

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 942927 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **942927**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C235/78
C07D207/16**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.12.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.06.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.06.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.12.1992 PCT/HU1992/000058**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

19.12.1991 HU 4021/91

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar RT., Gyömrői ut 19-21, 1475 Budapest, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Ballo, Ildiko, Hungary, UNKARI, (HU)
2 • Dobay, Laszlo, Hungary, UNKARI, (HU)
3 • Ezer, Elemer, Hungary, UNKARI, (HU)
4 • Fischer, Janos, Hungary, UNKARI, (HU)
5 • Hajos, György, Hungary, UNKARI, (HU)
6 • Matuz, Judit, Hungary, UNKARI, (HU)
7 • Marvanyos, Ede, Budapest, UNKARI, (HU)
8 • Saghy, Katalin, Hungary, UNKARI, (HU)
9 • Szporny, Laszlo, Hungary, UNKARI, (HU)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

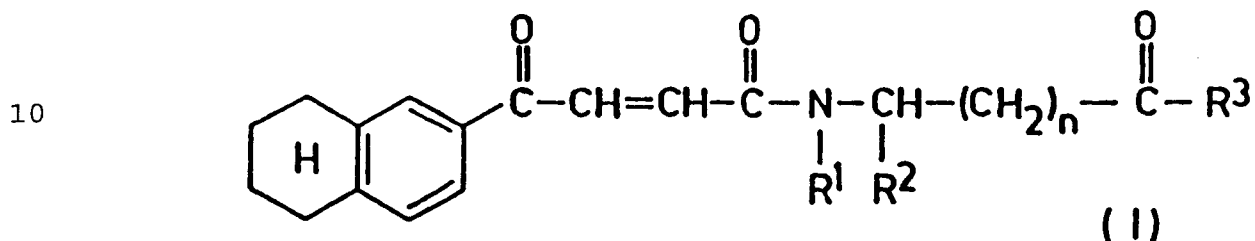
Seppo Laine Oy, PL 339, 00181 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten tetrahydronaftaleenijohdann aisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara tetrahydronaft alenderivat**

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten tetrahydronaftaleenijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö liittyy yleiskaavan (I) mukaisiin tetrahydronaftaleenijohdannaisiin



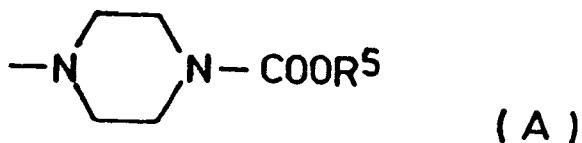
15 jossa kaavassa

R¹ on vetyatomi,

R² on vetyatomi, C₁₋₄-alkoksikarbonyylialkyyli- tai bentsyyli-ryhmä, tai

R¹ ja R² yhdessä edustavat kaavan -(CH₂)₃- mukaista ryhmää,

20 R³ on hydroksi-, C₁₋₄-alkoksi- tai bentsyylioksi-ryhmä tai yleiskaavan (A) mukainen ryhmä,



jossa kaavassa

R⁵ on C₁₋₄-alkyyli-ryhmä, ja

30 n on 0, 1, 2, 3 tai 4,

niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin ja menetelmään yhdisteiden valmistamiseksi.

Yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla (E) konfiguraatiossa.

35 C₁₋₄-alkyyli- tai C₁₋₄-alkoksi-ryhmien alkyyli-ryhmät voivat olla lineaarisia tai haarautuneita tyydyttyneitä hiilivetyryhmiä eli metyyli-, etyyli-, n- tai isopropyli- ja lisäksi n-,

sek- tai t-butyyliryhmiä.

Yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet osoittautuivat biologisesti aktiivisiksi, niillä oli merkittävä haavaumia ehkäisevä eli soluja suojaava vaikutus.

Keksintö koskee myös sellaisia farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät yleiskaavan (I) - jossa R^1 , R^2 , R^3 ja n merkitsevät samaa kuin yllä - mukaisia tetrahydronaftaleenijohdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ja lisäksi menetelmää näiden valmistamiseksi.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden terapeuttista tehoa tutkittiin seuraavissa kokeissa.

