



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 80 10 29 (P. 227547)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 82 09 27

Opis patentowy opublikowano: 1987 02 25

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07C 87/66

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych cis-izomerowych pochodnych 4-fenylo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych cis-izomerowych pochodnych 4-fenylo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub normalny alkil o 1—3 atomach węgla, R_2 oznacza normalny alkil o 1—3 atomach węgla, Z oznacza grupę o wzorze 2, w którym X i Y oznaczają każdy atom wodoru, fluoru, chloru, bromu lub trójsklorometyl, przy czym co najmniej jeden z podstawników X i Y ma znaczenie inne niż atom wodoru, W oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, trójsklorometyl lub grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, i ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Związki przydatne do leczenia depresji i apatii należą zwykle do co najmniej jednej z trzech kategorii: (1) związków blokujących synaptosomatyczne wchłanianie norepinefryny, (2) inhibitorów monoaminoooksydazy i (3) stymulantów psychomotorycznych. Wiadomo, że serotonina, podobnie jak norepinefryna, jest ważnym chemicznym przekaźnikiem uczestniczącym w transportowaniu impulsów nerwowych w mózgu.

Przekaźnik takie uwalniane są w specyficznych miejscach komórek presynaptycznych i odbierane, w celu pełnego przeniesienia impulsu, w specyficznych miejscach na komórkach post-synaptycznych. Ich działanie zostaje wówczas zakończone przez metabolizm lub wchłonięcie przez komórki pre-synaptyczne.

Ostatnio przypisano działanie antydepresyjne dwóch nowych leków, zimelidyny i fluvoaminy, ich zdolności do selektywnego blokowania wchłaniania serotoniny (porównywalnego z blokadą norepinefryny). Zaczęto więc w far-

2

makologii szeroko podtrzymywać pogląd, że leki zdolne do blokowania pre-synaptosomatycznego wchłaniania serotoniny w mózgu i tym samym zaspakajające nienormalność serotoninową w przyległych miejscach będących receptorami post-synaptycznymi, będą stanowić dodatkową ważną kategorię środków przeciwdepresyjnych.

W opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4029731 i nr 4045488 ujawniono szereg 4-fenylo-1,2,3,4-tetrahydronaftaleno-1-amin i podstawionych amin, przydatnych jako środki przeciwdepresyjne. Postacie trans-izomerów tych znanych związków mają większe działanie przeciwdepresyjne niż odpowiednie postacie cis-izomerów. Korzystna postać, enancjomer trans-(1R)-N-metylo-4-fenylo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy i jego farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wykazują doskonałe działanie blokujące synaptosomatyczne wchłanianie norepinefryny.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pewne nowe cis-izomeryczne pochodne 4-fenylo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy są przydatne jako środki przeciwdepresyjne. Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku stanowią cis-izomerowe związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub n-alkil o 1—3 atomach węgla, R_2 oznacza normalny alkil o 1—3 atomach węgla, Z oznacza grupę o wzorze 2, w którym X i Y oznaczają każdy atom wodoru, fluoru, chloru, bromu lub trójsklorometyl, przy czym co najmniej jeden spośród podstawników X i Y ma znaczenie inne niż atom wodoru, W oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, trójsklorometyl lub grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole

addycyjne z kwasami. Określenie „cis-izomeryczne” odnosi się do względnej orientacji reszt NR_1R_2 i Z przy pierścieniu cykloheksanu (tzn. są one obie zorientowane po tej samej stronie pierścienia).

Ponieważ oba atomy węgla w pozycji 1 i 4 związku o wzorze 4 są podstawione asymetrycznie, każdy związek cis ma dwie optycznie czynne postacie enancjomeryczne, oznaczone (w odniesieniu do atomu węgla w pozycji 1) jako enancjomery cis-(1R) i cis-(1S). Korzystną postacią stanowi enancjomer cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina i jego farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Nowe związki o wzorze 1 o działaniu antydepresyjnym znajdują zastosowanie w kompozycjach farmaceutycznych zawierających jako istotny składnik czynny ilość związku o wzorze 1 skutecznie zwalczającą depresję umysłową, w dopuszczalnym w farmacji nośniku i są stosowane w nowym sposobie zwalczania depresji umysłowej u osobników w stanie depresji umysłowej, polegający na podawaniu skutecznie działającej ilości związku o wzorze 1.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują działanie antydepresyjne i anorektyczne in vivo u ssaków, z ludźmi włącznie. Co najmniej znaczna część tego działania wynika z ich zdolności do blokowania synaptosomatycznego wchłaniania serotoniny (5-hydroksytryptaminy). Związki wytworzone sposobem według wynalazku mają nieznaczne działanie inhibujące monoaminooxidazę, działanie antycholinergiczne i stymulujące działanie psychomotoryczne. Działanie na układ sercowo-naczyniowy jest minimalne.

Pod określeniem „farmaceutycznie dopuszczalne” sole addycyjne z kwasami rozumie się te sole, które w podawanych dawkach nie są toksyczne. Farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków o wzorze 1 w postaci wolnych zasad otrzymuje się przez proste traktowanie wolnych zasad różnymi kwasami nieorganicznymi i organicznymi, tworzącymi nietoksyczne sole addycyjne, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, jodowodorki, siarczany, kwaśne siarczany, fosforany, kwaśne fosforany, octany, mleczań, maleiniany, sole kwasu fumarowego, cytryniany, kwaśne cytryniany, winiany, kwaśne winiany, bursztyniany, glukoniany i sacharyniany.

Wyższość działania farmaceutycznego cis-izomerów związków o wzorze 1 leży w ich postaciach (1S)-enancjomerycznych. I tak jedną korzystną grupę związków o wzorze 1 stanowią (1S)-enancjomery i mieszaniny racemiczne (1S)- i (1R)-enancjomerów tych związków. Tę korzystną grupę określa się dalej jako Grupę A.

Korzystną grupę związków z Grupy A stanowią te związki o wzorze 1, w których R_1 oznacza atom wodoru lub metyl, R_2 oznacza metyl, a Z oznacza 3-chlorofenyl, 4-chlorofenyl, 3-trójlfluorometylofenyl, 4-trójlfluorometylofenyl, 3,4-dwuchlorofenyl, 3-bromofenyl, 4-bromofenyl, 4-metoksy fenyl lub 3-trójlfluorometyl-4-chlorofenyl.

Związki te wykazują działanie blokujące wchłanianie synaptosomatyczne, które jest bardziej selektywne wobec serotoniny niż wobec norepinefryny. Jest to ważna właściwość farmakologiczna, ponieważ np. uważa się, że selektywna blokada synaptosomatycznego wchłaniania serotoniny jest korzystna w leczeniu pewnych rodzajów depresji umysłowej.

Inną korzystną grupę związków z Grupy A stanowią związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub metyl, R_2 oznacza metyl, W oznacza atom wodoru a Z oznacza 3,4-dwuchlorofenyl, 3-trójlfluorometylofenyl,

4-chlorofenyl, 4-bromofenyl lub 3-trójlfluorometylo-4-chlorofenyl. Związki te łączą wysoce pożądaną kombinację doskonałego działania blokującego wchłanianie serotoniny z doskonałą selektywnością działania.

5 Szczególnie wartościowe są następujące związki, zarówno w postaci (1S)-enancjomerów jak i w postaciach racemicznych (1S) i (1R), i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami:

10 cis-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina,

cis-N-metylo-4-(4-bromofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina,

Cis-N-metylo-4-(4-chlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina,

15 cis-N-metylo-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina,

cis-N-metylo-4-(3-trójlfluorometylo-4-chlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina,

20 cis-N,N-dwumetylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina,

cis-N,N-dwumetylo-4-(4-chlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina,

cis-N,N-dwumetylo-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina, i

25 cis-N-metylo-4-(4-chlorofenylo)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoamina.

Interesujący jest także (1R)-enancjomer cis-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy, wykazujący nieoczekiwane dobre działanie blokujące wchłanianie norepinefryny i serotoniny.

