

optikailag aktív enantiomer formája van, melyeket — az I-helyzetű szénatomra vonatkoztatva — *cis*-z-(1R) és *cis*-z-(1S) enantiomereként jelölünk meg. Előnyben részesítjük az enantiomer *cis*-z-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklórfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sói előállítását.

A találmány körébe tartoznak az I általános képletű új antidepresszív hatású vegyületek, a mentális depresszió leküzdésére szolgáló új gyógyászati készítmények — amelyek fő hatóanyagként valamely I általános képletű vegyület hatásos mennyiségét tartalmazzzák gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagban.

A találmány szerinti vegyületek *in vivo* antidepresszív és anorexiogén hatást mutatnak emlősöknél, beleértve az embert. Aktivitásuknak legalább egy lényeges része annak a képességüknek tudható be, hogy blokkolják a szerotonin (5-hidroxi-triptamin) szinaptikus felvételét. A találmány szerinti vegyületek elhanyagolható monoamin-oxidáz gátlást mutatnak és alig van antikolinerg és pszichomotoros stimuláló hatásuk. A szív- és érrendszerre gyakorolt hatásuk minimális.

„Gyógyászati lag elfogadható” savaddíciós sók alatt olyan sókat értünk, amelyek az alkalmazott dózisokban nem mérgezőek. A találmány szerinti szabad bázisok gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázisokat egyszerűen különféle ásványi és szerves savakkal kezeljük, amelyek savaddíciós sókat, mint hidrokloridot, hidrobromidot, hidrojodidot, szulfátot, hidrogén-szulfátot, foszfátot, savanyú foszfátot, acetátot, laktátot, maleátot, fumarátot, citrátot, savanyú citrátot, tartarátot, hidrogén-tartarátot, szukcinátot, glükonátot és szacharátot képeznek.

Az I általános képletű *cis*-z-izomer vegyületek farmakológiai aktivitásának nagy részéért a vegyületek (1S)-enantiomer formája a felelős. Így az I általános képletű vegyületek (1S)-enantiomerjei és az (1S)- és (1R)-enantiomerjeik keverékei képezik. Ezt az előnyös csoportot a továbbiakban A csoportnak fogjuk nevezni.

Az A csoportba tartozó vegyületek egyik előnyös osztályát azok a vegyületek alkotják, melyekben R₁ hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R₂ metilcsoportot, W hidrogénatomot és Z 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3-trifluor-metil-fenil-, 4-trifluor-metil-fenil-, 3,4-diklórfenil-, 3-bróm-fenil-, 4-bróm-fenil-, 4-metoxi-fenil- vagy 3-trifluor-metil-4-klór-fenil-csoportot jelent.

E vegyületek blokkoló hatást fejtenek ki a szinaptikus felvételre és ez a hatás szelektív a szerotonin-felvételre nézve, szemben a noradrenalin felvételével. Ez igen fontos farmakológiai tulajdonság, például azért, mert a mai nézetek szerint a szerotonin szinaptikus felvételének szelektív blokkádja előnyös hatású a mentális depresszió bizonyos típusainak kezelésében.

Az A csoportbeli vegyületek egy másik előnyös osztályát azok a vegyületek képezik, ahol R₁ hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R₂ metilcsoportot, W hidrogénatomot és Z 3,4-diklórfenil-, 3-trifluor-metil-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-bróm-fenil- vagy 3-trifluor-metil-4-klór-fenil-csoportot jelent. E vegyületekben rendkívül szerencsésen kombinálódik a kitűnő szerotoninfelvételt blokkoló hatás a kiváló szelektivitással.

Különösen értékesek a következő vegyületek, akár az (1S)-enantiomer, akár az (1S) (1R) racém formákban, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói:

cis-z-N-metil-4-(3,4-diklórfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin;
cis-z-N-metil-(4-bróm-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin;
 5 *cis*-z-N-metil-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin;
cis-z-N-metil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin;
cis-z-N-metil-4-(3-trifluor-metil-4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin;
 10 *cis*-z-N,N-dimetil-4-(3,4-diklórfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin;
cis-z-N,N-dimetil-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin;
 15 *cis*-z-N,N-dimetil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin; és
cis-z-N-metil-4-(4-klór-fenil)-7-klór-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin.

Érdekes vegyület a *cis*-z-N-metil-4-(3,4-diklórfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin (1R)-enantiomerje is, amely meglepően jó noradrenalin- és szerotonin-felvételt gátló hatással rendelkezik.

A találmány szerinti vegyületek a szakember előtt ismert eljárásokkal állíthatók elő. Azok a vegyületek, 25 amelyekben R₁ hidrogénatomot jelent, és sem X, sem Y nem jelent alkoxycsoportot, a megfelelő szubsztituált benzofenon kiindulási anyagból állíthatók elő az I. reakcióvázlát szerint.

Az I. reakcióvázlát szerinti szintézisben az első művelet a szubsztituált benzofenonnak dietil-szukcináttal való, bázissal katalizált Stobbe-kondenzációja. A következő művelet hidrolízisből és decarboxilezésből áll, például hidrogén-bromiddal. A képződött 4,4-diaril-3-buténsavat redukáljuk, például hidrogéngázzal katalizátor felett, vagy hidrogén-joddal és vörös foszforral és így 4,4-diaril-buténsavat kapunk. Ezután gyűrűzárás útján szubsztituált tetralon képződik például hidrogén-fluorid, polifoszorsav (PPA) vagy tionil-klorid, majd alumínium-triklorid jelenlétében. A szubsztituált tetralont savas katalizátor, például titán-tetraklorid jelenlétében megfelelő primer aminnal (H₂NR₂) kondenzálva 1-iminovegyületet kapunk, melyet azután 1-alkil-aminná (20 *cis*-z- és *transz*-racemátok keveréke) redukálunk, például katalitikus hidrogénezéssel vagy fémhidrid-komplex segítségével.

Azok a vegyületek, melyekben R₁ alkilcsoportot jelent és sem X, sem Y nem jelent alkoxycsoportot, szintén a fent vázolt reakcióval állíthatók elő. A szubsztituált tetralont savas katalizátor, például titán-tetraklorid jelenlétében alkalmas szekunder aminnal (NHR₁R₂) kondenzálva 3,4-dihidro-1-dialkil-amin-vegyület képződik, melyet azután 1,2,3,4-tetrahydro-1-dialkil-aminná (*cis*-z- és *transz*-racemátok keveréke) redukálunk például nátrium-bór-hidriddel ecetsav jelenlétében.

Egyes szubsztituált benzofenon kiindulási anyagok kereskedelmi lag beszerezhetők, beleértve 4-klór-benzofenont, 4,4'-diklórfenil-benzofenont, 4-fluor-benzofenont és 4-bróm-benzofenont. A kereskedelmi lag nem kapható vegyületek különböző jól ismert eljárásokkal állíthatók elő, így szubsztituált benzoil-kloridot benzollal reagáltatva alumínium-triklorid jelenlétében, vagy (adott esetben szubsztituált) fenil-magnézium-bromidot szubsztituált benzonitrillel reagáltatva.

65 Azokat a vegyületeket, melyekben R₁ hidrogénatomot

mot jelent, beleértve azokat a vegyületeket, ahol X vagy Y (vagy mindkettő) alkoxisoprotot jelent, szintén 1-tetralonból vagy ennek szubsztituált származékából állítjuk elő a 2. reakcióvázlát szerint.

A 2. reakcióvázlátban bemutatott szintézis első művelete a tetralon alkalmas Grignard-reagenssel történő reagáltatása, amit hidrolízis követ. A képződött vegyületet savval dehidratáljuk, majd hidrogénezés után 1-(szubsztituált fenil)-tetralin vegyületet kapunk (amely adott esetben W szubsztituenssel). E vegyületet víz jelenlétében kálium-permanganáttal oxidálva 4-hidroxi-1-tetralon-származékot kapunk. E szubsztituált tetralont alkalmas primer aminnal (H_2NR_2) kondenzálva savas katalizátor, például titán-tetraklorid jelenlétében 1-iminvegyület képződik, melyet azután 1-alkil-aminná redukálunk például fémhidrid-komplex segítségével. A képződött 4-hidroxi-1-alkil-amint savval dehidratáljuk és a dehidrátát termékét hidrogénezve 1,2,3,4-tetrahidro-1-alkil-amin vegyületet kapunk (cisz- és transz-racemátok keveréke). Egyes esetekben a fenti szintézis második (dehidratálás) és harmadik (hidrogénezés) művelete elhagyható.

