propil-	3	0	p-tolil-	H—	120—127/0,1	1,4948	82	89—90
etil-	pentil-	3	0	p-tolil-	H—	138/0,1	1,4940	76	64—69
etil-	pentil-	3	0	p-F-fenil-	H—	138/0,1	1,4830	77	78—80
propil-	propil-	3	1	fenil-	H—	125—130/0,05	1,4950	44	78—79
etil-	pentil-	2	1	fenil-	H—	130/0,03	1,4955	34	83—86

3. példa

Az 1. példában leírt módon a következő vegyületeket állítottuk elő:

	R ¹	R ²	R ³	n	m	R ⁴	R ⁵ /R ⁶	A só op.-ja °C
1.	metil-	butil-	p-tolil-	2	0	H—	CH ₃ —	72—73
2.	butil-	butil-	p-fluor-fenil-	3	0	H—	CH ₃ —	90—91
3.	hexil-	metil-	fenil-	3	0	H—	CH ₃ —	65—66
4.	hexil-	metil-	p-tolil-	3	0	H—	CH ₃ —	96—97
5.	hexil-	metil-	p-fluor-fenil	3	0	H—	CH ₃ —	84—85
6.	izoamil-	metil-	fenil-	3	0	H—	CH ₃ —	100—101
7.	izoamil-	metil-	p-tolil-	3	0	H—	CH ₃ —	97—98
8.	izoamil-	metil-	p-fluor-fenil-	3	0	H—	CH ₃ —	100—102
9.	metil-	izoamil-	fenil-	3	1	H—	CH ₃ —	75—77
10.	propil-	metil-	fenil-	3	0	H—	CH ₃ —	82—86
11.	pentil-	etil-	fenil-	3	1	CH ₃ —	CH ₃ —	28—29
12.	izoamil-	metil-	ciklohexil-	3	0	H—	CH ₃ —	94—95
13.	propil-	propil-	ciklohexil-	3	0	H—	CH ₃ —	98—99
14.	pentil-	etil-	ciklohexil-	3	0	H—	CH ₃ —	89—91
15.	butil-	butil-	ciklohexil-	3	0	H—	CH ₃ —	103—104

4. példa

a) 0,1 mól 2-fenil-4-hidroxi-4-etil-n-nonánt ($n_D^{20} = 1,5013$, fp.: 124 °C/0,2 torr) 30 ml száraz benzolban oldunk és cseppenként intenzív keverés közben 0,1 mól finoman porított nátriumamid 30 ml száraz benzollal képzett szuszpenziójához adjuk 30 percen keresztül. A reakció elegyet 2 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Miután 35—40 °C-ra lehűtöttük az elegyet, 0,11 mól dimetil-aminopropil-kloridot adunk hozzá 20 ml száraz benzolban. A reakcióelegyet további 6 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük, 3×50 ml vízzel mossuk. Az oldószert bepárlással eltávolítjuk és az olajos maradékot vákuumban frakcionált desztillációval tisztítjuk.

A kapott 1-fenil-2-(3'-dimetilamino-n-propoxi)-2-n-propil-n-pentán 134 °C-on desztillál 0,6 torr nyomáson, $n_D^{20} = 1,4958$.

Az ekvimoláris mennyiségű fumársavval alkoholban képzett sőt étterrel kicsapjuk, miután az oldat térfogatát bepárlással csökkentettük.

A hidrogénfumarát só olvadáspontja 68—70 °C. Az amin-szintézis és a sóképzés össz-termelése: 77%.

48%-os termeléssel kapjuk a 2-fenil-4-(3'-dimetilamino-n-propoxi)-4-etil-n-nonánt. $n_D^{20} = 1,4868$, fp.: 148 °C/0,5 torr.

b) 0,1 mól 2-fenil-4-(3'-dimetilamino-n-propoxi)-4-etil-n-nonánt 50 ml etilalkoholban feloldunk és a kapott oldatot 0,1 mól fumársav 50 ml forró etilalkohollal képzett oldatához adjuk. Az oldatot bepárlással besűrítjük, jéggel hűtjük és a dietiléterrel kicsapott só a 2-fenil-4-(3'-dimetil-amino-n-propoxi)-4-etil-n-nonán-hidrogén-fumarát.

Termelés: 97%, op.: 28—29 °C. (Az alacsony olvadáspont az izomerelegy jelenlétének tulajdonítható.)

5. példa

a) 2,6 g 1-Hidroxi-4-oxa-5-benzil-5-propil-n-oktánt 100 ml toluolban oldunk és 3 ml tionilkloriddal elegyítünk. Az oldatot 3 óra hosszat melegítjük fel 80 °C-ra, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot Florisilra felvive metilénkloriddal tisztítjuk. 1,71 g olajos 1-klór-4-oxa-5-benzil-5-propil-n-oktánt kapunk, amelynek a szerkezetét az alábbi spektroszkópiai adatokkal igazoltuk.