30 Sposobem według wynalazku nowe cis-izomerowe pochodne 4-fenylo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy o wzorze ogólnym 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie wytwarza się, poddając związek o wzorze 7, w którym X, Y i W mają poprzednio podane znaczenie, kondensacji z aminą o wzorze HNR_1R_2 , w którym R_1 i R_2 mają poprzednio podane znaczenie, w obecności kwaśnego katalizatora otrzymując, gdy R_1 oznacza atom wodoru, związek o wzorze 8 lub, gdy R_1 oznacza normalny alkil, 40 związek o wzorze 12, w których to wzorach wszystkie pozostałe podstawniki mają poprzednio podane znaczenie, otrzymany związek redukuje się, otrzymując mieszaninę cis- i trans-izomerów wolnej zasady o wzorze 1, z mieszaniny tej wydziela się cis-izomer zasady o wzorze 1, i ewentualnie przekształca go w jego farmaceutycznie dopuszczalną 45 sól addycyjną z kwasem.

Związek o wzorze 7 wytwarza się, wychodząc z odpowiednio podstawionego benzofenonu.

Przebieg syntezy prowadzącej od benzofenonu do związku o wzorze 1 przedstawiono na schemacie. Pierwszym etapem tej syntezy jest katalizowana zasadą kondensacja 50 Stobba podstawionego benzofenonu o wzorze 3 z bursztynianem dwuetylu. Następny etap stanowi hydroliza i dekarboksylacja otrzymanego związku o wzorze 4, np. za pomocą KBr. Powstający kwas 3,3-dwuarylopropeno-2-karboksylowy o wzorze 5 redukuje się, np. wodorem nad 55 katalizatorem lub HJ i czerwonym fosforem, otrzymując kwas 3,3-dwuarylopropanokarboksylowy o wzorze 6. Następnym etapem jest cyklizacja, dająca podstawiony tetralon o wzorze 7, przebiegająca w obecności np. HF, kwasu 60 polifosforowego (PPA) lub chlorku tionylu a następnie $AlCl_3$.

Podstawiony tetralon o wzorze 7 kondensuje się z odpowiednią pierwszorzędową aminą o wzorze H_2NR_2 w obecności kwasowego katalizatora, np. $TiCl_4$, otrzymując 1-imini-

nę o wzorze 8, którą następnie redukuje się do 1-alkilaminy o wzorze 9 (mieszaniny racematów cis i trans) np. na drodze katalitycznego uwodornienia lub kompleksem wodoru metalu.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza alkil również można wytwarzać w reakcji przedstawionej na schemacie. Kondensacja podstawionego tetralonu o wzorze 7 z odpowiednią drugorzędową aminą o wzorze NHR_1R_2 w obecności katalizatora kwasowego, np. $TiCl_4$, daje związek 3,4-dwuhydro-1-dwualkilaminowy, który następnie redukuje się do 1,2,3,4-tetrahydro-1-dwualkilaminy (mieszaniny racematów cis i trans), np. borowodorkiem sodowym w obecności kwasu octowego.

Niektóre z podstawionych benzofenonów, stanowiących substraty, takie jak 4-chlorobenzofenon, 4,4'-dwuchlorobenzofenon, 4-fluorobenzofenon i 4-bromobenzofenon są dostępne w handlu. Te, które nie są dostępne w handlu można wytwarzać różnymi znanymi sposobami, takimi jak reakcja podstawionego chlorku benzoilu z benzenem w obecności $AlCl_3$ lub reakcja (ewentualnie podstawionego) bromku fenylomagnezowego z podstawionym benzoni-trylem.

Produkty opisanych wyżej syntez są mieszaninami izomerów cis- i trans-. Izomery te można rozdzielać w znany sposób, np. przez krystalizację frakcyjną lub na drodze chromatografii.

Rozdzielenie racemicznych cis-izomerycznych związków o wzorze 1 na enancjomery (1/S)- i (1/R)- osiąga się, traktując roztwór cis-racematu związku w postaci wolnej zasady optycznie czynnym, selektywnie strącającym kwasem, takim jak kwas D-(—)-migdałowy, kwas L-(+)-migdałowy, kwas (+)-10-kamforosulfonowy lub kwas (—)-10-kamforosulfonowy, dzięki czemu mniej rozpuszczalną diastereo-mericzną postać soli izoluje się następnie jako katalityczny osad.

Sole addycyjne z kwasami wolnych zasad o wzorze 1 (zarówno w postaci racemicznej jak i w postaci optycznie czynnej) można wytwarzać w znany sposób, taki jak mieszaninie zasady aminowej, w odpowiednim rozpuszczalniku z odpowiednim kwasem i odzyskiwanie soli przez odparowanie lub strącenie po dodaniu substancji nie będącej rozpuszczalnikiem soli. Sole chlorowodorkowe można łatwo wytwarzać, przepuszczając chlorowódor przez roztwór zasady aminowej w rozpuszczalniku organicznym.

Działanie przeciwdepresyjne związków wytworzonych sposobem według wynalazku i pokrewne właściwości farmakologiczne określano, badając (1) ich zdolność do wpływania na usiłowanie myszy aby uciec ze zbiornika do pływania (test na myszach „zachowania w stanie desperacji” Porsolta), (2) ich zdolność do potęgowania u myszy in vivo symptomów zachowania się wywołanego 5-hydroksytryptofanem, (3) ich zdolność do przeciwdziałania działaniu zwalniającemu serotoninę, wywołanemu w mózgu szczurów in vivo przez chlorowodorek p-chloroamfetaminy, (4) ich zdolność do blokowania wchłaniania serotoniny, norepinefryny i dopaminy przez synaptosomatyczne komórki mózgu szczura in vitro metodą B. Koe, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 199 (3), str. 649—661 (1976) i (5) ich zdolność do przeciwdziałania hipotermii rezerpinowej u myszy in vivo (patrz opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 4029731).

Jak wskazano wcześniej, związki cis-izomeryczne otrzymywane sposobem według wynalazku łatwo dostosować do użycia terapeutycznego jako środki przeciwdepresyjne. Opisane tu cis-izomery związków wytworzonych sposobem

według wynalazku można podawać jako środki przeciwdepresyjne doustnie lub pozajelitowo bez żadnych znaczących niewygodnych efektów ubocznych występujących u osobników, którym się je podaje.

Na ogół związki te o działaniu przeciwdepresyjnym są zazwyczaj podawane w dawkach od około 0,3 mg do około 10 mg na kilogram ciężaru ciała na dzień, chociaż mogą tu zdarzać się konieczne zmiany, w zależności od stanu leczzonego osobnika i wybranej drogi podawania.

W związku ze stosowaniem związków wytworzonych sposobem według wynalazku do leczenia osobników w stanie depresji należy zauważyć, że związki te można podawać zarówno same jak i w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami w dowolny sposób wskazany poprzednio, i że podawanie takie można prowadzić zarówno w dawkach jednostkowych jak i wielokrotnych. Mówiąc dokładniej, nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać w szerokiej gamie postaci różnych dawek, tzn. można je łączyć z różnymi dopuszczalnymi w farmacji obojętnymi nośnikami w postaci tabletek, kapsułek, cukierków do ssania, kołaczyków, lizaków, proszków, sprayów, wodnych zawiesin, roztworów do iniekcji, eliksirów, syropów i podobnych.

Nośniki takie obejmują stałe rozcieńczalniki lub napelniacze, sterylne środowiska wodne, różne nietoksyczne rozpuszczalniki organiczne, itp. Ponadto także doustne preparaty farmaceutyczne można odpowiednio słodzić i/lub nadawać im smak za pomocą różnych środków, powszechnie stosowanych do takich celów. Zwykle związki wytworzone sposobem według wynalazku znajdują się w takich postaciach dawek w stężeniu od około 0,5% do około 90% wagowych całości kompozycji, tzn. w ilości wystarczającej do zapewnienia pożądanej dawki jednostkowej.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku mogą istnieć w różnych postaciach polimorficznych, np. w różnych postaciach krystalicznych.

Dla celów podawania doustnego można stosować tabletki zawierające różne zaróbki, takie jak cytrynian sodu, węglan wapnia i fosforan wapnia, wraz z różnymi środkami dezintegrującymi takimi jak skrobia, a korzystnie skrobia ziemniaczana i skrobia tapiokowa, kwas alginowy i pewne kompleksy krzemianowe, i środkami wiążącymi, takimi jak poliwinylpirolidon, sacharoza, żelatyna i guma arabaka.

