

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 020 B

(22) Bejelentés napja: 1987.09.11. (21) 4057/87
(33) DE
(32) 1986.09.12.
(31) P 36 31 013.1

(51) Int Cl⁵

**C 07 D 227/02
A 61 K 31/395**

(41) (42) Közzététel napja: 1988.05.30.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28. SZKV/1990.09.

(72) Feltalálók:

dr. Psiorz Manfred, dr. Bomhard Andreas,
dr. Narr Berthold, Biberach/Riss,
dr. Heider Joachim, dr. Noll Klaus, Warthausen,
dr. Huel Norbert, Biberach-Bachlangen,
dr. Dämmgen Jürgen, Sulmingen (DE),
dr. Lillie Christian, prof. dr. Kobinger
Walter, Bécs (AT)

(73) Szabadalmas:

Dr. Karl Thomae GmbH., Biberach/Riss
(DE)

(54) ELJÁRÁS ÚJ NAFTALINSZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új naftil-származékok előállítására.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket állítják elő; a képletben

n 1 vagy 2 egész szám,
A -CH₂-, -CO-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -
CH₂CO-, -CH₂CS-, -COCO- vagy $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{CH-CO-} \end{matrix}$

E alkilénecsoport,

G adott esetben szubsztituált alkilénecsoport,

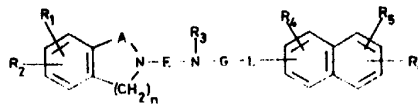
L kötés vagy oxigénatom,

R₁ és R₂ alkil- vagy alkoxicsoport vagy együtt alkilén-dioxicsoport,

R₄ alkilcsoport, és

R₄, R₅ és R₆ hidrogénatom, alkil- vagy alkoxicsoport.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, szinusztachikardiák és isémiás szívbetegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítása.



(I)

A leírás terjedelme: 15 oldal, 3 ábra

HU 201 020 B

A találmány tárgya eljárás új naftil-származékok előállítására. Az 1.548.844. számú brit szabadalmi leírás többek között ismerteti az (A) képletű vegyületet és fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóit, amelyek értékes farmakológiai tulajdonságokkal, így enyhe vérnyomáscsökkentő hatás mellett elsősorban szelektív szívfrekvencia-csökkentő hatással rendelkeznek.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az új (I) általános képletű naftil-származékok, valamint savaddíciós sói, kiváltképpen szervesen vagy szervetlen savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető savaddíciós sói még értékesebb farmakológiai tulajdonságokkal, elsősorban hosszantartó szívfrekvencia-csökkentő és a szív oxigénigényét csökkentő hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű naftil-származékoknak, és savaddíciós sóiknak, elsősorban szervesen vagy szervetlen savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető, gyógyszerészeti alkalmazásra megfelelő sóiknak és a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására.

Az (I) általános képletben

n 1 vagy 2 egész szám,

A $-CH_2-$, $-CO-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CO-$, $-CH_2CS-$, $-COCO-$ vagy $\begin{matrix} OH \\ | \\ -CH.CO. \end{matrix}$ csoport,

amelyeknél az x jelű atom mindig a fenilcsoport-hoz kapcsolódik,

E 2-5 szénatomos alkilcsoport,

G adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos egyenes láncú alkilcsoport,

L kötés vagy oxigénatom is, ha G adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 2-5 szénatomos egyenes láncú alkilcsoport,

R₁ és R₂ jelentése azonos vagy különböző lehet, így alkil- vagy alkoxicsoport, az alkilrészekben 1-3 szénatommal vagy R₁ és R₂ együtt 1 vagy 2 szénatomos alkilén-dioxi-csoport,

R₃ 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R₄ hidrogénatom vagy 2-helyzetű 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R₅ hidrogénatom vagy 5-helyzetű 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R₆ hidrogénatom vagy 6-helyzetű 1-3 szénatomos alkoxicsoport.

Az egyes csoportok jelentése például a következő lehet:

A, L és n a fenti jelentésűek,

R₁ metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi- vagy izopropoxicsoport,

R₂ metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi- vagy izopropoxicsoport vagy az R₁ csoporttal együtt metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoport,

R₃ metil-, etil-, n-propil- vagy izopropilcsoport,

R₄ hidrogénatom, metil-, etil-, n-propil- vagy izopropilcsoport,

R₅ hidrogénatom, metil-, etil-, n-propil- vagy izopropilcsoport,

R₆ hidrogénatom, metoxi-, etoxi-, n-propoxi- vagy izopropoxicsoport.

E etilén-, n-propilén-, n-butilén-, 1-metil-etilén-,

1-etil-etilén-, 2-metil-etilén-, 2-etil-etilén-, 1-n-propil-etilén-, 1-metil-n-propilén-, 3-metil-n-propilén-, 1-etil-n-propilén- vagy 3-etil-n-propilén-csoport és

5 G metilén-, etilidén-, n-propilidén-, n-butilidén-, 2-metil-propilidén-, etilén-, 1-metil-etilén-, 2-etil-etilén-, 1-propil-etilén-, 2-metil-etilén-, 2-etil-etilén-, n-propilén-, n-butilén-, n-pentilén-, 1-metil-n-propilén-, 1-metil-butilén-, 1-metil-n-pentilén-, 1-etil-n-propilén-, 2-etil-n-propilén-, 1-metil-n-butilén-, etilén-oxi-, n-propilén-oxi-, n-butilén-oxi- vagy n-pentilén-oxicsoport.

A találmán szerint előállított (I) általános képletű vegyületek a következők lehetnek:

15 2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on

20 2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

25 3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

2-[N-metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

30 2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

3-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

35 3-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

40 2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

2-[N-metil-N-((naft-1-oxi)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin,

45 3-[N-metil-N-((naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

50 2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

2-[N-metil-N-((naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

55 2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

60 2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on,

65 2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-

op-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin,
2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-pr
op-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizoki
nolin,
2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-pr
op-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin,
2-[N-metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-pr
op-3-il]-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-prop-3-il)-amino-pr
op-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-prop-3-il)-amino-pr
op-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizoki
nolin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-prop-3-il)-amino-pr
op-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin,
2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-pr
op-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin,
2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-2-il)-amino-pr
op-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizoki
nolin,
2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-2-il)-amino-pr
op-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amin
o-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizoki
nolin,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amin
o-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroi
zokinolin,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amin
o-prop-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinol
in,
3-[N-metil-N-((6-metoxi-5-metil-naft-2-il)-et-2-
il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidr
o-2H-3-benzazepin-2-on,
3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-ami
no-prop-3-il]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrahidro
-2H-3-benzazepin-2-on,
3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-prop-3-il)-
amino-prop-3-il]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrah
idro-2H-3-benzazepin-2-on,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amin
o-et-2-il]-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-ben
zazepin-2-on,
3-[N-metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-pr
op-3-il]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-
benzazepin-2-on,
3-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino
-prop-3-il]-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-b
enzazepin-2-on,
3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-prop-3-il)-
amino-prop-3-il]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrah
idro-2H-3-benzazepin,
3-[N-metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-pr
op-3-il]-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benz
azepin-2-on,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-5-metil-naft-2-il)-et-2-
il)-amino-et-2-il]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrah
idro-2H-3-benzazepin-2-on,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-5-metil-naft-2-il)-et-2-
il)-amino-et-2-il]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrah
idro-2H-3-benzazepin,
3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-ami
no-prop-3-il]-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-
benzazepin-2-on,
3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-ami

no-prop-3-il]-7,8-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3
-benzazepin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-et-2-il
]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benza
zepin-2-on,
3-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amin
o-prop-3-il]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrahidro-
2H-3-benzazepin-2-on,
3-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amin
o-prop-3-il]-7,8-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrahidro-
2H-3-benzazepin,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-ami
no-et-2-il]-5-metil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amin
o-et-2-il]-5-metil-1,3-dihidroizoindol,
2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-
il)-amino-et-2-il]-5,6-dimetil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-et-2-il)-amin
o-et-2-il]-5,6-dimetil-1,3-dihidroizoindol,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-ami
no-et-2-il]-5,6-metilén-dioxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-
il)-amino-et-2-il]-5,6-metilén-dioxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-et-2-i
l)-amino-et-2-il]-5,6-metilén-dioxi-1,3-dihidroizo
indol,
2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-
il)-amino-et-2-il]-5,6-metilén-dioxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-
il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-
3-il]-5,6-metilén-dioxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-ami
no-prop-3-il]-5,6-metilén-dioxi-1,3-dihidro-izoin
dol,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-prop-3-il)-a
mino-et-2-il]-5,6-dimetil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-but-4-il)-a
mino-prop-3-il]-5,6-dimetil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-but-4-il)-ami
no-prop-3-il]-5,6-dimetil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-but-4-il)-a
mino-prop-3-il]-5,6-metilén-dioxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-oxibut
-4-il)-amino-prop-3-il]-5,6-metilén-dioxi-ftálimid
in,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-oxiprop-3-i
l)-amino-et-2-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-oxiprop-3-i
l)-amino-et-2-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-oxiprop-3-i
l)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-oxiprop-3-il)-amino-
prop-1-il]-5,6-dimetilén-dioxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-pent-5-il)-amino-et-2-
il]-5,6-dimetil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((naft-1-il)-pent-5-il)-amino-et-2-
il]-5,6-dimetil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-pent-5-il)-am
ino-et-2-il]-5,6-metilén-dioxi-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-pent-5-il)-am
ino-prop-3-il]-5,6-dimetil-ftálimidin,
2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-pen
t-5-il)-amino-prop-3-il]-5,6-metilén-dioxi-ftálimid
in.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- A, L és n a fenti jelentésűek,
E etilén- vagy n-propilén-csoport,
G adott esetben metilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos egyenes láncú alkilén-csoport,
R₁ metil- vagy metoxicsoport,
R₂ metil- vagy metoxicsoport vagy R₁ és R₂ együtt metilén-dioxicsoport,
R₃ metilcsoport,
R₄ hidrogénatom vagy metilcsoport,
R₅ hidrogénatom vagy metilcsoport,
R₆ hidrogénatom vagy metoxicsoport, valamint ezek savaddíciós sói.

