

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

194 157

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG

B



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 1983. IX. 6. (21) 3100/83

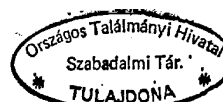
A bejelentés elsőbbsége: (33) US (32) 1982. IX. 7.
(31) 415,000

A közzététel napja: (42) 1984. V. 28.

Megjelent: (45) 1988.03.18.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO.

A 61 K 31/135
C 07 C 93/06
C 07 C 87/48
C 07 C 149/42
C 07 D 295/08



Feltalálók(k):(72)

dr. Wathe Jeffrey W.H., vegyész, Chappaqua, New York, US

Szabadalmaz:(73)

Ciba-Geigy Ag., Bazel, CH

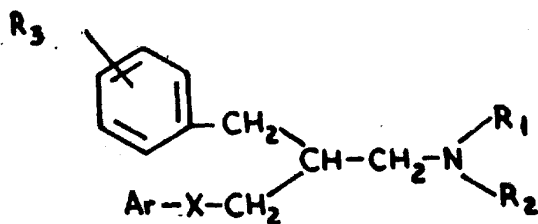
(54)

Eljárás propil-amin-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új propil-amin-származékok – amelyek képletében R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy R_1 és R_2 a nitrogénatommal együtt piperidino- vagy pürolidionocsoportot jelentenek; R_3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; Ar jelentése adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4

szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy 1–4 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport és X jelentése oxigénatom, kénatom vagy N-(1–4 szénatomos)-alkil-imino-csoport – és savaddíctés sók előállítására. A találmány szerinti vegyületek elsősorban antidepresszív hatással rendelkeznek.



(1)

A találmány tárgya eljárás új propil-amin-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A 2 148 001 sz. francia szabadalmi leírás (és az ezzel lényegében egyenértékű 975, 375 sz. kanadai, 786 450 sz. belgiumi, illetve az 1 343 527 sz. nagybritanniai szabadalmi leírások szövege) olyan vegyületekkel foglalkozik, amelyeket bizonyos 2-(aril, aralkinil vagy aralkil)-3-(aril vagy alkil)-oxi-propil-aminoknak neveznek. Ezek a vegyületek a szív-érrendszerre hatnak. A 60. példában bemutatnak egy vegyületet, amelynek szerkezete a 2-benzil-3-fenoxi-(N,N-dietil-amino)-propánnak felel meg. A 2 148 001. sz. francia szabadalmi leírás 60. példája szerinti eljárásnak ismétlésekor felismertük, hogy a 60. példa terméke tulajdonképpen lényegében egy olyan vegyületből áll, amelynek nem a leirt szerkezete van. A feltételezett helyett ez a vegyület a 3-(fenoxi-metil)-3-fenil-(N,N-dietil-amino)-propán szerkezettel rendelkezik.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű – amely képletben

R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R₁ és R₂ a nitrogénatommal együtt piperidino- vagy pirrolidinocsoportot jelentenek;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; Ar jelentése adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkilszulfínil-csoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy 1–4 szénatomos alkilén-dioxo-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy N-(1–4 szénatomos)-alkil-imino-csoport –

új vegyületek, savaddíciós sóik, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sóik, valamint ezen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az előnyös vegyületek szemléltetéseként különösen az olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható sóik említendők, amelyek képletében

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; metil- vagy etilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy klóratom;

Ar jelentése adott esetben egy vagy két metil-, metoxi-, alliloxi-, metil-tio-, metil-szulfínil-csoporttal, klóratommal, brómatommal vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy metiléndioxo-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom.

Nagyon előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sóik, amelyek képletében

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R₁ és R₂ a nitrogénatommal együtt piperidino- vagy piperidinocsoportot jelentenek;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

X jelentése oxigénatom kénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-imino-csoport;

Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfínil-cso-

porttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy 1–4 szénatomos alkilén-dioxo-csoporttal van szubsztituálva.

5 Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sóik, amelyek képletében R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy R₁ és R₂ a nitrogénatommal együtt pirrolidino- vagy piperidino-csoportot jelent; R₃, Ar és X jelentése pedig az előzőekben megadottakkal megegyező.

10 Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható sóik, amelyek képletében R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy R₁ és R₂ nitrogénatommal együtt piperidinocsoportot jelent; R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely egyszerűen vagy kétszeresen, azonosan vagy eltérően szubsztituált 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfínil-csoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal, vagy egy 1–4 szénatomos alkilén-dioxo-csoporttal szubsztituált, és X jelentése oxigénatom vagy kénatom.

25 Az előbb említett előnyös vegyületekre példaképpen azokat az (I) általános képletűeket, valamint savaddíciós sóikat, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható sóikat említjük meg, amelyek képletében R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül metil- vagy etilcsoport; R₃ jelentése hidrogénatom vagy klóratom; Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely egy vagy két metil-, metoxi-, alliloxi-, metil-tio-, metil-szulfínil-csoporttal, klór- vagy brómatommal vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy metiléndioxo-csoporttal szubsztituált.

30 Különösen fontosak az (Ib) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható sóik, amelyek képletében

35 R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

40 R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfínil-csoportok, halogénatomok vagy trifluor-metil-csoport közül egy vagy két, azonos vagy különböző szubsztituenszt hordoz.

45 Nagyon előnyösek az olyan (Ib) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható sóik, amelyek képletében

50 R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport;

R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy klóratom;

Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely 1–4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoporttal, klóratommal vagy trifluor-metil-csoporttal monoszubsztituált.

55 További előnyös vegyületek az olyan (Ib) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerészetileg alkalmazható sóik, amelyek képletében

R₁ jelentése hidrogénatom;

60 R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy klóratom;

Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely egy 1-4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoporttal, klóratommal vagy trifluor-metil-csoporttal egyszerűen szubsztituált.

Az összes említett (Ib) általános képletű vegyületben Ar jelentése előnyösen olyan fenilcsoport, amely 3- és/vagy 4-helyzetben egy vagy két előbb említett szubsztituenszt tartalmaz.

Az előbb említett előnyös vegyületekre példaként azok az (Ib) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerileg alkalmazható sóik említendők, amelyek képletében

F₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R₂ jelentése metilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 3- vagy 4-helyzetű klóratom;

Ar jelentése fenilcsoport, amely metoxi-, metil-, metil-tio-csoporttal, klóratommal vagy trifluor-metil-csoporttal egyszerűen szubsztituált.

Előnyösek továbbá ezen vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerileg alkalmazható sóik közül azok, amelyek képletben

Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely 3- vagy 4-helyzetben, előnyösen 4-helyzetben metoxi-, metil-tio- vagy trifluor-metil-csoporttal van szubsztituálva.

Az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, különösen gyógyszerileg alkalmazható sóik egy különösen értékes csoportja az, amelyek képletben R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; R₂ jelentése metilcsoport; R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; X jelentése oxigénatom; és

Ar jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport.

Az itt alkalmazott általános meghatározások jelentése a jelen találmány keretén belül a következő. A "rövidszénláncú" kifejezés az előbb vagy a továbbiakban említett szerves csoportban vagy vegyületekben legfeljebb 4, különösen 1 vagy 2 szénatomot tartalmazót jelent.

Egy rövidszénláncú alkilcsoport előnyösen 1-4 szénatomot tartalmaz, és például etil-, propil-, butil- vagy előnyösen metilcsoportot jelent.

Rövidszénláncú alkoxycsoport előnyösen az etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy különösen a metoxi-csoport.

Rövidszénláncú alkil-tio-csoport, előnyösen az etil-tio-, propil-tio- vagy különösen a metil-tio-csoport.

Rövidszénláncú alkil-szulfonil-csoport különösen az etil-szulfonil-, propil-szulfonil vagy előnyösen a metil-szulfonil csoport.

Az alkenilcsoport alkenil-oxycsoport részeként egyenesláncú vagy elágazó láncú előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportot jelent, például 2-propenil-(vagyis allil-), 2-butenil- vagy 2-metil-2-propenil-csoportot.

Az említett (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sókat képeznek, amelyek előnyösen gyógyszerileg alkalmazható szerves savak, például erős ásványi savak, így hidrogén-halogenidok, például sósav vagy hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, salétromsav vagy perklórsav, alifás vagy aromás karbonsavak vagy szulfonsavak, például hangyasav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, tejsav, almasav, borkősav, glükonsav, citromsav, maleinsav, fumársav, piroszőlősav, fenil-ecetsav, benzoésav, 4-amino-benzoésav, antranilsav, 4-hidroxi-benzoésav, szalicilsav, 4-amino-szalicil-sav, nikotinsav, metánszulfon-

sav, etánszulfonsav, hidroxil-etán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, p-toluolszulfonsav, naftalinszulfonsav, szulfanilsav, ciklohexil-szulfaminsav vagy aszkorbinsav sói.

5 Savaddíciós sók, például más erős szerves savak, így perklórsav vagy pikrinsav sói alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületek elkülönítésénél, tisztításánál és jellemzésénél is.

10 A jelen találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak, például különösen a központi idegrendszerre gyakorolt szabályzó hatásokat, különösen olyan hatásokat, amelyek antidepresszív hatásokra utalnak. Ezek többek között az agyidegsejtek szerotonin-felvételének a szelektív gátlása által jönnek létre. A találmány szerinti vegyületek a norepinefrin (NE) neuronális felvételét is gátolják.

15 A fent említett tulajdonságok in vitro vagy in vivo állatkísérletekkel, előnyösen emlőállatokon, például egereken, patkányokon, tengerimalacokon, nyulakon vagy majmokon bizonyíthatók. Az említett vegyületek enteralisán vagy parenteralisan, előnyösen szájon át vagy bőr alá, intravénásan vagy intraperitonealisán, például zselatin-kapszulákban vagy keményítőt tartalmazó szuszpenziók vagy vizes oldatok, illetve szuszpenziók formájában adhatók be. Az alkalmazott dózis körülbelül 0,1 és 100 mg/kg/nap, előnyösen körülbelül 1 és 50 mg/kg/nap, különösen körülbelül 5 és 30 mg/kg/nap tartományba esik.

25 A szerotonin (5-HT)-felvétel gátlását, amely a potenciális antidepresszív hatásra utal, in vitro a patkány közepagyának szinaptoszómáin a következőképp határozzuk meg:

30 Szinaptoszómákat preparálunk ki a patkány közepagyónájából, és Baumann és Maitre szerint meghatározzuk a ³H-5-HT (tríciummal jelzett 5-hidroxi-triptamin) felvételét [Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 31 /1977/]. Az 5-HT-koncentrációja az inkubációs táptalajban 2,5 x 10⁻⁹ mól, és az inkubáció 10 percig tart. Meghatározzuk egy találmány szerinti vegyület azon koncentrációját, amely a szerotonin-felvételt 50%-kal csökkenti, azaz az IC₅₀-értéket.

35 A találmány szerinti vegyületekre példaként az N,N-dimetil-2-benzil-3-(4-metiltio-fenoxi)-propilamin-oxalát, az N,N-dimetil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propilamin-oxalát említhető, amelyek a ³H-5-HT felvételét a patkány közepagyának szinaptoszómájába körülbelül 3 x 10⁻⁸ mól, 1,5 x 10⁻⁶ mól, illetve 1 x 10⁻⁶ mól IC₅₀-értékkel csökkentik.

