



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszám: 2708/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 08. 14.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/567,985 1990. 08. 15. US

(40) A közzététel napja: 1993. 03. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 10. 30.

(11) Lajstromszám:

218 668 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 C 225/20
C 07 D 311/74
A 61 K 31/135
A 61 K 31/353
A 61 P 25/00

(72) Feltalálók:

Hoechstetter, Craig Steven, Indianapolis,
Indiana (US)
Huser, Diane Lynn, Indianapolis, Indiana (US)
jr. Paget, Charles Johnson, Indianapolis,
Indiana (US)
Schaus, John Mehnert, Zionsville, Indiana (US)
Titus, Robert Daniel, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képvisező:

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

(54) **Eljárás gyűrűben helyettesített 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalinok,
3-amino-krománok és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

R jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 3–4 szénatomos alkenil- vagy ciklopropil-metil-csoport,

R₃ jelentése hidrogénatom,

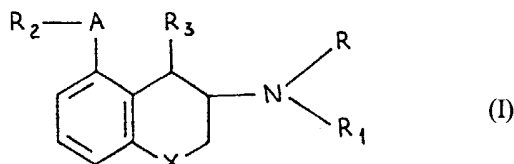
R₁ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 3–4 szénatomos alkenil- vagy ciklopropil-metil-csoport,

X jelentése –CH₂– vagy –O– csoport,

A jelentése =CO és

R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, trifluor-metil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített 1–8 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenil- vagy naftilcsoport, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport.

A vegyületek szelektív 5-HT_A-receptor-agonisták.



HU 218 668 B

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű 2-amino-tetrahidronaftalinok és 3-amino-krománok, valamint az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A közelmúlt évei során nyilvánvalóvá vált, hogy a szerotonin (5-hidroxi-triptamin, 5-HT) mint ideg-ingerület-átvivő közvetlenül vagy közvetve számos fiziológiai jelenséggel függ össze, ideértve az étvágyat, az emlékezőképességet, a hőszabályozást, alvást, szexuális magatartást, szorongást, depressziót és a hallucinációra való hajlamot, illetve az ennek megfelelő viselkedést (R. A. Glennon, J. Med. Chem. 30, 1, 1987).

Felismerték, hogy többféle típusú 5-HT-receptor létezik. Ezeket a receptorokat 5-HT₁-, 5-HT₂- és 5-HT₃-receptorként különböztetik meg, mimellett az első csoportot tovább osztották fel, a következő alosztályokra: 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1C} és 5-HT_{1D}.

Egyes 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalinokról (2-amino-tetralinokról) és 3-amino-krománokról kimutatták, hogy az 5-HT_{1A}-receptorok megkötésére irányuló affinitással rendelkeznek.

A 315,750 számon 1989. 02. 27-én benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésünk olyan 2-amino-tetralin-származékokat ír le, amelyek a 8. helyzetben formil-, ciano-, hidroxi-metil-, karboxamido-, karboxil- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy halogénatommal vannak helyettesítve. E vegyületekről kimutattuk, hogy magas kötődési affinitással rendelkeznek az 5-HT_{1A}-receptor iránt.

A 8. helyzetben – egyebek között – formilcsoporttal helyettesített 2-amino-tetralinokat írnak le a 272,534 számú európai szabadalmi bejelentésben is. Ezenkívül a 315,752 számú, 1989. 02. 27-én benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésünk leír más 2-amino-tetralinokat is, amelyek a 8. helyzetben, és 3-amino-krománokat, amelyek az 5. helyzetben –SH-, –SO- vagy =SO₂-csoporttal helyettesítettek. Ezekről a vegyületekről szintén azt mutatták, illetve mutattuk ki, hogy kötődési affinitással rendelkeznek az 5-HT_{1A}-receptor iránt.

A 2-amino-tetralinok egy másik típusát ismerteti az 1989. 11. 29-én közzétett 343,830 számú európai szabadalmi bejelentés. Ezek a vegyületek a 2. helyzetben piperazinil- vagy homopiperazinilcsoportot hordoznak, és az előbbi tetralinoktól eltérően nem mutatnak affinitást a szerotoninreceptorok iránt, hanem inkább gátolják a szerotonin újrafelvételét.

Újabban egy további vegyülettípusról ismertük fel, hogy ez 5-HT_{1A}-agonista-aktivitással rendelkezik, így felhasználható például a következő betegségek kezelésében: szexuálisfunkció-zavarok, szorongás, depresszió, mániás-kényszeres viselkedés, emlékezetzavarok, hányás, gyógyszerfüggőség, magas vérnyomás, túlzott mértékű savkiválasztás és táplálkozási rendellenesség, így étvágytalanság.

A találmány új, a gyűrűben helyettesített 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalinokra és 3-amino-krománokra vonatkozik, amelyek az 5-HT_{1A}-receptor szelektív agonistái.

A találmány közelebbről (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóikra vonatkozik; e képletben

R jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 3–4 szénatomos alkenil- vagy ciklopropil-metil-csoport,

R₃ jelentése hidrogénatom,

R₁ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 3–4 szénatomos alkenil- vagy ciklopropil-metil-csoport,

10 X jelentése –CH₂– vagy –O– csoport,

A Jelentése =CO és

R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, trifluor-metil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített 1–8 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenil- vagy naftilcsoport, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport.

20 A találmány olyan gyógyszerkészítmények előállítására is vonatkozik, amelyek egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyag, hígító- vagy segédanyag mellett egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmaznak.

25 A találmány szerinti vegyületek biológiai válasz kiváltására alkalmasak az 5-HT_{1A}-receptoron. Így ezek számos betegség emlőskben való kezelésére szolgálnak, és e kezelés alapja az 5-HT_{1A}-receptorok stimulálása. Ilyen rendellenesség például a szorongás, depresszió, szexuális zavarok, mániás-kényszeres viselkedés, magas vérnyomás, túlzott mértékű savkiválasztás és a táplálkozási zavarok.

30 Az előbbi képletekben az „1–4 szénatomos alkil” kifejezés 1–4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokra vonatkozik.

35 Ilyen 1–4 szénatomos alkilcsoport a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport.

40 Az „1–8 szénatomos alkil” kifejezés 1–8 szénatomot tartalmazó egyenes vagy elágazó alkilláncra vonatkozik. Ez a kifejezés a következő csoportokat jellemzi: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil-, 2-metil-butil-, 3-metil-butil-, n-hexil-, 4-metil-pentil-, n-heptil-, 3-etil-pentil-, 2-metil-hexil-, 2,3-dimetil-pentil-, n-oktil-, 3-propil-pentil-, 6-metil-heptil- stb. csoport.

45 Az „1–4 szénatomos alkoxi” kifejezés metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, terc-butoxi- és szek-butoxi-csoportot jelent.

50 Az „aril” kifejezés aromás karbociklusos szerkezetre utal. Példa az ilyen gyűrűs szerkezetre a fenil-, naftil- stb. csoport.

55 A „3–7 szénatomos cikloalkil” kifejezés ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcsoportot jelöl.

60 A „2–4 szénatomos alkenil” kifejezés 2–4 szénatomot tartalmazó és egy kettős kötést tartalmazó egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportokra vonatkozik. Ez a kifejezés például a következő csoportokat foglalja magában: vinil-, 1-metil-vinil-, 2-metil-vinil-, allil-,

2-butenil-, 3-butenil-, 1-butenil-, 1-metil-allil-, 2-metil-allil- stb.

A találmány céljai alapján a „3–4 szénatomos alkenil” kifejezést pontosabban úgy definiáljuk, hogy az az allil-, 2-butenil-, 3-butenil- és 2-metil-allil-csoportot jelentse.

Az 1–4 szénatomos alkil-, fenil- és fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoportok egy vagy két helyettesítővel lehetnek helyettesítve. Az aril- és/vagy alkilcsoportok jellegzetes helyettesítői a következők: 1–3 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, hidroxycsoport stb. Ezenkívül az aril- és aril-(1–4 szénatomos)-alkil-csoportok 1–3 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoporttal is lehetnek helyettesítve.

Az előbbieken említett „1–3 szénatomos alkil”-csoport metil-, etil-, n-propil- és izopropilcsoportot jelent; az „1–3 szénatomos alkoxi” kifejezés metoxi-, etoxi-, n-propoxi- és izopropoxycsoportot jelent; a „halogén” kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A helyettesített 1–8 szénatomos alkilcsoportokra példák a következők:

metoxi-metil-, trifluor-metil-, 6-klór-hexil-, 2-bróm-propil-, 2-etoxi-4-jód-butil-, 3-hidroxi-pentil-csoport és hasonlóak.

Bár valamennyi, találmány szerinti vegyület felhasználható számos rendellenesség kezelésére, annak következtében, hogy képes aktiválni az 5-HT_{1A}-receptorokat emlőseiben, egyes ilyen vegyületek kitüntetettek.

Előnyösen R és R₁ jelentése egyaránt 1–4 szénatomos alkilcsoport, és még előnyösebben mindkettő jelentése n-propil-csoport.

X jelentése előnyösen –CH₂– csoport.

R₂ jelentése előnyösen 1–4 szénatomos alkilcsoport. R₂ jelentése legelőnyösebben terc-butil-csoport.

A találmány szerinti vegyületekben egy aszimmetrikus szénatom van jelen, amelyet az (I*) képletben a * jellel ellátott szénatom képvisel.

Ennek következtében mindegyik ilyen vegyület a d- és l-sztereoizomer alakban, valamint ezen izomerek racém keveréke alakjában fordul elő. A találmány szerinti vegyületek tehát nemcsak a d,l-racémátokból, hanem ezek megfelelő optikailag aktív d- és l-izomereiből tevődnek össze.

Mint az előbbieken említettük, a találmány kiterjed azon – az előbbi képlettel meghatározott – vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóira is, amelyekben A jelentése =CO-csoport.

Mivel a találmány szerinti vegyületek aminos, jellemüknek fogva ezek bázisosak, és ennek megfelelően reagálnak számos szervetlen, szerves savval, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók képződése mellett.

Mivel a találmány szerinti vegyületek mint szabad aminos szobahőmérsékleten rendszerint olajok, a szabad aminos előnyösen megfelelő, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóikká alakíthatók át. Így könnyebben kezelhetők és vihetők be, mivel a sók szobahőmérsékleten rendszerint szilárdak.

Az ilyen sók képzésére általában a következő szervetlen savakat alkalmazzuk:

sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav, foszforsav stb.

Szerves savként például a következők alkalmazhatók:

5 maleinsav, fumársav, p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-bróm-fenil-szulfonsav, szénsav, borostyánkősav, citromsav, benzoésav, ecetsav és hasonlóak.

Így a gyógyászati szempontból elfogadható sók közé például a következők tartoznak:

10 szulfát, pirozsulfát, hidrogén-szulfát, szulfid, hidrogén-szulfid, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanát, kaprilát, akrilát, formiát, izobutirát, kaprát, heptanát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-disav-só, hexin-1,6-disav-só, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, ftalát, szulfonát, xilol-szulfonát, fenil-acetát, fenilpropionát, fenil-butirát, citrát, laktát, gamma-hidroxi-butirát, glikokolat, tartarát, metán-szulfonát, propán-szulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandulasav-só és hasonlóak. Előnyben részesítjük az ásványi savakkal (például sósavval és hidrogén-bromiddal) és a szerves savakkal (például maleinsavval) képezett, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sókat.

Továbbá néhány ilyen só vízzel vagy szerves oldószerekkel, például etanollal szolvátokat képezhet. Ezek a szolvátok ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak.

30 A következő vegyületek jellegzetes képviselői a találmány oltalmi körébe tartozó vegyületeknek:

2-(di-n-propil-amino)-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
2-etil-amino-8-benzoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
35 2-diallil-amino-8-fenil-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
2-dietil-amino-8-(p-metoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
2-(di-n-propil-amino)-8-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
40 2-(di-n-propil-amino)-8-(alfa-metil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
2-dimetil-amino-8-ciklohexil-karbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
45 2-(di-ciklopropil-metil-amino)-8-(beta-klór-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
2-etil-amino-8-propionil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
2-(n-butil-amino)-8-(alfa,alfa-dimetil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
2-(di-n-propil-amino)-8-(alfa,alfa-dimetil-butiril)-
50 1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
3-(di-n-propil-amino)-5-acetil-kromán
és hasonlóak.

