



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 68806
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 11 11 1935
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 87/40

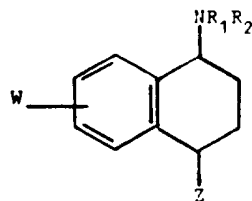
(21) Patentihakemus — Patentansökning	803398
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	30.10.80
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	30.10.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	02.05.81
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.07.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	01.11.79
USA(US) 090240 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, USA(US)
- (72) Willard McKowan Welch, Mystic, Connecticut, Charles Armon Harbert, Waterford, Connecticut, Billie Kenneth Koe, Gales Ferry, Connecticut, Allen Richard Kraska, East Lyme, Connecticut, USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien, masennuslääkkeinä käyttökelpoisten cis-4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya cis-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenderivat, användbara som depressionsläkemedel

(57) Tiivistelmä

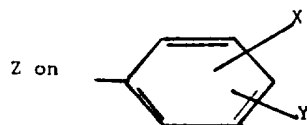
Keksintö koskee menetelmää 4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten cis-isomeerijohdannaisten, joilla on kaava



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jolloin

R₁ on vety tai normaali alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia,

R₂ on normaali alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia,

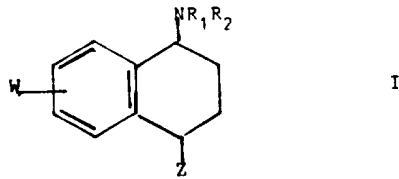


jossa X ja Y metkitsevät vetyä, fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, alkoksia, jossa on 1-3 hiiliatomia tai syanoa, siten että ainakin toinen X:stä ja Y:stä on muu kuin vety ja

W on vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli tai alkoksi, jossa on 1-3 hiiliatomia.

(57) Sammandrag

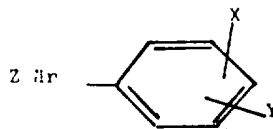
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara cis-isomeriska derivat av 4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin med följande



och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, varvid

R_1 är väte eller en normal alkyl med 1-3 kolatomer

R_2 är en normal alkyl med 1-3 kolatomer,



X och Y betyder väte, fluor, klor, brom, trifluormetyl, alkoxi med 1-3 kolatomer, eller cyano, så att åtminstone någondera av X och Y är annat än väte, och W är väte, fluor, klor, brom, trifluormetyl eller alkoxi med 1-3 kolatomer.

Menetelmä uusien, masennuslääkkeinä käyttökelpoisten cis-4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya cis-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenderivat, användbara som
5 depressionsläkemedel

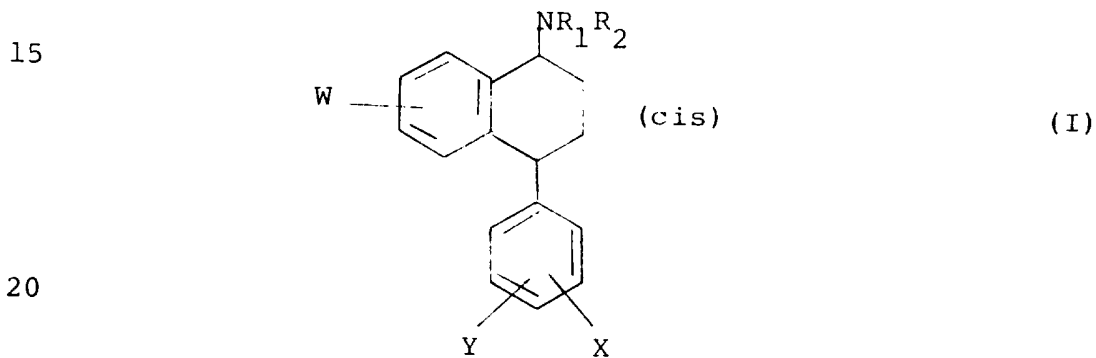
Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, masennuslääkkeinä käyttökelpoisten cis-4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti
10 hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Mielenmasennuksen ja apatian hoitoon käytettävät lääkkeet kuuluvat tavallisesti johonkin kolmesta ryhmästä:
(1) norepinefriinin synaptosomaalisen oton estäjät;
(2) monoamiinioksidaasin inhibiittorit; ja (3) psykomotorisia toimintoja stimuloivat aineet. Serotoniinin, kuten
15 norepinefriinin tiedetään olevan tärkeä kemiallinen lähetti, joka ottaa osaa hermoimpulssien siirtoon aivoissa. Näitä lähetettä tuotetaan spesifisissä kohdissa pre-synaptisissa soluissa, ja ne otetaan vastaan spesifissä kohdissa post-synaptisissa soluissa. Niiden vaikutus päättyy metabolian
20 kautta, tai ne otetaan pre-synaptisiin soluihin. Äskettäin, kahden uuden lääkkeen, trimelidiinin ja fluvoksamiinin, masennusta estävä aktiivisuus on liitetty niiden kykyyn selektiivisesti estää serotoniinin otto soluihin (verrattuna norepinefriinin estoon). Lääkekemian alalla on laajalti leviämässä käsitys, että lääkkeet, jotka kykenevät estämään serotoniinin pre-synaptosomaalisen soluunoton aivoissa, lievittäen täten serotoniiniin kytkeytyviä epänormaaleja ilmiöitä
25 vastakkaisissa post-synaptisissa reseptorikohdissa, tulevat muodostamaan masennuslääkkeiden erään pääluokan.

US-patenttijulkaisuissa 4 029 731 ja 4 045 488 esitetään joukko 4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni-1-amiineja ja substituoituja amiineja, jotka ovat käyttökelpoisia masennuslääkkeinä. Näillä aiempaan tutkimukseen kytkeytyvillä trans-isomeerisilla muodoilla on paljon suurempi
35 masennuslääkkeenä vaikuttava selektiivisyys kuin vastaavilla

cis-isomeerisillä muodoilla. Näissä patenttijulkaisuissa esitetään edullisina yhdisteinä enantiomeerit, jotka ovat trans-(1R)-N-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happo-additiosuolat, joilla on korkea synaptosomeissa tapahtuvaa norepinefriinin soluunottoa estävää aktiivisuutta.

Yllättäen on havaittu, että eräät uudet 4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin cis-isomeeri-johdannaiset ovat käyttökelpoisia masennusta estävinä aineina. Keksinnön kohteena onkin siten menetelmä näiden uusien cis-4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin johdannaisten valmistamiseksi, jotka ovat cis-isomeerisiä emäksiä, ja joilla on kaava I



jossa

R_1 on vety tai normaali alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia,
 R_2 on normaali alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia,
 X ja Y merkitsevät kumpikin vetyä, fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä tai alkoksia, jossa on 1-3 hiiliatomia, siten että ainakin toinen X:stä ja Y:stä on muu kuin vety, ja W on vety, kloori tai alkoksi, jossa on 1-3 hiiliatomia, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Termillä "cis-isomeerinen" tarkoitetaan NR_1R_2 -ryhmän ja fenyyli-ryhmän suhteellista orientoitumista sykloheksaani-
 renkaassa (ts. ne molemmat sijaitsevat samalla puolella ren-
 gasta). Koska kaavan I mukaisten yhdisteiden sekä 1- että
 4-hiilet ovat asymmetrisesti substituoidut, kullakin cis-

yhdisteellä on kaksi optisesti aktiivista, enantiomeeristä muotoa, joita merkitään (viitaten l-hiileen) cis-(1R) ja cis-(1S)-enantiomeereiksi. Edullinen enantiomeeri on cis-(1S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-
5 l-naftaleeni-amiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Uusilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on mielen-
masennusta ja ruokahaluttomuutta aiheuttavaa aktiivisuutta
in vivo nisäkkäillä, ihminen mukaanluettuna. Ainakin oleel-
10 linen osa tästä aktiivisuudesta on seurauksena niiden kyvys-
tä estää serotoniinin (5-hydroksi-tryptamiinin) soluunotto
synaptosomeissa. Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdis-
teillä on vähäistä monoamiinioksidiaadin inhiboivaa aktiivi-
suutta, antikolinergistä sekä psykomotorisia toimintoja
15 stimuloivaa aktiivisuutta. Sydänverisuonijärjestelmään koh-
distuvat vaikutukset ovat häviävän pienet.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävällä" happoadditiosuo-
loilla tarkoitetaan suoloja, jotka ovat myrkyttömiä annos-
telualueella. Kaavan I mukaisten vapaiden emästen farma-
20 seuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat sekoitetaan
yksinkertaisesti käsittelemällä vapaita emäksiä erilaisilla
mineraali- ja orgaanisilla hapoilla, jotka muodostavat myr-
kyttömiä happoadditiosuoloja, kuten esim. hydrokloridi-,
hydrobromidi-, hydrojodidi-, sulfaatti-, bisulfaatti-, fos-
25 faatti-, hapan fosfaatti-, asetaatti-, laktaatti-, male-
aatti-, fumaraatti-, sitraatti-, hapan sitraatti-, tartraat-
ti-, bitartraatti-, sukkinaatti-, glukonaatti- ja sakkaraat-
tisuoloja.

Kaavan I mukaisten cis-isomeeristen yhdisteiden far-
30 maseuttisen aktiivisuuden suurempi arvo perustuu niiden
(1S)-enantiomeerisiin muotoihin. Täten eräs kaavan I mu-
kaisten yhdisteiden edullinen ryhmä käsittää mainittujen
yhdisteiden (1S)-enantiomeerejä ja (1S)- ja (1R)-enantio-
meerien raseemisia seoksia. Tätä edullista ryhmää kutsutaan
35 ryhmäksi A.

Eräs ryhmän A edullinen alaryhmä käsittää yhdisteitä,

joissa R_1 on vety tai metyyli, R_2 on metyyli ja X:llä ja Y:llä substituoitu fenyyli on 3-kloorifenyyli, 4-kloorifenyyli, 3-trifluorimetyylifenyyli, 4-trifluorimetyylifenyyli, 3,4-dikloorifenyyli, 3-bromifenyyli, 4-bromifenyyli, 4-met-

5 oksifenyyli tai 3-trifluorimetyyli-4-kloorifenyyli.

Näillä yhdisteillä on synaptosomeissa tapahtuvaa soluunottoa estävää aktiivisuutta, joka on erittäin selektiivinen serotoniinin suhteen norepinefriiniin verrattuna. Tämä on tärkeä farmakologinen ominaisuus, koska uskotaan,

10 että serotoniinin soluunoton estäminen synaptosomeissa on edullista hoidettaessa mielenmasennuksen tiettyjä lajeja.

Eräs toinen ryhmän A edullinen alaryhmä käsittää yhdisteitä, joissa R_1 on vety tai metyyli, R_2 on metyyli, W on vety ja X:llä ja Y:llä substituoitu fenyyli on 3,4-

15 dikloorifenyyli, 3-trifluorimetyylifenyyli, 4-kloorifenyyli, 4-bromifenyyli tai 3-trifluorimetyyli-4-kloorifenyyli.

Näillä yhdisteillä on erittäin toivottu korkean serotoniinin soluunottoa estävän aktiivisuuden ja suuren selektiivisyyden yhdistelmä.

20 E erityisen edullisia ovat seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet, joko (1S)-enantiomeerisissä tai (1S)(1R)-raseemisissa muodoissa, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat:

25 cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini;

cis-N-metyyli-4-(4-bromifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini;

cis-N-metyyli-4-(4-kloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini;

30 cis-N-metyyli-4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini;

cis-N-metyyli-4-(3-trifluorimetyyli-4-kloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini;

35 cis-N,N-dimetyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini;

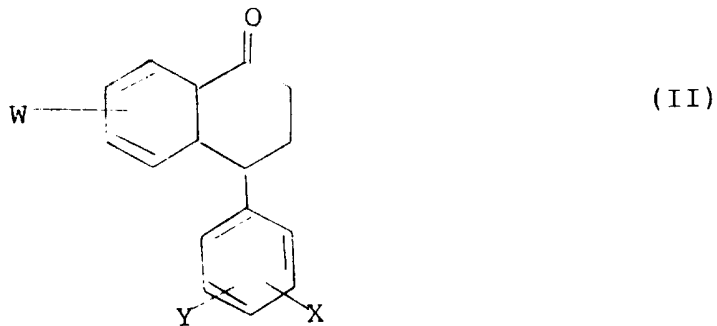
cis-N,N-dimetyyli-4-(4-kloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini;

cis-N,N-dimetyyli-4-(3-trifluorimetyyllifenyyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiini; ja
cis-N-metyyli-4-(4-kloorifenyyl)-7-kloori-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiini.

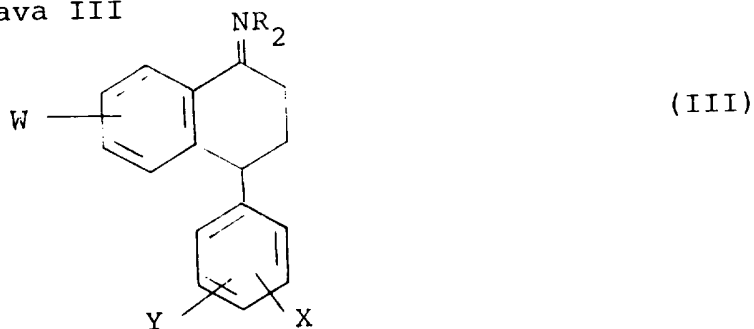
5 Mielenkiintoinen on myös cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin (1R)-enantiomeeri, jolla on yllättävän korkea norepinefriinin ja serotoniinin soluunottoa estävää aktiivisuutta.

