

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201745 B

(22) Bejelentés napja: 1988.03.04. (21) 1058/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(P 37 07 151.3) 1987.03.06. DE

(40) Közzététel napja: 1989.10.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.12.28.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 233/60

C 07 D 405/06

A 61 K 31/415

(72) Feltalálók:

KAMPE Klaus-Dieter, Bad-Soden/Taunus,
dr. USINGER Patricia, Eppstein/Taunus,
dr. SIEGEL Herbert, Hofheim/Taunus,
dr. ALPERMANN Hans Georg, Königstein/Taunus,
dr. GERHARDS Hermann Josef, Hofheim/Taunus,
(DE)

(73) Szabadalmas:

Hoechst Aktiengesellschaft,
Frankfurt/Main,
(DE)

(54) ELJÁRÁS 1-(1-ARIL-2-HIDROXI-ETIL)- -IMIDAZOLOK, AZOK SÓI ÉS AZ E VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, antidepresszív hatású (I) általános képletű 1-(1-
-aril-2-hidroxi-etil)-imidazol-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására; a képletben

X jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, bróm-
vagy jódatom, fenilcsoport, trifluor-metil-
vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
Y jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-
vagy brómatom vagy 1-4 szénatomos
alkoxics csoport;

Q jelentése hidrogénatom vagy 4- vagy 5-
helyzetű metil- vagy etilcsoport;

R¹ jelentése 2-4 szénatomos alkil-, 2-5
szénatomos alkenil-, 1-4 szénatomos alk-
oxi-metil-csoport, (1) vagy (2) általános
képletű csoport, és az utóbbiakban

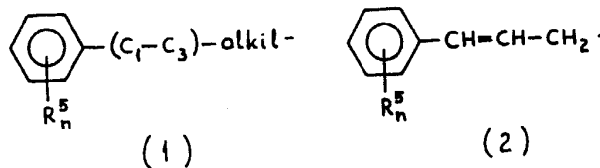
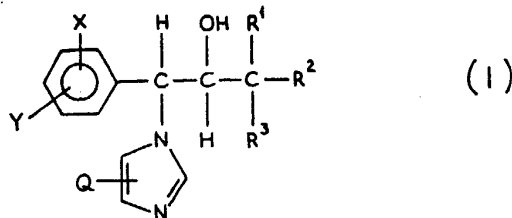
R⁵ jelentése fluor-, klór- vagy bróm-
atom, vagy trifluor-metil-csoport és
n jelentése 0 vagy 1;

R² jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-5
szénatomos alkenilcsoport,

R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,
vagy pedig

R¹ és R vagy R² és R³ jelentése a hozzájuk
kapcsolódó szénatommal együtt egy

adott esetben egy vagy két metilcso-
porttal helyettesített 3-7 szénatomos
cikloalkil-, 4-7 szénatomos cikloalkenil-,
7 szénatomos bicikloalkil-, 7 szénatomos
bicikloalkenil- vagy oxa-(2-4 szénato-
mos)-cikloalkil-csoport, mimellett a cik-
loalkenil és bicikloalkenil-csoportokban
a szén-szén-kettős kötés nem az 1-
helyzetben áll.



A leírás terjedelme: 14 oldal, 2 rajz, 13 ábra

HU 201745 B

A találmány tárgya eljárás új 1-(1-aril-2-hidroxi-etil)-imidazol-származékok és sóik, valamint az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A P 3 628 545.5 sz. NSZK-beli szabadalmi bejelentésből megismerhető, hogy 1-(aril-metil)-azolok ketonokkal és aldehidekkel történő reakciójából keletkező szubsztituált aril-metil-azolok és sóik pszichofarmakológiai, különösen antidepresszív hatásuk folytán depressziós állapotok kezelésére alkalmazhatók.

Találmányunkkal az a célunk, hogy olyan vegyületeket állítsunk elő, amelyek jó elviselhetőségük mellett gyógyászatilag értékes antidepresszív hatást fejtenek ki.

A már említett P 3 628 545.5 sz. NSZK-beli szabadalmi bejelentésben szereplő vegyületek egy vagy két aszimmetrikus szénatommal rendelkeznek. Azt tapasztaltuk, hogy azok a vegyületek, amelyek legalább két aszimmetrikus szénatommal rendelkeznek, antimikotikus hatás mellett különösen jó antidepresszív hatást fejtenek ki, és ehhez még jó elviselhetőséget mutatnak.

Találmányunk tárgya tehát eljárás (I) általános képletű 1-(aril-2-hidroxi-etil)-imidazol-származékok valamint gyógyászatilag elfogadható sóik, továbbá diasztereomerjeik és optikailag aktív enantiomerjeik előállítására, - a képletben

X jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, fenilcsoport, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,

Y jelentése hidrogénatom, fluor-, klór- vagy brómatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;

Q jelentése hidrogénatom vagy 4- vagy 5-helyzetű metil- vagy etilcsoport;

R¹ jelentése 2-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 1-4 szénatomos alkoxi-metil-csoport, (1) vagy (2) általános képletű csoport, és az utóbbiakban

R⁵ jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, vagy trifluor-metil-csoport és n jelentése 0 vagy 1;

R² jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoport,

R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig

R¹ és R³ vagy R² és R³ jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkil-, 4-7 szénatomos cikloalkenil-, 7 szénatomos bicikloalkil-, 7 szénatomos bicikloalkenil- vagy oxa-(2-4 szénatomos)-cikloalkil-csoport, mimellett a cikloalkenil és bicikloalkenil-csoportokban a szén-szén-kettős kötés nem az 1-helyzetben áll.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben X jelentése egyezik a fent megadottal, míg az Y, R¹, R² R³ és Q szubsztituensek legalább egyike az alább megadott szűkebbkörű jelentésű:

- Y jelentése hidrogénatom, metoxics csoport, vagy klóratom,
- R¹ jelentése 2-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-metil-csoport, vagy pedig egy (1) általános képletű csoport, és ebben R⁵ jelentése fluor- vagy klóratom és n jelentése 0 vagy 1,
- R² és R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
- 10 R¹ és R³ vagy R² és R³ jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesített 3-7 szénatomos ciklo-alkil-, 7 szénatomos bicikloalkil- vagy 7 szénatomos bicikloalkenil-csoport, amely utóbbiban a szén-szén-kettős kötés nem az 1-helyzetben áll,
- 15 Q jelentése hidrogénatom vagy 4- vagy 5-helyzetű metilcsoport.
- 20 Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben a szubsztituensek legalább egyikének a következő jelentése van:
- 25 X jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, fluor-, klór- vagy brómatom, 3- vagy 4-helyzetű -OCH₃- vagy 3-helyzetű -CF₃-csoport,
- Y jelentése hidrogénatom, 3- vagy 4-helyzetű klóratom, 3- vagy 4 helyzetű -OCH₃-csoport,
- 30 R¹ jelentése 2-4 szénatomos alkil-, 3-5 szénatomos alkenil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-metil-csoport,
- 35 R² és R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
- R¹ és R³ vagy R² és R³ jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 3-7 szénatomos cikloalkil-, 2-norbornil-, norbornén-2-il- vagy oxa-(3-4 szénatomos)-cikloalkil-csoport,
- 40 Q jelentése hidrogénatom vagy CH₃-csoport 4- vagy 5-helyzetben.
- Ebben az összefüggésben az „alkilcsoport” kifejezésen egyenes vagy elágazó szénláncú telített alifás szénhidrogén-csoportot, hasonló módon az „alkenilcsoport” illetőleg „alkoxics csoport” kifejezésen a megadott szénlánc-hosszúságú, egyenes vagy elágazó
- 45 láncú alkenil- illetőleg alkoxics csoportot értünk. A „3-7 szénatomos cikloalkilcsoport” illetőleg „4-7 szénatomos cikloalkenilcsoport” kifejezésen 3-7 szénatomot tartalmazó telített, illetve 4-7 szénatomot és egy kettős kötést tartalmazó telítetlen cikloalifás szénhidrogén-csoportot értünk; ezeknél a cikloalifás csoportoknál a szénatomok a gyűrű tagjai, és adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesítettek lehetnek. A „7 szénatomos biciklo-alkil...” illetve a „7 szénatomos biciklo-alkenil...” kifejezésen telített illetve egy kettős kötést tartalmazó telítetlen, 7 szénatomos biciklusos gyűrűrendszer értünk.
- 50 Az „R¹ és R³ vagy R² és R³ jelentése 65 együtt” meghatározásnál a „3-7 szénatomos

cikloalkil... kifejezésen - beleértve az R¹ és R³ illetve R² és R³ csoportokat hordozó szénatomot - 3-7 szénatomból álló telített gyűrűt illetve 4-7 szénatomból álló telítetlen gyűrűt, és a .7 szénatomos biciklo-alkil... illetve .7 szénatomos biciklo-alkenil... kifejezésen - beleértve az R¹ és R³ vagy R² és R³ csoportokat hordozó szénatomot - telített vagy telítetlen, biciklusos, 7 gyűrű-szénatomból álló gyűrűrendszert értünk, továbbá telítetlen gyűrűrendszerek esetén a szén-szén kettős kötés a lehetséges pozíciók egyikében van.

