



H U 0 0 0 2 1 7 0 6 4 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 064 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02515

(22) A bejelentés napja: 1992. 02. 07.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/665,506 1991. 03. 06. US

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 92/00759

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/15552

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 211/42

C 07 B 55/00

(40) A közzététel napja: 1995. 04. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 11. 29.

(72) Feltaláló:

Braish, Tamim F., Ledyard, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képviselő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
1-naftil-amin előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás transz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin átalakítására a megfelelő cisz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-aminná.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy a transz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin egyenlő tömegmennyiségű, megfelelő cisz-izomer jelenlétében vagy e nélkül egy bázikus egyensúlyi reagenssel, reakcióba inert, poláros szerves oldószer-

ben körülbelül 55 °C–körülbelül 125 °C közötti hőmérsékleten reagáltatják, amíg a kívánt cisz-amin mennyisége a kapott cisz/transz-elegyben konstans, körülbelül 2:1 tömegarányt ér el.

A találmány szerinti eljárás alkalmas a kívánt cisz-izomer előállítására, amely alkalmas antidepresszáns hatású sertraline előállításában történő felhasználásra, és a gyógyszerészetben alkalmazható.

A találmány tárgya eljárás transz-amin cisz-aminná történő recirkuláltatására. Részletesebben, a találmány tárgya új eljárás transz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin recirkuláltatására, illetve átalakítására a megfelelő cisz-izomer-termékké. Az utóbbi anyag alkalmas közbenső terméként történő felhasználásra antidepresszáns hatású szer, a cisz-(1S)(S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin (sertraline) előállításában.

W. M. Welch Jr. és munkatársai a 4 536 518 számú és a 4 556 676 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben, valamint W. M. Welch Jr. és munkatársai a Journal of Medicinal Chemistry vol. 27. No. 11, 1508 (1984) közleményében leírtak egy többlépéses eljárást tiszta racém cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin előállítására a könnyen rendelkezésre álló 3,4-diklór-benzofenonból kiindulva. A szintézis utolsó lépésében a N-[4-(3,4-diklór-fenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftilidén]-metén-amint redukálják katalitikus hidrogénezés segítségével, illetve fém-hidrid-komplex alkalmazásával, és N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amint állítanak elő, amely cisz- és transz-izomerek keveréke racém formában. A kapott izomerkeveréket ezután alkotóelemeire választják szét szokásos eljárásokkal, például a sósavas sok frakcionált kristályosításával vagy szilikagélén végzett oszlopkromatográfia segítségével, amely kromatográfiás elválasztást a szabad bázissal végzik. Az elválasztott cisz-racémát szabad bázis-vegyület reszolválása, amely oldatban található, valamely optikailag aktív, szelektíven csapadékként kiváló savval, mint például D-(–)-mandulasavval, szokásos módszer arra, hogy a tiszta, kívánt cisz-(1S)(4S)-enantiomert állítsuk elő, amely a sertraline.

Ez a fent leírt előállítási eljárás a tiszta cisz-(1S)(4S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin előállítására hátrányos, mivel nagy mennyiségű nemkívánt racém transz-izomer keletkezik (amely a nemkívánt transz-(1S)(4R)-enantiomerhez vezet), és ezt el kell dobni, ennél fogva a kívánt cisz-(1S)(4S)-enantiomer termelése csökken, és ezzel az előállítás költsége növekszik. Ebből eredően a találmány tárgya eljárás a nemkívánt transz-izomer felhasználására, amely izomer a fenti szintézisben melléktermékként keletkezik, és ezzel az előállítás összköltségének csökkentésével. A találmány tárgya részletesebben eljárás a fenti transz-racémát-szabad bázis átalakítására a megfelelő cisz-izomerré, és ennél fogva a korábban nemkívánt transz-izomer recirkuláltatására, a találmány szerinti kívánt cisz-izomer-előállítási eljárásban. A találmány tárgya továbbá részletesebben eljárás a korábban nemkívánatos királis transz-(1S)(4R)-izomer átalakítására a megfelelő királis cisz-(1S)(4S)-izomerré, amely a sertraline.