Azok a vegyületek, ahol R_1 alkilsoprotot jelent, ugyancsak a 2. reakcióvázlát szerint állíthatók elő. A 4-hidroxi-1-tetralon származékot alkalmas szekunder aminnal (HNR_1R_2) savas katalizátor, például titán-tetraklorid jelenlétében kondenzálva 3,4-dihidro-4-aryl-4-hidroxi-1-dialkil-naftil-amin vegyületet kapunk, amelyet azután 1,2,3,4-tetrahidro-4-aryl-4-hidroxi-1-dialkil-naftil-aminná redukálunk például nátrium-bór-hidrid segítségével ecetsav jelenlétében. A szintézis további része változatlan.

Egyes — adott esetben szubsztituált — tetralon kiindulási anyagok kereskedelmileg kaphatók, beleértve az 1-tetralont. A kereskedelmileg be nem szerzhető vegyületek jól ismert szintézisekkel állíthatók elő.

A fent leírt szintézisek termékei cisz- és transzizomerek keverékei. Ezen izomerek jól ismert eljárásokkal választhatók szét, például frakcionált kristályosítással vagy kromatográfiás úton.

A találmány szerinti racém cisz-izomer vegyületek (1S)- és (1R)-enantiomerekre való szétválasztását úgy hajtjuk végre, hogy a cisz-racemát szabad bázis oldatát optikailag aktív szelektív kicsapó savval, mint D-(-)-mandulasavval, L-(+)-mandulasavval, (+)-10-kámforszulfonsavval vagy (-)-10-kámforszulfonsavval kezeljük, miáltal a kevésbé oldódó diasztereomer sóforma kristályos csapadékként izolálhatóvá válik.

Az 1 általános képletű szabad bázisok savaddíciós sói (akár racém, akár optikailag aktív forma) szokványos módszerekkel állíthatók elő; így az amin bázist alkalmas oldószerben elkeverjük a megfelelő savval és a sötét oldószer lepárlásával, vagy pedig kicsapással — a sötét nem oldó reagens hozzáadása útján — izoláljuk. Hidrokloridsók könnyen előállíthatók, ha a szerves oldószerben lévő amin bázis oldatán hidrogén-klorid-gázt vezetünk át.

A találmány szerinti vegyületek antidepresszív aktivitásának és hasonló farmakológiai tulajdonságainak meghatározásához a vegyületekkel a következő próbákat végezzük el: 1. vizsgáljuk egerek úszótartályból való menekülési erőfeszítésére gyakorolt hatásukat [Porsolt-egéren végzett „magatartásbeli kétségbeesés” („behavioral despair”) teszt], 2. egéren in vivo vizsgáljuk az 5-hidroxi-triptofánnal kiváltott viselkedési tüne-

tekre gyakorolt potenciózó (hatásfokozó) képességüket, 3. vizsgáljuk a p-klór-amfetamin-hidroklorid szerotonin-kiürülést okozó hatását antagonizáló képességüket, 4. in vitro vizsgáljuk a szerotonin, noradrenalin és dopamin patkány-agysejtek szinaptikus felvételére kifejtett blokkoló hatásukat B. Koe módszerének alkalmazásával [H. Pharmacol. Exp. Ther. 199/3, 649—661 (1976)] és 5. egéren in vivo vizsgáljuk a reszerpinnel előidézhető hipotermiát (alacsony hőmérséklet) ellenálló képességüket (lásd a 4 029 731. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást).

Mint említettük, a találmány szerinti cisz-izomer vegyületek sikeresen alkalmazhatók antidepresszív hatású gyógyászati készítményekben hatóanyagokként. E készítményekben a találmány szerinti vegyületek cisz-izomer formái mint antidepresszív hatóanyagok orálisan vagy parenterálisan alkalmazhatók anélkül, hogy jelentősebb kellemetlen mellékhatásokat okoznának a betegnél. Általában ezen antidepresszív vegyületeket körülbelül napi 0,3—10 mg/kg testsúly dózisokban alkalmazzuk, bár a kezelendő személy állapotától és a választott sajátos adagolási módtól függően a dózisok szükség szerűen változhatnak.

A találmány szerinti vegyületek depresszióban szenvedő betegek kezelésére való felhasználásával kapcsolatban megjegyzendő, hogy e vegyületeket gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagokkal kombinálva alkalmazzuk az említett orális vagy parenterális úton és hogy az alkalmazás egyedi vagy többszöri dózisok útján valósítható meg. Közölebbről meghatározva a találmány szerinti vegyületek számos különféle dózisformában alkalmazhatók, például különböző gyógyászatiilag elfogadható közömbös hordozókkal kombinálható tabletták, kapszulák, szögletes pasztillák, pirulák, cukorbevonatos pasztillák, porok, permetek, vizes szuszpenziók, injekálható oldatok, elixírek, szirupok és hasonlók formájában. Hordozóanyagokként szilárd hígítókat vagy töltőanyagokat, steril vizes közegeket és különféle nem mérgező szerves oldószereket és hasonlókat használhatunk. Ezenfelül az ilyen orális gyógyszerkészítmények megfelelően édesíthetők és/vagy ízesíthetők különböző, ilyen célokra szokásosan használt szerekkel. Általában a találmány szerinti vegyületeket az ilyen dózisformák körülbelül 0,5—90 súly% koncentrációban tartalmazzák a készítmény össz súlyára vonatkoztatva, azaz a kívánt egységdózishoz szükséges elegendő mennyiségben. A találmány szerinti vegyületek különböző polimorf alakokban, azaz különböző kristályos formákban létezhetnek.

Orális alkalmazás céljára különböző töltőanyagokat, mint nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot és kalcium-foszfátot, és széteszt elősegítő szereket, mint keményítőt — előnyösen burgonya- vagy tapióakeményítőt —, alginátot és egyes komplex szilikátokat, továbbá kötőanyagokat, mint polivinilpirrolidont, szacharózt, zselatint, arabmégzát tartalmazó tablettákat használhatunk. A tabletták ezenfelül gyakran síkosítószeret, mint magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot és talkumot is tartalmaznak. Hasonló típusú szilárd készítmények lágy és kemény zselatinkapszulákban is alkalmazhatók; ebben a vonatkozásban előnyös anyag a laktóz vagy tejcukor, valamint a nagy molekulásúlyú polietilén-glikolok. Ha orális úton vizes szuszpenziókat és/vagy elixíreket adagolunk, a hatóanyagot különböző édesítő vagy ízesítő szerekkel, színező anyaggal vagy fes-

tékekkel és — kívánt esetben — emulgeáló és/vagy szuszpendáló szerekkel kombináljuk, hígítókkal, mint vízzel, etanolal, propilén-glikollal, glicerinnel és ezek különféle kombinációival együtt.

Parenterális alkalmazás céljaira a találmány szerinti vegyületekből oldatokat készítenek szuszpendáló vagy földimogyoróolajjal, vagy vizes propilén-glikollal vagy N,N-dimetil-formamiddal. Ezenfelül a fentebb felsorolt vízoldható, nem mérgező ásványi és szerves savadecios sókból steril vizes oldatokat készíthetünk. Az ilyen vizes oldatokat szükség esetén megfelelően pufferezzük és a folyékony hígítót először elegendő sóval vagy glükózzal izotóniássá tesszük. Az ilyen vizes oldatok különösen alkalmasak intravénás, intramuszkuláris, szubkután és intraperitoneális injekciók számára. Ebben a vonatkozásban a használt steril vizes közegek könnyen előállíthatók a szakember előtt jól ismert szokásos eljárásokkal.

Jellemző száraz szilárd gyógyszerkészítményt állítunk elő a következő anyagok megadott mennyiségének összekeverésével:

cisz-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid	50
Nátrium-citrát	25
Alginsav	10
Polivinilpirrolidon	10
Magnézium-sztearát	5

Miután a száraz készítményt gondosan összekevertük, a keverékből olyan méretű tablettákat készítenek, hogy mindegyik 100 mg hatóanyagot tartalmazzon. Hasonló módon 5, 10, 25, illetve 50 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták is készíthetők, minden esetben megfelelő mennyiségű naftil-amin-sót használva.

Egy másik jellemző száraz szilárd gyógyszerkészítményt az alábbi anyagoknak a megadott súlyarányokban való összekeverésével állítunk elő:

cisz-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid	50
Kalcium-karbonát	20
Polietilén-glikol, átlagos molekulatömeg 4000	30

Az így előállított szártított keveréket azután gondosan összekeverjük, hogy minden tekintetben teljesen homogén poralakú termékét kapjunk. E gyógyszerkészítményből lágy és kemény zselatinkapszulákat készítenek, minden esetben annyi anyagot használva, hogy mind-egyik kapszula 50 mg hatóanyagot tartalmazzon.

A következő példák bemutatják a találmányt anélkül, hogy az oltalmi kört korlátoznák.