Az .oxa-(2-4 szénatomos)-cikloalkilcsoport kifejezésen - beleértve az R¹ és R³ vagy R² és R⁴ csoportokat hordozó szénatomot - 3-5 tagú, R¹ illetve R² szubsztituenssel helyettesített gyűrűrendszert értünk, amely további gyűrűtagként 2-4 szénatomot és egy oxigénatomot tartalmaz. Példaként az oxetán-, tetrahidrofuran- és tetrahidropirán-vázat említjük.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább két aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, mégpedig azokat, amelyekre az imidazolcsoport és a hidroxicsoport kapcsolódik. Amennyiben R¹, R² és R³ egymástól különböznek, vagy R¹ és R³ vagy R² és R³ együtt aszimmetrikus gyűrűrendszert képeznek, a vegyület egy harmadik aszimmetrikus szénatomot is tartalmaz. Az R¹, R² és/vagy R³ szubsztituensek is tartalmazhatnak még aszimmetrikus szénatomokat. Ennélfogva az (I) általános képletű vegyületek a szintézis folyamán leginkább racemát formájában keletkezhetnek. Az aszimmetria-centrumok számától és a sztereoselektivitás fokától függően az alkalmazott körülmények között racémátok formájában diasztereomerek is lehetségesek. Például olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, amelyek két aszimmetria-centrummal rendelkeznek, azonos vagy különböző mennyiségben két diasztereomercsemát keletkezik. Ilyen diasztereomercsemátok sztereoselektivitás következtében gyakran különböző mennyiségben keletkeznek, vagy extrém esetben csak egy képződik. A találmány ennélfogva az (I) általános képletű vegyületek lehetséges diasztereomercjeire is vonatkozik, továbbá ezek racemátjaira vagy optikailag aktív enantiomercjeire, valamint gyógyszerileg elfogadható sóira.

A már említett P 3 628 545.5 sz. NSZK-beli szabadalmi bejelentés szerint 1-aril-metil-azolok erős bázisokkal kezelnek és a proton-leadás után metilencsoporton karbonilvegyületekkel hidroxilalkileznek, melynek során erősen szolváló oldószerekkel és/vagy két ekvivalensnyi erős bázissal dolgoznak.

Az Org. React. 26. 128. old. (1979) közleményből ismert, hogy ha 1-benzil-imidazoln-butillitiummal reagáltatnak dietil-éterben 0 °C és -70 °C között és végül karbonilvegyületet adnak a reakcióelegyhez, csupán

hidroxilalkilezés megy végbe az imidazolgyűrű 2-helyzetében.

Ismeretes továbbá a P 3 628 545.5 sz. NSZK-beli szabadalmi bejelentésből a 2-aril-2-(1-azolil)-1-helyettesített etanol előállítására szolgáló eljárás is, melynek során egy (IIa) általános képletű oxiránt - a képletben aril, R¹, R² és R³ jelentése egyezik az előbb említett szabadalmi bejelentésben foglaltakkal, R¹-nek R¹, R²-nak R² és R³-nek R³ felel meg - egy (IIIa) általános képletű vegyülettel - ebben a képletben

M jelentése hidrogénatom, alkáli- vagy földalkálifém,

Q és Z jelentése egyezik a P 3 628 545.5 sz. NSZK-beli szabadalmi bejelentésben megadottakkal -

-20 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen poláris oldószerben nukleofil reakcióba visznek, majd protonsavval reagáltatnak.

A P 3 628 545.5 sz. szabadalmi bejelentésben javasolt eljárással analóg módon állítjuk elő az (I) általános képletű vegyületeket, oly módon, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet - ahol X, Y és Q jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal - egy vagy legfeljebb két ekvivalensnyi erős bázissal reagáltatunk, majd a kapott terméket először egy (V) általános képletű aldehiddel - a képletben R¹, R² és R³ jelentése egyezik a fentebb megadottal - majd valamely protonsavval reagáltatjuk; és kívánt esetben

- i) egy a fenti módon kapott, R¹ és/vagy R² helyén 2-4 szénatomos alkenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet redukció útján a megfelelő R¹ és/vagy R² helyén 2-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítunk át; és/vagy
- ii) egy a fenti módon kapott racém (I) általános képletű vegyületet annak diasztereomerc alakjaira illetőleg az optikailag aktív enantiomerccekké választunk szét; és/vagy
- iii) egy a fenti módon előállított (I) általános képletű vegyületet valamely szervetlen vagy szerves savval képezett, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóvá alakítunk.

A savaddíciós sók előállításához minden olyan sav szóba jöhet, mely gyógyszerileg elfogadható sókat képez. Ezek sorába mind szervetlen, mind mono-, bi- és trifunkcionális szerves savak tartoznak, mint például hidrogén-klorid, -bromid- vagy -jodid, kén-, foszfor-, salétrom-, benzolszulfon-, toluol-szulfon-, szulfamin-, metil-kén-, ecet-, propion-, olaj-, palmitin-, sztearin-, malon-, malein-, borostyánkő-, glutár-, alma-, bor-, citrom-, fumar-, tej-, glikol-, pirofoszfor-, benzoe-, toluil-, glutamin-, furánkarbon-, szalicil-, vagy mandulasav. Előnyösek azok a sók, amelyek gyógyszerileg elfogadható szervetlen savakkal, ilyen savak erőstől középérosság

savas származékaival, vagy borostyánkőssavval, L(+)-borkőssavval, D(-)-borkőssavval, almasavval, fumársavval, (S)-(+)- vagy (R)-(-)-mandulasavval készülnek.

Az előállítási eljárásnál erős bázisként elsősorban alkálifém-hidridek, mint pl. nátrium-hidrid, vagy földalkáli- vagy alkálifém-alkil-származékok, mint pl. n-butil-lítium, terc-butil-lítium, metil-lítium, fenil-lítium vagy metil-magnézium-klorid vagy -bromid, vagy aminok fémszármazékai, mint pl. lítium-diizopropil-amid, kálium- vagy nátriumamid jönnek számításba; előnyösen lítium-alkil-vegyületeket, mint n-butil-lítiumot vagy lítium-diizopropil-amidot alkalmazunk.

A (IV) általános képletű vegyületek többségéhez két ekvivalensnyi erős bázist kell alkalmazni, akár helyettesített 1-benzimidazolokat, akár a benzilcsoportban helyettesítetlen vegyületeket használunk. Kivételt jelentenek azok az 1-benzimidazolok, amelyek a fenilcsoportban kifejezetten akceptor-szubsztituensekkel helyettesítettek, mint például az orto- és/vagy para-helyzetben CF₃-csoporttal, vagy fluor-, klór- és/vagy brómatommal helyettesített vegyületek. Ezeknél és az 1-(3-klór-fenil-metil)-imidazoloknál elegendő, ha egy ekvivalensnyi erős bázist alkalmazunk, előnyösen butil-lítiumot, hogy megfelelően jó hozammal kapjuk az (I) általános képletű vegyületeket.

A reakciót a fémorganikus reakciónál szokásos oldószerekben, pl. dimetilformamidban, dimetilszulfidban, dimetoxi-etánban, dietil-éterben vagy előnyösen tetrahidrofuranban hajthatjuk végre. Különböző aprotikus oldószerkeverékeit is - ezek között poláris és nempoláris oldószerkeverékeit - alkalmazhatjuk.

Ezen felül oldószer-adalékként N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamint vagy hexametil-foszforsav-triamidot használhatunk.

A találmány értelmében az (V) általános képletű vegyületet +40 °C és -100 °C között, előnyösen 0 °C és -80 °C között reagáltatjuk az erős bázissal; a reakciót +40 °C fölötti hőmérsékleten is lefolytathatjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket a fémorganikus reakciónál szokásos és ismert módon elkülönítjük, majd e vegyületeket szerves oldószerből, mint pl. hexánból, ciklohexánból, etanolból, etil-acetátból, diizopropil-éterből, acetonitrilből vagy egy oldószerkeverékből való átkristályosítással vagy pedig kovasav-gél-oszlopon történő kromatográfiával tisztítjuk.

A kiindulási anyagként használt, helyettesítetlen vagy a találmány szerint helyettesített (IV) általános képletű 1-benzil-imidazolokat ismert módszerekkel úgy állítjuk elő, hogy imidazolt illetve 3- és/vagy 4-helyzetben helyettesített imidazolokat benzil-halogenidekkel alkilezünk.

A kiindulási anyagként használatos benzil-halogenidek illetve klór- vagy bróm-me-

til-naftalin nagyrészt ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók, például úgy, hogy megfelelő hidroxil-metil-vegyületeket tionil-kloriddal reagáltatunk, vagy megfelelő metil-vegyületeket N-bróm-szukcinimiddal (NBS) bromozunk.

Az (V) általános képletű aldehidek részben ismertek, vagy ismert módszerekkel előállíthatók. Ilyen aldehideket például úgy állíthatunk elő, hogy (VI) általános képletű aldehideket - a képletben R² és R³ jelentése egyezik a korábban adott meghatározásokkal - megfelelő E-R¹ képletű alkilező- vagy alkenilező-reagenssel α-helyzetben helyettesítünk; az E-R¹ képletben R¹ jelentése egyezik a korábban adott meghatározással, E jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, vagy ilyen célra szokásos kilépőcsoport, mint például metán-szulfoniloxi-, benzol- vagy toluol-szulfoniloxi-csoport. Ezeket a reakciókat előnyösen valamely fázistranszfer-reakció feltételei között játszhatjuk le, melynek során a reakciópartnereket alkalmas oldószerben, mint pl. dietil-éter, dioxán, tetrahidrofuran, metilén-klorid, terc-butanol, alifás, cikloalifás vagy aromás szénhidrogén, mint hexán, ciklohexán, benzol, toluol vagy xilol, anizol vagy klórbenzol valamelyikében erős keverés közben, fázistranszfer-katalizátor és por alakú alkáli-hidroxid, mint pl. nátrium- vagy kálium-hidroxid vagy ezek koncentrált vizes oldata jelenlétében előnyösen 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk.

Alkalmas fázistranszfer-katalizátorok például a trialkil-benzil-ammónium- vagy tetraalkil-ammónium-halogenidek, -hidroxidok, -hidrogénszulfátok az alkilcsoportban előnyösen 1-12 szénatommal, vagy koronaéterek, mint pl. 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6 vagy dibenzo-18-crown-6.

