

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
197723 B

(22) A bejelentés napja: 87.12.09. (21) 5543/87
(33) DE:
(32) 86.12.10.
(31) P 36 42 105.7

(51) Int.Cl.
C 07 C 143/78
A 61 K 31/18

(41) (42) A közzététel napja: 1988.09.28.

(45) Megjelent: 1989.12.27.

(72) Feltalálók:
dr.NIEWÖHNER Ulrich, Wermelskirchen,
dr.HOEVER Franz-Peter, Köln, dr.LIEB Fol-
ker, dr.FIEDLER Volker-Bernd, Leverkus-
en, dr.ROSENTERER Ulrich, Wuppertal,
dr.PERZBORN Elisabeth, dr.SEUTER Frie-
del, Wuppertal, DE

(73) Szabadalmas:
Bayer AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS SZUBSZTITUÁLT AMINO-METIL-5,6,7,8-TETRAHIDRO- NAFTIL-OXI-ECETSAV-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

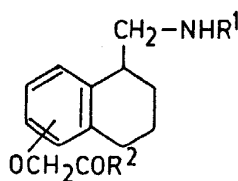
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általá-
nos képletű amino-metil-5,6,7,8-tetrahidronaf-
til-oxi-ecetsav-származékok — a képletben
 R^1 jelentése SO_2R^3 általános képletű csoport
— a képletben

R^3 jelentése adott esetben egyszeresen vagy
kétszeresen halogénatommal, trifluor-
-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-
csoporttal vagy fenoxycsoporttal helyet-
tesített fenilcsoport,

R^2 jelentése hidroxilcsoport vagy 1-2 szénato-
mos alkoxycsoport vagy aminocsoport —
valamint ezeknek egy- vagy kétértékű katio-
nokkal képzett fiziológiailag elfogadható sóik
előállítására.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy
a (II) általános képletű amint az R^3SO_3H
általános képletű savval vagy ennek szár-
mazékával reagáltatják és adott esetben
az R^2 helyén hidroxilcsoporttól eltérő szubszt-
ituenst tartalmazó vegyületeket a sza-
bad karboxilcsoportot tartalmazó vegyületek
előállítására elszappanosítjuk.



(I)

A találmány tárgya eljárás új helyettesített amino-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftil-oxi-ecetsav-származékok, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti vegyületek különösen antitrombotikus, antiatherosklerotikus és anti-ischémiás hatásúak.

A trombózist és az arteriosklerotikus véredényelváltozásokat mindenekelőtt az arachidonsav két metabolitjának, a tromboxán A_2 -nek (TXA_2) és a prosztaciklinnek (PGI_2) a kölcsönhatása hozza létre. A TXA_2 a vérlemezkékre aggregáló hatású, a PGI_2 pedig antiaggregációs hatású. Így tehát a TXA_2 érszűkítő, a PGI_2 értágító hatású.

A trombo-embolikus és ischémiás megbetegedéseknél számos esetben a vérlemezkék hiperaggregációs képessége, illetve a megnövelt vérlemezke-felhasználás megnövelt tromboxán-szintézishez vezet, így a TXA_2 és PGI_2 -egyensúly megbomlik. Ezért a trombo-embolikus és ischémiás megbetegedések gyógyítására és megelőzésére kedvező, ha a tromboxán hatást gátoljuk és ezzel egyidejűleg növeljük a PGI_2 védőhatását.

Azt tapasztaltuk, hogy bizonyos helyettesített amino-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftil-oxi-ecetsav-származékok specifikus és erős tromboxán A_2 antagonistázó hatásúak.

A találmányunk szerint az (I) általános képletű új helyettesített amino-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftil-oxi-ecetsav-származékokat — a képletben

R^1 jelentése SO_2R^3 általános képletű csoport — a képletben

R^3 jelentése adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy fenoxycsoporttal helyettesített fenilcsoport —,

R^2 jelentése hidroxilcsoport vagy 1-2 szénatomos alkoxycsoport vagy aminocsoport — valamint egy- vagy kétértékű kationokkal képzett fiziológiailag elfogadható sókat állítjuk elő.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében R^1 jelentése SO_2R^3 általános képletű csoport — ebben

R^3 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítve lehet halogénatommal, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkil-csoporttal —

R^2 jelentése hidroxil- vagy 1-2 szénatomos alkoxycsoport, vagy jelentése aminocsoport, valamint ezeknek egy- vagy kétértékű kationokkal képzett fiziológiailag elfogadható sóik.

Rendkívül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében R^3 jelentése fluor- vagy klóratommal helyettesített fenilcsoport.

Az (I) általános képletű új helyettesített amino-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-oxi-

-ecetsav-származékok előfordulhatnak enantiomerekként, enantiomer-párokként, illetve aszimmetriacentrum esetén az egyik diaszte-reomerként.