10 Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

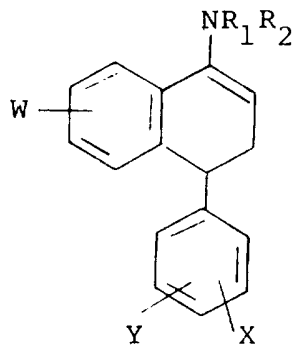
a) yhdiste, jolla on kaava II



20 jossa X ja Y merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, bromia tai trifluorimetyyliä niin, että ainakin toinen X:stä ja Y:stä on muu kuin vety, ja W merkitsee samaa kuin edellä, kondensoidaan happokatalysaattorin läsnäollessa amiinin kanssa, jolla on kaava HNR_1R_2 , jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, jotta saadaan, kun R_1 on vety, yhdiste,
25 jolla on kaava III



tai, kun R_1 on normaali alkyyli, yhdiste, jolla on kaava
IV

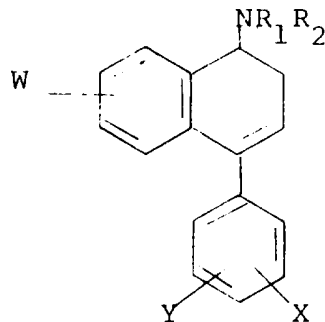


(IV)

5

ja saatu kaavan III tai IV mukainen yhdiste pelkistetään,
 10 jotta saadaan kaavan I mukaisten cis- ja trans-isomeeristen
 emästen seos; tai

b) yhdiste, jolla on kaava V

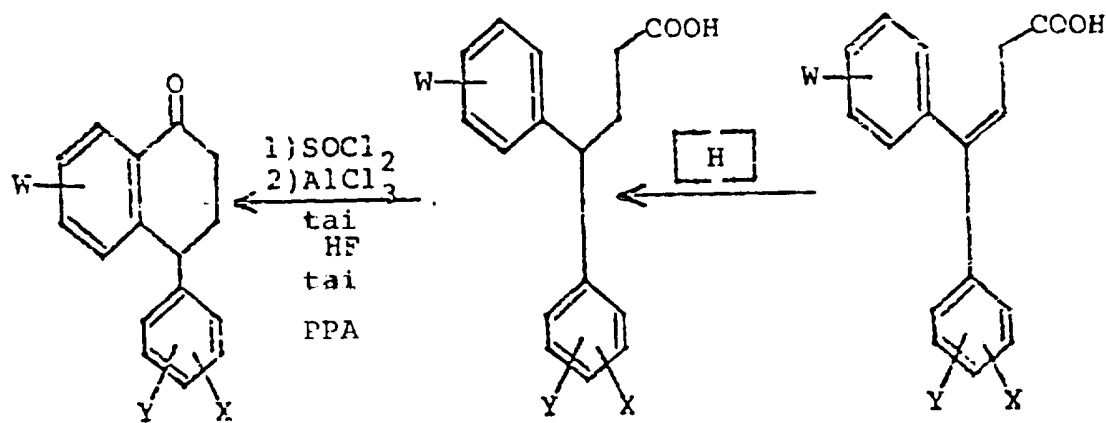
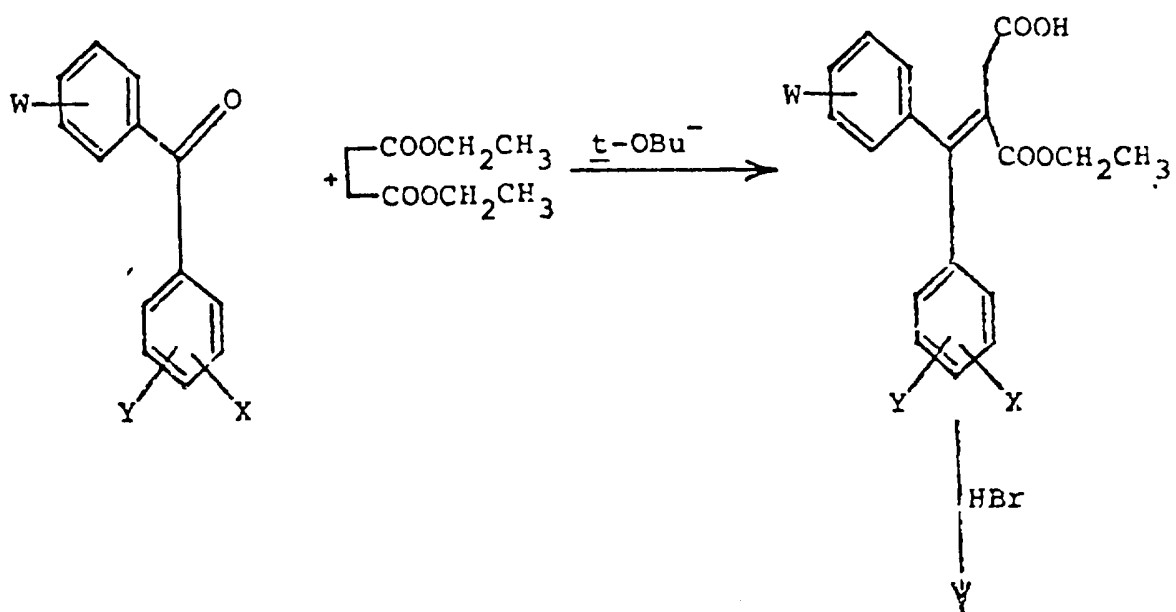


(V)

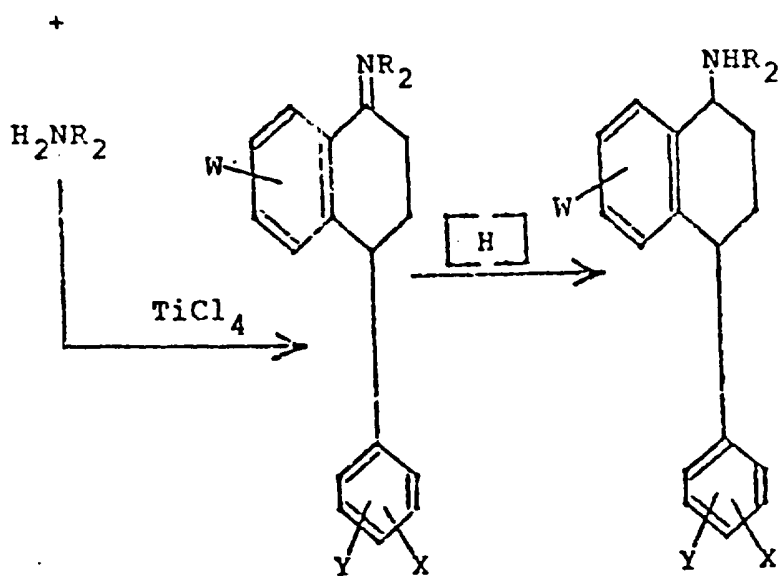
15

20 jossa R_1 , R_2 , X, Y ja W merkitsevät samaa kuin kaavassa I,
 hydrataan, jossa saadaan kaavan I mukaisten emästen cis- ja
 trans-isomeeristen emästen seos; (1S)(1R)-raseeminen kaavan
 I mukainen cis-isomeerinen emäs tai sen farmaseuttisesti hy-
 väksyttävä happoadditiosuola erotetaan kohdassa (a) tai koh-
 25 dassa (b) saadusta seoksesta, ja haluttaessa (1S)-enantio-
 meerinen kaavan I mukaisen cis-isomeerisen emäksen farmaseut-
 tisesti hyväksyttävä happoadditiosuola erotetaan mainitusta
 (1S)(1R)-raseemisestä emäksestä tai suolasta.

Menetelmävaihtoehdon a) mukaisesti yhdisteitä, joissa
 30 R_1 on vety, eikä X eikä Y ole alkoksi, valmistetaan käyttäen
 lähtöaineena sopivasti substituoitua bentsofenonia, ja seu-
 raavan reaktiokaavion mukaisesti, jossa reaktiokaavassa ku-
 vataan myös kaavan II mukaisen lähtöaineen valmistus.



(II)



(III)

(Cis- ja trans-rase-maattien seos)

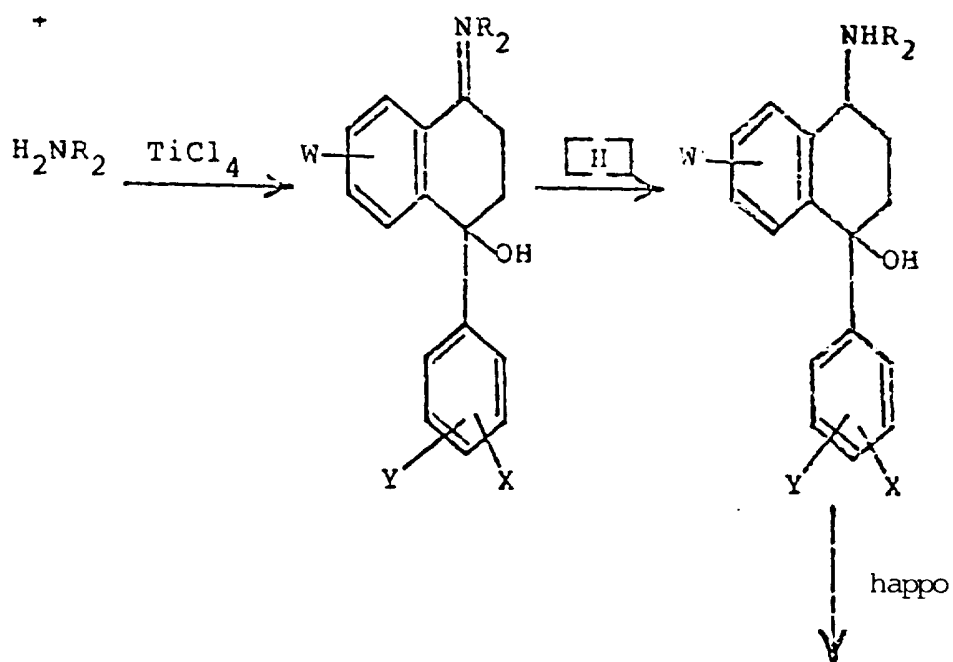
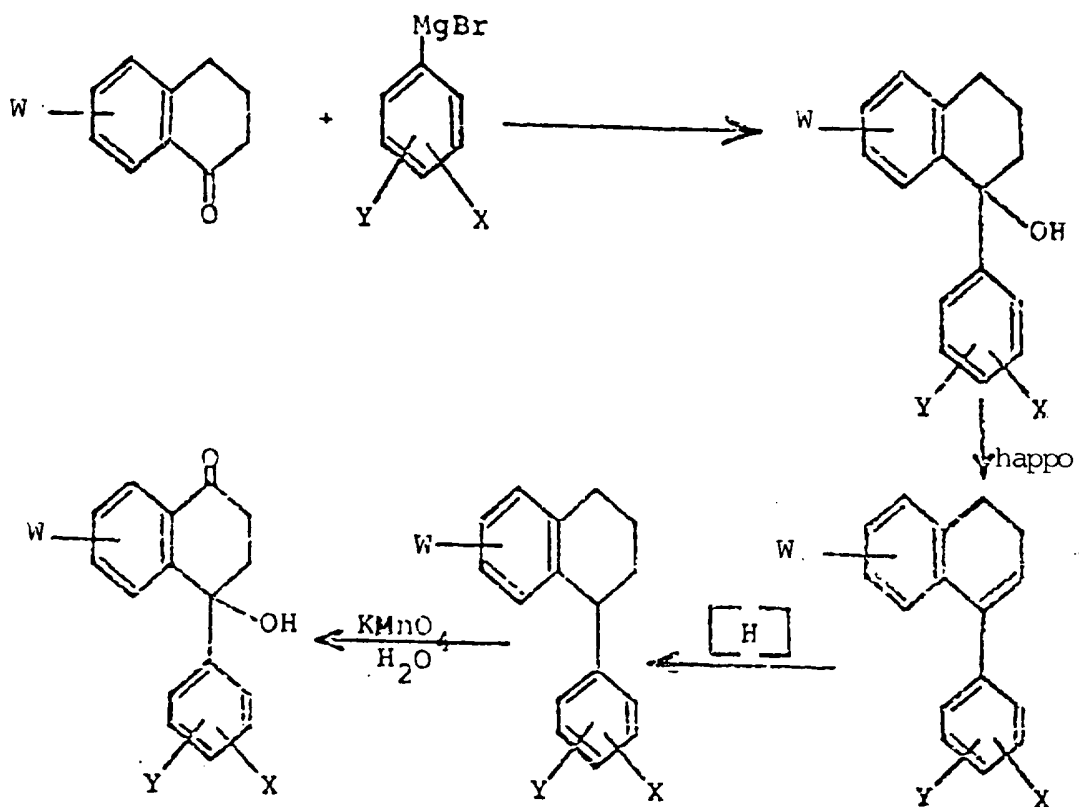
Edellä esitetyn synteessin ensimmäinen vaihe on emäksen katalysoima substituoidun bentsofenonin Stobben kondensaatio dietyylisukkinaatin kanssa. Seuraava vaihe on hydrolyysi ja dekarboksylointi, esim. HBr:n kanssa. Syntyvä 4,4-diaryyli-3-buteenihappo pelkistetään esim. vedyllä katalysaattorin päällä tai HI:n ja punaisen fosforin avulla, jotta tuotetaan 4,4-diaryylibutaanihappo. Seuraava vaihe on syklisointi kaavan II mukaisen substituoidun tetralonin tuottamiseksi esim. HF:n, polyfosforihapon tai tionyylikloridin ja sitä seuraavan AlCl_3 :n läsnäollessa. Substituoitu tetraloni kondensoidaan sopivan primaarisen amiinin H_2NR_2 :n avulla happokatalysaattorin, esim. TiCl_4 :n läsnäollessa, jotta tuotetaan kaavan III mukainen l-imiini, joka sitten pelkistetään l-alkyyliamiiniksi (cis- ja transrasemaattien seos), esim. katalyyttisen hydrauksen tai metallihydridikompleksin avulla.