Az (V) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy pl. (VII) általános képletű aldehideket az előbbieken leírtakkal lényegében azonos módon α-helyzetben egyszeresen vagy kétszeresen alkilezünk vagy alkenilezünk.

Az (V) általános képletű vegyületekhez más úton is eljuthatunk oly módon, hogy az irodalomból ismert módszerek szerint a megfelelő alkoholokat például piridinium-klór-kromáttal (PCC) oxidáljuk. Ezt a módszert egyebek között például oxa-cikloalkán-aldehideknek a megfelelő hidroxil-metil vegyületekből történő előállításánál alkalmazzuk.

Az egyes eljárásváltozatoktól és a hőmérséklet-tartománytól függően a reakcióidők néhány perctől néhány óra hosszát tarthatnak.

Az (I) általános képletű, találmány szerinti vegyületek két vagy több aszimmetriacentrumot tartalmaznak. Következésképpen a szintézisek során értelemszerűen sztereoizomerkeverékeket kapunk. Az egyes sztereoizomerek a különböző sztereoselektivitás következtében különböző mennyiségben kelet-

keznek. Nagyobb sztereoselektivitásnál például diasztereomerek esetében túlnyomórészt vagy csaknem kizárólag csupán egy diasztereomer, mint racemát, keletkezik. A diasztereomer racemátokat valamint a diasztereomereket, amelyeknél például egy aszimmetriacentrum található egységes (R- vagy S-) konfigurációban, az (I) általános képletű vegyületektől szokásos módon, például szelektív, frakcionált kristályosítással vagy oszlop-kromatográfiával lehet elválasztani.

A diasztereomer racemátokat szokásos módon optikai antipódjaira (enantiomerjeire) választhatjuk szét.

A racemátokat és diasztereomer racemátokat lényegében ismert módszerekkel lehet elválasztani, például úgy, hogy egységes konfigurációjú karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal képzett diasztereomer sókat frakcionáltan kristályosítunk, vagy királis elválasztó közegen (hordozóanyag) kromatografálunk. Alkalmasságukat optikailag aktív, királis savak például: L(+)- vagy D(-)-borkósav, D(+)- vagy L(-)-almasav, R(-)- vagy S(+)-(+)-mandulasav, L(+)-tejsav, (+)-kámfor-10-szulfonsav vagy (+)-3-bróm-kámfor-8-szulfonsav. Az ilyen királis savak és az (I) általános képletű vegyületek diasztereomer sóit alkalmas oldószerekből vagy oldószerkeverékekből frakcionáltan átkristályosítjuk mindaddig, amíg konstans forgatóértéket el nem érünk.

Az optikailag tiszta diasztereomer sókat ekvivalens mennyiségben vagy feleslegben alkalmazott bázisokkal az (I) általános képletű vegyületek tiszta diasztereomerjeivé alakítjuk és ilyen formában elkülönítjük.

Ha az (I) általános képletű vegyületek szintéziséhez szükséges (V) általános képletű aldehideket optikailag tiszta enantiomer formájában alkalmazzuk, kielégítő kristályosodási tendencia esetén a képződött diasztereomereket királis segédanyag, pl. királis sav nélkül, ismert módon, frakcionált kristályosítás és/vagy kromatográfiai módszerek révén optikai antipódjaira választhatjuk szét.

A királis hordozóanyagban lévő diasztereomerek vagy racemátok kromatográfiai elválasztásához szokásos oszlop-kromatográfiát alkalmazhatunk, hatásosabb elválasztást általában a középnyomású vagy nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiával érhetünk el.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek savaddíciós sói értékes gyógyszeranyagok. Kötőanyagok erős pszichotrop, különösen antidepresszív hatásukkal, így depresszív állapotok kezeléséhez alkalmazhatók széles dózistartományban. A dózis nagysága függ a kívánt kezelés fajtájától, a beadás módjától, a kezelendő személy típusától és tömegétől. Kielégítő eredményeket lehet elérni az (I) általános képletű vegyületek orális beadásánál 0,1 mg-100 mg, előnyösen 0,4 mg-20 mg/1 kg testtömegre számított mennyiséggel.

Az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik értékes ideggyógyászati hatóanyagok. Az antidepresszív hatóanyagokra specifikus biokémiai és framakológiai tesztmodellekben igen jó hatásúnak bizonyulnak.

A találmány szerinti vegyületek, 0,5-60 mg/kg ED₅₀ értékkel orálisan alkalmazva, egereken és patkányokon antagonizálják a tetrabenazin-ptózt. Hat him állatot a vizsgálandó anyag vizes karboxi-metil-cellulózzal készített homogenizátumából megfelelő mennyiséggel etetünk garatszondával egy órával a tetrabenazinnal (40 mg/kg intraperitonálisan) való kezelés előtt. Ez az előkezelés a tetrabenazin-ptózt antagonizálja.

Az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik fokozzák a johimbin egerekre kifejtett toxikus hatását. Az (I) típusú antidepresszánsok 0,5-100 mg/kg mennyiségben orálisan adagolva megnövelik a johimbin-hidroklorid egyébként nem halálos dózisának halálozási értékét (20 mg/kg szubkután adagolva).

Jelentős az a felismerés, hogy ha az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat gyógyászati releváns tartományban adagoljuk, nem idéznek elő sztereotípiákat patkányokon és egereken.

Az antidepresszív hatást és a depresszív állapotok kezeléséhez való alkalmasságot úgy állapítjuk meg, hogy egéragy-synaptosoma-preparátumokon demonstráljuk a noradrenalin újrafelvételének gátlását.

A találmány szerinti vegyületek valamint savaddíciós sóik azért különösen értékesek, mert szerkezetük eltér az eddig ismert antidepresszánsoktól. Az ismert kereskedelmi termékekkel összehasonlítva csekélyebb toxicitás mellett hatásuk azonos vagy kedvezőbb.

A találmány tárgyához tartozik gyógyszerészeti készítmények előállítására is, amely készítmények nem toxikus, inert, gyógyszerészeti alkalmas hordozóanyagok mellett egy vagy több találmány szerinti hatóanyagot tartalmaznak.

Nem toxikus, inert, gyógyszerészeti alkalmas hordozóanyagként minden fajta szilárd, félszilárd vagy folyékony hígítóanyagokat és formáló segédanyagokat alkalmazunk.

A találmány szerinti vegyületek megfelelő alkalmazási formáiként például tabletták, drazsék, kapszulák, pirulák, vizes oldatok, szuszpenziók és emulziók, adott esetben steril, injekciózható oldatok, nemvizes emulziók, szuszpenziók és oldatok, kenőcsök, paszták, lotionok, spray-k stb. jönnek számításba.

Az előbb említett gyógyszerészeti készítmények a gyógyászati hatóanyag vegyületeket 0,01-99,0 tömeg%, előnyösen 0,10-50,0 tömeg% mennyiségben tartalmazzák a keverék egészére számítva.

Az oldatok, zselék, krémekek vagy kenőcsök valamint aeroszolok alkalmazási koncentrációja 0,1-20 előnyösen 0,5-5 tömeg%.

65

Helyi alkalmazáshoz - antimikotikumként - pl. szuszpenziók, oldatok, zselék, krémek, kenőcsök vagy kúpok használhatók.

Az említett gyógyszerkészítmények a találmány szerinti hatóanyagokon kívül további 5 gyógyászati hatóanyagot is tartalmazhatnak.

Ezeket a készítményeket szokásos módon, ismert módszerekkel, például a hatóanyag(ok) és a hordozóanyag(ok) összekeverésével állítjuk elő.

A hatóanyagokat vagy a gyógyszerkészítményeket lokálisan, parenterálisan, intraperitoneálisan és/vagy rektálisan alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti, antidepresszív hatású vegyületeket és sókat olyan gyógyszerkészítmények előállításához alkalmazhatjuk, amelyek az aktív anyag hatásos mennyiségét és hordozóanyagokat tartalmaznak, és enterális vagy parenterális beadáshoz alkalmasak. Előnyösen tablettákat vagy zselatin-kapszulákat használhatunk, melyek a hatóanyagot hígítóanyagokkal együtt tartalmazzák, ilyenek lehetnek például: laktóz, dextróz, nyerscukor, mannit, szorbit, cellulóz és/vagy glicin, továbbá csúsztató anyagok mint kovaföld, talkum, sztearinsav vagy ennek sói, mint magnézium- vagy kalciumsztearát, és/vagy polietilénlikol. A tabletták még kötőanyagot is tartalmaznak, mint magnézium-alumínium-szilikát, keményítő, zselatin, tragant, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, és/vagy polivinil-pirrolidon és, ha szükséges, színezékeket, ízesítő- és édesítőszerkeket. Az injektálható oldatok előnyösen izotónikus vizes oldatok vagy szuszpenziók, ezek sterilizálhatók és segédanyagokat, mint konzerváló, stabilizáló anyagokat, nedvesítő- és/vagy emulgeálószerkeket, oldásközvetítőket, az ozmózisnyomást szabályozó sókat és/vagy pufferanyagokat tartalmazhatnak.

A találmány szerint előállított gyógyszerkészítményeket például hagyományos keveréssel, granulálással és drázsírozó eljárással állítjuk elő, és a készítmények 0,1-75, előnyösen mintegy 1-50 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

Orális beadáshoz a szokásos formájú gyógyszerkészítményeket például tablettákat, drázsékat vagy kapszulákat alkalmazzuk, amelyek például napi adagként 5-600, előnyösen 30-300 mg hatóanyagokat tartalmaznak megfelelő hordozóanyaggal és/vagy egyéb adalékkal összekeverve, ami mellett 5-200 mg-os dózisokat naponta egy-háromszori alkalommal adhatunk be.