Ponadto, do celów tabletkowania często bardzo przydatne są środki smarujące, takie jak stearynian magnezu, siarczan laurylosodowy i talk. Stałe kompozycje podobnego rodzaju można stosować również jako napelniacze miękkich i twardych kapsułek żelatynowych z wypełnieniem. Korzystne materiały w związku z tym obejmowałyby także laktozę lub cukier mleczny jak również wysoko-
cząsteczkowe glikole polietylenowe. Gdy do podawania doustnego pożądane są zawiesiny wodne i/lub eliksiry, zasadnicza substancja czynna może być w nich zmieszana z różnymi środkami słodzącymi lub smakowymi, substancjami barwiącymi lub barwnikami, i jeśli to pożądane, ze środkami emulgującymi i / lub suspendującymi, jak również z takimi rozcieńczalnikami jak woda, etanol, glikol propylenowy, gliceryna i różne ich podobne kombinacje.

Do podawania pozajelitowego można stosować roztwory związków wytworzonych sposobem według wynalazku w oleju sezamowym lub w oleju arachidowym lub w wodnym roztworze glikolu propylenowego lub N,N-dwumetyloformamidzie, jak również sterylne wodne roztwory rozpuszczalnych w wodzie, nietoksycznych soli addycyjnych z wymienionymi wcześniej kwasami nieorga-

nicznymi i organicznymi. Takie wodne roztwory powinny być, jeśli trzeba odpowiednio buforowane, a ciekłe rozcieńczalniki należy przedtem uczynić izotonicznym wystarczającym dodatkiem roztworu soli lub glikozy.

Te szczególne wodne roztwory są zwłaszcza przydatne do iniekcji dożylnych, domięśniowych, podskórnych i do otrzewnowych. W związku z tym stosowane środowiska wodne są wszystkie łatwe do uzyskania w standardowy sposób, znany fachowcom.

Typową suchą stałą kompozycję farmaceutyczną sporządza się przez zmieszanie razem następujących materiałów w podanych niżej proporcjach wagowych:

Chlorowodorek cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy	50
Cytrynian sodu	25
Kwas alginowy	10
Poliwinylopirolidon	10
Sterynian magnezu	5

Po wysuszeniu kompozycję dokładnie miesza się, z powstałej mieszaniny formuje tabletki, przy czym każda tabletkina takie rozmiary, że zawiera 100 mg substancji czynnej. W podobny sposób sporządza się także inne tabletki, zawierające odpowiednio 5, 10 25 i 50 mg substancji czynnej, stosując w każdym przypadku odpowiednią ilość soli naftalenoaminy.

Ima typową suchą stałą kompozycję farmaceutyczną sporządza się łącząc razem następujące materiały w podanych niżej proporcjach wagowych:

Chlorowodorek cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy	50
Węglan wapnia	20
Glikol polietylenowy o średnim ciężarze cząsteczkowym 4000	30

Tak przygotowaną suchą stałą mieszaninę miesza się następnie dokładnie tak, aby uzyskać sproszkowany produkt, który jest całkowicie jednorodny pod każdym względem.

Następnie sporządza się miękkie elastyczne i twarde wypełnione kapsułki żelatynowe zawierające tę kompozycję farmaceutyczną, stosując w każdym przypadku dostateczną ilość substancji, aby zapewnić w każdej kapsułce 50 mg substancji czynnej.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie chlorowodoru cis-(1S)-(1R)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

A) Wytwarzanie 3,4-dwuchlorobenzofenonu. Do poddanego mieszanemu roztworu chlorku 3,4-dwuchlorobenzoilu (313,5 g, 1,50 mola) w benzenie (1,125 litra) i dwuchlorometanie (75 ml) dodaje się porcjami w ciągu 35—40 minut bezwodny $AlCl_3$ (219 g, 1,64 mola), utrzymując mieszaninę w czasie dodawania w temperaturze 3—5°C. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu godziny w temperaturze 0—5°C, po czym wylewa do 2,5 litra wody z lodem i miesza aż do rozłożenia kompleksu. Następnie rozdziela się warstwy organiczną i wodną i warstwę organiczną łączy się z octanem etylu, którym jednokrotnie przemycie warstwę wodną.

Powstały roztwór organiczny przemycie się dwukrotnie wodą i raz nasyconą solanką, suszy (bezwodnym $MgSO_4$), traktuje odbarwiającym węglanem i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując białawą stałą substancję, którą przekrystalizowuje się z 400 ml gorącej mieszaniny octan etylu pentan. (Otrzymuje się 156,8 g,

wydajność 41%, temperatura topnienia 100—102°C, analiza elementarna:

obliczono — 62,21% C, 3,21% H, 28,25% Cl;
znaleziono — 62,17°C, 3,46% H, 28,06% Cl.

B. Wytwarzanie kwasu 2-etoksykarbonylo-3-(3,4-dwuchlorofenylo)-3-fenylopropeno-2-karboksylowego.

Roztwór 3,4-dwuchlorobenzofenonu (398 g, 158, mola) w III.rzęd. butanolu (1500 ml) zadaje się kolejno III.rzęd. butanolanem potasowym (169 g, 1,5 mola) i bursztynianem dwuetylu (402 ml, 2,4 mola). Zachodzi łagodna reakcja egzotermiczna i początkowo klarowny roztwór zostaje się jako stała masa. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się wolno do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w której staje się ona dającą się mieszać zawiesiną, i następnie miesza w warunkach wrzenia, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin w atmosferze azotu, po czym chłodzi i wylewa do 2 litrów wody z lodem. Powstałą mieszaninę zakwasza się 10% kwasem solnym i ekstrahuje octanem etylu (3×1 litr.)

Połączone ekstrakty w octanie etylu ekstrahuje się 1N NH_4OH (3×1 litr) i połączone zasadowe ekstrakty wodne przemycie octanem etylu (2 litry), chłodzi do temperatury 0—5°C, powoli zakwasza do wartości pH poniżej 1 stężonym HCl i ekstrahuje octanem etylu (4×2 litry). Połączone ekstrakty w octanie etylu suszy się ($MgSO_4$) i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania jasnożółtego oleju nieco zanieczyszczonego bursztynianem dwuetylu (477 g, 80% wydajności). Próbkę do analizy krystalizuje się z eteru naftowego (temperatura topnienia 128—130°C, analiza elementarna obliczono: 60,17% C; 4,26% H; 18,70% Cl; znaleziono 60,37% C, 4,35% H; 18,61% Cl)

C) Wytwarzanie kwasu 3-(3,4-dwuchlorofenylo)-3-fenylopropeno-2-karboksylowego.

Zawiesinę kwasu 2-etoksykarbonylo-3-(3,4-dwuchlorofenylo)-3-fenylopropeno-2-karboksylowego (227 g, 0,60 mola) w 48% roztworze wodnym mieszaniny HBr : lodowaty kwas octowy (1:1, 1,80 litra) miesza się w ciągu 36 godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną a następnie ochładza do temperatury pokojowej. Od mieszaniny reakcyjnej oddziela się żywicę izolowaną przez dekantację warstwy wodnej i następnie rozpuszcza w octanie etylu (2 litry). Powstały organiczny roztwór ekstrahuje się 10% wodnym roztworem NH_4OH (2×2 litry). Połączony ekstrakt chłodzi się do temperatury 0—5°C, powoli zakwasza do wartości pH poniżej 1 stężonym HCl i ekstrahuje octanem etylu (4×1 litr). Połączone ekstrakty w octanie etylu przemycie się wodą, suszy ($MgSO_4$) i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do jasnobrażowego oleju (120 g), który przekrystalizowuje się z heksanu (91,4 g, 50% wydajności, temperatura topnienia 115—120°C).

Próbkę tego związku do analizy przekrystalizowuje się z gorącej mieszaniny octan etylu-heksan (analiza elementarna obliczono: 62,58% C; 3,94% H; 23,10% Cl; znaleziono: 62,66% C; 4,02% H, 23,22% Cl.)

D) Wytwarzanie kwasu 3-(3,4-dwuchlorofenylo)-3-fenylopropanokarboksylowego.

Roztwór kwasu 3-(3,4-dwuchlorofenylo)-3-fenylopropeno-2-karboksylowego (223 g, 0,73 mola) w octanie etylu (2 litry) uwodarnia się nad 8 g katalizatora 5% Pd/C pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze pokojowej aż do zakończenia wchłaniania wodoru (około 24 godzin). Katalizator osadza się a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do jasnobrażowego oleju, zawierającego ślady rozpuszczalnika (wydajność około 100%). Próbkę tego związku do analizy krystalizuje się z heksanu (tem-

peratura topnienia 118—120°C,

analiza elementarna —

obliczono: 62,17% C; 4,57% H; 22,94% Cl;

znaleziono: 62,08% C; 4,56% H; 23,16% Cl).