1. példa

Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid

A) 3,4-Diklór-benzofenon

Részletekben, 35–40 perc alatt, keverés közben vízmentes alumínium-trikloridot (219 g, 1,64 mol) adunk 3,4-diklór-benzoil-klorid (313,5 g, 1,5 mol) benzollal (1,125 liter) és diklór-metánnal (75 ml) készült oldatához, a keverék hőmérsékletét 3–5 °C-on tartva. A reakciókeveréket még 1 óra hosszat 0–5 °C-on tartjuk, majd 2,5 liter jég/víz keverékbe öntjük és a komplex elbomlásáig keverjük. Ezután a szerves és a vizes réte-

get szétválasztjuk, a vizes réteget etil-acetáttal mossuk, a szerves fázisokat egyesítjük, majd kétszer vízzel és egyszer telített sóoldattal mossuk, szárítjuk (vízmentes magnézium-szulfát), derítósénnel kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szürkésfehér szilárd anyagot 400 ml forró etil-acetát) pentán elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés 156,8 g (41%). Olvadáspont 100–102 °C.

Elemi analízis⁰

	C	H	Cl
Számított	62,21	3,21	28,25
Talált	62,17	3,46	28,06

B) 3-Etoxi-karbonil-4-(3,4-diklór-fenil)-4-fenil-3-buténsav

3,4-Diklór-benzofenon (398 g, 1,58 mol) terc-butanollal (1500 ml) készült oldatát egymás után kálium-terc-butoxiddal (169 g, 1,5 mol) és dietil-szukcináttal (401 ml, 2,4 mol) kezeljük. Enyhén exoterm reakció játszódik le, és a kezdetben áttetsző oldat szilárd tömeggé alakul át. A reakciókeveréket lassan visszafolyásig melegítve keverhető fehér szuszpenziót kapunk, melyet nitrogén-gáz alatt, visszafolytatás közben körülbelül 16 óra hosszat forralunk. Után a reakciókeveréket lehűtjük és 2 liter jég/víz keverékbe öntjük. A keveréket 10%-os sósavoldattal megsavanyítjuk és etil-acetáttal (3×1 liter) extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos kivonatokat 1n ammónium-hidroxid-oldattal (3×1 liter) extraháljuk és az egyesített vizes lúgos kivonatokat etil-acetáttal (2 liter) mossuk, lehűtjük 0–5 °C-ra, tömény sósavoldattal lassan pH 1-ig megsavanyítjuk és etil-acetáttal (4×2 liter) extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos kivonatokat megszáritva (magnézium-szulfát) és vákuumban bepárolva dietilszukcináttal kissé szennyezett halvány-sárga olajat kapunk (477 g, 80% kitermelés). A termékéből kivett analitikai mintát petroléterből átkristályosítjuk; ennek olvadáspontja 128–130 °C.

Elemi analízis:

	C	H	Cl
Számított	60,17	4,26	18,70
Talált	60,37	4,35	18,61

C) 4-(3,4-Diklór-fenil)-4-fenil-3-buténsav

3-Etoxi-karbonil-4-(3,4-diklór-fenil)-4-fenil-3-buténsavat (227 g, 0,6 mol) 48%-os vizes hidrogén-bromid) jégecet elegyben (1 : 1, 1,8 liter) szuszpendálunk és a szuszpenziót keverés és visszafolytatás közben 36 óra hosszat forraljuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre. A reakciókeverékből gumiszzerű anyag válik ki, melyet a vizes réteg dekantálása útján izolálunk, majd etil-acetátban (2 liter) oldunk. A kapott szerves oldatot 10%-os vizes ammónium-hidroxid-oldattal (2×2 liter) extraháljuk. Az egyesített kivonatokat lehűtjük 0–5 °C-ra, tömény sósavoldattal lassan pH 1-ig megsavanyítjuk és etil-acetáttal (4×1 liter) extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos kivonatokat vízzel mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát) és vákuumban bepároljuk. A képződött halványbarna olajat (120 g) hexánból kristályosítjuk (91,4 g, 50% kitermelés). Olvadáspont 115–120 °C. A vegyületből vett analitikai mintát forró etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk.

Elemi analízis:

	C	H	Cl
Számított	62,58	3,94	23,10
Talált	62,66	4,02	23,22

D) 4-(3,4-Diklór-fenil)-4-fenil-butánsav

4-(3,4-Diklór-fenil)-4-fenil-3-buténsavat (223 g, 0,73 mol) etil-acetátban (2 liter) oldunk és az oldatot légköri nyomáson és szobahőmérsékleten 8 g 5% palládium/szén katalizátor felett a hidrogénfelvétel megszűnéséig (körülbelül 24 óra) hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban bepárolva oldószeranyagokat tartalmazó világosbarna olajat kapunk (körülbelül 100% kitermelés). A vegyület analitikai mintáját hexánból kristályosítjuk. Olvadáspont 118–120 °C.

Elemi analízis:

	C	H	Cl
Számított	62,17	4,57	22,94
Talált	62,08	4,56	23,16

E) 4-(3,4-Diklór-fenil)-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalin-1-on

4-(3,4-Diklór-fenil)-4-fenil-buténsavat (228 g, 0,74 mol) toluolban (1,2 liter) oldva tionil-kloriddal (66 ml, 0,9 mol) kezelünk és az oldatot visszafolyatás közben 75 percig forraljuk, miközben a képződött hidrogén-kloridgázt elvezetjük. Az oldatot ezután vákuumban bepároljuk. A kapott mintegy 230 g világosbarna olajat szén-diszulfidban (360 ml) oldjuk és az oldatot erős keverés közben alumínium-triklorid (1,5 kg, 12,5 mol) és szén-diszulfid (1,20 liter) szuszpenziójához adjuk. A hozzáadás ideje alatt a keveréket 8 °C alatti hőmérsékleten tartva barna tömeg képződik. A hozzáadás befejezése után a reakciókeveréket körülbelül 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd lassan jégre öntjük (élénk reakció). A képződött szuszpenziót etil-acetáttal (2×4 liter) extraháljuk. Az egyesített kivonatokat vízzel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánból (500 ml) kristályosítva a címbe megnevezett vegyületet kapjuk (104,1 g, 48% kitermelés). Olvadáspont 99–101 °C.

Elemi analízis:

	C	H
Számított	66,0	4,16
Talált	66,06	4,23

F) Cisz-(1S)-(1R)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid (cisz-racemát)

4-(3,4-Diklór-fenil)-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalin-1-ont (50 g, 0,17 mol) tetrahydrofuranban (800 ml) oldva lehűtünk 0–5 °C-ra és 52 ml (1,20 mol) metil-aminnal (kondenzáció 0 °C-on) kezeljük. A képződött oldathoz cseppenként titán-tetrakloridot (10 ml, 87 millimol) adunk (élénk reakció), miközben a hozzáadás alatt a reakciókeveréket 10 °C alatti hőmérsékleten keverjük. A hozzáadás befejezése után a reakciókeveréket nitrogéngáz alatt 17 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A csapadékot tetrahydrofuranral alaposan átmoszuk és az egyesített szűrleteket vákuum-

ban 600 ml térfogatra bepároljuk a metil-amin felesleg eltávolítása céljából. A reakciókeverékből kivett mintát szárazra párolva és hexánnal eldörzsölve Schiff-bázist kapunk (olvadáspont 145–146 °C).

5 A Schiff-bázist tartalmazó maradékot légköri nyomáson és szobahőmérsékleten 2 órán át 5,0 g 10%-os palládium-szén katalizátor felett hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel 2 órán belül megszűnt. A katalizátor leszűrése után a reakciókeveréket vákuumban bepároljuk. A maradékot vízmentes éterben (1 liter) oldjuk és az oldatot hidrogén-klorid-gázzal kezelve fehér csapadékot kapunk.

A fenti csapadékot egy második, 0,15 mol 4-(3,4-diklór-fenil)-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalin-1-onból kiinduló munkafolyamatban kapott termékkel egyesítjük. Az egyesített hidrokloridsót, amely körülbelül 70% cisz-racemát és 30% transz-racemát N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidrokloridot tartalmaz, forró metanolban (2 liter) oldjuk. Étert (1200 ml) hozzáadva és éjszakán át hűtve a címbe megadott vegyület válik ki (47 g, olvadáspont 290–291 °C). Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot acetonnal eldörzsöljük. Az eldörzsölt maradékot (körülbelül 90% cisz-racemát, 10% transz-racemát) metanol/víz (1 : 1) elegyből átkristályosítva újabb 20 g címbe megnevezett vegyületet kapunk. Olvadáspont 289–290 °C. A teljes kitermelés 67 g (68%).