5 Az (I) általános képletű helyettesített amino-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftil-oxi-ecetsav-származékokat úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű amint — a képletben R^2 jelentése a megadott — önmagában ismert 10 módon R^3SO_3H általános képletű szulfonsavval — a képletben R^3 jelentése a megadott —, vagy ennek aktivált származékával, így savkloridjával vagy aktivált észterével reagáltatjuk. Ha R^2 jelentése hidroxilcsoporttól 15 eltérő, a szabad karbonsav előállítására a vegyületet elszappanosítjuk.

A (II) általános képletű amino-metil-tetralin-oxi-ecetsav-származékokat úgy állítjuk 20 elő, hogy a (III) általános képletű α,β -telitellen nitrilt — a képletben R^2 jelentése a megadott — ammónia jelenlétében katalitikusan hidrogénezzük. A hidrogénezést elő- 25 nyösen az irodalomból ismert eljárások szerint folytatjuk le (például Rylander, „Catalytic Hydrogenation“, Academic Press, Inc., New York, 1967).

A (III) általános képletű új α,β -telitellen nitrileket úgy állítjuk elő, hogy a (IV) 30 általános képletű tetralont — a képletben R^2 jelentése a megadott — trimetil-szilil-cianiddal reagáltatjuk adott esetben katalizátor jelenlétében, majd a kapott szililezett cián- 35 hidrint közvetlenül savval, így például hidrogénhalogéniddel, kénsavval, salétromsavval, trifluor-ecetsavval, metánszulfonsavval, p-toluol-szulfonsavval reagáltatjuk megfelelő protikus vagy aprotikus oldószerben, így például metanolban, etanolban, acetonban, tetra- 40 hidrofuranban, etil-acetátban, toluolban, benzolban vagy halogénezett oldószerekben, így metilén-kloridban, kloroformban, széntetra- 45 kloridban és így kapjuk a (III) általános képletű α,β -telitellen nitrileket (D.A.Evans, G.L. Carroll, L.H. Truesdale, J.Org. Chem. 39. 914 (1974)).

A trimetil-szilil-cianid helyett alkalmazhatunk trimetil-szilil-kloridot is alkálifém-cianid és alkálifém-halogenid jelenlétében megfelelő 50 oldószerben, így például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban az ismert eljárások szerint (B. T. Hiyama, M. Inoue, K. Saito, Synthesis 1986, 645).

A (IV) általános képletű tetralonokat úgy 55 állítjuk elő, hogy a megfelelő (V) képletű hidroxitetralont a (VI) általános képletű ecetsav-származékkal — a képletben R^2 jelentése a megadott és X jelentése lehasadó csoport, így például klór-, bróm-, jódatom. SO_2CH_3 vagy $SO_2-C_6H_4-CH_3$ képletű csoport— 60 reagáltatjuk irodalomból ismert eljárások szerint (Patai „The Chemistry of the Hydroxyl Group“, pt. 1., 454—466. oldal, Interscience Publishers, New York, 1971; Tetrahedron 30, 1379 (1974)).

Az (V) képletű hidroxitetralon részben 65 irodalomból ismert (például J. Org. Chem.

14, 366. oldal (1949)), részben irodalomból ismert eljárások szerint éteres hasítással állítható elő a (VII) képletű metoxi-tetralonból (Org. Syntheses, 51. kötet, 109. oldal; J. Chem. Soc. 1855 (1949)).

A kiindulási vegyületként alkalmazott (VII) általános képletű tetralonként megemlítjük az 5-metoxi-1-tetralont és a 6-metoxi-1-tetralont.

A (VII) általános képletű metoxi-tetralonból kiinduló szintézisutat az a) reakcióvázlat mutatja. A képletekben R^1 , R^2 és X jelentése a megadott.

Az (I) általános képletű végtermékeket úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű amint a megfelelő R^3SO_3H általános képletű szulfonsavval vagy aktivált származékával, így például szulfonsav-kloriddal, szulfonsav-anhidriddel vagy szulfonsav-észterrel reagáltatjuk savmegkötőszert, így például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok vagy alkálifém-, illetve alkáliföldfém-karbonátok vagy szerves bázisok, így például trietil-amin, piridin vagy N-etil-morfolin jelenlétében.

Az alkalmazott szulfonsav-származéktól függően oldószerként inert szerves oldószerek, így például metilén-klorid, kloroform, etil-acetát, tetrahidrofuran, éter, dimetil-formamid, piridin és/vagy protikus oldószerek, így például víz, metanol vagy etanol alkalmazhatók.