A találmány szerinti vegyületek a szakember számára jól ismert eljárásokkal állíthatók elő. Azokat a vegyületeket, amelyekben X jelentése =CH₂, előnyösen a 8-bróm-2-tetralon előállításán keresztül szintetizáljuk. A 8-bróm-2-tetralont azután redukciós aminationnal a kívánt aminnal a keresett 2-amino-8-bróm-tetralin közti termék előállítására. A 8-brómszármazékot a keresett termék előállítására közvetlenül reagáltatjuk, vagy a

reakciót a megfelelő olyan vegyületen keresztül vezetjük, amelyben a 8. helyzetben $R_2CH(OH)$ - általános képletű csoport van jelen.

A reakciókat az A–D. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Mint ezekből látható, a 8-bróm-2-tetralonok olyan közti-termékeket képviselnek, amelyek redukzív aminálás és a megfelelő reagenssel végzett kezelés (lítiumozás) segítségével a találmány szerinti vegyületekké alakíthatók. Ha például a reakció egy aldehid alkalmazását foglalja magában, a kapott termék, bár önmagában is aktív, általában egy (I) általános képletű közti-terméknek (A jelentése =CHOH) tekintendő, amely a végtermék előállításához használható fel. Ha a reakció egy észter alkalmazásával jár, a termék maga a végtermék (A jelentése =CO).

A tetralonok számos ismert eljárás közül bármelyikkel előállíthatók. Ilyen például egy, a gyűrűben megfelelően helyettesített fenil-acetil-klorid Friedel–Crafts-reakciója etilénnel, alumínium-klorid jelenlétében.

A keletkezett tetralon egyszerű redukzív aminálással – amelynek során a kiválasztott amint alkalmazzuk – át alakítható 2-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalinná, amely egy találmány szerinti vegyület közti-termékeként használható fel. A tetralont először e megfelelő aminnal reagáltatjuk az enamint képzésére, majd az enamint nátrium-bór-hidriddel redukáljuk tetrahidronaftalinná.

A 2-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalin oly módon használható fel a találmány szerinti vegyületek előállítására, hogy lítiumozási reakció segítségével egy lítium-közi-terméket állítunk elő. A lítiumozási reakcióban egy alkil-lítiumot, előnyösen n-butil-lítiumot használunk fel. A reakcióképes lítium-közi-terméket ezután egy megfelelő karbonilvegyülettel kezeljük, vagy közvetlenül a keton vagy a keton prekürzora előállítására. Így a 8-lítium-tetralin kezelése egy R_2COZ általános képletű vegyülettel, amelyben Z jelentése halogénatom, alkoxi-, hidrox-, aril-oxi-, –S-(1–4 szénatomos)-alkil-, – OCO_2R' vagy az (1) képletcsoport egy tagja (ahol Me jelentése metilcsoport), feldolgozás után a keresett ketont eredményezi.

Egy másik megoldás szerint a 8-lítium-tetralint széndioxiddal, majd a kapott karbonsav-észtert egy szerves lítiumvegyülettel, például metil-lítiummal kezeljük. Így a megfelelő ketont kapjuk.

Egy további alternatív szintézis szerint a 8-lítium-tetralint egy megfelelő aldehiddel reagáltatjuk egy (I) általános képletű alkohol (A jelentése =CHOH-csoport) előállítására, amelyet ezután ketonná oxidálunk. Ez az alkohol úgy is előállítható, hogy egy 8-formil-2-amino-tetralinhoz egy megfelelő szerves fémvegyületreagenst adunk (ennek általános képlete R_2M , ahol M jelentése Li, MgW, ZnW stb., ahol W jelentése megfelelő halogénid). A 8-formil-2-amino-tetralint úgy állítjuk elő, hogy a 8-lítium-2-amino-tetralint dimetil-formammal reagáltatjuk, és a kapott terméket vizes közegben feldolgozzuk.

Egy másik megközelítés szerint a 8-bróm-2-tetralont először védőcsoporttal láthatjuk el, majd a brómatom-helyettesítőt az előbbieken leírt módon a megfelelő keto-

csoporttá alakíthatjuk át. A kapott 8-acil-2-tetralont a védőcsoport eltávolítása után redukzív aminálásnak vetjük alá, a találmány szerinti vegyületek előállítására.

Az előbbi reakciókban a 8-lítium-tetralin a megfelelő Grignard-reagenssel helyettesíthető a keresett termék előállítására.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyekben X jelentése oxigénatom, redukzív aminálással és a brómatom helyettesítésével állíthatjuk elő az előbbieknél, de 5-bróm-3-kromanon alkalmazásával. Ez utóbbi vegyület egy olyan reakcióssal állítható elő, amely m-bróm-fenolból indul ki. Röviden: az m-bróm-fenolt allil-bromiddal kezeljük kálium-karbonát jelenlétében, allil-3-bróm-fenil-éter előállítására. Az észtert 2-allil-3-bróm-fenollá alakítjuk oly módon, hogy N,N-dimetil-anilin jelenlétében melegítjük. A fenolt klórecetsav-etil-észterrel reagáltatva a 2-allil-3-metoxi-karbonil-3-bróm-benzol etil-észterévé alakítjuk át.

Ózon alkalmazásával ezt oxidáljuk, majd redukzív körülmények között dolgozzuk fel a reakcióelegyet. Így az allilcsoportot formil-metil-csoporttá alakítjuk át, amelyet Jones-reagenssel karboxi-metil-csoporttá oxidálunk. A kapott termék a (2-karboxi-metil-3-bróm)-fenoxi-ecetsav etil-észtere. A részleges észtert etanol és gáz alakú hidrogén-klorid alkalmazásával alakítjuk át a dietil-észterre. A diésztert kálium-terc-butilát jelenlétében ciklizáljuk; így 4-etoxi-karbonil-5-bróm-3-kromanon és 2-etoxi-karbonil-5-bróm-3-kromanon keverékét kapjuk. Sav jelenlétében végzett melegítéssel ez utóbbit 5-bróm-3-kromanonná alakítjuk át.

Egy másik, továbbfejlesztett szintézis az 5-bróm-3-kromanon előállítására egy olyan reakcióssal foglal magában, amely a (2-allil-3-karboxi-metoxi)-bróm-benzol etil-észteréből indul ki. A bróm-benzolt ózon alkalmazásával oxidáljuk; így dimetil-tioéterrel végzett feldolgozás után a (2-formil-metil-3-karboxi-metoxi)-bróm-benzol etil-észterét kapjuk. A formil-metil-helyettesítőt a továbbiakban karboxi-metil-csoporttá oxidáljuk Jones-reagens alkalmazásával. A kapott termék a (2-bróm-6-etoxi-karbonil-metoxi)-fenil-ecetsav. A savat terc-butil-acetát és kénsav alkalmazásával terc-butil-észterre alakítjuk, majd a kapott diésztert kálium-terc-butilát jelenlétében ciklizáljuk 4-terc-butoxi-karbonil-5-bróm-3-kromanon keletkezése közben.

A terc-butoxi-karbonil-csoportot ezután trifluor-ecetsav alkalmazásával lehasítjuk, a keresett 5-bróm-3-kromanon képződése mellett.

A találmány szerinti racématoknak megfelelő, optikailag aktív izomereket ugyancsak a találmányhoz tartozónak tekintjük. Ezeket az optikailag aktív izomereket megfelelő, optikailag aktív prekürzoraikból az előbbieken leírt eljárásokkal állíthatjuk elő, vagy oly módon, hogy a racém keverékeket rezolváljuk. Ez a rezolválás végezhető egy rezolválószer jelenlétében kromatográfálással vagy ismételt kristályosítással. Különösen hasznos rezolválószer a d- és l-borkósav, d- és l-ditoluill-borkósav és hasonlóak.

Egy különösen hasznos eljárás a találmány szerinti, optikailag aktív izomerek előállítására 8-helyettesített 2-tetralonokból vagy 5-helyettesített 3-kromanonokból

indul ki. Bármelyik ilyen köztitermék redukív alkilezésnek vethető alá egy optikailag aktív alfa-fenil-etil-aminnal, majd a kapott diasztereomer keveréket ismert módszerekkel, például kromatografálással szétválasztjuk. Az alfa-fenetil-csoport lehasításával megfelelően helyettesített, optikailag aktív 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalinhoz vagy 3-amino-krománhoz jutunk.

A fenetilcsoport eltávolításához viszonylag extrém körülmények szükségesek, és ezek hatására bekövetkezhet a tetralin- vagy krománmolekula egészének sérülése. Azt találtuk, hogy a hasítás sokkal könnyebben és hatékonyabban végezhető, és csupán enyhe körülményeket igényel, ha alfa-fenetil-aminként p-nitro-alfa-fenetil-amint alkalmazunk.

A p-nitro-alfa-fenetil-csoport lehasítását a p-nitro-csoport redukciójával kezdjük, majd a kapott p-amino-alfa-fenetil-csoportot savkatalizált szolvólízisnek vetjük alá. A nitro-csoport redukcióját különböző redukálószerekkel végezhetjük, ideértve például a titán-trikloridot, lítium-alumínium-hidridet vagy a cink/ecetsav rendszert, illetve végezhetünk katalitikus hidrogénezést.

Szolvolitikus hasításra akkor kerül sor, amikor a redukció termékének monohidrokloridját (vagy más monobázisos sóját) vízzel vagy alkohollal kezeljük szobahőmérsékleten, vagy egyes esetekben magasabb hőmérsékleten. Különösen célszerű módszer a p-nitro-alfa-fenetil-csoport eltávolítására az amin-monohidroklorid hidrogénezése metanolban, platinakatalizátor fölött.

Mint az előbbieken erre rámutattunk, a találmány szerinti vegyületek előállításához rendkívül hasznos köztitermékek a megfelelő 8-brómvegyületek. Azt találtuk, hogy a 8-brómszármazékok optikailag aktív alakban nem férhetők hozzá a rutinmódszerek alkalmazásával, de előállíthatók a leírt módszerrel, p-nitro-alfa-fenetil-amin segítségével.

Azok a vegyületek, amelyeket kiindulási anyagokként alkalmazunk a találmány szerinti vegyületek előállítására, jól ismertek, és könnyen előállíthatók a szokásos eljárásokkal, amelyeket az átlagos szakember általában alkalmaz. Továbbá mindegyik reakciósor, amelyet az előbbieken a találmány szerinti vegyületek előállításával kapcsolatban az előbbieken leírtunk, ismert reakciókat foglal magában, amelyeket az átlagos szakember általában alkalmaz.

A gyógyászati szempontból elfogadható, találmány szerinti savaddíciós sókat általában úgy állítjuk elő, hogy egy találmány szerinti 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-, kromán-, szulfoxidot vagy -szulfont ekvimoláris mennyiségű vagy feleslegben vett savval reagáltatunk. A reagensteket rendszerint egy közös oldószerben hozzuk érintkezésbe, amilyen például a dietil-éter vagy a benzol, és a só rendszerint körülbelül 1 óra–10 nap alatt kicsapódik az oldatból, és szűréssel elkülöníthető.

A következő példák a továbbiakban szemléltetik a találmány szerinti vegyületeket és az előállításukra irányuló módszereket. A példákkal semmilyen vonatkozásban nem kívánjuk korlátozni a találmány oltalmi körét, és azok nem értelmezhetők ekként.

1. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-pentanoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-oxalát előállítása

1,0 g (3,2 mmol) 8-bróm-2-di-n-propil-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 10 ml THF-ben oldunk, és az oldathoz -78°C -on 3,5 mmol (3,0 ml; 1,2 M hexános oldat) n-butillítiumot adunk. A reakcióelegyet -78°C -on 45 percen át kevertetjük, majd 0,41 ml (3,9 mmol) n-pentanalt adunk hozzá. 5 percen át -78°C -on végzett kevertetés után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük fel, és híg sósavoldatba öntjük. A kapott oldatot egyszer mossuk étterrel, és az éteres réteget elvetjük. A vizet réteget ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és betöményítjük. 0,95 g nyersterméket kapunk.

Szilikagél-gyorskromatográfiával végzett tisztítással (1:1 éter:hexán elegy alkalmazásával, amely nyomnyi mennyiségben ammónium-hidroxidot tartalmaz) 0,68 g terméket kapunk.

MS (FD): $m/e=317$.

0,9 g (4,0 mmol) piridinium-klór-kromátot és 30 g $4\text{\AA}$ méretű molekulaszitát hozzáadunk egy olyan oldathoz, amely 50 ml metilén-kloridban 0,63 g=2,0 mmol [2-di-n-propil-amino-8-(1'-hidroxil-pentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalint tartalmaz. A reakcióelegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciót 50 ml metanol hozzáadásával leállítjuk. Étert adagolunk, amíg a reakcióelegy zavarossá válik, és ezt az anyagot felvisszük egy rövidített szilikagéloszlopra, majd ezt étterrel eluáljuk. Az eluátumot betöményítjük.