Solujen suojausteho happamalla alkoholilla aiheutetun mahaavaan mallissa (A. Robert: Gastroenterology, 77, 761-767, 1979)

Koe suoritettiin naarasrotilla, jotka painoivat 120 - 150 g ja joita oli pidetty nälässä 24 tuntia. Testiyhdiste annettiin letkuruokinnalla Tween 80:lla valmistetussa suspensiossa. 30 minuutin kuluttua lisättiin hapanta alkoholia samoin letkuruokinnalla annoksen ollessa 0,5 ml/100 g ruumiin painoa. Yhden tunnin kuluttua eläimet tapettiin ja niiden mahalaukut poistettiin ja avattiin kaarretta pitkin. Punaruskeat suikaleet (vertavuotavat leesiot) mitattiin ja niiden keskimääräinen pituus mahalaukkuun kohti laskettiin. Koeyhdisteen suojausteho määritettiin suhteessa vertailuryhmään. Esimerkissä 1 kuvatus yhdisteen teho: $ED_{50} = 0,1 \text{ mg/kg p.o.}$

Solujen suojausteho etikkahapolla aiheutetun kroonisen mahaavaan mallissa (Tagaki et al.: Japanese Journal of Pharmacology 19, 418-426, 1969)

Koe suoritettiin naarasrotilla, joita oli pidetty nälässä 24 tuntia. Vatsanseinäämä avattiin eetterianestesiassa ja 25 μl

20-prosenttista etikkahappoliuosta injektoitiin mahalaukun glanduraalisen osan herakalvonalaiseen kerrokseen lähelle mahanporttia. Tämän jälkeen vatsanseinämä suljettiin ja eläimet saivat haluamansa määrän ruokaa ja vettä. Käsittely aloitettiin viidentenä toimenpiteen jälkeisenä päivänä, ja sitä jatkettiin yhdellä päiväannoksella 10 päivän ajan. Eläimet tapettiin 15. toimenpiteen jälkeisenä päivänä ja niiden mahalaukut poistettiin. Arviointi suoritettiin mittaamalla kuoli-

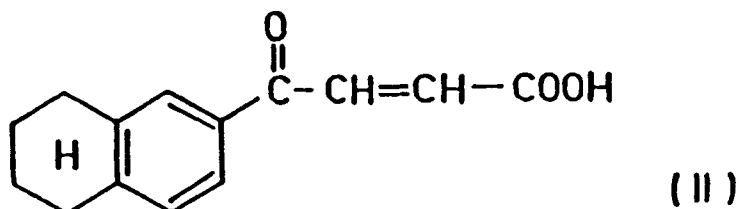
10 alat. Testiyhdisteen terapeuttinen teho laskettiin seuraavan kaavan mukaan:

$$\frac{\text{haavapinta-ala (vertailu)} - \text{haavapinta-ala (testiyhdiste)}}{\text{haavapinta-ala (vertailu)}}$$

15 Esimerkin 1 mukaisen yhdisteen terapeuttinen teho oli 39 % annostuksen ollessa 10 mg/kg p.o.

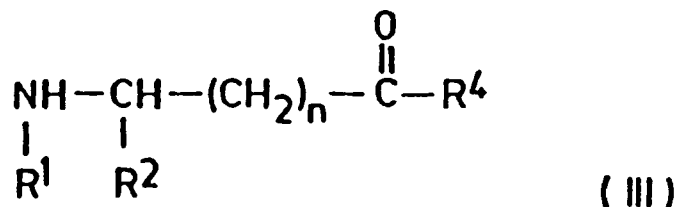
20 Farmakologiset tutkimukset vahvistivat, että esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet samoin kuin niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tehokkaita haavaumia ehkäiseviä aineita.