A találmány tárgya eljárás a transz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3-tetrahidro-1-naftil-amin átalakítására cisz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-aminná, melyre jellemző, hogy a transz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amint ekvivalens mennyiségű cisz-izomer jelenlétében vagy jelenléte nélkül egy bázikus kiegyenlítő rea-

genssel – mint például 1,3-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én-vegyülettel vagy kis szénatomszámú, 1–4 szénatom-számú alkálifém-alkoxiddal, mint például kálium-terc-butoxiddal – a reakcióban inert, poláros szerves oldószerben vagy oldószerrendszerben, körülbelül 55 °C–körülbelül 125 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk mindaddig, ameddig a kívánt cisz-amin a kapott cisz/transz-elegyenben körülbelül 2:1 tömegarányt ér el. A leírásba beleértjük, hogy amennyiben a transz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3-tetrahidro-1-naftil-aminról beszélünk, ez nemcsak a racém transz-vegyületet jelenti, hanem a megfelelő királis transz-(1S)(4R)-enantiomert is, amely könnyen nyerhető reszolválás segítségével, amelyet L-(+)-mandulasavval végeznek, és amelyet először W. M. Welch, Jr. és munkatársai a Journal of Medicinal Chemistry közleményükben a fent megadott referenciában írtak le.

Részletesebben, a találmány tárgya eljárás kiindulási anyag recirkuláltatására, amely lehet például tiszta racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin vagy a fenti transz-izomer és a megfelelő cisz-izomer 1:1 tömegarányú elegye, amelyet körülbelül 2:1 tömegarányú cisz/transz-elegyenre alakítunk át a legegyszerűbb eljárással. Mint korábban leírtuk, a kapott 2:1 arányú elegy alkalmazható közbenső terméként történő felhasználásra, és ebből előállítható a tiszta cisz-(1S)(4S)-N-metil-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin (sertraline), amely ismert antidepresszáns hatóanyag. Hasonló eljárással a királis transz-(1S)(4R)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-fenil-1-naftil-amin vagy 1:1 tömegarányú fenti transz-izomer és megfelelő cisz-izomer elegye [amely a királis cisz-(1S)(4S)-enantiomer] ugyancsak átalakítható körülbelül 2:1 tömegarányú cisz/transz izomer keverékké a legegyszerűbb módon. Azonban ez utóbbi esetben a kapott 2:1 arányú cisz/transz-királis izomer keverék közvetlenül a sertraline-vegyülethez vezet, mivel nem szükséges reszolválási reakciólépést alkalmazni.

A találmány szerinti eljárásban az egyensúlyi reakciót általában felesleg mennyiségű bázikus egyensúlyi reagens alkalmazásával hajtjuk végre az N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin kiindulási anyag teljes mennyiségére vonatkoztatva (amely a transz-izomer, és amely maximálisan azonos tömegmennyiségű, mint a cisz-izomer stb.). Előnyösen a kiindulási anyag/reagens molarány körülbelül 1 mol fenti kiindulási anyag/1 mol bázikus egyensúlyi reagens alatti vagy e körüli mennyiség, legelőnyösebben körülbelül 1,0:1,0–körülbelül 1,0:3,0 közötti arány abból a célból, hogy a transz-izomer konverzióját a cisz-izomerré a fentiek szerint megvalósíthassuk. Az eljárást általában reakcióban inert, poláros szerves oldószerrendszerben hajtjuk végre körülbelül 55 °C–körülbelül 125 °C közötti, előnyösen körülbelül 65 °C–körülbelül 90 °C közötti hőmérsékleten mindaddig, ameddig a kívánt, konstans 2:1 tömegarányú konverzió a cisz/transz-keverék esetében létrejön. Általában az egyensúlyi reakció legalább körülbelül 4 óra időtartamot igényel, azonban előnyösen a reakciót körülbelül 40 óra alatt végezzük. Előnyösen alkalmazhatók reakcióban inert poláros szerves