Indokolt esetben, éspedig a kezelendő betegről és a testsúlytól, a betegség fajtájától és súlyosságától, a készítmény és az alkalmazási mód fajtájától valamint az időtartamtól illetve intervallumtól függően, az említett adagolásoktól el lehet térni. Így egyes esetekben az előbbieken meghatározott hatóanyag-mennyiségeknél kevesebb is kielégi-

tő eredményt ad, más esetekben viszont a javasolt mennyiségeket túl kell lépni. A szakember könnyen megállapíthatja a mindenkori optimális adagolást és alkalmazási módot.

1. példa

1-(1-allil-1-ciklohexil)-2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-etanol

3,85 g (20 mmól) 1-(3-klór-benzil)-imidazol 40 ml abszolút tetrahydrofuránnal (THF) készített oldatához -70 °C-on n-butyl-lítium hexánnal készült 1,48 mólos oldatából 13,6 ml-t (20,1 mmól) csöpögtetünk. Az elegyet -70 °C-on 30 percig keverjük és utána -70 °C-on 3,60 g 85%-os (20 mmól) 1-allil-1-formil-ciklohexán 30 ml absz. tetrahydrofuránban (THF) készített oldatát adjuk hozzá. Végül még további 15 percig keverjük kb. -70 °C-on, a reakciókeveréket kb. 2 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 5-16 °C között hűtés közben 200 ml vízzel elegyítjük, a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist dietil-éterrel többször extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat kb. 20 ml vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Az extrakt-maradékot (6,8 g) acetonitrilben oldjuk, amikor is kristályos 1-(1-allil-1-ciklohexil)-2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-etanol (2,6 g) csapódik ki. A terméket (2,6 g) 20 ml acetonitrilből átkristályosítjuk. Ezután 2,3 g tiszta terméket (o.p. 119 °C) kapunk. Az anyalúg bepárlása után további 0,6 g terméket kapunk, amelyből acetonitrilből való átkristályosítás után további 0,42 g tiszta terméket (o.p. 119 °C) nyerünk. A tiszta 1-(1-allil-1-ciklohexil)-2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-etanol hozama 2,72 g (az elméleti hozam 39,4%-a).

$C_{20}H_{25}ClN_2O$ (344,88)

számított: C 69.65 H 7.31 Cl 10.28 N 8.12%

talált: C 69.7 H 7.3 Cl 10.5 N 8.4%

2. példa

1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-ol

4,82 g (25 mmól) 1-(3-klór-benzil)-imidazol 50 ml absz. THF-nal készített oldatához -70 °C-on n-butyl-lítium hexánnal készült 1,55 mólos oldatából 16,2 ml-t (25,1 mmól) csepegtetünk. Az elegyet -70 °C-on 30 percig keverjük és utána -70 °C-on 3,75 g 75%-os (25 mmól) (15% toluolt tartalmazó) 2,2-dimetil-4-pentén-aldehid 38 ml absz. THF-nal készült oldatát adjuk hozzá. Végül még további 15 percig keverjük kb. -70 °C-on, a reakciókeveréket kb. 2 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 1-10 °C közötti hűtés közben 350 ml vízzel elegyít-

jük, a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist dietil-éterrel többször extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat az 1. példában leírt módon dolgozzuk fel a továbbiakban. Az extraktumot bepároljuk, a 7,2 g maradékot diklór-metán és hexán 1:2 tf.-arányú elegyében, szilikagél-oszlopon (\varnothing 2,8 cm, magasság 43 cm) kromatografáljuk; diklór-metán és hexán 1:2, majd 1:1 tf.-arányú elegyével, azután tiszta diklór-metánnal, végül 2 tf.-ig fokozatosan növekvő mennyiségű etanolt tartalmazó diklór-metánnal eluáljuk.

0,60 g előfrakció eluálása után 5,0 g-nyi, a kívánt vegyülettel erősen dúsított terméket eluálunk. Ezt a részt diizopropil-éterrel kristályosítva 3,10 g (40,7% hozam) tiszta 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-olt kapunk, o.p. 95 °C.

$C_{17}H_{21}ClN_2O$ (304,83)

számított: C 66.98 H 6.94 Cl 11.63 N 9.19%

talált: C 67.4 H 7.1 Cl 12.0 N 9.2%

3. példa

1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-[4(5)-metil-1-imidazolil]-5-hexén-2-ol

5,17 g (25 mmól) 1-(3-klór-benzil)-4(5)-metil-imidazol (6:4 arányú keverék) 50 ml absz. THF-nal készített oldatához a 2. példában leírt módon -70 °C-on egymás után 16,2 ml 1,55 mólos n-butil-lítium/hexán-oldatot és 3,75 g 75%-os 2,2-dimetil-4-pentén-aldehid 38 ml THF-nal készült oldatát adjuk. A továbbiakban ugyancsak a 2. példában leírtak szerint járunk el. Az extrakt-maradékot (8,0 g) CH_2Cl_2 -vel és CH_2Cl_2/C_2H_5OH keverékével - max. 2 térfogat%-ig növekvő C_2H_5OH -tartalom mellett - való eluálással kovasav-gél-S/ CH_2Cl_2 -oszlopon (\varnothing 2,8 cm, magasság 46 cm) kromatografáljuk. 0,63 g előfrakció eluálása után 0,75 g nem tiszta terméket eluálunk, amelyből diizopropil-éterrel kristályosítva 0,12 g 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-[4(5)-metil-1-imidazolil]-5-hexén-2-olt (mint 4- és 5-metil-imidazolil-keverék) kapunk. Ezután 4,80 g erősen dúsított terméket eluálunk, amelyből diizopropil-éterrel 3,45 g kristályos terméket nyerünk. Összesen 3,57 g (44,8% hozam) tiszta (mint 4- és 5-metil-keverék) 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-[4(5)-metil-1-imidazolil]-5-hexén-2-olt kapunk, o.p. 92 °C.

$C_{18}H_{23}ClN_2O$ (318,86)

számított: C 67.80 H 7.27 Cl 11.12 N 8.79%

talált: C 68.1 H 7.4 Cl 11.3 N 8.5%

4. példa

1-(2-allil-5-norbornén-2-il)-2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-etanol

3,85 g (20 mmól) 1-(3-klór-benzil)-imidazol 40 ml absz. THF-nal készített oldatához

-70 °C-on n-butil-lítium hexánnal készített 1,45 mólos oldatából 13,8 ml-t (20 mmól-t) csepegtetünk. Az elegyet -70 °C-on 30 percig keverjük és utána kb. -70 °C-on kb. 12 perc alatt 4,39 g 74%-os (20 mmól) 2-allil-5-norbornén-2-aldehid 30 ml absz. THF-nal készített oldatát adjuk hozzá. A továbbiakban a 2. példában leírt módon járunk el. Az oldószer ledesztillálása után a szerves részből származó maradékot (9,0 g) diizopropil-éter/hexán 2:1 elegyében oldjuk, melynek folytán kristályos termék csapódik ki. E terméket - elkülönítés után - 20 ml acetonitril-re rövid ideig forraljuk, lehűtés után a keveréket leszívjuk és acetonitril-re mossuk. 2,70 g (kb. 38% hozam) tiszta 1-(2-allil-5-norbornén-2-il)-2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-etanolt kapunk 2 diasztereomerből álló keverék formájában.

o.p.: 134-135 °C.

$C_{21}H_{23}ClN_2O$ (354,87)

számított: C 71.08 H 6.53 Cl 9.99 N 7.89%

talált: C 71.2 H 6.7 Cl 10.3 N 7.9%

5. példa

1-(4-difenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-4-fenil-2-butanol

5,86 g (25 mmól) 1-(4-difenil-metil)-imidazol 50 ml THF-nal készített oldatához -70 °C-on a 2. példában leírt módon 16,2 ml 1,55 mólos n-butil-lítium/hexán oldatot adunk. Ezután az elegyhez -70 °C-on 4,51 g 90%-os (25 mmól) 2,2-dimetil-3-fenil-propion-aldehid 35 ml absz. THF-nal készített oldatát csepegtetjük, 20 percig -70 °C-on keverjük, 2,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk fölmelegedni, majd kb. 0 °C-on cseppenként 250 ml vizet adunk hozzá és jeges hűtés közben 1 óra hosszat keverjük. Ennek során kristályos anyag válik ki, ezt leszívjuk, vízzel és dietil-éterrel mossuk, és utána 100 ml CH_2Cl_2/C_2H_5OH 1:1 arányú elegyében oldjuk. Szűrés után az oldatot vákuumban bepároljuk és a kristályos maradékot 10 percig forraljuk. 5-8 °C-ra való hűtés után a terméket leszívjuk és acetonitril-re mossuk. 2,70 g (kb. 27,3% hozam) tiszta 1-(4-difenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-4-fenil-2-butanolt kapunk. o.p.: 220 °C

$C_{27}H_{25}N_2O$ (396,54)

számított: C 81.78 H 7.12 N 7.07%

talált: C 81.6 H 7.1 N 6.9%

6. példa

1-(3-bróm-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-ol

2,06 g (20,4 mmól) diizopropil-aminból és 13,4 ml 1,5 mólos n-butil-lítium/hexán-oldatból (20 mmól) -30 °C-on 40 ml absz. THF-ban

litium-diizopropil-amidot állítunk elő. Ehhez -70 °C - -78 °C között 4,75 g (20 mmól) 1-(3-bróm-benzil)-imidazol 25 ml absz. THF-nal készített oldatát csepegtetjük, utána 30 percig kb. -70 °C-on keverjük, végül az elegyhez kb. -70 °C-on 3,22 g 70%-os (20 mmól) 2,2-dimetil-4-pentén-aldehid 30 ml absz. THF-ben készített oldatát csepegtetjük, majd kb. -70 °C-on 20 percig keverjük és kb. 2,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután 0 °C-5 °C között 300 ml vizet adunk cseppenként az elegyhez, és 1 óra hosszat keverjük jeges hűtés közben. A fázisok szétválasztása után a vizes oldatot di-éterrel többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat a továbbiakban az 1. példában leírt módon dolgozzuk fel. Az extrakt-maradékot (7,3 g) CH₂Cl₂-vel és

