

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200440 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 217/54
C 07 D 333/58
C 07 D 209/14
A 61 K 31/13
A 61 K 31/38
A 61 K 31/40

(22) Bejelentés napja: 1984.05.24. (21) 2020/84

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(197 775) 1983.05.25. US

(40) Közzététel napja: 1985.08.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.06.28.

(72) Feltalálók:

McCARTHY James R.,
TREPANIER Donald L.,
LeTOURNEAU Michael E.,
Indiana, (US)

Zionsville,
Indianapolis,
Lebanon,

(73) Szabadalmaz:

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,
Cincinnati, Ohio, (US)

(54) ELJÁRÁS ÚJ ARILOXI-CIKLOALKANOL-AMINO- -ALKILÉN-ARILKETON-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

Ar naftil- vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

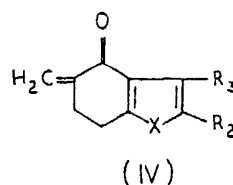
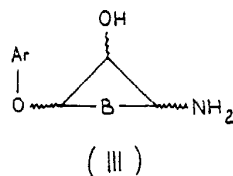
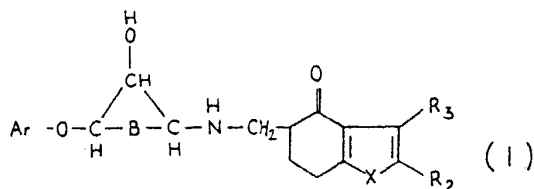
B alkilénecsopott,

X kénatom, =NH vagy -CH=CH- csoport,

R₂ hidrogénatom, alkoxi- vagy alkilcsoport,

R₃ hidrogénatom vagy alkoxycsoport,
előállítására oly módon, hogy egy (III) képletű vegyületet egy (IV) képletű vegyülettel reagáltatnak.

Az (I) képletű vegyületek vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek.



HU 200440 B

A leírás terjedelme: 15 oldal, 4 rajz, 25 ábra

A találmány tárgya eljárás az ariloxi-cikloalkanol-amino-alkilén-aril-ke-tonok körébe tartozó értékes gyógyhatású vegyületek és az azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Közelebbről, a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű helyettesített ariloxi-cikloalkanol-amino-alkilén-aril ketonok - ahol

Ar jelentése naftilcsoport vagy fenilcsoport, mely utóbbi egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal vagy halogénatommal lehet szubsztituálva,

B jelentése 1-3 szénatomos alkilén-csoport;
X jelentése, kénatom, =NH vagy -CH=CH-csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

ezek gyógyszerhatóanyagként elfogadható savaddíciós sói és az (I) képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletű ariloxi-cikloalkanol-amino-alkilén-aril ketonszármazékok új vegyületek, amelyek értékes gyógyhatással, nevezetesen vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek.

Az alkilén-csoport kifejezés metilén-(-CH₂-), etilén-(-CH₂-CH₂-) és propilén-csoportokat (-CH₂-CH₂-CH₂-) jelent. A B csoport esetében ez az alkilén-csoport a hozzá kapcsolódó szénatomokkal együtt cikloalkanol-csoportot, így ciklobutanol ciklopentanol- és ciklohexanol-, előnyösen ciklopentanol-csoportot jelent. Az 1-4 szénatomos alkil kifejezés egyenes vagy elágazó láncú csoportokat jelent, amelyek közül a metil- és etilcsoport a legelőnyösebb. A halogén-atom fluor-, klór-, bróm- és jódatom lehet, előnyös a klór- és fluoratom.

A fenil-csoportokhoz kapcsolódó R szubsztituensek előnyösen para-helyzetűek, bár orto, meta vagy para-helyzetben egyaránt kapcsolódhatnak ilyen szubsztituensek.

Az aril keton-csoportok, ahol X jelentése kénatom, =NH vagy -CH=CH- csoport, (IIa), (IIc) és (IId) általános képletű 6,7-dihidrobenczo[b]tiofen-4-(5H)-on-ok, 6,7-dihidro-1(H)indol-4(5H)-on-ok illetve 1-tetralonok lehetnek.

A gyógyszerhatóanyagként alkalmazható savaddíciós só elnevezés különféle szervetlen és szerves savakkal képzett sókat jelent. Savaddíciós só képzésére használható savak például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszorsav, metánszulfonsav, toluolszulfonsav, maleinsav, fumársav, kámforszulfonsav. Előnyösök a nem toxikus, gyógyszerhatóanyagként alkalmazható savaddíciós sók, de a termék izolálá-

sa vagy tisztítása céljából használhatunk egyéb sókat is.

A savaddíciós sóképzést ismert módokon végezhetjük, így a termék szabad bázis formáját a megfelelő bázis vagy sav egy, vagy több ekvivalensnyi mennyiségével reagáltatjuk olyan oldószerben vagy közegben, amelyben a só oldhatatlan, vagy valamilyen oldószerben, így vízben, amelyet a sóképzés után vákuumban vagy fagyasztva szárítással, vagy megfelelő ioncserélő gyanta segítségével anioncserével eltávolítunk.

Az (I) általános képletű vegyületek cikloalkanol csoportja három aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, ez négy sztereocizomer formát eredményez, a cisz-cisz, transz-transz, cisz-transz és transz-cisz formát. Ennek megfelelően az (I) általános képletben az aszimmetria centrumok kémiai kötéseit hullámos vonalakkal jelöljük, ami jelzi, hogy alfa vagy béta konfiguráció egyaránt előfordulhat. Az (I) általános képletű vegyületek vérnyomáscsökkentő szerként való alkalmazásában előnyös, ha az (I) általános képletű vegyületek cikloalkanol-csoportjához kapcsolódó nitrogénatom alfa konfigurációjú és az ariloxi-csoport béta konfigurációjú. A hidroxil csoport bármilyen konfigurációjú lehet. A továbbiakban az izomériától eltekintünk, ha csak nincs valami különleges szerepe a találmány szerinti eljárásban, és a szokásos hullámos vonalakat használjuk az (I) általános képletű vegyületek ábrázolásában az alfa és béta konfigurációk jelölésére.

A találmány szerinti eljárásban az (I) általános képletű vegyületeket az A reakcióvázlat szerint állítjuk elő úgy, hogy valamilyen (IV) általános képletű megfelelően szubsztituált α-metilén ketont valamilyen (III) általános képletű szubsztituált ariloxi-cikloalkanol-ammal kondenzációs reakcióba viszünk. A reakciót inert szerves oldószerben hajtjuk végre, a reakciópartnerek molekulasúlyi ekvivalensnyi mennyiségével. Bár a reakcióelegy hőmérsékletének emelése rövidíti a reakcióidőt, előnyös az 50 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklet, legelőnyösebb a szobahőmérséklet alkalmazása. A reakció általában gyorsan lezajszódik, de kívánt esetben hosszabb idő alatt, néhány nap alatt is végrehajtható. Oldószerként bármely olyan alkohol alkalmazható, amelyben az amin komponens oldódik, előnyös az etanol alkalmazása semleges körülmények között. Egyéb oldószerek, így acetónitril és etil-acetát is alkalmazhatók. A terméket szabad bázisként vagy savaddíciós só alakjában, például hidroklorid alakjában egyaránt izolálhatjuk.

Azokban az esetekben, amikor a különféle kémiai átalakításokat az enol-amin kondenzáció után végezzük (lásd reakcióvázlat), a reakcióképes nitrogénatomot az indolcsoportnál a kémiai átalakítások előtt védeni kell; erre a célra előnyösen benzil-, tozil- vagy trimetil-szilil védőcsoportokat használ-

hatunk. A nitrogénatomon védőcsoportot tartalmazó vegyületeket ismert módon egyszerűen állíthatjuk elő, a védőcsoportok eltávolítása is ismert módon történik.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt (III) általános képletű ariloxi-cikloalkanol-amin vegyületeket az irodalomból ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Általában úgy járunk el, hogy valamilyen ariloxi-cikloalként oxidálunk, akkor ariloxi-cikloalkén 2,3-epoxidot kapunk, vagy valamilyen 2-cikloalkenolt alakítunk az ariloxi-cikloalkanol megfelelő epoxidjává. Az epoxidokat ezután ariloxi-epoxidokká, majd a megfelelő α -azido-5-ariloxi-cikloalkanollá alakítjuk, és ezeket az azidokat redukáljuk azután a kívánt aminná.

A fenti reakcióban használt szokásos oxidálószerkeket, mint amilyen a 3-klór-perbenzoesav, perecetsav, az irodalomban leírt ismert eljárások szerint reagáltathatjuk a megfelelő cikloalkénnel. Az azidokat úgy állíthatjuk elő, hogy az epoxidokat nátrium-aziddal reagáltatjuk nitrogénatmoszférában, a reakcióelegyet forráshőmérsékletre melegítve. A reakcióban oldószerként valamilyen inert szerves oldószert, így például etanolt használhatunk. A reakció végbemenetét vékonyréteg-kromatográfiával követjük, és amikor a reakció végbement, leállítjuk. A kapott azidokat csontszénese palládium katalizátort használva, nyomás alatt hidrogénezzük, ekkor redukcióval megkapjuk a megfelelő aminokat.

Amint az előzőekben említettük, az (I) általános képletű vegyületek helyettesített cikloalkanol-amin csoportjában lévő három aszimmetriás szénatom több izomer formát eredményez, ezek valamennyire eltérnek egymástól farmakológiai hatásuk tekintetében. Így előnyös megkülönböztetett eljárásokat használni a helyettesített ariloxi-cikloalkanol-amin vegyületek előállítása esetén, így biztosítva a kívánt izomerek keletkezését.

Az (1 α , 2 β , 5 β)-2-amino-5-ariloxi-ciklopentanoloikat valamilyen megfelelően R-szubsztituált ariloxi-ciklopenténből, ismert reakciókkal állíthatjuk elő. Így például a B reakcióvázlatnak megfelelően - ahol Ar jelentése az (I) általános képletnél megadott - az (V) általános képletű ciklopentént 3-klór-perbenzoesavval (3-CPA) vagy 40%-os perecetsavval, vagy hasonló savakkal reagáltatjuk, ekkor megkapjuk a (VIa) és (VIb) általános képletű transz és cisz epoxidok keverékét, amelyet ismert szétválasztási módszerekkel, így például Waters Prep 500 rendszerű nagynyomású folyadékkromatográfiával választhatjuk szét, a kereskedelemben kapható szilikagél használva töltésként.