40 A norepinefrin (NE)-felvétel gátlását in vitro a patkány közepagyának szinaptoszómáin a következőképp határozzuk meg:

45 Szinaptoszómát preparálunk ki a patkány közepagyónájából, és a ³H-NE-felvételt Baumann és Maitre szerint mérjük [Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 31 /1977/]. Az NE koncentrációja az inkubációs táptalajban 1 x 10⁻⁸ mól, és az inkubáció 20 percig tart. Meghatározzuk egy új vegyület azon koncentrációját, amely a norepinefrin-felvételt körülbelül 50%-kal csökkenti, azaz az IC₅₀-értéket.

50 A találmány szerinti vegyületekre példaként az N,N-dimetil-2-benzil-3-(4-metiltio-fenoxi)-propilamin-oxalát, az N,N-dimetil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propilamin-oxalát és az N-metil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propilamin-oxalát említhető, amelyek a ³H-NE felvételét a patkány közepagyának szinaptoszómájába körülbelül 5 x 10⁻⁷ mól, 3 x 10⁻⁶ mól, illetve 2 x 10⁻⁶ mól IC₅₀-értékkel csökkentik.

A szerotonin (5HT)-felvétel gátlását is meghatároz-
zuk patkányokban, amelyeket előzetesen a jelen találmány szerinti vegyületekkel kezeltünk.

A találmány szerinti vegyületekre példaként az N,N-dimetil-2-benzil-3-(4-metiltio-fenoxi)-propil-amin-oxalát és az N,N-dimetil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propil-amin-oxalát említhetők, amelyek szájon át beadva 30 mg/kg-os dózissal a ³H-5HT-felvétel 80%-os, illetve 60%-os gátlását mutatják. Az N-metil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propil-amin-oxalát szájon át 10 mg/kg-os dózissal a ³H-5HT-felvétel körülbelül 50%-os gátlását mutatja.

A szerotonin-felvétel gátlása vagy a szerotonin aktiválásának tulajdonsága a találmány szerinti vegyületek által az antidepresszív hatásra utal. Ezt nyúlon a reszerpinnel kiváltott ptosis (azaz a szemhéj összehúzódása) megfordításával határozzuk meg.

A nyulaknak intravénás injekcióval 2 mg/kg reszerpint adunk be 90 perccel egy 0,2%-os hatóanyag-oldatnak a fülvéna J. Mizoule és mtsai módszere szerint. [J. Pharmacol., 8, 3. 269-285 /1977/] való intravénás infúziója előtt. A reszerpin által előidézett ptosis megfordításának kritériumaként a szemhéj teljes kinyílását tekintjük. Az eredményeket a vizsgált vegyület azon átlagos dózissal megadásával fejezzük ki, amely a reszerpinnel kezelt nyúl szemhéjának teljes kinyílását eredményezi. A találmány szerinti vegyületekre példaként az N,N-dimetil-2-benzil-3-(4-metiltio-fenoxi)-propil-oxalátot, az N,N-dimetil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propil-amin-oxalátot és az N-metil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propil-amin-oxalátot említjük, amelyek a leírt hatást körülbelül 7,7; 12,6, illetve 12,9 mg/kg-os intravénás dózisban mutatják.

A találmány szerinti vegyületek a 3-hidroxi-4-metil- α -etil-fenetil-aminnak (H 75/12) patkánygyanban a szerotonin-kiválasztást előidéző hatását is gátolják. A vizsgálatot lényegében Carlsson, Corrodi, Fuxe és Hoekfelt szerint [J. Pharmacol. 5, 357/1969/] hajtjuk végre.

A vizsgálatra kiválasztott vegyületet szájon át adjuk be 30 perccel a H 75/12/25 mg/kg/bőr alá való beadása előtt, és az állatokat 4 órával később lefejezzük. Az agyakat azonnal eltávolítjuk, a szerotonin-tartalmat a fentebb leírtak szerint meghatározzuk, és kiszárítjuk az ED₅₀-értéket. Egy találmány szerinti vegyület hatásossága a H 75/12 hatásának gátlásánál, amely a szerotonin-kiválasztást fokozva, egy indirekt mérték a szerotonin-felvételt gátló képességre.

A találmány szerinti vegyületeknek a szerotonin-felvételre gyakorolt hatása szemléltetésére példaként az előbbi H 75/12-tesztben megállapítottuk az N,N-dimetil-2-(3-klór-benzil)-3-(4-metiltio-fenoxi)-propil-amin-oxalátra és az N-metil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propil-amin-oxalátra az ED₅₀-értéket, amelyek körülbelül 1,4, illetve 1,8 mg/kg-nak felelnek meg szájon át való beadás esetén. Az ED₅₀-értékek az N,N-dimetil-2-benzil-3-(4-metiltio-fenoxi)-propil-amin-oxalátra és az N,N-dimetil-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propil-amin-oxalátra szájon át való beadás esetén körülbelül 2,3 illetve 4,5 mg/kg-nak felelnek meg.

Ennek megfelelően a jelen találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy kombinációban emlősöknl pszichotrop megbetegedések, különösen depresszió kezelésére használhatók. A találmány szerinti vegyületek használhatók a központi idegrendszer más olyan zavarainak a kezelésére is, amelyek az agyi

szerotonin szabályozására válaszolnak, például az agy minimális funkciók zavarainak, túlzott étvágyának, felelenségnek, skizofrénának és elbutulásnak a kezelésére. Az új vegyületek fájdalomcsillapítóként és más értékes termékek, különösen farmakológiailag hatásos készítmények előállítására is használhatók.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az alábbi módszerekkel állíthatók elő:
a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy valamilyen savaddíciós sóját egy (III) általános képletű vegyülettel – amely képletben

R₁, R₂, R₃ és Ar jelentése az előbb megadottakkal azonos;

W és Y egyike -XH általános képletű csoportot jelent, ahol X jelentése az előbb megadottakkal azonos;

és a másik reakcióképes észterezett formában, előnyösen N,N-diszubsztituált-izokarbamid- vagy izotokarbamid-származékként jelenlévő -XH általános képletű csoportot jelent – kondenzálunk; vagy

b) egy (IV) általános képletű amint vagy valamilyen savaddíciós sóját egy (V) általános képletű vegyülettel – amely képletben

Z jelentése oxocsoport; és

Ar, X és R₃ jelentése az előbb megadottakkal azonos – redukív körülmények között kondenzáljuk; vagy

c) egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol R₁, R₂, R₃, X és Ar jelentése az előbb megadottakkal azonos, redukálunk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ jelentése hidrogénatom, egy (XII) általános képletű vegyületet, ahol R₁, R₂, Ar és X jelentése az előbb megadottakkal azonos, telítünk; vagy

e) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ jelentése hidrogénatom, egy (VI) általános képletű vegyületről – amelyek képletében

R₂, R₃, X és Ar jelentése az előbb megadottakkal azonos; és R₀ jelentése amino-védőcsoport – az R₀ csoportot lehasítjuk; és a kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük; vagy

f) egy (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, amely képletben R₁ vagy R₂ acilcsoportot jelent, redukcióval olyan (I) általános képletű vegyületté, ahol R₁ és/vagy R₂ 1–4 szénatomos alkilcsoport, alakítunk át, és kívánt esetben

i) egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R₁ és R₂ 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, előnyösen levegővel végzett katalitikus oxidálás útján, olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, ahol R₁ vagy R₂ hidrogénatom; vagy

ii) egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Ar 4-metil-tio-fenil-csoportot jelent, olyan vegyületté oxidálunk, ahol Ar 4-metil-szulfenil-fenil-csoportot jelent; vagy

iii) egy kapott szabad vegyületet sóvá vagy egy kapott só (I) általános képletű vegyületté vagy másik sóvá alakítunk át.

Az a) eljárásváltozat szerinti kondenzációt az alább leírtak szerint hajtjuk végre. Az -XH csoport hidroxil-vagy merkaptó- (tiol-) csoport.

Az a) eljárás szerinti kondenzációt előnyösen olyan reakcióképes, funkcionálisan átalakított hidroxil- vagy tiol-csoport alkalmazásával végezzük, amely karbodiimigból vezethető el. Ez a csoport lehet egy (a) általános képlettel jellemezhető N,N'-diszubsztituált

izokarbamid (vagy izotioarbamid) O-(vagy S)-származéka – amely képletben

X jelentés az előbb megadottakkal azonos; és a és b adott esetben szubsztituált szénhidrogénmaradékokat, különösen ciklohexilcsoportot jelentenek.

Az ilyen típusú reakcióképes észtereket előnyösen in situ állítjuk elő és reagáltatjuk. Például egy észterező reagens, különösen a karbodiimid valamilyen N,N'-diszubsztituált származéka, például előnyösen N,N'-diciklohexil-karbodiimid és a (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok elegyét – ahol a képletekben

W és Y szabad hidroxil- illetve tiolcsoport formájában van – melegítjük. Más esetben a kiindulási anyagok egyikét előnyösen 50 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen réz(I)-klorid jelenlétében reagáltatjuk az N,N'-szubsztituált karbodiimiddal, és előállítjuk az izokarbamid- vagy izotioarbamid-származékokat. Utána hozzáadjuk a második kiindulási anyagot, és a termék előállítására céljából az elegyet tovább melegítjük.

Az a) eljárás szerinti kondenzáció egy további ismert módszer szerint is végrehajtható Egy -XH csoport reakcióképes észterezett formája előnyösen egy olyan, amelyben a hidroxil- illetve tiol-csoport valamilyen erős szerves savval, például valamilyen alifás vagy aromás szulfonsavval (például valamilyen rövidszénlancú alkánszulfonsavval, különösen metánszulfonsavval, trifluor-metánszulfonsavval és etánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, p-bróm-benzolszulfonsavval és p-nitro-benzolszulfonsavval) vagy valamilyen erős szervetlen savval, például különösen kénsavval vagy valamilyen hidrogén-halogeniddal, például hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal vagy előnyösen hidrogén-kloriddal, vagy amennyiben egy Ar-csoport-hoz kapcsolódik, különösen hidrogén-fluoriddal van észterezve. Ha W vagy Y jelzés egy hidrogén-halogeniddal észterezett -XH csoportot jelent, akkor ez ténylegesen a megfelelő halogénatom, azaz egy bróm-, jód- vagy előnyösen klóratom, egy Ar-csoport-hoz kapcsolódva fluoratom.

Ha egy (III) általános képletű (azaz Ar- Y) kiindulási anyagban az Y jelzés jelentése halogénatom, különösen fluoratom, akkor kedvező, ha orto- vagy para-helyzetben egy aktiváló csoport, például trifluor-metil-, alkilszulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoport van. Egy különösen kedvező kiindulási anyag a p-fluor-benzotrifluorid, azaz p-(trifluor-metil)-fluor-benzol. Ha az a) eljárásváltozat szerinti kondenzációt az előbb leírtak szerint végezzük, akkor 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet és 100 °C között dolgozunk. A reakciót előnyösen a reagensekkel szemben inert oldószer, például valamilyen aciklikus vagy ciklikus éter (így dietil-éter, 1,2-dimetoxi-etén, dioxán- vagy tetrahydrofuran) és különösen valamilyen (alacsony molekulahúlyú) tercier-amid, például N,N-dimetil-formamid, N-metil-pirrolidon, N-etil-piperidon és hexametil-foszforsav-triamid jelenlétében végezzük. Ha a kondenzáció során valamilyen erős sav szabadul fel, akkor ezt előnyösen valamilyen savmegkötőszert, például valamilyen alkálifém-karbonát vagy -hidroxid, vagy különösen valamilyen nagyon erős bázis, például valamilyen alkálifém-hidrid (így nátrium- vagy kálium-hidrid) vagy -alkanolát (például nátrium-metanolát vagy -etanolát, kálium-terc-butanolát) vagy -amid (például lítium-diizopropil-amid) hozzáadásával kötjük meg.