Kiváltképpen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- n 1 vagy 2 egész szám,
A -CH₂-, -CO- vagy -CH₂CO- csoport,
E n-propilén-csoport,
G etilén-csoport,
L kötés,
R₁ és R₂ mindegyike metoxicsoport vagy együtt metilén-dioxicsoport,
R₃ metilcsoport,
R₄ hidrogénatom,
R₅ hidrogénatom vagy metilcsoport, és
R₆ hidrogénatom, metil- vagy metoxicsoport, valamint ezek savaddíciós sói.

Az új (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint a következő eljárásokkal állítjuk elő.

a) Egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletekben R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, A, G, L és n az (I) általános képletre megadott jelentésűek, az U₁ és V₁ csoportok közül az egyik egy R₃-NH-csoport, amelyben R₃ az (I) általános képletre megadott jelentésű és az U₁ és V₁ csoportok közül a másik nukleofil kilépőcsoport, így halogénatom vagy egy szulfonil-oxicsoport, például klór-, bróm- vagy jódatom, metánszulfonil-oxi-, benzolszulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi- vagy etoxi-szulfonil-oxicsoport.

A reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószerkeverékben, így acetonban, dietil-éterben, metil-formamidban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, benzolban, klór-benzolban, tetrahydrofuranban, benzol/tetrahydrofuran keverékben, dioxánban vagy az alkalmazott (II) és/vagy (III) általános képletű vegyület feleslegében végezzük, adott esetben savelvonószert, például egy alkoholt, így kálium-terc-butilát, egy alkáli-hidroxid, így nátrium- vagy kálium-hidroxid, egy alkáli-karbonát, így kálium-karbonát, egy alkáli-amid, így nátrium-amid, egy alkáli-hidrid, így nátrium-hidrid, egy tercier szerves bázis, így trietil-amin vagy piridin jelenlétében, amikor is utóbbiak egyidejűleg oldószerként is szolgálhatnak; vagy egy reakciót gyorsító szert, így kálium-jodid jelenlétében, a nukleofil kicserélhető csoport reakcióképessége szerint célszerűen 0–150 °C, előnyösen 50–120 °C hőmérsékleten, például az alkalmazott oldószer forrasi hőmérsékletén. A reakció azonban oldószer nélkül is elvégezhető. A reakció kiváltképpen előnyösen végezhető egy tercier szerves bázis jelenlétében vagy egy alkalmazott (II) vagy (III) általános képletű amin feleslegében.

b) Egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂, A és n az (I) általános képletre megadott jelentésűek — egy (V) általános képletű vegyülettel — a képletben R₃, R₄, R₅, R₆, E, G és L az (I) általános képletre megadott jelentésűek és Z₁ nukleofil kilépőcsoport, így egy halogénatom vagy egy szulfonil-oxicsoport, például klór-, bróm- vagy jódatom, metánszulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi- vagy etoxi-szulfonil-oxicsoport — reagáltatunk.

A reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószerkeverékben, így metil-formamidban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, benzolban, klór-benzolban, tetrahydrofuranban, benzol/tetrahydrofuran keverékben vagy dioxánban végezzük, savelvonó szert, például egy alkoholt, így kálium-terc-butilát, egy alkáli-hidroxid, így nátrium- vagy kálium-hidroxid, egy alkáli-karbonát, így kálium-karbonát, egy alkáli-amid, így nátrium-amid vagy egy alkáli-hidrid, így nátrium-hidrid jelenlétében, célszerűen 0–150 °C, előnyösen 0–50 °C hőmérsékleten.

c) Egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyület jelenlétében — a képletekben R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, A, E, G, L és n az (I) általános képletre megadott jelentésűek, az U₂ és V₂ csoportok egyike egy R₃-NH- általános képletű csoport, amelyben R₃ az (I) általános képletre megadott jelentésű és az U₂ és V₂ csoportok közül a másik a G vagy E csoport szomszédos szénatomjának egy hidrogénatomjával (E és G az (I) általános képletre megadott jelentésűek) oxigénatomot jelent — redukív aminálásnak vetünk alá.

A redukción megfelelőt oldószerben, így metanolban, etanolban, dietil-éterben, tetrahydrofuranban, dioxánban, etil-acetátban vagy etanol/etil-acetát keverékben végezzük egy fémhidriddel, így lítium-alumínium-hidriddel, diboránnal, nátrium-ciano-bór-hidriddel vagy borán/dimetil-szulfid, előnyösen nátrium-bór-hidriddel vagy hidrogénező hidrogénező katalizátor, így platina, palládium/szén vagy Raney-nikkel jelenlétében 1–5 bar hidrogénnyomáson vagy hidrazinnal, hidrogénező katalizátor, így platina, palládium/szén vagy Raney-nikkel jelenlétében, 0–50 °C hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Ha a redukción egy komplex fémhidriddel, így lítium-alumínium-hidriddel, diboránnal vagy borán/dimetil-szulfid, végezzük, úgy az A csoportban lévő karbonilcsoport metilén-csoporttá redukálható, vagy katalitikus hidrogénezés esetében az A csoportban jelenlévő kettős kötés is redukálható.

d) Egy (VIII) általános képletű savamidot — a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, L és n az (I) általános képletre megadott jelentésű, az E₁ és G₁ csoportok egyike azonos E vagy G (I) általános képlet szerinti jelentésével és az E₁ és G₁ csoportok közül a másik ugyancsak azonos az E vagy G csoport (I) általános képlet szerinti jelentésével, emellett azonban a nitrogénatommal szomszédos metilén-csoportot karbonilcsoportnak kell helyettesíteni — redukálunk.

A redukción előnyösen megfelelő oldószerben, így metanolban, etanolban, dietil-éterben vagy tetrahydrofuranban végezzük, fémhidrid, így nátrium-

bór-hidrid, lítium-alumínium-hidrid, diborán, borán/dimetil-szulfid vagy nátrium-ciano-bór-hidrid jelenlétében, előnyösen nátrium-bór-hidriddel, metanolban vagy etanolban, 0–40 °C hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Ha a redukciót egy komplex fém-hidriddel, így lítium-alumínium-hidriddel, diboránnal vagy borán/dimetil-szulfiddal végezzük, akkor az A csoportban jelenlévő karbonilcsoport egyidejűleg metilén-csoporttá redukálható.

e) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A egy $-\text{CH}_2\text{CS}-$ csoport, egy (IX) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, E, G, L és n az (I) általános képletre megadott jelentésű — ként bevezető szerrel reagáltatunk.

A reakciót a ként bevezető szerrel, így foszforpentaszulfiddal vagy 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfiddal, célszerűen oldószerben, így toluolban vagy xilolban, 50–150 °C hőmérsékleten, például a reakciókeverék forrasi hőmérsékletén végezzük.

f) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a -G-L-csoport adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált etilén-csoport, egy (X) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂, R₃, A, E és n az (I) általános képletre megadott jelentésűek — egy (XI) általános képletű vinilvegyülettel — a képletben R₄, R₅ és R₆ az (I) általános képletre megadott jelentésű, az R₇ és R₈ csoportok közül az egyik hidrogénatom és az R₇ és R₈ csoportok közül a másik 1–3 szénatomos alkil-csoport — reagáltatunk.

A reakciót előnyösen oldószerben, így metanolban, etanolban, dioxánban vagy tetrahydrofuránban, 0–50 °C hőmérsékleten, előnyösen a reakciókeveréket szobahőmérsékleten állni hagyva végezzük.

g) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A $-\text{XH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport és n = 1,

egy (XII) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, E, G és L az (I) általános képletre megadott jelentésű — redukálunk.