Az oszlop eluálását 10% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal folytatjuk, és az eluátumot betöményítjük. Így maradékot kapunk, amelyet metanollal eldörzsölünk és celiten szűrünk. A szűrletet egyesítjük az éteres elúcióval kapott nyerstermékkel, és betöményítjük. Ezt az anyagot gyorskromatográfiával szilikagéloszlopon tisztítjuk nyomnyi mennyiségű ammónium-hidroxidot tartalmazó 1:3 éter:hexán eleggyel. 240 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

MS (FD): $m/e=315$.

Az oxalátot etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk. Fehér kristályok alakjában 165 mg anyagot kapunk, olvadáspont $107-108,5^{\circ}\text{C}$.

Elemenálízis:

elméleti: C 68,12 H 8,70 N 3,45;
talált: C 67,85 H 8,67 N 3,41.

2. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidrobromid előállítása

1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 10 ml THF-ben oldunk, és az elegyet -78°C -ra hűtjük, majd hozzáadunk 2,2 ml n-butillítium-oldatot (1,6 M hexános oldat). A reakcióelegyet -78°C -on kevertetjük 40 percen át. 0,42 ml (3,5 mmol) trifluor-ecetsav-etil-észtert adunk hozzá, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd vízbe öntjük, a pH-t 12-re állítjuk be, és az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot ná-

rium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 1,1 g maradékot kapunk.

A maradékot szilikagéloszlopon tisztítjuk, amelyet nyomnyi mennyiségű ammónium-hidroxidot tartalmazó 3:1 hexán:éter eleggyel eluálunk. A szennyezett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük. 240 mg terméket kapunk, amelyet szilikagéloszlopon tovább tisztítunk. Az ebből a második kromatográfiás tisztításból kapott megfelelő frakciókat egyesítjük az első kromatográfiás tisztítással kapott tiszta frakciókkal. 240 mg terméket kapunk. Ezt hidrogén-bromiddá alakítjuk át, és a sötét etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. 150 mg cím szerinti terméket kapunk sárgásbarna színű, szilárd vegyület alakjában. Olvadáspont 142–144 °C.

Elemanalízis:

elméleti: C 52,95 H 6,17 N 3,43;

talált: C 53,19 H 6,08 N 3,35.

3. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-propionil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-oxalát előállítása

8,5 g (27,4 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 80 ml THF-ben oldunk, és az oldatot –78 °C-ra hűtjük le, majd hozzáadunk 25,7 ml 1,6 M hexános n-butil-lítium-oldatot. Az elegyet –78 °C-on kevertetjük 1 órán át, majd 2,4 ml (32,9 mmol) propion-aldehydet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük fel, majd vízbe öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 9,1 g sárga színű olajat kapunk.

Az olajat felvisszük egy szilikagéloszlopra, és 3% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk, amely nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmaz. A megfelelő frakciókat egyesítjük. Így 6,5 g (82,0%) 2-di-n-propil-amino-8-(1'-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk, tiszta olaj alakjában.

Az előbbi terméket 250 ml metilén-kloridban oldjuk, és hozzáadunk 17,0 g (78,7 mmol) piridinium-klór-kromátot (PCC), 30 g 4Å molekulaszitával együtt. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hozzáadunk 250 ml étert és celitet. A keveréket felvisszük egy rövid szilikagéloszlopra, és éterrel eluáljuk. Az éter hozzáadására a reakcióelegyből barna iszap csapódik ki, amelynek feloldására metanolt adagolunk. Ezt az anyagot felvisszük az oszlopra, és 10% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluálunk. Az eluálószer barna olajjává töményítjük be, amelyet tovább tisztítunk oszlopkromatográfiával, oldószerként 2:1 hexán:éter elegyet, majd tiszta étert alkalmazva.

A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és betöményítjük. 4,7 g terméket kapunk. 2,5 g anyagból előállítjuk az oxalátot, és ezt háromszor átkristályosítjuk etanol/éter elegyből. Fehér színű, szilárd anyag alakjában 1,5 g terméket kapunk; olvadáspont 114,5–115 °C.

Elemanalízis:

elméleti: C 66,82 H 8,29 N 3,71;

talált: C 67,07 H 8,20 N 4,00.

4. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-butanoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidrogén-bromid előállítása

5,0 g (16,1 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 50 ml THF-ben oldunk, és az oldatot –78 °C-ra hűtjük le, majd hozzáadunk 21,0 ml 0,92 M hexános n-butil-lítium-oldatot. Az elegyet 30 percen át kevertetjük, és 1,85 ml (21,0 mmol) butil-aldehydet adunk hozzá. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd egy éjjelen át kevertetjük. Ez után vízbe öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 6,4 g maradékot kapunk. Ezt szilikagéloszlopra visszük fel, és 2% metanolt és nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük. Így viszkozus olaj alakjában 4,8 g 2-di-n-propil-amino-8-(1'-hidroxibutil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk.

Az olajat (4,0 g, 13,2 mmol) 200 ml metilén-kloridban oldjuk, és hozzáadunk 30 g 4Å molekulaszitát. Az elegyet kevertetjük, és 10,0 g (46,2 mmol) PCC-t adunk hozzá. A kevertetést 3 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk, majd az elegyet szilikagéloszlopra visszük fel, és ezt egymás után éterrel, majd 3% metanolt és nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk. Barna olaj alakjában nyerjük ki a terméket.

Az olajat szilikagéloszlopra visszük fel, és ezt 3% metanolt és nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük. Így olajat kapunk, amelyet éterben oldva barna csapadék képeződik. A csapadékot szűrőssel kinyerjük, és a szűrletet bepároljuk. 3,0 g világosbarna olajat kapunk, a cím szerinti vegyület, szabad bázis alakban.

1 g olajat hidrogén-bromiddá alakítunk és metanol:etil-acetát elegyből átkristályosítunk. 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna kristályok alakjában. Olvadáspont 122–123 °C.

Egy második átkristályosítás után 750 mg terméket kapunk, olvadáspont 125–126,7 °C.

Elemanalízis:

elméleti: C 62,82 H 8,43 N 3,66;

talált: C 63,09 H 8,22 N 3,66.

5. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-(alfa-metil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidrobromid előállítása

1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 10 ml THF-ben oldunk, és az oldatot –78 °C-ra hűtjük le, majd hozzáadunk 3,5 ml (1,0 M hexános oldat) n-butil-lítiumot. A kapott elegyhez 30 perc múlva 0,41 ml (3,5 mmol) izovajsav-metilésztert adunk. Az elegyet 30 percen át –10 °C-on kevertetjük, majd 10%-os vizes sósavba öntjük, éterrel mossuk, és re állítjuk be. Az elegyet ezután metilén-kloriddal extraháljuk, és a kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 0,72 g maradékot kapunk.

A maradékot felvisszük egy szilikagéloszlopra, és egymás után eluáljuk egy nyomokban ammónium-hid-

roxidot tartalmazó 4:1 hexán:éter eleggyel, majd nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 3:1 hexán:éter eleggyel. A megfelelő frakciókat egyesítjük, így 190 mg cím szerinti vegyületet kapunk szabad bázis alakjában.

A vegyületet hidrogén-bromiddá alakítjuk, és etil-acetátból átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk sárgásbarna színű kristályok alakjában. Olvadáspont: 175–176,5 °C.

Elemanalízis:

elméleti: C 62,82 H 8,43 N 3,66;
talált: C 62,54 H 8,53 N 3,44.

6. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-(béta-metil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidrobromid előállítása

1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 10 ml THF-ben oldunk, majd az oldatot –78 °C-ra hűtjük le, és hozzáadunk 3,5 ml 1,0 M hexános n-butil-lítium-oldatot. 30 perc múlva 0,53 ml (3,5 mmol) izovajsav-etil-észtert adagolunk, és a keveréket –10 °C-ra melegítjük fel, majd 30 percen át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A keveréket híg savoldatba öntjük, étterrel mossuk, és a pH-t 10-re állítjuk be. A keveréket metilén-kloriddal extraháljuk, és a kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 0,83 g maradékot kapunk.

A maradékot szilikagéloszlopra visszük fel, és egy más után eluáljuk nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 4:1 hexán:éter eleggyel, majd nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 3:1 hexán:éter eleggyel. A megfelelő frakciókat egyesítjük. Így 50 mg cím szerinti vegyületet kapunk szabad bázis alakjában.

A szabad bázist hidrobromiddá alakítjuk, amelyet etil-acetát:hexán elegyből kristályosítunk. 30 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna por alakjában. Olvadáspont 131–132 °C.

Elemanalízis:

elméleti: C 63,63 H 8,64 N 3,53;
talált: C 63,35 H 8,42 N 3,83.

7. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-dimetil-propionil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidrobromid előállítása

1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 20 ml THF-ben oldunk, és az oldatot –78 °C-ra hűtjük le, majd hozzáadunk 4,7 ml 0,82 M hexános n-butil-lítium-oldatot. Az elegyet 30 percen át –78 °C-on kevertetjük, majd hozzáadunk 0,56 ml (4,2 mmol) trimetil-ecetsav-metil-észtert. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd vízbe öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 1,6 g maradékot kapunk.

A maradékot szilikagéloszlopra visszük fel, és nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 3:1 hexán:éter eleggyel eluáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, így 140 mg cím szerinti vegyületet kapunk szabad bázis alakjában.

A szabad bázist hidrobromiddá alakítjuk, és metanol/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. 80 mg cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 157–158 °C.

Elemanalízis:

5 elméleti: C 63,63 H 8,65 N 3,53;
talált: C 63,39 H 8,46 N 3,43.

8. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-ciklohexán-karbonil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-oxalát előállítása

A. eljárás:

1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 10 ml THF-ben oldunk, és az oldatot –78 °C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 2,8 ml 1,27 M hexános n-butil-lítium oldatot. Az elegyet 45 percen át –78 °C-on kevertetjük, majd hozzáadunk 0,59 ml (3,5 mmol) ciklohexán-karbonsav-etil-észtert. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük fel, majd 10%-os sósavas oldatba öntjük, étterrel mossuk, a pH-t ammónium-hidroxiddal 10-re állítjuk be, és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 0,8 g maradékot kapunk.

A maradékot felvisszük egy szilikagéloszlopra, és nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 3:1 hexán:éter eleggyel eluáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük. 0,36 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B. eljárás:

3,0 ml 1,2 M hexános n-butil-lítium-oldatot (3,5 mmol) –78 °C-on hozzáadunk egy oldathoz, amely 10 ml THF-ben 1,0 g (3,2 mmol) 8-bróm-2-di-n-propil-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalint tartalmaz, és az elegyet 45 percen át kevertetjük. Hozzáadunk 0,47 ml (3,9 mmol) ciklohexán-karboxaldehidet. A reakcióelegyet –78 °C-on 5 percen át kevertetjük, szobahőmérsékletre melegítjük fel, híg sósavoldatba öntjük és étterrel mossuk. A vizes réteget ammónium-hidroxiddal megfogósítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot szárítjuk (Na₂SO₄) és betöményítjük. 1,1 g nyersterméket kapunk.

A nyersterméket 50 ml metilén-kloridban oldjuk, és az oldathoz molekulaszitát és 1,4 g (6,4 mmol) piridinium-klór-kromátot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Hozzáadunk 50 ml metanolt, és a reakcióelegyet betöményítjük, amíg szuszpenziót kapunk. Ezt a szuszpenziót 50 ml metilén-kloridban oldjuk, majd étert adagolunk, amíg zavaros oldatot nem kapunk. Ezt az anyagot szilikagéloszlopra visszük fel, és étterrel eluáljuk.

A szilikagéloszlopot 10% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk, és az eluátumot betöményítjük olajos maradék kiválása közben. Ezt az anyagot metanollal dörzsöljük el és celiten szűrjük át. A szűrletet egyesítjük az előbbi éteres oldattal és betöményítjük. Ezt az anyagot metilén-kloridban oldjuk. Étert adagolunk, amíg az oldat zavarossá nem válik, majd Florisilen szűrjük. A szűrletet betöményítjük, így 560 mg olajat kapunk, amelyet szilikagél-gyorskromatográfiával tisztítunk. Ennek során oldószerként nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 3:1 hexán:éter elegyet alkalmazunk.

A megfelelő frakciókat egyesítjük és betöményítjük. 350 mg keresett vegyületet kapunk. Előállítjuk az oxalátot, és ezt etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk. 370 mg fehér színű, szilárd anyagot kapunk, olvadáspont 98,5–100 °C.

Elemanalízis:

elméleti: C 69,58 H 8,64 N 3,25;

talált: C 69,28 H 8,87 N 3,00.

9. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-benzoil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-tozilát előállítása

1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 20 ml THF-ben oldunk, és az oldatot –78 °C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 3,0 ml 1,6 M hexános n-butyl-lítium-oldatot. Az elegyet 1 órán át –78 °C-on kevertetjük, majd hozzáadunk 0,5 ml (4,8 mmol) benzaldehidet. A kevertetést 15 percen át folytatjuk, a keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és vízbe öntjük, majd az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 1,4 g sárga olajat kapunk.

Az olajat felvisszük egy szilikagéloszlopra, amelyet nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 1:1 hexán:éter eleggyel eluálunk. A megfelelő frakciókat egyesítjük; így 0,9 g 2-di-n-propil-amino-8-(alfa-hidroxil-benzil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk.

Ezt a terméket (0,83 g, 2,5 mmol) 50 ml metilén-kloridban oldjuk, és hozzáadunk körülbelül 1 g molekulaszitát, majd 1,9 g (8,6 mmol) PCC-t. Az elegyet 2 órán át kevertetjük, majd éterrel hígítjuk, és felvisszük egy szilikagéloszlopra. Az oszlopot éterrel, majd 10% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk. A frakciókat egyesítjük, betöményítjük, a maradékot metanolban oldjuk, és az oldatot celit szűrőlapra szűrjük át. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot Florisil-oszlopra vesszük fel, amelyet 2:1 hexán:éter eleggyel eluálunk. A megfelelő frakciókat egyesítjük. 0,5 g cím szerinti vegyületet kapunk szabad bázis alakjában.

A cím szerinti bázist toziláttá alakítjuk, amelyet acetone:éter elegyből kristályosítunk át. Fehér por alakjában 125 mg cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 148,5–149 °C.

Elemanalízis:

elméleti: C 70,97 H 7,35 N 2,76;

talált: C 71,18 H 7,27 N 2,74.

10. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-(p-klór-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin előállítása

1,0 g (3,2 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 10 ml THF-ben oldunk, és az oldatot –78 °C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 3,5 ml 1,0 M hexános n-butyl-lítium-oldatot. Az elegyet 1 órán át –78 °C-on kevertetjük, majd hozzáadunk 680 mg (1,5 egyenértéknyi) 4-klór-benzaldehidet THF-es oldatban. Az elegyet 15 percen át –78 °C-on kevertetjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az elegyet 10%-os vizes sósavoldatba öntjük, éterrel mossuk, a pH-t ammónium-hidroxiddal 10-re állítjuk be, és

metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 1,5 g maradékot kapunk.

A maradékot felvisszük egy szilikagéloszlopra, és 5 nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 1:1 hexán:etil-acetát eleggyel eluáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, így 1,3 g lényegében tiszta 2-di-n-propil-amino-8-(alfa-metil-4'-klór-benzil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk.

Ezt a terméket (3,2 mmol) 50 ml metilén-kloridban oldjuk, és hozzáadunk 30 g 4Å molekulaszitát, majd 1,4 g (6,4 mmol) PCC-t. Az elegyet 1 órán át kevertetjük, majd éterrel hígítjuk, átszűrjük egy szilikagél szűrőlapra, és a szilikagél éterrel öblítjük át. A szűrletet bepároljuk. A szilikagél 10% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal mossuk, a mosófolyadék szűrletét bepároljuk, és a maradékot metanolban oldjuk, majd kétszer szűrjük az oldatot. Ezt a szűrletet egyesítjük az éteres szűrlettel, és a kapott elegyet felvisszük egy szilikagéloszlopra, amelyet nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 2:1 hexán:éter eleggyel eluálunk. A megfelelő frakciókat egyesítjük; így 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

MS (FD): m/e=369.

25

11. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-(o-fluor-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-p-toluol-szulfonát előállítása

1,0 g (3,22 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 25 ml THF-ben oldunk, az oldatot –78 °C-ra hűtjük, és hozzáadunk 2,5 ml 1,27 M hexános n-butyl-lítium-oldatot. 1 óra után 0,38 ml (3,22 mmol) o-fluor-benzoil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 10 percen át –78 °C-on kevertetjük, majd a reakciót víz hozzáadásával (–78 °C-on) leállítjuk. A reakcióelegyet híg sósavas oldatba öntjük, és metilén-kloriddal eluáljuk. A vizes réteget NaOH-dal meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A bázisos kivonatot szárítjuk (Na₂SO₄) és betöményítjük. 200 mg maradékot kapunk, amely az NMR adatai alapján nem tartalmaz terméket.

A savas anyag kivonatát szárítjuk (Na₂SO₄) és betöményítjük. Így 2,0 g maradékot kapunk. Ezt az anyagot gyorskromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, oldószerként nyomokban 1:1 éter:hexán elegyet alkalmazva. Így 340 mg cím szerinti vegyületet kapunk szabad bázis alakjában. 130 mg ilyen vegyületből előállítjuk a p-toluolszulfonsavas sót, és ezt etil-acetát/éter elegyből kristályosítjuk. 118 mg cím szerinti terméket kapunk, olvadáspont 107–108 °C.

Elemanalízis:

elméleti: C 68,55 H 6,90 N 2,66;

talált: C 68,41 H 7,02 N 2,65.

50

12. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-(metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-oxalát előállítása

A. eljárás:

5,0 g (16,1 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalint 25 ml THF-ben oldunk, az

oldatot -78°C -ra hűtjük le, majd hozzáadunk 3,22 ml 1 M hexános n-butil-lítium-oldatot. Az elegyet 1,5 órán át -78°C -on tartjuk. Ezt az oldatot kanül segítségével -78°C -on hozzáadjuk 7,5 ml (160 mmol) metoxiacetát THF-os oldatához. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük, NaHCO_3 -oldatba öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot szárítjuk (Na_2SO_4), majd betöményítjük. 6,8 g nyerstermékét kapunk.

Ezt az anyagot felvisszük egy kromatográfiás oszlopra, majd az oszlopot nyomokban ammónium-hidroxidot és 4% metanolt tartalmazó metilén-kloriddal extraháljuk. A megfelelő frakciókat egyesítve 1,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Előállítjuk az oxalátot, ezt háromszor kristályosítjuk át etil-acetátból. Így fehér por alakjában kapjuk a sót; olvadáspont 118°C .

B. eljárás (referenciapélda):

a) 2-Di-n-propil-amino-8-trimetil-sztannil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

2,8 ml 1,2 M hexános n-butil-lítium-oldatot (3,4 mmol) -78°C -on hozzáadunk egy oldathoz, amely 1 g (3,22 mmol) 8-bróm-2-di-n-propil-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalint tartalmaz 50 ml THF-ben. 1,5 óra múlva hozzáadjuk 1,3 g (2,0 mmol) trimetil-ón-klorid 20 ml THF-fel elkészített oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük, vízbe öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot szárítjuk (Na_2SO_4), és betöményítjük a nyerstermék kiválása közben. Kromatográfiás tisztítással, 1:10 metanol:metilén-klorid alkalmazásával 1,2 g keresett terméket kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül használunk fel.

b) 2-Di-n-propil-amino-8-metoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

120 mg bisz(trifenil-foszfin)-palládium-dikloridot hozzáadunk egy oldathoz, amely 20 ml benzolban 500 mg (1,27 mmol) 2-di-n-propil-amino-8-trimetil-sztannil-1,2,3,4-tetrahidronaftalint tartalmaz. Az elegyhez hozzáadunk 1,5 ml (1,77 g, 16,5 mmol) metoxiacetil-kloridot. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot szárítjuk (MgSO_4) és betöményítjük. 800 mg nyerstermékét kapunk. Kromatográfiás tisztítással – oldószerként 1:10 metanol:metilén-klorid elegyet alkalmazva – 380 mg 2-di-n-propil-amino-8-metoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk.

13. példa

A 2-di-n-propil-amino-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin előállítása

A. eljárás (referenciapélda):

15,1 ml (1,6 M hexános oldat, 24,2 mmol) n-butil-lítium-oldatot hozzáadunk egy olyan oldathoz (-78°C -on), amely 50 ml THF-ben 5,0 g (16,1 mmol) 8-bróm-2-di-n-propil-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalint tartalmaz, és a reakcióelegyet 1 órán át -78°C -on kevertetjük. Ugyanezen a hőmérsékleten gáz alakú szén-

dioxidot buborékolatunk át az elegyen, amíg a kialakult mély ibolyaszín eltűnik. Ekkor 23 ml 1,4 M éteres metil-lítium-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet 30 percen át -78°C -on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet további 10 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük: ezalatt az ibolyaszín eltűnik. További 10 ml metil-lítium-oldatot adagolunk, és ennek hatására a reakcióelegy ismét ibolyaszínűvé válik.

15 perc múlva az ibolyaszín eltűnik, és ekkor újabb 10 ml metil-lítium-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet jégre öntjük, sósavval megsavanyítjuk, és éterrel extraháljuk. A vizes réteget meglúgosítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A lúgos kivonatot megszáritjuk (Na_2SO_4) és betöményítjük. 3,8 g nyerstermékét kapunk. Szilikagél-gyorskromatográfiával végzett tisztítással – amelynek során nyomokban ammónium-hidroxidot tartalmazó 2:1 hexán:éter elegyet alkalmazunk – a cím szerinti vegyületet kapjuk szabad bázisként, sárga olaj alakjában (2,7 g, 61%).

Előállítjuk a maleátot, és ezt metanol/etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk. A maleátot kapjuk; olvadáspont $115-116^{\circ}\text{C}$.

Elemanalízis:

elméleti: C 67,84 H 8,04 N 3,60;
talált: C 68,07 H 8,02 N 3,55.

Egy másik megoldás szerint a hidrokloridot állítjuk elő. Etanol/éter elegyből végzett kristályosítással, színtelen kristályok alakjában kapjuk a hidrokloridot; olvadáspont $124-125^{\circ}\text{C}$.

Elemanalízis:

elméleti: C 69,77 H 9,11 N 4,52
talált: C 69,91 H 9,20 N 4,53

B. eljárás:

35 60,5 ml 1,6 M hexános n-butil-lítium oldatot (96,8 mmol) hozzáadunk egy oldathoz, amely 20,0 g (64,5 mmol) 8-bróm-2-di-n-propil-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalint tartalmaz 200 ml THF-ben, -78°C -on, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten kevertetjük 1 órán át. 4,3 ml (77,4 mmol) acetaldehidet adagolunk, és a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakcióelegyet vízbe öntjük, ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot szárítjuk (Na_2SO_4) és betöményítjük. 45 21,4 g sárga olajat kapunk.

Ezt a sárga olajat 800 ml metilén-kloridban oldjuk, és az oldathoz 30 g 4Å molekulaszitát és 27,8 g (129 mmol) piridinium-klór-kromátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át kevertetjük. 50 Metanolt adagolunk, és a reakcióelegyet celit szűrőlapra engedjük át. A szűrletet betöményítjük és Florisilen végzett kromatografálással tisztítjuk, oldószerként 2:1 hexán:éter elegyet alkalmazva. A megfelelő frakciókat egyesítjük, így 6,8 g keresett terméket kapunk. 55 A celiten való szűréssel kapott szilárd anyagot 10% metanolt tartalmazó metilén-kloridban szuszpendáljuk, és Florisil-oszlopkromatográfiával tisztítjuk, oldószerként 10% metanolt tartalmazó metilén-kloridot használva.

A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és betöményítjük. A kapott maradékot kis térfogatú metilén-

kloridban felvesszük. Ehhez az oldathoz étert adunk, amíg az anyag kissé zavarossá válik. Az oldatot szilikagél szűrőlapra vesszük fel, és ezt étterrel eluáljuk. Ezt az anyagot egyesítjük az eredeti szűrletből kapott termékkel és betöményítjük. Világossárga olaj alakjában 9,9 g metil-ketont kapunk.

14. példa

2-Di-n-propil-amino-8-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid előállítás

2,0 g (6,4 mmol) 8-bróm-2-dipropil-amino-tetralin 300 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatához -78°C hőmérsékleten 8 ml (1,2 M, 9,7 mmol) hexános n-butil-lítium-oldatot adunk. A kapott oldatot 15 percen át keverjük, majd 1,73 g (12,89 mmol) 3-fenil-propionaldehid 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá lassan. A kapott oldatot -78°C hőmérsékleten 50 percen át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az oldatot vízre öntjük, és 1:3 arányú izopropanol-metilén-klorid-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 3,2 g sárga olajat kapunk. Az olajat 100 ml aceton és 2 M H_2SO_4 (40 ml) oldatában oldjuk. Az elegyhez 4,5 ml Jones-reagenst adunk lassan, szobahőmérsékleten történő keverés közben. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük, majd izopropanollal bepároljuk, 1 n normál nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és 1:3 arányú izopropanol-metilén-klorid-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepárolva 2,9 g barna olajat kapunk. A tisztítást flash-kromatográfiával [25% etil-acetát hexános oldata (NH_4OH)] 632 mg olajos terméket kapunk. A hidrokloridsót képezzük, majd etil-acetát:hexán elegyből átkristályosítva 119 mg cím szerinti terméket kapunk fehér, kristályos, szilárd anyagként. Olvadáspont: $87-88^{\circ}\text{C}$, molekulatömeg (FD): $m/e=363$.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), szabad bázis, delta: 7,83 (m, 1H), 7,25 (m, 7H), 3,60–2,80 (m, 11H), 2,20–1,80 (m, 5H), 1,60 (bs, 3H), 1,25 (t, 2H), 1,00 (t, 6H).