IR-spektrum: 3080, 3060, 3020 (aromát), 2950, 2920, 2860 (C—H), 1605 (aromát), 1500, 1455, 750 (Cl), 700 cm⁻¹.

NMR-spektrum: 3,48 (triplett), 3,65 (triplett) és 7,21 (multiplett-benzil).

Tömegspektrum: 282—0,1 (M⁺), 239/241—3 (C₃H₇), 191/193—23 (C₇H₇), 91—100 (C₇H₇⁺), 77—7, 65—20, 51—5, 39—17 (adat: m/e — relatív intenzitás).

b) 1,7 g a) pont szerint kapott terméket 50 ml etanolban feloldunk és 0,5 g nátrium-jodiddal elegyítünk. Ezután 20 ml 33%-os dimetilamin-oldatot adunk hozzá etanolban és az oldatot 24 óra hosszat főzzük visszafolyató hűtő alatt. Az oldószer lepárlása után a terméket Florisilra felvisszük és metilénkloriddal tisztítjuk. 0,72 g olajos 4-oxa-5-benzil-5-propil-1-dimetilamino-n-oktánt kapunk, mely 0,6 torrál 134 °C-on forr, n_D²⁰ = 1,4958.

c) 0,72 g b) pont szerint kapott terméket 0,5 g ciklohexán-szulfaminsavval elegyítünk 2 ml acetonban. Az oldatot éjjel —20 °C-on tároljuk. A kristályokat ezután leszívjuk, éterrel mossuk és exsikkátorban szárítjuk. 0,51 g 4-oxa-5-benzil-5-propil-1-dimetilamino-n-oktán-ciklohexánszulfaminsavas sót kapunk, amely 112—114 °C-on olvad.

Az anyalúgból további terméket lehet izolálni.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű ω-amino-alkoxialkánok és gyógyászatilag elfogadható sóinak — ahol R¹ és R² azonos vagy különböző 1—6 szénatomos alkilcsoport, R³ adott esetben halogénatommal vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy ciklohexilcsoport, R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1—3 szénatomos alkilcsoport, R⁵ és R⁶ jelentése 1—3 szénatomos alkilcsoport, m jelentése 0—4 és n jelentése 2—4 — előállítására azzal jellemezve, hogy

a) valamely II általános képletű vegyületet — ahol R¹, R², R³, R⁴, m és n jelentése a fenti és X jelentése kilépőcsoport előnyösen szulfoniloxicsoprot vagy halogénatom — valamely III általános képletű szekunder aminnal vagy savaddíciós sójával — ahol R⁵ és R⁶ jelentése a fenti — reagáltatunk, vagy

b) valamely IV általános képletű vegyületet — ahol R¹, R², R³ és R⁴ és m jelentése a fenti és R jelentése hidroxilcsoport — valamely V általános képletű vegyülettel vagy savaddíciós sójával — ahol R⁵, R⁶ és n jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése halogénatom, — reagáltatunk és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont a) vagy b) eljárás változatának foganatosítási módja az I általános képletű vegyületek szűkebb körét képező Ia általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói — ahol R¹ és R² összesen 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok,

R⁷ hidrogénatom, metilcsoport vagy halogénatom, n 2 vagy 3 előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely a II általános képletű vegyületek szűkebb körét képező IIa általános képletű vegyületet — ahol R¹, R², R⁷ és n jelentése a tárgyi kör szerinti és X kilépőcsoport — előnyösen szulfoniloxicsoprot vagy halogénatom — dimetilaminnal vagy savaddíciós sójával reagáltatjuk, vagy

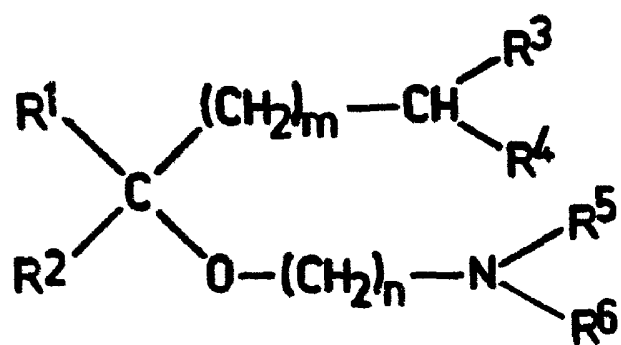
b) valamely a IV általános képletű vegyületek szűkebb körét képező IVa általános képletű vegyületet — ahol R¹, R², R⁷ jelentése a tárgyi kör szerinti és R jelentése hidroxilcsoport — az V általános képletű vegyületek szűkebb körét képező Va általános képletű vegyülettel vagy savaddíciós sójával — ahol Y és n jelentése az 1. igénypont b) eljárásváltozatában megadott — reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárásváltozat foganatosítási módja azzal jellemezve, hogy a IIa és IVa általános képletű vegyületekben R¹ és R² összesen 5, 6 vagy 7 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