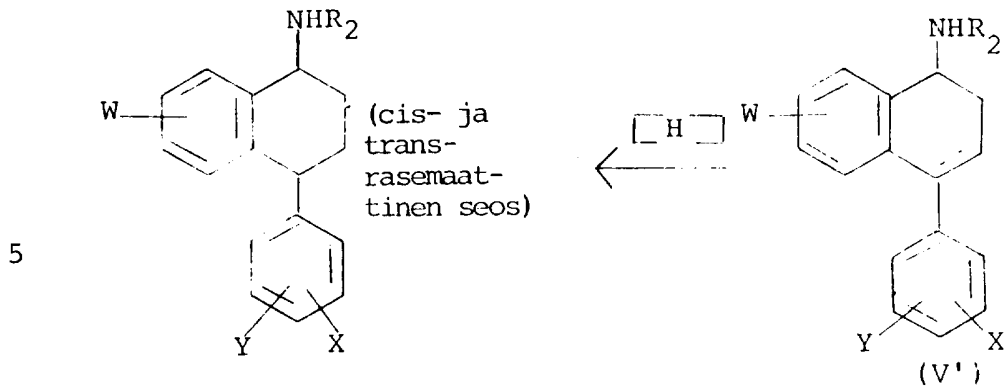
Yhdisteet, joissa R_1 on alkyyli, eikä X eikä Y ole alkoksi, voidaan myös valmistaa edellä esitetyllä reaktiokaaviolla. Kaavan II mukaisen substituoidun tetralonin kondensaatio sopivan sekundaarisen amiinin NHR_1R_2 kanssa happamen katalysaattorin, esim. TiCl_4 :n läsnäollessa, tuottaa 3,4-dihydro-l-dialkyyliamiini-yhdisteen, joka sitten pelkistetään 1,2,3,4-tetrahydro-l-dialkyyliamiiniksi (cis- ja transrasemaattien seos) esim. natriumboorihydridin avulla etikkahapon läsnäollessa.

Tiettyjä substituoituja bentsofenonilähtöaineita on kaupallisesti saatavissa, mm. 4-klooribentsofenoni, 4,4'-diklooribentsofenoni, 4-fluoribentsofenoni ja 4-bromibentsofenoni. Ei kaupallisesti saatavat yhdisteet voidaan valmistaa erilaisin hyvin tunnetuin menetelmin, kuten esim. substituoidun bentsoylikloridin reaktiolla bentseenin kanssa AlCl_3 :n läsnäollessa tai (valinnaisesti substituoidun) fenyyli magnesiumbromidin reaktiolla substituoidun bentsonitriilin kanssa.

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisesti yhdisteet, joissa

R_1 on vety, mukaan luettuina yhdisteet, joissa joko X tai Y (tai molemmat) on alkoksi, voidaan myös valmistaa l-tetralonista tai sen substituoidusta johdannaisesta seuraavan reaktiokaavion mukaisesti, jossa kuvataan myös kaavan V' mukaisen lähtöaineen valmistus.





10 Ensimmäinen vaihe edellä esitettyssä synteesissä on tetralonin reaktio sopivan Grignardin reagenssin kanssa, mitä seuraa hydrolyysi. Syntynyt yhdiste dehydrataan hapon kanssa, jonka jälkeen se hydrataan 1-(substituoitu fenyyli)tetraliiniyhdisteen (valinnaisesti substituoitu W:llä) muodostamiseksi. Tämä yhdiste hapetetaan kaliumpermanganaatilla veden läsnä-

15 ollessa 4-hydroksi-1-tetraloni-johdannaisen tuottamiseksi. Tämä substituoitu tetraloni kondensoidaan sopivan primaarisen amiinin H_2NR_2 kanssa happamen katalysaattorin, esim. $TiCl_4$:n läsnäollessa, jotta saadaan 1-imiini, joka sitten pelkistetään 1-alkyyliamiiniksi, esim. metallihydridikompleksin avulla. Syntynyt 4-hydroksi-1-alkyyliamiini dehydrataan hapon kanssa ja kaavan V' mukainen dehydraustuote

20 hydrataan, jotta saadaan 1,2,3,4-tetrahydro-1-alkyyliamiiniyhdiste (cis- ja trans-rasemaattien seos). Tietyissä tapauksissa edellä esitetyn synteesin toinen (dehydraus) ja kolmas (hydraus) vaihe voidaan jättää pois.

25 Myös yhdisteet, joissa R_1 on alkyyli, voidaan valmistaa juuri edellä esitetyn reaktiokaavion mukaisesti, 4-hydroksi-1-tetraloni-johdannaisen kondensaatio sopivan sekundaarisen amiinin HNR_1R_2 kanssa happokatalysaattorin, esim. $TiCl_4$:n läsnäollessa, tuottaa 3,4-dihydro-4-aryyli-4-hydroksi-1-dialkyylinaftaleeni-amiiniyhdisteen, joka sitten pelkistetään 1,2,3,4-tetrahydro-4-aryyli-4-hydroksi-1-dialkyylinaftaleeni-amiiniksi, esim. natriumboorihydridillä etikkahapon läsnäollessa. Loppuosa synteesiteistä

35 jää muuttumattomaksi.

Tietyt valinnaisesti substituoiduista tetraloni-

lähtöaineista ovat kaupallisesti saatavissa, mm. l-tetra-
loni. Niitä, jotka eivät ole kaupallisesti saatavissa,
saatetaan valmistaa tutkimustyöhön perehtyneille tunnetuin
menetelmin.

5 Edellä kuvattujen synteisien tuotteet ovat cis- ja
trans-isomeerien seoksia. Näitä isomeerejä voidaan eristää
yleisesti tunnetuin menetelmin, esim. jakokiteytyksen tai
kromatografian avulla. Trans-isomeerisiä yhdisteitä kuva-
taan yksityiskohtaisemmin FI-patenttijulkaisussa 803399.

10 Kaavan I mukaisten raseemisten cis-isomeerien erotta-
minen (1S)- ja (1R)-enantiomeereiksi suoritetaan käsitte-
lemällä vapaan emäksen cis-rasemaatti optisesti aktiivisel-
la, selektiivisellä, happamalla saostusaineella, kuten
esim. D-(-)-mantelihapolla, L-(+)-mantelihapolla, (+)-10-
15 kamferisulfonihapolla tai (-)-10-kamferisulfonihapolla,
jolloin vähemmän liukoinen diastereomeerinen suolamuoto
myöhemmin eristetään kiteisenä saostumana.

Kaavan I mukaisten vapaiden happojen happoadditio-
suolat (joko raseemisessa tai optisesti aktiivisessä muo-
20 dossa) voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, kuten
sekoittamalla amiiniemäs sopivassa liuottimessa sopivan ha-
pon kanssa ja ottamalla suola talteen haihduttamalla tai
saostamalla lisäten suolan saostinta. Hydrokloridisuolat
voidaan helposti valmistaa viemällä kloorivety orgaanises-
25 sa liuottimessa olevan amiiniemäksen liuoksen läpi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuus masennus-
ta estävien ja läheisten farmakologisten ominaisuuksien
suhteen määritettiin tutkimalla (1) niiden kykyä vaikuttaa
hiirien yrityksiin paeta uima-altaasta (Porsolt'in hiirien
30 "käyttäytymisen toivottomuuden" koe), (2) niiden kykyä te-
hostaa 5-hydroksitryptofaanin indusoimia käyttäytymisoireita
hiirillä in vivo, (3) niiden kykyä vastavaikuttaa p-kloori-
amfetamiinihydrokloridin serotoniinia kuluttavaan aktiivi-
suuteen rotan aivoissa in vivo, (4) niiden kykyä estää
35 serotoniinin, norepinefriinin ja dopamiinin soluunotto

rotan aivojen synaptosomeissa in vitro, käyttäen menetelmää, jonka on julkaissut Koe, B. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 199 (3) ss. 649-661 (1976), sekä (5) niiden kykyä vastavaikuttaa reserpiinin hypotermiaan
 5 hiirellä in vivo (katso US-patenttijulkaisu 4 029731).
 Näissä kokeissa saadut tulokset ilmenevät seuraavista koe-esimerkeistä 1-53.

Koe-esimerkki 1

Cis-(1S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetra-
 10 hydro-1-naftaleeniamiinihydrokloridin synaptosomeissa tapahtuvan serotoniinin (5HT), dopamiinin (DA) sekä nor-
epinefriinin (NE) soluunoton estyminen in vitro

Tässä menetelmässä käytettiin Sprague-Dawley CD
 koiraspuolisia rottia, jotka painoivat 180-220 g (Charles
 15 River Laboratories, Inc.; Wilmington, Mass.). Rotan Corpus
 striatum raaka synaptosomifraktio (5HT:n ja DA:n soluun-
 ottoa varten) tai hypothalamuskudosta (NE:n soluunottoa
 varten) valmistettiin homogenoimalla kudosta (24 ml/g tuore-
 painoa) jääkylmässä 0,32 M sakkaroosissa, joka sisälsi
 20 1 mg/ml glukoosia, 0,0001 M EDTA:a ja tris(hydroksimetyyli-
 aminometaania niin paljon, että pH oli 7,4. Homogenaat-
 ti sentrifugoitiin nopeudella 1000 x g 10 minuuttia 0-4°C:ssa.
 Saostuma heitettiin pois ja supernatantti sentrifugoitiin
 nopeudella 17 000 x g 20 minuuttia 0-4°C:ssa. Syntynyt saos-
 25 tuma suspendoitiin uudelleen jääkylmään 0,32 M sakkaroosiin,
 pH 7,4, siten että käytettiin 10 ml/g alkuperäistä corpus
 striatumkudosta (tuorepainoa) ja 5 ml/g alkuperäistä hypo-
 talamuskudosta (tuorepainoa) kohti. Inkubointipuskurina
 käytettiin 26 mM tris (hydroksimetyyli)aminometaania, pH
 30 säädetty 7,4:ksi HCl:llä, sisältäen 124 mM NaCl:a, 4,5
 mM KCl:a, 1,2 mM KH₂PO₄:a, 1,3 mM MgCl₂.6H₂O:a, 0,001 mM
 askorbiinihappoa, 0,0125 mM nialamidihydrokloridia ja
 2,8 mM CaCl₂:a. 0,1 ml:n suuruiset rinnakkaisnäytteet ku-
 dossuspensiota inkuboitiin 10 minuuttia 37°C:ssa 0,02 ml:n
 35 kanssa liuosta, joka sisälsi tunnetun määrän otsikon mu-
 kaista yhdistettä sekä 1,0 ml:aan inkubointipuskuria, joka

sisälsi lisäksi 1 mg/ml glukoosia ja 0,001 mM leimattua monoamiinia (^{14}C -5HT, ^{14}C -DA tai ^3H -NE). Inkuboinnin jälkeen seokset suodatettiin 0,45 μm milliporesuodattimien kautta ja suodattimet pestiin inkubointipuskurilla. Suodatetut aineet liuotettiin 1,0 ml:aan 2-metoksietanolia ja analysoitiin radioaktiivisuuden suhteen nestetuikelaskijalla (säteilyn tausta-arvona soluunotto 0°C :ssa). Soluunotto laskettiin pikamooleina 5HT:a, DA:a tai NE:a kohti proteiinia (proteiini määritettiin mittaamalla Folin'in fenoli-reagenssilla). IC_{50} , otsikon mukaisen yhdisteen konsentraatio (ilmaistuna mikromooleina/l noin 1 ml:ssa inkuboimisesta), joka estää soluunoton noin 50 %:isesti siitä arvosta, joka on laskettu kontrollinäytteille, joissa ei ole koeyhdistettä, määritettiin käyristä, joissa on esitetty soluunoton inhiboitumisprosentti konsentraatiota vastaan semilogaritmisella paperilla, ja arvoksi saatiin 0,060 mikromoolia 5HT:lle, 1,3 mikromoolia DA:lle ja 0,54 mikromoolia NE:lle. IC_{50} (5HT):n suhde IC_{50} (NE):een oli 0,11.

20

Koe-esimerkit 2-25

Soluunoton estyminen synaptosomeissa määritettiin *in vitro* alla lueteltujen yhdisteiden suhteen kuten koe-esimerkissä 1 on kuvattu.