E) Wytwarzanie 4-(3,4-dwuchlorofenylo)-3,4-dwuhydro-2(H)-naftalenonu-1.

Roztwór kwasu 3-(3,4-dwuchlorofenylo)-3-fenylpropionokarboksylowego (228 g, 0,74 mola) w toluenie (1,2 litra) zadaje się chlorkiem tionylu (66 ml, 0,90 mola) i powstały roztwór ogrzewa w ciągu 75 minut w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną z zabezpieczeniem wychwytywania gazowego HCl wydzielającego się z ogrzewanego w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną roztworu reakcyjnego.

Następnie roztwór reakcyjny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania około 230g jasnobrązowego oleju. Olej rozpuszcza się w dwusiarczku węgla (360 ml) i powstały roztwór dodaje do dobrze mieszanej zawiesiny $AlCl_3$ (1,5 kg, 12,5 moli) w dwusiarczku węgla (1,20 litra), utrzymując mieszaninę podczas dodawania w temperaturze 8°C, tworząc brązową masę.

Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin i następnie powoli wylewa na lód (żywa reakcja). Powstałą zawiesinę ekstrahuje się octanem etylu (2×4 litry). Połączone ekstrakty przemywa się wodą, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do pozostałości, którą krystalizuje się z heksanu (500 ml), otrzymując pożądaną produkt (104,1 g, wydajność 48%, temperatura topnienia 99—101°C, analiza elementarna —

obliczono: 66,00% C; 4,16% H;

znaleziono: 66,06% C; 4,23% H.

F) Wytwarzanie cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy (cis-racemat).

Roztwór 4-(3,4-dwuchlorofenylo)-3,4-dwuhydro-2(H)-naftalenonu-1 (50 g, 0,17 mola) w tetrahydrofuranie (800 ml) ochładza się do temperatury 0—5°C i zadaje 52 ml (1,20 mola) metaloaminy (kondensowanej w temperaturze 0°C). Do powstałego roztworu wkrapla się czterochlorek tytanu (10 ml, 0,087 mola) (żywa reakcja), poddając mieszaninę reakcyjną podczas dodawania mieszanin i utrzymując temperaturę poniżej 10°C. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 17 godzin w atmosferze azotu a następnie sączy.

Stałą pozostałość przemywa się dokładnie tetrahydrofuranem a połączone przesącze zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 600 ml w celu usunięcia nadmiaru metyloaminy. Dalsze odparowanie podwielokrotnej próbki do sucha i roztarcie z heksanem daje zasadę Schiffa (temperatura topnienia 145—146°C).

Koncentrat zawierający zasadę Schiffa uwodarnia się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym nad 5,0 g 10%. Pd/C jako katalizatora. Wchłanianie wodoru ustaje po 2 godzinach reakcji. Po odsączeniu katalizatora, mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do pozostałości, którą rozpuszcza się w bezwodnym eterze (1 litr) a powstały roztwór traktuje gazowym chlorowodorem, otrzymując biały osad.

Osad ten łączy się z produktem pochodzącym z drugiej reakcji, w której wychodzi się z 0,15 mola 4-(3,4-dwuchlorofenylo)-3,4-dwuhydro-2(H)-naftalenonu-1. Połączoną sól chlorowodorkową, zawierającą około 70% cis-racematu i 30% transracematu chlorowodorku N-metylo-4-(3,4-

-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy rozpuszcza się w gorącym metanolu (2 litry). Po dodaniu eteru (1200 ml) i ochłodzeniu w ciągu nocy, wytrąca się tytułowy związek (47 g, temperatura topnienia 290—219°C). Ciecz znad osadu odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozciera się z acetonem. Roztarta pozostałość (około 90% cis-racematu, 10% transracematu) przekrystalizowuje się z mieszaniny metanol:eter (1:1), otrzymując dalsze 20 g tytułowego związku (temperatura topnienia 289—290°C). Całkowita wydajność (67 g) wobec naftalenonu wynosi 67W (analiza elementarna — obliczono: 59,58% C; 5,29% H; 4,09% N; 31,04% Cl; znaleziono: 59,79% C; 5,40% H; 4,16% N; 30,83% Cl).

Przykład II. Wytwarzanie chlorowodorku cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

67,1 g chlorowodorku cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy dzieli się pomiędzy 20% wodny roztwór NaOH i octan etylu, otrzymując roztwór cis-racematu wolnej zasady (60,2 g, 0,197 mola) w octanie etylu. Roztwór ten rozpuszcza się w absolutnym etanolu (600 ml) i zadaje kwasem D-(—)-migdłowym (29,94 g, 0,197 mola).

Powstałą mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej aby uzyskać rozpuszczenie, a następnie pozostawia na noc w temperaturze pokojowej, aby otrzymać białe, krystaliczne ciało stałe, które odsącza się, przemywa eterem i suszy na powietrzu (38,7 g, temperatura topnienia 188—189°C), po czym przekrystalizowuje z gorącego absolutnego etanolu (32,6 g, temperatura topnienia 190—191°C). Dodatkową porcję (4,4 g, temperatura topnienia 190—191°C) uzyskuje się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem ługów macierzystych do pozostałości i jej krystalizację z wrzącego etanolu (150 ml).

Połączone uzyski soli kwasu migdałowego zawiesza się w octanie etylu (około 2 litry). Zawiesinę w octanie etylu traktuje się 10% wodnym roztworem NaOH, przeprowadzając aminę w wolną zasadę. Otrzymany roztwór w octanie etylu następnie suszy się, rozcieńcza eterem (2 litry), po czym traktuje nadmiarem gazowego chlorowodoru, otrzymując galaretowatą zawiesinę, krystalizującą w ciągu nocy. Krystaliczny produkt w postaci soli HCl odsącza się, przemywa eterem i suszy na powietrzu [25,96 g, wydajność 39%, temperatura topnienia 243—245°C, $[\alpha]_D^{23} = +37,9^\circ$ (CH₃OH, C = 2), analiza elementarna — obliczono: 59,58% C; 5,29% H; 4,09% N; 31,04% Cl; znaleziono: 59,42% C; 5,24% H; 4,05% N; 30,84% Cl].

Przykład III. Wytwarzanie chlorowodorku cis-(1R)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

Związek tytułowy wytwarza się podobnie jak w przykładzie II, stosując jako selektywny środek strącający zamiast kwasu D-(—)-migdałowego kwasu L-(+)-migdałowy [temperatura topnienia 243—245°C, $[\alpha]_D^{23} = -37,25^\circ$ (metanol), analiza elementarna — obliczono: 59,58% C, 5,29% H, 4,09% N; znaleziono: 58,43% C, 5,57% H, 3,91% N].

Przykłady IV—VI. Wytwarzanie chlorowodorku cis-N-metylo-4-(4-chlorofenylo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

W podobny sposób jak opisano w przykładach I—III, z dostępnego w handlu 4-chlorobenzofenonu wytwarza się związek tytułowy i rozdziela na jego postaci enancjome-

ryczne. Właściwości otrzymanych związków podano w tablicy 1.

Przykład VII. Wytwarzanie chlorowodoru cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-(4-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

A) Wytwarzanie kwasu 2-ętoksykarbonylo-3-(4-fluorofenilo)-3-fenylpropeno-2-karboksylowego.

Roztwór dostępnego w handlu 4-fluorobenzofenonu (42 g, 0,21 mola), bursztynianu dwuetylu (43,6 g, 0,25 mola) i IIIrzed. butanolu potasu (23,5 g, 0,21 mola) w IIIrzed. butanolu miesza się w ciągu 6 godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną a następnie w ciągu dalszych 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną zakwasza się 6 N kwasem solnym (200 ml), odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia IIIrzed. butanolu i ekstrahuje eterem (2×250 ml). Połączony ekstrakt eterowy ekstrahuje się 10% wodnym roztworem wodorotlenku amonowego (2×250 ml).