A kívánt transz-epoxid, vagyis a (VIa) általános képletű transz-2-ariloxi-6-oxabiciklo(3.1.0) hexán előnyösen nátrium-aziddal való reagáltatással nyitható fel, ekkor egy (1 α , 2 β , 5 β)-2-azido-5-ariloxi-cikloalkanolt kapunk,

amit redukálva megkapjuk a kívánt (α , β , β) sztereóizomert. A reakcióban ismert redukációs eljárásokat, például csontszénese palládium katalizátorral végzett katalitikus hidrogénezést használhatunk. A (III) általános képletű cikloalkanol-amin kiindulási anyag számozását annál a szénatomnál kezdjük, amelyhez a hidroxil-csoport kapcsolódik, és a számozás az óramutató járásának megfelelő irányban folytatódik. A (IV) általános képletű enonnal való kondenzáció után a csoport számozását annál a szénatomnál kezdjük, amely a nitrogénatomhoz kapcsolódik, és a számozás ellenőrzésen folytatódik, mint a kiindulási molekulában.

Az (1 β , 2 β , 5 α)-2-amino-5-ariloxi-ciklopentanoloik előállítását végezhetjük úgy is, hogy transz-6-oxabiciklo(3.1.0)-ciklohexán-2-olt trifenil-foszfínnal és valamilyen hidroxil-arilall (például fenollal) reagáltatunk valamilyen azodikarbonsavészter jelenlétében, akkor a (VIb) általános képletű cisz-epoxidot kapjuk. Ezt az epoxidot azután nátrium-aziddal reagáltatjuk, és a kapott 2-azido-vegyületet a fentiekben leírt eljárással a kívánt aminná redukáljuk.

A transz-epoxi alkohollal végzett redukciót előnyösen inert szerves oldószerben, így benzolban vagy tetrahidrofuranban, valamilyen dialkil-azo-dikarbonsavészter jelenlétében végezzük. A kívánt termék tisztítását oszlopkromatográfiával végezhetjük, szilikagél és kloroformot alkalmazva. Hasonlóképpen, a transz-epoxidot a cisz-epoxi alkohollal kiindulva előállítva, és ugyanazt az eljárást alkalmazva megkapjuk a kívánt (VIa) általános képletű terméket sztereospecifikus formában.

Az (1 β , 2 β , 5 β)-2-amino-5-ariloxi-ciklopentanoloikat valamilyen (1 α , 2 β , 5 β)-2-amino-5-ariloxi-ciklopentanol hidroxil-csoportjának antimerikusan vezetett inverziójával állíthatjuk elő oly módon, hogy a kiindulási vegyület valamilyen amidját tionilkloriddal kezeljük, ekkor egy oxazolint kapunk, amelyet valamilyen erős protikus savval, például sósavval hidrolizálunk. A kívánt amid a p-nitrobenzamid, amelyet úgy állítunk elő, hogy a ciklopentil-amint p-nitrobenzoid-kloriddal reagáltatjuk, valamilyen inert szerves oldószerben, például tetrahidrofuranban, trietil-amin jelenlétében.

Az (1 α , 2 α , 5 β)-2-amino-5-ariloxi-ciklopentanoloik előállítását úgy végezzük, hogy valamilyen amido-ciklopentént, például acetamido- vagy benzamido-ciklopentént 3-klór-perbenzoesavval reagáltatunk, ezt követően a kapott vegyületet valamilyen hidroxil-aril anionnal, például fenollal, naftollal, hidroxil-indollal, hidroxil-tiofénnel vagy piridinollal kezeljük, ami felnyitja az epoxidot és így (1 α , 2 α , 5 β)-N-(2-hidroxi-3-ariloxi-ciklopentil) amidot kapunk. Az amidot ezután valamilyen erős bázissal vagy erős savval kezeljük és megkapjuk a szabad amint.

Az előzőekben leírt eljárások szerint eljárva, a 2-amino-5-ariloxi-ciklopentanolnak a (IX), (X), (XI) és (XII) általános képletű négy sztereoizomer formáját kaphatjuk meg, ahol Ar jelentése az előzőekben megadott.

Természetesen az előbb felsorolt sztereospecifikus izomerek egyedi enantiomerjeik racémataiként léteznek még akkor is, ha a gyakorlatban a vegyületeket 5R-enantiomer formájukban ábrázoljuk. [Például a (IX) általános képletű vegyület 5S-enantiomerje (5S-/1*S*,2*S*,5*S*/) lenne.] A keveréket ismert módon könnyen szétválaszthatjuk, így például optikailag aktív savakkal, preparatív oszlopot, mint amilyen a Prep Percol preparatív oszlop, használva, vagy az egyedi enantiomereket állíthatjuk elő enantiospecifikus szintézissel, például az olefint valamilyen enantio-szelektív szerrel epoxidálva.

A (IV) általános képletű exociklikus metilén-ke-tonokat ismert módon állítjuk elő. Általában az α -metilén-csoport kialakítását a ciklikus keton Mannich reakciójával végezzük, ahol a ketont először egy dialkil-amino-metil intermedierré alakítjuk, amit elkülönítés nélkül rögtön a 2-metilénre alakítunk át. Azokban az esetekben, amikor X jelentése nitrogénatom, előnyös a pirrol gyűrű nitrogénatomját valamilyen N-védőcsoporttal védeni, például tozil-kloriddal való reagáltatással. Képezhetünk egy aniont is a karbonil-csoporttal szomszédos 5-helyen, és az így képzett aniont etil-formiáttal melegítjük, majd a (III) általános képletű aminnal kondenzáltatjuk redukтив aminézési eljárással, nátrium-ciano-bórhidridet vagy egyéb, az irodalomban ismert reagenst használva. Használhatunk csontszén katalizátort is.

Az alább következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

(1 *α* ,2 *β* ,5 *β*)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanol

A lépés: transz-2-fenoxi-6-oxabicyclo(3.1.0)hexán

Keverővel és hőmérővel felszerelt 2 literes háromnyakú lombikba 40 g (0,25 mól) 3-fenoxi-ciklopentént és 250 ml diklór-metánt adagolunk. Az oldatot 4 °C-ra hűtjük és 86 g 85%-os 3-klór-perbenzoesav 750 ml diklór-metánban készített oldatát adjuk hozzá cseppenként. A reakcióelegyet 15 órán át keverjük, lassan szobahőmérsékletre melegítve. Az elegyet jeges fürdőben lehűtjük és a kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd 75 ml hideg diklór-metánnal mossuk. A világossárga szűrletet 500 ml vizes nátrium-szulfít (60 g) oldattal, kétszer 250 ml jéghideg 1N nátrium-hidroxiddal és 100 ml sós vízzel mossuk. A színtelen szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepárol-

juk, így 41,8 g olajos maradékot kapunk. A világossárga olajat 150 ml 1 : 1 arányú diklór-metán/hexán elegyben oldjuk és Waters Prep 500 rendszerű folyadékkromatográfiával tisztítjuk, két Prep PAK TM 500 szilikagél töltetet használva. Hét injektálást végezve, a két fő csúcsot (amelyek alapvonalasan válnak szét) összegyűjtjük. A csúcsok egyesítése a két epoxid 74 : 26 arányú jelenléte jelzi. A hét futamból az első és második komponenseket összegyűjtjük két frakcióvá és bepároljuk.

Az első frakció bepárlás után 25 g kivánt epoxidot eredményez.

¹H NMR (CDCl₃) 1,5-2,2 (m, 4, CH₂CH₂), 3,55 (s, 2, C1-H, C5-H), 4,75 (d, 1, J = 3, C2-H), 6,65-7,4 (m, 5, Ar).

A második frakció a 4. példa A lépésében előállított terméket adja.

B lépés: (1 *α* ,2 *β* ,5*A*)-2-azido-5-fenoxi-ciklopentanol

10 g (0,057 mól) transz-2-fenoxi-6-oxabicyclo-(3,1,0)hexánt 100 ml etanolban oldunk. 10 g (0,154 mól) nátrium-azidot és 1,37 g (0,025 mól) ammónium-kloridot 25 ml meleg vízben oldunk és ezt az oldatot az etanolos oldathoz adjuk. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában forraljuk visszafolyó hűtő alkalmazásával és vékonyréteg-kromatográfiával (SS2) követjük.

16 órás forralás után a reakcióelegyet sós vízzel hígítjuk és háromszor 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és sárga olajig bepároljuk. Termelés: 12,4 g, 100%.

A vékonyréteg-kromatográfia 1 foltot mutat, az A lépés termékének R_F értékénél kisebb R_F értékkel. Az olajat kevés diklór-metánban oldjuk és 75 g szilikagél oszlopon átszűrjük, ugyanezt az oldószert használva. A terméket tartalmazó körülbelül 600 ml frakciót bepároljuk, ekkor 10,8 g (87%) színtelen olajat kapunk.

IR (vékony film) 3375 (br) és 2100 (s) cm⁻¹: az azidot rögtön felhasználjuk az alább következő aminok készítésénél.

C lépés: (1 *α* ,2 *β* ,5 *β*)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanol hidroklorid

A B lépésben leírtak szerint előállított hidroxizidből 10,8 g-ot (0,049 mól) 150 ml etanolban oldunk, 1 g 5%-os csontszén paládiumot és 10 ml koncentrált sósavat adunk hozzá. A keveréket 385000 Pa nyomáson 16 órán át hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet bepárolva fehér szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot izopropil-alkoholból átkristályosítjuk, így módon 7,55 g (67%) analitikailag tiszta terméket kapunk.

Olvadáspont: 213-5 °C;

¹H NMR (DMSO-d₆) 1,45-2,45 (m, 4, CH₂CH₂), 3,3 (m, 1, C₂-H), 4,15 (m, 1, Cl-H), 4,5 (m, 1, C₅-H), 5,9 (m, 1, OH, kicserélhető) 6,7-7,45 (5, m, Ar), 8,5 (br, s, 2, NH₂).

D lépés: (1α,2β,5β)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanol

A B lépésben leírtak szerint előállított hidroxizidot a C lépésben leírtak szerint hidrogénezük, sósav kizárásával, ekkor megkapjuk az amint, amely vízből kristályosodik.