IC₅₀ (mikromoolia/litra)^a

5	Koe- esi- merkki numero	Yhdiste valmistettu esimerkissä numero	Corpus striatum		Hypotalamus	IC ₅₀ (5HT)
			5HT	DA	NE	IC ₅₀ (NE)
	2	1	0,074	0,52	0,72	0,10
	3	3	0,46	0,32	0,30	1,5
10	4	4	0,26	1,4	1,4	0,19
	5	5	0,46	3,5	5,0	0,092
	6	6	2,1	1,5	1,2	1,7
	7	7	1,7	4,7	2,3	0,74
	8	8	0,32	7,8	9,8	0,084
15	9	9	1,1	6,4	9,4	0,12
	10	10	2,2	5,6	12	0,18
	11	11	0,25	2,5	2,5	0,10
	12	12	0,22	1,5	4,3	0,051
	13	13	0,35	6,8	3,6	0,10
20	14	14	1,3	0,55	2,4	0,54
	15	15	0,30	1,3	2,2	0,14
	16	16	0,19	1,6	1,4	0,14
	17	17	0,70	4,2	3,0	0,23
	18	18	4,2	11	2,3	1,8
25	19	19	7,6	5,0	1,4	5,4
	20	20	0,5	1,7	0,31	1,61
	21	21	0,19	0,44	0,47	0,40
	22	22	0,19	7,0	0,89	0,21
	23	23	0,35	12	14	0,025
30	24	24	0,24	5,6	1,2	0,20
	24a	24a	0,07	2,0	0,40	0,175
	25	Vertailu- esimerkki ^b	3,5	5,1	1,9	1,8

a : H = korkea aktiivisuus, M = keskimääräinen aktiivisuus, L = alhainen aktiivisuus. 5HT:lle ja DA:lle soluunotto estyi; H, IC₅₀ < 1 mikromoolia; M, LC₅₀ = 1-5

mikromoolia, L, $IC_{50} > 5$ mikromoolia. NE:lle soluunotto estyi;
 H, $IC_{50} < 0,1$ mikromoolia; M, $IC_{50} = 0,1-0,5$ mikromoolia;
 L, $LC_{50} > 0,5$ mikromoolia.

b : Cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,4-tetra-
 5 hydro-1-naftaleeniiniamiinin hydrokloridi (US-patenttijulkai-
 su 4 029 731).

Koe-esimerkki 26

5-hydroksitryptofaanin indusoimien käyttäytymisoireiden
 voimistuminen in vivo cis-(1S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloori-
 10 fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniiniamiinin hydroklo-
 ridilla

Ryhmille hiiriä, joihin kuului 10 paastonnutta
 Swiss-Webster koiraspuolista hiirtä, jotka painoivat
 17-21 g (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington,
 15 Mass.), annettiin suun kautta vaihtelevat annokset otsi-
 kon mukaista yhdistettä ja yhden tunnin kuluttua 5-hydr-
 oksitryptofaania (5HTP) vatsaonteloon 100 mg/kg. Tämä
 5HTP:n annos ei sinänsä aiheuttanut selviä vaikutuksia
 käytökseen, mutta se aiheutti hiirissä, joille oli annet-
 20 tu serotoniinin soluunoton estäjiä, oireyhtymän, johon
 sisältyi vapinaa. Tämä oire arvioitiin 10-20 minuutin
 kuluttua 5HTP:n antamisesta "sokkokeena". ED_{50} -arvo
 (suun kautta annetun annoksen taso, jolla oire saatiin
 esiin) vapinoiden suhteen oli 1,0 mg/kg ruumiinpainoa.

25 Koe-esimerkit 27-43

Kuten esimerkissä 26, 5-hydroksitryptofaanin in-
 dusoimien vapinoiden voimistuminen määritettiin in vivo
 alla lueteltujen yhdisteiden suhteen.

68806

	Koe-esimerkki numero	Yhdiste valmistettu esimerkissä numero	ED ₅₀ (mg/kg suun kautta)
	27	1	3.2-5.6
	28	3	b
5	29	4	10-32
	30	5	a
	31	6	a
	32	7	b
	33	8	10-32
10	34	9	<32
	35	10	b
	36	11	10-32
	37	12	1.0-3.2
	38	13	3.2-10
15	39	14	b
	40	18	b
	41	22	3.2-10
	42	23	32-56
20	43	vertailuesimerkki ^c	b

a : ei havaittu vapinaa annoksella 10 mg/kg, korkein tutkittu annos

b : ei havaittu vapinaa annoksella 32 mg/kg, korkein tutkittu annos.

c : cis-(1S) (1R)-N-metyyli-4-fenyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniiamiinin hydrokloridi (US-patenttijulkaisu 4 029 731).

Koe-esimerkki 44

Cis-(1S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridin kyky ehkäistä reserpiinin aiheuttamaa hypotermiaa hiirillä in vivo

5 Joukko Swiss-Webster CD-koiraspuolisia hiiriä (17-21 g - Charles River) tuotiin huoneeseen, jossa ympäristön lämpötila oli 20°C. Hiiret majoitettiin yksitelleeseen muovikammioihin, joissa oli pahvinen pohja. Kaikkiin hiiriin ruiskutettiin reserpiiniä ihon alle
 10 2 mg/kg ruumiin painoa ja niitä pidettiin 20°C:ssa 18 tunnin ajan. Hiirien peräsuolen lämpötila mitattiin, ja välittömästi tämän jälkeen hiiret jaettiin viiteen koe-ryhmään. Kullekin ryhmälle annettiin suun kautta joko suolaliuosta (kontrollit) tai otsikon mukaista yhdistettä (10 mg/kg ruumiin painoa) ja niiden peräsuolen
 15 lämpötila mitattiin kaksi tuntia myöhemmin. Keskimääräinen peräsuolen lämpötila (\pm SD) viidellä otsikon mukaisella yhdisteellä käsitellyllä hiirellä oli $20,3 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ 2 tunnin kohdalla verrattuna kahdenkymmenen hiiren kontrolliryhmän arvoon, joka oli $20,4 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$ 2 tunnin kohdalla. Tämä havainto on yhtäpitävä muiden havaintojen kanssa, joissa on osoitettu, että reserpiinin indusoima hypotermian estyminen korreloi norepinefriinin soluunoton inhiboitumisen kanssa, mutta se ei korreloi serotoniinin
 20 soluunoton inhiboitumisen kanssa.

Koe-esimerkki 45

Cis-(1S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridin kyky vastavai-
 30 kuttaa para-klooriamfetamiinin (PCA) indusoimaan serotoniinin poistumiseen rotan aivoista in vivo

Serotoniinin soluunoton estäjät osoittavat annoksesta riippuvaa, PCA:n aiheuttaman serotoniinin soluista poistumisen vastavaikutusta, joka PCA on lääke, joka edellyttää 5HT:n soluunottoa 5HT-neutroneihin, jotta se
 35 vaikuttaisi. Sprague-Dawley CD koiraspuoliset rotat

(180-220 g, Charles River), viiden rotan ryhmiin jaettui-
na, saivat kaksi samanaikaista ihonalaista ruisketta: joko
otsikon mukaista yhdistettä (eri annostasoina) + 6,6 mg/kg
ruumiinpainoa PCA, vettä + 6,6 mg/kg ruumiinpainoa PCA,
5 tai vettä + vettä (kontrollit). Rotat tapettiin neljä
tuntia myöhemmin ja koko aivoista määritettiin seroto-
niin määrä Bodgaskin menetelmällä. Aivojen homogenaatit
0,1 N HCl:ssa tehtiin alkalisiksi boraattipuskurilla
ja uutettiin butanolilla. Liuotinjae uutettiin sitten
10 0,1 HCl:lla. Vesiuutteet tehtiin happamiksi väkevöidyl-
lä HCl:lla ja serotoniinin luontainen fluorosenssi mi-
tattiin spektrofotofluorometrillä. ED₅₀, annos, joka
aiheuttaa 50 %:n muutoksen PCA:n indusoimassa serotoniin-
nin poistamisessa, määritettiin graafisesti puolilogaa-
15 ritmipaperilla, ja sen arvoksi saatiin 0,2 mg/kg ruumiin-
painoa.

Koe-esimerkki 46

Käyttäytymisen epätoivoisuuden väheneminen in vivo
(muunnettu Porsoltin menetelmä) *cis*-(1S)-N-metyyli-4-
20 (3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-
amiinin hydrokloridin avulla

Käytettiin Porsoltin et al., Arch. Int. Pharma-
codyn, 229, ss. 327-336 (1977) kuvaaman menetelmän muun-
nosta. Joukko Swiss-Webster CD koiraspuolisia hiiriä,
25 jotka painoivat 25-30 g (Charles River Laboratories,
Inc., Wilmington, Mass.) pidettiin normaaleissa labora-
torio-olosuhteissa ainakin viikon ajan ennen koetta.
10 hiiren suuruisille ryhmille annettiin ihon alle jo-
ko tietty annos otsikon mukaista koe yhdistettä tai apuai-
30 netta (5 % Emulphoria: 5 % etanolia: 90 % fysiolo-
gista keittosuolaliuosta). Yhtä tuntia myöhemmin hiiret
siirrettiin yksitellen 1 litran dekantterilaseihin,
jotka sisälsivät 7 cm 25°C lämpöistä vettä. Kahden
minuutin kuluttua upottamisesta kutakin hiirtä tark-
35 kalliin joka 30. sekunti liikkumattomuuden suhteen,

joka ilmeni hiiren kellumisessa liikkumattomassa vedessä. Tehtiin kaikkiaan 10 havaintoa, ja annettiin pisteitä siten, että "0 = eläin liikkuu, ui, yrittää paeta" tai "1 = eläin on liikkumaton". Positiivisten havaintojen lukumäärä kutakin hiirtä kohden laskettiin yhteen ja kymmenen hiiren ryhmälle laskettiin keskimääräinen liikkumattomuutta vastaava pistemäärä. Annos-vaste-analyysiä varten, nämä tulokset muutettiin % MPE (suurin mahdollinen vaikutus)-arvoiksi, jotka on määritetty seuraavasti:

$$\%MPE = \frac{\text{Keskim.kontrollin arvo} - \text{Keskim. koetulos}}{\text{kontrollin arvo}} \times 100 \%$$

Otsikonmukaisen yhdisteen eri annoksille saatiin seuraavat % MPE-arvot:

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

Ylläesitettyjen tietojen perusteella määritettiin mainitulle koeyhdisteelle lineaarista regrensioanalyysiä käyttäen % MPE₅₀-arvoa, ts. annos, joka tuottaa 50 %:isen vähenemisen liikkumattomuudessa kontrollin suhteen, ja sen suuruudeksi saatiin 7,6 mg/kg ruumiinpainoa.

Koe-esimerkit 45-73

Kuten on kuvattu esimerkissä 70, määritettiin alla luetelluille yhdisteille in vivo käyttäytymisen epätoivoisuuden väheneminen.

<u>Koe-esimerkki numero</u>	<u>Yhdiste valmistettu esimerkissä numero</u>	<u>MPE₅₀ (mg/kg)</u>
	1	4,5
	3	19
5	7	138
	11	42 ^a
	18	> 32
	22	b
	vertailuesimerkki ^c	d

10

a: % MPE putosi 45:stä, 32,0 mg/kg annosta käytettäessä, 10:een käytettäessä annosta 56,0 mg/kg, heijastaen ilmeistä yliannostusta. Ylläesitetty % MPE-arvo 32,0 mg/kg annosta käytettäessä ei sisällynyt MPE₅₀:n laskemiseen.

15

b : Ei havaittu vaikutusta liikkumattomuuteen (suhteessa kontrolliin) käytettäessä annosta 56,0 mg/kg.

20

c : cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-fenyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniiamiinin hydrokloridi (US-patenttijulkaisu 4 029 731).

25

d : Ei havaittu vaikutusta liikkumattomuuteen (suhteessa kontrolliin) käytettäessä annosta 32,0 mg/kg.

30

Kuten aiemmin on esitetty, kaavan I mukaiset cis-isomeeriset yhdisteet on helposti sovellettavissa terapeuttiseen käyttöön masennusta estävinä aineina. Tässä kuvatut kaavan I mukaiset cis-isomeerit voidaan antaa masennuslääkkeinä joko oraalisesti tai parenteraalisesti, niiden aiheuttamatta mitään merkittäviä, ikäviä farmakologisia sivuvaikutuksia henkilössä, jolle niitä annetaan. Yleensä näitä masennusta estäviä yhdisteitä annetaan annoksina, jotka ovat 0,3 mg - noin 10 mg kg:aa kohti ruumiin painoa päivässä, vaikka vaihteluja välttämättä esiintyy riippuen lääkityksen saavan henkilön olosuhteista ja tietystä annostelutavasta.

35

Kaavan I mukaisten yhdisteiden käytön yhteydessä masentuneita henkilöitä hoidettaessa on huomattu, että

näitä yhdisteitä voidaan antaa joko yksinään tai farmaseuttisesti hyväksyttäviin kantaja-aineisiin yhdistettyinä, jompaakumpaa aiemmin esitettyä annostelutapaa käyttäen, ja että antaminen voidaan suorittaa sekä yksinkertaisia
 5 että moninkertaisia annoksia käyttäen. Aivan erityisesti kaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan antaa erilaisten annosmuotojen laajojen muunnosten muodossa, ts. ne voidaan yhdistää erilaisiin farmaseuttisiin hyväksyttäviin inertteihin kantaja-aineisiin tablettien, kapselien,
 10 lääketablettien, lääkenappien, makeisten, jauheiden, suihkeiden, vesisuspensioiden, injektoitavien liuosten, eliksiirien, siirappien yms. muodossa. Tällaisiin kantaja-aineisiin sisältyvät kiinteät laimennusaineet tai täyteaineet, steriilit vesipitoiset väliaineet ja erilaiset
 15 myrkyttömät orgaaniset liuottimet jne. Ennenkaikkea tällaiset farmaseuttiset valmisteet voidaan sopivasti makeuttaa ja/tai maustaa erilaisin, yleisesti tällaisiin tarkoituksiin käytetyin ainein. Yleensä, kaavan I mukaisen yhdisteiden konsentraatiotasot tällaisissa annosmuodoissa ovat noin 0,5 - n. 90 paino-% kokonaiskoostu-
 20 muksesta, ts. määriä, jotka ovat riittäviä tarjoamaan halutun yksikköannoksen. Kaavan I mukaiset yhdistet voivat olla erilaisissa polymorfisissa muodoissa, nimittäin erilaisissa kiteisissä muodoissa.