A redukciót előnyösen fém-hidriddel, így lítium-alumínium-hidriddel vagy diboránnal vagy diborán és egy tioéter komplexével, például borán/dimetil-szulfid komplexszel végezzük, megfelelő oldószerben, így dietil-éterben vagy tetrahydrofuránban, 0–50 °C, előnyösen 10–25 °C hőmérsékleten. Ilyenkor az A csoportban jelenlévő karbonilcsoportot egyidejűleg metilén-csoporttá redukáljuk.

A fent ismertetett reakcióknál az adott esetben jelenlévő reaktív csoportokat, így amino- vagy iminocsoportokat, a reakció alatt a szokásos védőcsoportokkal — amelyeket a reakció elvégzése után újra lehasítunk — megvédhetjük.

Védőcsoportként egy hidroxicsoporthoz például a trimetil-szilil-, acetyl-, benoil-, benzil- vagy tetrahydropiranil-csoport és egy imino- vagy aminocsoporthoz például az acetyl-, benzoil-, etoxi-karbonil- vagy benzilcsoport vehető számításba.

Egy alkalmazott védőcsoport adott esetben történő lehasítását előnyösen hidrolitikusan végezzük

vizes oldószerben, például vízben, izopropanol/víz, tetrahydrofurán/víz vagy dioxán/víz keverékben, sav, így sósav vagy kénsav vagy egy alkáli-bázis, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében, 0–100 °C hőmérsékleten, előnyösen a reakciókeverék forrasi hőmérsékletén. Egy benzilcsoport lehasítását előnyösen hidrogenolízissel, például hidrogénnel, katalizátor, így palládium/szén jelenlétében, oldószerben, így metanolban, etanolban, etil-acetátban vagy jégecetben végezzük, adott esetben sav, így sósav hozzáadásával, 0–50 °C hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten és 1–7 bar, előnyösen 3–5 bar hidrogénnyomáson.

Az (I) általános képletű vegyületeket — amennyiben ezek királis centrummal rendelkeznek — a szokásos eljárásokkal, például oszlopkromatográfiával diasztereomerjeikre és az egyik királis fázis oszlopkromatográfiájával vagy optikailag aktív savakkal, például D- vagy L-monometil-borkósavval, D- vagy L-diacetyl-borkósavval, D- vagy L-borkósavval, D- vagy L-tejsavval vagy D- vagy L-kámforsavval végzett kristályosítással enantiomerjeikre szétválaszthatjuk.

Az előállított (I) általános képletű vegyületek átalakíthatók továbbá savaddíciós sóikká, elsősorban szervesen vagy szerves savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető, gyógyszerészeti alkalmazásra megfelelő savaddíciós sóikká. Erre a célra megfelelő savak például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, ecetsav, tejsav, citromsav, borkósav, borostyánkósav, maleinsav vagy fumársav.

A kiindulási anyagokként használt (II)–(III) általános képletű vegyületek részben az irodalomból ismertek, részben ismert eljárásokkal előállíthatók.

Így például egy (IV) általános képletű, a 3-helyzetben szubsztituált benzazepint úgy állítunk elő, hogy egy megfelelő vegyületet ciklizálunk, például egy (XIII) általános képletű vegyületet vagy egy (XIV) általános képletű vegyületet ciklizálunk, adott esetben az így kapott vegyületet katalitikusan hidrogénezzük és/vagy a karbonilcsoportot például jégecetben nátrium-bór-hidriddel redukáljuk [EP-A1 0.007.070, EP-A1 0.065.229. és EP-A1 0.109.639. számú európai szabadalmi bejelentések] és/vagy oxidáljuk, például szelén-dioxiddal; vagy egy megfelelően szubsztituált fenil-etyl-amint klórecetsav-kloriddal reagáltatunk és az így kapott vegyületet ciklizáljuk [Tetrahedron Letters 21, 1393 (1980)].

Egy (IV) általános képletű izokinolin-1-ont úgy állítunk elő, hogy egy megfelelően szubsztituált fenil-etyl-amint klór-hangyasav-észterrel reagáltatunk, és az így kapott vegyületet ciklizáljuk [Helv. Chim. Acta 47, 2092 (1964)], illetve egy megfelelően szubsztituált β-fenil-propionsavat izocianáttá alakítunk, majd az így kapott vegyületet ciklizáljuk [Chem. Pharm. Bull. Jap. 24, 2976 (1979)].

Egy (II) általános képletű ftálimidint vagy egy (IV) általános képletű 1H-ftálimidint úgy állítunk elő, hogy egy megfelelő ftálimidet például cinkporral, jégecetben redukálunk.

Egy (II), (VI) és (X) általános képletű kiindulási vegyületet úgy állítunk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet egy megfelelő halogén-alkánnal alkilezzük, és az így kapott vegyületet egy adott

esetben ezt követően egy megfelelő aminnal reagáltatjuk.

Egy (III) általános képletű kiindulási vegyületet úgy állítunk elő, hogy egy megfelelő hidroxivegyületet egy megfelelő szulfonsav-halogeniddel vagy egy megfelelő halogénező szerrel reagáltatunk, és adott esetben az így kapott vegyületet egy megfelelő aminnal reagáltatjuk, emellett egy ilyen módon előállított (VII) általános képletű aminovegyületet egy megfelelő dihalogén-alkánnal reagáltatva egy (V) általános képletű vegyületté alakíthatunk.

Egy (VI) általános képletű karbonilvegyületet úgy állítunk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet egy megfelelő halogén-alkanollal reagáltatunk; és egy (VII) általános képletű karbonilvegyületet úgy, hogy egy megfelelő hidroxivegyületet oxidálunk.

Egy (VIII) általános képletű vegyületet úgy állítunk elő, hogy egy megfelelő amin egy megfelelő karbonsavval reagáltatunk; egy (IX) vagy (XII) általános képletű vegyületet úgy, hogy egy megfelelő iminovegyületet egy megfelelő alkil-halogeniddel reagáltatunk; és egy (X) általános képletű vinilvegyületet úgy, hogy egy megfelelő hidroxivegyületet dehidratálunk.

Amint azt a bevezetésben már említettük, az új (I) általános képletű vegyületek és szeretlen vagy szerves savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóik értékes farmakológiai tulajdonságokat, elsősorban csekély centrális mellékhatások mellett igen hosszan tartó szívfrekvencia-csökkentő hatást, valamint a szív oxigénigényét csökkentő hatást mutatnak.

Biológiai tulajdonságaikra például a következő vegyületeket vizsgáltuk meg:

A = 3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on,

B = 3-[N-metil-N-((6-metoxi-5-metil-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepin-2-on,

C = 3-[N-metil-N-((naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepin-2-on,

D = 2-[N-metil-N-((naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-on-hidroklorid és

E = 2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-on-hidroklorid.

A szívfrekvenciára gyakorolt hatás patkányoknál

A vizsgálandó anyagok hatását a szívfrekvenciára dózisonként két, átlagosan 250–300 g súlyú patkányon vizsgáltuk. A vizsgálathoz a patkányokat 50 mg/kg i.p. és 20 mg/kg s.c. pentobarbitállal narkotizáltuk. A vizsgálandó anyagokat vizes oldatban a vena jugularisba injiciáltuk (0,1 ml/100 g).

A vérnyomást az arteria carotisba kötött kanülön át mértük, és a szívfrekvenciát tüelektrodákkal elvezetett EKG-ből (II. vagy III. elvezetés) regisztráltuk. Az állatok szívfrekvenciája a kontrollperiódusban 350–400 ütés/perc (S/perc).

A kapott értékeket az alábbi táblázat szemlélteti:

| | Vegyület | Dózis (mg/kg) | Szívfrekvencia-csökkenés, 20 perccel a vegyület beadása után mérve (S/perc) |
|----|----------|---------------|---|
| 5 | A | 5,0 | -184 |
| | B | 5,0 | -177 |
| 10 | C | 5,0 | -170 |
| | D | 5,0 | -163 |
| | E | 5,0 | -91 |

15 A találmány szerint előállított vegyületek terápiásan dózisokban semmiféle toxikus mellékhatást nem mutatnak. Így például az A–E vegyületek intravénás beadásánál még a 20 mg/kg, egereknél nagy dózisonál sem voltak toxikus mellékhatások megfigyelhetők, kivéve a csekély nyugtató hatást.

20 A találmány szerint előállított vegyületek farmakológiai tulajdonságaik alapján különböző eredetű szinusztachikardiák kezelésére és isémiás szívbetegségek megelőzésére és kezelésére használhatóak.

25 A megfelelő hatás eléréséhez szükséges dózis célszerűen egyszer vagy kétszer naponta 0,01–0,2 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,03–0,15 mg/kg testtömeg. Erre a célra a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek, valamint szeretlen vagy szerves savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóik, adott esetben más hatóanyagokkal kombinálva, egy vagy több közömbös, szokásos hordozóanyaggal és/vagy hígítószerrel, például kukoricakeményítővel, tejucorral, nádcukorral, mikrokristályos cellulózzal, magnézium-sztearáttal, polivinil-pirrolidonnal, citromsavval, borkósavval, vízzel, víz/etanol, víz/glicerin, víz/szorbít, víz/polietilén-glikol keverékkel, propilén-glikollal, karboxi-metil-cellulózzal vagy zsírtartalmú anyagokkal, így kemény zsradékkal vagy ezek megfelelő keverékeivel a szokásos galenusi készítményekké, így tablettákká, drazsékákká, kapszulákká, porokká, szuszpenziókká, cseppekké, ampullákká, kanalas orvosságokká vagy kúpokká feldolgozhatók.