CH₂Cl₂/C₂H₅OH-keverékkel - maximum 2 tömeg%-ig növekvő C₂H₅OH-tartalommal - való eluálással kromatografáljuk kovasavgél-S/CH₂Cl₂-oszlopon (Ø 2,8 cm, magasság 48 cm), 2,0 g előfrakció eluálása után, a kívánt vegyületben gazdag 5,2 g terméket eluálunk. Ebből az 5,2 g termékből diizopropil-éter/hexán 2:1 arányú keverékével való kristályosítással 3,05 g (kb. 43,6%-hozam) tiszta 1-(3-bróm-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-olt kapunk, o.p. 126 °C.
C₁₇H₂₁BrN₂O (349,29)
számított: C 58.46 H 6.06 Br 22.88 N 8.02%
talált: C 58.4 H 6.1 Br 23.8 N 8.0%
Az 1-6. példákban leírtakkal analóg módon az alábbi (1) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

12. táblázat

Példa	X	Y	Q	R ¹	R ²	R ³	O.p. (°C)
7	3-Cl	H	H	-CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	102
8	3-Cl	4-Cl	H	-CH ₂ -CH=CH ₂		-(CH ₂) ₅ -	143
9	3-Cl	H	H	-CH ₂ C=CH ₂ CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	— (olaj)
10	3-Cl	H	H	(3) képletű csoport	-CH ₃	-CH ₃	151
11	3-Cl	H	H	(4) képletű csoport	-CH ₃	-CH ₃	194
12	3-Cl	H	H	(3) képletű csoport		-(CH ₂) ₅ -	188
13	4-C ₆ H ₅	H	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	-CH ₃	120
14	4-C ₆ H ₅	H	H	-CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	140
15	3-F	H	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	-CH ₃	99
16	3-Cl	H	H	(5) képletű csoport	-CH ₃	-CH ₃	217
17	3-Cl	H	H	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	93

18. példa (referencia)

1-(6,6-dimetil-biciklo[3,1,1]hept-2-il)-2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-etanol [(VIII) képlet]

7,7 g (40 mmól) 1-(3-klór-benzil)-imidazol 80 ml absz. THF-nal készített oldatához 27 ml 1,48 mólos n-butil-litium/hexán oldatot adunk. Ehhez -70 °C-on 6,10 g (40 mmól) 2-formil-6,6-dimetil-biciklo[3,1,1]heptán (Myrtanal) 60 ml absz. THF-nal készített oldatát csepegtetjük, utána az elegyet -70 °C-on 20 percig keverjük, és 2,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk főlmelegedni. A továbbiakban a 2. példában leírtakkal analóg módon

50 járunk el. Az egyesített szerves oldatok (extraktumok) bepárlása után visszamaradt anyagot (13,60 g) CH₂Cl₂-vel és CH₂Cl₂/C₂H₅OH-keverékkel - maximum 2 t%-ig növekvő C₂H₅OH-tartalommal - való eluálással kromatografáljuk kovasavgél-S/CH₂Cl₂-oszlopon (Ø 2,1 cm, magasság 62,5 cm). 4,7 g előfrakció és 2,4 g melléktermékekkel szennyezett termék eluálása után 6,4 g olyan frakciót eluálunk, melyben a keresett vegyület diasztereomer-elegy alakjában gyakorlatilag tisztán található. Ebből a frakcióból diizopropil-éterből való frakcionált kristályosítással 1-(6,6-dimetil-biciklo[3,1,1]-hept-2-il)-2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-etanol egyik, vékonyréteg-kromatográfia (DC) és ¹H-NMR-

-spektrum szerint tiszta diasztereomerjét kapjuk.

O.p.: 149-150 °C.

4,88 g (az elméleti hozam kb. 35,4%-a) diasztereomer-keveréket és 1,52 g (az elméleti hozam 11%-os) tiszta, kristályos diasztereomert kapunk.

$C_{20}H_{25}ClN_2O$ (344,88)

számított: C 69.65 H 7.31 Cl 10.28 N 8.12%

talált: C 69.6 H 7.2 Cl 10.6 N 8.3%

(diasztereomer-keverék)

talált: C 70.0 H 7.0 Cl 10.5 N 8.0%

(tiszta diasztereomer)

19. példa

3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-1-fenil-5-hexén-2-ol

4,75 g (30 mmól) 1-benzil-imidazol és 3,49 g (30 mmól) N,N,N',N'-tetrametil-etiléndiamin (TMEDA) 60 ml absz. THF-nal készített oldatához -70 °C-on 40 ml 1,5 mólos n-butillitium/hexán-oldatot csepegtetünk. Utána -70 °C - -78 °C között 30 percig keverjük, majd kb. -70 °C-on 25 perc alatt 3,74 g 90%-os (30 mmól) 2,2-dimetil-4-penténaldehyd 38 ml absz. THF-nal készített oldatát adjuk az elegyhez, utána 20 percig kb. -70 °C-on keverjük, és kb. 2 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután 0 °C-8 °C között 350 ml vizet adunk az elegyhez, 30 percig jeges hűtés mellett keverjük, végül a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes oldatot többször éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat az 1. példában leírtak szerint dolgozzuk fel a továbbiakban. Az extraktum-maradékot (8,4 g) CH_2Cl_2 -vel és CH_2Cl_2/C_2H_5OH keverékével - max. 2 térfogat%-ig növekvő C_2H_5OH -tartalom mellett - való eluálással kovasav-gél-S/ CH_2Cl_2 -oszlopon (\varnothing 2,8 cm, magasság 48 cm) kromatografáljuk. 4,8 g előfrakció eluálása után 3,5 g, a kivánt vegyületet tartalmazó terméket kapunk. Ezt a terméket (3,5 g) az előbbieken leírt módon kovasav-gél-S/ CH_2Cl_2 -oszlopon (\varnothing 2,0 cm, magasság 60 cm) ismét kromatografáljuk, melynek kapcsán az eluált frakciók összetételét DC útján vizsgáltuk felül. 0,35 g előfrakció eluálása után 4 frakciót eluálunk (CH_2Cl_2/C_2H_5OH 99,6:0,4-99,5:0,5 arányú keverékkel), amelyek a kivánt vegyületet csaknem tisztán tartalmazzák. Ezeket a frakciókat egyesítjük és nagyvákuumban 65 °C fürdőhőmérséklet mellett tömegállandóságig bepároljuk. Ily módon 0,62 g (kb. 7,6% hozam) 3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-1-fenil-5-hexén-2-olt kapunk nyúlós, szintelen olaj formájában; az 1H -NMR-spektrum megerősítette e vegyület szerkezetét.

$C_{17}H_{22}N_2O$ (270,38)

számított: C 75.52 H 8.20 N 10.36%

talált: C 74,9 H 8.3 N 10.1%

Az első kromatográfiai tisztítás után kapott 3,5 g nyers termék a kivánt 3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-1-fenil-5-hexén-2-ol [A] jelű izomerje mellett csekély mennyiségben e vegyület egy pontosan még nem azonosított izomerjét [B] is tartalmazza, ami a termék NMR szinkép-adataiból is kitűnik:

1H -NMR (TMS belső standarddal) δ -értékek:

7.65	(s)	H^6	[A]
5.58-6.05	(m)	H^3	[A] és [B]
5.36	(d)	H^1	[A]
4.90-5.15		$2H^4$	[A] és [B] (alil-rendszer)
5.04	(s)	$2H^1$	[B]
3.90	(d)	H^2	[A]
1.81-2.35	(m)	$2H^5$	[A] és [B]

0.79-0.74 egy-egy $-CH_3$ az [A] geminális dimetil-csoportjában.

20

A további kromatográfiai frakciók különböző részarányú melléktermékek mellett tartalmazták a vegyületet, úgy hogy a képződött tömeg messze meghaladta az előbbieken megadott, csaknem tiszta formában elkülönített rész mennyiségét.

20. példa

3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-1-(3-metoxifenil)-5-hexén-2-ol

A 19. példában leírt munkamódszer szerint 7,52 g (40 mmól) 1-(3-metoxi-benzil)-imidazol és 4,65 g (40 mmól) TMEDA 80 ml absz. THF-nal készített oldatához 53,5 ml 1,5 mólos n-butillitium/hexán oldatot adunk, és az elegyet 5,00 g 90%-os (kb. 40 mmól) 2,2-dimetil-4-penténaldehyddel átalakítjuk. A továbbiakban a 19. példában leírt módon járunk el. Az extraktum-maradékot (12,2 g) a 19. példát követve kovasav-gél-S/ CH_2Cl_2 -oszlopon (\varnothing 3,5 cm, magasság 40 cm) kromatografáljuk, és utána a kivánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítve (6,3 g) másodsorú is kromatografáljuk kovasav-gél-S/ CH_2Cl_2 -oszlopon (\varnothing 2,4 cm, magasság 88 cm). A második kromatográfia egyik frakció-csoportját (2,5 g) hexán/diizopropil-éter 3:1 arányú keverékéből kikristályosítjuk.

Az anyag elkülönítése után 0,77 g (kb. 6,3% hozam) tiszta 3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-1-(3-metoxi-fenil)-5-hexén-2-olt kapunk; o.p. 83 °C.