25 Keksintö koskee myös menetelmää yleiskaavan (I) - jossa R^1 , R^2 , R^3 ja n merkitsevät samaa kuin yllä - mukaisten tetrahydronaftaleenijohdannaisten valmistamiseksi, jonka menetelmän mukaan yleiskaavan (II)



35 mukainen 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-bu-

teenihapon aktivoitu johdannainen saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen aminohappojohdannaisen kanssa,



jossa kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R^4 on C_{1-4} -alkoksi- tai bentsyylioksiryhmä tai kaavan A - jossa R^5 on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä - mukainen ryhmä, sekä haluttaessa yleiskaavan (I) - jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin yllä ja R^3 on t-butylioksiryhmä - mukainen yhdiste saatetaan hapolla suoritettavaan hydrolyysiin, ja/tai haluttaessa yleiskaavan (I) - jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin yllä ja R^3 on hydroksiryhmä - mukaisen yhdisteen aktivoitu johdannainen saatetaan reagoimaan sellaisen piperatsiini-johdannaisen kanssa, joka sisältää kaavan A mukaisen ryhmän, jossa kaavassa R^5 merkitsee samaa kuin yllä, ja/tai haluttaessa yleiskaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen avulla suolaksi.

Prosessissa käytetyistä lähtöaineista yleiskaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat kaupallisia tuotteita.

Yleiskaavan (II) mukainen 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli-2(E)-buteenihappo voidaan valmistaa 1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja maleiinihapon anhydridista Friedel-Kraftsin reaktiossa D. Papa et al.:n mukaan: J. Am. Chem. Soc.: 70, 3356, 1948.

Erään tämän keksinnön edullisen sovellutusmuodon mukaan yleiskaavojen (II) ja (III) mukaisten yhdisteiden välinen amidin muodostaminen suoritetaan aktiivimalla *in situ* kaavan (II) mukainen 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-

buteenihappo ja saattamalla se reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa kaavan (III) amiinikomponentin kanssa. Kaavan (II) yhdisteen karboksiryhmä voidaan aktivoida vähintään stoikiometrisillä määrillä karbodi-imidin tyyppistä reagenssia, s.o. disykloheksylikarbodi-imidiä, inertissä orgaanisessa liuoksessa, etenkin halogenoidussa alifaattisessa hiilivedyissä, edullisesti dikloorimetaanissa, lämpötilan ollessa edullisesti 0 - 20 °C. Toinen edullinen aktivointitapa on seka-anhydridimenetelmä, jossa käytetään kloorimuura-

5 haishapon esterä, etenkin etyyliklooriformiaattia. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, s.o. sykli-

10 sessä eetterissä, etenkin tetrahydrofuraanissa, stoikiometristen t-amiiniemäsmäärien läsnäollessa, etenkin trietyyliamiinissa lämpötilan ollessa edullisesti -20...0 °C. Kun yleiskaavan (I) - jossa R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin yllä

15 ja R³ on hydroksiryhmä - yhdiste saatetaan reagoimaan piperatsiinijohdannaisen kanssa, happo aktivoidaan kummalla tahansa yllä esitetyistä menetelmistä, siis joko seka-anhydridimenetelmällä tai karbodi-imidimenetelmällä.

20 Haluttaessa voidaan yleiskaavan (I) - jossa R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin yllä ja R³ on hydroksiryhmä - mukaiset yhdisteet muuntaa tunnetuilla menetelmillä orgaanisen tai epä-

25 orgaanisen emäksen avulla alkalimetalliksi, maa-alkalimetalliksi tai sinkkisuolaksi.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yleiskaavan (I) - jossa R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä - mukaiset yhdisteet voidaan eristää tunnetuin menetelmin, siis suodattamalla, ja puhdistaa toistokiteyttämällä.

30

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa joko ruuansulatuskanavan kautta tai sen ulkopuolelta annettavaksi soveltuvaan farmaseuttiseen muotoon sekoittamalla ne myrkyttömien, inerttien kiinteiden tai nestemäisten kantajien ja/tai apuaineiden kanssa. Kantajana voidaan käyttää vettä, liivatetta, laktoosia, tärkkelystä, pektiiniä, magnesiumstearaattia,

35

steariinihappoa, talkkia sekä kasviöljyjä, kuten maapähkinäöljyä, oliiviöljyä, jne. Tehoaine voidaan muodottaa lääkekoostumuksille tavalliseen tapaan kiinteään muotoon, siis pyöreiksi tai suorakulmaisiksi tableteiksi, päällystetyiksi tableteiksi, kapseleiksi, s.o. liivatekapsелеiksi, pillereiksi tai peräpuikoiksi.