A (II) általános képletű aminokat a (III) általános képletű α, β -telítetlen nitrilekből katalitikus hidrogénezéssel állítjuk elő. Katalizátorként fémeket, így például Raney-nikelt, palládiumot vagy platínát alkalmazhatunk ismert módon. Oldószerként protikus oldószereket, így például metanolt, etanolt és/vagy aprotikus oldószereket, így például tetrahidrofuránt, toluolt, dimetil-formamidot, metilén-kloridot vagy dioxánt alkalmazhatunk, amelyekhez célszerűen folyékony ammóniát adunk. A hidrogénezést $5,06 \cdot 10^5$ és $304 \cdot 10^5$ Pa előnyösen $50,6 \cdot 10^5$ Pa és $152 \cdot 10^5$ Pa nyomáson folytatjuk le. A reakcióhőmérséklet $20-150^\circ C$, előnyösen $30-100^\circ C$ a reakcióidő 15 perc és 6 óra közötti.

A (III) általános képletű α, β -telítetlen nitrileket úgy állítjuk elő, hogy a (IV) általános képletű tetralont trimetil-szilil-cianiddal reagáltatjuk. Katalizátorként a reakcióban Lewis savakat, így például bór-trifluorid-éterátot, cink-jodidot, ón-tetrakloridot, alumínium-trikloridot vagy szerves bázisokat, így trietil-amint, piridint, vagy 18-Krone-6 és kálium-cianid komplexét alkalmazzuk, a reakciót lefolytathatjuk azonban katalizátor nélkül is.

A reakciót inert szerves oldószerben, így dietil-éterben, tetrahidrofuranban, metilén-kloridban, toluolban vagy oldószer nélkül is lefolytathatjuk.

A reakcióhőmérséklet 0 és $100^\circ C$ közötti, előnyösen 20 és $60^\circ C$ közötti.

A nyers szililezett cián-hidrint alkoholos hidrogén-halogenid-oldattal kezeljük és így

állítjuk elő a (IV) általános képletű α, β -telítetlen nitrileket. Alkoholként megfelelőek a rövid szénláncú alifás alkoholok, így például a metanol és az etanol, hidrogén-halogenidként hidrogén-kloridot vagy hidrogén-bromidot, előnyösen hidrogén-kloridot alkalmazunk.

A reakcióhőmérséklet $0-50^\circ C$, előnyösen $0-25^\circ C$, a reakcióidő 10 perc és 6 óra közötti.

Alkoholos hidrogén-halogenid-oldatként más savaknak, így például metán-szulfonsavnak, p-toluol-szulfonsavnak, trifluor-ecetsavnak protikus vagy aprotikus oldószerben, így például benzolban vagy toluolban készített oldatát is alkalmazhatjuk.

A (IV) általános képletű tetralinokat úgy állítjuk elő, hogy az (V) általános képletű hidrox-tetralont a (VI) általános képletű ecetsav-származékkal — a képletben X és R^2 jelentése a megadott — alkilezzük.

Az alkilezést célszerűen savmegkötőszert, így például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok vagy karbonátok vagy szerves bázisok, így például trietil-amin, piridin, diazabicyklo-undekán jelenlétében folytatjuk le szerves oldószerben, így acetonban, butanonban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, etanolban, dioxánban, toluolban vagy halogénezett szénhidrogénekben, így metilén-kloridban vagy kloroformban.

Gyakran kedvező, ha alkálifém-halogenidet, így például nátrium- vagy kálium-jodidot és vízmegkötőszert, így például 0,3 nm méretű molekulaszitát alkalmazunk.

A reakcióhőmérséklet az oldószertől függően $50-150^\circ C$, előnyösen $50-80^\circ C$.

Az (I) általános képletű vegyületek példáiként megemlítjük a következő vegyületeket:

5-(4-fluor-fenil-szulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi-ecetsav,
5-(3-klór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi-ecetsav,
5-(4-metil-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi-ecetsav,
5-(4-(trifluor-metil)-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi-ecetsav,
5-(3,4-diklór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi-ecetsav,
5-(3-klór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il-oxi-ecetsav,
5-(4-metil-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il-oxi-ecetsav,
5-(4-(trifluor-metil)-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il-oxi-ecetsav.

A gyógyászati készítmények a szokásos galenikus készítmények lehetnek, ilyenek például a krémek, a tebletták, a pilulák, a kapszulák, a kúpok, az emulziók, az infúziós és injekciós oldatok. Ezeket a készítményeket ismert módon állítjuk elő segédanyagok és hordozóanyagok felhasználásával.

Az előállított gyógyszerkészítményt szükség szerint például lokálisan, parenterálisan vagy orálisan adagolhatjuk.

Különösen előnyösek azok a készítmények, amelyek a találmány szerint előállított hatóanyagokat mintegy 0,1–10 t% mennyiségben tartalmazzák. Különösen előnyösek azok a vizes oldatok, amelyek adott esetben 6–8 pH-értékre vannak pufferolva.

A találmány szerint előállított helyettesített amino-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naftil-oxi-ecetsav-származékokat a találmány szerinti készítményekben előnyösen 0,05–100 mg/kg, különösen 0,1–20 mg/kg testsúlymennyiségben adagoljuk.