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}\cdot\text{HCl}$ képlet alapján: számított: C: 75,06, H: 8,57, N: 3,50; mért: C: 74,79, H: 8,57, N: 3,55.

15. példa

2-Di-n-propil-amino-8-(4-fenil-butanoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin előállítás

2,1 g 8-bróm-2-dipropil-amino-tetralin 300 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatához -78°C hőmérsékleten 1,12 mólos, hexános n-butil-lítium-oldatot (9,0 ml, 10,12 mmol) adunk. A kapott oldatot 15 percig keverjük, majd 2,0 g (13,5 mmol) n-fenil-butiril-aldehid 40 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá. A kapott oldatot 50 percen át -78°C hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük. Az oldatot vízbe öntjük, és 1:3 arányú izopropanol-metilén-klorid-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban be-

párolva 3,46 g sárga olajat kapunk. A tisztítást flash-kromatográfiával végezve [5–10% metanol metilén-dikloridban (NH_4OH)] 2,14 g olajos terméket kapunk. Ezt az olajat 100 ml aceton és 21 ml 2 M kénsav elegyében oldjuk. Az elegyhez 2,4 ml Jones-reagenst adunk lassan, szobahőmérsékleten történő keverés közben. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük, majd izopropanolt adunk hozzá, 1 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és 1:3 arányú izopropanol-metilén-klorid-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 2,71 g sárga olajat kapunk. A tisztítást flash-kromatográfiával végezve [25% etil-acetát hexánban (NH_4OH)], és így 1,65 g cím szerinti terméket kapunk olajos formában.

Molekulatömeg (FD): $m/e=377$.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta: 7,30 (m, 3H), 7,10 (m, 5H), 3,0–2,4 (m, 12H), 2,0 (m, 2H), 1,5 (m, 6H), 1,25 (s, 1H), 0,8 (t, 6H).

Elemanalízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}$ képlet alapján: számított: C: 82,71, H: 9,34, N: 3,71; mért: C: 82,45, H: 9,40, N: 3,82.

16. példa

2-Di-n-propil-amino-8-(5-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidrobromid előállítás

1,0 g (3,2 mmol) 8-bróm-2-dipropil-amino-tetralin 90 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatához -78°C hőmérsékleten 1,2 M hexános n-butil-lítium-oldatot adunk (5,4 ml, 6,4 mmol). A kapott oldatot 15 percen át keverjük, majd 0,74 g (4,57 mmol) 5-fenil-pentanal 40 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá. A kapott oldatot 50 percen át -78°C hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékleten melegítjük. Az oldatot vízbe öntjük, és 1:3 arányú izopropanol-metilén-klorid-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és bepárlás után 1,37 g sárga olajat kapunk. A tisztítást flash-kromatográfiával végezve [5% metanol etilén-dikloridban (NH_4OH)] 252 mg olajos terméket kapunk. Az olajat 75 ml aceton és 2 M kénsav (2,5 ml) elegyében oldjuk. A keverékhez 0,32 ml Jones-reagenst adunk, szobahőmérsékleten történő keverés közben. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 45 percig keverjük, izopropanolt adunk hozzá, 1 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd 3:1 arányú izopropanol-metilén-klorid-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 193 mg olajat kapunk. Hidrobromidsót képezzük, és etil-acetát:hexán elegyből történő átkristályosítás után 65 mg cím szerinti terméket kapunk fehér, kristályos, szilárd anyagként. Olvadáspont: $100-102^{\circ}\text{C}$.

Molekulatömeg (FD): $m/e=391$.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta: 7,20 (m, 8H), 2,9 (m, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,10–1,6 (m, 6H), 1,50 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,90 (t, 6H).

Elemanalízis a $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}\cdot\text{HBr}$ képlet alapján: számított: C: 68,63, H: 8,11, N: 2,96; mért: C: 68,37, H: 8,25, N: 3,02.

17. példa

5-Acetil-3-di-n-propil-amino-kromán előállítás

a) Etil-(2-allil-3-bróm-fenoxi)-acetát

15,2 g (71,4 mmol) 2-allil-3-bróm-fenol 350 ml acetónitrilrel készített oldatához 9,6 g (78,5 mmol) etilklór-acetát és 19,7 g (143 mmol) kálium-karbonát elegyét adjuk. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten 66 órán át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, és vákuumban bepároljuk; így a nyers, cím szerinti terméket halványsárga olajként kapjuk. A tisztítást flash-kromatográfiával végezve (1:1 arányú hexán:dietyl-éter keverék) a cím szerinti terméket 16,6 g szintelen olajként kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 7,22 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,67 (d, 2H), 1,30 (t, 3H).

b) Etil-(3-bróm-2-formil-metil-fenoxi)-acetát

16,6 g (55,5 mmol) fenti közbelső termék 500 ml abszolút etanollal készített oldatát –78 °C hőmérsékletre hűtjük, majd a reakcióelegybe ózont buborékoltatunk. 20 perc elteltével az oldat enyhén kék színű lesz, és az összes kiindulási anyag átalakul (vékonyréteg-kromatográfia: 1:1 hexán-éter). A reakcióelegyet ez után szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, melynek során egy szintelen, szilárd anyag válik ki, és a szuszpenziót ezt követően ismét –78 °C-ra hűtjük. A reakcióelegyhez 7,3 ml (100 mmol) dimetil-szulfidot adunk, és a reakcióelegyet fokozatosan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és így 18,3 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olajként.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 9,70 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

c) Etil-[3-bróm-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-fenoxi]-acetát

A b) eljárás során nyert termék (körülbelül 55 mmol) 300 ml acetonnal készített oldatához addig adunk Jones-reagenst, míg fényes narancsszín jelenik meg. A hőmérsékletet fokozatosan a visszafolyási hőmérsékletig emelve sötétkék oldat keletkezik. Ehhez izopropanolt adunk az oxidálószer feleslegének elbontásához. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk, és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes extraktumot megsavanyítjuk sósavval, majd 3:1 arányú kloroform-izopropanol eleggyel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, és így 12,3 g megfelelő karbonsavat kapunk sárga, viszkózus olajként.

IR-spektrum (film): 1739, 1755 cm⁻¹.

Molekulatömeg (FD): m/e=318 (100), 316 (90).

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 9,70 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

A fentiekben előállított karbonsav 10,7 g-jának (33,8 mmol) 160 ml tercier butil-acetáttal készített oldatához 10 °C hőmérsékleten 9,7 ml telített kénsavat cse-

pegtetünk olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet 10 °C alatt maradjon. A reakcióelegyet 2 órán át 10 °C hőmérsékleten keverjük, jeges víz és nátrium-hidrogén-karbonát szuszpenziójába öntjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és bepárolva 9,0 g cím szerinti vegyületet kapunk viszkózus, halványsárga olaj formájában.

d) 5-Bróm-4-terc-butoxi-karbonil-3-kromanon

A c) pontban nyert termék 9,0 g-jának 70 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 5,4 g (48,2 mmol) kálium-tercier butoxid 275 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához csepegtetjük szobahőmérsékleten. A sötétvörös oldatot jégre öntjük, és híg sósavoldatot adunk hozzá, a reakcióelegy pH-ját 6 értékre állítva. Az enyhén savas oldatot ezután éterrel extraháljuk, a szerves extraktumot telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 6,2 g cím szerinti terméket kapunk viszkózus, narancsszínű olajként.

e) 5-Bróm-3-kromanon

A d) pontban nyert termék 5,0 g-jának 75 ml trifluor-ecetsavval készített oldatát 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepárolva eltávolítjuk az illékony anyagokat. A maradékot éterben oldjuk, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd bepárolva 2,54 g narancsszínű, üveges terméket kapunk. A tisztítást flash-kromatográfiával végezve (1:1 hexán-éter) 1,76 g cím szerinti terméket kapunk narancsszínű olajként.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 7,32 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,69 (s, 1H).

f) 5-Bróm-3-dipropil-amino-kromán

Az e) pontban nyert termék 620 mg-jának 20 ml toluollal készített oldatához 0,7 ml (6 mmol) dipropilamint és 100 mg (0,52 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatás közben forraljuk, és a vizet Dean-Stark-csapdával eltávolítjuk. 3 óra elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban bepárolva sötét vöröses-narancs színű maradékot kapunk. A maradékot 40 ml tetrahidrofuránban oldjuk, melyhez azután 400 mg (6,4 mmol) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk. A kapott oldatot sósavval telítjük, majd 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, és 100 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatba öntjük. A kapott oldatot 2 órán át erősen keverjük, majd éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 10%-os sósavoldatban szuszpendáljuk, és éterrel mossuk. A vizes fázist tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva világossárga olajat kapunk. A tisztítást flash-kromatográfiával végezve [4:1 hexán:dietyl-éter (NH₄OH)] 420 mg cím szerinti terméket kapunk szintelen olajként.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 7,16 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,78 (t, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,53 (t, 4H), 1,49 (szextett, 4H), 0,9 (t, 6H).

g) 5-(1-Hidroxi-etil)-3-dipropil-amino-kromán

Az f) pontban nyert vegyület 4,95 g-jának 200 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához -78°C hőmérsékleten 1,35 M hexános n-butil-lítium-oldatot adunk (15,3 ml, 20,6 mmol). A kapott oldatot 20 percen át -78°C hőmérsékleten keverjük, és 1,8 ml (1,4 g, 31,8 mmol) acetaldehidet adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten 30 percen át, és szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Az elegyet ez után vízbe öntjük, és 1:3 arányú izopropanol-metilén-klorid-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva sárga olajat kapunk. A terméket flash-kromatográfiával tisztítva [1:1 éter-hexán (NH_4OH)] 4,1 g cím szerinti terméket kapunk világossárga olajként.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta: 7,20–7,10 (m, 2H), 6,77 (c, 1H), 5,17–5,03 (m, 1H), 4,33–4,26 (m, 1H), 3,78 (t, 1H), 3,25–3,12 (m, 1H), 3,05–2,45 (m, 6H), 1,77–1,43 (m, 8H), 0,95 (t, 6H).

h) 5-Acetil-3-dipropil-amino-kromán

5 ml Jones-reagenst adunk a fenti g) pontban előállított vegyület 4,1 g-jának 200 ml acetone és 40 ml 2 n kénsav elegyével készített oldatához olyan sebességgel, hogy a reakcióoldat hőmérséklete ne emelkedjen 30°C fölé. Ezután kénsavat adunk az elegyhez, majd az oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 2 ml izopropanolt adunk hozzá, nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és 1:3 arányú izopropanol-metilén-klorid-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 7,32 g sárga olajat kapunk. Flash-kromatográfiával végzett tisztítás után 3,48 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj formájában.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta: 7,32 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,88–3,79 (m, 1H), 3,16–2,98 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,60–2,43 (m, 4H), 1,55–1,40 (m, 4H), 0,89 (t, 6H).

18. példa

2-Diciklopropil-metil-amino-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin előállítás

a) 2-Diciklopropil-metil-amino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

9,0 g (40 mmol) 8-bróm-4-tetralon, 10 g (80 mmol) diciklopropil-metil-amin és 760 mg (0,1 mólekvalens, 4 mmol) p-toluolszulfonsav 200 ml toluóllal készített oldatát 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk, miközben a vizet Dean-Stark-csapdával felfogjuk. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, és a kapott maradékot 200 ml tetrahidrofuránban felvesszük, majd 50 mmol (3 g) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá. Az elegyhez gáz alakú sósavat adunk, míg a reakcióelegy telítődik. Az oldatot ezután egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, jeges vízre öntjük, és nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kapott oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva barna olajat kapunk. Ezt az olajat 200 ml tetrahidrofuránban

oldjuk, és 25 ml trietil-amint adunk hozzá. A kapott oldatot visszafolyatás közben forraljuk, majd lúgos alumínium-oxid-rétegen átszűrjük. Az alumínium-oxid-réteget metilén-dikloriddal öblítjük át. Az egyesített szűrleteket bepárolva 11,8 g nyers, cím szerinti vegyületet nyerünk olajos formában. A nyersterméket flash-kromatográfiával tisztítva [2:1 éter-hexán (NH_4OH)] 8,6 g cím szerinti terméket nyerünk sárga olajként.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta: 7,4 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,42–3,29 (m, 1H), 3,16–3,00 (m, 1H), 3,00–2,78 (m, 2H), 2,78–2,44 (m, 5H), 2,15–1,97 (m, 1H), 1,67–1,45 (m, 1H), 1,04–0,87 (m, 2H), 0,64–0,48 (m, 4H), 0,28–0,10 (m, 4H).