Olvadáspont: 99-100 °C;

¹H NMR (CDCl₃-DMSO-d₆-D₂O) 1,2-2,2 (m, 4, CH₂CH₂), 3,0 (dd, 1 J₂₁=7, J=14, C₂-H), 3,75 (dd, 1, J₁₂=7, J_{1,5}=5, ClH), 4,4 (m, 1, C₅-H), 6,65-7,4 (m, 5, Ar).

2. példa

(1β,2β,5β)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanol

A lépés: (1β,2β,3β)-N-(2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil)-p-nitrobenzamid

Az 1. példa D lépésében leírtak szerint előállított ciklopentil-amin 3,86 g-ját (0,02 mól) 75 ml tetrahidrofuranban 2,02 g (0,02 mól) trietil-aminban és 75 ml éterben oldjuk, ehhez az oldathoz 3,72 g (0,02 mól) p-nitrobenzoid-klorid tetrahidrofuran-éteres oldatát (25 ml, 1 : 1 arány) adjuk egyszerre. 10 perc után az 5,6 g fehér csapadékot, amely ennek a lépésnek a termékét és trietil-amin-hidrokloridot tartalmaz, szűrővel eltávolítjuk és éterrel mossuk. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, és a kapott szilárd anyagot éterrel tritúráljuk, majd szűrővel elkülönítjük. 3,5 g anyagot kapunk. Az előzőekben kapott 5,6 g anyagot 100 ml vízbe rakjuk, 15 percig keverjük, szűrővel elkülönítjük és egyesítjük a később kapott 3,5 g anyaggal. Az egyesített terméket etanolból átkristályosítva 5,15 g (75%) analitikailag tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 204-206 °C;

IR (Nujol) 3310, 1640, 1600, 1550, 1520 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) 1,6-2,5 (m, 4, CH₂CH₂), 4,2 (m, 2, Cl-H és C₂-H), 4,58 (m, 1, C₃-H), 5,52 (d, 1, J=3, OH), 6,7-7,5 (m, 5, Ar).

5, Ar), 8,22 (AB kvartet, 4, J=9,5, 4-NO₂-Ar).

5 B lépés: 2-(4-nitro-fenil)-(β)-6-fenoxi-1-aza-3-oxabicyclo-[3.2.0]okt-2-én-hidroklorid

Egy keverővel, nitrogéngáz átbuborékolatásával és hőmérővel ellátott száraz két-nyakú 15 ml-es gömblombika 1,0 g (2,9 mmól), az A lépés szerint előállított p-nitrobenzoid-amidot és 10 ml frissen desztillált tionilkloridot adagolunk. A világossárga oldatot 40 °C hőmérsékletre melegítjük (belső hőmérséklet), a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követjük. A reakcióelegy egy kis mennyiségéhez trimetilszilánt adunk és követjük a ciklopentil hidrogén pozícióját és kapcsolódását a fenoxiszénatomon. Ezt a hidrogént 5 perccel reakcióidő után mint tiszta d-t figyeljük meg 55,5-nél, amely 55,8-nál multiplétte válik, 2 óra után. A p-nitrobenzoid AB kvartet is elcsúszik 58,0-tól 58,4-re 2 óra után. A reakcióelegyet 125 ml vízmentes éterbe öntjük, nitrogénatmoszférában, állandó keverés közben. 30 perc után a kapott világossárga csapadékot szinterelt üvegtölcséren összegyűjtjük és 0,85 g (80%) éterrel mossuk.

Olvadáspont: 138-40 °C.

IR (Nujol) 2350 (br), 1655, 1600, 1590, 1535, 1460, 1390 cm⁻¹;

Tömegspektrum (Cl)m/e 325 (m + 1).

C lépés: (1β,2β,5β)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanol hidroklorid

A B lépés szerint előállított oxazolin 3,9 g-ját (10,8 mmól) visszafolyó hűtő alkalmazása mellett glim és 5N sósav 25 ml : 75 ml összetételű elegyével kezeljük, 24 óra hosszát. A reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük és a kapott 1,7 g (95%) fehér szilárd anyagot - amely vékonyréteg-kromatográfiásan meghatározva p-nitro-benzoész, olvadáspontja 235-238 °C - szűrővel eltávolítjuk és kevés vízzel mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így világos rózsaszín szilárd anyagot kapunk. A kívánt termék kristályait éterrel tritúráljuk és szűrővel elkülönítjük: 2,1 g (85%) anyagot kapunk.

Olvadáspont: 214-216 °C.

Izopropanolból (körülbelül 75 ml) átkristályosítva analitikailag tiszta terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 216-217 °C.

D lépés:

A szabad bázist úgy kaphatjuk meg, hogy a C lépésben leírtak szerint előállított terméket szobahőmérsékleten vízben oldjuk (körülbelül 19/10 ml arányban) és az oldatot 5N nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. Az oldatot jeges fürdőn lehűtjük és a kapott

kristályokat szűrővel elkülönítjük, majd toluolból átkristályosítjuk.

Olvadáspont: 94-96 °C.

¹H NMR (CDCl₃) 1,88 (m, 4, CH₂CH₂), 2,4 (m, 3, NH₂ és OH), 3,2 (m, 1, C2-H), 3,98 (m, 1, C1-H), 4,5 (dd, 1, J ~ 5, J ~ 9, C5-H), 6,7-7,4 (m, 5, Ar).

3. példa

(1 α ,2 α ,5 β)-2-amino-5-fenoxi-pentanol hidroklorid

A lépés: cisz-N-6-oxabiciklo(3.1.0)nex-2-il-acetamid

120 g (0,06 mól) 3 acetamido-ciklopentént 215 g 3-klór-perbenzoesavval kezelünk, Vince and Daluge [J.Med.Chem. 17, 578 (1974)] módszere szerint. 84 g terméket kapunk.

Olvadáspont: 92,5-93 °C.

B lépés: (1 α ,2 α ,3 β)-N-(2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil)-acetamid

Nitrogéngáz bevezetésére szolgáló szeleppel, kondenzátorral és tölcserrel ellátott 250 ml-es háromnyakú gömblombikba 1,7 g (0,071 mól) nátrium-hidridet és 30 ml száraz dimetil-formamidot adagolunk. Ehhez a szuszpenzióhoz 13,0 g (0,138 mól) fenol 50 ml dimetil-formamidban készített oldatát adagoljuk cseppenként. A reakció végbemenetele után, amit a reakcióelegy lecsillapulása látunk, 10 g (0,071 mól) cisz-N-6-oxabiciklo(3.1.0)hex-2-il-acetamid 45 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk hozzá és a reakcióelegyet 145-150 °C hőmérsékletre melegítjük. (Belső hőmérséklet.) A reakció előrehaladását gázkromatográfiával (200 °C, SE-42 oszlop) vagy ¹H NMR-rel [a reakcióelegy kis mennyiségét sósvízzel hígítjuk és deuterokloroformmal (CDCl₃) extraháljuk] követjük, a δ 3,55-nél lévő, epoxidra jellemző szinglet eltűnése jelzi, hogy végbement a reakció. 2,5 óra múlva, a reakcióelegyet körülbelül 400 ml jeges vízre öntjük, és az elegyet ötször 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat sósvízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és olaj maradékig bepároljuk. Az olajat éterrel tritúráljuk, a kristályosodás megindítása végett, majd ciklohexánt adunk hozzá, hogy teljessé váljék a kristályosodás. A kristályos terméket szűrővel elkülönítjük, levegőn szárítjuk, ekkor 9,6 g terméket kapunk. Olvadáspont: 123-125,5 °C, etil-acetátból vagy acetonitrilből való átkristályosítás után.

C lépés: (1 α ,2 α ,5 β)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanol hidroklorid és a szabad bázis

A B lépés szerint előállított acetamidból 9,5 g-ot (0,04 mól), 125 ml metanolt és 125 ml 3N sósavat visszafolyató hűtő alkalmazásával 15 óra hosszat forralunk, nitrogénatmoszférában, ekkor iszapszerű kristályos terméket kapunk. A kristályokat szűrővel elkülönítjük, kevés metanollal mossuk és vákuumban szárítva 7,5 g (81%) amin-hidroklorid sötét kapunk, olvadáspontja: 215-217 °C.

Az analízis kedvéért egy kis mintát izopropil-alkoholból átkristályosítunk, olvadáspontja: 215-217 °C.

A szabad bázist a hidroklorid sóból úgy izoláljuk, hogy a hidrokloridot 150 ml éter és 75 ml 1M kálium-karbonát között megosztjuk, majd bepároljuk az éteres fázist. Ekkor fehér kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja: 90-91 °C.

25 4. példa

(1 β ,2 α ,5 β)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanol

A lépés: Cisz-2-fenoxi-6-oxabiciklo(3.1.0)hexán

7,05 g (37,5 mmól) fenolt, 7,85 g (30 mmól) trifenil-foszfint és 2,5 g (25 mmól) (1 β ,2 α ,5 β)-6-oxabiciklo(3.1.0)-ciklohexán-2-olt nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten összekeverünk. 8,05 g (30 mmól) diizopropil-azodikarboxilátot ugyanannyi térfogat tetrahidrofuránnal (THF) összekeverünk, és cseppenként hozzáadjuk a jeges fürdőre tett reakcióelegyhez. A reakcióelegyet 24 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. 30% (3,5 ml) hidrogén-peroxidot adunk hozzá, majd 100 ml toluollal hígítjuk és 20% (100 ml) nátrium-tioszulfáttal, kétszer 50 ml 1N nátrium-hidroxiddal, végül 100 ml sósvízzel mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, amíg fehér szilárd anyagot nem kapunk. Kugelrohr desztillációval 100-115 °C-nál (0,1 mm) fehér kristályos anyag két frakcióját kapjuk (2,8 g és 3,5 g). Vékonyréteg-kromatográfiával (CHCl₃) lassan mozgó szennyeződést látunk. A reakcióedény maradéka nem tartalmaz terméket, vékonyréteg-kromatográfiás (CHCl₃) meghatározásunk szerint. Az egyesített desztillált termékeket kétszer 100 ml forró hexánnal extraháljuk, ekkor oldhatatlan, UV fényt nem abszorbeáló maradékot kapunk. Az oldat bepárlása után 4,2 g (95%) fehér kristályos szilárd anyag marad vissza. Ezt az anyagot oszlopkromatográfiával, szilikagélén (Merck), kloroformmal tisztíthatjuk, de tisztítás nélkül is vihetjük tovább a következő reakciólépésbe.