A találmány szerinti készítmények hatóanyagát alkotó helyettesített amino-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naftil-oxi-ecetsavak tromboxán antagonisták és vérlemezke aggregációt gátló hatásúak és így alkalmazhatók trombózis, trombo-embólia, ischémiás megbetegedések megelőzésére és kezelésére, valamint antiaszmatikus és antiallergikus szereként.

Hatástani vizsgálatok

Trombocitaaggregáció gátló hatás in vitro

A trombocitaaggregáció gátló hatás in vitro meghatározásához egészséges állatokból vért veszünk, ezek az állatok a vizsgálatot megelőzően legalább 14 napon át nem kaptak gyógyszert. A vért 3,8 t%-os nátri-

um-citrát-oldatban felvesszük. A vérlemezékben gazdag plazmát (PRP) 20 percig 150 g-nél szobahőmérsékletnél centrifugáljuk (Jürgens/Beller: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse; Thieme Verlag, Stuttgart, 1959). A vérlemezke aggregációt turbidometrikusan határozzuk meg 37°C hőmérsékleten aggregométerben. (G.V.R.: J. Physiol. 162, 67, 1962). A PRP-t a vizsgálati anyaggal 37°C hőmérsékleten inkubáljuk, majd az aggregációt kollagén-szuszpenzió adagolásával kiváltjuk. Az in vitro kísérletben meghatározzuk azt a minimális hatóanyag-koncentrációt, amelynél a megfelelő PRP-minták a trombocitaaggregációt gátolják.

Ex vivo trombocitaaggregáció gátló hatás vizsgálata

Az ex vivo vizsgálatokhoz az állatoknak a hatóanyagot tilóz-suszpenzióban adagoljuk orálisan. 90 perc elteltével az állatoktól vért veszünk és a PRP-t centrifugálisan kinyerjük. Az aggregáció gátló hatást az in vitro vizsgálatnál leírtak szerint véghezvük, a mintákat azonban előzetesen nem inkubáljuk.

A következő táblázatban bemutatjuk néhány példa szerint előállított vegyület kollagén által indukált trombocitaaggregáció gátló hatását.

A példa száma	A trombocitaaggregáció gátló hatás (in vivo) határkoncentráció /mg/l/
------------------	---

9	0,3
10	0,3
15	0,01
16	0,1
17	1

1. példa

6-Hidroxi-1-tetralon ((1) képletű vegyület) előállítása
2 mól 6-metoxi-1-tetralont 2 liter 48%-os vizes hidrogén-bromid-oldatban 3 órán át 125°C hőmérsékleten melegítünk. Lehűléskor a termék kiválik, ezt leszívjuk és szárítjuk. Amennyiben szükséges a terméket vízből átkristályosítjuk. Kitermelés 86,4%, op.: 155–157°C.

2. példa

5-Hidroxi-1-tetralon előállítása

1 mól 5-metoxi-1-tetralont 5 liter metilén-kloridban oldunk és lehűtünk –78°C hőmérsékletre. A kapott oldathoz hozzákepegtetünk 500 ml bór-tribromidot. 2,3 liter metilén-kloridban. A reakcióelegyet 30 percig –78°C hő-

mérsékleten, majd 2,5 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük, ismét lehűtjük –78°C hőmérsékletre és lassan hozzákepegtetünk 3 liter metanolt. A kapott reakcióelegyet bepároljuk, a visszamaradó anyagot felvesszük metilén-kloridban és háromszor 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. Az egyesített nátrium-hidroxidos oldatokat tömény sósavval megsavanyítjuk és háromszor metilén-kloriddal kirázzuk. Nátrium-szulfát felett való szárítás után a reakcióelegyet bepároljuk. A visszamaradó anyag tiszta termék és átkristályosítást nem igényel. Op.: 210–215°C.

3. példa

5-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsav-metil-észter ((2) képletű vegyület) előállítása

1 mól 6-hidroxi-1-tetralont, 1,2 mól klór-ecetsav-metil-észtert, 2 mól kálium-karbonátot és 0,1 mól kálium-jodidot 2 liter butanonban 6 órán át visszafolyatás közben forralunk. A reakcióelegyet leszűrjük, acetonnal mossuk és bepároljuk. A visszamaradó anyagot felvesszük metilén-kloridban, háromszor 0,5 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Kitermelés: 92%, op.: 116–118°C.

A 3. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületet:

4. példa

5-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsav-metil-észter

Kitermelés: 77%, op.: 84–85°C (ligroin).

5. példa

5-Ciano-7,8-dihidro-naft-2-il-oxi-ecetsav-metil-észter ((3) képletű vegyület) előállítás

0,1 mól 5-oxo-5,6,7,8-naft-2-il-oxi-ecetsav-metil-észtert és 0,15 mól trimetil-szilil-cianidot 2–3 csepp bór-trifluorid-éterát-oldattal elegyítünk, a reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten, majd 1 órán át 50°C hőmérsékleten keverjük. A kapott oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 250 ml telített metanolos hidrogén-klorid-oldatot és 1 órán át keverjük. A termék egy része kiválik és ezt leszűrjük. További mennyiséget kapunk az anyagtól bepárlásával, a visszamaradó anyagot metilén-kloridban való felvételével, ennek kétszer 0,5 n nátrium-hidroxid-oldattal való kirázásával, nátrium-szulfát felett való szárításával, bepárlásával és a maradéknak kevés metanolból vagy diizopropil-éterből való átkristályosításával. Kitermelés: 71%, op.: 95°C.