Tarvittaessa koostumukset voivat sisältää tavallisia apuaineita, kuten säilöntä-, stabilointi-, kostutus-, emulgointi- ym. aineita. Ne voidaan valmistaa tavallisin menetelmin, kiinteiden koostumusten tapauksessa seulomalla, sekoittamalla, rakeistamalla ja puristamalla. Koostumukset voidaan käsitellä tavallisin lääketeknisin menetelmin, esimerkiksi steriloida.

Seuraavassa keksintöä on tarkasteltu kuvaavien mutta ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli-L-proliinin etyyliesteri

4,6 g (0,02 mol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-buteenihappoa liuotetaan 100 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania, minkä jälkeen lisätään 5,6 ml (0,04 mol) trietyyliamiinia. Liuos jäähdytetään lämpötilaan -15 °C ja siihen lisätään 2,01 ml (0,022 mol) etyyliklooriformiaattia, joka on liuotettu 10 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania, ja sen jälkeen -15 °C lämpötilassa 4,0 g (0,022 mol) L-proliinin etyyliesterin hydrokloridia, joka on liuotettu 10 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoitetaan ensin -15 °C lämpötilassa 30 minuutin ajan ja sen jälkeen huoneenlämmössä 2 tuntia, ja seos uutetaan seuraavilla liuoksilla annettussa järjestyksessä: 1 N suolahapolla, vedellä, 5-prosenttisella natriumkarbonaatilla ja tyydyttyneellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Haihdutusjäännös kiteytetään syklo-

heksaani-petrolieetteriseoksesta (1:1).

Saanto: 5,03 g (70 %)

Sulamispiste: 63-66 °C

5 $[\alpha]_D^{25}$: -78,8 °C (c=0,5, kloroformi)

Esimerkki 2

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-proliini

10

7,66 g (0,02 mol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli-L-proliinin t-butyyliesteriä sekoitetaan 200 ml:aan 2,4 N kloorivetyhappoliuosta dioksaanissa 24 tunnin ajan, minkä jälkeen seos haihdutetaan. Haihdutusjäännös liuotetaan 200 ml:aan dikloorimetaania ja liuos uutetaan vedellä ja tyydyttyneellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan öljy.

15

20

Saanto: 6,50 g (99 %)

Esimerkki 3

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-proliinin sinkkisuolan tetrahydraatti

25

6,5 g esimerkin 2 mukaisesti valmistettua N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-proliinia liuotetaan seokseen, joka sisältää 10 ml vettä ja 2,78 ml (0,02 mol) trietyyliamiinia, minkä jälkeen lisätään 1,36 g sinkkikloridia 10 ml:ssa vettä. Saostunut yhdiste suodatetaan ja pestään jäävedellä, etanolilla ja dietyylieetterillä. Tuote on väriltään vaaleankeltainen.

30

Saanto: 4,9 g (62 %)

35

Sulamispiste: 122-124 °C

$[\alpha]_D^{25}$: -82,4 °C (c=1, metanoli)

Esimerkki 4

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-D-asparagiinihapon dietyyliesteri

5 4,6 g (0,02 mol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-
2(E)-buteenihappoa liuotetaan 50 ml:aan vedetöntä tetrahydro-
furaania, minkä jälkeen lisätään 5,6 ml (0,04 mol) trietyy-
liamiinia ja seos jäädytetään -10 °C lämpötilaan. Tähän
liuokseen lisätään hitaasti 2,01 ml (22 mmol) etyylidiklorofo-
10 miaattia 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Tämän jäl-
keen reaktioseoksen lämpötila pidetään -10 °C:ssa ja siihen
lisätään 4,5 g (0,02 mol) D-asparagiinihapon dietyyliesteriä
20 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaaniliuosta. Reaktioseosta se-
koitetaan 30 minuutin ajan -10 °C lämpötilassa ja sitten tun-
15 nin ajan huoneenlämmössä, minkä jälkeen se kaadetaan 200
ml:lle vettä. Seos uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaninen
kerros uutetaan toistuvasti 5-prosenttisellä natriumkarbonaa-
tilla ja tyydyttyneillä natriumkloridiliuoksilla. Orgaaninen
kerros kuivatetaan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuo-
20 tin haihdutetaan. Petrolieetterin lisäämisen jälkeen haihdu-
tusjäännöksestä muodostuu vaaleankeltaisia kiteitä.