25 Esimerkki 1

Cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin hydrokloridi

A) 3,4-diklooribentsofenoni

30 Vedetöntä $AlCl_3$:a (219 g, 1,64 moolia) lisättiin annoksittain 35-40 minuutin kuluessa 3,4-diklooribentsoylikloridin (313,5 g, 1,50 moolia) sekoitettuun liuokseen bentseenissä (1,125 l) ja dikloorimetaanissa (75 ml), samalla kun lisäysjakson aikana seoksen lämpötila pidettiin 3-5°C:ssa. Reaktioseosta pidettiin 0-5°C:ssa toisen tunnin ajan ja sitten se kaadettiin 2,5 l:aan jää/vesi-
 35 seosta, ja sitä sekoitettiin, kunnes kompleksi hajosi. Orgaaninen ja vesikerrös erotettiin sitten ja orgaaninen kerros yhdistettiin vesikerroksen etyyliasetaatilla

suoritettuun pesuliuokseen. Saatu orgaaninen liuos pestiin kahdesti vedellä ja kerran kyllästetyllä suosuolaliuoksella, kuivattiin (vedettömällä MgSO_4 :lla), käsiteltiin väriä poistavalla hiilellä ja haihduutettiin tyhjöissä, jotta saatiin valkoinen, kiinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin 400 ml:sta kuumaa etyyliasettaattipentaania (156,8 g, 41 %:n saanto, sp. 100-102°C, alkuaineanalyysi laskettu: 62,21 % C; 3,21 % H; 28,25 % Cl; määritetty: 62,17 % C; 3,46 % H; 28,06 % Cl).

10 B) 3-etoksikarbonyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-4-fenyylibut-3-eenihappo

3,4-diklooribentsofenoni (398 g, 1,58 moolia) liuosta t-butyylialkoholissa (1500 ml) käsiteltiin peräkkäin kalium t-butoksidilla (169 g, 1,5 moolia) sekä dietyylisukkinaatilla (402 ml, 2,4 moolia). Seurauksena oli lievästi eksoterminen reaktio, ja alunperin kirkkaasta liuoksesta muodostui kiinteä massa. Reaktioseosta palautusjäähdytettiin hitaasti, jolloin siitä muodostui sekoitettavissa oleva, valkea suspensio, ja sitten sitä palautusjäähdytettiin typen alla noin 16 tunnin ajan. Sitten reaktioseosta jäähdytettiin ja se kaadettiin 2 litraan jäätä/vettä. Syntyvä seos tehtiin happameksi 10 %:lla HCl:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 1 l). Yhdistetty etyyliasettaattiuute uutettiin 1N NH_4OH (3 x 1 l), ja sitten yhdistetty emäksinen vesiuute pestiin etyyliasetaatilla (2 l), jäähdytettiin 0-5°C:een, tehtiin hitaasti happameksi säätämällä pH alle 1,0:n väkevällä HCl:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 2 l). Yhdistetty etyyliasettaattiuute kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihduutettiin tyhjöissä vaaleankeltaiseksi öljyksi, joka oli hiukan kontaminoitunut dietyylisukkinaatilla (477 g, 80 %:n saanto). Analyytinen näyte kiteytettiin petrolieetteristä (sp. 128 - 130°C, alkuaineanalyysi laskettu: 60,17 % C; 4,26 % H; 18,70 % Cl; määritetty: 60,37 % C; 4,35 % H; 18,61 % Cl).

C) 4-(3,4-dikloorifenyyli)-4-fenyylibut-3-eenihappo

3-etoksikarboxyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-4-fenyylibut-3-eenihapon (227 g, 0,60 moolia) suspensiota 48 %:ssa HBr: jäätikan (1:1, 1,80 l) vesiliuoksessa palautusjäähdytettiin 36 tuntia, ja sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Kumimainen aine erotettiin reaktioseoksesta, joka oli erotettu dekantoimalla vesikerros ja sitten liuotettu etyyliasetaattiin (2 l). Saatu orgaaninen liuos uutettiin 10 %:sella NH_4OH :n vesiliuoksella (2 x 2 l). Yhdistetty uute jäähdytettiin 0-5°C:een, tehtiin hitaasti happameksi säätämällä pH alle 1,0 väkevällä HCl:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 1 l). Yhdistetty etyyliasetaattiuute pestiin vedellä, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin tyhjöissä vaaleanruskeaksi öljyksi (120 g), joka kiteytyi heksaanista (91,4 g, 50 % saanto, sp. 115-120°C). Mainitun yhdisteen analyyttinen näyte uudelleenkiteytettiin kuumasta etyyliasetaattiheksaanista (alkuaineanalyysi laskettu: 62,58 % C; 3,94 % H; 23,10 % Cl; määritetty: 62,66 % C; 4,02 % H; 23,22 % Cl).

D) 4-(3,4-dikloorifenyyli)-4-fenyylibutaanihappo
4-(3,4-dikloorifenyyli)-4-fenyylibut-3-eenihapon (223 g, 0,73 moolia) liuosta etyyliasetaatissa (2 l) hydrattiin 8 g:n päällä 5 % Pd/C-katalysaattoria, ilmakehän paineessa ja huoneenlämpötilassa kunnes vedyn otto lakkasi (noin 24 tuntia). Katalysaattori erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjöissä vaaleanruskeaksi öljyksi, joka sisälsi hiukan liuotinta (noin 100 % saanto). Mainitun yhdisteen analyyttinen näyte kiteytettiin heksaanista (sp. 118-120°C, alkuaeineanalyysi laskettu: 62,17 % C; 4,57 % H; 22,94 % Cl; määritetty: 62,08 % C; 4,56 % H; 23,16 % Cl).

E) 4-(3,4-dikloorifenylyli)-3,4-dihydro-1-(2H)-naftalenoni

4-(3,4-dikloorifenylyli)-4-fenylibutaanin hapon (228 g, 0,74 moolia) liuosta toluenissa (1,2 l) käsiteltiin tionyylikloridilla (66 ml, 0,90 moolia) ja muodostuvaa liuosta palautusjäähdytettiin 75 minuuttia, jolloin palautusjäähdytettävästä reaktioseoksesta vapautuva HCl-kaasu kerättiin talteen. Reaktioseos haihdutettiin sitten tyhjössä noin 230 g:ksi vaaleanruskeaa öljyä. Öljy liuotettiin hiilidisulfidiin (360 ml) ja saatu liuos lisättiin hyvin sekoitettuun AlCl₃:n (1,5 kg, 12,5 moolia) suspensioon hiilidisulfidissa (1,20 l) samalla kun seoksen lämpötila pidettiin alle 8°C lisäysjakson aikana, jolloin muodostui ruskea massa. Sen jälkeen kun lisäys oli päättynyt, reaktioseosta sekoitettiin noin 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten se kaadettiin jäiden päälle (voimakas reaktio). Saatu suspensio uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 4 l). Yhdistetty uute pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä jäännökseksi, joka kiteytettiin heksaanista (500 ml) mainitun tuotteen tuottamiseksi (104,1 g, 48 % saanto, sp. 99-101°C, alkuaineanalyysi laskettu: 66,00 % C; 4,16 % H; määritetty) 66,06 % C; 4,23 H).

F) Otsikon mukainen yhdiste (cis-rasemaatti)

4-(3,4-dikloorifenylyli)-3,4-dihydro-1-(2H)-naftalolin (50 g, 0,17 moolia) liuosta tetrahydrofuraanissa (800 ml) jäähdytettiin 0-5°C:seen ja käsiteltiin 52 ml:lla (1,20 moolia) metyyliamiinia (kondensoitu 0°C:ssa). Titaanitetrakloridia (10 ml, 0,087 moolia) lisättiin pisaroittain saatuun liuokseen (voimakas reaktio), samalla kun reaktioseosta sekoitettiin alle 10°C:n lämpötilassa lisäysjakson aikana. Sen jälkeen kun lisäys päättyi, reaktioseosta sekoitettiin 17 tuntia huoneen lämpötilassa typen alla ja sitten se

suodatettiin. Kiinteät aineet pestiin huolellisesti tetrahydrofuraanilla ja yhdistetyt uutteen väkevöitiin tyhjöissä 600 ml:ksi ylimääräisen metyyliamiinin poistamiseksi. Liuoksen osan edelleen haihduttaminen ja
5 jauhaminen kuivana heksaanin kanssa tuotti Schiffin emäksen (sp. 145-146°C).

Schiffin emästä sisältävää konsentraattia hydrattiin 2 tunnin ajan 5 g:n päällä 10 % Pd/C-katalysaattoria ilmakehän paineessa ja huoneenlämpötilassa. Vedyn otto lakkasi 2 tunnin reaktiojakson aikana. Sen
10 jälkeen kun katalysaattori oli poistettu suodattamalla, reaktioseos haihdutettiin jäännökseksi tyhjöissä. Jäännös liuotettiin vedettömään eetteriin (1 litra) ja saatua liuosta käsiteltiin kaasumaisella kloorivedyllä valkean
15 sakan tuottamiseksi.

Yllä mainittu saostuma yhdistettiin toisen 0,15 moolista 4-(3,4-dikloorifenyyli)-3,4-dihydro-1-(2H)naftalenonia valmistetun erän kanssa. Yhdistetty HCl-suola, joka sisälsi 70 % N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-
20 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridin cis-rasemaattia ja 30 % sen trans-rasemaattia, liuotettiin kuumaan metanoliin (2 l). Lisättäessä eetteriä (200 ml) ja jäähdytettäessä yön yli saostui otsikon mukainen yhdiste (47 g, sp. 290-291°C). Supernatantti haihdutettiin tyhjöissä kuivaksi ja jäännös jauhettiin kuivana
25 asetonin kanssa. Kuivana jauhettu jäännös (noin 90 % cis-rasemaattia, 10 % trans-rasemaattia) uudelleenkitetyttiin metanoli:eetteristä (1:1) toisen 20 g:n tuottamiseksi otsikonmukaista yhdistettä (sp. 289-290°C).
30 Kokonaissaanto (67 g) naftalenonista oli 68 % (alkuaineanalyysi laskettu: 59,58 % C; 5,29 % H; 4,09 % N; 31,04 % Cl; määritetty: 59,79 % C; 5,40 % H; 4,16 % N; 30,83 % Cl).

Esimerkki 2

Cis-(1S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniämiinin hydrokloridi

67,1 g cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-(3,4-dikloori-
 5 fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniämiinin hydro-
 kloridia jaettiin 20 %:sen NaOH:n vesiliuoksen ja etyy-
 liasetaatin välillä, jotta saatiin vapaa emäksen cis-
 rasemaatin (60,2 g, 0,197 moolia) seos etyyliasetaatis-
 10 sa. Tämä liuos liuotettiin absoluuttiseen etanoliin
 (600 ml), ja saatua liuosta käsiteltiin D-(-)-manteli-
 hapolla (29,94 g, 0,197 moolia). Muodostunutta seosta lämmi-
 tettiin höyryhauteella, jotta saatiin aikaan liukenemi-
 nen ja pidettiin sitten yön yli huoneenlämpötilassa,
 jotta saatiin aikaan valkea, kiteinen, kiinteä aine.
 15 Tämä kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin
 eetterillä ja kuivattiin ilmassa (38,7 g, sp. 188-189°C),
 ja sitten se uudelleenkiteytettiin kuumasta, absoluuttises-
 ta etanolista (32,6 kg sp. 190-191°C). Lisää tuotetta
 (4,4 g, sp. 190-191°C) saatiin haihduttamalla emäliuos-
 20 ta tyhjässä jäännökseksi sekä suorittamalla jäännöksen uu-
 delleenkiteytys etanolista (150 ml).

Yhdistetyt mandelaattisuolan erät liuotettiin
 etyyliasetaattiin (noin 2 l). Etyyliasetaattisuspen-
 siota käsiteltiin NaOH:n 10 %:sella vesiliuoksella,
 jolloin amiini muuttui vapaaksi emäkseksi. Saatua etyyli-
 asetaattiliuos kuivattiin sitten, laimennettiin eette-
 rillä (2 l) ja käsiteltiin sitten ylimäärällä kaasumais-
 ta kloorivetyä, jotta saatiin hyytelömäinen suspensio,
 joka kiteytyi yön yli. Kiteinen HCl-tuote erotettiin
 30 suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin ilmassa
 25,96 g, 39 %:n saanto, sp. 243-245°C, $[\alpha]_D^{23} = +37,9^\circ$
 (CH₃OH, C=2), alkuaineanalyysi laskettu: 59,58 % C;
 5,29 % H; 4,09 % N; 31,04 % Cl; määritetty: 59,42 % C;
 5,24 % H; 4,05 % N; 30,84 % Cl.

Esimerkki 3

Cis-(1R)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridi

5 Esimerkissä 2 kuvatulla tavalla valmistettiin
 otsikonmukaista yhdistettä käyttäen L-(+)-mantelihap-
 poa D-(-)-mantelihapon tilalla selektiivisenä saosti-
 mena $[\alpha]_D^{23} = 37,25^\circ$ (metanoli), alku-
 aineanalyysi laskettu: 59,58 % Cl; 5,29 % H; 4,09 % N;
 määrätetty: 58,43 % C; 5,57 % H; 3,91 % N.