Egy (II) általános képletű vegyületből – amelynek képletében

5 W jelentése halogénatom, előnyösen klóratom – kiindulva előnyös, ha a megfelelő (III) általános képletű reakciópartner, ebben az esetben a fenolt, először a megfelelő fenoxidá, különösen alkálifém-fenoxidá (például nátrium-fenoxidá) alakítjuk. Ennek során egy ekvivalensnyi mennyiségű nátrium-hidriddel dolgozunk, valamilyen poláris aprotikus oldószerben, például egy fentebb említettben, és a kondenzációt ezzel a sóval hajtjuk végre. A (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok kondenzációjánál, amelyben a reakcióképes észterezett hidroxilcsoport in situ egy N,N'-diszubsztituált karbodiimid, például N,N'-diciklohexil-karbodiimid hatására képződik, önmagukban ismert körülmények között dolgozunk.

15 A (III) általános képletű kiindulási anyagok általában ismertek, vagy ha újak, akkor az ismert vegyületekre leírt módszerek szerint könnyen előállíthatók.

20 A (II) általános képletű kiindulási anyagok általában újak. Ezek szokásos, önmagukban ismert szerves szintézisekben előállíthatók. Így például egy (VIII) általános képletű α -benzil-akrilsav-(rövidszénlancú alkil)-észter – amelynek képletében

25 R₃ jelentése az előbb megadottakkal azonos; és R jelentése rövidszénlancú alkilcsoport – [az előállításra lásd: R.B. Miller und B.F. Smith, Synth. Commun. 3, 359 /1973/] egy fentebb meghatározott (IV) általános képletű szekunder aminnal kondenzálhatunk. Valamilyen rövidszénlancú alkanolban dolgozunk a Michael-addíció körülményei között, és a kapott (IX) általános képletű α -benzil- β -amino-propionsav-(rövidszénlancú alkil)-észter – amely képletben

30 R₁, R₂ és R₃ jelentése az előbb megadottakkal azonos; és R jelentése rövidszénlancú alkilcsoport – valamilyen komplex-hidriddel, előnyösen lítium-alumínium-hidriddel, vagy egy ekvivalens karbonil-redukálószerrel redukáljuk a megfelelő alkohollá, azaz egy (II) általános képletű vegyületté – amelynek képletében

35 W jelentése hidroxilcsoport.

40 Kívánt esetben ez a hidroxilcsoport szokásos szerrekl egy reakcióképes észterezett formába alakítható át. Az előnyös klorid (W-Cl) előállításához a tiol-kloriddal, foszfor-trikloriddal, foszforil-trikloriddal vagy valamilyen hasonló reagenssel való reagálást alkalmazzunk.

45 A (IX) általános képletű köztitermékek úgy is előállíthatók, hogy például egy β -(NR₁R₂)-szubsztituált propionsav-(rövidszénlancú alkil)észter litium-(diizopropil-amid)-dal egy α -helyzetben fémmel szubsztituált származékká, például az α -litio-származékká alakítunk át, és ezt követően a kapott α -helyzetben fémmel szubsztituált származékot egy (IXa) általános képletű vegyülettel – amely képletben

50 R₃ jelentése az előbb megadottakkal azonos; és P jelentése valamely előbb meghatározott reakcióképes észterezett hidroxilcsoport, különösen halogénatom, például klóratom –

55 reagáltatjuk. Valamilyen alkalmas oldószerben, például tetrahydro-furanban, adott esetben valamilyen más szolvatizálószer, például hexametil-foszforsav-triamid jelenlétében dolgozunk.

60 A b) eljárást olyan, önmagában ismert módon hajtjuk végre, amelyet aminok alkilezéseként említettek. Az (V) általános képletű kiindulási anyagokban (az aminocsoporttal lecserélhető) Z csoport oxocsoport

tot jelent. Az amin-alkilezést az aminok redukív alkilezésének általános reakciókörülményei között hajtjuk végre.

A b) eljárás szerinti kondenzáció aminok redukív alkilezésének reakciókörülményei között is végrehajtható, önmagában ismert és alkalmazott módon. Egy (V) általános képletű vegyületet – amelynek képletében

Z jelentése oxocsoport;

és X, Ar és R₃ jelentése az előbb megadottakkal azonos – használunk alkilezőszerként. Ezt a kiindulási vegyületként alkalmazott (IV) általános képletű aminnal és ugyanezen vagy az ezt követő reakciólépésben valamilyen redukálószerrel reagáltatjuk. Azon redukálószerrel, amelyek az alkilezőszerrel egyidejűleg használhatók, a komplex fém-hidridek, például nátrium-ciano-borohidrid, említhetők. Olyan redukálószerrel, amelyeket főként egy külön következő lépésben használunk, a diborán és komplex fémhidridek, mint a nátrium-borohidrid és a nátrium-ciano-borohidrid, amelyeket előnyösen primer reakciólegyenben, a köztitermek elkülönítése nélkül alkalmazunk. Ebben az esetben az alkilezést előnyösen a redukálószerrel szemben inert oldószerben végezzük. Ilyen alifás vagy gyűrűs éterek (például dietil-éter, diizopropil-éter, 1,2-dimetoxi-etán, dioxán vagy tetrahidrofuran) vagy valamilyen alifás alkohol (például metanol, etanol, izopropanol, glikol, glikol-monometil-éter vagy dietilén-glikol), amelyeket előnyösen körülbelül 0–80 °C-on használunk. A legfontosabb redukálószerazonban, amelyet mind egyidejűleg mind külön-külön következően használhatunk, mégis a hidrogén, különösen katalitikusan aktivált hidrogén. A katalizátorok a szokásosan alkalmazott hidrogénező katalizátorok, előnyösen a nemesfémek (például palládium, platina és ródiium) osztályából valamilyen hordozó anyagon (például gázkormon, kalcium-karbonáton, alumínium-oxidon vagy bárium-szulfáton), valamilyen finoman eloszlátott szuszpenzióban hordozó anyag nélkül vagy komplexek formájában homogén fázisban. Finoman diszpergált átmeneti fémek, például Raney-nikkel, szintén nagyon alkalmas katalizátorok és redukív alkilezéshez. A specifikus reakciókörülmények nagymértékben az illető hidrogénező katalizátortól és annak specifikus aktivitásától függenek. Nem különböznek azonban azoktól, amelyeket a hidrogénezésre ismernek. A szokásos standard módszerek szerint szobahőmérséklet és 150 °C közötti hőfoktartomány és atmoszférikus nyomás és körülbelül 300 bar közötti hidrogéngáznyomás használható. Az előbb a hidrides redukcióval összefüggésben említett inert oldószereken kívül kismolekulájú amidok, különösen tercier amidok (például dimetilformamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidon, N-etil-piperidon és hexametil-foszforsav-triamid) valamint formamid és acet-amid használható alkalmas oldószerként. Olyan (V) általános képletű kiindulási anyagok esetében, amelyekben X kénatomot jelent, speciális intézkedéseket kell tenni. Mivel a kénvegyületek a legtöbb hidrogénező katalizátort inaktíválják, ebben az esetben más redukálószerrel (például az előbb említett komplex fémhidrideket, különösen nátrium-ciano-borohidridet) kell előnyben részesíteni. A kiindulási anyagként használt (IV) általános képletű aminok ismert vegyületek. Az (V) általános képletű kiindulási anyagok hagyományos szintetikus módszerekkel kaphatók. Például egy (X) általános képletű vegyületből – amely képletben

R₃, n, X és Ar jelentése az előbb megadottakkal azonos;

és R jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport –

5 kiindulva olyan (V) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyek képletében Z jelentése oxocsoport.

A (X) általános képletű köztitermek előnyös módon egy (VIII) általános képletű vegyületnek egy Ar–XH általános képletű vegyülettel – amely képletben

10 X jelentése oxigénatom, kénatom vagy N-rövidszénláncú-alkil-iminocsoport –

vagy ennek alkálifémsóival a Michael-addíció általános körülményei között végzett kondenzálásával állíthatók elő. A (X) általános képletű vegyületek szokásos módszerek szerint (V) általános képletű vegyületekké – amelyek képletében

15 Z jelentése hidrogénatom egy hidroxilcsoporttal együtt –

redukálhatók. A standard körülmények között különösen komplex fémhidrideket használunk. A (X) általános képletű vegyületek például diizobutil-alumínium-hidriddel végzett redukciója olyan (V) általános képletű aldehideket is eredményez, amelyek képletében Z jelentése oxigénatom. Más esetben az aldehideket a fenti (V) általános képletű vegyületek – amelyek képletében

20 Z jelentése hidrogénatom egy hidroxilcsoporttal együtt –

oxidációjával is megkaphatjuk. Az oxidációhoz például piridínium-dikromátot használunk diklór-metánban. Ha olyan kiindulási anyagokat akarunk, amelyek képletében Z jelentése hidrogénatom egy reakcióképes észterezett hidroxilcsoporttal együtt, akkor a szabad hidroxilcsoportot olyan szokásos eljárások szerint alakítjuk reakcióképes észterezett formájába, amilyeneket erős savakkal végzett észterezésre használnak. Így például halogenideket olyan szokásos halogénezőszerekkel való reagáltatással állítunk elő, amelyeket előbb analóg (II) általános képletű kiindulási vegyületek előállításával összefüggésben említettünk.

40 A c) eljárás szintén önmagában ismert módon hajtható végre, ahogy ez amidok aminokká való redukciójára általánosan szokásos.

A kiindulási anyagokban a nitrogénatommal szomszédos egy vagy két szénatom oxocsoportot alkothat, és amid- vagy imidcsoportot képezhet. A redukciót valamilyen szokásos alkalmas redukálószerrel, például valamilyen komplex fémhidriddel, így litium-alumínium-hidriddel vagy boránnal végezzük.

45 A (XIa) általános képletű kiindulási anyagok újak és önmagukban ismert eljárások szerint előállíthatók. Így a (XI) általános képletű vegyületek az előbb meghatározott (IV) általános képletű köztitermek egyszerű amidálásával állíthatók elő.

50 A d) eljárás is önmagában ismert módon, szokásos körülmények között hajtható végre.

Az e) eljárás önmagában ismert módon, különösen egy aminos-vegyületcsoport lehasításának reakció körülményei között hajtható végre. Alkalmas védőcsoportok, valamint bevitelükre és lehasításukra szolgáló eljárások az irodalomból eléggé ismertek. Ezeket különösen peptidok szintézisére szolgáló általános módszereként dolgozták ki. Hivatkozásként említendő például Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, 4. kiadás, 15/I és II kötet, E. Wünsch kiadásában: Synthese von Peptiden (Georg Thieme Verlag,

Stuttgart, 1974).