Elemi analízis:

	C	H	N	Cl
Számított	59,58	5,29	4,09	31,04
Talált	59,79	5,40	4,16	30,83

2. példa

Cisz-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid

67,1 g cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidrokloridot 20%-os vizes nátrium-hidroklorid-oldattal és etil-acetáttal összekeverve az etil-acetátos fázisban oldva cisz-racemát szabad bázist kapunk (60,2 g, 0,197 mol). Ezt az oldatot abszolút etanolban (600 ml) oldjuk és a képződött oldatot D-(-)-mandulasavval (29,94 g, 0,197 mol) kezeljük. A keveréket oldódásig gőzfürdőn melegítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten tartva fehér kristályos szilárd anyagot kapunk. Az utóbbit szűrővel elválasztjuk, étterrel mossuk és levegőn szárítjuk (38,7 g, olvadáspont 188–189 °C). További termékmennyiséghez jutunk az anyalúgot vákuumban bepárolva és a maradékot forrásban levő etanolból (150 ml) kristályosítva.

55 Az egyesített mandulasavsó terméket etil-acetátban (körülbelül 2 liter) szuszpendáljuk. Az etil-acetátos szuszpenziót 10%-os vizes nátrium-hidroklorid-oldattal kezeljük, ekkor az amin szabad bázissá alakul át. Az etil-acetátos oldatot szárítjuk, étterrel (2 liter) hígítjuk és főlegesen hidrogén-klorid-gázzal kezelve zselatin-szerű szuszpenziót kapunk, amely éjszakán át kikristályosodik. A kristályos hidrokloridsó terméket szűrővel izoláljuk, étterrel mossuk és levegőn szárítjuk (25,96 g, 39% kitermelés). Olvadáspont 243–245 °C.

65 $[\alpha]_D^{25} = +37,9^\circ$ (metanol, c=2).

Elemi analízis:

	C	H	N	Cl
Számított	59,58	5,29	4,09	31,04
Talált	59,42	5,24	4,05	30,84

A fenti módon előállított termék szabad bázisa, a *cisz*-(1*S*)-*N*-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin 62,5–64 °C-on olvad.

3. példa

Cisz-(1*R*)-*N*-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid

A 2. példában leírtak szerint a címben szereplő vegyületet állítjuk elő *D*-(-)-mandulasav helyett *L*-(+)-

-mandulasavat használva szelektív kicsapószerként. Olvadáspont 243–245 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -37,25^\circ$ (metanol).

Elemi analízis:

	C	H	N
Számított	59,58	5,29	4,09
Talált	58,43	5,57	3,91

10 4–6. példa

Cisz-*N*-metil-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid

15 Az 1–3. példában leírt módon a címben megnevezett vegyületet állítjuk elő kereskedelmiileg kapható 4-klór-benzofenonból és enantiomer formáivá választjuk szét:

Példa száma	Enantiomer	Olvadáspont (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (metanol)	Molekulaképlet	Elemi analízis					
					számított (%)			talált (%)		
					C	H	N	C	H	N
4	Racemát	267–269	0	$C_{17}H_{18}NCl \cdot HCl$	66,24	6,21	4,55	66,33	6,32	4,61
5	1 <i>S</i>	232–234	+38,9°	$C_{17}H_{18}NCl \cdot GCl$	—	—	—	—	—	—
6	1 <i>R</i>	232–234	-41,0°	$C_{17}H_{18}NCl \cdot HCl$	—	—	—	—	—	—

7. példa

Cisz-(1*S*)(1*R*)-*N*-metil-4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid

A) 3-Etoxi-karbonil-4-(4-fluor-fenil)-4-fenil-3-buténsav

Kereskedelmiileg kapható 4-fluor-benzofenon (42 g, 0,21 mol), dietil-szukcinát (43,6 g, 0,25 mol) és kálium-terc-butoxid (23,7 g, 0,21 mol) terc-butanollal (250 ml) készült oldatát keverés és visszafolytatás közben 6 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérsékleten 16 óra hosszat tovább keverjük. A reakciókeveréket 6n sósavoldattal (200 ml) megsavanyítjuk, vákuumban a terc-butanolt lepároljuk és a maradékot éterrel (2 × 250 ml) extraháljuk. Az egyesített éteres kivonatokat 10%-os vizes ammónium-hidroxid-oldattal (2 × 350 ml) extraháljuk. Az egyesített vizes kivonatokat éterrel (2 × 200 ml) mossuk, 6n sósavoldattal újra megsavanyítjuk és éterrel (2 × 400 ml) ismét extraháljuk. Az egyesített éteres kivonatokat megszáritjuk (magnézium-szulfát), szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradt olajat hexánban (100 ml) oldjuk és a kristályosodás megindulását a lombik falának kaparásával segítjük elő (48 g, 70% kitermelés). Olvadáspont 98–99 °C.

Elemi analízis:

	C	H	F
Számított	69,50	5,22	5,78
Talált	69,34	5,36	6,09

B) 4-(4-Fluor-fenil)-4-fenil-3-buténsav

3-Etoxi-karbonil-4-(4-fluor-fenil)-4-fenil-3-buténsavat (47 g, 143 millimol) adunk jégecet (1 liter) és 48%-os vizes hidrogén-bromid-oldat (500 ml) elegyéhez, és a keveréket keverés és visszafolytatás közben 16 órán át forraljuk. A reakciókeveréket ezután vákuumban bepá-

roljuk és a maradékot éterrel (3 × 500 ml) extraháljuk. Az egyesített éteres kivonatokat 4%-os vizes ammónium-hidroxid-oldattal (5 × 200 ml) extraháljuk. Az egyesített vizes kivonatokat 6n sósavoldattal pH 6,5-ig megsavanyítjuk és ismét éterrel (3 × 250 ml) extraháljuk. Az egyesített éteres kivonatokat szárítjuk (magnézium-szulfát), szűrjük és vákuumban bepárolva olajat kapunk, amely álláskor megszilárdul. Hexánnal elődörzsölve 15 g 4-(4-fluor-fenil)-4-fenil-3-buténsavat kapunk (47% kitermelés). Olvadáspont 98–100 °C.

Elemi analízis:

	C	H	F
Számított	74,99	5,11	7,41
Talált	74,69	5,40	7,17

C) 4-(4-Fluor-fenil)-4-fenil-butánsav

4-(Fluor-fenil)-4-fenil-3-buténsavat (15 g, 68 millimol) etanolban (200 ml) 1,0 g 10%-os palládium/szén katalizátor felett szobahőmérsékleten, 344,74 kN/m² hidrogénnnyomás mellett 2 órán át hidrogénezünk. Ezután a reakciókeveréket leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A képződött szilárd anyagot éter/petroléter elegyből átkristályosítjuk (10,6 g, 70% kitermelés). Olvadáspont 75–75,5 °C.

Elemi analízis:

	C	H	F
Számított	74,40	5,85	7,36
Talált	74,62	5,87	7,15

D) 4-(4-Fluor-fenil)-alfa-tetralon

4-(4-Fluor-fenil)-4-fenil-buténsavat (5 g, 19 millimol) vízmentes hidrogén-fluoriddal (20 ml) kezelünk és a keveréket 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána a reakciókeveréket vízzel (100 ml) hígítjuk és éterrel (200 ml) extraháljuk. Az éteres kivonatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (50 ml), vízzel

(50 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), szűrjük és vákuumban bepároljuk. A képződött szilárd anyagot forrásban levő hexánból átkristályosítjuk (3,2 g, 69% kitermelés). Olvadáspont 74–75 °C.

Elemi analízis:

	C	H
Számított	79,98	5,45
Talált	80,00	5,66

E) Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid (cisz-racemát)

4-(4-Fluor-fenil)-alfa-tetralont (3,0 g, 12 millimol) toluolban (50 ml) lehűtünk 10 °C-ra és ezen a hőmérsékleten metil-aminnal (2,0 g, 64 millimol) és titán-tetra-kloriddal (cseppenkénti hozzáadás, 1,73 g, 9 millimol) kezeljük. A reakciókeveréket 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A képződött szilárd nyers 1-imint metanolban (50 ml) oldjuk, a metanos oldatot nátrium-bór-hidriddel (1,0 g, 26 millimol) kezeljük és a keveréket szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. A reakciókeveréket vákuumban bepárolva olajos szilárd anyagot kapunk, melyet éterben (200 ml) oldunk. Az éteres ol-

datot vízzel (3 × 50 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat éterben (200 ml) oldjuk. Az éteres oldatot vízzel (3 × 50 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat szilikagélén kromatografáljuk etil-acetát(hexán)diethyl-amin (16 : 16 : 0,3) eluent használva a cisz- és a transz-izomer szétválasztása céljából. Először a cisz-izomert eluáljuk és az eluált frakciókat hidrogén-klorid-gázzal kezelve a vegyületet hidrokloridsóvá alakítjuk át. A hidrokloridsót metanol/éter elegyből átkristályosítva 380 mg címbe megadott vegyületet kapunk (cisz-racemát, 11% kitermelés). Olvadáspont 281–282 °C.