$C_{18}H_{24}N_2O_2$ (300,41)

számított: C 71,97 H 8.05 N 9.33%

talált: C 68.9 H 8.0 N 8.6%

60

21. példa

3,3-dimetil-1-(3-fluor-fenil)-1-[4(5)-metil-1-imidazolil]-5-hexén-2-ol

4,76 g (25 mmól) 1-(3-fluor-benzil)-4(5)-metil-imidazol (3:2 keverék) és 2,91 g (25 mmól) TMEDA 50 ml absz. THF-nal készített oldatát a 19. példában leírtak szerint 33,4 ml 1,5 mólos n-butil-lítium/hexán oldattal reagáltatjuk. Ezután 3,11 g 90%-os (25 mmól) 2,2-dimetil-4-pentén-aldehid 25 ml absz. THF-nal készített oldatát csepegtetjük -70 °C-on a reakcióelegyhez, 20 percig kb. -70 °C-on keverjük, majd kb. 2,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk fölmelegedni. Utána a 19. példában ismertetett módon járunk el. Az extraktum-maradékot (7,6 g) - a 19. példa szerint - kovasavgél-S/CH₂Cl₂-oszlopon (Ø 2,8 cm, magasság 48 cm) kromatografáljuk. 1,35 g előfrakció eluálása után a kívánt vegyületben gazdag 10 frakcióban 4,10 g terméket eluálunk. Ezt a terméket dietiléter/hexán keverékében oldjuk, kristályosítjuk, az anyag elkülönítése és szárítása után 2,44 g (kb. 32,3% hozam) tiszta 3,3-dimetil-1-(3-fluor-fenil)-1-[4(5)-metil-1-imidazolil]-5-hexén-2-olt kapunk (6,7:3,3 keverék a 4- és 5-metil-imidazol-vegyületekből); o.p. 118 °C.
C₁₈H₂₃FN₂O (302,40)
számított: C 71.49 H 7.67 F 6.28 N 9.26%
talált: C 71.3 H 7.8 F 6.3 N 9.2%

22. példa

3,3-dimetil-1-(3-metoxi-fenil)-1-[4(5)-metil-1-imidazolil]-5-hexén-2-ol

8,08 g (40 mmól) 1-(3-metoxi-benzil)-4(5)-metil-imidazol (3:2 keverék) és 4,65 g (40 mmól) TMEDA 80 ml absz. THF-nal készített oldatát a 19. példában leírt módon 53,5 ml 1,5 mólos n-butil-lítium hexános oldattal reagáltatjuk. Ezután -70 °C-on 6,42 g 70%-os (40 mmól) 2,2-dimetil-4-pentén-aldehid 50 ml absz. THF-nal készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez, 20 percig kb. -70 °C-on keverjük és kb. 2,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Végül a 19. példának megfelelően dolgozzuk fel az anyagot. Az extrakt-maradékot (14 g) a 19. példa szerint kovasavgél-S/CH₂Cl₂-oszlopon (Ø 2,1 cm, magasság 67 cm) kromatografáljuk. 4,4 g előfrakció eluálása után a kívánt vegyületben gazdag 3 frakciócsoportban 4,5 g terméket eluálunk. Ezekből a frakciókból dietil-éter és hexán keverékével tiszta, kristályos 3,3-dimetil-1-(3-metoxi-fenil)-1-[5(4)-metil-1-imidazolil]-5-hexén-2-olt kapunk, o.p. 119-121 °C (¹H-NMR-spektrum szerint 5-metil:4-metil=87:13). Az olajszerű lúgmaradékot (3,9 g) azonos módon még egyszer kromatografáljuk. A kívánt vegyületben gazdag frak-

ciócsoportból (maradék 1,8 g) dietil-éter és hexán keverékéből további 0,6 g kristályos terméket kapunk, o.p. 125-126 °C (5-metil- és 4-metil-vegyület aránya kb. 9:1)

5 C₁₉H₂₅N₂O₂ (314,43)
számított: C 72.58 H 8.34 N 8.91%
talált: C 73.0 H 8.4 N 9.0%

23. példa

1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(4-metil-1-imidazolil)-5-hexén-2-ol és
1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(5-metil-1-imidazolil)-5-hexén-2-ol

10,34 g (50 mmól) 1-(3-klór-benzil)-4(5)-metil-imidazol (3:2 arányú keverék) 100 ml absz. THF-ben készített oldatát a 2. példában leírtaknak megfelelően 33,4 ml 1,5 mólos n-butil-lítium hexános oldatával reagáltatjuk. Ezután -70 °C-on 6,24 g 90%-os (50 mmól) 2,2-dimetil-4-penténál 75 ml absz. THF-ben készített oldatát adjuk a reakcióelegyhez, utána -70 °C-on 40 percig keverjük, majd kb. 2,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk fölmelegedni. Végül a 2. példának megfelelően dolgozzuk fel az anyagot. 1,5 g kristályos terméket kapunk, o.p. 136-137 °C (a ¹H-NMR-spektrum szerint 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-[5(4)-metil-1-imidazolil]-5-hexén-2-ol; az 5-metil:4-metil-vegyület aránya 86:14) és e mellett 11,6 g olajszerű éteres extraktum-maradékot. Ezt az anyagot a 19. példában leírt módon kromatografáljuk (oszlop: Ø 2,6 cm, magasság 95 cm). 1,8 g előfrakció után frakciócsoportokat kapunk, amelyek DC és ¹H-NMR-spektrum adatok alapján a kívánt anyagból 5,8 g-t tartalmaznak. Ezekből a frakciókból dietiléter/hexán keverékével oldva kristályos terméket nyerünk. Az először eluált csoportból (2,33 g) 1,35 g anyagot kristályosítunk (4-metil:5-metil-vegyület aránya 75:25), az utána eluált frakcióból 0,94 g (4-metil:5-metil-vegyület aránya 75:25), az utána eluált csoportból 0,94 g kristályos terméket kapunk (5-metil:4-metil-vegyület aránya kb. 1:1). Az utolsó frakcióból (2,93 g) 0,46 g kristályos, tiszta ¹H-NMR-spektrum szerint 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(5-metil-1-imidazolil)-5-hexén-2-olt különítünk el. O.p. 142-143 °C.
C₁₈H₂₃ClN₂O (318,86)
számított: C 67.80 H 7.27 Cl 11.12 N 8.79%
talált: C 67.5 H 7.3 Cl 11.0 N 9.0%
A 0,94 g-nyi (5-metil:4-metil-vegyület aránya kb. 1:1) terméket etilacetát/dietil-éter/diizopropil-éter keverékéből átkristályosítjuk. Ily módon 0,42 g kristályos terméket kapunk, melynek 62%-a 5-metil-vegyület. Az anyalúg-maradékot (75% 4-metil-vegyület) (0,5 g) a fent kapott 1,35 g termékkel (75% 4-metil-vegyület) egyesítjük és az előbbieken említett módon átkristályosítjuk. A ¹H-NMR-spektrum szerint 0,31 g tiszta 1-(3-

-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(4-metil-1-imidazolil)-5-hexén-2-olt kapunk, o.p. 126-127 °C.
C₁₈H₂₃ClN₂O (318,86)

talált: C 67,6 H 7,2 Cl 11,0 N 8,9%

A 4-metil- és az 5-metil-1-imidazolil-vegyületek egyebek között az imidazolcsoport 2 állásában található proton ¹H-NMR-jelének helyzetében jelentősen különböznek. (CDCl₃-ban TMS-el mint belső standarddal mérve). A 4-metil-1-imidazolil-vegyületnél ez a jel 7,49-nál, az 5-metil-1-imidazolil-vegyületnél ellenben 8,16-nál van.

24. példa

3,3-dimetil-1-(4-difenil)-1-(4-metil-1-imidazolil)-5-hexén-2-ol

25 mmól 1-(4-difenil-metil)-4(5)-metil-imidazol 50 ml absz. THF-ban készített oldatát a 2. példában leírtak szerint 25 mmól - hexánban oldott (1,5 mólos) - n-butillitiummal reagáltatjuk. Utána a 23. példában ismertetett módon 3,12 g 90%-os (25 mmól) 2,2-dimetil-4-pentenál 35 ml absz. THF-nal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. A továbbiakban a 23. illetve a 19. példákban foglaltakkal analóg módon járunk el. Éteres extrakt-maradékként 9,0 g nyúlós olajat kapunk, melyet a 19. példát követve kromatografálunk (oszlop: Ø 2,8 cm, magasság 38 cm). 2,2 g előfrakció eluálása után 9, a kívánt vegyületekben (4- és 5-metil-imidazolil-vegyületek) gazdag frakciót (6,10 g) eluálunk. A terméket részlegesen acetonitrilből kristályosítjuk ki. Elkülönítés után 0,81 g, a ¹H-NMR-spektrum szerint tiszta 3,3-dimetil-1-(4-difenil)-1-(4-metil-1-imidazolil)-5-hexén-2-olt kapunk, o.p. 159-160 °C.