oldószerek például a kis szénatomszámú dialkil-(1–4 szénatomszámú)-éterek, amelyek legalább 5 szénatomot tartalmaznak, mint például a diizopropil-éter, a di-n-butil-éter, a metil-n-butil-éter és az etil-izopropil-éter. Alkalmazhatók ciklikus éterek, mint például a tetrahidrofurán és a dioxán, alkilezett glikolok, amelyekben a szénatomok száma 4–8 közötti, mint például 1,1-di-etoxi-metán, 1,2-dimetoxi-etán, 2-etoxi-etanol, 2-n-butoxi-etanol, butilén-glikol-dimetil-éter és etilén-glikol-di-n-propil-éter, továbbá N,N-(kis szénatomszámú)-dialkil-(kis szénatomszámú)-alkano-amidok, amelyek maximálisan 6 szénatomszámúak (ahol legalább egy fenti atom az N,N-nem szubsztituált alkano-amid-egységben található), mint például dimetil-formamid, dietil-formamid, dimetil-acetamid, dietil-acetamid, dimetil-propionamid és hasonló. Előnyösen alkalmazható bázikus egyensúlyi reagensek a találmány szerinti eljárásban például az 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-én, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán, a lítium-diizopropil-amid és a lítium-tetrametil-piperidin, továbbá különféle fém-(kis szénatomszámú)(1–4 szénatomszámú)-alkoxidok, mint például az alkálifém-(kis szénatomszámú)(1–4 szénatomszámú)-alkoxidok, mint például a nátrium-etoxid és a kálium-terc-butoxid. Optimális eredményt érhetünk el, amennyiben dimetil-formamidot vagy hasonló alkano-amid-oldószert alkalmazunk az első három leírt bázikus kiegyenlítő reagenssel kombinációban, és tetrahidrofurán vagy más éter típusú oldószert, a további leírt bázikus kiegyenlítő reagentekkel, mint például kálium-terc-butoxiddal és hasonlókkal kombinációban. Az utóbbi esetben, amennyiben tetrahidrofurán oldószert alkalmazunk az alkoxid típusú egyensúlyi reagenssel együttesen, gyakran azt találjuk – megfelelő és előnyös gyakorlat –, hogy a megfelelő kis szénatomszámú alkanol kis mennyiségét is alkalmazzuk abból a célból, hogy a fenti éter típusú oldószert kiegyenlítsük és javítsuk a kiindulási anyagok oldhatóságát, továbbá a végtermékek oldhatóságát, amelyek a választott oldószerszerrendszerben előfordulnak. Általában kis mennyiségű alkanol kiegyenlíti a reakcióelegy igényeit, és például 5 térfogat% mennyiségű – összes térfogatra számított éteres oldószere vonatkoztatott – alkanolmennyiség alkalmazása elegendő erre a célra.

A kiegyenlítési reakció befejeződése után a kívánt termék, azaz a tiszta racém cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin vagy a tiszta királis cisz-(1S)(4S)-enantiomer forma (amely ugyancsak előfordulhat) könnyen kinyerhető a reakcióelegyből szokásos eljárások segítségével, mint például az oldószert elpárologtatásával, amelyet vákuumban hajtunk végre, majd a kapott maradék klórozott, kis szénatomszámú szénhidrogén oldószerekben, mint például diklór-metánban, etilén-dikloridban, s-tetraklór-etánban, kloroformban vagy szén-tetraklórban történő oldásával, majd ezt követő mosással és a kapott oldat szárításával, végül pedig az oldószert vákuumban történő elpárologtatásával végezhetjük; így egy fent leírt 2:1 tömegarányú cisz/transz keveréket nyerhetünk (amint ezt megfelelő analitikai eljárásokkal kimutathatjuk, amely lehet például vékonyréteg-kromatográfia, nagynyomású fo-

lyadékkromatográfiás analízis, magmánesesrezonancia-spektroszkópia stb). A termék olajos formájú. Az olajos anyagot ezt követően valamely éter típusú oldószerekben, mint például tetrahidrofurában oldjuk és száraz hidrogén-halogenid-gázzal reagáltatjuk, amely lehet például vízmentes hidrogén-klorid, így a kívánt cisz-amin az oldatból kristályos hidrogén-halogenid-só formában kiválik, a megfelelő transz-amin-só pedig oldatban marad. Ezzel az eljárással a kiindulási anyag – mint például a nemkívánt racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin – vagy 1:1 tömegarányú fenti vegyület és a kívánt cisz-izomer elegye megfelelően átalakítható a tiszta, kristályos racém cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidrokloriddá a fenti 2:1 tömegarányú cisz/transz-keveréken keresztül. Hasonló eljárással a nemkívánt királis transz-(1S)(4R)-enantiomer átalakítható a kívánt királis cisz-(1S)(4S)-enantiomerré, azaz a cisz-(1S)(4S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidrokloriddá a fentieknek megfelelően.