B lépés: (1 β ,2 α ,5 β)-2-Azido-5-fenoxi-ciklopentanol

Az A lépésben elkészített cisz-epoxid 3,5 g-ját (0,02 mól) 50 ml etanolban oldjuk. 3,5 g (0,054 mól) nátrium-azidot és 0,48 g ammónium-kloridot (0,009 mól) 8 ml meleg vízben oldunk, és ezt az oldatot hozzáadjuk az előbb készített etanolos oldathoz. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával, a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (SS2) figyeljük. 16 óra után a reakcióelegyet 150 ml kloroformmal és 100 ml sósvízzel hígítjuk. A vizes fázist 50 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sósvízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A kívánt terméket világossárga olaj formájában kapjuk, vékonyréteg-kromatográfiával vizsgálva homogén, a következő lépésbe tisztítás nélkül vihetjük tovább.
Termelés: 3,7 g (85%).

C lépés: (1 β ,2 α ,5 β)-2-Amino-5-fenoxi-ciklopentanol hidroklorid

A B lépésben előállított azid 4,1 g-ját (0,019 ml) 100 ml etanolban oldjuk és 5 ml koncentrált sósavat, valamint 5 g 5%-os csontszénese palládiumot adunk hozzá. A keveréket hidrogéngázzal rázzuk 385000 Pa nyomáson 24 óra hosszat. Az azid teljes redukcióját vékonyréteg-kromatográfia jelzi. A reakcióelegyet átszűrjük egy Celite-párnán és a katalizátort forró etanollal átmoszuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így fehér kristályos szilárd anyagot kapunk. Etanolból átkristályosítva 233-234,5 °C olvadáspontú terméket kapunk.

D lépés: (1 β ,2 α ,5 β)-2-Amino-5-fenoxi-ciklopentanol

A B lépésben kapott azid 9,3 g-ját (0,042 mól) 900 mg 5%-os csontszénese palládiumot és 150 ml etanolt egy Parr edényben 350 000 Pa nyomáson hidrogénezzük. 6 óra után vékonyréteg-kromatográfia (SS2) jelzi a teljes redukciót. A reakcióelegyet egy Celite-párnán átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepárolva, fehér szilárd anyagot kapunk. Ezt körülbelül 80 ml vízből átkristályosítjuk és a kapott fehér tús kristályos terméket szűrőssel elkülönítjük.
Olvadáspont: 123-125 °C.

5. példa

(1 α ,2 α ,4 β)-2-amino-4-fenoxi-ciklobutanol

A lépés: 2-(dibenzil-amino)-4-bróm-ciklobutanon-hidrobromid

2-(dibenzil-amino)-4-bróm-ciklobutanont kloroformban oldunk, 1 mólos koncentrációjú oldatot létrehozva és egy ekvivalensnyi, kloro-

roformban oldott brómot adunk hozzá csepenként. (A kloroformos bróm oldat 1 mólos koncentrációjú.) 30 percig tartó keverés után az oldatot bepárolva, megkapjuk a terméket.

B lépés: 2-(dibenzil-amino)-4-fenoxi-ciklobutanon

Az A lépésben kapott hidrobromid sót kloroform és telített nátrium-hidrogén-karbonát között megosztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd olajos maradékig bepároljuk. Az olajat dimetil-formamidban oldjuk (1 mólos koncentrációban) és 2 ekvivalensnyi, 1 mólos dimetil-formamidos nátrium-fenoxi oldattal kezeljük gőzfürdőn, 6 óra hosszat. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, sósvízzel hígítjuk és négyszer 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist sósvízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva olaj-szerű terméket kapunk.

C lépés: (1 α ,2 α ,4 β)-2-amino-4-fenoxi-ciklobutanol

A B lépésben kapott terméket 1 mólos koncentrációban etanolban oldjuk. Az etanol 1 ekvivalensnyi sósavat tartalmaz. 10% csontszénese palládiumot adunk hozzá, (a ciklobutanon súlyára számítva 10%) és a keveréket Parr-edényben 415 400 Pa nyomáson 15 óra hosszat hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott maradékot telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldat és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, a kapott szilárd anyagot gyors folyadékkromatográfiával, kloroform : metanol : koncentrált ammónium-hidroxid 75 : 10 : 1 arányú elegyével tisztítjuk.

Hasonló módon, a reakciópartnerek megváltoztatásával előállíthatjuk a 2-amino-4-(helyettesített-fenoxi)ciklobutanol analógokat is.

50 6. példa

6,7-dihidro-2-metil-benzo[b]tiofén-(5-metilén)-(5H)-4-on

55 A lépés: 3-hidroxi-2-(2-oxopropil)-2-ciklohexén-1-on

4,34 kg (31,4 mól) porított kálium-karbonát 8,5 liter kloroformban készült szuszpenziójához keverés közben 3,5 kg (31,2 mól) 1,3-ciklohexándiont adunk. Ehhez a keverékhez, jeges fürdő hőmérsékletén tartva, 2,9 kg (28,2 mól) 90%-os tisztításra számolva, klóracetont adunk nitrogénatmoszférában, 1 óra hosszat tartó keverés közben. A reakció-

elegyet lassan felmelegítjük szobahőmérsékletre és hagyjuk állni 3 napon át. Ahogy a reakció halad előre, a keverés egyre nehezebbé válik. 2 liter desztillált vizet adunk hozzá lassan és az elegyet ezután keverés közben vizes nátrium-hidroxid oldatba viszszük át (1 liter 50%-os nátrium-hidroxid 6 liter vízhez). Még további 1 liter vízzel és 1 liter kloroformmal öblítjük ki a reakcióedényben maradt maradékot.

Az oldat pH-ja pH = 10 értéknél alacsonyabb, 1 liter 50%-os nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával ezt közelítőleg pH = 10 értékre emeljük. 20 perces keverés után az elegyet hagyjuk leülepedni és a szerves fázist elválasztjuk a vizes fázistól. A vizes fázist koncentrált sósav oldattal megsavanyítjuk, majd 9 liter etil-acetátot adunk hozzá. Az elegyet 20 percig keverjük, hagyjuk ülepedni és a szerves fázist elkülönítjük. Ezt a szerves fázist 2 liter sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és a szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva, körülbelül 4,5 liter barna olajos terméket kapunk. Ezt az anyagot éterből átkristályosíthatjuk, de kristályosítás nélkül közvetlenül is felhasználhatjuk a következő lépésben.

Olvadáspont (éterből átkristályosítva): 80-81 °C.

B lépés: 2-metil-benzo[b]tiofen-(5H)-6,7-dihidro-4-on

Az előbbi lépésben kapott nyers terméket - körülbelül 4,5 liter barna olajos anyag - 11 liter abszolút etanolban feloldjuk. Ehhez az oldathoz 275 g 2,2-dimetoxi-propánt és 500 g metán-szulfonsavat adunk, majd 20 percen keresztül, keverés közben nitrogén-gázzal tisztítjuk. 1 órán keresztül nagy sebességgel hidrogén-szulfid gázt hajtunk át az oldaton, keverés közben, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 óra hosszat állni hagyjuk. Ezt követően megint hidrogén-szulfid gázt hajtunk át az elegyen, mérsékelt sebességgel erőteljes keverés közben. 3 napon át tartó szobahőmérsékleten való állás után, még tovább hidrogén-szulfid gázt nyomunk át az oldaton 20 percen keresztül, mérsékelt sebességgel, keverés közben. 2 nap után nitrogén-gázt nyomunk át az oldaton 40 órán át tartó keverés közben, ez kihajtja a hidrogén-szulfid gáz feleslegét. Keverés közben, lassan 1350 g 50%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk a rendszerhez. A beadagolás alatt a hőmérséklet 45 °C-ra emelkedik. 1 óra hosszat tartó keverés után az oldószer legnagyobb részét csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 16 liter diklór-metánnal és 15 liter vízzel extraháljuk. 30 perces keverés után az elegyet ülepedni hagyjuk, majd a szerves fázist elkülönítjük és vizes nátrium-hidroxid oldattal mossuk (1350 g 50%-os nátrium-hidroxid + 18 liter víz). A szerves fázist celiten átszűrjük,

az emulziós anyagok eltávolítása céljából. A szűrt szerves fázist kétszer 14 liter vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva, barna olajos terméket kapunk. Ezt az anyagot kívánt esetben ledesztilláljuk (90-125 °C/40 Pa), de tisztítás nélkül is tovább vihetjük a következő reakciólépésbe.

10 C lépés: 6,7-dihidro-5-dimetil-amino-metil-2-metil-benzo[b]-tiofen-4-(5H)-on

22 literes reaktorban a B lépésből származó tiofénketonból 1992 g-ot (12 mól) 1272 g (36-38%-os oldat) vizes formaldehidet 1078 g (13,22 mól) dimetil-amin hidrokloridot és 25 g koncentrált sósavat összekeverünk. A keveréket nitrogénatmoszférában keverjük, majd 1,5 óra alatt 60 °C hőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet ezután tovább melegítjük 85-90 °C hőmérsékletre 1,5 óra alatt, végül 93-95 °C hőmérsékletre melegítjük és így tartjuk 3,5 óra hosszat. Ezt követően egy éjszakán át állni hagyjuk, ezalatt lassan szobahőmérsékletre hűl le. Ezután még egy további órára 90 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 25 °C-ra hűtjük le. A reakcióelegyhez 2,4 liter vizet, 3,6 liter diklór-metán, majd vizes nátrium-hidroxid oldatot (1080 g 50%-os nátrium-hidroxid 1,2 liter vízben) adunk lassan keverés közben. Ezután az elegyet egy 50 literes reaktorba rakjuk át a fázisok elválasztása végett, az eredeti reaktort 1 liter vízzel és 1 liter diklór-metánnal mossuk, a mosóleveket egyesítjük a másik reaktorba átrakott eleggyel. A szerves fázist elkülönítjük és a vizes fázist 1 liter diklór-metánnal mossuk. Az egyesített szerves fázist kétszer 1,5 liter vízzel mossuk és közvetlenül felhasználjuk a következő reakciólépésben.