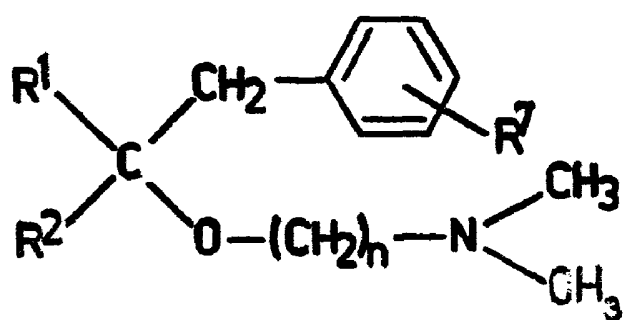
4. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja azzal jellemezve, hogy a IIa és IVa általános képletű vegyületekben n jelentése 3.

5. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárásváltozat továbbfejlesztése gyógyászati készítmények előállítására azzal jellemezve, hogy valamely I általános képletű vegyületet, vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját — ahol a szubsztituensek az 1. igénypontban adottak —, mint hatóanyagot a szokásos vívő és hordozó anyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

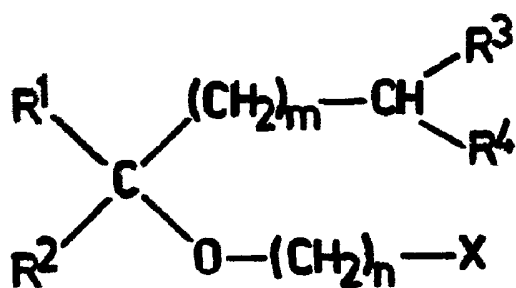
3 lap képletekkel



(I)

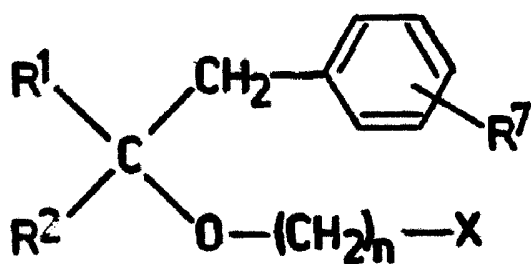


(I a)

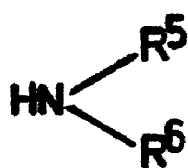


(II)

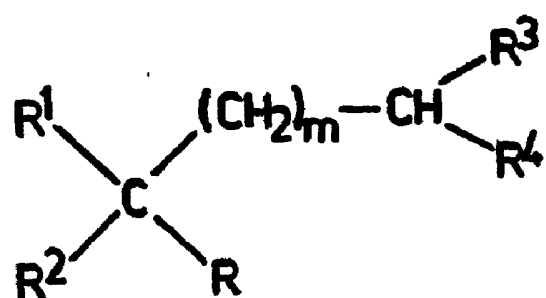
176621
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 93/04



(II a)

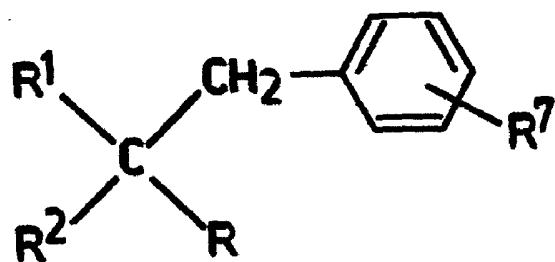


(III)

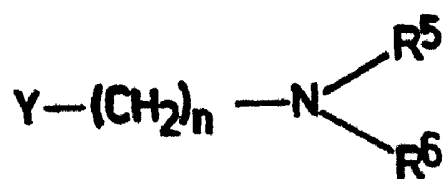


(IV)

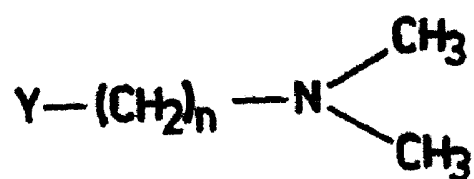
176621
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 93/04



(IVa)



(V)



(V a)

1. reakcióvázlat

176621
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 93/04