Połączony wodny ekstrakt przemycia się eterem (2×200 ml), ponownie zakwasza 6 N kwasem solnym i znowu ekstrahuje eterem (2×400 ml). Połączony ekstrakt eterowy suszy się ($MgSO_4$), sący i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do oleju, który krystalizuje się przez rozpuszczenie w heksanie (100 ml) z następnym skrobanie kolby w celu zapoczątkowania krystalizacji (48 g, wydajność 70%, temperatura topnienia 98–99°C, analiza elementarna obliczono: 69,50% C; 5,22% H; 7,58% F; znaleziono: 69,34% C; 5,36% H; 6,09% F).

Roztwór 3-(4-fluorofenilo)-3-fenylpropeno-2-karboksylowego (15 g, 0,068 mola) w etanolu (200 ml) uwodarnia się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i przy ciśnieniu H_2 wynoszącym $344,74 \cdot 10^3$ Pa nad 1 g katalizatora stanowiącego 10% Pd/C.

Następnie mieszaninę reakcyjną sący się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania stałej pozostałości, którą przekrystalizowuje się z mieszaniny eter (eter naftowy) 10,6 g, wydajność 70%, temperatura topnienia 75–75,5°C, analiza elementarna —

obliczono: 74,40% C; 5,85% H; 7,36% F, znaleziono: 74,62% C; 5,87% H; 7,15% F).

D) Wytwarzanie 4-(4-fluorofenilo)-alfa-tetralonu.

Kwas 3-(4-fluorofenilo)-3-fenylpropanokarboksylowy (5 g, 0,019 mola) traktuje się bezwodnym kwasem fluorowodorowym (20 ml) i powstałą mieszaninę miesza w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się następnie wodą (100 ml) i ekstrahuje eterem (200 ml). Ekstrakt eterowy przemycia się nasycenym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu (50 ml), przemycia wodą (45 ml), suszy ($MgSO_4$), sący i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując stałą substancję, którą przekrystalizowuje się z wrzącego heksanu (3,2 g, wydajność 69%, temperatura topnienia 74–75°C, analiza elementarna —

obliczono: 79,98% C; 5,45% H; znaleziono: 80,00% C; 5,66% H).

E) Wytwarzanie związku tytułowego (cis-racematu).

Tablica 1

Przykład numer	Enancjomer	Temperatura topnienia (°C)	$[\alpha]_D^{23}$ Wzór (metanol)	Analiza elementarna					
				Obliczono (%)			Znaleziono (%)		
				C	H	N	C	H	N
IV	Racemat	267-269	0 $C_{17}H_{14}NCl \cdot HCl$	66,24	6,21	4,55	66,33	6,32	4,61
V	1S	232-234	+38,9° $C_{17}H_{14}NCl \cdot HCl$	—	—	—	—	—	—
VI	1R	232-234	-41,0° $C_{17}H_{14}NCl \cdot HCl$	—	—	—	—	—	—

B) Wytwarzanie kwasu 3-(4-fluorofenilo)-3-fenylpropeno-2-karboksylowego.

Do mieszaniny kwasu octowego (1000 ml) i 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego (500 ml) dodaje się kwas 2-ętoksykarbonylo-3-(4-fluorofenilo)-3-fenylpropeno-2-karboksylowy i powstałą mieszaninę miesza się w ciągu 16 godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i koncentrat ekstrahuje eterem (3×500 ml). Połączone ekstrakty eterowe ekstrahuje się 4% wodnym roztworem wodorotlenku amonowego (5×200 ml).

Połączone ekstrakty wodne zakwasza się 6 N kwasem solnym do pH 6,5 i ponownie ekstrahuje eterem. (3×250 ml). Połączony ekstrakt eterowy suszy się ($MgSO_4$), sący i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do oleju, który zestala się podczas stania. Roztarcie z heksanem daje 15 g tytułowego produktu (wydajność 47%, temperatura topnienia 98–100°C, analiza elementarna — obliczono: 74,99% C; 5,11% H; 7,41% F. znaleziono: 74,69% C; 5,40% H; 7,17% F).

C) Wytwarzanie kwasu 3-(4-fluorofenilo)-3-fenylpropanokarboksylowego.

Roztwór 4-(4-fluorofenilo)-alfa-tetralonu (3,0 g, 0,012 mola) w toluenie (50 ml) ochładza się do temperatury 10°C i traktuje w tej temperaturze metyloaminą (20 g, 0,064 mola) a następnie czterochlorkiem tytanu (wkraplanie, 1,73 g, 0,009 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, sący i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując stałą surową 1-iminę.

Surową iminę rozpuszcza się w metanolu (50 ml), roztwór metanolowy, traktuje borowodorkiem sodowym (1,0 g, 0,026 mola) i otrzymaną mieszaninę poddaje się w ciągu 16 godzin mieszanemu w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do oleistej pozostałości, którą rozpuszcza się w eterze (200 ml). Roztwór eterowy przemycia się wodą (3×50 ml), suszy ($MgSO_4$), sący i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do oleju. Olej poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym, stosując do eluowania mieszaninę rozpuszczalników octan etylu(heksan)dwuetyloamina (16/16/0,3), aby rozdzielić izomery cis i trans.

Izomer cis jest eluowany jako pierwszy i przeprowadza się go w sól chlorowodorkową, traktując wymyte frakcje gazowym chlorowodorem. Sól chlorowodorkową przekrystaliz-

Tablica 2

Przykład nr	Związek o wzorze 7		Enancjo-mer	Temperatura topnienia (°C)	[α] _D ²⁰ (etanol)	Wzór	Analiza elementarna									
							Obliczono (%)					Znaleziono (%)				
	X	Y					C	H	N	F	C	H	N	F		
VIII	H	CF ₃	Racemat	274—275	0	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ ·HCl	63,24	5,60	4,10	—	62,98	5,58	4,08	—		
IX ^a	H	CF ₃	1S	208,5—210	+32,8°	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ ·HCl	—	—	—	—	—	—	—	—		
X ^a	H	CF ₃	1R	207—208,5	—33,0°	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ ·HCl	—	—	—	—	—	—	—	—		
XI	CF ₃	H	Racemat	260—261	0	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ ·HCl	63,24	5,60	4,10	16,67	63,08	5,59	4,11	16,79		
XII	CF ₃	Cl	Racemat	253—254	0	C ₁₈ H ₁₇ NF ₃ Cl·HCl· ·1/2 H ₂ O	56,21	4,83	3,59	—	56,12	4,97	3,64	—		
XIII	CF ₃	Cl	1S	228—230	+27,8°	C ₁₈ H ₁₇ NF ₃ Cl·HCl	—	—	—	—	—	—	—	—		
XIV	CF ₃	Cl	1R	228—229,5	—18,5°	C ₁₈ H ₁₇ NF ₃ Cl·HCl	—	—	—	—	—	—	—	—		

a — do rozdzielania racematu z przykładu VIII na enancjomery odpowiednio z przykładów IX i X zamiast kwasu D(-)-migdałowego i kwasu L-(+)-migdałowego stosuje się kwas (+)-10-kamforosulfonowy i kwas (-)-10-kamforosulfonowy.

zowuje się z mieszaniny metanolu i eteru, otrzymując 380 mg tytułowego związku (cis-racemat), wydajność 11%, temperatura topnienia 281—282°C, analiza elementarna — obliczono: 69,98% C; 6,56% H; 4,80% N; znaleziono: 69,79% C; 6,48% H; 4,78% N).

Przykłady VIII—XIV. W sposób podobny jak w przykładach II, III i VII z odpowiednich podstawionych benzofenonów wytwarza się następujące cis-izomeryczne związki o wzorze 10, w niektórych przypadkach rozdzielone na ich podstawie enancjomeryczne, przedstawione w tablicy 2.

Odpowiednie podstawione benzofenowe substancje wyjściowe do przykładów VIII—XIV wytwarza się jak podano niżej na przykładzie 4-trójfluorometylobenzofenonu.

Wytwarzanie 4-trójfluorometylobenzofenonu.

Do roztworu 4-trójfluorobenzonitrylu (40 g, 0,23 mola) w eterze (400 ml) wkrapla się w ciągu 45 minut 2,91 M bromku fenylomagnezowego (90 ml, 0,16 mola) i powstałą mieszaninę poddaje się mieszanemu w ciągu 3 dni w temperaturze pokojowej.

Mieszaninę reakcyjną chłodzi się następnie w kąpeli wody z lodem, powoli zadaje nasyconym wodnym roztworem chlorku amonowego (150 ml) a potem traktuje 1N HCl (100 ml). Usuwa się warstwę eterową a warstwę wodną ekstrahuje eterem (2×200 ml).