Alkalmas amino-védőcsoportok (R_0) különösen olyanok, amelyek redukciójával lehasíthatók. Ilyen csoportokként említendők például a benzil- vagy benziloxi-karbonil-csoportok, amelyek az aromás részben halogénatommal, rövidszénláncú alkiloxi-, rövidszénláncú alkil- és előnyösen nitro-csoportokkal lehetnek szubsztituálva. Másik esetben az amino-védőcsoport izonikotinil-oxi-karbonil-csoport.

A benzil-, benziloxi-karbonil- és izonikotinil-oxi-karbonil-amino-védőcsoportok hidrogénezéssel, különösen valamilyen nemesfém-katalizátoron szokásos módon könnyen lehasíthatók. Olyan csoportok, amelyek izonikotinil-csoportokat (például izonikotinil-karbonil-csoportot) tartalmaznak és különösen szubsztituált benzilcsoportok, elsősorban mindenféle 4-nitro-benzil-csoportok, előnyösen cinkkel, rendszerint valamilyen sav, előnyösen ecetsav jelenlétében és valamilyen inert oldószer hozzáadásával vagy anélkül, legfőbbnyire szobahőmérsékleten végzett redukcióval hasíthatók le.

Olyan R_0 -csoportok alkalmazása is lehetséges, amelyek acidolízissel hasíthatók le. Ilyen a ciano-, terc-butoxi-karbonil- és analog csoportok, de ilyenek az aralkil-típusúak is, mint a benzhidril-, 4,4'-dimetoxi-benzhidril- és trifenil-metil-(tritol-) csoportok, vagy bizonyos 2-(4-bifenilil)-2-propoxi-karbonil-típusú aralkoxi-karbonilcsoportok, amelyeket az 509.266 sz. svájci szabadalmi leírásban írnak le. A védőcsoport savas közegben hidrolízissel való lehasítását (acidolízis) terc-butil-típusú csoportok esetében savakkal, például hidrogén-kloriddal, hidrogén-fluoriddal vagy trifluor-ecetsavval, és savra érzékeny védőcsoportok esetében főképpen rövidszénláncú alifás karbonsavakkal így hangyasavval és/vagy ecetsavval, víz és adott esetben valamilyen polihalogénezett rövidszénláncú alkanol vagy alkanon, például 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol vagy hexafluor-aceton jelenlétében végezzük. Ezen a módon le lehet hasítani például egy N-tritol-csoportot valamilyen szerves savval, például hangyasavval, ecetsavval, klór-ecetsavval vagy trifluor-ecetsavval vizes oldatban vagy vízmentes trifluor-etanolban, mint oldószerben (lásd 2 346 147 sz. német szövetségi köztársaságbeli nyilvánosságra hozatali irat) vagy vizes ecetsavval.

Lehasítható továbbá például a terc-butoxi-karbonil-csoport trifluor-ecetsavval vagy hidrogén-kloriddal; a 2-(4-bifenilil)-izopropoxi-karbonilcsoport vizes ecetsavval vagy például ecetsav (82,8%-os hangyasav/víz/7:1:2) elegyével vagy a 2 346 147 sz. német szövetségi köztársaságbeli nyilvánosságra hozatali irat eljárása szerint. Előnyös R_0 amino-védőcsoport az etoxi-karbonil-védőcsoport is, amely β -helyzetben három szénhidrogén csoporttal szubsztituált szililcsoportot tartalmaz, például trifenil-szilil-, dimetil-butil-szilil- vagy különösen trimetil-szilil-csoport. Ilyen típusú β -(tri-szénhidrogén-szilil)-etoxi-karbonilcsoport, például egy β -[tri-(rövidszénláncú alkil)-szilil]-etoxi-karbonil-csoport, különösen a β -(trimetil-szilil)-etoxi-karbonilcsoport a védendő aminocsoporttal egy megfelelő $[\beta$ -(triszénhidrogén-szilil)-etoxi-karbonil]-aminocsoportot képez. Ezek előnyösen olyan reagensekkel hasíthatók le, amelyek fluoridionokat adnak le, például kvaterner szerves bázisok fluoridjaival, így tetraetil-ammonium-fluoriddal. A cianocsoportot előnyösen valamilyen erős ásványi savval, például tömény sósavval a Chem. Ber. 68, 2291 (1935) szerint végzett hidrolízissel hasítjuk.

Az e) eljárás kiindulási anyagai, nevezetesen az előbb meghatározott (VI) általános képletű vegyületek újak. Ezek egy már előbb leírt módszer, előnyösen az a) eljárás szerint kaphatók. Az egyetlen különbség az, hogy a kiindulási anyagokban az $\cdot NR_1R_2$ általános képletű csoport nitrogénatomján az R_1 szubsztituens helyett az R_0 amino-védőcsoport van.

A kívánt (I) általános képletű termék elkülönítése önmagukban ismert elválasztási módszerek szerint, például frakcionált desztillációval vagy kristályosítással, vékonyrétegekromatográfiával vagy nagynyomású folyadékkromatográfiával hajtható végre.

A találmány szerinti vegyületek, amelyeket az előbb leírt eljárások bármelyike szerinti állítottunk elő, szokásos, a technika állásának megfelelő módszerekkel vagy például az alább szemléltetettek szerint másokká átalakíthatók.

Olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 és/vagy R_2 jelentése hidrogénatom, átalakíthatók olyan (I) általános képletű vegyületekké, amelyekben R_1 és/vagy R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amennyiben ezeket valamilyen rövidszénláncú alkohol valamilyen reakcióképes észterével, például valamilyen rövidszénláncú alkil-halogeniddal reagáltatjuk. A kapott (I) általános képletű vegyületet előnyösen megfelelő savaddíciós sóként különítjük el. Azonban redukcióval alkilezhetünk is, például formaldehiddel, amely hangyasavval, amikor olyan I általános képletű vegyületeket kapunk, amelyek képletében R_1 és/vagy R_2 jelentése metilcsoport.

Olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 és R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, előnyösen metil-csoport, levegővel végzett katalitikus oxidációval, például palládiumos szénnel, valamilyen alkohol, például metanol oldószerként való alkalmazásával, előnyösen szobahőmérsékleten átalakíthatók olyan (I) általános képletű vegyületekké, amelyekben R_1 vagy R_2 jelentése hidrogénatom. Végezhetjük a reakciót valamilyen halogén-hangyasav-etil-észterrel is. Ekkor az N-acil-származékokat kapjuk, amelyek valamilyen bázissal, például valamilyen alkálifém-hidroxiddal, így nátrium-hidroxid oldattal vizes alkoholban az említett olyan (I) általános képletű szubsztituátlan vegyületekké hidrolizálhatók, amelyek képletében R_1 vagy R_2 jelentése hidrogénatom.

Olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 és/vagy R_2 jelentése metilcsoport, úgy állíthatók elő, hogy megfelelő vegyületeket, amelyekben R_1 és/vagy R_2 jelentése hidrogénatom, halogén-hangyasav-(rövidszénláncú alkil)-észterekkel vagy -(fenil-rövidszénláncú alkil)-észterekkel, például halogén-hangyasav-etil-észterrel reagáltatva olyan (I) általános képletű vegyületekké alakítunk át, amelyekben R_1 vagy R_2 jelentése alkoxi-karbonil- vagy fenil-alkoxi-karbonil-csoport. Ezen acilszármazékok egyszerű vagy komplex könnyűfém-hidridekkel, például lítium-hidriddel vagy nátrium-dihidro-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumináttal való redukciója után kapjuk az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R_1 és/vagy R_2 jelentése metilcsoport.

Telítetlen vegyületek, például olyanok, amelyek alkenil-csoportot tartalmaznak, katalitikusan aktivált hidrogénnel alakíthatók át olyan (I) általános képletű vegyületekké vagy köztitermékekké, amelyek a megfelelő alkilcsoportot tartalmazzák.

Az összes fenti reakciókban előnyös lehet, ha a potenciálisan reakcióképes csoportokat, például amino-, karboxil- vagy más zavaró szubsztituenseket önma-

gukban ismert védési módszerek szerint védjük. Kidolgoztuk, például ahogy a továbbiakban szemléltetjük, hogy a zavaró reakciókat hogyan kell elkerülni. Az ilyen szubsztituenseket a kívánt reakció előtt védjük, és kívánt esetben azt követően hasítjuk le a védőcsoportokat, amint a kívánt vegyületeket, például I általános képletű vegyületeket vagy köztitermékeket megkaptuk.

Igy például egy szabad bázikus aminocsoport, azaz olyan $-NR_1R_2$ általános képletű csoport, amely a nitrogénatomon legalább egy hidrogénatomot tartalmaz, könnyen lehasítható amidok formájában, például aciliszármazékként, így benziloxi-karbonil- vagy terc-butoxi-karbonil-származékként, vagy előbb leír más könnyen lehasítható nitrogén-védőcsoportokkal védhető.

Hasonló módon egy karboxilcsoport valamilyen könnyen lehasítható észter, például benzil-észter, butil-észter vagy valamilyen más általánosan alkalmazott észter formájában védhető. Egy kapott (I) általános képletű védett vegyületben vagy egy köztitermékben, amelyben egy vagy több funkció csoport védve van, a védett funkció csoportok, például amino- vagy karbonil-csoportok, önmagukban ismert módszerek szerint, például szolvólízissel, különösen valamilyen savval végzett hidrolízissel vagy redukcióval, különösen hidrogénezéssel szabadíthatók fel.

A fent említett reakciókat önmagukban ismert módszerekkel, hígítószerek – előnyösen olyan, amelyek a reagensekkel szemben inerte és azokat oldják – katalizátorok, kondenzálószerek és más fentebb említett szerek jelenlétében vagy távollétében és/vagy inert atmoszférában, hűtés közben, szobahőmérsékleten vagy magasabb hőfokon, előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontján, normál vagy megnövelt nyomáson hajtjuk végre.

A jelen találmány oltalmi körébe tartoznak a jelen eljárás olyan változtatásai is, amelyek szerint az eljárás bármely szakaszában kapott köztiterméket használunk kiindulási anyagként, és a hátralévő eljárási lépéseket végrehajtjuk, vagy az eljárást bármely szakaszában megszakítjuk, vagy egy kiindulási anyagot a reakció körülményei között állítunk elő, vagy egy kiindulási anyagot valamilyen sója vagy optikailag tiszta antipód formájában használunk. Minden kívánt esetben a fent említett eljárást csak akkor hajtjuk végre, miután minden potenciálisan zavaró reakcióképes funkció csoportot alkalmas módon védünk, ahogy az előbbiekben és a példákban szemléltetjük.

Az említett reakciókban előnyösen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, amelyek az előzőekben különösen előnyösnek leírt vegyületeket szolgáltatnak.

A jelen találmány tárgyát képezik az új kiindulási anyagok előállítására szolgáló eljárások is.

A választott kiindulási anyagoktól és módszerektől függően az új vegyületek a lehetséges izomerek egyikeként vagy izomerkeverékként fordulnak elő, például tiszta geometriai (cisz vagy transz) izomerekként, tiszta optikai izomerekként (például antipódként) vagy optikai izomerek keverékeként (mint racémátok) vagy geometriai izomerek keverékeként.