30 A megfelelő hatás eléréséhez szükséges dózis célszerűen egyszer vagy kétszer naponta 0,01–0,2 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,03–0,15 mg/kg testtömeg. Erre a célra a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek, valamint szeretlen vagy szerves savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóik, adott esetben más hatóanyagokkal kombinálva, egy vagy több közömbös, szokásos hordozóanyaggal és/vagy hígítószerrel, például kukoricakeményítővel, tejucorral, nádcukorral, mikrokristályos cellulózzal, magnézium-sztearáttal, polivinil-pirrolidonnal, citromsavval, borkósavval, vízzel, víz/etanol, víz/glicerin, víz/szorbít, víz/polietilén-glikol keverékkel, propilén-glikollal, karboxi-metil-cellulózzal vagy zsírtartalmú anyagokkal, így kemény zsradékkal vagy ezek megfelelő keverékeivel a szokásos galenusi készítményekké, így tablettákká, drazsékákká, kapszulákká, porokká, szuszpenziókká, cseppekké, ampullákká, kanalas orvosságokká vagy kúpokká feldolgozhatók.

35 A találmány szerinti eljárás kiviteli módját közelebbről a példák szemléltetik.

50 *2-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-on-hidroklorid*

55 1,13 g (4 mmól) 2-(3-klór-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-on, 1,04 g (4,4 mmól) N-metil-2-(2-metil-naft-1-il)-eti.-amin-hidroklorid és 1,5 ml N-etil-diizopropil-amin keverékét 2 órán át visszafolyatással melegítjük. A feleslegben lévő N-etil-diizopropil-amint vákuumban lepároljuk, és a maradékot metilén-diklorid és 2 m nátrium-hidroxid keverékében feloldjuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-sulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot 150 g kovasav-gél-oszlop (0,062–0,2 mm) először metilén-dikloriddal, majd 5%-ig növekvő mennyiségben etanolt tartalmazó metilén-dikloriddal tisztítjuk. A termék hidrokloridját acetonos ol-

datból éteres sósavval kicsapjuk és acetontól átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,67 g (34,7%).

Olvadáspont: 130–132 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,62, H: 7,20, N: 5,80, Cl: 7,34%,
talált: C: 69,53, H: 7,46, N: 5,84, Cl: 7,64%.

2. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-il)-prop-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

0,83 g (4 mmól) 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-ont 15 ml dimetil-formamidban feloldunk, és az oldathoz keverés közben 0,49 g (4,4 mmól) kálium-terc-butilatot adunk. A káliumsó exoterm reakció után (körülbelül 40 °C-ig) körülbelül 30 perc múlva kiválik. A reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük és 1,4 g (4,4 mmól) 3-[N-metil-(naft-2-il)-prop-2-il-amino]-propil-bromidot adunk hozzá. Az elegyet 4 óra múlva fenti hőmérsékleten jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot kovasavgéloszlopon (0,063–0,2 mm) először metilén-dikloriddal, majd 5%-ig növekvő mennyiségben etanol tartalmazó metilén-dikloriddal tisztítjuk. A terméket acetontól oldjuk, a hidrokloridot éteres sósavval kicsapjuk és acetontól átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,65 g (33,7%).

Olvadáspont: 133–135 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,62, H: 7,30, N: 5,80, Cl: 7,34%,
talált: C: 69,35, H: 7,41, N: 5,89, Cl: 7,52%.

3. példa

2-[N-Metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

0,83 g (4 mmól) 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-ont 15 ml dimetil-formamidban feloldunk, és az oldathoz keverés közben 0,49 g (4,4 mmól) kálium-terc-butilatot adunk. A káliumsó exoterm reakció után (körülbelül 40 °C-ig) körülbelül 30 perc múlva kiválik. Az elegyet 0 °C-ra lehűtjük és 1,9 g (4,4 mmól) benzolszulfonsav-3-[N-metil-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-propil-amino]-propil-észtert adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán át a fenti hőmérsékleten tartjuk, majd jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk és kovasavgéloszlopon (0,063–0,02 mm) először metilén-dikloriddal, majd 5%-ig növekvő mennyiségben etanol tartalmazó metilén-dikloriddal tisztítjuk. A termék acetontól oldatából a hidrokloridot éteres sósavval kicsapjuk és acetontól átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,45 g (21,9%).

Olvadáspont: 187–189 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 67,89, H: 7,27, N: 5,46, Cl: 7,91%,
talált: C: 67,70, H: 7,28, N: 5,44, Cl: 6,88%.

4. példa

3-[N-Metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

5 0,66 g (2,5 mmól) 2-(2-bróm-etil)-6-metoxi-naftalin és 1,46 g (5 mmól) 3-(N-metil-amino-prop-3-il)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on keverékét 90 percig 101 °C-on tartjuk. A nyersterméket lehűtjük és 70 g alumínium-oxidon (semleges, II–III aktivitású) először metilén-dikloriddal, majd 0,25%-ig növekvő mennyiségben etanol tartalmazó metilén-dikloriddal tisztítjuk.

Kitermelés: 0,45 g (37,8%).

Olvadáspont: 93–96 °C.

Elemi összetétel:

15 számított: C: 73,08, H: 7,61, N: 5,88%,
talált: C: 73,20, H: 7,58, N: 5,71%.

5. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

20 1,05 g (4 mmól) 2-(2-formil-etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-ont és 0,92 g (4 mmól) N-metil-4-(naft-2-oxi)-butil-amint 50 ml etanolban, 0,2 g 10%-os palládium/szén jelenlétében 70 °C-on és 5 bar nyomáson a számított mennyiségű hidrogén felvételéig hidrogénezünk. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A termék acetontól oldatából a hidrokloridot éteres sósavval kicsapjuk és acetontól oldatából átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,6 g (60%).

Olvadáspont: 135–136 °C.

Elemi összetétel:

35 számított: C: 67,89, H: 7,27, N: 5,46, Cl: 6,91%,
talált: C: 67,81, H: 7,22, N: 5,42, Cl: 6,79%.

A redukciót nátrium-bór-hidriddel etanolban, szobahőmérsékleten vagy a reakciókeverék forráspontján is elvégezhetjük.

2-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

45 a) 2-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-amido-prop-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on

0,82 g (4,4 mmól) 2-metil-1-naftoesav 20 ml dimetil-formamidval készített oldatához 0,71 g (4,4 mmól) N,N'-karbonil-diimidazolot adunk. A sav imidazolidja körülbelül 30 perc alatt, szénsav fejlődése közben képződik. A reakciókeverékhez 1,06 g (4 mmól) 2-[N-metil-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-ont adunk, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 2 m nátrium-hidroxid és metilén-diklorid keverékében feloldjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

Kitermelés (nyers termék): 1,3 g (67,3%).

60 b) 2-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

65 1,3 g (3 mmól) 2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-amido-prop-3-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on 50 ml tetrahydrofuránnal készített

oldatához 4,5 ml 1 mólos tetrahydrofurános borán-tetrahydrofurán komplexet adunk, és az elegyhez keverés közben szobahőmérsékleten 0,55 ml (4,5 mmól) bórrifluorid-dietiléterát-komplexet csopogtatunk. 3 óra reakcióidő után az elegyhez 5 ml 6 m sósavat adunk, 1/2 órán át visszafolyatással melegítjük és az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó vizes részt 2 m nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és metilén-dikloriddal kirázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk és kovasav-gél-oszlopon (0,063–0,2 mm) először metilén-dikloriddal, majd 5%-ig növekvő mennyiségben etanolt tartalmazó metilén-dikloriddal tisztítjuk. A termék acetonos oldatából a hidrokloridot éteres sósavval kicsapjuk és acetontól átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,21 g (10,2%).

Olvadáspont: 187–189 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,15, H: 7,09, N: 5,97, Cl: 7,56%,
talált: C: 69,00, H: 7,20, N: 6,12, Cl: 7,49%.

7. példa

3-[N-Metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ion

1,34 g (3 mmól) 3-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on és 0,61 g (1,5 mmól) 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfán-2,4-diszulfid keverékét 10 ml toluolban 90 percig visszafolyatással melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 120 g alumínium-oxidon (semleges, II–III aktivitási) először metilén-dikloriddal, majd 0,3%-ig növekvő mennyiségben etanolt tartalmazó metilén-dikloriddal tisztítjuk.

Kitermelés: 0,97 g (69,8%).