15 Molekulatömeg (FD): $m/e=333$ (100 M^+), 335 (97, M^+).

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NBr}$ képlet alapján:

számított: C: 64,67, H: 7,24, N: 4,19;

mért: C: 64,47, H: 7,32, N: 4,28.

20 b) 2-Diciklopropil-metil-amino-8-(1-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

5,65 ml (1,37 M, 7,7 mmol) hexános n-butil-lítium-oldatot adunk a fenti a) pontban nyert vegyület 2,0 g-jának (6,45 mmol) tetrahidrofurános oldatához -78°C hőmérsékleten. A kapott oldatot 20 percen át -78°C hőmérsékleten keverjük, majd 12 mmol (530 mg) acetaldehidet adunk hozzá. Az elegyet 10 percen át -78°C hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük, vízbe öntjük, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 2,3 g narancsszínű olajat kapunk. Az olajat flash-kromatográfiával tisztítva [2:1 éter-hexán (NH_4OH)] 1,53 g cím szerinti terméket kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta: 7,40 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,24–5,10 (m, 1H), 3,55–3,30 (m, 1H), 3,20–2,40 (m, 7H), 2,18–2,03 (m, 1H), 1,80–1,40 (m, 5H), 1,30 (bs, 1H), 1,18–0,80 (m, 2H), 0,65–0,48 (m, 4H), 0,27–0,10 (m, 4H).

40 c) 2-Diciklopropil-metil-amino-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

1,9 ml Jones-reagenst adunk a fenti b) pont szerint előállított vegyület 1,5 g-jának (4,36 mmol) 50 ml acetone és 16 ml 2 M kénsav elegyével készített oldatához olyan sebességgel, hogy a hőmérsékletet 30°C alatt tartjuk. A kapott oldatot 20 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0,5 ml izopropanolt adunk hozzá. A zöld csapadékot kiszűrjük, és a szűrletet vízhez adjuk. A vizes oldatot 1:3 arányú izopropanol-kloroform-oldattal extraháljuk, nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat celiten szűrjük, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és bepárlás után 1,5 g szürke olajat kapunk. Az olajat flash-kromatográfiával tisztítva [5% metanol, metilén-dikloridban (NH_4OH)] 1,2 g sárga olajat kapunk. További, flash-kromatográfiával végzett tisztítás után [4:1 éter-hexán (NH_4OH)] 1,0 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta: 7,48 (d, 1H), 7,24–7,16 (m, 2H), 3,35–3,18 (m, 1H), 3,16–3,03

(m, 1H), 3,03–2,84 (m, 1H), 1,75–1,55 (m, 2H), 1,02–0,88 (m, 2H), 0,57–0,47 (m, 4H), 0,22–0,08 (m, 4H).

19. példa

2-Diallil-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid

a) 2-Diallil-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

15,0 g (66,6 mmol) 8-bróm-2-tetralon, 13,0 g (133,2 mmol) diallil-amin és 0,1 mólegyenértéknyi (1,4 g) p-toluolszulfonsav-monohidrát 150 ml toluollal készített oldatát 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk, miközben a vizet Dean–Stark-csapdával elválasztjuk. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, és a kapott maradékot 200 ml tetrahidrofuranban felvesszük, majd 79,92 mmol (5,022 g) nátrium-cianobór-hidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután sósavgázzal telítjük, majd az oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, jeges vízbe öntjük, és nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kapott oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepárolva barna olajat kapunk. Ezt az olajat 150 ml tetrahidrofuranban oldjuk, és 50 ml trietil-amint adunk hozzá. A kapott oldatot visszafolyatás közben forraljuk, lehűtjük, majd bázikus alumínium-oxid-rétegen szűrjük. Az alumínium-oxidot többször dietil-éterrel átöblítjük, az egyesített szűrleteket bepároljuk, és így 16,083 g nyers, cím szerinti vegyületet kapunk fekete, viszkózus anyagként. A nyersanyagot flash-kromatográfiával tisztítva [10% etil-acetát, hexánban (NH₄OH)] 14,118 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

b) 2-Diallil-8-(1-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

22,82 ml 1,515 M hexános n-butyl-lítium-oldatot (34,57 mmol) adunk az a) pont szerint előállított vegyület 7,059 g-jának (23,05 mmol) 200 ml tetrahidrofuranral készített oldatához –78 °C hőmérsékleten. A kapott oldatot ezután 10 percen át –78 °C hőmérsékleten keverjük, majd 46,1 mmol (2,03 g) acetaldehidet adunk hozzá. A keveréket 105 percen át –78 °C hőmérsékleten keverjük, majd az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, vízbe öntjük, és 3:1 arányú kloroform/izopropanol eleggyel extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 7,615 g barnássárga olajat nyerünk. Ezt az olajat flash-kromatográfiával tisztítva (5%-os metilén-kloridos metanol-oldat) 6,024 g cím szerinti terméket nyerünk.

c) 2-Diallil-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid

8,31 ml Jones-reagenst adunk a b) pontban előállított vegyület 6,024 g-jának (22,28 mmol) 200 ml acetone és 68 ml 2 M kénsav eleggyel készített oldatához olyan sebességgel, hogy a reakció hőmérséklete ne emelkedjen 30 °C fölé. A kapott oldatot szobahőmérsékleten keverjük, míg a vékonyréteg-kromatográfia teljes reakciót jelez, majd az elegyhez 2 ml izopropanolt adunk. A kapott oldatot nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd 1:3 arányú izopropanol-kloroform-oldattal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát fe-

lett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 7,196 g sárga olajat nyerünk. Ezt az olajat flash-kromatográfiával tisztítva [30% etil-acetát, hexánban (NH₄OH)] 4,717 g olajat nyerünk. Az olaj 1,034 g-ját metanolban oldjuk, majd 3,8 ml 1 n sósavoldatot adunk hozzá keverés közben. A kapott oldatot vákuumban bepároljuk, és így fehér habot nyerünk. A habot metanolban újraoldjuk melegítés közben. A hab teljes feloldódása után az elegyhez lassan etil-acetátot adunk, és így lassan fehér, szemcsés, szilárd anyag válik ki. A csapadékot szűrővel elválasztva 981 mg cím szerinti terméket kapunk. Olvadáspont: 131–133 °C.

Elemanalízis a C₁₈H₂₃NO.HCl képlet alapján:

számított: C: 70,69, H: 7,91, N: 4,58;

15 mért: C: 70,49, H: 7,89, N: 4,50.

20. példa

Dimetil-8-(o-metoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid

a) 2-Dimetil-8-(α-hidroxi-2'-metoxi-benzil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

14,54 ml 1,42 M hexános n-butyl-lítium-oldatot (20,65 mmol) adunk 3,5 g (13,77 mmol) 2-dimetil-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalin 300 ml tetrahidrofuranral készített oldatához –78 °C hőmérsékleten. A kapott oldatot 10 percen át –78 °C hőmérsékleten keverjük, majd o-ánizs-aldehidet (27,54 mmol, 3,75 g) adunk hozzá. Az elegyet 60 percen át –78 °C hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük, vízbe öntjük, és 3:1 arányú kloroform/izopropanol eleggyel extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 7,83 g sárgásfehér, szilárd anyagot nyerünk. A szilárd anyagot flash-kromatográfiával tisztítva [10% metanol, metilén-kloridban (NH₄OH)] 2,54 g cím szerinti terméket nyerünk fehér, szilárd anyagként.

b) 2-Dimetil-8-(o-metoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid

3,0 ml Jones-reagenst adunk a fentiek szerint előállított 2,54 g vegyület 100 ml acetone és 24,48 ml 2 M kénsav eleggyel készített oldatához olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjen 30 °C fölé. A kapott oldatot szobahőmérsékleten keverjük, míg a vékonyréteg-kromatográfia teljes reakciót mutat, majd 2 ml izopropanolt adunk hozzá. A kapott oldatot vízbe öntjük, és nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A lúgos oldatot 1:3 arányú izopropanol-kloroform-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva 2,599 g nyers, cím szerinti vegyületet kapunk. A nyersterméket ezután flash-kromatográfiával tisztítva [5% metanol, metilén-kloridban (NH₄OH)] 1,781 g sárga olajat nyerünk. Ezt az olajat metanolban oldjuk, majd 5,8 ml 1n sósavoldatot adunk hozzá keverés közben. A kapott oldatot vákuumban bepárolva fehér habot nyerünk. A habot hexánban újraoldjuk, majd annak teljes feloldódása után etil-acetátot adunk az elegyhez. A hozzáadás után szonizálást követően lassan fehér csapadék válik ki. A csapadékot szűrővel elválasztva 1,46 g cím szerinti terméket kapunk. Olvadáspont: 170–172 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C: 69,45, H: 6,99, N: 4,05;
mért: C: 69,20, H: 7,08, N: 4,07.

Mint az előzőekben megjegyeztük, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, különösen azok, amelyekben A jelentése =CO, az $5-HT_{1A}$ -receptor iránt kötő affinitást mutatnak. A találmány egy másik megvalósítási módja ennek következtében eljárás agonistahatás létrehozására az $5-HT_{1A}$ -receptorokon, amely abból áll, hogy az erre rászoruló emlősnek gyógyászati szempontból hatásos mennyiségben egy találmány szerinti vegyületet viszünk be.

A „gyógyászati szempontból hatásos” kifejezés az itt alkalmazott értelemben egy találmány szerinti vegyület olyan mennyiségét jelenti, amely képes a szerotonin $1A$ -receptorokhoz kötődni. A bevitt vegyület konkrét dózisát a találmány szerinti eljárás keretében természetesen az adott körülményei határozzák meg, amilyen például a bevitt vegyület minősége, a beviteli mód és a kezelésre szoruló állapot. Egy jellegzetes napi dózis általában körülbelül 0,01 mg/kg–körülbelül 20 mg/kg találmány szerinti aktív vegyületet tartalmaz. A kitüntetett napi dózis értéke általában körülbelül 0,05–körülbelül 10 mg/kg, ideális esetben körülbelül 0,1–körülbelül 5 mg/kg.

A vegyületeket különböző úton adagolhatjuk be, amilyen az orális, rektális, transzdermális, s. c., i. v., i. m. és intranazális út. A találmány szerinti vegyületek egy különleges tulajdonsága, hogy rendkívül szelektívek az agonistahatás kiváltásában a szerotonin $1A$ -receptorokon, más szerotoninreceptorokhoz képest.

Számos fiziológiai funkcióról bebizonyították, hogy ezek befolyásolhatók az agyi szerotoninerg idegi szabályozás alatt álló rendszerek által. A találmány szerinti vegyületek ennélfogva feltevésünk szerint képesek emlősökben számos, $5-HT$ által közvetített állapot és rendellenesség kezelésére, amilyenek a szexuális zavarok, az étkezéssel kapcsolatos panaszok, depresszió, alkoholizmus, fájdalom, dementia senilis, szorongás és dohányzás.

A következő kísérletet végeztük el annak kimutatására, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek agonistahatás kifejtésére a szerotonin $1A$ -receptorokon. Ezt az általános eljárást Wong et al. írja le (J. Neural Transm. 71, 207–218, 1988).

110–150 g tömegű him Sprague–Dawley-patkányokat (Harlan Industries, Cumberland, IN, AEÁ) ad libitum Purina Chow-val etetünk, az etetést legalább 3 nappal korábban megkezdve a vizsgálatok során való

felhasználás előtt. A patkányokat dekapitálással pusztítjuk el. Az agyat gyorsan kiemeljük, és az agykérget $4^\circ C$ -on kimentesszük.