A tiszta racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin kiindulási anyagot – amelyet a találmány szerinti egyensúlyi reakcióban alkalmazhatunk –, továbbá a kívánt racém cisz-amin-végterméket egyaránt sósavas só formában leírta W. M. Welch Jr. és munkatársai a fent idézett Journal of Medicinal Chemistry vol 27. No. 11. 1508 (1984) közleményében a megfelelő szabadbázis-vegyületekkel együtt, és ez a reakcióelegy körülbelül 1:1 tömegarányú racém cisz- és transz-izomer-keverék (szabadamin-bázis-vegyület formában) nyers termék. A tiszta racém cisz-amin-hidroklorid-vegyületet W. M. Welch Jr. és munkatársai a 4 536 518 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben is leírták a két izomer hidrokloridsó formájú nyerskeverékével együtt, továbbá leírták a tiszta racém transz-amin-hidroklorid-vegyületet a 4 556 676 számú amerikai szabadalmi bejelentésben (W. M. Welch Jr. és munkatársai). A tiszta királis transz-(1S)(4R)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin kiindulási anyagot hidrokloridsó formában ugyancsak leírták a fent leírt közleményükben W. M. Welch Jr. és munkatársai. Ebben a közleményben leírták a megfelelő szabadamin-bázisú vegyületet is.

Mint korábban leírtuk, a racém N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin 2:1 tömegarányú cisz/transz izomer elegye alkalmas, közbenső terméként történő felhasználásra az antidepresszáns hatású sertraline hatóanyag vagy cisz-(1S)(4S)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin előállításában. Részletesebben, amennyiben a 2:1 tömegarányú, kapott cisz/transz-racém-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-bázisok keverékét először a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk valamely éteres oldószerszerrendszerben, mint például tiszta tetrahidrofuránban, a tiszta kristályos racém cisz-amin-só az oldatból egyedül csapadékként kristályos anyag formájában kiválik, és így tiszta racém cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidrokloridot

nyerhetünk. Ezt a sót ezután visszaalakíthatjuk a tiszta racém cisz-amin szabad bázissá, majd ezt követően szokásos eljárások segítségével resolválhatjuk, amely eljárásokban például W. M. Welch Jr. és munkatársai fent idézett irodalomban alkalmazott eljárását használhatjuk, így az eljárásban a kívánt tiszta cisz-(1S)(4S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin (sertraline) hidrokloridsó formát nyerjük. A találmány szerinti eljárás termékeként nyert megfelelő, 2:1 tömegarányú cisz/transz-keverék királis N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin izomer bázisok elegyét hasonlóan feldolgozhatjuk olyan közbelső terméké, amely sertraline-vegyülethez vezet, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben nem szükséges resolválási reakciólépést alkalmazni, mivel a kristályos hidrokloridsó forma izolálásánál közvetlenül a tiszta királis cisz-(1S)(4S)-amin-vegyületet nyerjük (sertraline).

A találmány szerinti új eljárás alkalmas arra, hogy az N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin nemkívánt transz-izomer formáját a kívánt tiszta cisz-izomer (racém vagy királis) formává visszaalakítsuk, és ennek révén a korábban nemkívánt transz-izomert a jelen találmány szerinti eljárással recirkuláltassuk és alkalmassá tegyük arra, hogy a kívánt cisz-izomert nyerhessük belőle. A találmány szerinti eljárás a szakirodalomban korábban leírt eljárásokhoz képest jelentős javulást eredményez, mivel könnyen végrehajtható, továbbá egyszerű és az eljárás összes költségét nagyban csökkenti.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk.

1. példa

5,0 g (0,0164 mol) racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin- [W. M. Welch Jr. és munkatársai, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 27. No. 11. 1508 (1984)] vegyületet oldunk 60 ml tetrahydrofuránban, amely tetrahydrofurán 3,09 ml terc-butanolt és 3,68 g (0,0328 mol) kálium-terc-butoxidot tartalmaz. Az elegyet 48 órán át visszafolytatás mellett forraljuk. A reakció befejeződése után az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot diklór-metánban oldjuk. A diklór-metános oldatot háromszor 60 ml vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk. A szárítószert leszűrjük, majd a szűrletből az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradék olajos anyagot, amely 2:1 tömegarányú racém cisz- és transz-amin-keverék, mágnesesrezonancia-spektroszkópia segítségével analizáljuk és összetételét igazoljuk. Az olajos maradékot tetrahydrofuránban oldjuk, majd az oldatot vízmentes sósavgázzal reagáltatjuk. Ennek során a cisz-amin csapadékként sósavas só formában kiválik, miközben a transz-amin-hidroklorid oldatban marad. Ezen az úton 3,5 g (62% kitermelés) tiszta, racém cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidrokloridot nyerünk (op. 275–277 °C), amely visszanyert kristályosó-forma. A szakirodalomban a tiszta racém cisz-amin-hidrokloridsóra és a tiszta racém