Elemi analízis:

	C	H	N
Számított	69,98	6,56	4,80
Talált	69,79	6,48	4,78

8–14. példa

A 2., 3. és 7. példában leírt módon a következő cisz-izomer vegyületeket állítjuk elő a megfelelően helyettesített benzofenonokból és – egyes esetekben – a vegyületeket enantiomer formáikká választjuk szét:

1 általános képletű vegyület

Példa száma	X	Y	Enantiomer	Olvadáspont (°C)	? (etanol)	Molekulaképlet	Elemi analízis							
							számított (%)				talált (%)			
							C	H	N	F	C	H	N	F
8	H	CF ₃	Racemát	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	1S	208,5—210	+32,8°	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ ·HCl	—	—	—	—	—	—	—	—
10 ^a	H	CF ₃	1R	207—208,5	–33,0°	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ ·HCl	—	—	—	—	—	—	—	—
11	CF ₃	H	Racemát	260–261	0	C ₁₈ H ₁₈ NF ₃ ·HCl	63,24	5,60	4,10	16,67	63,08	5,59	4,11	16,7
12	CF ₃	Cl	Racemát	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	1S	228–230	+27,8°	C ₁₈ H ₁₇ NF ₃ Cl·HCl	—	—	—	—	—	—	—	—
14	CF ₃	Cl	1R	228—229,5	–28,5°	C ₁₈ H ₁₇ NF ₃ Cl·HCl	—	—	—	—	—	—	—	—

^a (+)–10-kámforszulfonsavat és (–)–10-kámforszulfonsavat használunk D(–)–mandulasav és L(+)-mandulasav helyett, hogy a 8. példa racemátját a 9., illetve a 10. példa enantiomerjére válasszuk szét.

A 8–14. példában alkalmazott, megfelelően szubsztituált benzofenon kiindulási anyagokat a 4-trifluor-metil-benzofenon előállítására használt alábbi eljárással állítjuk elő:

A) 4-Trifluor-metil-benzofenon

2,91 molos fenil-magnézium-bromid-oldatot (90 ml, 0,26 mol) cseppenként, 45 perc alatt 4-trifluor-metil-benzonitril (40 g, 0,23 mol) éterrel (400 ml) készült oldatához adjuk és a keveréket 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. A reakciókeveréket ezután jég/víz fürdőben lehűtjük, lassan telített vizes ammónium-klorid-oldattal (150 ml) kezeljük, majd lassan 1n sósavoldatot

(100 ml) adunk hozzá. Az éteres réteget eltávolítjuk és a vizes réteget éterrel (2 × 200 ml) extraháljuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), aktív szénnel kezeljük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 200 ml forró hexánból kristályosítjuk (36 g, 62% kitermelés). Olvadáspont 107–108 °C. A vegyület analitikai mintáját hexánból átkristályosítjuk, ennek olvadáspontja 116–118 °C.

15. példa

Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(4-klór-fenil)-7-klór-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid

A 7. A–C és E példában leírtak szerint a címben szereplő vegyületet (cisz-racemát) állítjuk elő kereskedelmiileg beszerezhető 4,4'-diklór-benzofenonból. Olvadáspont 300–301 °C.

Elemi analízis:

	C	H	N
Számított	59,58	5,29	4,09
Talált	59,64	5,06	4,13

A 7.D példában leírt művelet helyett a következő eljárást alkalmazzuk:

D) 4-(4-Klór-fenil)-7-klór-alfa-tetralon

4,4-Di(4-klór-fenil)-butánsavat (3,5 g, 1,3 millimol) polifoszforsavval (80 g) kezelünk és a keveréket 4 óra hosszat 120 °C-on keverjük. A reakciókeveréket ezután darált jégre öntjük és a terméket éterrel (3×150 ml) extraháljuk. Az egyesített éteres kivonatokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (3×100 ml) és vízzel (100 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát) és szűrjük. Vákuumban bepárolva a kívánt tetralonhoz jutunk (2,2 g, 67% kitermelés). Olvadáspont 106–107 °C.

16. példa

Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(4-bróm-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid

A 7. A, B és E, valamint a 15.D példában leírtak szerint a címben szereplő vegyületet (cisz-racemát) állítjuk elő kereskedelmiileg kapható 4-bróm-benzofenonból. Olvadáspont 274–275 °C.

Elemi analízis:

	C	H	N
Számított	57,89	5,43	3,97
Talált	57,48	5,29	3,95

A 7.C művelet helyett a következő eljárást alkalmazzuk:

C) 4-(4-Bróm-fenil)-4-fenil-butánsav

4-(4-Bróm-fenil)-4-fenil-3-butánsavat (5,0 g, 15,7 millimol) jégecsetben (50 ml) 56,9%-os vizes hidrogén-jodid-oldattal (22,5 ml) és vörös foszforral (4,5 g) kezeljük és a keveréket visszafolytatás és keverés közben 16 órán át forraljuk. A reakciókeveréket ezután lehűtjük szobahőmérsékletre, telített vizes nátrium-klorid-oldattal (250 ml) hígítjuk és metilén-kloriddal (250 ml) extraháljuk. A kivonatot telített vizes nátrium-klorid-oldattal (2×100 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát). Vákuumban bepárolva a kívánt butánsavszármazékhoz jutunk, amelyet a következő műveletben további tisztítás nélkül használunk (5 g, olaj, körülbelül 99% kitermelés).

17. példa

Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid

A) 1-Hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-tetralin

4-Bróm-anizolt (25 g, 134 millimol) tetrahydrofuranban (100 ml) oldunk. Magnéziumot (3,24 g, 123 millimol) a fenti oldat kis részletével kezelünk és a reakció megindulásáig melegítjük (55 °C). Az oldat többi részét cseppenként hozzáadjuk a keverékhez, majd 2 órán át 55 °C-on keverjük. A reakciókeveréket lehűtjük szobahőmérsékletre és lassan tetrahydrofuranban (100 ml) oldott 1-tetralont (17,92 g, 123 millimol) adunk hozzá. A keverést szobahőmérsékleten 16 óra hosszat folytatjuk a hozzáadás befejezése után. A reakciókeverékhez étert (200 ml) és vizet (200 ml) adunk. Az éteres réteget elválasztjuk, szárítjuk (magnézium-szulfát) és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva olajat kapunk, melyet további tisztítás nélkül használunk a következő műveletben (18 g, 58% kitermelés).

B) 1-(4-Metoxi-fenil)-3,4-dihidro-naftalin

1-Hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-tetralint (18 g, 71 millimol) toluolban (250 ml) *p*-toluolszulfonsavval (5 mg) kezelünk. A kapott oldatot keverés és visszafolytatás közben 16 órán át forraljuk és a képződött vizet Dean–Stark csapdában felfogjuk. A reakciókeveréket lehűtjük szobahőmérsékletre, egymás után 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (100 ml), vízzel (100 ml) és telített vizes nátrium-klorid-oldattal (100 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát) és vákuumban bepároljuk. A visszamaradt olajat szilikagél kromatográfia segítségével, hexán/toluol gradienssel eluálva tisztítjuk. 12 g címben megnevezett vegyületet kapunk (67% kitermelés, olaj).

C) 1-(4-Metoxi-fenil)-tetralin

1-(4-Metoxi-fenil)-3,4-dihidro-naftalint (12 g, 51 millimol) adunk 10% palládium/szén katalizátor (1,0 g) és 250 ml etanol keverékéhez és szobahőmérsékleten, 344,74 kN/m² hidrogéngáznyomás mellett hidrogénezük. A reakciókeveréket ezután leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A képződött olajat a következő műveletben további tisztítás nélkül használjuk (11,2 g, 92,5% kitermelés).

D) 4-Hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-1-tetralon

1-(4-Metoxi-fenil)-tetralint (11,2 g, 47 millimol) kálium-permanganát (36,7 g) acetonnal (1,6 liter) és vízzel (33 ml) készült oldatában oldjuk és keverés és visszafolytatás közben 16 óra hosszat forraljuk. Ezután a reakciókeveréket szűrjük, ismét kálium-permanganáttal (36,7 g) kezeljük és keverés és visszafolytatás közben további 16 óra hosszat forraljuk. Ezt az eljárást három teljes reakciócikluson át folytatjuk. A harmadik 16 órás reakcióperiódus után a reakciókeveréket szűrjük, aktív szénrel kezeljük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot felvesszük etil-acetátban (200 ml) és az etil-acetátos oldatot telített vizes nátrium-klorid-oldattal (200 ml) mossuk, szűrjük, ismét telített vizes nátrium-klorid-oldattal (200 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk (3,9 g, 23% kitermelés).