C₂₄H₂₈N₂O (360,60)

számított: C 79,96 H 7,83 N 7,77%

talált: C 80,1 H 8,1 N 7,6%

25. példa

2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-1-(3-metil-3-oxetanil)-etanol

3,85 g (20 mmól) 1-(3-klór-benzil)-imidazol 40 ml absz. THF-nal készített oldatát 14,7 ml 1,5 mólos n-butillitium/hexán-oldattal reagáltatjuk. Utána -70 °C-on kb. 30 perc alatt 2,10 g (21 mmól) 3-metil-oxetán-3-aldehid 25 ml absz. THF-nal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez, majd 30 percig kb. -70 °C-on keverjük és kb. 3 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk fölmelegedni. Végül az elegyet -10 °C-ra hűtjük, cseppenként 200 ml vizet adunk hozzá, és jégfürdőn való hűtés közben 30 percig tovább keverjük. Ezután a fázisokat elválasztjuk, és a vizet dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokból szári-

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

tás, szűrés és az oldószer lepárlása után 5,10 g olajszerű maradékot kapunk, amit acetonitrilből részlegesen kristályosítunk. A kristályos anyagot elkülönítve 0,50 g tiszta 2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-1-(3-metil-3-oxetanil)-etanol kapunk, o.p. 228-229 °C, diasztereomer A vegyület (kb. 8,5% hozam).
C₁₅H₁₇ClN₂O₂ (292,77)

számított: C 61,54 H 5,85 Cl 12,11 N 9,57%

talált: C 61,8 H 6,0 Cl 11,7 N 9,5%

Az anyalúgmaradékot (4,6 g) a 19. példában leírtak szerint kovasavgéls-CH₂Cl₂-oszlopon (Ø 2,8 cm, magasság 28 cm) kromatografáljuk (CH₂Cl₂/C₂H₅OH-keverék, legfeljebb 5 térf.% C₂H₅OH-tartalommal). 1,10 g előfrakció eluálása után 1,20 g terméket eluálunk, amelyből - acetonitrilben oldva - 0,37 g diasztereomer B vegyületet kristályosítunk ki; o.p. 145-146 °C. További négy frakcióból 1,5 g maradékot kapunk, melynek acetonitriles oldatából 0,96 g 2-(3-klór-fenil)-2-(1-imidazolil)-1-(3-metil-3-oxetanil)-etanol, diasztereomer B-t kristályosítunk ki; o.p. 145-146 °C. Összesen tehát 1,33 g diasztereomer B kristályt (o.p. 145-146 °C) különítünk el. (kb. 22,7% hozam)

C₁₅H₁₇ClN₂O₂ (292,77)

számított: C 61,54 H 5,85 Cl 12,11 N 9,57%

talált: C 61,8 H 5,6 Cl 12,4 N 9,5%

25/a. példa

Eljárás 3-metil-oxetán-3-aldehid előállítására (kiindulási anyag a 25. példa szerinti vegyületekhez)

37,05 g (172 mmól) piridinium-klór-kromát 300 ml CH₂Cl₂-ben készült oldatához 9,84 g (120 mmól) por alakú, vízmentes nátrium-acetátot adunk. A keverékhez 7-10 °C-on keverés közben, 30 perc alatt 12,27 g (120 mmól) 3-metil-3-hidroxi-metil-oxetán 180 ml CH₂Cl₂-ben készített oldatát csepegtetjük, majd 3 óra hosszat 8-12 °C-on keverjük. Utána a reakcióelegyet 900 ml pentánba öntjük. Ebből nyúlós, sötét, gyantászerű massa válik ki. A pentán-oldat leöntése után a masszát pentánnal többször intenzíven átdolgozzuk. A pentán-részt szűrési segédanyaggal tisztítjuk, egyszer telített NaHCO₃/H₂O-oldattal kirázzuk, MgSO₄-tal szárítjuk és 50-60 °C fürdőhőmérsékleten való szűrés után 40 cm-es Vigreux-kolonnán bepároljuk. A maradékot először normál, majd csökkentett nyomáson frakcionáltan desztilláljuk. A 26 kPa nyomáson 117-122 °C-on át-desztilláló frakcióban 4,10 g 3-metil-oxetán-3-aldehidet kapunk (hozam: 34%). A termék az ¹H-NMR szinkép adatai szerint kb. 90%-os tisztaságú; ebben az alakban használjuk fel a 25. példa szerinti eljárásban.

26. példa

1-(4-difenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-2-hexanol

1,733 g (5 mól 1-(4-difenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-ol (a 13. példa szerinti vegyület) 80 ml metanollal készült oldathoz 170 mg 5% platina/aktív szén katalizátort adunk és hidrogén-atmoszférában gyenge hidrogén-túlnyomás mellett 24 °C-on és 984 mbar atmoszféranyomás mellett intenzíven átkeverjük. 1 óra elteltével 120 ml hidrogén felvételére kerül sor. A szuszpenziót leszívjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kristályos maradékot (1,75 g) 8 ml diizopropil-éterrel rövid ideig felfőzzük, jégfürdőben lehűtjük, leszívjuk és szárítjuk. 1,63 g (kb. 93,7% hozam) tiszta 1-(4-difenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-2-hexanolot kapunk, o.p. 177 °C.

$C_{23}H_{25}N_2O$ (348,49)

számított: C 79.27 H 8.10 N 8.04%

talált: C 78.5 H 8.1 N 7.9%

27. példa

1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-2-hexanol

A 26. példában leirtakkal azonos módon eljárva 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-olt (2. példa szerinti vegyület) hidrogénezünk 200 mg szulfidált 5% platina/aktív szén katalizátor jelenlétében, 5 mmólos mértéket alkalmazva, 1,43 g 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-2-hexanolot kapunk, o.p. 97 °C.

$C_{17}H_{23}ClN_2O$ (306,84)

számított: C 66.54 H 7.56 Cl 11.56 N 9.13%

talált: C 66.3 H 7.4 Cl 11.7 N 9.0%

28. példa

1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(4-metil-1-imidazolil)-2-hexanol

A 26. példában leirtakkal azonos módon eljárva 1,27 g (4 mmól) 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(4-metil-1-imidazolil)-5-hexén-2-ol (23. példa szerinti vegyület) 70 ml metanollal készített oldatát hidrogénezünk 180 mg szulfidált 5% platina/aktív szén katalizátor jelenlétében, amikor is 1,27 g 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(4-metil-1-imidazolil)-2-hexanolot kapunk, o.p. 121-122 °C.

$C_{18}H_{25}ClN_2O$ (320,87)

számított: C 67.38 H 7.85 Cl 11.05 N 8.73%

talált: C 67.2 H 8.0 Cl 11.1 N 8.8%

29. példa

1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-ol-hidroklorid

5

914,5 mg (3 mmól) 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-ol (2. példa) 20 ml diklór-metánnal készített oldathoz szobahőmérsékleten 0,56 ml 5,7 mólos dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 3 ml etil-acetátban oldjuk, és az oldathoz dietil-étert csepegtetünk, aminek hatására kristályos alakban kiválik a kiindulási vegyület hidrokloridja. Ezt leszívással kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk és vákuumban 70 °C-on megszáritjuk. 0,92 g cím szerinti hidrokloridot (az elméleti hozam 90,2%-a) kapunk, amely 125-27 °C-on olvad.

20 Elemzés: A $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O$ képlet (341,29) alapján számított;

C 59.83%, H 6.50%, Cl (összes) 20.78%,

Cl^{\ominus} 10.39%, N 8.21%;

talált:

25 C 59.6%, H 6.5%, Cl (összes) 20.75%,

Cl^{\ominus} 10.4%, N 8.2%.

30. példa

1-(4-Difenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-ol-hidroklorid

30

0,52 g (1,5 mmól) 1-(4-difenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-5-hexén-2-ol (13. példa, a magasabb, 152-153 °C olvadáspontú diasztereomer alak) 10 ml diklór-metánnal készített oldathoz szobahőmérsékleten 0,28 ml 5,7 mólos dietil-éteres hidrogén-klorid oldatot adunk, majd az elegyet a 29. példában leirt módon dolgozzuk fel tovább. Ily módon 0,55 g cím szerinti hidrokloridot (az elméleti hozam 95,8%-a) kapunk, amely 121-123 °C-on olvad.

45 Elemzés: a $C_{23}H_{27}ClN_2O$ képlet (382,94) alapján számított:

C 72.14%, H 7.11%, Cl^{\ominus} 9.26%, N 7.32%;

C 71.55%, H 7.1%, Cl^{\ominus} 9.1%, N 7.25%.

50

31. példa

1-(3-Klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-4-fenil-2-butanol-szulfát

55

1,136 g (3,2 mmól) 1-(3-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(1-imidazolil)-4-fenil-2-butanol (10. példa) 35 ml diklór-metánnal készített oldathoz szobahőmérsékleten 0,86 ml 1,87 mólos dietil-éteres kénsavoldatot adunk, majd az

60

elegyből vákuumban elpárologtatjuk az oldószert. A maradékot 2,5 ml acetonitrilben oldjuk és az oldathoz dietil-étert csepegtetünk, ennek hatására kiválik a kiindulási vegyület szulfátja. Ezt leszivatással kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk és vákuumban, 70 °C-on megszáritjuk. 1,24 g cím szerinti szulfátot (az elméleti hozam 95,9%-a) kapunk, amely 116-117 °C-on olvad.

Elemzés: a $C_{42}H_{46}Cl_2N_4O_6S$ képlet (807,86) alapján számított: C 62,44%, H 5,99%, Cl 8,78%, N 6,94%, SO_4 11,89%; talált: C 62,2%, H 5,8%, Cl 8,9%, N 6,8%, SO_4 11,8%.

Farmakológiai vizsgálat

Módszer a tetrabenazin-ptózis befolyásolásának vizsgálatára [O.Benesova, K.Nahunek: Psychopharmacologica 20, 337-347 (1971)]

18-22 g testtömegű him egereket (SPF-71, KF:NMRI) randomizált kezelési csoportokra - a 6 állat - osztottunk. A vizsgálati anyagokat 1% metil-hidroxi-etil-cellulózt (MH) tartalmazó vizes oldatban szuszpendáltuk, és 10 ml/kg testtömeg mennyiségben orálisan beadtuk. Egy kontrollcsoport az oldószert (1% MH) kapta, a standardcsoport Nomifensint 10 mg/kg p.o. mennyiségben (1% MH-ban). Az alkalmazott tetrabenazin-oldatot metán-szulfonáttól (kb. 76,8% bázis) állítottuk elő és 40 mg/kg tetrabenazin-bázisnak megfelelő mennyiséget intraperitoneálisan alkalmaztunk 30 perccel a vizsgálati anyag beadása után. A tetrabenazin beadása után 30 perccel megítéltük a ptózist a következő skála szerint:

Ptózis	Pontszám
Szemek zárva	4
Szemek 3/4 részben zárva	3
Szemek 1/2 részben zárva	2
Szemek 1/4 részben zárva	1
Szemek nyitva	0

A ptózis-pontszámokat összegeztük és a csoportok eredményét a maximálisan elérhető pontszámokra ($6 \times 4 = 100\%$) vonatkoztattuk. Lineáris regresszió segítségével megállapítottuk az ED_{50} -értéket (mg/kg), mint azt a dózist, melynél a ptózis mértéke a kontrollcsoportnál megállapított érték 50%-a. Az alábbi eredményeket kaptuk:

A példa szerinti vegyület	ED_{50} (megbízhatósági határ 95%) mg/kg p.o.
5	2 13 10 1 26
10	Standard Nomifensin
	2.0 (0.5-8.8) 1.3 (0.1-26.8) 4.6 (2.2-9.7) 3.9 (2.1-7.3) 1.2 (0.3-5.4) 1.2 (0.7-2.0)

15 A fenti vegyületek erős hatást mutatnak az egereknél előidézett tetrabenazin-ptózis modellben, ez a tapasztalat azt bizonyítja, hogy a vegyületek az emberekre antidepresszív hatást fejtenek ki.