Elemi összetétel:

számított: C: 72,68, H: 7,41, N: 6,05, S: 6,93%,
talált: C: 72,52, H: 7,35, N: 6,33, S: 7,10%.
R_f-érték: 0,8 (alumínium-oxid, semleges; metilén-diklorid/etanol = 19:1).

8. példa

3-[N-Metil-N-((naft-1-il)-amino-prop-3-il)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihidroklorid

2,23 g (5 mmól) 3-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ont és 0,57 g (15 mmól) lítium-alumínium-hidridet 45 ml vízmentes tetrahydrofuránban 7 órán át visszafolyatással forralunk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, 0,57 ml vizet, 0,57 ml 10%-os nátrium-hidroxidot és 1,71 ml vizet adunk hozzá, leszívjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az így kapott maradékot 180 g alumínium-oxidon (semleges, II–III aktivitású) először metilén-dikloriddal, majd 3%-ig növekvő mennyiségben etanolt tartalmazó metilén-dikloriddal tisztítjuk. A termék acetonos oldatából a hidrokloridot éteres sósavval kicsapjuk.

Kitermelés: 0,96 g (37,9%).

Olvadáspont bomlás közben: 289–290 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 66,53, H: 7,58, N: 5,54, Cl: 14,03%,
talált: C: 66,30, H: 7,62, N: 5,47, Cl: 14,25%.

9. példa

2-[N-Metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

1,4 g (5 mmól) 2-[N-metil-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,3,4,5-tetrahydroizokinolin-1-ont 20 ml metanolban feloldunk, és az oldathoz 1 g (5,5 mmól) 6-metoxi-2-vinil-naftalint adunk. A reakciókeveréket éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot kovasav-gél-oszlopon (0,063–0,2 mm) először metilén-dikloriddal, majd 5%-ig növekvő mennyiségben etanolt tartalmazó metilén-dikloriddal tisztítjuk. A terméket acetonban oldjuk, a hidrokloridot éteres sósavval kicsapjuk és acetontól átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,28 g (11,6%).

Olvadáspont: 205–207 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 67,14, H: 6,47, N: 5,80, Cl: 7,34%,
talált: C: 66,90, H: 6,58, N: 5,72, Cl: 7,38%.

10. példa

2-N-[Metil-N-((naft-1-oxi)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin

850 mg (1,9 mmól) 2-[N-metil-N-((naft-1-oxi)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidet 10 ml jégcetben feloldunk. Az oldathoz 900 mg (13,8 mmól) cinkport adunk és keverés közben 3 órán át visszafolyatással forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot 15 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldat és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, koncentrálnak és kovasav-gél-flash-oszlopon, eluensként metilén-diklorid/metanol keverékkel tisztítjuk, így 460 mg (56%) sárga olajat kapunk. Ezt az olajat vízmentes metanolban feloldjuk, és a termék hidrokloridját éteres sósavval kicsapjuk.

Kitermelés: 380 mg (42%).

R_f-érték (a bázisé): 0,35 (kovasav-gél, metilén-diklorid/metanol = 9:1).

11. példa

3-[N-Metil-N-((naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-(3-klór-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-2-(naft-2-il)-etil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 50,8%.

Olvadáspont: 163–165 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,14, H: 7,09, N: 5,97, Cl: 7,56%,
talált: C: 68,91, H: 6,95, N: 6,18, Cl: 7,35%.

12. példa

2-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-

metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidrokloridból és N-metil-2-(2-metil-naft-1-il)-etil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 36,6%.

Olvadáspont: 168–170 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,44, H: 6,69, N: 5,99, Cl: 7,59%,

talált: C: 69,34, H: 6,79, N: 6,00, Cl: 7,78%.

13. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-il)-prop-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on

A cím szerinti vegyületet 2(3-klór-propil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-2-(naft-2-il)-propil-aminből állítjuk elő az 1. példa szerint.

Kitermelés: 45,9%.

Olvadáspont: 114–116 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 81,12, H: 8,27, N: 6,76%,

talált: C: 80,92, H: 8,06, N: 6,70%.

14. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-2-(naft-2-il)-etil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 40,7%.

Olvadáspont: 188–190 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,09, H: 6,24, N: 6,19, Cl: 7,84%,

talált: C: 69,08, H: 6,60, N: 6,08, Cl: 8,08%.

15. példa

2-[N-metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-3-(naft-2-il)-propil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 26%.

Olvadáspont: 76–78 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,62, H: 7,30, N: 5,80, Cl: 7,34%,

talált: C: 69,50, H: 7,18, N: 5,60, Cl: 7,31%.

16. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-3-(naft-2-il)-propil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 17,8%.

Olvadáspont: 74–78 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,44, H: 6,69, N: 5,99, Cl: 7,59%,

talált: C: 69,30, H: 6,69, N: 5,98, Cl: 7,49%.

17. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-il)-prop-3-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

5 A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-3-(naft-2-il)-propil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 26,1%.

10 Olváspont: 148–149 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 74,57, H: 7,82, N: 6,21, Cl: 7,86%,

talált: C: 74,37, H: 7,64, N: 6,21, Cl: 7,91%.

18. példa

2-[N-Metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

20 A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-2-(5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-etil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 27%.

Olvadáspont: 234–236 °C.

Elemi összetétel:

25 számított: C: 67,66, H: 6,69, N: 5,63, Cl: 7,13%,

talált: C: 67,70, H: 6,59, N: 5,60, Cl: 7,22%.

19. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-prop-3-il]-6,7-metilén-dioxi-izokinolin-1-on-hidroklorid

30 A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-metilén-dioxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-4-(naft-2-oxi)-butil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 31%.

Olvadáspont: 157–160 °C.

Elemi összetétel:

40 számított: C: 67,66, H: 6,69, N: 5,63, Cl: 7,13%,

talált: C: 67,60, H: 6,67, N: 5,63, Cl: 7,33%.

20. példa

2-[N-Metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

45 A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-2-(6-metoxi-naft-2-il)-etil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 28,4%.

Olvadáspont: 212–214 °C.

Elemi összetétel:

55 számított: C: 72,01, H: 7,55, N: 6,00, Cl: 7,59%,

talált: C: 71,80, H: 7,40, N: 5,96, Cl: 7,64%.

21. példa

2-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-on-hidroklorid

60 A cím szerinti vegyületet 2-(3-klór-propil)-6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-onból és N-metil-2-(2-metil-naft-1-il)-metil-aminből az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 39,4%.

19

Olvadáspont: 205–206 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 72,21, H: 7,61, N: 6,41, Cl: 8,11%,
talált: C: 73,98, H: 7,47, N: 6,26, Cl: 8,34%.

22. példa

3-[N-Metil-N-((6-metoxi-5-metil-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on

A cím szerinti vegyületet [3-(N-metil-amino)-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onból és 2-(2-bróm-etil)-6-metoxi-5-metil-naftalinból a 4. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 44,7%.

Olvadáspont: 88–92 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 73,44, H: 7,81, N: 5,71%,
talált: C: 73,32, H: 7,62, N: 5,58%.

23. példa

3-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on

A cím szerinti vegyületet 3-(N-metil-amino)-prop-3-il-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onból és 1-klór-metil-2-metil-naftalinból a 4. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 80,4%.

Olvadáspont: 114–116 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 75,31, H: 7,67, N: 6,27%,
talált: C: 75,15, H: 7,65, N: 6,06%.

24. példa

3-[N-Metil-N-((2-naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-on-dihidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-(3-klór-propil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onból és 2-(N-metil-amino)-(1-naftil)-etánból az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kiterjelés: 11,3%.

Olvadáspont: 151–155 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 66,79, H: 7,20, N: 5,56, Cl: 14,08%,
talált: C: 66,52, H: 7,12, N: 5,29, Cl: 13,80%.

25. példa

3-[N-Metil-N-((naft-1-il)-prop-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-(3-klór-propil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onból és 1-(N-metil-amino)-2-(1-naftil)-propánból az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 21,7%.

Olvadáspont: 138 °C (108 °C-tól zsugorodás).

Elemi összetétel:

számított: C: 70,70, H: 7,50, N: 5,64, Cl: 7,13%,
talált: C: 70,45, H: 7,42, N: 5,39, Cl: 7,38%.

26. példa

3-[N-Metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-(3-klór-propil)-7,8-

20

dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onból és 1-(N-metil-amino)-4-(2-naftoxi)-butánból az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 25,5%.

Olvadáspont: 210–212 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 68,36, H: 7,46, N: 5,31, Cl: 6,73%,
talált: C: 68,39, H: 7,37, N: 5,30, Cl: 6,59%.

27. példa

3-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-(3-klór-propil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onból és 1-(N-metil-amino)-2-(2-metil-naft-1-il)-etánból az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 34,8%.

Olvadáspont: 217–219 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 70,07, H: 7,50, N: 5,64, Cl: 7,13%,
talált: C: 69,91, H: 7,45, N: 5,75, Cl: 7,29%.