10 Esimerkit 4-6

Cis-N-metyyli-4-(4-kloorifenyli)-1,2,3,4-tetrahydro-
 1-naftaleeni-amiinin hydrokloridi

15 Esimerkeissä 1-3 kuvatulla tavalla otsikonmu-
 kainen yhdiste valmistettiin kaupallisesti saatavasta
 4-klooribentsofenonista ja hajoitettiin enantiomeeri-
 siin muotoihinsa:

Alkuaineanalyysi

Esim. nro	Enantiomeeri	Sp. (°C.)	$[\alpha]_D^{23}$ (metanoli)	Molekyyli- kaava	Laskettu		Määritetty (%)		
					C	H	C	H	N
4	Rasemaatti	267-269	0	C ₁₇ H ₁₈ NCl·HCl	66.24	6.21	66.33	6.32	4.61
5	1S	232-234	+38.9°	C ₁₇ H ₁₈ NCl·HCl	-	-	-	-	-
6	1R	232-234	-41.0°	C ₁₇ H ₁₈ NCl·HCl	-	-	-	-	-

Esimerkki 7

Cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridi

A) 3-etoksikarbonyyli-4-(4-fluorifenyyli)-4-fenylibut-3-eenihappo

5

Kaupallisesti saatavan 4-fluoribentsofenonin (42 g, 0,21 moolia), dietyylisukkinaatin (43,6 g, 0,25 moolia) ja kalium-t-butoksidin (23,7 g, 0,21 moolia) liuosta t-butanolissa (250 ml) sekoitettiin palautusjäähdyttämällä 6 tuntia ja sekoitettiin sitten vielä huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Sitten reaktioseos tehtiin happameksi 6N suolahapolla (200 ml), haihdu-
tettiin tyhjöissä t-butanolin poistamiseksi ja uutettiin eetterillä (2 x 250 ml). Yhdistetty eetteriuute
10 uutettiin 10 %:isella ammoniumhydroksidin vesiliuoksella (2 x 350 ml). Yhdistetty vesiuute pestiin eetterillä (2 x 200 ml), tehtiin uudelleen happameksi 6N suolahapolla ja uutettiin jälleen eetterillä (2 x 400 ml).
Yhdistetty eetteriuute kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin
20 ja haihduutettiin tyhjöissä öljyksi, joka kiteytyi liuotettaessa heksaaniin (100 ml), kun pulloa raaputettiin kiteytymisen alkamiseksi (48 g, 70 % saanto, sp. 98 - 99°C, alkuaineanalyysi laskettu: 69,50 % C; 5,22 % H; 5,78 % F; määritetty: 69,34 % C; 5,36 % H; 6,09 F).

25

B) 4-(4-fluorifenyyli)-4-fenylibut-3-eenihappo

3-etoksikarbonyyli-4-(4-fluorifenyyli)-4-fenylibut-3-eenihappoa (47 g, 0,143 moolia) lisättiin jäätetikan (1000 ml) ja bromivetyhapon 48 %:iseen vesiliuokseen (500 ml), ja saatua seosta sekoitettiin palautusjäähdyttämällä 16 tuntia. Sitten reaktioseosta väkevöitiin tyhjöissä ja konsentraatti uutettiin eetterillä (3 x 500 ml). Yhdistetty eetteriuute uutettiin ammoniumhydroksidin 4 %:isellä vesiliuoksella (5 x 200 ml).
Yhdistetty vesiuute tehtiin happameksi 6N suolahapolla
35 säätämällä pH 6,5:ksi ja se uutettiin jälleen eetterillä

(3 x 250 ml). Yhdistetty eetteriuute kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, joka kiinteytyi seisoessaan. Heksaanin kanssa suoritettu jauhaminen kuivana tuotti 15 g mainittua tuotetta
 5 (47 %:n saanto, sp. 98-100°C, alkuaineanalyysi laskettu: 74,99 %; 5,11 % H; 7,41 % F; määritetty: 74,69 % C; 5,40 % H; 7,17 % F).

C) 4-(4-fluorifenyyli)-4-fenyylibuteenihappo

4-(4-fluorifenyyli)-4-fenyylibut-3-eenihapon

10 (15 g, 0,068 moolia) liuos etanolissa (200 ml) hydrattiin 1,0 g:n päällä 10 % Pd/C katalysaattoria kohden tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja 0,345 MPa:n paineessa H_2 . Sitten reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä kiinteän aineen tuottamiseksi, joka uudelleenki-
 15 teytettiin eetteri/petrolieetteri-seoksesta (10,6 g, 70 %:n saanto, sp. 75-75,5°C, alkuaineanalyysi laskettu: 74,70 % C; 5,85 % H; 7,36 % F; määritetty: 74,62 % C; 5,87 % H; 7,15 % F).

D) 4-(4-fluorifenyyli)-alfa-tetraloni

20 4-(4-fluorifenyyli)-4-fenyylibutaanihappoa (5 g, 0,019 moolia) käsiteltiin vedettömällä fluori-vetyhapolla (20 ml), ja saatua seosta sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten reaktioseos laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin eetterillä
 25 (200 ml). Eetteriuute pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (50 ml), pestiin vedellä (50 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä kiinteän aineen tuottamiseksi, joka uudelleenki-
 30 tetytettiin kiehuvaan hekseeniin (3,2 g, 69 %:n saanto, sp. 74-75°C, alkuaineanalyysi laskettu: 79,98 % C; 5,45 % H; määritetty: 80,00 % C; 5,66 % H).

E) Otsikonmukainen yhdiste (cis-rasemaatti)

35 4-(4-fluorifenyyli)-alfa-tetralonin (3,0 g, 0,012 moolia) liuosta tolueenissa (50 ml) jäähdytettiin 10°C:seen ja käsiteltiin tässä lämpötilassa metyyliamiinilla (2,0 g, 0,064 moolia) ja sitten titaani-

tetrakloridilla (lisäys pisaroittain, 1,73 g, 0,009 moolia). Sitten reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa, se suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin raaka l-imiinin kiinteä aine.

5 Raaka imiini liuotettiin metanoliin (50 ml), metanoliliuos käsiteltiin natriumboorihydridillä (1,0 g, 0,026 moolia), ja saatua seosta sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos haihdutettiin tyhjössä öljymäiseksi, kiinteäksi aineeksi,

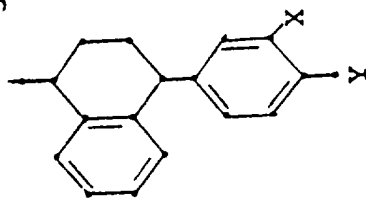
10 joka liuotettiin eetteriin (200 ml). Eetteriliuos pestiin vedellä (3 x 50 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi. Öljy kromatografoitiin pihappogeelillä käyttäen eluutioon etyyliasettaatti/heksaani/dietyyliamiini (16/16/0,3)-liuotioseosta cis- ja trans-isomeerien erottamiseksi. Cis-isomeeri eluoitui ensin ja se muutettiin hydrokloridisuolakseen käsittelemällä eluoidut jakeet kaasumaisella kloorivedyllä. Tämä hydrokloridisuola uudelleenkitetyttiin metanolin ja eetterin seoksesta, jotta saatiin 380 mg

20 otsikonmukaista yhdistettä (cis-rasemaatti, 11 %:n saanto, sp. 281-282°C, alkuaineanalyysi laskettu: 69,98 % C; 6,56 % H; 4,80 % N; määritetty: 69,79 % C; 6,48 % H; 4,78 % N).

Esimerkit 8-14

25 Kuten on kuvattu esimerkeissä 2,3 ja 7 valmistettiin seuraavat cis-isomeeriset yhdisteet sopivasti substituoiduista bentsofenoneista ja tietyissä tapauksissa erotettiin enantiomeerisiin muotoihinsa.

NHCH₃ · HCl



Alkuaineanalyysi

Esim.	nro	X	Y	Enantiomeeri	Sp. (°C)	[α] _D ²⁰ (etanoli)	Molekyylili- kaava	Laskettu (%)			Määritetty (%)				
								C	H	N	C	H	N	F	
8	H	CF ₃	CF ₃	Rasemaatti	274-275	0	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ · HCl	63.24	5.60	4.10	-	62.98	5.58	4.08	-
9 ^a	H	CF ₃	CF ₃	1S	208.5-210	+32.8°	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ · HCl	-	-	-	-	-	-	-	-
10 ^a	H	CF ₃	CF ₃	1R	207-208.5	-33.0°	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ · HCl	-	-	-	-	-	-	-	-
11	CF ₃	H	H	Rasemaatti	260-261	0	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ · HCl	63.24	5.60	4.10	16.67	63.08	5.59	4.11	16.79
12	CF ₃	Cl	Cl	Rasemaatti	253-254	0	C ₁₈ H ₁₇ NF ₃ Cl · HCl · 1/2 H ₂ O	56.21	4.83	3.59	-	56.12	4.97	3.64	-
13	CF ₃	Cl	Cl	1S	228-230	+27.8°	C ₁₈ H ₁₇ NF ₃ Cl · HCl	-	-	-	-	-	-	-	-
14	CF ₃	Cl	Cl	1R	228-229.5	-28.5°	C ₁₈ H ₁₇ NF ₃ Cl · HCl	-	-	-	-	-	-	-	-

a : Käytettiin (+)-10-kamferisulfonylhappoa ja (-)-10-kamferisulfonylhappoa D-(-)-mantelihapon ja L-(+)-mantelihapon tilalla erottamaan esimerkin 8 mukainen rasemaatti vastaavasti esimerkkien 9 ja 10 mukaisiksi enantiomeereiksi.

Sopivat substituoidut bentsofenonilähtöaineet
esimerkkejä 8-14 varten valmistettiin 4-trifluorimetyy-
libentsofenonia varten alla esitetyllä tavalla:

A) 4-trifluorimetyylibentsofenoni

- 5 2,91M fenyylimagnesiumbromidia (90 ml, 0,26 moolia) lisättiin pisaroittain yli 45 minuutin jakson aikana 4-trifluorimetyylibentsonitriilin liuokseen (40 g, 0,23 moolia) eetterissä (400 ml), ja saatua seosta sekoitettiin 3 päivää huoneenlämmössä.
- 10 Sitten reaktioseos jäädytettiin jäävesihauteessa, käsiteltiin hitaasti ammoniumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella (150 ml) ja käsiteltiin sitten 1N HCl:lla (100 ml). Eetterikerros poistettiin ja vesikerros uutettiin eetterillä (2 x 200 ml). Kolme eetterikerrosta yhdistettiin, pestiin 1N HCl:lla (2 x 200 ml), pestiin vedellä (2 x 200 ml), kuivattiin MgSO₄:lla, käsiteltiin aktiivihiehellä, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä, jotta saatiin kiinteä aine, joka sitten kiteytettiin 200 ml:sta kuumaa heksaania
- 20 (36 g, 62 %:n saanto, sp. 107-108^oC). Mainitun yhdisteen analyttinen näyte uudelleenkiteytettiin heksaanista (sp. 116-118^oC).

Esimerkki 15

- Cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-
25 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridi

- Esimerkeissä 7 A-C ja E kuvatulla tavalla valmistettiin mainittu yhdiste (cis-rasemaatti) kaupallisesti saatavasta 4,4'-diklooribentsofenonista (sp. 300-301^oC, alkuaineanalyysi laskettu: 59,58 % C; 5,29 % H; 4,09 % N; määritetty: 59,64 % C; 5,06 % H; 4,13 % N).
- 30 Vaiheen 7D sijaan käytettiin seuraavaa menetelmää:

D) 4-(4-kloorifenyyli)-7-kloori-alfa-tetraloni

- 4,4-di(4-kloorifenyyli)butaanihappoa (3,5 g, 0,0113 moolia) käsiteltiin polyfosforihapolla (80 g),
35 ja saatua seosta käsiteltiin 4 tuntia 120^oC:ssa.

Reaktioseos kaadettiin sitten murskattujen jäiden päälle ja tuote uutettiin eetterillä (3 x 150 ml). Yhdistetty eetteriuute pestiin natriumbikarbonaatin kyllästytyllä vesiliuoksella (3 x 100 ml), pestiin vedellä
 5 (100 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä, jotta saatiin haluttu tetraloni (2,2 g, 67 %:n saanto, sp. 106-107°C).

Esimerkki 16

10 Cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-(4-bromifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniämiinin hydrokloridi

Samalla tavoin kuin on kuvattu esimerkeissä 7A, B ja E sekä esimerkissä 15 D valmistettiin mainittu yhdiste (cis-rasemaatti) kaupallisesti saavasta 4-bromibentsofenonista (sp. 274-275°C, alkuaineanalyysi las-
 15 kettu: 57,89 % C; 5,43 % H; 3,97 % N; määritetty: 57,48 % C; 5,29 % H; 3,95 % N). Vaiheen 7 C sijaan käytettiin seuraavaa menetelmää:

C) 4-(4-bromifenyyli)-4-fenyylibutaanihappo

20 4-(4-bromifenyyli)-4-fenyylibut-3-eenihappoa (5,0 g 0,0157 moolia) jäätikassa (50 ml) käsiteltiin 56,9 %:isella jodivetyhapolla (22,5 ml) ja punaisella fosforilla (4,5 g) ja saatua seosta sekoitettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia. Sitten reaktioseos jäähd-
 25 dytettiin huoneenlämpötilaan, laimennettiin kyllästytyllä natriumkloridin vesiliuoksella (250 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla (250 ml). Uutetta pestiin kyl-
 lästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella (2 x 100 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin tyhjöissä halutuksi butaanihapon johdannaiseksi, jota käytettiin seuraavas-
 30 sa vaiheessa puhdistamatta edelleen (5 g, öljy, noin 99 %:n saanto).