A fenti vegyületek vagy köztitermékek kapott geometriai vagy diasztereomer izomerelegyei önmagukban ismert módszerek szerint, például frakcionált desztillációval, kristályosítással és/vagy kromatográfiával szétválaszthatók az egyes racém vagy optikailag

aktív izomerekre. Racém termékek szintén szétválaszthatók az optikai antipódkokra, például diasztereomer sóik elválasztásával, így a J. Org. Chem. 43, 3803 (1978) szerint, például olyan vegyületek d- és l-tartarátjainak, mandelátjainak, kámforszulfonátjainak vagy l-naftil-l-etil-izocianátjainak frakcionált kristályosítása útján, amelyek egy bázisos sóképző csoportot tartalmaznak, vagy olyan vegyületek d- és l-(α -metil-benzil)-amin, kinkonidin, kinin, kinidin, efedrin, dehidrobietil-amin, brucin vagy sztrichnin sóinak frakcionált kristályosítása útján, amelyek egy szerves sóképző csoportot tartalmaznak.

Előnyösen a találmány szerinti vegyületeknek mindig a hatásosabb izomerét és/vagy a hatásosabb antipódját különítjük el.

A jelen találmány szerinti vegyületeket végül vagy szabad formában vagy sóik formájában kapjuk. Minden kapott bázis megfelelő savaddíciós sóvá alakítható, előnyösen valamilyen gyógyászati elfogadható sav vagy valamilyen anioncserélő alkalmazásával. A kapott sók átalakíthatók a megfelelő szabad bázisokká, például valamilyen erősebb bázis, például valamilyen fém- vagy ammónium-hidroxid vagy valamilyen bázisos só, például valamilyen alkálifém-hidroxid vagy -karbonát vagy valamilyen kationcserélő alkalmazásával. Ezek vagy más sók, például pikrátok a kapott bázisok tisztítására is használhatók, amennyiben a bázisokat sókká alakítjuk, ezeket elválasztjuk és megtisztítjuk, és a sókból ismét felszabadítjuk a bázisokat. A szabad vegyületek és sóik közötti szoros kapcsolat következtében ebben az összefüggésben szabad vegyületeken értelemszerűen és célszerűen adott esetben mindig a megfelelő sók is értendők.

A vegyületek és sóik hidrátjaik formájában is megkaphatók, vagy más kristályosításra használt oldószert is magukba zárhatnak.

A jelen találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati elfogadható, nem toxikus savaddíciós sóik gyógyszerként való alkalmazásával és gyógyszerkészítmények különösen olyan gyógyszerkészítmények előállítására való felhasználásával foglalkozik, amelyek a szerotonin-felvételre gátló hatást gyakorolnak, és különösen antidepresszív hatással rendelkeznek.

A találmány szerinti készítmények esetében olyanokról van szó, amelyek emlősöknek – beleértve embereket is – belsőleges, így szájon át vagy végbélen át, valamint parenterálisan való beadásra szolgálnak. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek valamilyen gyógyászati elfogadható sóját tartamaznak hatóanyagként egy vagy több gyógyszerészeti elfogadható hordozóval együtt.

A jelen találmány szerinti gyógyászati alkalmazható vegyületek olyan gyógyszerkészítmények előállítására használhatók, amelyek a hatóanyag hatásos mennyiségét önmagában/vagy olyan hordozókkal készült keverékben tartalmazzák, amelyek enterális vagy parenterális beadásra alkalmasak. Előnyösen olyan tablettákat vagy zselatinkapszulákat alkalmazunk, amelyek a hatóanyagot hígítószerekkel, például laktózzal, glükózzal, szacharózzal, mannittal, szorbittal, cellulózzal és/vagy glicerinnel, valamint csúszató szerekkel, például kovafölddel, talkummal, sztearinsavval vagy ennek sóival, így magnézium- vagy kalcium-sztearátal és/vagy polietilén-glikollal együtt tartalmazzák; a tabletták még kötőanyagokat, például magnézium-alumínium-szilikátot, keményítő-pasztát,

1. Példa

4,2 g 2-benzil-3-(dimetil-amino)-propanol, 4,6 g diklohexil-karbohidimid és 0,2 g réz(I)-klorid elegyét 40 óra hosszúra 80 °C-on tartjuk. Utána 5,0 g 4-(trifluor-metil)-fenolt adunk hozzá, és az elegyet további 12 óra hosszúra 130 °C-on hagyjuk állni. A reakcióelegyet lehűtjük, és 100 ml dietil-étert adunk hozzá. Az oldatlan alkotórészeket kiszűrjük és a szűrletet 3 x 100 ml 2 n sósavoldattal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és tömény vizes ammónium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. A vizes oldatot 3 x 150 ml dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, mikoris a kívánt étert sárga olajként kapjuk. Ezt oxaláttá alakítjuk úgy, hogy dietil-éterben oldjuk, és a számított mennyiségű oxálsav-dihidrát éteres oldatát adjuk hozzá. Szűréssel 2-benzil-1-(dimetil-amino)-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propán-oxalátot kapunk, amelynek olvadáspontja 147–149 °C.

A kiindulási anyagot a következőképp állítjuk elő: 30,0 g (α-benzil-akrilsav)-metil-észter [amelyet R. B. Miller és B.F. Smith módszer szerint állítottunk elő; Synth. Commun. 3. 359 (1973)] 50 ml metanolal készített oldatát hozzáadjuk 71,0 g dimetil-amin 210 ml metanolal készített oldatához, és az elegyet 48 óra hosszúra szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, és így 2-benzil-3-(dimetil-amino)-propionsav-metil-észtert kapunk sárga olajként, amelyet tisztítás nélkül dolgozunk fel tovább.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai: δ 7,14 (s, 5H); 3,52 (s, 3H); 2,82 (m, 3H); 2,17 (s, 6H); 2,63–2,17 (m, többi H).

60,0 g 2-benzil-3-(dimetil-amino)-propionsav-metil-észter 300 ml dietil-éterrel készült oldatát nitrogén-atmoszférában keverés közben lassan hozzácepgetjük 28,0 g litium-alumínium-hidrid 700 ml dietil-éterrel készített szuszpenziójához. A reakcióelegyet 4 óra hosszúra forraljuk visszafolyó hűtő alatt, és utána még 18 óra hosszúra szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, és óvatosan eleinte cseppenként 30 ml vizet adunk hozzá és ezután még 60 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid oldatot. A szilárd szerves alkotórészeket kiszűrjük, és a szűrletet magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban való eldesztillálása után 2-benzil-3-(dimetil-amino)-propanolt kapunk olajként, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

A mágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl₃): δ 7,12 (m, 5H); 5,62 (széles s, 1H); 3,57 (m, 2H).

2. példa:

5,0 g 3-(dimetil-amino)-2-(3-klór-benzil)-propanol,

5

10

15

20

25

30

35

40

45

zselatint, targantmézsgát, metil-cellulózt, nátrium-(karboxi-metil)-cellulózt és/vagy polivinil-pirrolidont és kívánt esetben mállasztószereket, például keményítőket, agart, alginsavat vagy ennek valamilyen sóját, így nátrium-alginátot és/vagy pezsőgkeverékeket vagy adszorpciós szereket, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat és édesítőszereket is tartalmaznak. A gyógyszerkészítmények lehetnek sterilizáltak, és/vagy segédanyagokat, például konzerváló-, stabilizáló-, nedvesítő- és/vagy emulgeálószerkeket, oldáselősegítőket, az ozmózisnyomás beállítására szolgáló sókat és/vagy pufferokat is tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket, amelyek kívánt esetben további farmakológiai értékes anyagokat is tartalmazhatnak, önmagában ismert módon, például szokásos keverési granulálási vagy drasztírozási eljárásokkal készítjük el, és körülbelül 0,1%-tól körülbelül 75%-ig, különösen körülbelül 1%-tól körülbelül 50%-ig terjedő mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

A jelen találmány különösen pszichotrop zavarok, főleg depresszió kezelésére szolgáló módszerekre is vonatkozik. A hatóanyag adagolása függ az egyéni állapottól, valamint az alkalmazási módtól. Körülbelül 50–70 kg-os súlyú emlősöknek az egyedi dózisok körülbelül 10–100 mg közötti hatásos alkotórész tartalmazhatnak.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak, annak oltalmi körét azonban semmilyen módon nem korlátozzák. A hőmérsékletet °C-ban adjuk meg. Ha másképp nem adjuk meg, akkor minden bepárlási műveletet csökkentett nyomáson, előnyösen körülbelül 200 Pa és 13,3 kPa között végzünk. A kitermelés 15–95%.

3,3 g 4-(metiltio)-fenol és 4,5 g diklohexil-karbohidimid elegyét 72 óra hosszúra 180 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 100 ml dietil-étert, valamint 120 ml 1 n sósavoldatot adunk hozzá. A vizes fázist elválasztjuk, további 100 ml dietil-éterrel mossuk, utána tömény vizes ammónium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk, és 2 x 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Ez utóbbi dietil-éteres extraktumokat egyesítjük, kálium-karbonáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eldesztilláljuk. A kapott olaj dietil-éteres oxálsavoldattal való kezelésével 1-(dimetil-amino)-2-(3-klór-benzil)-3-(4-metiltio-fenoxi)-propán-oxalátot kapunk, amelynek olvadáspontja 122–124 °C.

3. példa:

Az 1. és 2. példákban leírt módszerekhez hasonló módon kapjuk a következő (i) általános képletű vegyületeket, amelyeket oxalátjaik formájában különítünk el, és jellemzünk:

Példa	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	X	Az oxalát olvadáspontja (°C)	olvadás-
3/1	metil	metil	H	3-metoxi-fenil	oxigén	85-88	(boml.)
3/2	metil	metil	H	4-metiltio-fenil	oxigén	128-130	
3/3	metil	metil	H	2-klór-fenil	oxigén	91-93	(boml.)
3/4	metil	metil	H	4-klór-fenil	oxigén	133-136	(boml.)
3/5	pentametilén		H	4-metoxi-fenil	oxigén	139-141	
3/6	metil	metil	H	3-klór-fenil	oxigén	112-114	
3/7	metil	metil	H	4-metil-fenil	oxigén	115-117	
3/8	metil	metil	H	3-metil-fenil	oxigén	94-97	
3/9	metil	metil	H	4-metoxi-fenil	kén	124-127	
3/10	metil	metil	H	3-(trifluor-metil)-fenil	oxigén	97-99	
3/11	metil	metil	H	3-metoxi-fenil	kén	94-97	
3/12	metil	metil	H	3,5-dimetoxi-fenil	oxigén	106-108	
3/13	metil	metil	H	3-(3-propenil-oxi)-fenil	oxigén	110-112	
3/14	metil	metil	4-Cl	4-metiltio-fenil	oxigén	114-116	
3/15	metil	metil	3-Cl	4-(trifluor-metil)-fenil	oxigén	138-140	
3/16	metil	metil	H	4-metoxi-fenil	oxigén	108-111	

Az új kiindulási anyagokat a következőképp állítjuk elő:

a) α -(Klór-benzil)-akrilsav-etil-észtereket a következő módon állítjuk elő:

26 g kálium-hidroxid 375 ml vízmentes etanolból készített oldatát 30 perc alatt hozzáadjuk 112 g (3-klór-benzil)-malonsav-dietil-észter 375 ml vízmentes etanolal készített jéghideg oldatához. Az oldatot 18 óra hosszáig keverjük szobahőmérsékleten, és utána az oldószert vákuumban eldesztilláljuk. A maradékot 1200 ml vízben oldjuk, és az így kapott oldatot jeges fürdőben lehűtjük. Hozzáadjuk 29 ml tömény sósavoldatot, és az oldatot 2 x 350 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat 250 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így (3-klór-benzil)-malonsav-monoetil-észtert kapunk olajként.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl₃): δ 10,13 (s, 1H); 7,2 (m, 4H); 4,15 (q, 2h); 3,5 (m, 3H); 1,21 (t, 3H).