Az agyszövetet 0,32 M szacharózban homogenizáljuk. $1000 \times g$ -vel 10 percen át, majd $17\,000 \times g$ -vel 20 percen át végzett centrifugálással nyers szinaptoszomális frakciót ülepítünk ki. A pelletet 100 térfogatnyi 50 mM Trisz-HCl-ben (pH 7,4) szuszpendáljuk, 10 percen át $37^\circ C$ -on inkubáljuk, és 10 percen át $50\,000 \times g$ -vel centrifugáljuk. Az eljárást megismételjük, és a végeredményként kapott pelletet jéghideg 50 mM Trisz-HCl pufferben (pH 7,4) szuszpendáljuk. A radioligandummegkötési módszer segítségével tríciumot tartalmazó 8-hidroxi-2-di-propil-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalinnal (3H -8-OH-DPAT) specifikusan jelzett helyeket mint $5-HT_{1A}$ -receptorokat azonosítunk.

A (3H -8-OH-DPAT) kötését a korábbiakban említett módszer (Wong et al., J. Neural Transm. 64, p. 251–269, 1985) segítségével értjük el, amely röviden a következőkben foglalható össze. Az agykéregből elkülönített szinaptoszomális membránokat 10 percen át; $37^\circ C$ -on 2 ml 50 mM Trisz-HCl-ben (pH 7,4) inkubáljuk, amely a következőket tartalmazza: 10 μM pargilin, 0,6 mM aszkorbinsav, 0,4 nM 3H -8-OH-DPAT és 1–1000 nM vizsgálandó vegyület. A kötődést úgy állítottuk le, hogy a mintákat vákuumban üvegszál szűrőn szűrtük. A szűrőket kétszer mossuk 5–5 ml jéghideg pufferrel, és 10 ml PCS-t (Amersham/Searle) mint szcintillációs folyadékot tartalmazó szcintillációs csövekbe helyezzük. A radioaktivitást folyadékszintillációs spektrométerrel mérjük. A nem specifikus kötődés meghatározására külön mintákat készítettünk elő, amelyek 10 μM nem jelzett 8-OH-DPAT-t tartalmaznak. A 3H -8-OH-DPAT specifikus kötődését úgy definiáljuk, mint a 10 μM nem jelzett 8-OH-DPAT távollétében és jelenlétében megkötött radioaktivitás különbségét.

A különböző, találmány szerinti vegyületek értékelésének eredményeit az I. táblázatban mutatjuk be. Az I. táblázatban az első oszlop a vizsgált vegyületnek megfelelő minta számát adja meg, míg a 7 további oszlop a kiértékelésre kerülő vegyület szerkezetét azonosítja a fejrészben megjelölt képlet segítségével; az ezeket követő oszlop a vizsgált vegyület sóformáját adja meg. Az utolsó oszlop tartalmazza a vizsgálandó vegyület azon mennyiségét – nanomoláris koncentrációban kifejezve –, amely a 3H -8-OH-DPAT kötődése 50%-os gátlásához szükséges. Ezt az I. táblázatban IC_{50} jelöléssel azonosítjuk.

I. táblázat
Helyi kötődés az $5HT_{1A}$ -n in vitro

A példa száma	R	R_1	A	R_2	R_3	X	Sóforma	IC_{50} (nM) $5HT_{1A}$
1.	Pr	Pr	=CO	n-butyl-	H	-CH ₂ -	oxalát	2,2
2.	Pr	Pr	=CO	CF ₃ -	H	-CH ₂ -	hidrobromid	29
3.	Pr	Pr	=CO	etil-	H	-CH ₂ -	oxalát	0,8
4.	Pr	Pr	=CO	n-propil-	H	-CH ₂ -	hidrobromid	3

I. táblázat (folytatás)

A példa száma	R	R ₁	A	R ₂	R ₃	X	Sóforma	IC ₅₀ (nM) 5HT _{1A}
5.	Pr	Pr	=CO	izopropil-	H	-CH ₂ -	hidrobromid	0,4
6.	Pr	Pr	=CO	izobutil-	H	-CH ₂ -	hidrobromid	0,4
7.	Pr	Pr	=CO	<i>t</i> -butil-	H	-CH ₂ -	hidrobromid	9
8.	Pr	Pr	=CO	ciklohexil-	H	-CH ₂ -	oxalát	0,5
9.	Pr	Pr	=CO	fenil-	H	-CH ₂ -	tozilát	3,7
11.	Pr	Pr	=CO	<i>o</i> -F-fenil-	H	-CH ₂ -	tozilát	0,8
12.	Pr	Pr	=CO	metoxi-metil-	H	-CH ₂ -	oxalát	5,8
13.	Pr	Pr	=CO	metil-	H	-CH ₂ -	klór-hidrát	0,8

A találmány szerinti vegyületeket beadagolás előtt előnyösen kikészítjük. Ezért a találmány egy további megvalósítási módja a találmány szerinti vegyületeket és gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokat, hígítókat vagy segédanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A gyógyszerkészítményeket napjainkban ismert eljárásokkal állítják elő jól ismert és könnyen hozzáférhető komponensek alkalmazásával. A találmány szerinti készítmények előállításánál során rendszerint úgy járunk el, hogy az aktív komponenst (a hatóanyagot) összekeverjük egy vivőanyaggal vagy hígítjuk a vivőanyaggal, vagy bezárjuk egy vivőanyagba, amely kapszula, ostyátok, papír vagy más göngyöleg lehet. Ha a vivőanyag hígítóként szolgál, szilárd, félig szilárd vagy folyékony anyag lehet, amely a hatóanyag hordozójaként, hígítójaként vagy közegeként funkcionál. Így a készítmények tablettá, pirula, por, győgyecukorka, ostyakészítmény, pasztilla, elixír, szuszpenzió, emulzió, oldat, szirup, aeroszol (mint szilárd anyag, vagy folyékony közegben), a hatóanyagot például maximum 10 tömeg%-ban tartalmazó kenőcs, lágy- és keményszalatin kapszula, kúp, steril, injektálható oldat, steril csomagolt por stb. alakúak lehetnek.

Példák a megfelelő vivőanyagokra, hígítókra és segédanyagokra a következők:

laktóz, dextróz, szacharóz, sorbit, mannit, keményítők, akácmézga, kalcium-foszfát, alginátok, tragakanta, zselatin, kalcium-szilikát, mikrokristályos cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), cellulóz, vizes szirup, metil-cellulóz, metil-hidroxi-benzoátok, propil-hidroxi-benzoátok, talkum, magnézium-sztearát és ásványolaj.

A készítmények ezenkívül tartalmazhatnak kenőanyagokat, nedvesítőszereket, emulgeálószereket, szuszpendálószereket, tartósítószereket, édesítőszereket, ízanyagokat stb. A találmány szerinti készítmények kikészíthetők oly módon, hogy gyors, késleltetett vagy hosszan tartó hatást biztosítsanak (a szakember számára jól ismert megoldásokat alkalmazva a kikészítésben), miután a gyógyszert beadagoltuk, és a hatóanyag ebből meghatározott sebességgel az előbbieket szerint felszabadul.

A készítményeket előnyösen egységadagolási alakban készítjük ki; az egyes dózisok általában körülbelül

0,1–körülbelül 500 mg, előnyösen körülbelül 1–körülbelül 250 mg hatóanyagot tartalmaznak. Az „egységadagolási alak” kifejezés fizikailag elkülönült egységekre vonatkozik, amelyek alkalmasak egyedi adagolásra az ember- és állatgyógyászatban egyaránt (utóbbiak körében az emlősöket tekintve). Az egyes egységek a hatóanyagot előre meghatározott mennyiségben tartalmazzák, amelyet úgy számítottunk ki, hogy a keresett terápiás hatást biztosítsa, egy megfelelő, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal együtt.

A következő kikészítési példák csupán szemléltető jellegűek, és nem áll szándékunkban ezekkel a találmány oltalmi körének bármilyen vonatkozásban való korlátozása.

1. készítménypélda

Keményyszalatin kapszulákat állítunk elő a következő komponensek alkalmazásával:

	Mennyiség (mg/kapszula)
2-di-n-propil-amino-8-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid	250
száritott keményítő	200
40 magnézium-sztearát	10
összesen	460 mg

Az előbbi komponenseket összekeverjük és 460-460 mg-os mennyiségekben keményszalatin kapszulákba töltjük.

2. készítmény

Tablettát készítünk a következő komponensek felhasználásával:

	Mennyiség (mg/tabletta)
50 2-di-n-propil-amino-8-propionil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid	250
mikrokristályos cellulóz	400
szublimált szilícium-dioxid	10
sztearinsav	5
55 összesen	665 mg

A komponenseket összekeverjük és komprimáljuk. 665-665 mg tömegű tablettákat kapunk.

3. készítmény

Aeroszoldatát állítunk elő, amely a következő komponenseket tartalmazza:

	Tömeg%
2-di-izopropil-amino-8-(p-klór-benzoil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-dihidroklorid	0,25
etanol	29,75
22 hajtóanyag (klór-difluor-metán)	70,00
összesen	100,00

A hatóanyagot összekeverjük etanollal, és a keveréket hozzáadjuk a 22 hajtóanyag egy részletéhez, az elegyet -30°C -ra hűtjük le, és átvisszük egy töltőberendezésbe. A szükséges mennyiséget ezután bemérjük egy saválló acéltartályba, és a hajtószer fennmaradó mennyiségével hígítjuk. Ezután a tartályt ellátjuk a szelepegyeségekkel.

4. készítmény

60-60 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat állítunk elő a következők szerint:

	Mennyiség (mg/tabletta)
2-metil-etil-amino-8-(alfa,alfa-dimetil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-maleát	60
keményítő	45
mikrokristályos cellulóz	35
poli(vinil-pirrolidon) (10%-os vizes oldat)	4
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5
magnézium-sztearát	0,5
talkum	1
összesen	150 mg

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 45 mesh (US) lyukméretű szitán engedjük át és alaposan összekeverjük. A poli(vinil-pirrolidon)-t tartalmazó vizes oldatot összekeverjük a kapott porral, és a keveréket 14 mesh (US) lyukméretű szitán engedjük át. Az így előállított granulátumokat 50°C -on szárítjuk, és 18 mesh (US) lyukméretű szitán engedjük át. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot 60 mesh lyukméretű (US) szitán engedjük át, majd hozzáadjuk a granulátumokhoz, amelyeket összekeverés után tablettázógépen 150-150 mg tömegű tablettává sajtolunk.

5. készítmény

80-80 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat állítunk elő a következők szerint:

	Mennyiség (mg/kapszula)
2-propil-amino-8-ciklohexán-karbonil- 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid	80
keményítő	59
mikrokristályos cellulóz	59
magnézium-sztearát	2
összesen	200 mg

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot összekeverjük, 45 mesh (US) lyukméretű szitán engedjük át, és 200-200 mg-os mennyiségben keményszelatin kapszulákba töltjük.

6. készítmény

225-225 mg hatóanyagot tartalmazó kúpokat állítunk elő a következők szerint:

2-di-n-propil-amino-8-metoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid	225 mg
telített zsírsav-gliceridek	2000 mg
összesen	2225 mg

A hatóanyagot 60 mesh (US) lyukméretű szitán engedjük át, majd szuszpendáljuk a telített zsírsav-glicerideket tartalmazó olvadékban, amelyet a minimálisan szükséges mennyiségű hő alkalmazásával állítottunk elő. Az elegyet ezután 2 g névleges kapacitású öntőformába öntjük és hagyjuk kihűlni.

7. készítmény

5 ml-es adagban 50-50 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenziókat állítunk elő a következők szerint:

2-diallil-amino-8-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid	50 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
szirup	1,25 ml
benzoesav-oldat	0,10 ml
ízanyag	ad lib.
színezék	ad lib.
tisztított víz összesen	5 ml-re

A hatóanyagot 45 mesh (US) lyukméretű szitán engedjük át, és összekeverjük a nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és a sziruppal lágy pép képződése közben. A benzoesavoldatot, az ízanyagot és a színezéket a víz egy részével hígítjuk, és kevertetés közben hozzáadjuk. Megfelelő mennyiségű vizet adagolunk ezután a kívánt térfogat elérésére.

25. 8. készítmény

Intravénás készítményt állítunk elő a következők szerint:

2-dietil-amino-8-fenil-acetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-hidroklorid	100 mg
izotóniás sóoldat	1000 ml

Az előbbi komponensek oldatát általában intravénásan adjuk be, 1 ml/perc sebességgel depresszióban szenvedő betegeknek.