Esimerkki 17

Cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-(4-metoksifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin hydrokloridi

A) 1-hydroksi-1-(4-metoksifenyyli)tetraliini

5 Valmistettiin 4-bromianisolin (25 g, 0,134 moolia) liuos tetrahydrofuraanissa (100 ml). Magnesiumia (3,24 g, (0,123 moolia) käsiteltiin pienellä erällä tätä liuosta ja kuumennettiin, kunnes reaktio alkoi (55°C). Loput
10 liuoksesta lisättiin pisaroittain, ja sen jälkeen kun lisäys päättyi, seosta sekoitettiin 2 tuntia 55°C:ssa. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja 1-tetralonin liuos (17,92 g, 0,123 moolia) tetrahydrofuraanissa (100 ml) lisättiin hitaasti. Sekoittamista jatkettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia, sen jälkeen kun
15 lisäys päättyi. Sitten reaktioseokseen lisättiin eetteriä (200 ml) ja vettä (200 ml), jonka jälkeen lisättiin ammoniumkloridin 10 %:inen vesiliuos (100 ml). Eetterikerros erotettiin, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, joka käytettiin edelleen puhdistamatta seuraavassa vaiheessa (18 g, 58 %:n saanto).

B) 1-(4-metoksifenyyli)-3,4-dihydronaftaleeni

1-hydroksi-1-(4-metoksifenyyli)tetraliinin liuosta (18 g, 0,071 moolia) toluenissa (250 ml) käsiteltiin
25 para-tolueenisulfonihapolla (15 mg) ja saatua liuosta käsiteltiin palautusjäähdyttään 16 tuntia, ja vesi poistettiin täydellisesti Dean-Stark-lapon avulla. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, pestiin peräkkäin natriumbikarbonaatin 10 %:isella vesiliuoksella (100 ml), vedellä (100 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella (100 ml), kuivattiin MgSO₄:lla ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, joka puhdistettiin
30 piihappogeelikromatografian avulla (eluointi heksaanitolueeni-gradientin avulla), jotta saatiin 12 g
35 nittua yhdistettä (67 %:n saanto, öljy).

C) 1-(4-metoksifenyyli)-tetraliini

1-(4-metoksifenyyli)-3,4-dihydronaftaleenia (12 g, 0,051 moolia) lisättiin seokseen, jossa oli 10 % Pd:a hiilikatalyysaattorin (1,0 g) pinnalla sekä etanolia (250 ml) ja hydrattiin 4 tunnin ajan huoneen-
5 lämpötilassa sekä 0,345 MPa:n suuruisessa H₂:n paineessa. Sitten reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi, jota käytettiin seuraavassa vaiheessa puhdistamatta sitä edelleen (11,2 g, 92,5 %:n saanto).

10 D) 4-hydroksi-4-(4-metoksifenyyli)-1-tetraloni

1-(4-metoksifenyyli)tetraliinia (11,2 g, 0,047 moolia) liuotettiin kaliumpermanganaatin (36,7 g) liuokseen asetonissa (1,6 l) ja vedessä (33 ml), ja saatua liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen 16 tuntia.
15 Sitten reaktioseos suodatettiin, käsiteltiin jälleen kaliumpermanganaatilla (36,7 g) ja sekoitettiin palautusjäähdyttäen vielä 16 tuntia. Tätä menettelyä jatkettiin kunnes kaikkiaan kolme reaktiosykliä oli kulunut. Kolmannen 16 tunnin reaktiojakson jälkeen reaktioseos
20 suodatettiin, käsiteltiin aktiivihiilellä, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä jäännökseksi. Jäännös lisättiin etyyliasetaattiin (200 ml) ja etyyliasetaattiliuos pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella (200 ml), suodatettiin, pestiin jälleen natriumkloridin kyllästetyllä
25 vesiliuoksella (200 ml), kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä, jotta saatiin kiinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaamin seoksesta (3,9 g, 23 %:n saanto).

30 E) N-metyyli-4-hydroksi-4-(4-metoksifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniimiini

4-hydroksi-4-(4-metoksifenyyli)-1-tetralonin liuos (3,9 g, 0,0138 moolia) tetrahydrofuraanissa (40 ml) jäähdytettiin 0°C:een ja jäähdytettyä liuosta käsiteltiin metyyliamiinilla (5 ml), jonka jälkeen siihen lisättiin
35 pisaroittain titaanitetrakloridia (1 ml). Muodostunutta seosta sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa, se suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, joka

liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (20 ml). Etanoliliuos-
 ta käsiteltiin natriumboorihydridillä (1,0 g, 0,0264 moo-
 lia) ja sekoitettiin yhden tunnin ajan huoneen lämpötilas-
 sa. Sitten reaktioseos haihdutettiin tyhjössä jäännökseksi
 5 ja jäännös lisättiin etyyliasetaatiiin (125 ml). Etyyli-
 asetaatti-liuos pestiin vedellä (125 ml), kyllästetyllä
 natriumkloridin vesiliuoksella (125 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla,
 suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi, jota käy-
 tettiin seuraavassa vaiheessa edelleen puhdistamatta (3,4 g,
 10 83 %:n saanto, cis- ja trans-isomeerin seos).

F) N-metyyli-4-(4-metoksifenyyli)-1,2-dihydro-1-
 naftaleeniämiinin hydrokloridi

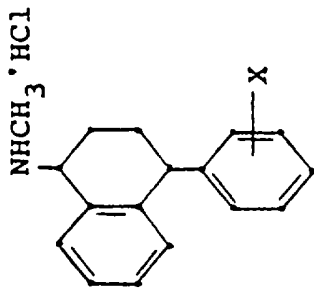
N-metyyli-4-hydroksi-4-(4-metoksifenyyli)-1,2,3,4-
 tetrahydro-1-naftaleeniämiinin liuosta (1,9 g, 0,0069 moo-
 15 lia, cis- ja trans-isomeerien seos) eetterissä (50 ml) kä-
 siteltiin kaasumaisella kloorivedyllä. Sitten liuos haih-
 dutettiin tyhjössä, jotta tuotettiin valkoinen, kiinteä
 aine, joka uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista (1,5 g,
 72 %:n saanto, sp. 221-222°C).

20 G) Otsikonmukainen yhdiste (cis-rasemaatti)

N-metyyli-4-(4-metoksifenyyli)-1,2-dihydro-1-nafta-
 leeniämiinin hydrokloridia (1,5 g, 0,0049 moolia) sekoitet-
 tiin etanolin (30 ml) ja hiilikatalysaattorin (250 mg) pääl-
 lä olevan 10 %:isen palladiumin kanssa ja hydrattiin 4 tun-
 25 tia huoneen lämpötilassa ja 0,310 MPa:ssa H_2 :a. Sitten reak-
 tioseos suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä jäännökseksi.
 Jäännös kromatografioitiin piihappogeelillä (eluointi 1 %:n
 ammoniumhydroksidia sisältävällä etyyliasetaatilla) cis- ja
 trans-isomeerien erottamiseksi. Cis-isomeeri muutettiin hyd-
 30 rokloridisuolaksi, joka uudelleenkiteytettiin kloroformin ja
 eetterin seoksesta (221 mg, 15 %:n saanto, sp. 224-226°C,
 alkuaineanalyysi laskettu; 71,15 % C; 7,29 % H, 4,61 % N;
 määritetty; 70,61 % C; 7,52 % H, 4,64 % N).

Esimerkit 18-19

35 Samoin kuin on kuvattu esimerkissä 17, valmistettiin
 2-bromianisolista ja 3-bromianisolista seuraavat yhdisteet
 (cis-rasemaatit):



Alkuaineanalyysi

Esim. nro	X	Sp. (°C.)	Molekyyli- kaava	Laskettu (%)		Määritetty (%)			
				C	H	C	H	N	
18	2-OCH ₃	247-248	C ₁₈ H ₂₁ ON · HCl · 1/3 H ₂ O	69.99	7.37	4.53	70.10	7.33	4.76
19	3-OCH ₃	226-227	C ₁₈ H ₂₁ ON · HCl · 1/4 H ₂ O	70.12	7.35	4.54	70.29	7.67	4.60

Esimerkki 20

Cis-(1S) (1R)-N-metyyli-4-(2,4-dikloorifenyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridi

Kuten on kuvattu esimerkissä 15, valmistettiin mainittu yhdiste (cis-rasemaatti, sp. 288-289°C) 2,4-diklooribentsofenonista.

Esimerkki 21

Cis-(1S) (1R)-N-metyyli-4-(4-kloorifenyli)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridi

Kuten on kuvattu esimerkissä 17 A, D-F, mainittu yhdiste (cis-rasemaatti) valmistettiin kaupallisesti saatavasta 4-bromiklooribentseenistä ja 6-metoksi-1-tetralonista. Esimerkin 17 vaiheet B ja C poistettiin. Vaiheen 17 G sijaan käytettiin seuraavaa menetelmää:

G) Otsikonmukainen yhdiste (cis-rasemaatti).

N-metyyli-4-(4-kloorifenyli)-7-metoksi-1,2-dihydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridin liuosta (1,6 g, 4,8 mmoolia) etanoli: tetrahydrofuraanissa käsiteltiin PtO₂-katalysaattorilla (1,0 g), kyllästettiin kaasumaisella HCl:lla ja hydrattiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa ja 0,345 MPa:n paineessa H₂:a. Eristetty reaktiotuote muutettiin vapaaksi emäkseksi ja kromatografoitiin piihappogeelillä (eluointi 1 % ammoniumhydroksidia sisältävällä etyyliasetaatilla) cis- ja trans-isomeerien erottamiseksi. Cis-isomeeri muutettiin hydrokloridisuolaksi, joka kiteytettiin etyyliasetaatista (300 mg, 19 %:n saanto, sp. 276-277°C, alkuaineanalyysi laskettu: 63,91 % C; 6,26 % H; 4,14 % N; määritetty: 63,60 % C; 6,40 % H; 3,99 % N).

Esimerkki 22

Cis-(1S) (1R)-N,N-dimetyyli-4-(3-trifluorimetyylifenyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin maleaatti

Kuten on kuvattu esimerkeissä 7 A-D valmistettiin mainittu yhdiste (cis-rasemaatti) 3-trifluorimetyylibentsofenonista (sp. 120-121°C, 1/4 moolia H₂O moolia kohti otsikonmukaista yhdistettä, alkuaineanalyysi laskettu:

62,79 % C; 5,61 % H; 3,18 % N; määritetty: 62,97 % C; 5,49 % H; 3,11 % N). Vaiheen 7E sijaan käytettiin seuraavaa menetelmää:

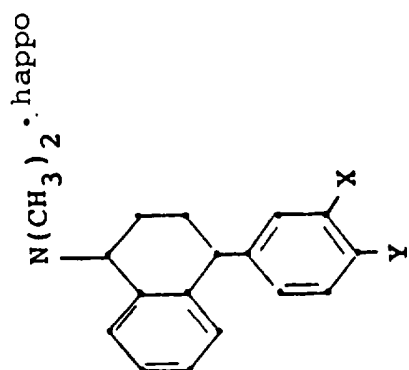
E) Otsikonmukainen yhdiste (cis-rasemaatti)

5 4-(3-trifluorimetyyli-fenyli)-alfa-tetralonin liuosta (3,0 g, 0,010 moolia) toluenissa (50 ml) käsiteltiin jäädyttämällä jäähauteessa dimetyyliamiinilla (3 ml, 0,045 moolia) ja sen jälkeen titaanitetraklordilla (lisäys pisaroittain, 1,2 ml, 0,011 moolia). Sitten reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa, se suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä, jotta saatiin raaka 3,4-dihydro-1-dimetyyliamino-4-aryylinaftaleenin kiinteä aine. Raakaa enaamina lisättiin jääetikan (5 ml) natriumboorihydridin (1,3 g, 15 0,034 moolia) ja tetrahydrofuraanin (50 ml) seokseen, ja saatua seosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos haihdutettiin tyhjiössä öljymäiseksi, kiinteäksi aineeksi, jota käsiteltiin vedellä (100 ml) ja uutettiin eetterillä (200 ml). Eetteriuute kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin 20 tyhjiössä öljyksi. Öljy kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen 0,5 %:ista dietyyliamiini/heksaani-liuotinseosta eluointiin cis- ja trans-isomeerien erottamiseksi. Cis-isomeeri eluoiutui ensin.

25 Eluoituneet jakeet haihdutettiin tyhjiössä, liuotettiin useita kertoja metanoliin ja haihdutettiin jälleen tyhjiössä öljyksi (0,99 g). Öljy liuotettiin metanoliin (15 ml), ja metanoliliuosta käsiteltiin maleiinihapolla (0,36 g, 0,0031 moolia), kuumennettiin hapon liuottamiseksi ja haihdutettiin sitten tyhjiössä puolijähmeäksi 30 aineeksi, joka kiteytyi etyyliasetaattiin liuotettaessa eetterilisäyksen jälkeen (0,80 g, 18 %:n saanto).