Egy vízfürdővel hűtött lombikban 90,0 g (3-klór-benzil)-malonsav-monoetil-észterhez [Chem.Ber. 92, 203/1959] rázogatás közben cseppenként hozzáadjuk 27,6 g (39 ml) dietil-amint. A hűtés fenntartása és rázogatás közben szintén óvatosan hozzácsepegtünk 38 ml 37%-os vizes formaldehid oldatot. Gázfej-

lődést észlelünk, és a reakcióelegy színe világosabb lesz. Az elegyet 65 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, utána 500 ml vizet adunk hozzá, majd az oldatot 2 x 350 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat előbb 300 ml vízzel, majd 2 x 200 ml 3 n sósavoldattal és még egyszer 300 ml vízzel mossuk. A dietil-éteres oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, így α -(3-klór-benzil)-akrilsav-etil-észtert kapunk sárga olajként.

25

30

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl₃): δ 7,15 (m, 4H); 6,22 (s, 1H); 5,45 (m, 1H); 4,13 (q, 2H); 3,58 (s, 2H); 1,23 (t, 3H).

α -(4-Klór-benzil)-akrilsav-etil-észtert hasonló eljárás szerint állítunk elő, amikor (4-klór-benzil)-malonsav-dietil-észterből [J. Med. Chem. 17, 732 /1974/] indulunk ki.

35

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl₃): δ 7,15 (m, 4H); 6,17 (s, 1H); 5,35 (m, 1H); 4,11 (q, 2H); 3,55 (s, 2H); 1,20 (t, 3H).

b) Az alább felsorolt olyan (IX) általános képletű észtereket, amelyek képletében n jelentése 1, és R, R₁, R₂, R₃ jelentése az alábbi táblázatban megadott, a táblázatban alább megadott reakciókörülmények között állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint.

40

R ₁	R ₂	R ₃	R	Reakciókörülmények
	pentametilén	H	metil	metanol, forralás, 18 óra
etil	metil	H	metil	metanol, forralás 6 óra
benzil	metil	H	metil	metanol, forralás, 4 hét
metil	metil	4-Cl	etil	metanol, szobahőfok, 18 óra
metil	metil	3-Cl	etil	metanol, szobahőfok, 24 óra
H	metil	H	metil	metanol, szobahőfok, 48 óra

c) Az alább felsorolt olyan (II) általános képletű alkoholokat, amelyek képletében n jelentése 1 és W je-

60

lentése hidroxilcsoport, R₁, R₂ és R₃ jelentése az alábbi táblázatban megadott, az 1. példában leírt módszer szerint állítjuk elő:

R ₁	R ₂	R ₃	NMR(δ, OH-ra)
	pentametilén	H	5,8
etil	metil	H	6,1
benzil	metil	H	5,0
metil	metil	4-Cl	5,6
metil	metil	3-Cl	5,6

4. példa:

25,0 g 1-[N-(etoxi-karbonil)-N-metil-amino]-2-benzil-3-[4-trifluor-metil]-fenoxi]-propán és 25,0 g kálium-hidroxid 200 ml izopropanollal készített oldatát visszafolyó hűtő alatt 48 óra hosszágig forraljuk. Utána a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és az oldószert vákuumban eldesztilláljuk. Hozzáadunk 250 ml vizet, és az elegyet 2 x 150 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban bepároljuk, így olajat kapunk. Ezt 500 ml dietil-éterben oldjuk, és addig vezetünk az oldatba szárított sósavgázt, amíg további szilárd anyag már nem válik ki. A szilárd anyagot kiszűrjük, 250 ml dietil-éterrel mossuk, szárítjuk, és így 1-(metil-amino)-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propán-hidrokloridot kapunk, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₁ jelentése metilcsoport, R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom és Ar jelentése 4-(trifluor-metil)-fenil-csoport. Olvadáspontja 161–162 °C. Az oxalát, amelyet szokott módon állítunk elő, 173–175 °C-on olvad.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

22,0 g 2-benzil-1-(dimetil-amino)-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propánt és 34,1 g (30,0 ml) klór-hangyasav-etil-észtert 200 ml vízmentes toluolban 72 óra hosszágig forralunk visszafolyó hűtő alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert

10

vákuumban eldesztilláljuk. Hozzáadunk 200 ml vizet, és az elegyet 2 x 150 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat 200 ml 2 n sósavoldattal és 200 ml vízzel mossuk, és utána magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, és így 2-benzil-1-[N-(etoxi-karbonil)-N-metil-amino]-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propánt kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használunk fel.

15

5. példa:

20

7,0 g 2-benzil-3-(3-metoxi-fenoxi)-1-(N-benzil-N-metil-amino)-propán 100 ml etanollal készített oldatát szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson a hidrogénfelvétel befejeződéséig hidrogénezük katalizátorként 2,0 g 10%-os palládiumos szenet használva. A katalizátor kiszűrése után az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, így 2-benzil-1-(metil-amino)-3-(3-metoxi-fenoxi)-propánt kapunk olajként, amelyet dietil-éterben oldott oxálsavval 2-benzil-1-(metil-amino)-3-(3-metoxi-fenoxi)-propán-oxaláttá alakítunk, amelynek olvadáspontja 127–129 °C.

25

30

A 2. példa eljárása szerint előállított kiindulási anyag olvadáspontja oxalátként 79–81 °C.

6. példa:

35

Az alábbi táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R₁ jelentése hidrogénatom és X jelentése oxigénatom, amelyeket oxalátként különítünk el, és jellemzünk, a 4. és 5. példában szereplő vegyületekhez és az itt leírt eljárásokhoz hasonló módon állítunk elő.

Példa	R ₁	R ₃	Ar	Az oxalát olvadáspontja (°C)
6/1	metil	H	4-metoxi-fenil	142–144
6/2	metil	H	4-metil-tio-fenil	172–174
6/3	metil	3-Cl	4-metil-tio-fenil	177–179

A 6/1. példához használt kiindulási anyag 2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-1-(N-benzil-N-metil-amino)-propán-oxalát, amelynek olvadáspontja 147–149 °C.

7. példa:

4,2 g 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót 3 x 100 ml petroléterrel mosunk, és száraz nitrogén-áramban megszáritjuk. Hozzáadunk 65 ml dimetil-formamidot, amelyet 4Å pórusméretű molekulaszűrőn szárítottunk. Továbbá keverés közben hozzáadjuk 14 g 2-benzil-3-(dimetil-amino)propanol 30 ml dimetil-formamiddal készített oldatát. A keverést szobahőmérsékleten 10 percig és utána még egy óra hosszágig 55 °C-on folytatjuk. Utána óvatosan hozzácsepegtetjük 12,0 g 4-fluor-1-(trifluor-metil)-benzol 25 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát, majd a reakcióelegyet 6 óra hosszágig 60 °C-on és utána még 18 óra hosszágig szobahőmérsékleten keverjük. Hozzáadunk 300 ml vizet, és az oldatot

45

2 x 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat 2 x 150 ml 3 n sósavoldattal extraháljuk. Az egyesített savas extraktumokat 200 ml dietil-éterrel mossuk, és tömény vizes ammónium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. A vizes oldatot 2 x 250 ml dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített extraktumokat 100 ml vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, és így 2-benzil-1-(dimetil-amino)-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propánt kapunk, amely azonos az 1. példában kapott vegyülettel, és az 1. példában leírtak szerint 2-benzil-1-(dimetil-amino)-3-[4-(trifluor-tio)-fenoxi]-propán-oxaláttá alakítható.

50

55

8. példa:

60

2,0 g 10%-os csontszén-palládium katalizátor és 2 benzil-1-(dimetil-amino)-3-(2-metoxi-fenoxi)-propán – amelyet 2 g 76–79 °C-on bomlás közben olvadó oxalátból szabadítunk fel – 300 ml metanollal

készített elegyét nyitott lombikban 18 óra hosszán keverjük szobahőmérsékleten. A katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban eldesztilláljuk. A visszamaradó olajat egy ekvivalensnyi mennyiségű oxálsav dietil-éteres oldatával 2-benzil-metil-3-(2-metoxi-fenoxi)-propil-amino-oxalattá alakítjuk, amelynek olvadáspontja 135–139 °C.

9. példa:

12,6 g 2-benzil-3-(4-metiltio-fenoxi)-1-(N-acetil-N-metil-amino)-propán 100 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldatát keverés közben óvatosan hozzácsepegtetjük 4,0 g litium-alumínium-hidrid 250 ml vízmentes dietil-éterrel készült szuszpenziójához. A reakcióelegyet 18 óra hosszán forraljuk visszafolyó hűtő alatt, és utána 0 °C-ra hűtjük. Óvatosan hozzáadunk 3 ml vizet, utána 3 ml 15%-os vizes nátrium-hidroxid oldatot és még 9 ml vizet. A szervesen sókat kiszűrjük, 150 ml dietil-éterrel mossuk, és az egyesített dietil-éteres extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, és így 2-benzil-1-(N-etil-N-metil-amino)-3-(4-metiltio-fenoxi)-propánt kapunk, amelynek olvadáspontja 98–100 °C.

A kiindulási anyagot a következőképp állítjuk elő:

5

2-Benzil-1-(metil-amino)-3-(4-metiltio-fenoxi)-propán acetil-kloriddal diklór-metánban trietil-amin jelenlétében való reagáltatásával 2-benzil-3-(4-metiltio-fenoxi)-1-(N-acetil-N-metil-amino)-propánt kapunk.

10

10. példa:
3,0 g 2-benzil-1-(dimetil-amino)-3-(4-metiltio-fenoxi)-propán 350 ml metanollal készített oldatát nitrogéngázban 30 perc alatt hozzácsepegtetjük 4,8 g nátrium-perjodát 160 ml vízzel készített oldatához. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 4 óra hosszán keverjük szobahőmérsékleten, hozzáadunk 500 ml vizet, és 2 x 250 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat kálium-karbonáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, így olajat kapunk. Egy ekvivalensnyi mennyiségű oxálsav dietil-éteres oldatának hozzáadása és a keletkezett só metanol/dietil-éter elegyből való háromszori átkristályosítása után 112–115 °C olvadáspontú 2-benzil-1-(dimetil-amino)-3-(4-metiltio-fenoxi)-propán-oxalátot kapunk.