35

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

40 R jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 3–4 szénatomos alkenil- vagy ciklopropil-metil-csoport,

R₃ jelentése hidrogénatom,
R₁ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 3–4 szénatomos alkenil- vagy ciklopropil-metil-csoport,

X jelentése $-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{O}-$ csoport,

A Jelentése $=\text{CO}$ és

R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, trifluor-metil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített 1–8 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenil- vagy naftilcsoport, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport –,

55 azzal jellemezve, hogy egy (IV") általános képletű vegyületet, amelyben R, R₁, R₃ és X jelentése a fent megadott,

60 a) egy R₂COZ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R₂ jelentése a fent megadott, és Z jelentése halogénatom, alkoxi-, hidroxi-, aril-oxi-, $-\text{S}-$ (1–3 szén-

atomos)-alkil-, $-\text{OCO}_2\text{R}'$ általános képletű csoport – ahol R' észterképző csoport – vagy az (I) képletcsoport egyik tagja, n-butil-lítium jelenlétében, vagy b) egy $\text{RC}(\text{O})\text{H}$ általános képletű vegyülettel reagáltunk, amelyben R_2 jelentése a fent megadott, n-butillítium jelenlétében, majd a kapott terméket oxidáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy X helyén $-\text{CH}_2-$ csoportot tartalmazó (IV'') általános képletű vegyületet alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás R_2 helyén 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás R_2 helyén 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokkal alkalmazzuk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R és R_1 helyén 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (IV'') általános képletű vegyületet alkalmazunk.

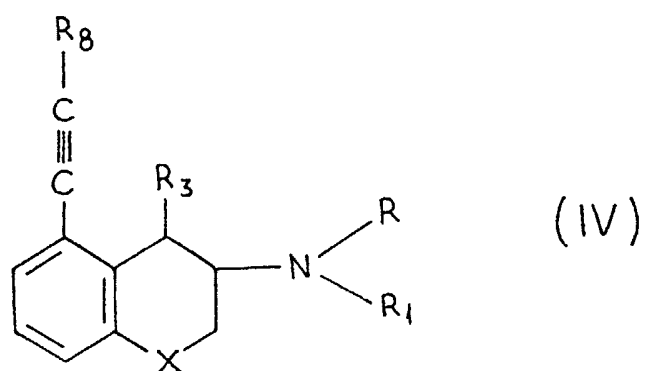
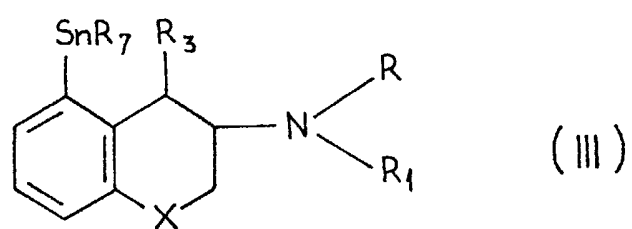
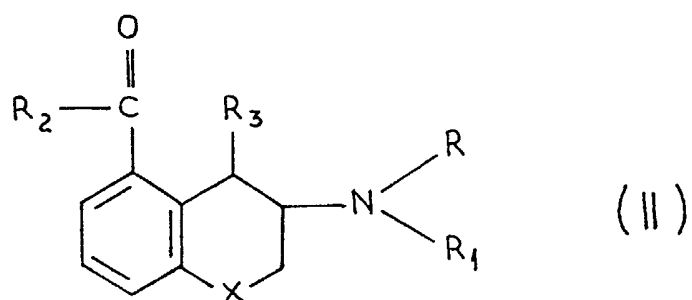
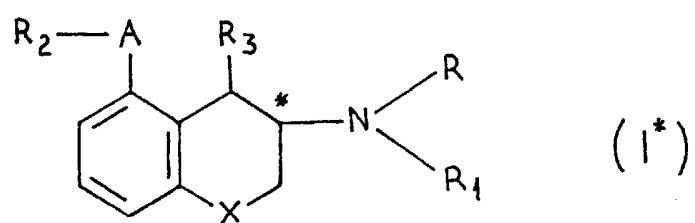
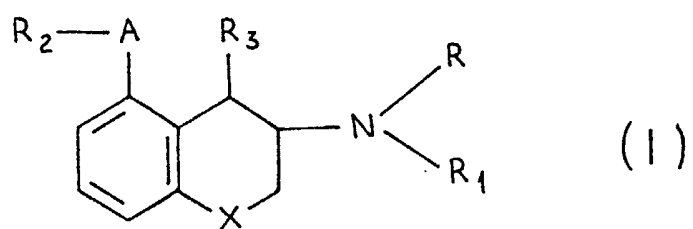
6. Az 5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R és R_1 helyén n-propil-csoportot tartalmazó (IV'') általános képletű vegyületet alkalmazunk.

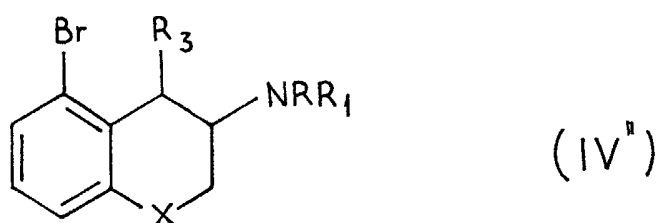
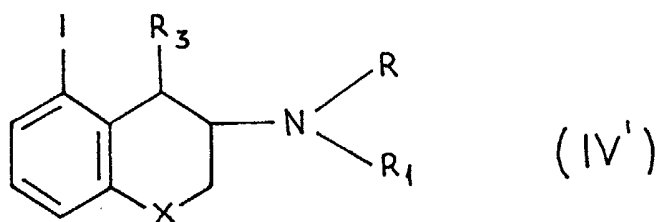
5 7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R_2 helyén tercier butilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

10 8. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R_2 helyén izopropilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

15 9. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben R, R_1 , R_2 , R_3 , A és X az 1. igénypontban megadott, egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal, segédanyaggal vagy hígítóval összekeverve szokásos dózisformává alakítunk.

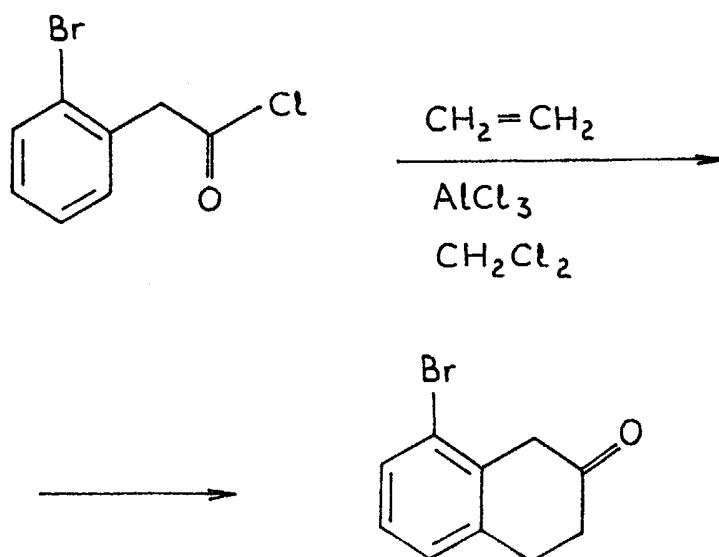
20





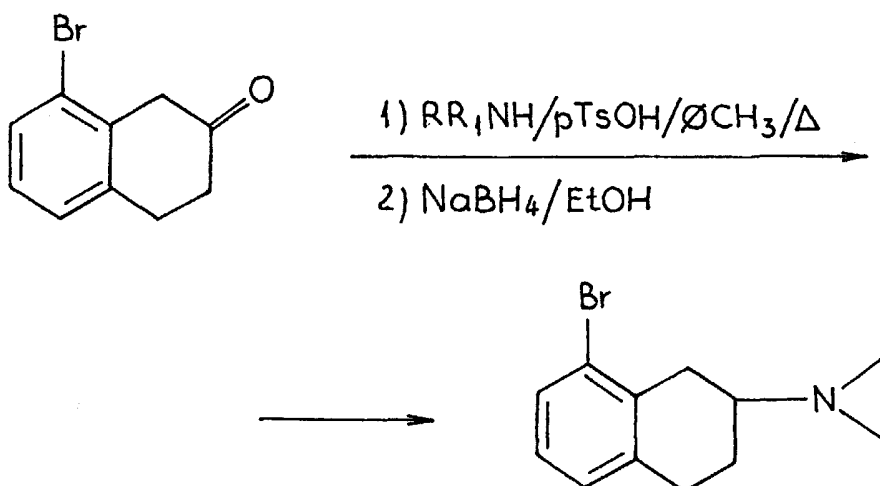
A. reakcióvázlat

A 8-Brom-2-tetralon előállítása



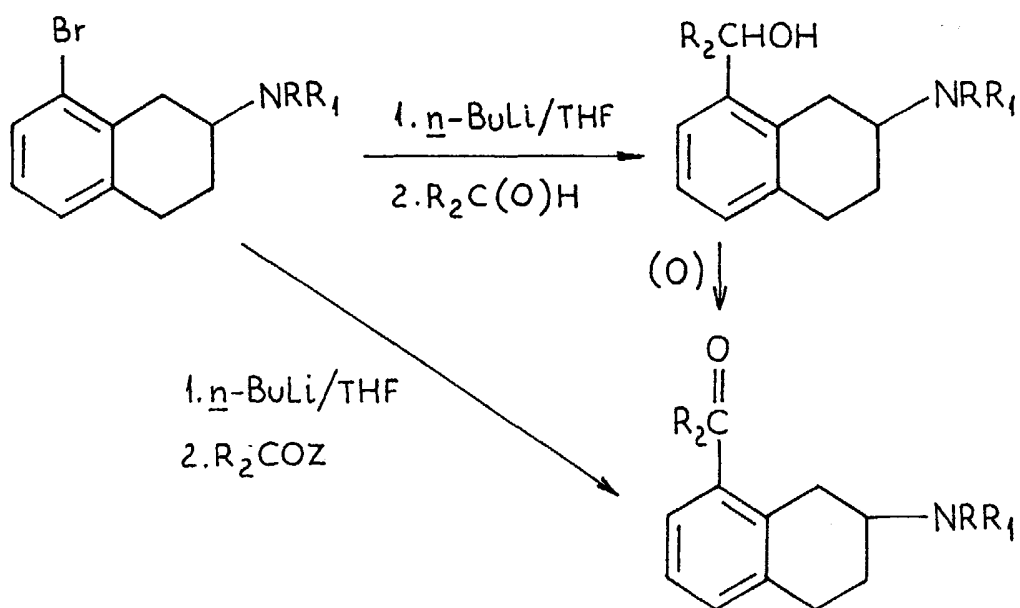
B. reakcióvázlat

Reduktív aminálás



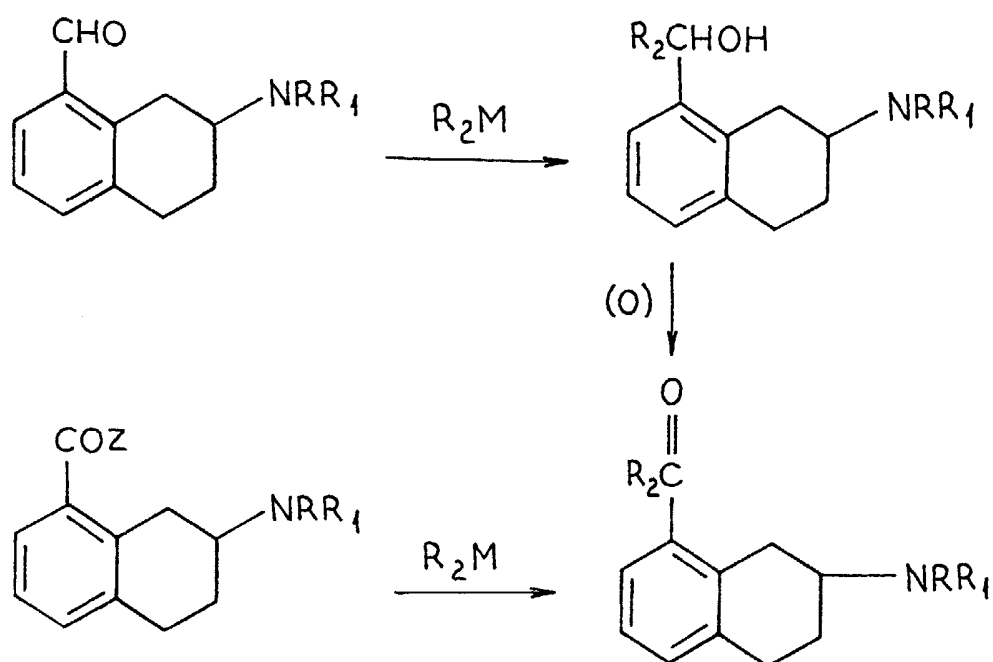
C. reakcióvázlat

A bróm-helyettesítő kiküszöbölése litiummal való kezeléssel



D. reakcióvázlat

Egy karbonil-származék átalakítása egy találmány szerinti vegyületté



(1) képletcsoport