Esimerkit 23-24a

35 Kuten on kuvattu esimerkissä 22, valmistettiin seuraavat yhdisteet (cis-rasemaatit) sopivista substituoiduista bentsofenoneista:



Alkuaineanalyysi

Esim. nro	X	Y	Sp. (°C.)	Molekyyli kaava	Laskettu (%)			Määritetty (%)		
					C	H	N	C	H	N
23	H	CF ₃	144-146	C ₁₉ H ₂₀ NF ₃ · C ₄ H ₄ O ₄	63.44	5.56	3.22	63.57	5.64	3.25
24	H	Cl	125-126	C ₁₈ H ₂₀ NCl ₃ /4H ₂ O · HCl	64.39	6.75	4.17	64.25	6.82	4.02
24a	Cl	Cl	199-202	C ₁₈ H ₁₉ NCl ₂ · CH ₃ SO ₃ H	54.81	5.57	3.36	54.77	5.27	3.53

Esimerkit 24b - 24c

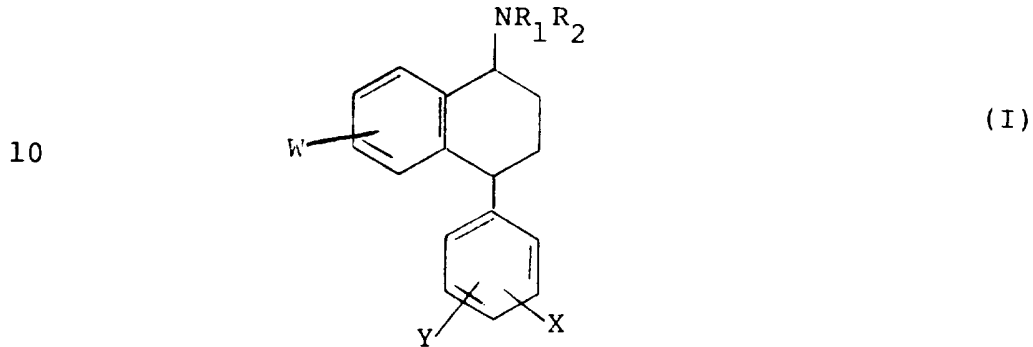
Samoin kuin on kuvattu esimerkissä 17, voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet (cis-rasemaatit) sekä niiden happoadditiosuolat 2-fluori-4-bromianisolista ja 2-fluori-

5 5-bromi-anisolista vastaavasti:

	<u>Esimerkki</u>	<u>Yhdiste</u>
10	24b	Cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-(3-fluori-4-metoksifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini
15	24c	Cis-(1S)(1R)-N-metyyli-4-(3-metoksi-4-fluorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien masennuslääkkeinä käyttökelpois-
 ten cis-4-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin
 5 johdannaisten valmistamiseksi jotka ovat cis-isomeerisiä
 emäksiä, ja joilla on kaava I



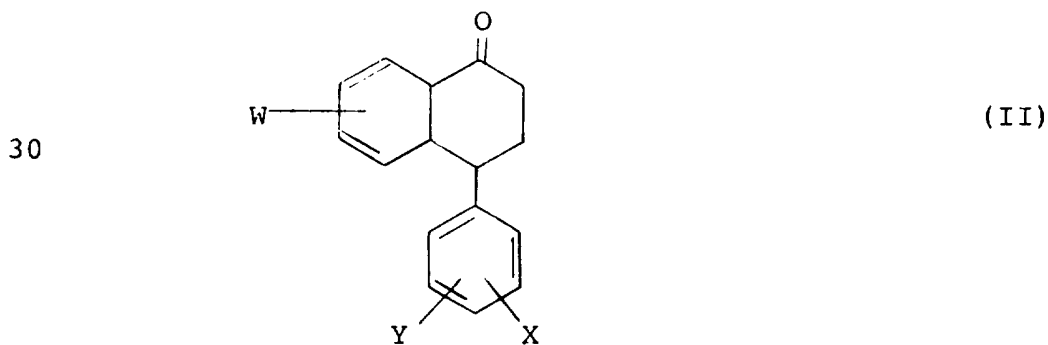
15 jossa

R_1 on vety tai normaali alkyyli, jossa on 1-3 hiili-
 atomia,

R_2 on normaali alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia,
 X ja Y merkitsevät kumpikin vetyä, fluoria, klooria,
 20 bromia, trifluorimetyyliä tai alkoksia, jossa on 1-3 hiili-
 atomia, siten että ainakin toinen X:stä ja Y:stä on muu
 kuin vety ja

W on vety, kloori tai alkoksi, jossa on 1-3 hiili-
 atomia, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happo-
 25 additiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

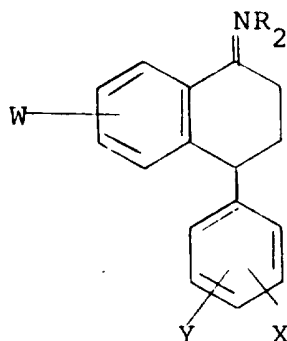
a) yhdiste, jolla on kaava II,



35 jossa X ja Y merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, bromia
 tai trifluorimetyyliä niin, että ainakin toinen X:stä
 ja Y:stä on muu kuin vety, ja W merkitsee saman kuin edellä,
 kondensoidaan happokatalysaattorin läsnäollessa amiinin

kanssa, jolla on kaava HNR_1R_2 , jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, jotta saadaan, kun R_1 on vety, yhdiste jolla on kaava III

5

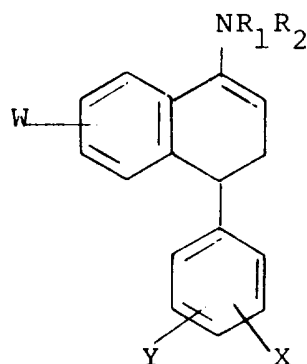


(III)

10

tai, kun R_1 on normaali alkyyli, yhdiste, jolla on kaava IV

15



(IV)

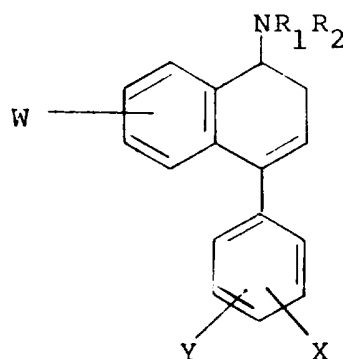
20

ja saatu kaavan III tai IV mukainen yhdiste pelkistetään, jotta saadaan kaavan I mukaisten cis- ja trans-isomeeristen emästen seos; tai

25

b) yhdiste, jolla on kaava V

30



(V)

jossa R_1 , R_2 , X, Y ja W merkitsevät samaa kuin kaavassa I hydrataan, jotta saadaan kaavan I mukaisten emästen cis- ja trans-isomeeristen emästen seos; (1S) (1R)-raseeminen kaavan

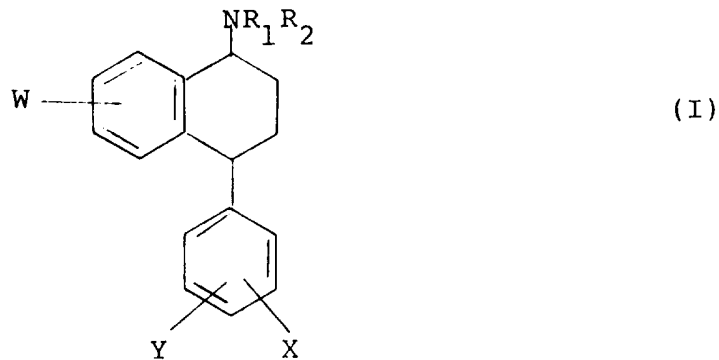
I mukainen cis-isomeerinen emäs tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola erotetaan kohdassa (a) tai kohdassa (b) saadusta seoksesta, ja haluttaessa (1S)-enantiomeerinen kaavan I mukaisen cis-isomeerisen emäksen
5 farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola erotetaan mainitusta (1S) (1R)-raseemisesta emäksestä tai suolasta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä cis-(1S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin farmaseuttisesti hyväksyttävän happo-
10 additiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöaineita, joissa R_1 on vety, R_2 on metyyli, W on vety, X on kloori, Y on kloori, ja (1S)-enantiomeerinen happoadditiosuola erotetaan (1S) (1R)-raseemisesta emäksestä tai suolasta.

15 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä cis-(1S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeni-amiinin hydrokloridin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että (1S)-enantiomeerinen hydrokloridi erotetaan (1S) (1R)-raseemisesta emäksestä tai suolasta.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, som depressions-
 läkemedel användbara cis-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalen-
 5 amiderivat, vilka är cis-isomera baser med formeln I,

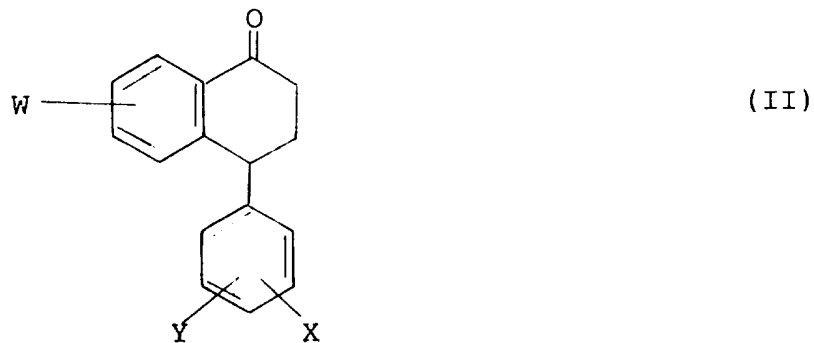


10

varvid

15 R_1 är väte eller en normal alkyl med 1-3 kolatomer,
 R_2 är en normal alkyl med 1-3 kolatomer,
 X och Y är vardera väte, fluor, klor, brom, trifluor-
 metyl eller en alkoxi med 1-3 kolatomer, varvid åtminstone
 någondera av X och Y är annat än väte, och W är väte, klor
 20 eller en alkoxi med 1-3 kolatomer, samt för framställning
 av deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att

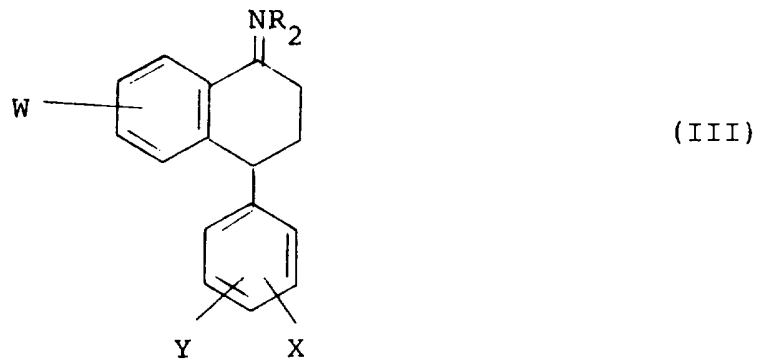
a) en förening med formeln II



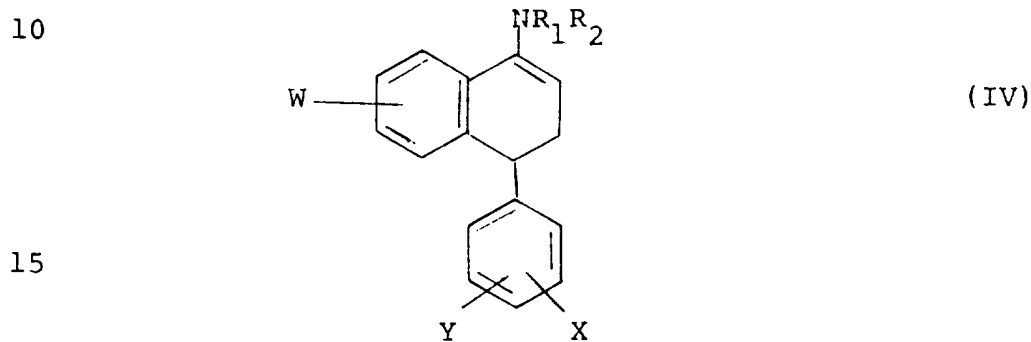
25

30

vari X och Y anger väte, fluor, klor, brom eller trifluor-
 metyl så, att åtminstone den ena av X och Y anger annat
 än väte, och W anger samma som ovan, kondenseras i närvaro
 35 av en syrakatalysator med en amin med formeln HNR_1R_2 , vari
 R_1 och R_2 anger samma som ovan, för erhållande av, då R_1
 är väte, en förening med formeln III

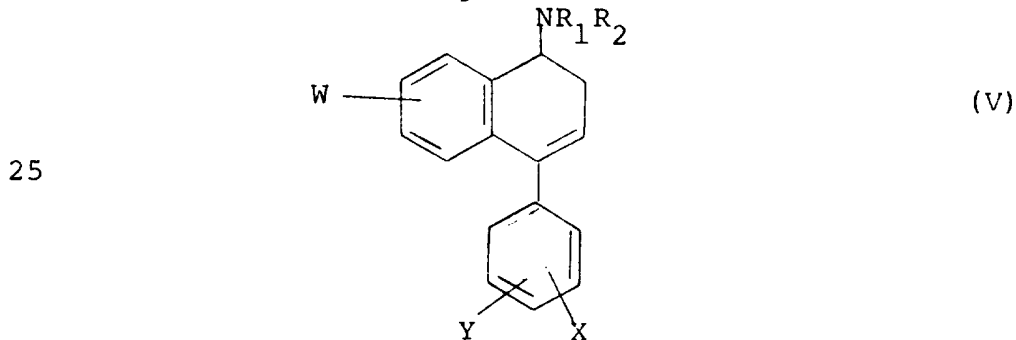


eller, då R_1 är en normal alkyl, en förening med formeln IV



och den erhållna föreningen med formeln III eller IV reduceras för erhållande av en blandning av cis- och trans-isomera baser med formeln I; eller

b) en förening med formeln V



30 vari R_1 , R_2 , X, Y och W anger samma som i formeln I, hydreras för erhållande av en blandning av cis- och trans-isomera baser med formeln I; en (1S)(1R)-racemisk cis-isomer bas med formeln I, eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, separeras från blandningen

35 somerhållits i skede a) eller skede b); och, om man så vill, separeras ett (1S)-enantiomert farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt av den cis-isomera basen med formeln I från ovannämnda (1S)(1R)-racemiska bas eller salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt av cis-(1S)-N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder utgångsämnen, i vilka R_1 är väte, R_2 är metyl, W är väte, X är klor och Y är klor, och det (1S)-enantiomera syraadditionssaltet separeras från den (1S)(1R)-racemiska basen eller saltet.

3. Förfarande enligt patentkravet 2 för framställning av cis-(1S)-N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenaminhydroklorid, k ä n n e t e c k n a t därav, att den (1S)-enantiomera hydrokloriden separeras från den (1S)(1R)-racemiska basen eller saltet.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-