28. példa

3-[N-Metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin

A cím szerinti vegyületet 3-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onból és lítium-alumínium-hidridből a 8. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 44,6%.

Olvadáspont: olaj.

Elemi összetétel:

számított: C: 78,10, H: 7,96, N: 6,51%,
talált: C: 78,31, H: 7,96, N: 6,50%.

29. példa

3-[N-Metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-1,2-dion-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-(3-klór-propil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-1,2-dionból és 1-(N-metil-amino)-2-(1-naftil)-etánból az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 13,9%.

Olvadáspont: 244–246 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 67,65, H: 6,69, N: 5,64, Cl: 7,13%,
talált: C: 67,55, H: 6,49, N: 5,81, Cl: 7,18%.

30. példa

3-[N-Metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-(3-klór-propil)-7,8-dimetoxi-1-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onból és 1-(N-metil-amino)-2-(1-naftil)-etánból az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 43,3%.

Olvadáspont: 155–159 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 67,66, H: 6,69, N: 5,64, Cl: 7,13%,
talált: C: 67,58, H: 6,86, N: 5,46, Cl: 7,44%.

31. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-il)-metil)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin

A cím szerinti vegyületet 2-[N-metil-N-((naft-2-il)-metil)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidből jégcetben cinkkel a 10. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 43%.

Elemi összetétel:

számított: C: 62,89, H: 6,33, N: 5,87, Cl: 14,85%,
talált: C: 63,00, H: 6,54, N: 6,02, Cl: 14,68%.

R_f-érték: 0,45 (kovasavgél, metilén-diklorid/metanol = 9:1).

32. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-il-oxi)-but-4-il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin

A cím szerinti vegyületet 2-[N-metil-N-((naft-2-il-oxi)-but-4-il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidből cinkkel jégcetben a 10. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 12%.

Elemi összetétel:

számított: C: 63,04, H: 6,42, Cl: 13,29%,
talált: C: 62,98, H: 6,34, Cl: 13,73%.

R_f-érték: 0,29 (kovasavgél, metilén-diklorid/metanol = 9:1).

33. példa

2-[N-Metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin

A cím szerinti vegyületet 2-[N-metil-N-((naft-1-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidből cinkkel jégcetben a 10. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 58%.

Elemi összetétel:

számított: C: 68,63, H: 6,87, N: 6,16, Cl: 7,79%,
talált: C: 68,72, H: 7,04, N: 6,10, Cl: 7,93%.

R_f-érték: 0,32 (kovasavgél, metilén-diklorid/metanol = 9:1).

34. példa

2-[N-Metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin

A cím szerinti vegyületet 2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidből cinkkel jégcetben a 10. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 74%.

Elemi összetétel:

számított: C: 67,39, H: 7,07, N: 5,61, Cl: 7,10%,
talált: C: 67,47, H: 7,15, N: 5,30, Cl: 7,55%.

R_f-érték: 0,26 (kovasavgél, metilén-diklorid/metanol = 9:1).

35. példa

2-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidin

A cím szerinti vegyületet 2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-5,6-dimetoxi-ftálimidből cinkkel jégcetben a 10. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 21%.

Elemi összetétel:

számított: C: 68,63, H: 6,87, N: 6,16, Cl: 7,79%,
talált: C: 68,45, H: 6,78, N: 6,48, Cl: 7,77%.

R_f-érték: 0,52 (kovasavgél, metilén-diklorid/metanol = 9:1).

36. példa

3-[N-Metil-N-((naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-(3-klór-propil)-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onból és 2-(2-metil-amino-etil)-naftalinból az 1. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 23%.

Olvadáspont: 215–216 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 69,62, H: 7,30, N: 5,80, Cl: 7,34%,
talált: C: 69,43, H: 7,45, N: 5,63, Cl: 7,96%.

37. példa

2-[N-Metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-dihidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2-[N-metil-N-((5-metil-6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-onból és lítium-alumínium-hidridből tetrahidrofurán/éter keverékben a 8. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 87,8%.

Olvadáspont: 254–256 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 65,05, H: 7,52, N: 5,23%,
talált: C: 65,11, H: 7,76, N: 5,32%.

38. példa

2-[N-Metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-dihidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2-[N-metil-N-((2-metil-naft-1-il)-metil)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-onból és lítium-alumínium-hidridből tetrahidrofurán/éter keverékben a 8. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 71,7%.

Olvadáspont: 218–220 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 65,81, H: 7,78, N: 5,70%,
talált: C: 66,07, H: 7,45, N: 5,70%.

39. példa

2-[N-Metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-dihidroklorid

A cím szerinti vegyületet 2-[N-metil-N-((naft-2-oxi)-but-4-il)-amino-prop-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-onból és lítium-alumínium-hidridből tetrahidrofurán/éter keverékben a 8. példa szerint állítjuk elő.

Kitermelés: 75%.

Olvadáspont: 247–249 °C.

Elemi összetétel:

számított: C: 65,03, H: 7,52, N: 5,23%,
talált: C: 65,36, H: 7,28, N: 4,97%.

A következő példák a találmány szerinti gyógy-szerkészítmények előállítását szemléltetik.

I. példa

Tabletták 7,5 mg 3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onnal

Összetétel:

| | | |
|----------------------|----------|----|
| 1 tableta tartalma: | | |
| hatóanyag | 7,5 mg | |
| kukoricakeményítő | 59,5 mg | |
| tejcukor | 48,0 | |
| polivinil-pirrolidon | 4,0 | |
| magnézium-sztearát | 1,0 mg | 10 |
| | 120,0 mg | |

Előállítási eljárás:

A hatóanyagot, kukoricakeményítőt, tejcukrot és polivinilpirrolidont összekeverjük, és a keveréket vízzel megnedvesítjük. A nedves keveréket 1,5 mm lyukbőségű szitán átnyomjuk és a granulátumot körülbelül 45 °C-on szárítjuk. A száraz granulátumot 1,0 mm lyukbőségű szitán megszitáljuk és hozzákeverjük a magnézium-sztearátot. A kész keverékből tablettázó présen 7 mm átmérőjű, osztóvájattal ellátott tablettákat préselünk. Egy tableta súlya 120 mg.

II. példa

Draszék 5 mg 3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onnal

| | | |
|-----------------------|---------|----|
| 1 draszémag tartalma: | | |
| hatóanyag | 5,0 mg | 30 |
| kukoricakeményítő | 41,5 mg | |
| tejcukor | 30,0 mg | |
| polivinil-pirrolidon | 3,0 mg | |
| magnézium-sztearát | 0,5 mg | |
| | 80,0 mg | |

Előállítási eljárás:

A hatóanyagot, kukoricakeményítőt, tejcukrot és polivinilpirrolidont jól összekeverjük, és a keveréket vízzel megnedvesítjük. A nedves masszát 1 mm lyukbőségű szitán átnyomjuk, körülbelül 45 °C-on szárítjuk és a granulátumot a fenti szitán megszitáljuk. A granulátumhoz keverjük a magnézium-sztearátot, és a keverékből tablettázó gépen 6 mm átmérőjű domború draszémagokat préselünk. Az így előállított draszémagokat ismert módon bevonjuk egy olyan réteggel, ami lényegileg cukorból és talkumból áll. A kész draszékat viasszal polírozzuk. Egy draszé súlya 130 mg.

III. példa

Ampullák 5 mg 3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onnal

| | | |
|----------------------|-----------|--|
| 1 ampulla tartalma: | | |
| hatóanyag | 5,0 mg | |
| szorbit | 50,0 mg | |
| víz, injekciós célra | 2,0 mg-ig | |

Előállítási eljárás:

A hatóanyagot megfelelő edényben feloldjuk az injekciós célra alkalmas vízben, és az oldatot szorbittal izotóniásra beállítjuk. Az oldatot membránszűrőn megsűrjük, nitrogéngáz atmoszférában tisztított és sterilizált ampullákba töltjük és 20 percig áramló vízgőzben autoklávban sterilizáljuk.

IV. példa

Kúpok 10 mg 3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onnal

| | | |
|---|---------|--|
| 1 kúp tartalma: | | |
| hatóanyag | 0,010 g | |
| kemény zsíradék (például Witepsol H19 és W45) | 1,690 g | |
| | 1,700 g | |

Előállítási eljárás:

A kemény zsíradékot megolvasztjuk. A megőrölt hatóanyagot az olvadékban 38 °C-on homogéneen diszpergáljuk. A masszát 35 °C-ra lehűtjük és kissé előhűtött kúpformákba kiöntjük.