E) N-Metil-4-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin

4-Hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-1-tetralint (3,9 g, 13,8 millimol) tetrahydrofuranban (40 ml) lehütünk 0 °C-ra és a hideg oldatot metil-amminnal (5 ml) kezeljük, majd cseppenként titán-tetrakloridot (1 ml) adunk hozzá. A keveréket 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat abszolút etanolban (20 ml) oldjuk. Az etanolos oldatot nátrium-bór-hidriddel (1,0 g, 26,4 millimol) kezeljük és 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakciókeveréket vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetátban (125 ml) felvesszük. Az etil-acetátos oldatot vízzel (125 ml) és telített vizes nátrium-klorid-oldattal (125 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), szűrjük és bepároljuk. A kapott olajat a következő műveletben további tisztítás nélkül használjuk (3,4 g, 83% kitermelés, cisz- és transz-izomer keveréke).

F) N-Metil-4-(4-metoxi-fenil)-1,2-dihidro-1-naftil-amin-hidroklorid

N-Metil-4-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin (1,9 g, 6,9 millimol) (cisz- és transz-izomer keveréke) éterben (50 ml) oldunk és hidrogén-klorid-gázzal kezelünk. Ezután az oldatot vákuumban bepárolva fehér szilárd anyagot kapunk, me-

lyet etil-acetátból átkristályosítunk (1,5 g, 72% kitermelés). Olvadáspont 221–222 °C.

G) Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid (cisz-racemát)

N-Metil-4-(4-metoxi-fenil)-1,2-dihidro-1-naftil-amin-hidrokloridot (1,5 g, 4,9 millimol) etanollal (30 ml) és 10% palládium/szén katalizátorral (250 mg) keverünk el és a keveréket 310,2 kN/m² hidrogéngáznyomás mellett hidrogénezzük. A reakciókeveréket ezután leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva (1% ammónium-hidroxidot tartalmazó etil-acetát eluens használva) elválasztjuk a cisz- és a transz-izomert. A cisz-izomert hidroklorid sóvá alakítjuk át, melyet kloroform/éter elegyből átkristályosítunk (221 mg, 15% kitermelés). Olvadáspont 224–226 °C.

20 Elemi analízis:

	C	H	N
Számított	71,15	7,29	4,61
Talált	70,61	7,52	4,64

25 18–19. példa

A 17. példában leírtak szerint a következő vegyületet (cisz-racemátok) állítjuk elő 2-bróm-anizolból, ill. 3-bróm-anizolból:

2 általános képletű vegyület

Példa száma	X	Olvadáspont (°C)	Molekulaképlet	Elemi analízis					
				számított (%)			talált (%)		
				C	H	N	C	H	N
18	2-OCH ₃	247–248	C ₁₈ H ₂₁ ON.HCl. 1/3 H ₂ O	69,99	2,37	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

20. példa

Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(2,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid

A 15. példában leírtak szerint a címben szereplő vegyületet (cisz-racemát, olvadáspont 288–289 °C) állítjuk elő 2,4-diklór-benzofenonból.

21. példa

Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(4-klór-fenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid

A 17. A, D–F példákban leírt módon a címben megnevezett vegyületet (cisz-racemát) állítjuk elő kereskedésbeli 4-bróm-klór-benzolból és 6-metoxi-1-tetralonból. A 17. példa B és C műveletét elhagyjuk. A 17. G művelet helyett a következő eljárást alkalmazzuk:

G) Célvagyület (cisz-racemát)

N-Metil-4-(4-klór-fenil)-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftil-amin-hidrokloridot (1,6 g, 4,8 millimol) etanol/

tetrahydrofuran elegyben oldunk, az oldatot platina-oxid katalizátorral (1,0 g) kezeljük, hidrogén-klorid-gázzal telítjük és 2 órán át szobahőmérsékleten 344,75 kN/m² hidrogéngáznyomás mellett hidrogénezzük.

45 Az izolált reakcióterméket szabad bázissá alakítjuk át és szilikagélen kromatografálva (1% ammónium-hidroxidot tartalmazó etil-acetát eluenssel) elválasztjuk a cisz- és a transz-izomert. A cisz-izomert hidroklorid sóvá alakítjuk át és etil-acetátból kristályosítjuk (300 mg, 19% kitermelés). Olvadáspont 276–277 °C.

Elemi analízis:

	C	H	N
Számított	63,91	6,26	4,14
Talált	63,60	6,40	3,99

55

22. példa

Cisz-(1S) (1R)-N,N-dimetil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-maleát

A 7. A–D. példákban leírtak szerint a címben megadott vegyületet (cisz-racemát) állítjuk elő 3-trifluor-metil-benzofenonból. Olvadáspont 120–121 °C; a vegyület molonként 1/4 mol vizet tartalmaz.

65

Elemi analízis:

	C	H	N
Számított	62,79	5,61	3,18
Talált	62,97	5,49	3,11

A 7. E művelet helyett a következő eljárást alkalmaz-

E) Célvegyület (cisz-racemát)

4-(3-Trifluor-metil-fenil)-alfa-tetralont (3,0 g, 10 mil-
limol) toluolban (50 ml) oldunk és jeges fürdőben hűtve
dimetil-aminnal (3 ml, 45 millimol), majd titán-tetra-
kloriddal (cseppenkénti hozzáadás, 1,2 ml, 11 millimol)
kezeljük. A reakciókeveréket ezután 16 órán át szoba-
hőmérsékleten keverjük és szűrjük. Vákuumban bepá-
rolva nyers szilárd 3,4-dihidro-1-dimetil-amino-4-aril-
naftalint kapunk. A nyers enamint jégecet (5 ml),
nátrium-bór-hidrid (1,3 g, 34 millimol) és tetrahydro-
furan (50 ml) keverékéhez adjuk és a keveréket 3 óra
hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakció-
keveréket vákuumban bepárolva olajos szilárd anyagot

kapunk, melyet vízzel (100 ml) kezelünk és éterrel
(200 ml) extrahálunk. Az éteres kivonatot szárítjuk
(magnézium-szulfát), szűrjük és vákuumban bepároljuk.
A képződött olajat szilikagélen kromatografáljuk (0,5%
diethyl-amin/hexán elegy eluenssel) és így elválasztjuk
egymástól a cisz- és a transz-izomert. Először a cisz-
izomer eluálódik. Az eluált frakciókat vákuumban be-
pároljuk, többször metanolban oldjuk és vákuumban
újra bepároljuk. A kapott olajat (0,99 g) metanolban
(15 ml) oldjuk és a metanolos oldatot maleinsavval
(0,36 g, 3,1 millimol) kezeljük, a sav oldása céljából me-
legítjük, majd vákuumban bepároljuk. A félszilárd ter-
méket kristályosítás céljából etil-acetátban oldjuk, majd
étert adunk hozzá (0,80 g, 18% kitermelés).

23—24a példa

A 22. példában leírtak szerint a következő vegyülete-
ket (cisz-racemátok) állítjuk elő a megfelelően szubsztí-
tuált benzofenonokból:

3 általános képletű vegyület

Példa száma	X	Y	Olvadáspont (°C)	Molekulaképlet	Elemi analízis					
					számított (%)			talált (%)		
					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 ₁₄ H ₂₀ NCl ₃ · ³ / ₄ H 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

24b—24c példa

A 17. példában leírt módon a következő vegyületeket
(cisz-racemátok) és savaddíciós sókat állítjuk elő 2-
fluor-4-bróm-anizolból, illetve 2-fluor-5-bróm-anizol-
ból:

Példa Vegyület

24b	Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(3-fluor-4-metoxi- fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin
24c	Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-(3-metoxi-4-fluor- fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin

25. példa

Szerotonin (5HT), dopamin (DA) és noradrenalin (NA)
szinaptikus felvételének gátlása in vitro cisz-(1S)-N-
metil-3-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-
amin-hidrokloriddal

180—220 g-os Sprague—Dawley CD patkányokat
(Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, Mas-
sachusetts) használunk e kísérlethez. Nyers szinaptikus
frakciót állítunk elő patkányagy csikolt testéből (corpus
striatum) (5HT- és DA-felvételhez) vagy hipotalamusz-
szövetből (NA-felvételhez) olyan módon, hogy a szöve-
teket homogenizáljuk (25 ml per g nedves szövet) jég-
hideg 0,32 molos szacharóoldatban, amely 1 mg/ml
glükózt, 0,1 millimol EDTA-t (etilén-diamin-tetraacet-
sav) és trisz-puffert [tris(hidroxi-metil)-amino-metán]