Łączy się trzy warstwy eterowe, przemywa 1N HCl (2×100 ml) wodą (2×200 ml), suszy (MgSO₄), zadaje węglem aktywnym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując stałą substancję, którą przekrystalizowuje się z 200 ml gorącego heksanu. (36 g, wydajność 62%, temperatura topnienia 107—108°C). Próbkę do analizy przekrystalizowuje się z heksanu (temperatura topnienia 116—118°C).

Przykład XV. Wytwarzanie chlorowodorku cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-(4-chlorofenilo)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

Podobnie jak opisano w przykładzie VII A-C i E, z dostępnego w handlu 4,4'-dwuchlorofenonu wytwarza się związek tytułowy (cis-racemat) temperatura topnienia 300—301°C, analiza elementarna — obliczono: 59,58% C, 5,29% H, 4,09% N, znaleziono: 59,64% C, 5,06% H, 4,13% N. Zamiast etapu D opisanego w przykładzie VIII, postępuje się następująco,

D) Wytwarzanie 4-(4-chlorofenilo)-7-chloro-alfa-tetralonu.

Kwas 3,3-dwu(4-chlorofenilo)propanokarboksylowy (3,5g, 0,043 mola) zadaje się kwasem polifosforowym (80 g) i powstałą mieszaninę traktuje nim w ciągu 4 godzin w temperaturze 120°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na pokruszony lód i produkt ekstrahuje eterem (3×150 ml). Połączony ekstrakt eterowy przemywa się nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu (3×300 ml), przemywa wodą (100 ml), suszy (MgSO₄), sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pożądaną tetralon (2,2 g, wydajność 67% temperatura topnienia 106—107°C).

Przykład XVI. Wytwarzanie chlorowodorku cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-(4-bromofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

Podobnie jak opisano w przykładzie VII A, B i E oraz w przykładzie XV D, z dostępnego w handlu 4-bromobenzofenonu wytwarza się związek tytułowy (cis-racemat). (temperatura topnienia 274—275°C, analiza elementarna — obliczono: 57,89% C; 5,43% H; 3,97% N; znaleziono:

57,48% C; 5,29% H; 3,95% N). Zamiast etapu C opisanego w przykładzie VII, postępuje się następująco.

C) Wytwarzanie kwasu 3-(4-bromofenilo)-3-fenylpropanokarboksylowego.

Roztwór kwasu 3-(4-bromofenilo)-3-fenylpropeno-2-karboksylowego (5,0 g, 0,015 mola) w lodowatym kwasie octowym (50 ml) zadaje się 56,9% wodnym roztworem kwasu jodowodorowego (22,5 ml) i czerwonego fosforu (4,5 g), a powstałą mieszaninę ogrzewa się w ciągu 16 godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, rozcieńcza nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu (250 ml) i ekstrahuje chlorkiem metylenu (250 ml).

Ekstrakt przemycywa się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu (2×100 ml), suszy (MgSO_4) i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do pożądanej pochodnej kwasu propanokarboksylowego, który stosuje się w następnym etapie bez dalszego oczyszczenia (5 g, olej, wydajność około 99%).

Przykład XVII. Wytwarzanie chlorowodoru cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-(2,4-dwuchlorofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

Podobnie jak opisano w przykładzie XV z 2,4-dwuchlorobenzofenonu wytwarza się związek tytułowy (w postaci cis-racematu, temperatura topnienia 288–289°C).

Przykład XVIII. Wytwarzanie maleinianu cis-(1S) (1R)-N,N-dwumetylo-4-(3-trójfluorometylofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy.

Podobnie jak opisano w przykładzie VII A–D, wytwarza się tytułowy związek (cis-racemat) z 3-trójfluorometylobenzofenonu (temperatura topnienia 120–121°C, 1/4 mola H_2O na mol tytułowego związku, analiza elementarna — obliczono: 62,79% C; 5,61% H, 3,18% N, znaleziono: 61,97% C, 5,49% H, 3,11% N). Zamiast etapu E według przykładu VII, postępuje się następująco.

E). Wytwarzanie związku tytułowego (cis-racematu).

Roztwór 4-(3-trójfluorometylofenilo)-alfa-tetralonu (3,0 g, 0,010 mola) w toluenie (50 ml) zadaje się, chłodząc w łaźni lodowej, dwuetyloaminą (3 ml, 0,045 mola), a następnie czterochlorkiem tytanu (wkraplanie, 1,2 ml, 0,011 mola), po czym mieszaninę reakcyjną poddaje się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując surowy, stały 3,4-dwuhydro-1-dwumetyloamino-4-arylonafalen. Surową enaminę dodaje się do mieszaniny lodowatego kwasu octowego (5 ml), borowodoru sodowego (1,3 g, 0,034 mola) i tetrahydrofuranu (50 ml), i powstałą mieszaninę poddaje się w ciągu 3 godzin mieszanemu w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem oleistej stałej pozostałości, którą zadaje się wodą (100 ml) i ekstrahuje eterem (200 ml).

Ekstrakt eterowy suszy się (MgSO_4), sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleistej pozostałości, którą poddaje się chromatografii na żelu krze-

mionkowym, stosując do eluowania mieszaninę rozpuszczalnikową 0,5% dwuetyloaminy/heksan, w celu rozdzielania cis- i trans-izomerów. Cis-izomer jest eluowany jako pierwszy.

Wymyte frakcje odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, kilkakrotnie rozpuszcza w metanolu i ponownie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej (0,99 g). Olej ten rozpuszcza się w metanolu (15 ml) i roztwór metanolowy zadaje kwasem maleinowym (0,36 g, 0,0031 mola), ogrzewa do rozpuszczenia kwasu i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do półstałego produktu, który krystalizuje się przez rozpuszczenie w octanie etylu i dodanie eteru (0,80 g, wydajność 18%).

Przykład XIX–XXI. Podobnie jak opisano w przykładzie XVIII, z odpowiednio podstawionych benzofenonów wytwarza się następujące związki (cis-racematy) o wzorze 11, przedstawione w tablicy 3.

Przykład XXII. Blokowanie przez chlorowodorek cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy synaptosomatycznego wchłaniania serotoniny (5HT), dopaminy (DA) i norepinefryny (NE) in vitro.

W próbie tej stosuje się męskie osobniki szczurów Sprague-Dawley CD (Charles River Laboratories, Inc. Wilmington, Mass.) ważące 180–220 g. Przygotowuje się surową synaptosomatyczną frakcję tkanki ciała prążkowanego (do wchłaniania 5HT i DA) lub tkanki podwzgórza (do wchłaniania NE), homogenizując tkankę (25 ml/g w stanie wilgotnym) w chłodzonym lodem 0,32 M roztworze sacharozy zawierającym 1 mg/ml glikozy, 0,0001 M EDTA i tris(hydroksymetylo)-aminometanie do pH 7,4. Homogenizowaną tkankę odwirowuje się w ciągu 10 minut w temperaturze 0–4°C przy przeciążeniu 1000 g, pigułkę osadu odrzuca się a ciecz z nad osadu odwirowuje się przy 17000 g w temperaturze 0–4°C w ciągu 20 minut.

Powstałą pigułkę osadu przeprowadza się w stan zawiesiny w chłodzonym lodem 0,32 M roztworze sacharozy o pH 7,4 w ilości odpowiadającej 10 ml/g oryginalnej tkanki (w stanie wilgotnym) w przypadku tkanki ciała prążkowanego i 5 ml/g oryginalnej tkanki (w stanie wilgotnym) w przypadku tkanki podwzgórza. Sporządza się bufor do inkubowania: 26 mM tris(hydroksymetylo)aminometanu o pH doprowadzonym do wartości 7,4 dodatkiem HCl, zawierającego 124 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 1,2 mM KH_2PO_4 , 1,3 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,001 mM kwasu askorbinowego, 0,0125 mM chlorowodoru nialamidu i 2,8 mM CaCl_2 .