Saanto: 5,6 g (70 %)

Sulamispiste: 95-97 °C

$[\alpha]_D^{25}$: -0,33° (c=0,5, kloroformi)

Esimerkki 5

1-[N-/4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyy-
li/-L-prolyyli]-4-etoksikarbonyyli-piperatsiini

30

4,24 g (18,4 mmol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-
2(E)-buteenihappoa liuotetaan 80 ml:aan vedetöntä tetrahydro-
furaania, jonka jälkeen lisätään ensin 2,57 ml (18,4 mmol)
trietyyliamiinia ja sitten 1,76 ml (18,4 mmol) etyylidikloori-
35 formiaattia 10 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Tähän
seokseen lisätään 4,7 g lähtöaineiden valmistusprosessin
kohdan b) mukaan valmistettua 1-L-prolyyli-4-etoksikarbonyy-

lipiperatsiinia 30 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktio-
 tiöseosta sekoitetaan ensin -15 °C lämpötilassa, sitten -10
 °C:ssa 30 minuutin ajan ja huoneenlämmössä yhden tunnin ajan.
 Tämän jälkeen seos kaadetaan 400 ml:lle vettä ja uutetaan di-
 5 kloorimetaanilla. Orgaaninen kerros uutetaan ensin 5-prosent-
 tisella natriumkarbonaattiliuoksella, sitten vedellä ja lo-
 puksi tyydyttyneellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen
 kerros kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja
 liuotin haihdutetaan. Jäännösöljy uudellenkiteytetään dietyy-
 10 lieetterin ja isopropanolin seoksesta.

Saanto: 4,87 g (57 %)

Sulamispiste: 110-112 °C

$[\alpha]_D^{25}$: +9,4° (c=1, kloroformi)

Esimerkki 6

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-
 L-proliinin bentsyyliesteri

14,5 g (0,06 mol) L-proliinin bentsyyliesterin hydrokloridia
 ja 8,3 g (0,06 mol) kaliumkarbonaattia liuotetaan seokseen,
 joka sisältää 100 ml vettä ja 100 ml dikloorimetaania. Or-
 gaaninen kerros kuivatetaan ja liuotin haihdutetaan. Jään-
 20 nösöljy käsitellään suoraan seuraavassa vaiheessa.

13,8 g (0,06 mol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-
 2(E)-buteenihappoa liuotetaan 150 ml:aan vedetöntä tetrahyd-
 25 rofuraania ja liuos jäähdytetään lämpötilaan -15 °C. Lisätään
 ensin 8,4 ml (0,06 mol) trietyyliamiinia ja sitten 6,1 ml (66
 mmol) etyyliklooriformiaattia 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydro-
 30 furaania. Tämän jälkeen lisätään edellisessä vaiheessa saatu
 liuos, joka sisältää L-proliinin bentsyyliesteriemästä 20
 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoite-
 taan -15 °C lämpötilassa 30 minuutin ajan ja sitten huoneen-
 35 lämmössä tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadetaan 400 ml:lle
 vettä ja uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros pes-
 tään ensin 5-prosenttisella natriumkarbonaattiliuoksella,

sitten vedellä ja lopuksi tyydyttyneellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kiteytetään petrolieetteristä ja uudelleenkiteytetään asetoni-n-heksaani-seoksesta.

Saanto: 12,0 g (48 %)

Sulamispiste: 95-96 °C

$[\alpha]_D^{25}$: -411° (c=1, kloroformi)

Esimerkki 7

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli-2(E)-butenoyyli]-β-alaniinin etyyliesteri

2,3 g (0,01 mol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-buteenihappoa ja 1,53 g (0,01 mol) β-alaniinin etyyliesterin hydrokloridia liuotetaan 50 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania ja jäähdytetään 0 °C lämpötilaan. Tämän jälkeen suspensioon lisätään ensin 1,01 g (0,01 mol) N-metyylimorfoliinia 20 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaania ja lopuksi 2,06 g (0,01 mol) disykloheksyylikarbodi-imidiä. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0 °C lämpötilassa ja edelleen tunnin ajan huoneenlämmössä.

Saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan ja suodos uutetaan seuraavilla liuottimilla annetussa järjestyksessä: 1 N suolahapolla, vedellä, tyydyttyneellä natriumkarbonaattiliuoksella ja lopuksi natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatetaan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kiteytyy, kun lisätään dietyylieetteriä.

Saanto: 1,3 g (41 %)

Sulamispiste: 112-114 °C

Esimerkki 8

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-6-aminoheksaanihapon etyyliesteri

5 2,3 g (0,01 mol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2-(E)-buteenihappoa ja 1,95 g (1,01 mol) 6-aminoheksaanihapon etyyliesteriä liuotetaan 60 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania ja jäähdytetään 0 °C lämpötilaan. Tähän seokseen lisätään ensin liuos, jossa on 1,01 g (0,01 mol) N-metyylimorfoliinia

10 20 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaania, sitten 2,06 g (0,01 mol) disykloheksyylikarbodi-imidiä. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0 °C:ssa ja tunnin ajan huoneenlämmössä. Saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan ja suodos uutetaan seuraavilla liuoksilla annetussa järjestyksessä: 1 N suolahapolla, vedellä, tyydyttyneellä natriumkarbonaattiliuoksella ja

15 lopuksi tyydyttyneellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatetaan vedettömälle magnesiumsulfaatille ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kiteytyy dietyylieetterin ja n-heksaanin seoksesta.

20

Saanto: 1,48 g (40 %)

Sulamispiste: 74-76 °C

Esimerkki 9

25 N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-fenyylialaniinin metyyliesteri

4,3 g (0,02 mol) L-fenyylialaniinin metyyliesterin hydrokloridia ja 4,6 g (0,02 mol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-buteenihappoa liuotetaan 80 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania ja jäähdytetään 0 °C lämpötilaan. Tähän seokseen lisätään lisätään ensin liuos, joka sisältää 2,03 g (0,02 mol) N-metyylimorfoliinia 30 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaania, sitten 4,12 g (0,02 mol) disykloheksyylikarbodi-imidiä. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0 °C lämpötilassa ja tunnin ajan huoneenlämmössä. Saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan ja suodos uutetaan seuraavilla liuok-

30

35

silla annetussa järjestyksessä: 1 N suolahapolla, vedellä, tyydyttyneellä natriumkarbonaattiliuoksella ja lopuksi tyydyttyneellä natriumkloridiliuoksella.

5 Orgaaninen kerros kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Haihdutusjäännös kiteytetään dietyylieetteristä ja uudelleenkiteytetään etyyliasetaatin ja dietyylieetterin seoksesta.

10 Saanto: 3,7 g (47 %)
Sulamispiste: 145-147 °C
[α]_D²⁵: -22,5° (c=1, metanoli)

Esimerkki 10

15 1-[N-/4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli/-L-prolyyli]-4-etoksikarbonyylipiperatsiini

6,5 g esimerkissä 2 kuvatulla tavalla valmistettua öljymäistä N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-proliinia liuotetaan 150 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania ja jäähdytetään 0 °C lämpötilaan, minkä jälkeen lisätään 3,16 g (0,02 mol) 1-etoksikarbonyylipiperatsiinia ja katalyyttiset määrät 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Tähän seokseen lisätään liuos, joka sisältää 4,54 g (22 mmol) disykloheksyylikarbodiimidiä 20 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaania, samalla jatkuvasti sekoittaen. Reaktioseosta sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneenlämmössä. Saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan ja pestään dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros uutetaan seuraavilla liuoksilla annetussa järjestyksessä: 1 N suolahapolla, vedellä, 10-prosenttisellä natriumkarbonaattiliuoksella, vedellä ja lopuksi tyydyttyneellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatetaan vedettömälle magnesiumsulfaatille, minkä jälkeen se suodatetaan ja liuotin haihdutetaan. Tuloksena saatava öljy uudelleenkiteytetään dietyylieetterin ja isopropanolin seoksesta.