Az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületet:

6. példa

5-Ciano-7,8-dihidro-naft-1-il-oxi-ecetsav-metil-észter

Kitermelés: 63%, op.: 112°C.

7. példa

5-(Amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsavamid ((4) képletű vegyület) előállítás

0,25 mól 5. példa szerint előállított α,β -telítetlen nitrilt 600 ml metanol és 85 ml folyékony ammónia elegyében oldunk. 22 g metanol-nedves Raney-nikkel beadagolása után a reakcióelegyet 3 órán át 70°C hőmérsékleten és 101,3 · 10⁵ Pa nyomás mellett hidrogénezzük. A kapott reakcióelegyet rövid ideig visszafolyatás közben forraljuk, a katalizátort forrón kiszűrjük, majd a reakcióelegyet bepároljuk. A kapott terméket közvetlenül feldolgozzuk (9. példa) vagy diglimből hidrokloridjaként kicsapatjuk. Kitermelés 96,7%

¹H-NMR (hidroklorid, CD₃OD) δ = 1,75 (m, 4H); 2,78 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,17 (m, 1H)

A 7. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületet:

8. példa

5-(Amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsavamid

Kitermelés: 94,2%

¹H-NMR (hidroklorid, CD₃OD) δ = 1,75 (m, 4H); 2,8 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 6,7–7,0 (m, 3H).

9. példa

5-(4-Klór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsavamid ((5) képletű vegyület) előállítás 0,1 mól 5-(amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsavamidot (7. példa) 0,11 mól 4-klór-benzol-szulfonsav-kloridot és 0,11 mól trietil-amint 200 ml tetrahydrofuranban 3 órán át szobahőmérsékleten keverünk. A reakcióelegyet leszűrjük, bepároljuk, a visszamaradó anyagot felvesszük metilén-kloridban és sósav-oldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, sósav-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó anyagot kromatográfiásan tisztítjuk kovasavgélen metilén-klorid/metanol 5:1 arányú elegyével. Kitermelés: 68%

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,75 (m, 4H); 2,7 (m, 2H); 2,9 (q, 1H); 3,15 (d, 2H); 4,4 (s, 2H); 5,0 (m, 1H); 5,95 (m, 1H); 6,5 (m, 1H); 6,65 (m, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,8 (d, 2H).

A 9. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületet.

10. példa

5-(4-Fluor-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsavamid

Kitermelés: 77,8%

¹H-NMR (CD₃OD) δ = 1,7 (m, 4H); 2,7 (m, 2H); 3,0 (m, 1H); 3,3 (m, 2H); 4,45 (s, 2H); 6,7 (m, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,7–8,3 (m, 4H).

11. példa

5-(3,4-Diklór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsavamid

Kitermelés: 80,2%

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,7 (m, 4H); 2,7 (m, 2H); 2,9 (q, 1H); 3,15 (m, 2H); 4,4 (l, 2H); 5,2 (m, 1H); 6,0 (m, 1H); 6,6 (m, 1H); 6,65 (m, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,3–7,9 (m, 3H).

12. példa

5-Fenilszulfonil-amino-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsavamid

Kitermelés: 73%

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,75 (m, 4H); 2,7 (m, 2H); 2,95 (q, 1H); 3,1 (m, 2H); 4,4 (s, 2H); 5,2 (m, 1H); 5,95 (m, 1H); 6,6 (m, 1H); 6,65 (m, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,4–7,7 (m, 3H); 7,8–8,05 (m, 2H).

13. példa

5-(4-Klór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsav amid

Kitermelés: 53%

Op.: 174°C (kromatográfiásan, nincs átkristályosítva)

¹H-NMR (CCD₃OD) δ = 1,7 (m, 4H); 2,6–3,1 (m, 5H); 4,45 (s, 2H); 6,7 (m, 2H); 7,05 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,8 (m, 2H).

14. példa

5-Fenilszulfonil-amino-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsavamid

Kitermelés: 57%

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,7 (m, 4H); 2,75 (m, 2H); 2,9 (q, 1H); 3,15 (m, 2H); 4,4 (s, 2H); 5,1 (m, 1H); 6,0 (m, 1H); 6,6 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,4–7,7 (m, 3H); 7,8–8,0 (m, 2H).