Dwie próbki po 0,1 ml zawiesiny tkanki inkubuje się w ciągu 10 minut w temperaturze 37°C z 0,02 ml roztworu zawierającego znaną ilość wymienionego badanego związku i 1,0 ml buforu inkubującego, zawierającego dodatkowo 1 mg/ml glikozy i 0,0001 mM znaczonej monoaminy (^3H — 5HT, ^{14}C — DA lub ^3H — NE). Po inkubacji, mieszaninę sączy się przez filtr Millipore o rozmiarach otworów wynoszących 0,45 mikronów i przesącza przemycywa się buforem do

Tablica 3

Przykład numer	X	Y	Temperatura topnienia (°C)	Wzór	Analiza elementarna					
					Obliczono (%)			Znaleziono (%)		
					C	H	N	C	H	N
XIX	H	CF_3	144–146	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NF}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	63,44	5,56	3,22	63,57	5,64	3,25
XX	H	Cl	125–125	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	64,39	6,75	4,17	64,25	6,82	4,02
XXI	Cl	Cl	199–202	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NCl}_2 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	54,81	5,57	3,36	54,77	5,27	3,53

inkubowania. Odsączone materiały rozpuszcza się w 1,0 ml 2-metoksytetanolu i poddaje analizie pod kątem radioaktywności stosując liczenie za pomocą ciekłego cyntylatora (wchłonięcie w temperaturze 0°C przyjęto jako odnośnik promieniowania). Wchłanianie obliczono pko ilość pikomoli 5HT, DA lub NE na mgr proteiny (ilość proteiny określa się przez pomiar z fenolowym reagentem Folina).

Wartość IC_{50} , to jest stężenie badanego związku (wyrażone w mikromolach na litr w około 1 ml mieszaniny inkubacyjnej) inhibitującego w 50% wchłanianie w stosunku do wchłaniania obliczonego dla ślepych próbek nie zawierających badanego związku, które określano z wykresu zależności % inhibitowania wchłaniania od stężenia wykonanego na papierze półlogarytmicznym, jest 0,060 mikromolarne w przypadku 5HT, 1,3-mikromolarne w przypadku DA i 0,54 mikromolarne w przypadku NE. Stosunek IC_{50} (5HT) do IC_{50} (NE) wynosi 0,11.

Przykłady XXIII—XLIII. Sposobem podanym w przykładzie XXII określa się blokowanie synaptosomatyicznego wchłaniania in vitro dla związków wymienionych w tablicy 4.

a H - oznacza wysoką aktywność, M - oznacza średnią aktywność, L - oznacza małą aktywność. Dla blokowania wchłaniania 5HT i DA

H- IC_{50} mniejsze niż 1 mikromolarne, N - IC_{50} 1—5 mikromolarne, L- IC_{50} większe niż 35 mikromolarne. Dla blokowania wchłaniania NE H - IC_{50} mniejsze 0,1 mikromolarne, M - IC_{50} 0,1 - 0,5 mikromolarne, L - IC_{50} większe niż 0,5 mikromolarne

b chlorowodorek cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-fenilo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy (według opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 4029731).

Przykład XLIV. Potęgowanie przez chlorowodorek cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-

dro-1-naftalenoaminy symptomów zachowania wywołanych działaniem 5-hydroksytryptofanu in vivo.

Grupom 10 wygłodzonych żeńskich osobników myszy Swiss-Webster CD o ciężarze 17—21 g (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, Mass) podano różne 5 doustne dawki badanego związku i dootrzewnowo dawki 5-hydroksytryptofanu (tHTP) po 100 mh/kg ciężaru ciała. Taka dawka 5HTP sama nie powoduje wyraźnego wpływu na zachowanie się, ale wywołuje zespół drgawkowy u myszy traktowanych środkami blokującymi wchłanianie serotoniny. Myszy oceniano pod kątem występowania tych symptomów przez „ślepego obserwatora” w 10—20 minut po podaniu 5HTP.

Stwierdzono, że wartość ED_{50} (poziom doustnej dawki, przy której pojawia się ten symptom) wynosi 1,0 mg/kg ciężaru ciała w przypadku drgawek.

Przykłady XLV—LX. Podobnie jak opisano w przykładzie XLIV określa się in vivo działanie potęgujące drgawki wywołane 5-hydroksytryptofanem związków wymienionych niżej w tablicy 5.

a — nie obserwuje się drgawek przy dawce 10 mg/kg, to jest najwyższej badanej dawce

b — nie obserwuje się drgawek przy dawce 32 mg/kg, to jest najwyższej badanej dawce

c — chlorowodorek cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-fenilo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy (według opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 4029731).

Przykład LXI. Zdolność chlorowodoru cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy do przeciwdziałania hipotermii wywoływanej rezerpiną u myszy in vivo.

Pewną ilość męskich osobników myszy Swiss-Webster CD (17—21 g, Charles River) umieszcza się w pokoju w temperaturze otoczenia 20°C. Myszy umieszcza się indywidualnie w komorach plastikowych z tekturowym dnem

T a b l i c a 4

Przykład numer	Związek wytworzony w przykładzie numer	IC_{50} (mikromoli/litr)a			IC_{50} (5HT) IC_{50} (NE)
		ciało prądkowane		podwzgórze	
		5HT	DA	NE	
XXIII	I	0,074	0,52	0,72	0,10
XXIV	III	0,46	0,32	0,30	1,5
XXV	IV	0,26	1,4	1,4	0,19
XXVI	V	0,46	3,5	5,0	0,092
XXVII	VI	2,1	1,5	1,2	1,7
XXVIII	VII	1,7	4,7	2,3	0,74
XXIX	VIII	0,82	7,8	9,8	0,084
XXX	IX	1,1	6,4	9,4	0,12
XXXI	X	2,2	5,6	12	0,18
XXXII	XI	0,25	2,5	2,5	0,10
XXXIII	XII	0,22	1,5	4,3	0,051
XXXIV	XIII	0,35	6,8	3,6	0,10
XXXV	XIV	1,3	0,55	2,4	0,54
XXXVI	XV	0,30	1,3	2,2	0,14
XXXVII	XVI	0,19	1,6	1,4	0,14
XXXVIII	XVII	0,5	1,7	0,31	1,61
XXXIX	XVIII	0,19	7,0	0,89	0,21
XL	XIX	0,35	12	14	0,025
XLI	XX	0,24	5,6	1,2	0,20
XLII	XI	0,07	2,0	0,40	0,175
XLIII	przykład porównawczy b	3,5	5,1	1,9	1,8

19
Tablica 5

Przykład numer	Związek wytworzony w przykładzie numer	ED ₅₀ (mg/kg — doustnie)
XLV	I	3,2—5,6
XLVI	III	b
XLVII	IV	10—32
XLVIII	V	a
XLIX	VI	a
L	VII	b
LI	VIII	10—32
LII	IX	32
LIII	X	b
LIV	XI	10—32
LV	XII	1,0—2,3
LVI	XIII	3,2—10
LVII	XIV	b
LVIII	XVIII	3,2—10
LIX	XIX	32—56
LX	przykład porównawczy ^c	b

Wszystkim myszom wstrzykuje się podskórnie rezerpinę w ilości 2 mg/kg ciężaru ciała i przechowuje je w ciągu 18 godzin w temperaturze 20°C. Następnie myszom mierzy się temperaturę w odbytnicy i natychmiast potem dzieli się je na grupy po pięć sztuk do badań.

Każda grupa otrzymuje doustnie sól (próbka porównawcza) lub badany związek (10 mg/kg ciężaru ciała) i po dwóch godzinach mierzy się osiągniętą temperaturę z odbytnicy. Średnia temperatura w odbytnicy ($\pm$ DS) u pięciu myszy traktowanych badanym związkiem wynosi $20,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$ w przypadku mierzenia po 2 godzinach, w porównaniu do średniej temperatury u 20 myszy w próbce kontrolnej wynoszącej $20,4 \pm 1,2^\circ\text{C}$.

Stwierdzenie tego jest zgodne z innymi znanymi wskazaniami, że przeciwdziałanie hipotermii wywołanej rezerpiną koreluje z inhibowaniem wchłaniania norepinefryny, lecz nie koreluje z inhibowaniem wchłaniania serotoniny.

Przykład LXII. Zdolność chlorowodoru cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy do przeciwdziałania wywołanemu para-chloroamfetaminą (PCA) zwalnia serotoniny z mózgu szczura in vivo.