15

11. példa:
A következő táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket lényegében az előző példák eljárása szerint állítjuk elő:

20

Példa	NR ₁ R ₂	X	R ₃	A ₁	Só	Olvadáspont (°C)
11/1	dimetil-amino	Oxigén	H	2-metoxi-fenil	oxalát	76–79 (boml.)
11/2	dimetil-amino	oxigén	H	fenil	oxalát	120–122
11/3	dimetil-amino	oxigén	H	3,4-metilén-dioxi-fenil	oxalát	118–120
11/4	dimetil-amino	oxigén	H	3-metil-tio-fenil	oxalát	125–127
11/5	etil-metil-amino	oxigén	H	3-metoxi-fenil	oxalát	56–58
11/6	dimetil-amino	oxigén	3-Cl	4-metil-szulfonil-fenil	oxalát	106–108
11/7	metil-amino	oxigén	H	fenil	HCl	136–138
11/8	dimetil-amino	metil-imino	H	4-metoxi-fenil	oxalát	118–120
11/9	dietil-amino	oxigén	H	fenil	HCl	122–124

A kiindulási vegyületeket az előbbi példák szerint állítjuk elő:

A 2-benzil-3-(dimetil-amino)-propionsav-metil-észtert (ld. 1. példa) előnyösen a következőképp állítjuk elő:

Lehűtünk 1800 ml metanolt -35 °C-ra, és 500 g folyékony dimetil-amint adunk hozzá. Utána hozzáadjuk 500 g akrilsav-metil-észtert 850 ml metanollal készített oldatát, közben a hőmérsékletet -50 °C és -60 °C között tartjuk. A reakcióelegyet 2,5 óra hosszán -50 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten és utána éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk. Az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, és a maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. Így 3-(dimetil-amino)-propionsav-metil-észtert kapunk, amely 2,13 kPa (16 mmHg) nyomáson 60–70 °C-on forr.

101 g diizopropil-amin 200 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát nitrogáz alatt -78 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten cseppenként 470 ml 2,1 mólós tetrahydrofurános butil-lítium oldattal reagáltatjuk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 1/2 óra hosszán keverjük, utána 179 g (hexametil-foszfor-sav-triamid) 200 ml tetrahydrofuránnal készített oldatával elegyít-

40

jük, és -78 °C-on még 1/2 óra hosszán keverjük. Ugyanezen a hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 125 g 3-(dimetil-amino)-propionsav-metil-észtert 200 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát, és még 20 percig keverjük. Utána -78 °C-on hozzáadjuk 171 g benzil-bromid 300 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. Az oldatot ezen a hőmérsékleten 2 óra hosszán keverjük, utána előbb 250 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal és ezután 250 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal elegyítjük. Az elegyhez 1500 ml dietil-étert adunk. A rétegeket elválasztjuk, és a vizes réteget 4 x 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, és szárazra pároljuk. A kapott olajat újból 300 ml dietil-éterben oldjuk, a dietil-éteres oldatot 100 ml vízzel mossuk, és a vizes réteget ismét 3 x 300 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres oldatokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és szárazra pároljuk. Így olajat kapunk, amelyet frakcionált desztillációval tisztítunk. A desztilláció után 2-benzil-3-(dimetil-amino)-propionsav-metil-észtert kapunk, amely 27–53 Pa nyomáson 104 °C-on forr.

45

50

55

60

12. példa:

Az előbbi példák szerinti vegyületeket megvizsgáltuk azon képességükre, hogy tríciummal jelzett szerotonin felvételét a szinaptoszomális idegvégződéseken teljes patkányagy esetében in vitro blokkolják; ennek során lényegében a Pharmacol. 5, 81 (1973)-ban leírt módszer szerint jártunk el. A vizsgált vegyület (amelyet etanolos oldatban alkalmazunk) preinkubációs periódusa a nagyagy-szinaptoszóma szuszpenzióval Krebs-pufferoldatban 5 perc. A trícium-jelzett szerotonin (^3H -5-HT) körülbelül

5

10

1×10^{-7} mól végkoncentrációig való hozzáadás után inkubációs idő 4 perc. A vizsgált vegyület azon koncentrációját, amely ahhoz szükséges, hogy a szerotonin-felvételt egy kontroll-érték 50%-ával csökkentse, azaz az IC_{50} -értéket grafikusán határozzuk meg, és mikromoláris koncentrációban adjuk meg. A vizsgált vegyület azon koncentrációját, amely ahhoz szükséges, hogy a norepinefrin (NE) felvételét egy kontroll-érték 50%-ára csökkentse, azaz az IC_{50} -értéket hasonlóképp határozzuk meg, amennyiben trícium-jelzett norepinefrint (NE) használunk, és az értéket szintén mikromoláris koncentrációban fejezzük ki.

Példa szerinti vegyületek	Az 5-HT-felvétel gátlása IC_{50} (μM)	Az NE-felvétel gátlása IC_{50} (μM)
1	0,49	15,25
2	0,03	5,00
3/1	0,43	4,30
3/2	1,30	5,30
3/3	0,27	10,8
3/4	1,49	12,00
3/5	6,10	39,50
3/6	2,70	16,10
3/7	1,22	12,50
3/8	1,25	3,25
3/9	1,53	8,10
3/10	2,25	6,90
3/11	1,95	7,60
3/12	1,52	4,30
3/13	0,59	1,44
3/14	0,67	7,10
3/15	6,00	32,00
3/16	0,56	0,57
4	0,39	12,60
5	0,94	1,39
6/1	0,44	1,25
6/2	0,14	2,50
6/3	2,70	11,00
8	5,40	8,90

13. példa:

10.000 darab egyenként 10 mg 4. példa szerinti hatóanyagot tartalmazó tabletták készítése:

Alkotórészek:

2-Benzil-1-(metil-amino)-3-[(tri-fluor-metil)-fenoxi]-propán-hidroklorid	100,00 g
Tejucukor	1157,00 g
Kukoricakeményítő	75,00 g
Polietylénglikol 6000	75,00 g
Talkumpor	75,00 g
Magnézium-sztearát	18,00 g
Tisztított víz	szükség szerint

Elkészítés:

Az egyes poralaku alkotórészeket 0,6 mm lyukbőségű szitán átszitáljuk. Utána a hatóanyagot tejucukorral, talkummal, magnézium-sztearáttal és a keményítő felével alkalmas keverőberendezésben összekeverjük. A keményítő másik felét 40 ml vízben szuszpendáljuk, és a szuszpenziót hozzáadjuk a poli-

45

etilénglikol 150 ml vízzel készített forrásban lévő oldatához. A kapott pasztát hozzáadjuk a porokhoz, és adott esetben további vízmennyiség hozzáadása után granuláljuk. A granulátumot éjszakán át 35°C -on szárítjuk, áttörljük egy 1,2 mm lyukbőségű szitán, és 64, mm átmérőjű tablettáká préseljük, amelyeken egy törő rovátká van.

14. példa:

50

10.000 darab egyenként 25 mg 4. példa szerinti hatóanyagot tartalmazó kapszula készítése:

Alkotórészek:

2-Benzil-1-(metil-amino)-3-[(tri-fluor-metil)-fenoxi]-propán hidroklorid	250,00 g
Tejucukor	1650,00 g
Talkumpor	100,00 g

55

60

Elkészítés:

Az egyes porszerű alkotórészeket 0,6 mm lyukbőségű szitán átszitáljuk. Utána a hatóanyagot előbb talkummal és ezt követően a tejucukorral alkalmas keve-

rőkészülékben homogenizáljuk. A keverék 200–200 mg-nyi adagjait töltőgéppel 3. számú kapszulákba töltjük.

Hasonló módon készítünk olyan tablettákat vagy kapszulákat, amelyek valamely találmány szerinti más vegyületet, például az előbbi példák valamelyike szerinti tartalmazznak.

15. példa

N,N-Dimetil-2-benzil-3-(4-metoxi-fenil-tio)-propilamin-oxalát

2,7 g dimetil-amin és 5,52 g 2-benzil-3-(4-metoxi-fenil-tio)-propion-aldehid teanolos oldatát 0,5 g 10%-os csontszén-palládium katalizátor alkalmazásával teljes hidrogén-felvételig hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. 2-Benzil-3-(4-metoxi-fenil-tio)-N,N-dimetil-propil-amin-t kapunk, amit oxalát-só alakjában tisztítunk, olvadáspont: 124–127 °C.

A fenti művelethez a kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

14,0 g p-metoxi-tio-fenol, 15,0 g 2-benzil-prop-2-enal [M. Brink és E. Schjanberg, J. Prakt. Chem., 323, 836 (1981)] és 1 g trietil-amin keverékét nitrogénatmoszférában 24 órán át 80 °C-on tartjuk. A reakciókeveréket megoszlatjuk 300 ml víz és 300 ml éter között. A szerves-oldattal, majd 200 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Olaj alakjában 2-benzil-3-(4-metoxi-fenil-tio)-propion-aldehidet kapunk, amit további tisztítás nélkül alkalmazunk a propil-amin-származékká való átalakításhoz.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése oxigénatom, hasonló módon állítjuk elő, de a Michael-féle addíciót 1 mólekvalens nátrium-metilát jelenlétében hajtjuk végre.

16. példa

N-Metil-2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-propilamin-oxalát

2,2 g metil-amin, 5,4 g 2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-propion-aldehid és 0,1 g di-(n-butil)-ón-diklorid 75 ml diklór-metánnal készített oldatát 18 órán át visszafolyató hűtő és vízleválasztó alkalmazásával forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva nyers termék alakjában imint kapunk, amit további tisztítás nélkül a telített származékká redukálunk. Az imin (6,2 g) 75 ml etanolban lévő oldatát teljes hidrogénfelvételig hidrogénezzük, szobahőmérsékleten és normál nyomáson, 5%-os csontszén-palládium katalizátort alkalmazva. A katalizátort kiszűrjük és az oldószert eltávolítjuk. A kapott olajos terméket a szokásos módon oxalát-sóvá alakítjuk át, amelynek olvadáspontja: 142–144 °C.

A fenti művelethez a kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

12,4 g p-metoxi-fenil, 15,0 g 2-benzil-prop-2-enal [M. Brink és Schjanberg, J. Prakt. Chem., 323, 836 (1981)] és 5,4 g nátrium-metilát keverékét nitrogénatmoszférában 24 órán át tartjuk 80 °C-on. A reakciókeveréket megoszlatjuk 300 ml víz és 300 ml éter között. A szerves fázist 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 200 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott 2-benzil-3-

(4-metoxi-fenoxi)-propion-aldehid olajszerű termék, amit további tisztítás nélkül alkalmazunk a propil-amin-származékká való átalakításhoz.

5

17. példa

N,N-Dimetil-2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-propilamin-oxalát

10

3,1 g N,N-dimetil-2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-propion-amid 240 ml éterrel alkotott oldatát 30 perc alatt, keverés közben 1,2 g litium-alumínium-hidrid 150 ml éterrel képzett oldatához csepegtetjük. A reakciókeveréket 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd 0 °C-ra hűtjük. A reakciókeverék feldolgozása után az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva 2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-N,N-dimetil-propil-amin-t kapunk, amit oxalát-só alakjában tisztítunk, olvadáspontja: 120–121 °C.

15

A fenti műveleti lépéshez a kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

20

12,0 g (a 16. példában leírtak szerint előállított) 2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-propion-aldehid 200 ml acetinnal és 25 ml kénsavval alkotott oldatát 7 g króm-trioxiddal kezeljük 24 órán át, szobahőmérsékleten és keverés közben. A reakciókeveréket 500 g jég és 500 ml éter keverékére öntjük és az éteres fázist 200–200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer és 200 ml vízzel mossuk. Az éteres oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, és a visszamaradt terméket közvetlenül átalakítjuk a savkloriddá.

25

30

7 g 2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-propionsav 100 ml tionil-kloriddal alkotott oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk. A reakciókeveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és a savkloridot tisztítás nélkül használjuk.