15. példa

5-(4-Klór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsav ((6) képletű vegyület) előállítása

0,01 mól 5-(4-klór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsavamidot 0,025 mól kálium-hidroxiddal 32 ml vízben és 100 ml metanolban 6 órán át visszafolyatás közben forralunk. A metanolt lepároljuk, a vizes fázist kétszer metilén-kloriddal kirázzuk és tömény sósav-oldattal pH-értékét 1-re állítjuk be, majd kétszer metilén-kloriddal kirázzuk. Nátrium-szulfát felett való szárítás után a reakcióelegyet bepároljuk, így termék tiszta szilárd anyagként válik ki. Kitermelés: 84%

Op.: 55–60°C, hab, nincs átkristályosítva
IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (karbonilsav)

A 15. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületeket.

16. példa

5-(4-Fluor-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsav

Kitermelés: 48,5%

5 IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (karbonilsav)

17. példa

5-(3,4-Diklór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsav

10 Kitermelés: 61%

IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (karbonilsav)

18. példa

5-Fenilszulfonil-amino-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naft-2-il-oxi-ecetsav

15 Kitermelés: 88%

IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (karbonilsav)

19. példa

5-(4-Klór-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsav

20 Kitermelés: 81%, op.: 170°C (a kromatográfiás tisztítás után hab, nincs átkristályosítva)

25 IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (karbonilsav)

20. példa

5-Fenilszulfonil-amino-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsav

30 Kitermelés: 81%

IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (karbonilsav)

21. példa

5-(4-Fluor-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsav

35 Kitermelés: 78%

IR (KBr): 1738 cm⁻¹ (karbonilsav)

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,6–1,95 (m, 4H); 2,55–3,05 (m, 5H); 4,62 (s, 2H); 6,55–6,8 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,9 (m, 2H)

22. példa

5-(4-Fluor-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-acetamid

45 Kitermelés: 49%

Op.: 86°C (a kromatográfiás tisztítás után hab, nincs átkristályosítva).

50 Szintén a 15. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő táblázatban felsorolt (I') általános képletű vegyületeket

Táblázat

A példa száma	R ³	R _f (CH ₂ Cl ₂ :MeOH/10:1)
23	4-CF ₃	0,28
24	2-Cl, 6-CH ₃	0,36
25	3-CF ₃ , 4-Cl	0,22
26	2,6-diklór	0,17
27	4-terc-butyl	0,16
28	4-O-fenil	0,18

23. példa

5-(4-Fluor-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsav-metil-észter előállítása

3,93 g (10 mmól) 5-(4-fluor-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsavat (22. példa) 20 ml száraz metanolban oldunk. Az oldatba 15 percig hidrogén-kloridot vezetünk be, majd a reakcióelegyet 14 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A kapott oldatot bepároljuk, a visszamaradó anyagot felvesszük 50 ml metilén-kloridban és telített nátrium-karbonát-oldattal semlegesre mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és szárítjuk.

Kitermelés: 92%.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 1,55–1,95 (m, 4H); 2,5–3,05 (m, 5H); 3,65 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 6,55–6,8 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,9 (m, 2H)

24. példa

5-(4-Fluor-fenilszulfonil-amino-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi-ecetsav-etil-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet a 23. példában leírtak szerint állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy oldószerként metanol helyett etanolt alkalmazunk.

Kitermelés: 96%.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 1,3 (t, 3H); 1,6–1,95 (m, 4H); 2,5–3,1 (m, 5H); 4,25 (q, 2H); 4,6 (s, 2H); 6,55–6,83 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,9 (m, 2H)

25. példa

3,93 g (10 mmól) 21. példa szerinti savat 10 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatban oldunk, majd az oldatot szárazra pároljuk. A kapott nátriumsót vákuumban szárazra pároljuk.

Kitermelés: 100%, op.: 187°C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű amino-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftil-oxi-ecetsav-származékok — a képletben

R^1 jelentése SO_2R^3 általános képletű csoport — a képletben

R^3 jelentése adott esetben egyszerűen vagy kétszeresen halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkil-csoporttal vagy fenoxicsopottal helyettesített fenilcsoport,

R^2 jelentése hidroxilcsoport vagy 1-2 szénatomos alkoxicsopott vagy aminocsoport —

15 valamint ezeknek egy- vagy kétértékű kationokkal képzett fiziológiailag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű amint — a képletben R^2 jelentése a tárgyi körben megadott — az

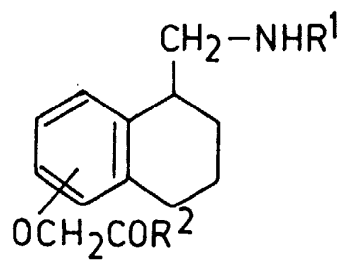
20 $\text{R}^3\text{SO}_3\text{H}$ általános képletű savval — a képletben R^3 jelentése a tárgyi körben megadott — vagy ennek aktivált származékával, így savkloridjával, -anhidridjével vagy aktivált észterével reagáltatunk, majd kívánt esetben az R^2 helyén hidroxilcsoporttól eltérő szubsztituenst tartalmazó vegyületeket a szabad karboxil-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására elszappanosítjuk.