V. példa

Cseppoldat 10 mg 3-[N-metil-N-((6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il)-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onnal

| | | |
|------------------------------------|-----------|--|
| 100 ml oldat tartalma: | | |
| hatóanyag | 0,20 g | |
| hidroxil-etil-cellulóz | 0,150 g | |
| borkősav | 0,10 g | |
| szorbit-oldat (70% szárazanyaggal) | 30,0 g | |
| glicerin | 10,00 g | |
| benzoesav | 0,15 g | |
| deszt. víz | 100 ml-re | |

Előállítási eljárás:

A desztillált vizet 70 °C-ra felmelegítjük és keverés közben feloldjuk benne a hidroxil-etil-cellulózt, benzoesavat és borkősavat. Az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük és keverés közben hozzáadjuk a glicerint és a szorbit-oldatot, majd szobahőmérsékleten hozzáadjuk a hatóanyagot és teljes oldódásig keverjük. Végül az oldatot légtelenítés céljából keverés közben evakuáljuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű új naftilszár-mazékok és savaddíciós sóik előállítására — a képletben

n 1 vagy 2 egész szám,

A -CH₂-, -CO-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂CO-, -CH₂CS-, -COCO- vagy

OH
-CH-CO- csoport,

amelyeknél az x jelű atom mindfá a fenilcsoport-hoz kapcsolódik,
E 2-5 szénatomos alkilén-csoport,
G adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos egyenes láncú alkilén-csoport,

L kötés vagy oxigénatom is, ha G adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 2-5 szénatomos egyenes láncú alkilén-csoport,

R₁ és R₂ jelentése azonos vagy különböző lehet, így alkil- vagy alkoxics csoport, az alkilrészekben 1-3 szénatommal vagy R₁ és R₂ együtt 1 vagy 2 szénatomos alkilén-dioxi-csoport,

R₃ 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R₄ hidrogénatom vagy 2-helyzetű 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R₅ hidrogénatom vagy 5-helyzetű 1–3 szénatomos alkilcsoport, és

R₆ hidrogénatom vagy 6-helyzetű 1–3 szénatomos alkoxycsoport — *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel — a képletekben R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, A, G, L és n a tárgyi kör szerinti jelentésűek, az U₁ és V₁ csoportok közül az egyik egy R₃-NH- általános képletű csoport, amelyben R₃ a tárgyi kör szerinti jelentésű és az U₁ és V₁ csoportok közül a másik nukleofil kilépőcsoport, így halogénatom vagy egy szulfonil-oxycsoport — reagáltatunk; vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂, A és n a tárgyi kör szerinti jelentésűek — egy (V) általános képletű vegyülettel — a képletben R₃, R₄, R₅, R₆, E, G és L a tárgyi kör szerinti jelentésűek és Z₁ nukleofil kilépőcsoport, így halogénatom vagy egy szulfonil-oxycsoport — reagáltatunk; vagy

c) egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyület jelenlétében — a képletekben R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, A, E, G, L és n a tárgyi kör szerinti jelentésűek, az U₂ és V₂ csoportok közül az egyik egy -R₃-NH- általános képletű csoport, amelyben R₃ a tárgyi kör szerinti jelentésű és az U₂ és V₂ csoportok közül a másik a tárgyi kör szerinti jelentésű G vagy E csoport szomszédos szénatomjának egy hidrogénatomjával oxigénatomot jelent — redukzív aminálásnak vetünk alá; vagy

d) egy (VIII) általános képletű savamidot — a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, L és n a tárgyi kör szerinti jelentésűek, az E₁ és G₁ csoportok közül az egyik azonos E vagy G a tárgyi kör szerinti jelentésűek és az E₁ és G₁ csoportok közül a másik ugyancsak azonos E vagy G tárgyi kör szerinti jelentésével, emellett azonban az egyik, egy nitrogénatommal szomszédos metilencsoportot karbonilcsoportnak kell helyettesíteni — redukálunk —; vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A -CH₂CS-csoport, egy (IX) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, E, G, L és n a tárgyi kör szerinti jelentésűek — egy ként bevezető szerrel reagáltatunk; vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a -G-L-csoport adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált etilencsoport,

egy (X) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂, R₃, A, E és n a tárgyi kör szerinti jelentésűek — egy (XI) általános képletű vinilvegyülettel — a képletben R₄, R₅ és R₆ a tárgyi kör szerinti jelentésűek, az R₇ és R₈ csoportok közül az egyik hidrogénatom és az R₇ és R₈ csoportok közül a másik 1–3 szénatomos alkilcsoport — reagáltatunk; vagy

g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A -CH₂-, -CH₂CH₂- vagy -CH=CH- csoport és n = 1,

egy (XII) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, E, G és L a tárgyi kör szerinti jelentésűek — redukálunk;

kívánt esetben egy fenti módon előállított (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává, első-

sorban szeretlen vagy szerves savval képezett, fiziológiásan elviselhető savaddíciós sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében

A, L és n az 1. igénypont szerinti jelentésűek,
E etilén- vagy n-propilencsoport,
G adott esetben metilcsoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos egyenes láncú alkilencsoport,

R₁ metil- vagy metoxycsoport,
R₂ metil- vagy metoxycsoport, R₁ és R₂ együtt metilén-dioxycsoport,

R₃ metilcsoport,
R₄ hidrogénatom vagy metilcsoport,
R₅ hidrogénatom vagy metilcsoport,

R₆ hidrogénatom vagy metoxycsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, valamint savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében

n 1 vagy 2 egész szám,
A -CH₂-, -CO-, vagy -CH₂CO-csoport,
E n-propilencsoport,

G etilencsoport,
L kötést jelent,
R₁ és R₂ mindegyike metoxycsoport vagy együtt metilén-dioxi-csoport,

R₃ metilcsoport,
R₄ hidrogénatom,
R₅ hidrogénatom vagy 5-helyzetű metilcsoport

és
R₆ hidrogénatom vagy 6-helyzetű metoxycsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás 3-[N-metil-N-[(6-metoxi-naft-2-il)-et-2-il]-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

5. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás 3-[N-metil-N-[(6-metoxi-5-metil-naft-2-il)-et-2-il]-amino-prop-3-il]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

6. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót oldószerben végezzük.

7. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) vagy a 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót savelvonószer jelenlétében végezzük.

8. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) vagy 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 0–150 °C hőmérsékleten, előnyösen az alkalmazott oldószer forrási hőmérsékletén végezzük.

9. Az 1. igénypont szerinti c) vagy 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukzív aminálást fém-hidrid jelenlétében vagy hidrogénnel, hidrogénező katalizátor jelenlétében végezzük.

10. Az 1. igénypont szerinti c) vagy a 6. vagy a 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 0–50 °C hőmérsékleten, előnyösen szoba-hőmérsékleten végezzük.

11. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás vagy a 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciót fém-hidrid jelenlétében végezzük.

12. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás, a 6. vagy 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciót 0–40 °C hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

13. Az 1. igénypont szerinti e) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót foszfor-pentaszulfiddal vagy 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfiddal végezzük.

14. Az 1. igénypont szerinti e) eljárás, a 6. vagy 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 50–150 °C hőmérsékleten, így a reakciókeverék forrási hőmérsékletén végezzük.

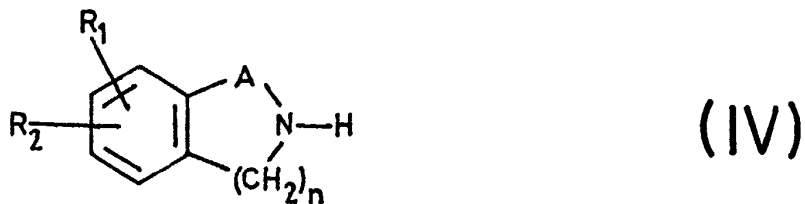
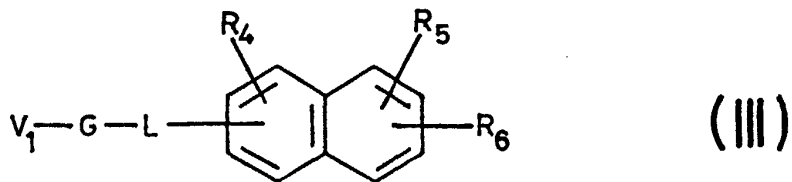
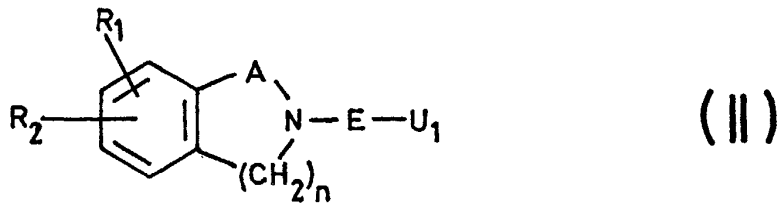
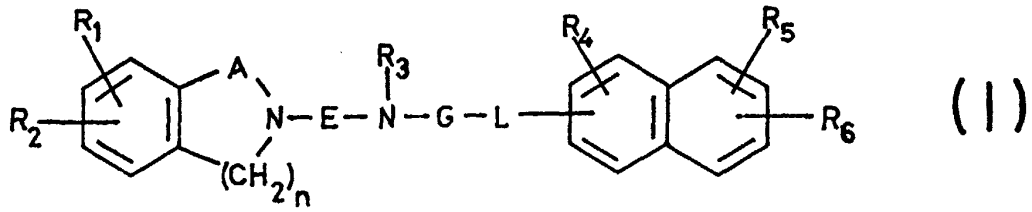
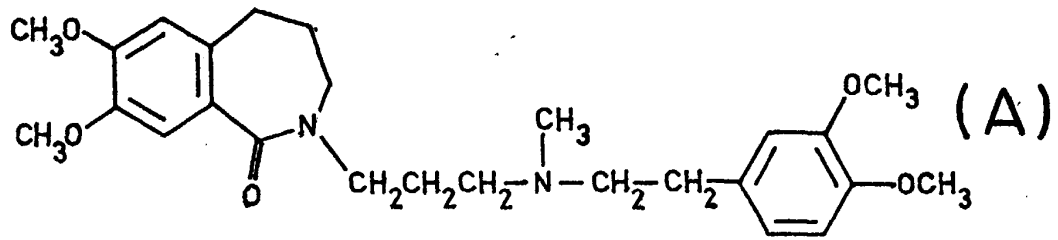
15. Az 1. igénypont szerinti f) eljárás vagy a 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 0–50 °C hőmérsékleten, előnyösen szoba-