transz-amin-hidrokloridsóra megadott olvadáspontadatok sorrendben 275–277 °C, illetve 21–216 °C, amelyet W. M. Welch Jr. és munkatársai a Journal of Medicinal Chemistry, vol. 27. No. 11. 1508 (1984) közleményükben írtak le.

2. példa

Az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, azzal a kivétellel, hogy 5,0 g (0,0164 mol) 1:1 tömegarányú tiszta racém cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin és tiszta racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin kiindulási anyagot alkalmazunk a megfelelő tiszta transz-izomer egyedüli alkalmazása helyett, és ugyanolyan molarányokat használunk, mint a korábban leírtak. A reakció során a kapott végtermék egy maradék olajos anyag, amely 2:1 tömegarányú racém cisz- és transz-amin keveréke, amely minden vonatkozásban azonos az 1. példában nyert termékkel. Ezt mágnesesrezonancia-spektroszkópia segítségével határozzuk meg. A tiszta racém cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid (op.: 275–277 °C), amely a fent leírt keverékből ugyanolyan módon izolálható, mint a hasonló termék az 1. példa szerinti eljárás során. A tiszta termék hozama ebben az esetben 61%, a kiindulási anyag teljes mennyiségére számítva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás transz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin átalakítására cisz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-aminná, *azzal jellemezve*, hogy a transz-izomer-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin körülbelül ekvivalens tömegmennyiségű cisz-izomer jelenlétében vagy jelenléte nélkül egy bázikus egyensúlyi reagenssel reagáltatjuk a reakcióban inert, poláros szerves oldószerrendszerben körülbelül 55 °C–kö-
rülbelül 125 °C közötti hőmérsékleten mindaddig, amíg a kívánt cisz-amin mennyisége a kapott cisz/transz-keverékben konstans értéket nem ér el, amely körülbelül 2:1 tömeg/tömeg elegyérték.

2. Eljárás racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin átalakítására a megfelelő cisz-izomer-termékké, *azzal jellemezve*, hogy a racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-vegyületet körülbelül ekvivalens tömegmennyiségű cisz-izomer jelenlétében vagy e nélkül bázikus egyensúlyt kialakító reagenssel reagáltatjuk egy reakcióban inert, poláros szerves oldószerrendszerben körülbelül 55 °C–kö-
rülbelül 125 °C közötti hőmérsékleten mindaddig, amíg a kívánt cisz-amin mennyisége a kapott cisz/transz-elegyben konstans, körülbelül 2:1 tömeg/tömeg arányértéket ér el, és kívánt esetben a keletkezett elegyből a racém cisz-izomert elválasztjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-

tetrahidro-1-naftil-amin kiindulási anyagot alkalmazunk bármely jelentős mennyiségű megfelelő cisz-izomer jelenléte nélkül.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 1 : 1 tömegarányú cisz/transz-keveréket alkalmazunk, amely körülbelül egyenlő tömegű racém cisz- és racém transz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amint tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázikus egyensúlyi reagensként alkálifém-kis szénatomszámú (1–4 szénatomszámú)-alkoxidot alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin kiindulási anyag összes mennyiségére vonatkoztatva felesleg molarányú egyensúlyi bázikus reagenst alkalmazunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kiindulási anyag N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin és a bázisos kiegyenlítő reagens alkalmazott aránya körülbelül 1,0 : 1,0–körülbelül 1,0 : 3,0 közötti érték a reakcióelegyben.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakcióban inert, poláros szerves oldószerként tetrahidrofuránt vagy tetrahidrofurán és kisebb mennyiségű terc-butanol elegyét alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bázikus egyensúlyi reakciót körülbelül 65 °C–körülbelül 90 °C közötti hőmérsékleten legalább körülbelül 4 óra időtartamon át végezzük.

10. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tiszta racém cisz-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amint nyerünk ki a kapott 2 : 1 cisz/transz-elegyből sósavas só formában.