35

Saanto: 5,1 g (55 %)

Sulamispiste: 110-112 °C

$[\alpha]_D^{25}$: +9,2° (c=1, kloroformi)

Lähtöaineiden valmistaminen

5

a) N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-proliinin t-butyyliesteri

10

5,23 g (0,02 mol) L-proliinin t-butyyliesterioksalaattia liuotetaan 50 ml:an dikloorimetaania, ja seosta uutetaan liuoksella, jossa on 2,76 g (0,02 mol) kaliumkarbonaattia 50 ml:ssa vettä, kunnes liuos kirkastuu. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivatetaan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan.

15

Saanto: 3,7 g L-proliinin t-butyyliesteriä.

20

4,6 g (0,02 mol) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-buteenihappoa liuotetaan 50 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja seokseen lisätään 2,8 ml (0,02 mol) trietyyliamiinia. Reaktioseos jäädytetään -15 °C lämpötilaan ja siihen lisätään ensin liuos, joka sisältää 2,01 ml (22 mmol) etyyliklooriformiaattia 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, ja sitten yllä valmistettu liuos, joka sisältää 3,7 g (22 mmol) L-proliinin t-butyyliesteriä 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuutin ajan -15 °C lämpötilassa ja sitten 30 minuutin ajan huoneenlämmössä, minkä jälkeen se kaadetaan 200 ml:lle vettä ja uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros uutetaan seuraavilla liuoksilla annetussa järjestyksessä: 5-prosenttisellä natriumkarbonaattiliuoksella, tyydyttyneellä natriumkloridiliuoksella ja lopuksi vedellä. Orgaaninen kerros kuivatetaan vedettömälle magnesiumsulfaatille ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kiteytyy, kun lisätään petrolieetteriä.

35

Saanto: 3,89 g (51 %)

Sulamispiste: 95-98 °C

$[\alpha]_{D25}$: $-81,2^\circ$ ($c=0,5$, kloroformi)

b) 1-(N-bentsyylioksikarbonyyli-L-prolyyli)-4-etoksikarbonyylipiperatsiini

5

12,45 g (0,05 mol) N-bentsyylioksikarbonyyli-L-proliinia ja 7,91 g (0,05 mol) 1-etoksikarbonyylipiperatsiinia liuotetaan 150 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania, minkä jälkeen seos jäähdytetään $+5^\circ\text{C}$ lämpötilaan ja siihen lisätään liuos, joka sisältää 11,35 g (55 mmol) disykloheksyylikarbodi-imidiä 50 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaania. Seosta sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneenlämmössä, saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan ja suodos uutetaan seuraavilla liuoksilla annettussa järjestyksessä: 1 N suolahapolla, vedellä, 10-prosenttisella natriumkarbonaattiliuoksella ja lopuksi vedellä. Orgaaninen kerros kuivatetaan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutetaan. Tuote alkaa kiteytyä jäähdytettäessä. Valkoiset kiteet suodatetaan ja pestään viilleällä dietyylieetterillä.

20

Saanto: 14,0 g (72 %)

Sulamispiste: $90,5-92^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{D30}$: $-11,4^\circ$ ($c=1$, metanoli)

25

c) 1-L-Prolyyli-4-etoksikarbonylipiperatsiini

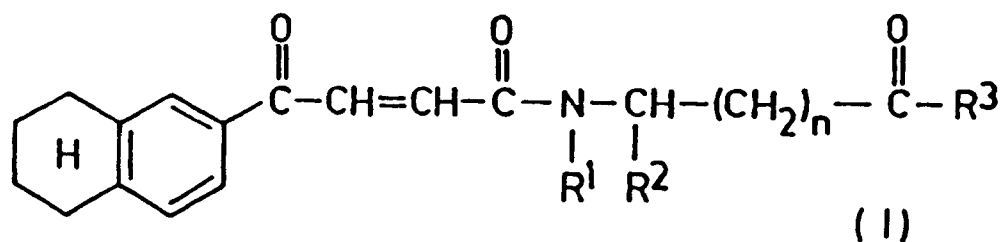
30

7,4 g (19 mmol) yllä valmistettua 1-(N-bentsyylioksikarbonyyli-L-prolyyli)-4-etoksikarbonyylipiperatsiinia liuotetaan 150 ml:aan vedetöntä metanolia, ja liuosta hydrataan 2 tunnin ajan Pd-C -katalyytin läsnäollessa. Liuos haihdutetaan, kun katalyytti on poistettu.