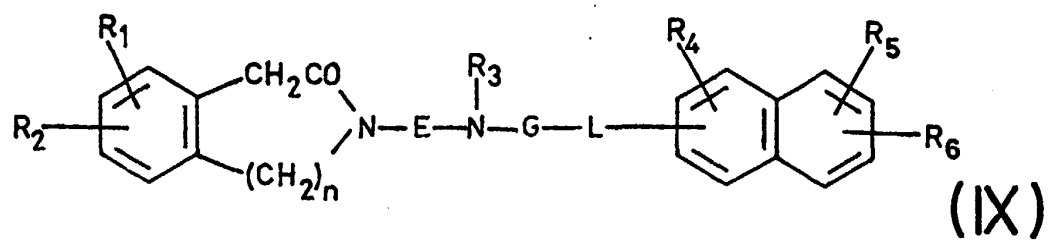
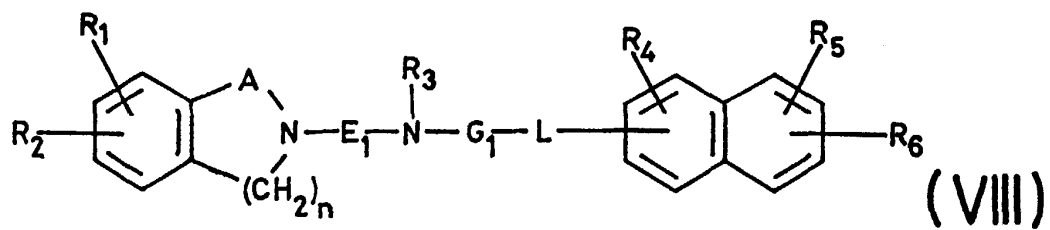
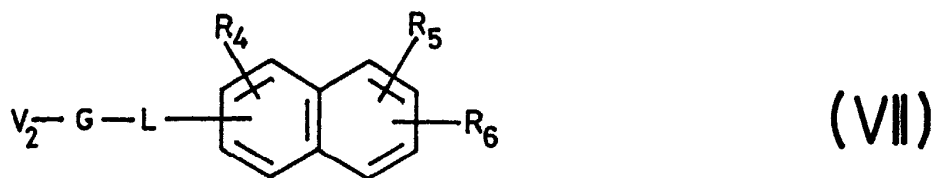
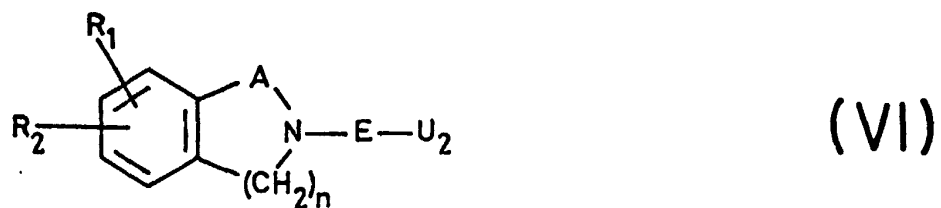
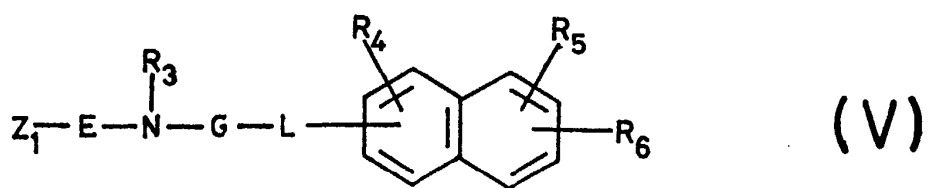
hőmérsékleten végezzük.

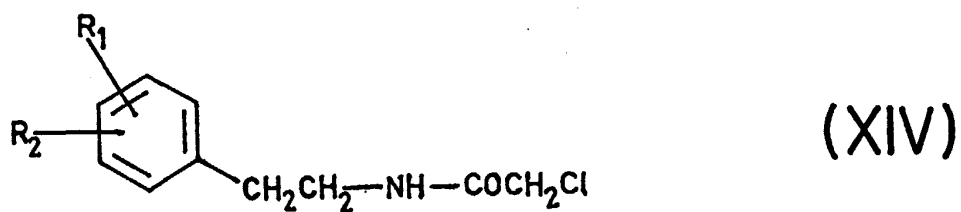
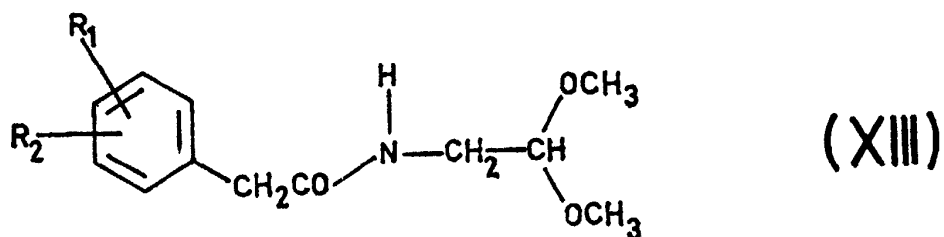
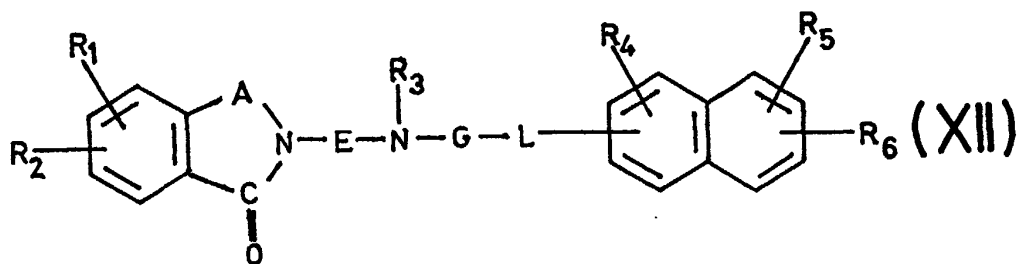
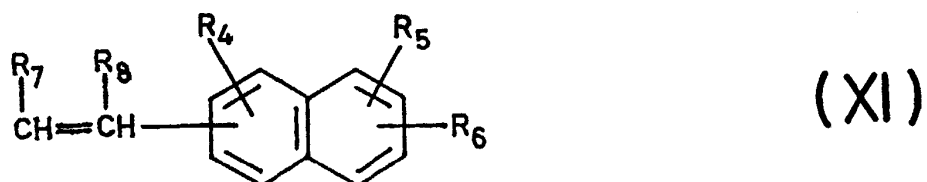
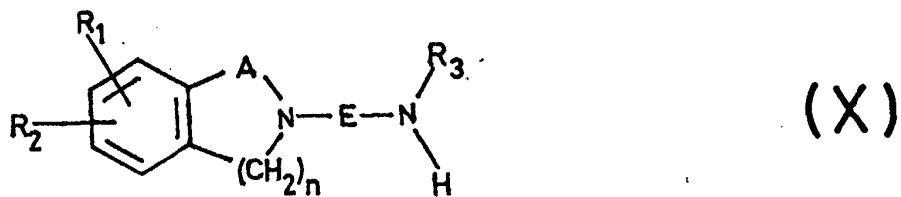
16. Az 1. igénypont szerinti g) eljárás, vagy a 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót fém-hidriddel vagy egy borán-tioéter-komplexszel végezzük.

17. Az 1. igénypont szerinti g) eljárás, a 6. vagy 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 0–25 °C, előnyösen 10–25 °C hőmérsékleten végezzük.

18. Eljárás (I) általános képletű vegyületet — n, A, E, G, L, R₁–R₆ az 1. igénypontban meghatározott — vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–17. igénypontok bármelyike szerint előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük.







Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

UNITAS-KÓDEX