45 D lépés: 6,7-dihidro-2-metil-5-metilén-benzo[b]tiofen-4(5H)-on

A. eljárás A C lépésben kapott szerves oldatot egy 22 literes reaktorba töltjük és 2 liter diklór-metánt, valamint 1790 g kálium-karbonátot adunk hozzá keverés közben. Ehhez a keverékhez 2,28 kg metil-jodidot adunk lassan, 1,5 órás periódus alatt, 15-25 °C közötti hőmérsékleten. A reakció exoterm, hőmérsékletét jeges fürdővel szabályozzuk. A metil-jodid hozzáadása alatt fehér szilárd anyag válik le az oldatból. Ebben az állapotban a reakcióelegy legnagyobb része kvaterner ammóniumsó. 220 g vizet adunk hozzá lassan, ez enyhén exoterm reakciót okoz, de a reakcióelegy hőmérsékletét nem hagyjuk 25 °C fölé emelkedni. Az elegyet szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában 60 óra hosszat keverjük. 30 liter vizet és 2 liter diklór-metánt adunk az elegyhez, amely sűrű iszapszerű anyaggá válik, a fázis-sze-

paráció nagyon nehéz. Felmelegítjük 35 °C hőmérsékletre, ez lehetővé teszi a szerves fázis elkülönítését. A vizes fázist 1,5 liter diklór-metánnal extraháljuk 35 °C-on, és a szerves fázist elkülönítjük. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, ekkor olajszerű nyers terméket kapunk, melynek súlya 2,13 kg. A terméket közvetlenül felhasználjuk a következő reakciólépésben.

B. eljárás 44,9 g (0,55 mól) dimetil-amin-hidroklorid és 53 g (37%-os oldat, 0,65 mól) vizes formaldehid előkevert oldatát adjuk 83 g (0,5 mól) tiofénketonhoz szobahőmérsékleten, majd 1 g koncentrált sósavat adunk hozzá. Az elegyet keverés közben 98 °C hőmérsékletre melegítjük. Az eredetileg kétfázisú rendszer 20 perc után homogénvé válik; 2,5 óra után az elegyet lassan lehűtjük, majd 27,7 g (0,2 mól) nátrium-acetát-trihidrátot adunk hozzá, ezt követően 80 °C hőmérsékletre melegítjük 2 óra időtartamra. Feldolgozáskor 200 ml vizet és 300 ml diklór-metánt adunk hozzá, ezt fázis-szeparáció követi. A vizes fázist kétszer 100 ml diklór-metánnal mossuk, és az egyesített szerves fázist hígított sósavval és vízzel mossuk. Ezután a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet bepárolva borostyánszínű olajos terméként kapjuk a cím szerinti α -metilén-ketont.

Hasonló módon, a reakciópartnerek megváltoztatásával, az előzőekben leírt eljárásokon csak a változtatás által megkívánt módosításokat végrehajtva, a következő termékeket is előállíthatjuk:

6,7-dihidro-2,3-dimetoxi-5-metilén-benzo[b]tiofén-4(5H)-on,
6,7-dihidro-2-metoxi-5-metilén-benzo[b]tiofén-4(5H)-on,
6,7-dihidro-3-metoxi-5-metilén-benzo[b]tiofén-4(5H)-on.

7. példa

6,7-Dihidro-2-metil-5-metilén-1-tozil-1(H)-indol-4(5H)-on

A lépés: 6,7-dihidro-2-metil-1(H)-indol-4(5H)-on

150 (0,89 mól) 3-hidroxi-2-(2-oxapropil)-2-ciklohexén-1-on 900 ml etanolban készült oldatához 75 g (0,97 mól) ammónium-acetátot adunk és a keveréket szobahőmérsékleten 2 napig keverjük. A lecsapódott szilárd anyagot szűrjük, szárítjuk, ekkor 79 g indolont kapunk. A szűrletet csökkentett nyomáson körülbelül az eredeti térfogat 1/4 részére koncentrálnak és a maradékot lehűtve, a kivált csapadékot szűrve, még 26 g cím szerinti vegyületet nyerünk. A szűrletet újra

bepároljuk, hűtjük, a nem tiszta kicsapódott szilárd anyag a harmadik adag cím szerinti vegyület. A szűrlethez ekkor 50%-os nátrium-hidroxidot adunk (100 g, 50 ml vízben), az elegyet lehűtve megkapjuk a negyedik adag nem tiszta terméket. A harmadik és a negyedik adag terméket egyesítjük, etanol-víz elegyből átkristályosítjuk, ekkor megkapjuk a tiszta nyers terméket.

10 Olvadáspont: 204-205 °C.

B lépés: 6,7-dihidro-2-metil-1-tozil-1(H)indol-4(5H)-on

15 Az előző lépésben kapott indolon 110 g-jának (0,70 mól) vízmentes dimetil-formamidban (1 liter, 3A molekulaszűrőn szárítva) készült oldatához jeges fürdő hőmérsékletén 50%-os nátrium-hidridet (50 g, 0,83 mól) adunk lassan, folytonos keverés közben. Amikor a beadagolást befejeztük, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Az oldatot jeges fürdőn lehűtjük és lassan, 30 perc alatt, folytonos keverés közben 25 140 g (0,73 mól) tozilklorid 400 ml diklór-metánban készült oldatát adjuk hozzá. A jeges fürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. A nátrium-hidrid feleslegének elbontása végett körülbelül 10 ml ecetsavat adunk a reakcióelegyhez, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 250 ml vizet és 250 ml étert adunk, és az elegyet 30 percen át keverjük. A kivált szilárd anyagot szűrjük, kevés etil-acetáttal és éterrel trituráljuk a 35 színanyagok eltávolítása céljából. A szűrt fehér szilárd anyagot szárítjuk, a kapott tozil vegyület olvadáspontja: 152-154 °C.

40 *C lépés:*

A. eljárás A B lépésben leírtak szerint előállított 200 g N-tozil-indolon (0,643 mól), 60 g (2 mól) paraformaldehid, és 100 (0,45 mól) N-metil-anilin trifluor-acetát 700 ml vízmentes tetrahidrofuranban készült keverékét 3,5 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazása mellett. Ekkor nagynyomású folyadék-kromatográfiával 50 : 50 arányban mutatjuk ki az elegyben a kiindulási anyag és a termék jelenlétét. Még 30 g (1 mól) paraformaldehidet és 50 g (0,23 mól) N-metil-anilin trifluor-acetátot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 9 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával, amikor is nagynyomású folyadékkromatográfiával 12 : 85 arányú kiindulási anyag végtermék jelenlétét mutatjuk ki. Még két óra hosszat tartó visszafolyató hűtővel való melegítés sem változtat ezen az arányon. Ezért további 15 g paraformaldehidet és 25 g N-metil-anilin trifluor-acetátot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 5 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. Végül még 15 g paraformaldehidet és 25 g N-metil-anilin trifluor-acetátot adunk

hozzá, és a reakcióelegyet további 5 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával, ekkor 6 : 90 arányban van a reakcióelegyben a kiindulási anyag/végtermék. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és 1 liter etil-acetáttal, valamint vizes sósav oldattal extraháljuk. A szerves fázist vizes sósav oldattal, (ekkor a fázis szétválás nem látható, ezért Celite-párnán átszűrjük) vízzel és vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva enyhén színes, szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot éterrel trituraljuk és szűrjük. Szárítás után 130 g (0,39 mól) körülbelül 3% kiindulási anyaggal szennyezett, terméket kapunk. Termelés körülbelül 60%. Olvadáspont: 129-131 °C.

B. eljárás 4 g N-tozil-indolon, 1,16 g dimetil-amin-hidroklorid, 1,36 g (36-38%-os oldat) vizes formaldehid és pár csepp koncentrált sósav keverékét 4 ml dimetil-éterben (DME) melegítjük 6 óra hosszat, visszafolyató hűtő alkalmazásával. Még 250 mg dimetil-amin hidrokloridot, 270 mg vizes formaldehidet és egy csepp koncentrált sósavat adunk hozzá, a reakcióelegyet 3 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. A reakcióelegyhez 500 mg nátrium-acetát $\cdot 3H_2O$ -t adunk, majd 1,5 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. Az elegyet vízzel és etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves fázist vízzel, majd vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A szerves fázis szárítása és bepárlása után a kapott szilárd anyagot éterrel trituraljuk és megkapjuk a kívánt terméket, amely kevésbé tiszta, mint az A. eljárás szerint kapott termék.

Hasonló módon eljárva, csupán a reakciópartnerek megváltoztatásával, az alább felsorolt vegyületeket is előállíthatjuk: 6,7-dihidro-2,3-dimetoxi-5-metilén-1-tozil-1(H)-indol-4(5H)-on, 6,7-dihidro-3-metoxi-5-metilén-1-tozil-1(H)-indol-4(5H)-on.

8. példa

2-metilén-1-tetralon

164,5 g 1-tetralon körülbelül 400 ml tetrahydrofuránban készült oldathoz négy részletben 243 g N-metil-anilin trifluor-acetátot és 99 g trioximetilént adunk 3,5 óra alatt, és a keveréket 20 órán keresztül melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazása mellett. Az elegyet lehűtjük, etilén-oxid és víz között megválasztjuk, a fázisokat szétválasztjuk és a vizes fázist kétszer extraháljuk etilén-oxid-dal. Az egyesített etilén-oxidos fázisokat vízzel, nátrium-hidrogénkarbonáttal, majd sós-

vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk néhány futammal, 10-20 g diklór-metánt használva futamonként. A gyorsan mozgó anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk és így megkapjuk a kívánt 2-metilén-1-tetralont.

Hasonló módon eljárva előállíthatjuk a következő anyagokat is: 2-metilén-6-metil-1-tetralon, 6,7-dimetoxi-2-metilén-1-tetralon.

15 9. példa

(1 α ,2 α ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid

20

A 7. példa C lépésének A. eljárása szerint előállított α -metilén-ketont (140 g, körülbelül 3%-os szennyezéssel) és 81 g (1 β ,2 β ,5 α)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanolt

25

50 ml etilacetáttal összekeverünk, majd 3 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. Ezen a hőmérsékleten egy órán belül elérünk egy egyensúlyi állapotot, 25 : 27 arányú kiindulási anyag/végtermék tartalommal. A reakcióelegyet egy napig szobahőmérsékleten tartva 13 : 73 arányú kiindulási anyag/végtermék összetételt kapunk. Ehhez a reakcióelegyhez 45 g koncentrált sósavat adunk és az elegyet 20 percen keresztül melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. Egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk az elegyet, a kívánt hidrogénklorid sót szűrjük, így 200 g N-tozil intermediert kapunk.