Saanto: 4,7 g (96,9 %)

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti hyväksyttävien, yleis-
kaavan (I)



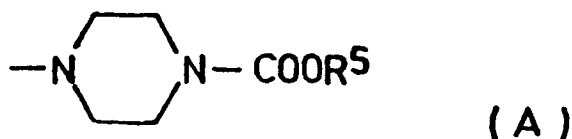
mukaisten tetrahydronaftaleenijohdannaisten ja niiden far-
maseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jol-
loin kaavassa (I)

R^1 on vetyatomi,

R^2 on vetyatomi, C_{1-4} -alkoksikarbonyylialkyyli- tai
bentsyyli-ryhmä, tai

R^1 ja R^2 yhdessä edustavat kaavan $-(\text{CH}_2)_3-$ mukaista ryhmää,

R^3 on hydroksi-, C_{1-4} -alkoksi- tai bentsyylioksi-ryhmä
tai yleiskaavan (A) mukainen ryhmä,

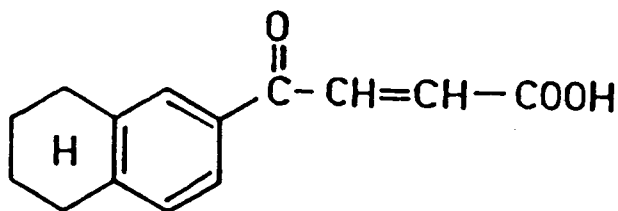


jossa kaavassa

R^5 on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, ja

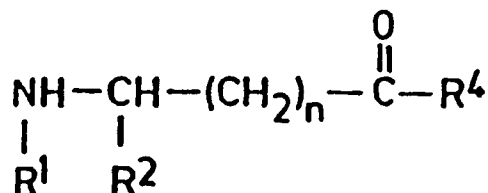
n on 0, 1, 2, 3 tai 4,

t u n n e t t u siitä, että saatetaan yleiskaavan (II)



(II)

mukainen 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butteenihapon aktivoitu johdannainen reagoimaan yleiskaavan (III)



(III)

mukaisen aminohappojohdannaisen kanssa, jossa kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä ja R^4 on C_{1-4} -alkoksi- tai bent-syylioksiryhmä tai kaavan A mukainen ryhmä, jolloin R^5 on C_{1-4} -alkyyliiryhmä, ja

haluttaessa yleiskaavan (I) - jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä ja R^3 on t-butylioksiryhmä - mukainen yhdiste alistetaan hapolla suoritettuun hydrolyysiin, ja/tai

haluttaessa yleiskaavan (I) - jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä ja R^3 on hydroksiryhmä - aktivoitu johdannainen saatetaan reagoimaan sellaisen piperatsiinijohdannaisen kanssa, joka sisältää kaavan A mukaisen ryhmän, jossa kaavassa R^5 merkitsee samaa kuin yllä, ja/tai

haluttaessa yleiskaavan (I) mukainen johdannainen muutetaan epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen avulla suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, valmistetaan

4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli-L-proliinin etyyliesteri,

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-proliinin sinkkisuolan tetrahydraatti,

5 N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-D-asparagiinihapon dietyyliesteri,

1-[N-/4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli/-L-prolyyli]-4-etoksikarbonyylipiperatsiini,

10 N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-proliinin bentsyyliesteri,

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]- β -alaniinin etyyliesteri,

N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-6-aminoheksaanihapon etyyliesteri tai

15 N-[4-Okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli)-2(E)-butenoyyli]-L-fenyylialaniinin metyyliesteri.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että hiilihappo aktivoidaan in situ etenkin
20. karbodi-imidin tyyppisellä reagenssilla tai seka-anhydridi-
menetelmällä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että piperatsiinijohdannaisena käytetään 1-
25. etoksikarbonyylipiperatsiinia.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että karboksyylihappo muutetaan alkalime-
talliksi, maa-alkalimetalliksi tai sinkkisuolaksi.