20

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 1-(1-
25 -aril-2-hidroxi-etil)-imidazol-származékok, gyógyászati szempontból elfogadható savadecióos sóik és optikailag aktív enantiomerjeik, valamint diasztereomerjeik - ebben a képletben

30 X jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, fenilcsoport, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,

Y jelentése hidrogénatom, fluor-, klór- vagy brómatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;

35 Q jelentése hidrogénatom vagy 4- vagy 5-helyzetű metil- vagy etilcsoport;

R¹ jelentése 2-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 1-4 szénatomos alkoxi-metil-csoport, (1) vagy (2) általános képletű csoport, és az utóbbiakban

40 R⁵ jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, vagy trifluor-metil-csoport és n jelentése 0 vagy 1;

45 R² jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoport;

R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig

R¹ és R³ vagy R² és R³ jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkil-, 4-7 szénatomos cikloalkenil-, 7 szénatomos bicikloalkil-, 7 szénatomos bicikloalkenil- vagy oxa-(2-4 szénatomos)-cikloalkil-csoport, mimellett a cikloalkenil- és bicikloalkenil-csoportokban a szén-szén-kötés nem az 1-helyzetben áll -

50 előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet - ahol X, Y és Q jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal - egy vagy legfeljebb két ekvivalensnyi erős bázissal reagáltatunk, majd a

55 kapott terméket először egy (V) általános

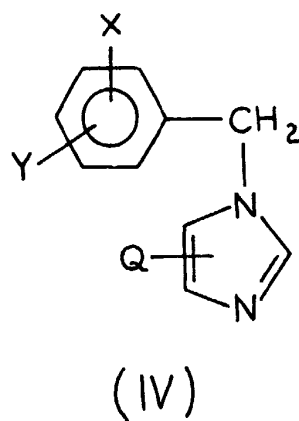
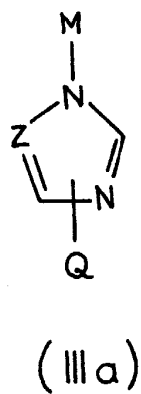
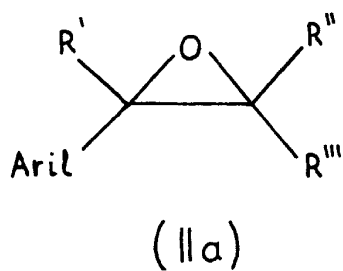
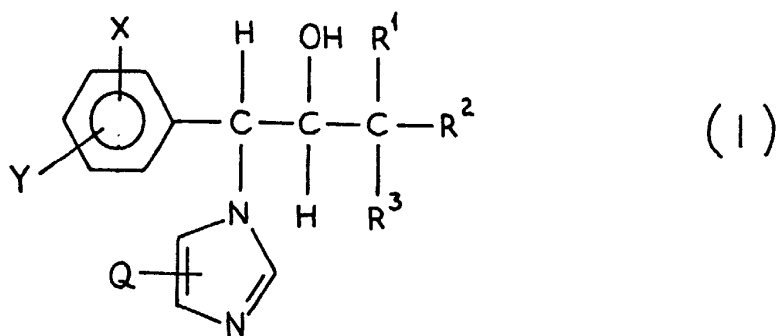
képletű aldehiddel - a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése egyezik a fentebb megadottal - majd valamely protonsavval reagáltatjuk; és a kívánt esetben

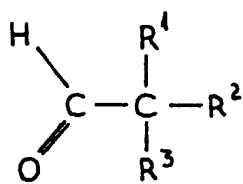
- i) egy, a fenti módon kapott, R^1 és/vagy R^2 helyén 2-4 szénatomos alkenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet redukció útján a megfelelő, R^1 és/vagy R^2 helyén 2-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítunk át; és/vagy
- ii) egy, a fenti módon kapott racém (I) általános képletű vegyületet annak diasztereomer alakjaira illetőleg az optikailag aktív enantiomerekké választunk szét; és/vagy
- iii) egy, a fenti módon előállított (I) általános képletű vegyületet valamely szervetlen vagy szerves savval képezett, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóvá alakítunk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan, az 1. igénypontban adott meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal, míg az Y, R^1 , R^2 , R^3 és Q szubsztituensek legalább egyike az alább megadott szűkebbkörű jelentésű:
- Y jelentése hidrogénatom, metoxicsoport, vagy klóratom,
- R^1 jelentése 2-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-metil-csoport, vagy pedig egy (I) általános képletű csoport, és ebben R^5 jelentése fluor- vagy klóratom és n jelentése 0 vagy 1,
- R^2 és R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
- R^1 és R^3 vagy R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkil-, 7 szénatomos bicikloalkil- vagy 7 szénatomos bicikloalkenil-csoport, amely utóbbiban a szén-szén-kötés nem az 1-helyzetben áll,
- Q jelentése hidrogénatom vagy 4- vagy 5-helyzetű metilcsoport,
- azzal jellemezve, hogy megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket és megfelelő eljárási műveleteket alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan, az 1. igénypontban adott meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben az X, Y, R^1 , R^2 , R^3 és Q szubsztituensek legalább egyike az alább megadott szűkebbkörű jelentésű:
- X jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, fluor-, klór- vagy brómatom, 3- vagy 4-helyzetű -OCH₃- vagy 3-helyzetű -CF₃-csoport,
- Y jelentése hidrogénatom, 3- vagy 4-helyzetű klóratom, 3- vagy 4-helyzetű -OCH₃-csoport,
- R^1 jelentése 2-4 szénatomos alkil-, 3-5 szénatomos alkenil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-metil-csoport,
- R^2 és R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
- R^1 és R^3 vagy R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 3-7 szénatomos cikloalkil-, 2-norbornil-, norbornén-2-il- vagy oxa-(3-4 szénatomos)-cikloalkil-csoport,
- Q jelentése hidrogénatom vagy -CH₃-csoport a 4- vagy 5-helyzetben,
- azzal jellemezve, hogy megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket és megfelelő eljárási műveleteket alkalmazunk.
4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületek valamelyikét - a képletben X, Y, R^1 , R^2 , R^3 és Q jelentése egyezik az 1. igénypontban adott meghatározás szerintivel - vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját gyógyszerészeti vivőanyaggal és/vagy segédanyaggal történő összekeverés útján orális, enterális, parenterális, intraperitoneális vagy rektális beadásra illetve lokális felhasználásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.
5. A 4. igénypont szerinti eljárás antidepresszív hatású gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületek valamelyikét - a képletben X, Y, R^1 , R^2 , R^3 és Q jelentése egyezik az 1. igénypontban adott meghatározás szerintivel -, vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját gyógyszerészeti vivőanyaggal és/vagy segédanyaggal történő összekeverés útján gyógyászati célokra megfelelő formába hozzuk.

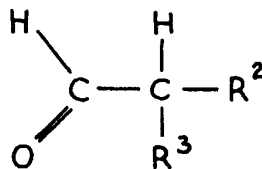
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest -
A kiadásért felel: dr Szvoboda Gabriella osztályvezető
R 4974 - KJK

91.3617.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

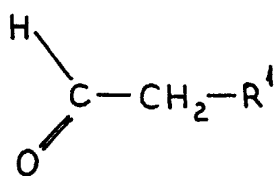




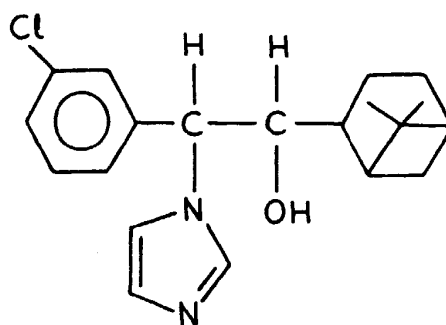
(V)



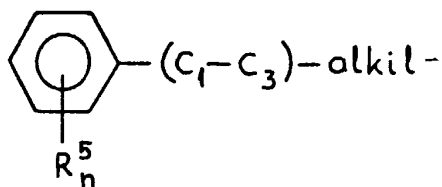
(VI)



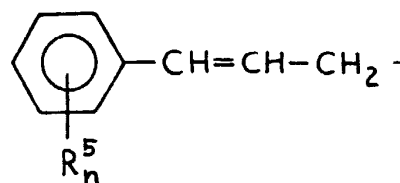
(VII)



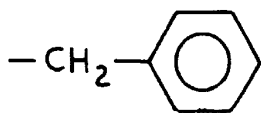
(VIII)



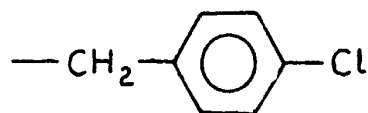
(1)



(2)



(3)



(4)