40

A hidrogénklorid só 190 g-ját vizes nátrium-hidroxidban (300 ml 50%-os nátrium-hidroxid 200 ml vízben) és 1,9 metanolban oldjuk melegítés közben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át állni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk a metanol többségének eltávolítása céljából. A terméket 1 liter etil-acetáttal extraháljuk és az etil-acetátos oldatot 300 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva erősen viszkózus anyagot kapunk.

50

Ezt az anyagot 500 ml etanolban oldjuk és lassan, keverés közben 50 ml koncentrált sósavat adunk hozzá. A kivált szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk, ekkor első termésként 80 g terméket kapunk. A terméket nagynyomású folyadékkromatográfiával analizálva 34 : 63 diasztereomer arányt találunk, az anyalúgban található erősen feldúsulva a másik diasztereomer. Az anyalúgból újabb 20 g terméket nyerünk, és az egyesített szilárd anyagot (100 g) 50 ml etanolal és 400 ml etil-acetáttal feltárjuk. A kicsapódott szilárd anyagot szűrjük, szárítjuk, ekkor

65

92 g terméket kapunk, amelyben a diasztereomerek aránya 46 : 54 arányú.
Olvadáspontja: 219-222 °C.

Hasonló módon eljárva, a 2-amino-ciklopentanol reakciópartner megváltoztatásával, de lényegében az előzőekben leírt eljárást folytatva, az alábbi vegyületeket (1 α ,2 α ,3 β), (1 β ,2 α ,3 β), (1 α ,2 β ,3 β) és (1 β ,2 β ,3 β) izomerjeit állítjuk elő:

6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-/1-naftoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-/2-naftoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5[[[(2-hidroxi-3-/2-metoxi-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5[[[(2-hidroxi-3-/4-metil-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-/4-metoxi-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-/4-klór-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5[[[(2-hidroxi-3-/3,4-dimetoxi-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-/2-fluor-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-/2,3-dimetil-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5[[[(2-hidroxi-3-/2-etil-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid.

6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-/2-metil-4-klór-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid;

6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-/4-nitro-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-1H-indol-4(5H)-on hidroklorid.

10. példa

[(1 α ,2 α ,3 β)]-6,7-dihidro-5-[(2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil)-amino]-metil-2-metil-benzo[b]tiofén-4(5H)-on hidroklorid

1,97 g (1 α ,2 α ,5 β)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanol 57 ml abszolút etanolban oldunk 50 °C hőmérsékleten, keverés közben. Ehhez az oldathoz 1,86 g, a 6. példa D lépése szerint előállított tiofén- α -metilén ketont adunk lassan, keverés közben, 30-40 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában keverjük 3 óra hosszat. Ez idő alatt fehér szilárd csapadék válik ki. A reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. A kivált szilárd anyagot szűrjük, és etil-acetátból átkristá-

12

lyosítva megkapjuk a kívánt szabad bázist. Ezt etil-acetátban oldjuk és az oldatot etanolos sósavval kezeljük. A hidroklorid só rögön kiválik, olvadáspontja 184-187 °C.

11. példa

(1 β ,2 α ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tiofén-4(5H)-on hidroklorid

Az 1. példa szerint előállított amin hidroklorid só 2,3 g-ját (0,01 mól) körülbelül 35 ml vízben oldjuk és 5N nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A kapott fehér kristályos szilárd anyagot négyszer 35 ml etil-acetáttal extraháljuk, 2 ml izopropanolt adva az első extrakcióhoz.

Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, ekkor fehér szilárd anyagot kapunk. Ezt az anyagot 70 ml etanolban oldjuk és a 6. példa D lépése szerint előállított 2,2 g (0,011 mól, körülbelül 90% tisztaságú) metilén-ketont adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 60 órán át állni hagyjuk és a kapott fehér kristályokat szűrővel elkülönítjük. Így 1,15 g anyagot kapunk, melynek olvadáspontja 138-146 °C. A kristályos anyagot etanolos sósavban oldjuk, majd vákuumban bepárolva fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet acetonitrillel trituralunk és szűrővel elkülönítünk. A terméket etanolból átkristályosítva, analitikai tisztaságú anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja: 188-189,5 °C.

12. példa

(1 α ,2 β ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[[(2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil)-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tiofén-4(5H)-on hidroklorid

A 4. példában leírtak szerint elkészített (1 β ,2 α ,5 β)-amin hidroklorid 1,25 g-ját (5,44 mmól) 1 ml etanolt és 10 ml vizet összekeverünk és 1N nátrium-hidroxidot adunk hozzá addig, amíg az iszapyszerű anyag erősen bázisos lesz. A jól összekevert iszapot vákuum-szűrjük és a kapott fehér szilárd anyagot kevés vízzel mossuk. Levegőn szárítva 1,9 g amint kapunk, amelyet 30 ml etanolban oldunk. Ehhez az etanolos oldathoz kézzel való mozgatás közben 1,2 g (körülbelül 6,06 mól), a 6. példában leírtak szerint előállított, körülbelül 90%-os tisztaságú vegyületet adunk. A reakcióelegyet a hét végén állni hagyjuk. Ezután szűrjük és a szűrletet etanolos sósavval kezeljük, majd 20 ml étert adunk hozzá és az oldatot nitrogénáram alá helyezzük. A keletkezett kristályokat vákuum-szűrjük, kevés etanollal mossuk, vákuumban szárítjuk, ekkor 1,25 g hidroklorid sót kapunk.
Olvadáspont: 198-200 °C.

13. példa

(1 β ,2 β ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tiofén-4(5H)-on

A 2. példában leírtak szerint készített összes cisz-amin (6,09 g, 0,03 mól) 75 ml etanolban készített oldatához a 6. példa D lépése szerint készített exociklikus metilén-keton 6,0 g-ját adjuk (körülbelül 90%-os tisztaságú, 0,03 mól). A világossárga oldatot egy éjszakán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten, etanolos sósavval megsavanyítjuk és vákuumban (olajszivattyú, a fürdő hőmérséklete < 40 °C) bepároljuk, amíg egy habos anyagot nem kapunk. A habot acetonnitrilben oldjuk és szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Egy óra eltelte után a kapott fehér kristályos szilárd elreagálatlan cisz-amint (3,0 g) szűrővel elkülönítjük. A szűrletből egy éjszakán át szobahőmérsékleten való állás után fehéres kristályok válnak ki, ezeket 18 ml etanolból átkristályosítva, megkapjuk a kívánt terméket.

Olvadáspont: 194-195 °C.

Hasonló módon állíthatjuk elő a 2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil-csoport helyett a 2-hidroxi-3-(2-metil-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p. 180-181 °C (14a), a 2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p. 155-158 °C (14b), a 2-hidroxi-3-(2-klór-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p. 160 °C (14c), a 2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p. 165-170 °C (14d), a 2-hidroxi-3-(2-fluor-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p.: 175-178 °C (14e) a 2-hidroxi-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p. 190-193 °C (14f), a 2-hidroxi-3-(2-etil-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p. 184-185 °C (14g), a 2-hidroxi-3-(2-metil-3-nitro-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p. 194-196 °C (14h), a 2-hidroxi-3-(2,6-difluor-fenoxi)-ciklopentilcsoportot tartalmazó vegyületet, melynek o.p. 156-158 °C (14i).

14. példa

(1 β ,2 α ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-fenoxi-ciklohexil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]-tiofén 4(5H)-on

2,0 °C (1 α ,2 β ,6 β)-2-amino-6-fenoxi-ciklohexanol és 2,1 g, a 6. példában leírtak sze-

rint előállított metilén-ketont gömblombikban összekeverünk, és 20 ml etilén-oxidot majd 1 ml-es részletekben 15 ml metanolt adunk hozzá.

Az elegyet szobahőmérsékleten nitrogén-atmoszférában 72 órán át keverjük. Keverés közben még 2 g metilén-keton és 1 csepp 5N sósavat adunk hozzá, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. Az anyagot bepároljuk, de nem száradásig, majd lehűtjük. A kivált, szilárd anyagot szűrjük, a szűrletet pedig szárazra pároljuk. Az anyagot acetonnitrilből átkristályosítva kapjuk a kívánt terméket.

16. példa

(1 β ,2 β ,3 α)-6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-fenoxi-ciklobutil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tiofén-4(5H)-on

Az 5. példában leírtak szerint előállított szabad amint etanolban oldjuk (1 mólos koncentrációban és a 6. példa szerint előállított exociklikus keton 1 mólos etanolos oldatával kezeljük, majd szobahőmérsékleten állni hagyjuk 6 órán át, végül -20 °C hőmérsékletre hűtve egy éjszakán át állni hagyjuk. A kapott fehér kristályos anyagot szűrővel elkülönítjük, a kívánt terméket etanolos sósavval kezeljük, ekkor hidroklorid sóját kapjuk meg.

16. példa

(1 α ,2 α ,3 β)-6,7-dihidro-2-[[2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil]-amino]metil]-1-tetralon

0,97 g (1 α ,2 α ,5 β)-2-amino-5-fenoxi-ciklopentanolt és 1,2 g 2-metilén-1-tetralont 20 ml etanolban összekeverünk és szobahőmérsékleten 24 óra hosszat állni hagyjuk. Az elegyet etanolos sósavval megsavanyítjuk és a kapott oldatot vákuumban óvatosan bepároljuk. A maradékot 2 : 1 : 1 arányú etanol/aceton/etilén-oxid hideg keverékkel trituráljuk. A terméket fehér por formájában kapjuk meg.

Olvadáspont: 162-164 °C.

Hasonló módon állíthatjuk elő

az 1-(6-metoxi-tetralon) származékot, melynek o.p. 157-160 °C (16a), és

az 1-(7-metoxi-tetralon) származékot, melynek o.p. 164-167 °C (16b).