35

3,0 g dimetil-amin és 6,1 g 2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-propionil-klorid 350 ml diklór-metánnal készített oldatát szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 350 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A szerves fázist 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott N,N-dimetil-2-benzil-3-(4-metoxi-fenoxi)-propion-amin-t kristályos termékként kapjuk éterrel végzett triturálás után.

40

45

18. példa

8,0 g 2-benzil-3-dietil-amino-propanol, 7,5 g diklohexil-karbodiimid és 0,2 g réz-klorid keverékét 48 órán át 80 °C-on tartjuk. Ezután hozzáadunk 4,6 g fenolt és a keveréket 65 órán át 120 °C-on tartjuk. A reakciókeveréket lehűtjük, hozzáadunk 200 ml étert és a keletkező szilárd terméket kiszűrjük. Az éteres oldatot 100–100 ml 3n hidrogén-klorid-oldattal kétszer extraháljuk, és az egyesített savas oldatokat 300 ml éterrel mossuk, majd vizes ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával meglugosítjuk.

50

55

A lúgos oldatot 150–150 ml éterrel kétszer extraháljuk, az egyesített éteres oldatokat 100 ml vízzel mossuk és kálium-karbonát felett szárítjuk. Az oldaton hidrogén-klorid-gázt buborékoltatunk át, a kapott terméket éterrel mossuk és trituráljuk. A kapott szilárd terméket etil-acetátból átkristályosítva N,N-dietil-2-benzil-3-fenoxi-propil-amin-hidrokloridot kapunk, amely 122–124 °C-on olvad.

60

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű új propil-amin-származékok – amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R_1 és R_2 nitrogénatommal együtt piperidino- vagy pirrolidinocsoportot jelentenek;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

Ar jelentése adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy 1–4 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport és

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy N(1–4 szénatomos)-alkil-imino-csoport – és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy valamilyen savaddíciós sóját egy (III) általános képletű vegyülettel – amely képletekben

R_1 , R_2 , R_3 és Ar jelentése az előbb megadottakkal azonos;

W és Y egyike -XH általános képletű csoportot jelent; ahol X jelentése az előbb megadottakkal azonos; és a másik reakcióképes észterezett formában, előnyösen N,N'-diszubsztituált-izokarbamid- vagy izotokarbamid-származékként jelenlevő -XH általános képletű csoportot jelent – kondenzálunk vagy

b) egy (IV) általános képletű amint vagy valamilyen savaddíciós sóját (V) általános képletű vegyülettel – amely képletben

Z jelentése oxocsoport; és

Ar , X és R_3 jelentése az előbb megadottakkal azonos kondenzáljuk redukzív körülmények között; vagy

c) egy (XI) általános képletű vegyületet – mely képletben R_1 , R_2 , R_3 , X és Ar jelentése az előbb megadottakkal azonos – redukálunk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_2 jelentése hidrogénatom, egy (XII) általános képletű vegyületet, – mely képletben R_1 , R_3 , Ar és X jelentése az előbb megadottakkal azonos – telítünk; vagy

e) az olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom, egy (VI) általános képletű vegyületről – amelynek képletében R_2 , R_3 , X és Ar jelentése az előbb megadottakkal azonos; és R_0 jelentése amino-védőcsoport – az R_0 csoportot lehasítjuk; és a kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük; vagy

f) egy (I) általános képletű vegyületnek megfelelő vegyületet, amely képletben R_1 vagy R_2 acilcsoportot jelent, redukcióval olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, ahol R_1 és/vagy R_2 1–4 szénatomos alkilcsoport, és kívánt esetben

i) egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, előnyösen levegővel végzett katalitikus oxidálás útján, olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, ahol R_1 vagy R_2 hidrogénatom; vagy

ii) egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Ar 4-metil-tio-fenil-csoportot jelent, olyan vegyületté oxidálunk, ahol Ar 4-metil-szulfonil-fenil-csoportot jelent; vagy

iii) egy kapott vegyületet sóvá vagy egy kapott só (I) általános képletű szabad vegyületté vagy másik sóvá alakítunk át. (Elsőbbsége: 1983 IX. 6.)

2. Az 1. igénypont szerinti a), b), c), d), e), f), i), ii), vagy iii) eljárások olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

5 R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy a nitrogénatommal együtt pirrolidino- vagy piperidincsoportot jelentenek;

10 R_3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; X jelentése oxigénatom, kénatom vagy N(1–4 szénatomos)-alkil-imino-csoport;

15 Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal, halogénatommal és trifluor-metil-csoporttal vagy egy 1–4 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal van szubsztituálva –

és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagok alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1983. IX. 6.)

20 3. Az 1. igénypont szerinti a), b), c), d), e), f), i), vagy iii) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

25 R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R_1 és R_2 a nitrogénatommal együtt piperidino- vagy pirrolidinocsoportot jelent;

30 R_3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-csoporttal, halogénatommal, vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy 1–4 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal van szubsztituálva; és

35 X jelentése oxigénatom vagy kénatom – és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1983. IX. 6.)

40 4. Az 1. igénypont szerinti a), b), c), d), e), f), i), vagy iii) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek – amelyek képletében

45 R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

50 R_1 és R_2 a nitrogénatommal együtt pirrolidino- vagy piperidincsoportot jelentenek;

55 R_3 , Ar és X jelentése a 3. igénypontban megadottakkal azonos –

és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1983. IX. 6.)

60 5. Az 1. igénypont szerinti a), b), c), d), e), f), i), ii), vagy iii) eljárás (Ib) általános képletű vegyületek – amelyek képletében

50 R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

55 R_3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely egy vagy két, azonos vagy különböző szubsztituenssel van szubsztituálva, az 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoportok, halogénatomok vagy trifluor-metilcsoportok közül –

és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelő szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1983. IX. 6.)

60 6. Az 1. igénypont szerinti a), b), c), e), f), i) vagy iii) eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek –

amelyek képletében

R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R₂ jelentése metilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

X jelentése oxigénatom; és

Ar jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport;

és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1983. IX. 6.)

7. Eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek – amelyek képletében

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R₁ és R₂ a nitrogénatommal együtt piperidino- vagy pirrolidinocsoportot jelent;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos akil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal van szubsztituálva; és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom –

és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy valamilyen savaddíciós sóját egy (III) általános képletű vegyülettel – amely képletekben

R₁, R₂, R₃, Ar jelentése az előbb megadottakkal azonos;

W és Y egyike -XH általános képletű csoportot jelent; ahol X jelentése az előbb megadottakkal azonos; és a másik reakcióképes észterezett formában, előnyösen N,N'-diszubsztituált-izokarbamid- vagy izotio-karbamid-származékként jelenlévő -XH általános képletű csoportot jelent – kondenzálunk; vagy

b) egy (IV) általános képletű amint vagy valamilyen savaddíciós sóját egy (V) általános képletű vegyülettel – amely képletekben

Z jelentése oxocsoport;

Ar, X, R₃ jelentése az előbb megadottakkal azonos kondenzáljuk redukzív körülmények között; vagy

c) egy (XI) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂, R₃, Ar és X jelentése az előbb megadottakkal azonos – redukálunk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ jelentése hidrogénatom, egy (XII) általános képletű vegyületet – ahol R₂, R₃, Ar és X jelentése az előbb megadottakkal azonos – telítünk; vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R₁ jelentése hidrogénatom, egy (VI) általános képletű vegyületből – amelynek képletben

R₂, R₃, X, Ar jelentése az előbb megadottak azonos, és R₀ jelentése amino védőcsoport – az R₀ amino-védőcsoportot lehasítjuk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük; vagy

f) egy (I) általános képletű vegyületnek megfelelő vegyületet, amely képletben R₁ vagy R₂ acilcsoportot jelent, redukcióval olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk át, ahol R₁ és/vagy R₂ 1–4 szénatomos alkil-csoport, és kívánt esetben

i) egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R₁ és R₂ 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, előnyösen levegővel végzett katalitikus oxidálás útján, olyan (I) általános képletű vegyülettől

alakítunk át, ahol R₁ vagy R₂ hidrogénatom; vagy
ii) egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Ar 4-metil-tio-fenil-csoportot jelent, olyan vegyülettől oxidálunk, ahol Ar 4-metil-szulfonil-fenil-csoportot jelent; vagy

iii) egy szabad vegyületet sóvá vagy egy kapott só (I) általános képletű szabad vegyülettől vagy másik sóvá alakítunk át. (Elsőbbsége: 1982. IX. 7.)
8. A 7. igénypont szerinti a), b), c), d), e), d), i), ii) vagy iii) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek – amelyek képletében

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy R₁ és R₂ a nitrogénatommal együtt pirrolidino- vagy piperidinocsoportot jelent;

R₃, Ar és X jelentése a 7. igénypontban megadottakkal azonos –

és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. IX. 7.)

9. A 7. igénypont szerinti a), b), c), d), e), f), i), ii) vagy iii) eljárás (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport;

Ar jelentése olyan fenilcsoport, amely 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- legfeljebb 4 szénatomos alkenil-oxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoportok közül egy vagy két azonos vagy különböző szubsztituenssel van szubsztituálva –

és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. IX. 7.)

10. A 7. igénypont szerinti a) eljárás 2-benzil-1-(dimetil-amino)-3-[4-(trifluor-metil)-fen-oxi]-propán és savaddíciós sók előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy 2-benzil-3-(dimetil-amino)-propanolt, diciklohexil-karbidimidet és réz(I)-kloridot 4-(tri-fluor-metil)-fenollal reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1982. IX. 7.)

11. A 7. igénypont szerinti a) eljárás 1-(dimetil-amino)-2-(3-klór-benzil)-3-(4-metil-tio-fenoxi)-propán és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy 3-(dimetil-amino)-2-(3-klór-benzil)-propanolt 4-(metil-tio)-fenollal és diciklohexil-karbidimiddal reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1982. IX. 7.)

12. A 7. igénypont szerinti e) eljárás 2-benzil-1-(metil-amino)-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propán és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyagként 1-[N-(etoxi-karbonil)-N-metil-amino]-2-benzil-3-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-propánt alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. IX. 7.)

13. Eljárás antidepresszív hatású gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket – amelyek képletében a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadottakkal megegyező – vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóikat önmagukban ismert vagy gyógyszerretek készítésénél használatos hordozókkal, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel, ízesítő anyagokkal stb. és adott esetben más, az (I) általános képletű vegyületekkel szinergikus hatást nem mutató hasonló hatású készítményekkel kombinálva, tablettákká, pilulákká, kapszulákká, kúpokká, injekciós oldatokká, stb.

alakítjuk. (Elsőbbsége: 1983. IX. 6.)

14. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a 7. igénypont szerint eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket – amelyek képletében a szubsztituensek jelentése a 7. igénypontban megadottakkal megegyező – vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóikat önmagukban

5

vagy a gyógyszerek készítésénél használatos hordozókkal kötőanyagokkal, csúsztatószerekkel, ízesítő anyagokkal stb. és adott esetben más, az (I) általános képletű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató, hasonló hatású gyógyszerkészítményekkel kombinálva tablettákká, pilulákká, kapszulákká, kúpokká, injekciós oldatokká stb. alakítjuk. (Elsőbbsége: 1982. IX. 7.)

3 rajz

Országos Találmányi Hivatal
F.k.: Himer Zoltán

KÓDEX