30 2. Eljárás antitrombotikus, antiatherosklerotikus és antiischémiás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése az

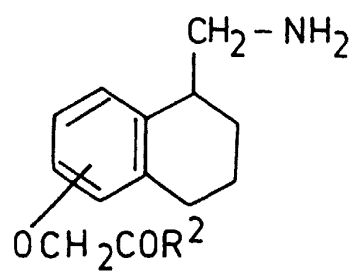
35 1. igénypontban megadott — vagy fiziológiailag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.

40

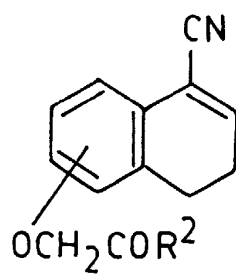
5 lap rajz képletekkel

Int.Cl₄ C 07 C 143/78, A 61 K 31/18

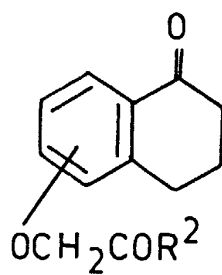
(I)



(II)



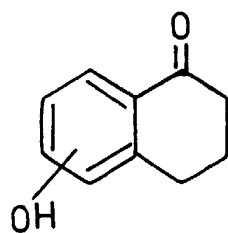
(III)



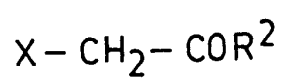
(IV)

197723

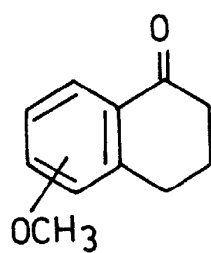
Int.Cl. C 07 C 143/78, A 61 K 31/18



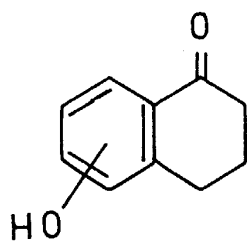
(V)



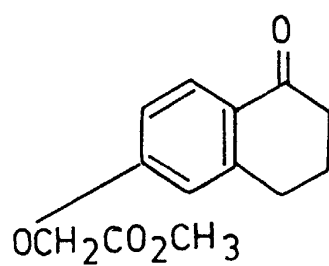
(VI)



(VII)

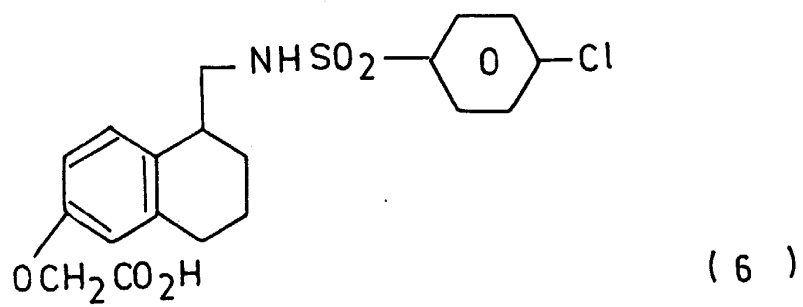
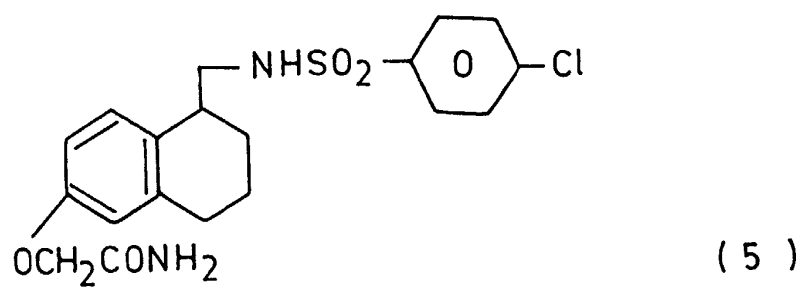
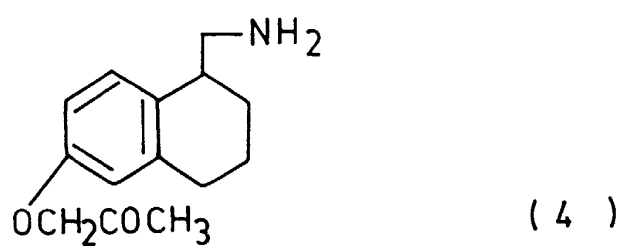
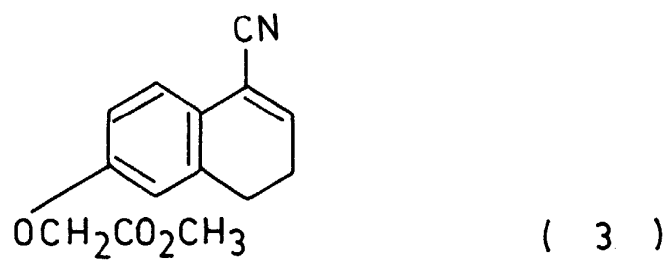