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek jelentős vérnyomáscsökkentő hatással bírnak. Bár a hatás mechanizmusa még nem teljesen tisztázott, világos, hogy a perifériás értágítás eredményeképpen az artériás vérnyomás csökken, legalább is részben. Mivel a szoká-

sos mellékhatások kevésbé jelentkeznek mint egyéb hasonló hatású szintetikus gyógyszerekénél, a találmány szerinti eljárás vegyületei igen jelentős farmakológiai profillal rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek beadása esetében nincs szükség diuretikumokkal vagy béta blokkolókkal való kiegészítő terápiára, és a vesén átáramló vérmennyiség megnövekedése következtében vesebaj kezelésében is alkalmazhatók, valamint használhatók kongesztív szívhibák kezelésében is.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek farmakológiai hatásának vizsgálata különféle standard laboratóriumi vizsgálatokat használhatunk, így például a vérnyomáscsökkentő hatás meghatározására használhatjuk az SHR patkány (Spontaneously Hypertensive Rat) vizsgálatot, valamint az alfa-adrenerg receptor blokkoló hatás meghatározására is standard módszereket alkalmazhatunk, altatott kutyáknál agonistaként fenilefrint használva. Standard vizsgálatok alapján a találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatása emlősnél orálisan beadagolva patkányok esetében 1-30 ml/kg (MPK), kutyáknál 0,1-10 MPK dózis tartományban van. Mindezek alapján, valamint hasonló hatású ismert gyógyszerekkel való összehasonlítás alapján azt mondhatjuk, hogy a vegyületek ember esetében a körülbelül 0,1-10 MPK/nap dózis tartományban hatásosak. Természetesen az egyéni dózisok a betegség komolyságától és természetétől, a beteg korától és általános kondíciójától, valamint a hatóanyag beadásának módjától függenek, mindezeket az orvos határozza meg.

Előnyös beadási mód az orális úton történő beadás. Orális beadás esetén tájékoztató hatásos dózistartomány: 0,1-10 MPK, előnyösen 1-2,5 MPK naponta. Ha a beadás parenterálisan történik, megfelelően alacsonyabb dózis-szinteket alkalmazunk.

Orális beadás céljára a hatóanyagot kemény vagy lágy zselatin kapszulákba zárhatjuk. Általában úgy járunk el, hogy a hatóanyagot a gyógyszeriparban szokásosan használt hordozó- vagy kötőanyagokkal, így zselatinnal, különféle keményítővel, laktózzal, kalcium-foszfáttal vagy porított cukorral keverjük. A gyógyszeriparban szokásosan használt hordozók közé értendők a tablettágranulációt elősegítő lubrikánsok is. Megfelelő lubrikánsok például, a talkum, sztearinsav, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát és cink-sztearát. A gyógyszeriparban szokásosan használt hordozók körébe tartoznak a beadás utáni feloldódást elősegítő, a szét-esést elősegítő szerek, a festékek a színező anyagok, valamint az ízesítő szerek.

Folyékony gyógyszerkészítmények esetén használható folyékony kötőanyagok a víz és az alkoholok, így az etanol, benzil-alkohol és a polietilén-alkoholok, felületaktív anyagokkal vagy azok nélkül. Általában előnyös folyékony kötőanyag lehet a víz, sóoldat, dextróz és glikololdat, így például egy vizes propilén-glikol vagy polietilén-glikol vizes oldata. Folyékony készítményként készíthetünk steril injektálható oldatokat, ezek rendszeren körülbelül 0,5-25 tömeg%, előnyösen körülbelül 1-10 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak oldatban. Bizonyos helyi és parenterális készítmények esetén különféle olajokat használhatunk hordozóként vagy kötőanyagként. Ilyen olajok lehetnek az ásványi olajok, glicerid olajok, így a lardolaj, tőkehal-máj-olaj, földimogyoró-olaj, szezámolaj, kukoricaolaj és szójaolaj. Ha a vegyület oldhatatlan a választott hordozóanyagban, szuszpendálószerkeket, valamint viszkozitásszabályozószereket adhatunk hozzá, így például magnézium-alumínium-szilikátot vagy karboximetilcellulózt. Mindezek mellett puffereket, tartósítószerkeket és emulgeálószerkeket is alkalmazhatunk.

Parenterális dózis egység esetén az aktív hatóanyag körülbelül 0,05-20 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1-10 tömeg% lehet, az összes folyadékmennyiségre vonatkoztatva. A többi komponens(ek) az előzőekben felsorolt adalékanyagok bármelyike lehet. Az injekció irritáló hatásának minimálisra csökkentése céljából ilyen készítményeknél valamilyen nem-ionos felületaktív anyagot alkalmazhatunk, amelynek hidrofíliofil egyensúly (HLB) körülbelül 12-17 között van. A felületaktív anyag mennyisége ilyen készítmények esetén körülbelül 5-15 tömeg% lehet. A felületaktív anyag lehet egy olyan vegyület, amelynek a HLB értéke az előbb említett HLB értéktartományba esik, de alkalmazhatjuk a parenterális kiszerezéseknél szokásos felületaktív anyagok keverékét is. Ilyen anyagok lehetnek a polioxietilén szorbit zsírsav észterek, például szorbit monooleát, és a propilén-oxid és propilén-glikol kondenzációjával keletkező hidrofób bázisú etilén-oxid nagy-molekulású adduktjai.

Az alább következő példák a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkoznak. Ezekben a példákban a hatóanyag a 11. példában leírt módon előállított vegyület, vagyis $(1\alpha, 2\alpha, 3\beta)$ -6,7-dihidro-5-(((2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil)amino)metil)-2-metilbenzo(b)tiófen-4(5H)-on hidroklorid.

Tabletta

Az alábbi recept 1000 tabletta előállítására vonatkozik.

(1) Hatóanyag	25 gramm
(2) Laktóz, USP	181 gramm
(3) Kukoricakeményítő, USP	92,5 gramm
(4) Magnézium-sztearát	1,5 gramm

92,5 g kukoricakeményítő és a laktóz keverékét 20 g kukoricakeményítő 100 ml forró desztillált vízzel készült pasztájával granuláljuk. A kapott granulátumot 40-45 °C hőmérsékleten megszárítjuk és egy 16-os finomságú szitán átnyomjuk. A megszárított, átrostált granulátumhoz hozzáadjuk az (1) hatóanyag és a magnézium-sztearát keverékét. Alaposan összekeverjük, majd 500 mg-os tablettákba préseljük.

Kapszula

Az alábbi recept 1000 kapszula előállítására vonatkozik.

	gramm
(1) Hatóanyag	25
(2) Laktóz	271,5
(3) Magnézium-sztearát	1,5

Az (1) hatóanyagot összekeverjük a laktózzal és belekeverjük a magnézium-sztearátot. Az összekevert keverékből 300 mg-ot kemény zselatin kapszulákba töltünk. A kapszulák mindegyike 25 mg hatóanyagot tartalmaz.

Parenterális beadásra alkalmas készítmény

Az alábbi recept 1000 ampulla előállítására vonatkozik. Az ampullák mindegyike 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

	gramm
(1) Hatóanyag	10,0
(2) Monobázisos kálium-foszfát	6,0
(3) Viz injekcióhoz USP qs liter	1,0

Az (1), (2) és (3) alkotórészeket körülbelül 80 térfogat% vízben feloldjuk és a kapott oldatot átszűrjük. A szűrlethez annyi

vízet adunk, hogy 1000 ml térfogatra egészítsük ki. Az oldatot steril-szűrjük és aseptikus körülmények között 2 ml-es ampullákba 1 ml oldatot töltünk, majd liofilizáljuk, az ampullákat. Miután a liofilizált anyag megszárad, aseptikus körülmények között lezárjuk az ampullákat.

A vérnyomáscsökkentő hatás hatékonysága szempontjából előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, ahol B a hozzá kapcsolódó szénatommal együtt ciklopentanol csoportot jelent.

Előnyös vegyületek azok, ahol az aril-(Ar) csoport jelentése fenilcsoport.

15 A fenilcsoporton előnyös szubsztituensek a metil-, metoxi-, dimetilcsoport és klór-atom.

Előnyös sztereoizomerek az 1 α ,2 α ,3 β - vagyis a ciszt-transz és az 1 α ,2 β ,3 β - vagyis a transz-cisz konfigurációjúak. A legelőnyösebb konfigurációjúak azok a sztereoizomer formák, ahol a ciklopentanol csoporthoz kapcsolódó ariloxi- és amin-csoportok egymáshoz képest transzhelyzetűek, különösen, ha a 25 ciklopentanol hidroxil-szubsztituense alfa-helyzetű.

Legelőnyösebbek azok a vegyületek, ahol Ar jelentése fenilcsoport és B jelentése etilencsoport.

30 Legelőnyösebb vegyületek az alábbiak:

6,7-dihidro-5{[(2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil)-amino]-metil}-2-metil-benzo[b]tiofén-4-(5H)-on,

35 6,7-dihidro-5{[(2-hidroxi-3-/2-metil-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil}-2-metil-benzo[b]tiofén-4(5H)-on,

6,7-dihidro-5{[(2-hidroxi-3-/4-klór-2-metil-fenoxi/ciklopentil)-amino]-metil}-2-metil-benzo[b]tiofén-4(5H)-on.

40 Az alábbi ED₅₀ értékek (1 kg testtömegre számított mg hatóanyag adagolással a vérnyomás 20%-kal csökkenthető) néhány találmány szerinti vegyület hatásosságát jelzik.