(pH 7,4) tartalmaz. A homogenizátumot 1000 xg-vel
10 percig 0—4 °C-on centrifugáljuk, a csapadékot el-
Jobbjuk és a felülúszót 20 percig 0—4 °C-on 17 000 xg-
vel centrifugáljuk. A képződött csapadékot újrászusz-
pendáljuk annyi jéghideg 0,32 molos szacharóoldatban
(pH 7,4), hogy a homogenizálódó szuszpenzió tömény-
sége a corpus striatum esetében 10 ml/g eredeti nedves
szövet és a hipotalamusz esetében 5 ml/g eredeti nedves
szövet legyen. A következő inkubáló puffert készítjük
el: 26 millimol triszpuffer (pH 7,4), amely 124 millimol
nátrium-kloridot, 4,5 millimol kálium-kloridot, 1,2 mil-
limol kálium-dihidrogén-foszfátot, 1,3 millimol mag-
nézium-klorid—víz (¹/₆)-ot, 0,001 millimol aszkorbin-
savat, 0,0125 millimol nialamid-hidrokloridot és 2,8
millimol kalcium-kloridot tartalmaz. A szövetsuszpen-
zió 0,1 ml-es aliquotjait 10 percig 37 °C-on egy olyan
oldat 0,02 ml-ével inkubáljuk, amely a megnevezett
tesztvegyület ismert mennyiségét és 1,0 ml inkubáló
puffert tartalmaz; az inkubáló puffer az említett adalék-
anyagokon kívül még 1 mg/ml glükózt és 0,0001 milli-
mól izotóppal jelzett monoamint (¹⁴C—5HT, ¹⁴C—DA
vagy ³H—NA) is tartalmaz. Inkubálás után a keveréket
0,45 mikron pórusméretű Millipore szűrőkön átszűrjük
és a szűrőket az inkubáló pufferrel átmoszuk. A szűrőn
maradt anyagokat 1,0 ml 2-metoxi-etanolban oldjuk és
radioaktivitásukat folyadékszintillációs számlálóbe-
rendezés segítségével határozzuk meg (a 0 °C-on mért
felvételt az eredményből levonjuk). A szinapszisok általi
felvételt 5HT, DA, illetve NA per mg fehérje alakjában
adjuk meg (a fehérjemeghatározáshoz Folin-féle fenol-
reagenst használunk). Az IC₅₀ értéket (IC₅₀ = „inhibiting
concentration”), vagyis a megnevezett vegyület azon

koncentrációját (mikromól per literben, körülbelül 1 ml inkubáló keverékben), amely 50%-kal gátolja az 5 HT, DA, illetve NA felvételt (a teszt-vegyületet nem tartalmazó kontrollok aliquotjainak felvételét alapul véve) diagram alapján állapítjuk meg, melynél szemilogaritmikus papíron ábrázoljuk a felvétel-gátlás %-át a koncentráció függvényében. Ennek alapján az IC₅₀ értékek (mikromól/liter): 5 HT-re 0,060; DA-ra 1,3 és NA-ra 0,54. Az IC₅₀ (SHT) és az IC₅₀ (NA) aránya 0,11.

26—29. példa

A 25. példában leírt módon in vitro határozzuk meg az alább felsorolt vegyületek gátlását a szinaptikus felvételre:

Példa száma	Vegyület előállítás példaszáma	IC ₅₀ (mikromól per liter) ^a			IC ₅₀ (SHT) / IC ₅₀ (NA)
		csíkozt test		hipofalamisz	
		SHT	DA	NA	
26.	1.	0,074	0,52	0,72	0,10
27.	3.	0,46	0,32	0,30	1,5
28.	4.	0,26	1,4	1,4	0,19
29.	5.	0,46	3,5	5,0	0,092
30.	6.	2,1	1,5	1,2	1,7
31.	7.	1,7	4,7	2,3	0,74
32.	8.	0,82	7,8	9,8	0,084
33.	9.	1,1	6,4	9,4	0,12
34.	10.	2,2	5,6	12	0,18
35.	11.	0,25	2,5	2,5	0,10
36.	12.	0,22	1,5	4,3	0,051
37.	13.	0,35	6,8	3,6	0,10
38.	14.	1,3	0,55	2,4	0,54
39.	15.	0,30	1,3	2,2	0,14
40.	16.	0,19	1,6	1,4	0,14
41.	17.	0,70	4,2	3,0	0,23
42.	18.	4,2	11	2,3	1,8
43.	19.	7,6	5,0	1,4	5,4
44.	20.	0,5	1,7	0,31	1,61
45.	21.	0,19	0,44	0,47	0,40
46.	22.	0,19	7,0	0,89	0,21
47.	23.	0,35	12	14	0,025
48.	24.	0,24	5,6	1,2	0,20
48a	24a	0,07	2,0	0,40	0,175
49.	Összehasonlító példa ^b	3,5	5,1	1,9	1,8

^a H=nagy aktivitás, M=mérsékelt aktivitás, L=kis aktivitás. SHT- és DA-felvétel gátlásánál H: IC₅₀ kisebb 1 mikromólnál; M: IC₅₀ 1–5 mikromól; L: IC₅₀ nagyobb 5 mikromólnál. NA-felvétel gátlásánál H: IC₅₀ kisebb 0,1 mikromólnál; M: IC₅₀ 0,1–0,5 mikromól; L: IC₅₀ nagyobb 0,5 mikromólnál.

^b Cisz-(1S)(1R)-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid (4 029 731 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

50. példa

5-Hidroxi-triptofánnal kiváltott viselkedésmódbeli tünetek cisz-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklor-fenil)-1,2,3,4-

-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid általi potencirozása

17–21 g-os éhezettett Swiss—Webster CD him eger (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, Mass.) 10-es csoportjainak a megnevezett teszt-vegyület különböző orális dózisait és 1 óra múlva 5-hidroxi-triptofán (SHTP) 100 mg/kg testsúly intraperitoneális dózisait adjuk be. Ezen SHTP dózis önmaga nem befolyásolja egyértelműen a viselkedésmódot, de reszketést (tremor) magában foglaló tünetegyüttest okoz szerotonin-felvételt gátló anyagokkal kezelt egérnél. Egy, a kezelési módokról nem tájékoztatott („vak”) megfigyelő értékeli a reszketési tünetet 10–20 perccel az SHTP kezelés után. A megállapított ED₅₀ érték [a tünetet (tremor) kiváltó hatásos orális dózisszint] 1,0 mg/kg testsúly.

51–67. példa

Az 50. példában leírtak szerint in vivo meghatározzuk az alább felsorolt vegyületeknek az 5-hidroxi-triptofánnal kiváltott tremort potencirozó hatását.

Példa száma	Előállított vegyület példaszáma	ED ₅₀ (mg/kg — orális)
51.	1.	3,2–5,6
52.	3.	b
53.	4.	10–32
54.	5.	a
55.	6.	a
56.	7.	b
57.	8.	10–32
58.	9.	32
59.	10.	b
60.	11.	10–32
61.	12.	1,0–3,2
62.	13.	3,2–10
63.	14.	b
64.	18.	b
65.	22.	3,2–10
66.	23.	32–56
67.	Összehasonlító példa ^c	b

^a Nem figyelhető meg tremor 10 mg/kg dózissal (legnagyobb vizsgált dózis)

^b Nem figyelhető meg tremor 32 mg/kg dózissal (legnagyobb vizsgált dózis)

^c Cisz-(1S)(1R)-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid (4 029 731. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Cisz-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-amin-hidroklorid reszperinnel indukált hipotermiát ellensúlyozó képessége egérnél in vitro

Néhány 17–21 g-os Swiss—Webster CD him egeret (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, Mass.) 20 °C-os helyiségben tartunk. Az ereket egyesével karton fenékű plasztik ketrecekbe helyezjük el. Minden

egérnek szubkután 2 mg/kg testsúly reszerpint fecskendezünk be és az állatokat 18 órán át 20 °C-on tartjuk. Ezután megmérjük az egerek végbélhőmérsékletét és a próba elvégzéséhez ötös csoportokba osztjuk őket. A csoportoknak orálisan vagy fiziológiás konyhasó-oldatot adunk (kontrollok), vagy a megnevezett vegyületet (10 mg per kg testsúly) és 2 óra múlva megmérjük végbél-hőmérsékletüket. A vizsgálandó vegyülettel kezelt 5 egér átlagos végbél-hőmérséklete (\pm S.D.) $20,3 \pm 0,3$ °C, összehasonlítva a kontroll csoport 20 egerének $20,4 \pm 1,2$ °C átlagos hőmérsékletével. Ezen észlelés összhangban áll egyéb irodalmi adatokkal, melyek szerint a reszerpín-hipotermia ellensúlyozása a noradrenalin-felvétel gátlásával, nem pedig a szerotonin-felvétel gátlásával függ össze.