Środki blokujące serotoninę wykazują zależność od dawki przeciwdziałania działaniu zwalniającemu serotoninę przez PCA, lek, który wymaga, dla wywołania działania, wchłanianie 5HT do neuronów HT. Męskie osobniki szczurów Sprague-Dawley CD (180—220 g, Charles River) w grupach po pięć otrzymują dwie jednoczesne podskórne iniekcje: albo badanego związku (w różnych poziomach dawek) + +6,6 mg/kg ciężaru ciała PCA, albo wodę + 6,6 mg/kg ciężaru ciała PCA lub wodę + wodę (próbka kontrolna). Po czterech godzinach szczury odgławia się i cały ich mózg bada na zawartość serotoniny metodą Bogdańskiego. Homogenizaty mózgu w 0,1 N HCl alkaliczuje się buforem boranowym i ekstrahuje 0,1 N HCl.

Ekstrakty wodne zakwasza się stężonym HCl i mierzy w spektrofotofluorometrze fluorescencją właściwą serotoniny. Określa się graficznie na papierze półlogarytmicz-

nym wartość ED₅₀, to jest dawkę dającą 50% odwrócenie zwalnia serotoniny wywołanego przez PCA, która wynosi 0,2 mg/kg ciężaru ciała.

Przykład LXIII. Redukowane przez chlorowodorek cis-(1S)-N-metylo-4-(3,4-dwuchlorofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy zachowania w stanie desperacji in vivo (zmodyfikowana metoda Porsolta).

Stosuje się zmodyfikowany sposób postępowania opisanego przez Porsolta i in. Arch. Int. Pharmacodyn. 229, str. 327—336 (1977). Pewną liczbę męskich osobników myszy Swiss-Webster CD o ciężarze 25 — 30 g (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, Mass.) hoduje się w ciągu co najmniej jednego tygodnia w standardowych warunkach laboratoryjnych.

Następnie grupom 10 myszy wstrzykuje się podskórnie określoną dawkę badanego związku lub nośnik (5% Emulphor: 5% etanol: 90% normalny roztwór soli). Po godzinie myszy umieszcza się, każdą z osobna, w zlewkach o pojemności 1 litra, zawierających 7 cm wody o temperaturze 25°C. Poczynając od drugiej minuty po zanurzeniu, obserwuje się każdą mysz co 30 sekund pod kątem występowania nieruchomości, charakteryzowanej jako nieruchome unoszenie się w wodzie. Dokonuje się dziewięciu obserwacji, określając wyniki jako „0 — zwierzę poruszające się, pływające, usiłujące uciec”, lub „1 — zwierzę nieruchome”.

Obliczano następnie całkowitą ilość pozytywnych obserwacji dla każdej myszy i dla grupy dziesięciu myszy obliczono średni wynik nieruchomości. Dla analizy wrażliwości na podaną dawkę, dane te przekształcono na wartość MPE% (% maksymalnego możliwego działania) zdefiniowany jako

$$W \text{ MPE} = \frac{\text{średnia z próby} - \text{średnie z próby kontrolnej}}{\text{średnia z próby kontrolnej}}$$

Dla różnych dawek badanego związku uzyskano następujące wartości % MPE.

Dawka (mg/kg)	% MPE
0,10	7,9
0,32	24
1,00	17
3,20	41
10,0	57
17,8	57
32,0	66

Na podstawie powyższych danych określa się metodą liniowej analizy regresyjnej wartość % MPE, to jest dawkę wywołującą 50% zmniejszenie immobility względem próby kontrolnej, wynoszącą dla badanego związku 7,6 mg/kg ciężaru ciała.

Przykłady LXIV—LXIX. Podobnie jak opisano w przykładzie LXIII, określa się dla niżej wymienionych

Tablica 6

Przykład numer	Związek wytworzony w przykładzie numer	MPE ₅₀ (mg/kg)
LXIV	I	4,5
LXV	III	19
LXVI	VII	138
LXVII	XI	42 ^a
LXVIII	XVIII	b
LXIX	przykład porównawczy ^c	d

związków ich zdolność do redukowania in vivo zachowania w stanie desperacji.

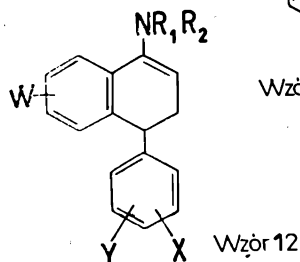
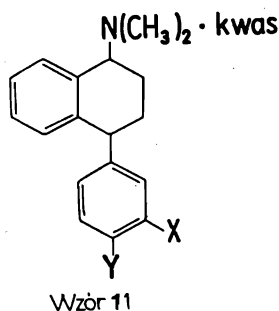
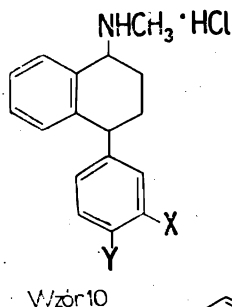
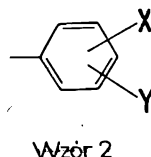
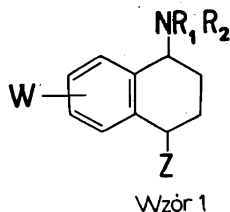
- a — % MPE od 45 przy dawce 32,0 mg/kg do 10 przy dawce 56,0 mg/kg, odzwierciedlający oczywiste przedawkowanie. Dane % MPE powyżej 32,0 mg/kg nie włączone do obliczeń MPE₅₀
- b — nie obserwuje się wpływu na nieruchomość (w porównaniu z próbką kontrolną) przy dawce 56,0 mg/kg
- c — chlorowoderek cis-(1S) (1R)-N-metylo-4-fenilo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy (według opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki 4029731)
- d — nie obserwuje się wpływu na nieruchomość (w porównaniu z próbką kontrolną) przy dawce 32,0 mg/kg.

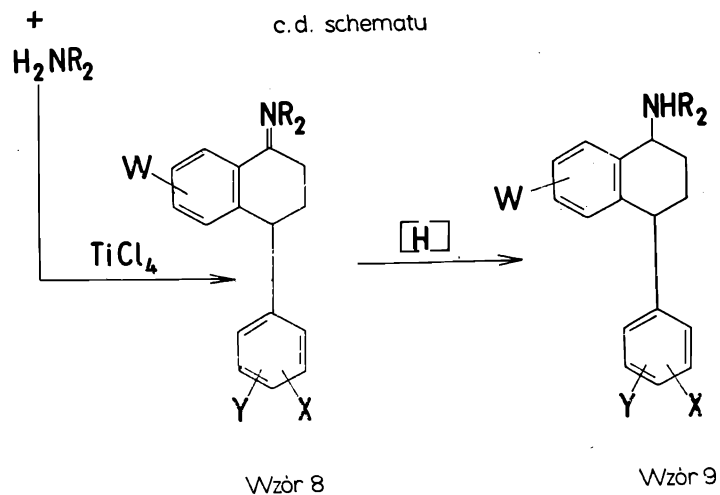
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych cis-izomerowych pochodnych 4-fenilo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub normalny alkil o 1—3 atomach węgla, R₂ oznacza normalny alkil o 1—3 atomach węgla, Z oznacza grupę o wzorze 2, w którym X i Y oznaczają każdy atom wodoru, fluoru, chloru, bromu lub trójfluorometyl, przy czym co

najmniej jeden z podstawników X i Y ma znaczenie inne niż atom wodoru, W oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, trójfluorometyl lub grupę alkoksy o 1—3 atomach węgla, i ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, znamienny tym, że związek o wzorze 7, w którym X, Y i W mają poprzednio podane znaczenie, kondensuje się z aminą o wzorze HNR₁R₂, w którym R₁ i R₂ mają poprzednio podane znaczenie, w obecności kwaśnego katalizatora, otrzymując, gdy R₁ oznacza atom wodoru, związek o wzorze 8, lub, gdy R₁ oznacza normalny alkil, związek o wzorze 12, w którym wszystkie podstawniki mają poprzednio podane znaczenie, otrzymane związki o wzorach 8 i 12 redukuje się, otrzymując mieszaninę cis- i trans-izomerów wolnej zasady o wzorze 1, z mieszaniny tej wydziela się cis-izomer zasady o wzorze 1 i ewentualnie przekształca go w jego farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania cis-N- metalo- 4- (3,4-dwuchlorofenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenoaminy, ewentualnie jej farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem, kondensuje się 4-(3,4-dwuchlorofenilo)-3,4-dwuhydro-(2H)-naftalenon-1 z metyloaminą w obecności kwaśnego katalizatora.





Schemat