45 Példa szerinti hatóanyag	ED ₅₀ (mg/kg)
13a	5
13b	9
50 13c	13
13d	10
13e	20
13f	4
13g	30
55 13h	28
13i	30
16a	20
16b	32

60

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletben

Ar jelentése naftilcsoport vagy egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal, nitrocsoporttal és halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

B jelentése 1-3 szénatomos alkilencsoport

X jelentése kénatom, =NH vagy -CH=CH-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal,

azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletekben X, Ar, B, R₂ és R₃ jelentése a tárgyi körben megadott, vagy ha X jelentése =NH képletű csoport a hidrogénatom helyett N-védőcsoport kapcsolódhat adott esetben a nitrogénatomhoz, majd adott esetben a jelenlévő N-védőcsoportot eltávolítjuk és kívánt esetben a kapott szabad vegyületet gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóvá vagy a kapott sót szabad vegyületté alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol B jelentése etilencsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ar jelentése fenilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol X jelentése kénatom, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol X jelentése =NH csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol X jelentése -CH=CH- csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

7. A 4. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R₂ jelentése metilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

8. A 2. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol a ciklopentanol csoporthoz kapcsolódó ariloxi- és amino-csoportok egymáshoz képest 5 transz sztereoiszomer konfigurációjúak, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1 α ,2 α ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tíofén-4(5H)-on, és ezek enantiomerjei előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1 β ,2 α ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tíofén-4(5H)-on, és ezek enantiomerjei előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1 α ,2 β ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tíofén-4(5H)-on, és ezek enantiomerjei előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1 β ,2 β ,3 β)-6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-fenoxi-ciklopentil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tíofén-4(5H)-on, és ezek enantiomerjei előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

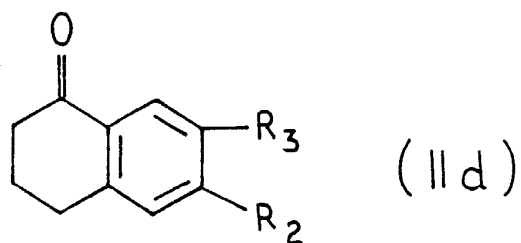
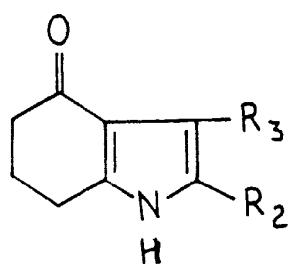
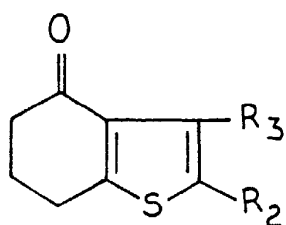
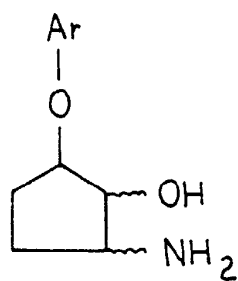
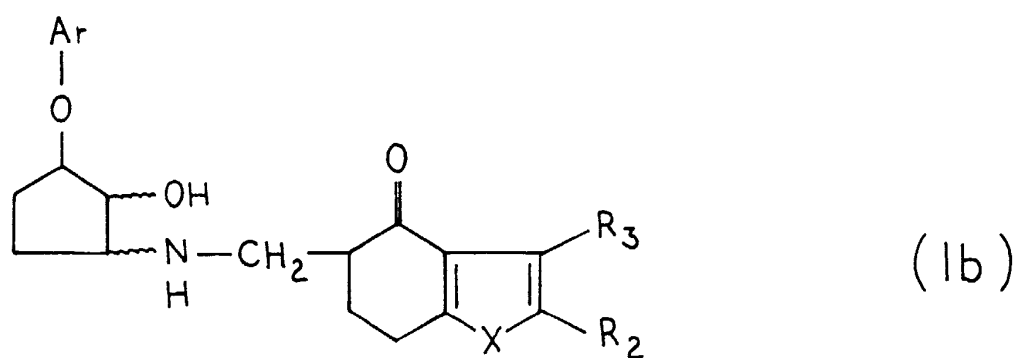
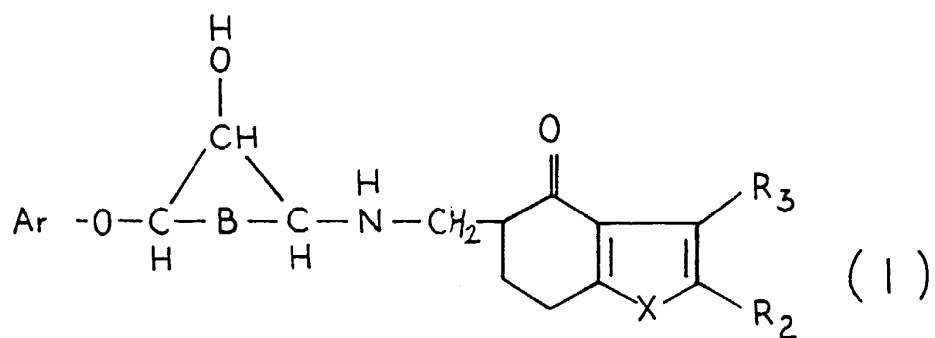
13. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1 α ,2 α ,3 β), (1 β ,2 α ,3 β), (1 α ,2 β ,3 β) és (1 β ,2 β ,3 β) sztereoiszomer konfigurációjú 6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-/2-metil-fenoxi/-ciklopentil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tíofén-4(5H)-on, és ezek enantiomerjei előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1 α ,2 α ,3 β), (1 β ,2 α ,3 β), (1 α ,2 β ,3 β) és (1 β ,2 β ,3 β) sztereoiszomer konfigurációjú 6,7-dihidro-5-[[2-hidroxi-3-/4-klór-2-metil-fenoxi/-ciklopentil]-amino]-metil]-2-metil-benzo[b]tíofén-4(5H)-on és ezek enantiomerjei előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

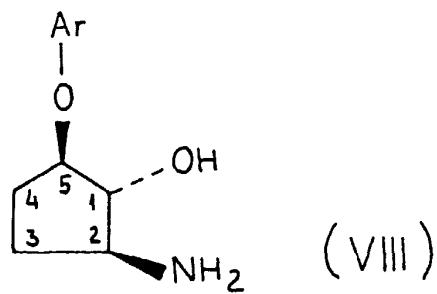
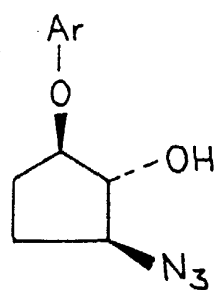
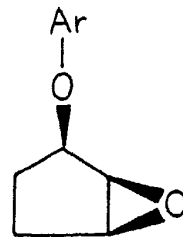
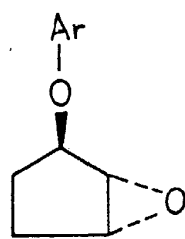
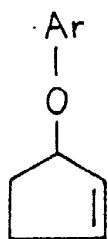
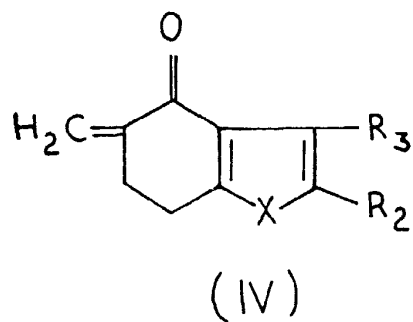
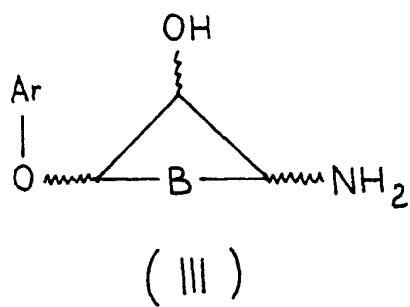
15. Eljárás vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű hatóanyagot - ahol Ar, B, X, R₂ és R₃ jelentése az 1. igénypontban megadott - gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal és adott esetben adalékanyagokkal összekeverve 60 gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

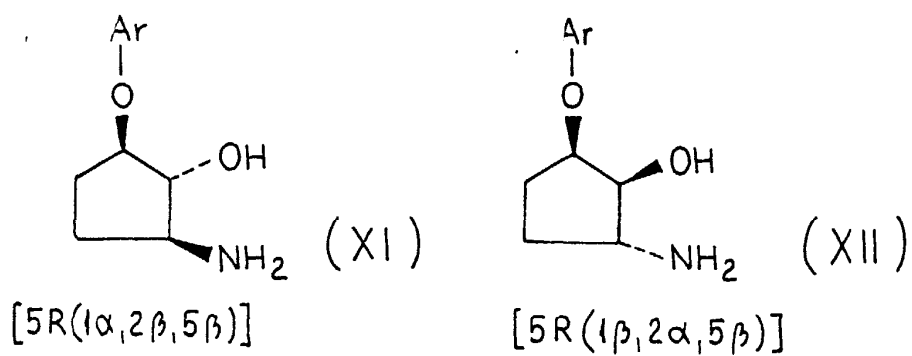
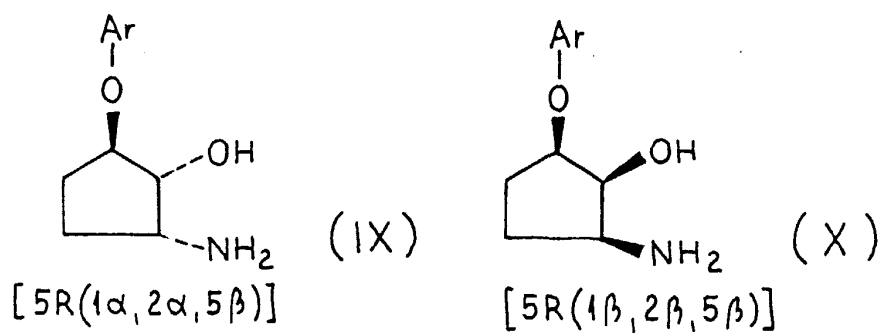
.Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest - A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
R 4946 - KJK

90.3028.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

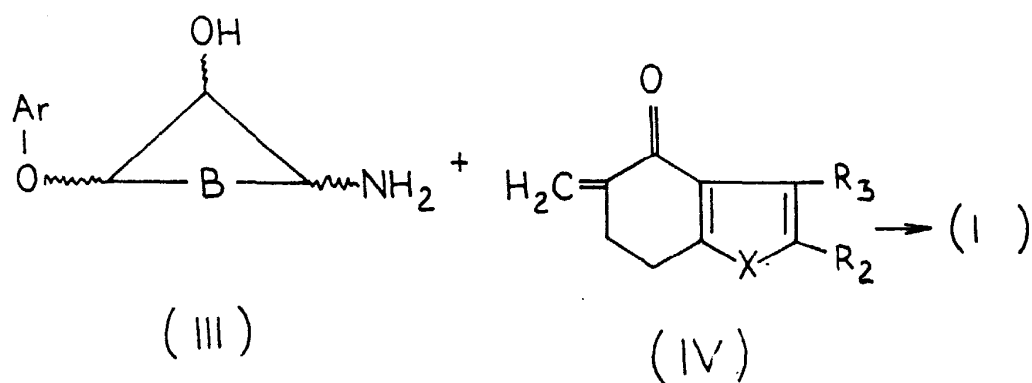


HU 200440 B
 Int Cl⁵ C 07 C 217/54
 C 07 D 333/58
 C 07 D 209/14
 A 61 K 31/13
 A 61 K 31/38
 A 61 K 31/49





A reakcióvázlat



B. reakcióvázlat