(1)

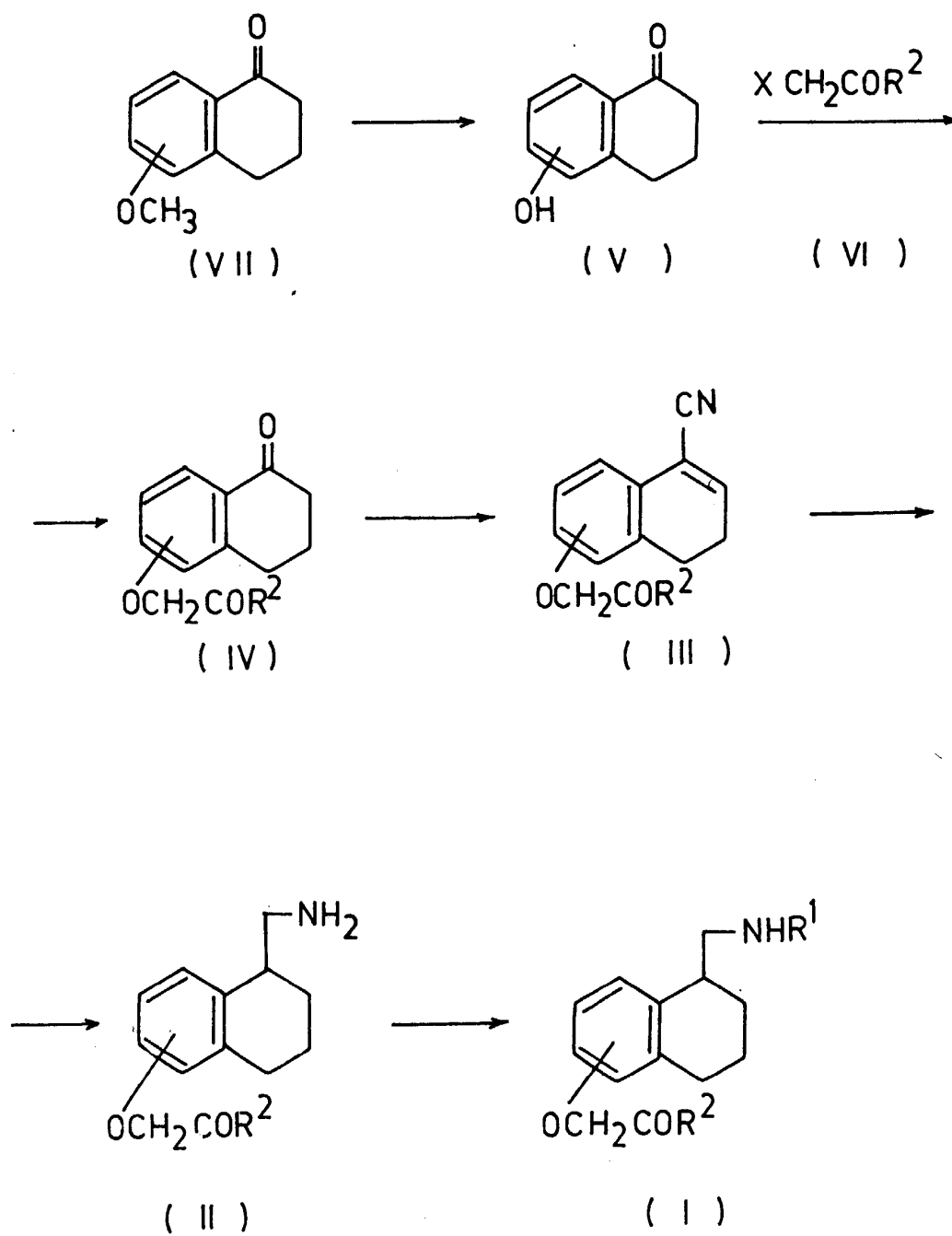


(2)

Int.Cl. C 07 C 143/78, A 61 K 31/18

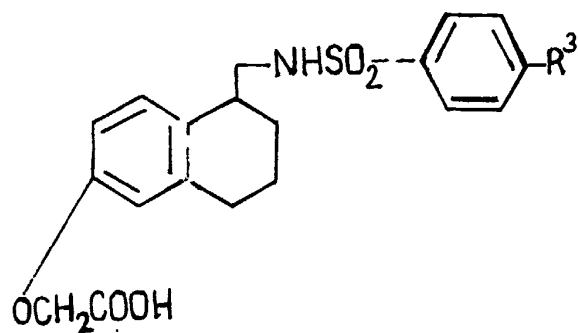


a) reakcióvázlat



197723

Int.Cl. C 07 C 143/78, A 61 K 31/18



(I')

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 8011. Nyomdaipari vállalat, Ungár