69. példa

Cisz-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid antagonistázó képessége patkányok p-klór-amfetaminnal (PCA) indukált szerotonin-kiürülésére in vivo

A szerotonin-felvételt gátló anyagok dóziszfüggő módon antagonistázják a PCA szerotonin-kiürítő aktivitását, mely utóbbi vegyület hatásának kifejtéséhez az szükséges, hogy az idegsejtek 5HT-t vegyenek fel. Sprague-Dawley CD him patkányok (180–220 g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, Mass.) ötös csoportjait két, egyidejűleg adott injekciót kapnak: a megnevezett teszt-vegyületet (különböző dózisszinteken) 1 6,6 mg/kg testsúly PCA-t, vagy pedig vizet + vizet (kontrollok). A patkányok fejét 4 óra múlva levágjuk és egész agyukban meghatározzuk a szerotonin-tartalmat Bogdanski módszerrel. Az agyszövetet 0,1n sósavoldattal homogenizáljuk, a homogenizátumot borítópufferral meglügszítjük és butanollal extraháljuk. A vizes kivonatokat tömény sósavoldattal megsavanyítjuk és a szerotonin saját fluoreszcenciáját spektrofotofluorométerben megmérjük. Az ED₅₀ érték, azaz a PCA-indukált szerotonin-kiürülés 50%-os helyreállítását előidéző dózis szemilogaritmusos papíron való grafikus értékelés alapján 0,2 mg/kg testsúly.

70. példa

A „magatartásbeli kétségbeesés” in vivo csökkenése (módosított Porsolt-módszer) cisz-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid hatására

A Porsolt és munkatársai által [Arch. Int. Pharmacodyn. 229, 327–336 (1977)] leírt eljárás módosítását alkalmazzuk. 25–30 g-os Swiss-Webster CD him egereket (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, Mass.) standard laboratóriumi körülmények között tartunk legalább 1 hétig a kísérlet előtt. 10 egérből álló csoportoknak szubkután a megnevezett vegyület adott dózisát, vagy pedig hordozóanyagot [5% Emulphor/5% etanol/90% fiziológiás sóoldat] fecskendezünk be. 1 óra múlva az egereket egyenként 25 °C-os vizet tartalmazó 1 literes főzőpohárba helyezük (a víz magassága 7 cm). A bemerülés után 2 perc múlva elkezdjük az egerek 30

másodpercenkénti megfigyelését a mozdulatlanságot illetően. Összesen 10 megfigyelést végzünk és a következő értékelést alkalmazzuk:

„0=mozgó, úszó, menckülést megkísérlő egér”, vagy „1=mozdulatlan egér”. Mindegyik egérenél összeadjuk a pozitív megfigyelések számát és kiszámítjuk a 10 csoport átlagos mozdulatlansági pontszámát. Dózis/hatás analízis céljából ezeket az adatokat %-os MPE („maximum possible effect”) értékekké alakítjuk át, a következő egyenlet szerint:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{kontroll átlag} - \text{teszt átlag}}{\text{kontroll átlag}} \times 100$$

A következő % MPE értékeket kapjuk a megnevezett 15 vegyület különböző dózisaire:

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

A fenti adatokból MPE₅₀ értéket, azaz a kontrollhoz képest 50%-os mozdulatlanság-csökkenést előidéző dózist határozzuk meg lineáris regresszió analízissel: ez az érték a vizsgált vegyületre 7,6 mg/kg testsúly.

71--77. példa

A 70. példában leírtak szerint az alább felsorolt vegyületekre in vivo meghatározzuk a „magatartásbeli kétségbeesés” csökkenését:

Példa száma	Vegyület előállítási példa száma	MPE ₅₀ (mg/kg)
71.	1.	4,5
72.	3.	19
73.	7.	138
74.	11.	42 ^a
75.	18.	> 32
76.	22.	b
77.	Összehasonlító vegyület ^c	d

Jelmagyarázat:

^a %MPE 45-ről 10-re csökken, ha 32,0 mg/kg dózis helyett 56,0 mg/kg dózist alkalmazunk, ami nyilvánvaló túldozírozást tükröz. A %MPE adatokat 32,0 mg/kg dózis felett nem használjuk fel az MPE₅₀ kiszámításához.

^b Nem figyeltünk meg mozdulatlanságra gyakorolt hatást (a kontrollhoz viszonyítva) 56,0 mg/kg dózisonál.

^c Cisz-(1S) (1R)-N-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin-hidroklorid (4 029 731. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

^d Nem figyeltünk meg mozdulatlanságra gyakorolt hatást (a kontrollhoz viszonyítva) 32,0 mg/kg dózisonál.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű cisz-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftil-amin-származékok és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik előállítására — a képletben

R_1 hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos, egyenes szénláncú alkilcsoportot jelent,

R_2 1—3 szénatomos, egyenes szénláncú alkilcsoportot képvisel,

Z jelentése (a) általános képletű csoport, melyben X és Y hidrogén-, fluor-, klór-, brómatomot, tri-fluor-metil- vagy 1—3 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel, és az X és Y csoportok közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű és

W hidrogén- vagy halogénatomot, vagy 1—3 szénatomos alkoxicsoprotot jelent —,

azzal jellemezve, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet — melynek a képletében X' és Y' jelentése azonos X és Y alkoxicsoprottól eltérő jelentésével és W a fenti jelentésű — savas katalizátor jelenlétében egy HNR_1R_2 általános képletű aminnal — amelynek a képletében R_1 és R_2 a fenti jelentésű — kondenzálunk, és így, ha R_1 hidrogénatomot jelent, III általános képletű vegyületet vagy, ha R_1 egyenes szénláncú alkilcsoportot jelent, IV általános képletű vegyületet kapunk, ahol a képletekben R_1 , R_2 , X', Y' és W a fenti jelentésű, majd a kapott, III vagy IV általános képletű vegyületet — előnyösen katalitikus hidrogénezéssel vagy fémhidridkomplex segítségével redukáljuk, és így az I általános képletű cisz- és transz-izomer bázisok keverékét kapjuk, a képletben R_1 , R_2 és W a fenti jelentésű és az (a) általános képletű csoportban X és Y jelentése alkoxicsoprottól eltérő, vagy

b) egy V általános képletű vegyületet — amelynek a képletében R_1 , R_2 , X, Y és W a fenti jelentésű — hidrogénezünk, és így az I általános képletű cisz- és transz-izomer bázisok keverékét kapjuk, a képletben R_1 , R_2 , Z és W a fenti jelentésű, majd

az I általános képletű cisz-izomer bázist elkülönítjük az a) vagy b) eljárásban kapott keverékből, és

kívánt esetben a kapott, I általános képletű cisz-izomer bázist gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja olyan I általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyeknek a képletében

R_1 hidrogénatomot vagy metilcsoportot,

R_2 metilcsoportot,

Z 4-klór-fenil-, 3-trifluor-metil-fenil-, 4-trifluor-metil-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 4-bróm-fenil- vagy 3-trifluor-metil-4-klór-fenilcsoportot jelent, és

W az 1. igénypontban megadott jelentésű,

azzal jellemezve, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet — amelynek a képletében W az 1. igénypontban megadott jelentésű, az X' és Y' csoportok egyike hidrogénatom és a másik 3-klór-, 4-klór-, 3-trifluor-metil-, 4-trifluor-metil-, 3-bróm-, 4-brómatom vagy pedig 3,4-diklór- vagy 3-trifluor-metil-4-klór-szubsztituenseket jelentenek — savas katalizátor jelenlétében HNR_1R_2 általános képletű aminnal — amelynek a képletében R_1 hidrogénatomot vagy metilcsoportot, és R_2 metilcsoportot jelent — kondenzálunk és így, ha R_1 hidrogénatomot jelent, III általános képletű vegyületet vagy, ha R_2 metilcsoportot jelent, IV általános képletű vegyületet kapunk, ahol a képletekben R_1 , R_2 , X', Y' és W a fenti jelentésű, majd a kapott, III vagy IV általános képletű vegyületet — előnyösen katalitikus hidrogénezéssel vagy fémhidridkomplex segítségével — redukáljuk, és így az I általános képletű cisz- és transz-izomer bázisok keverékét kapjuk, a képletben R_1 , R_2 , Z és W a tárgyi körben megadott jelentésű, vagy

b) egy V általános képletű vegyületet — amelynek a képletében R_1 , R_2 és W a tárgyi körben megadott jelentésű, és X és Y jelentése azonos X' és Y' fenti jelentésével — hidrogénezünk, és így az I általános képletű cisz- és transz-izomer bázisok keverékét kapjuk, a képletben R_1 , R_2 , W és Z a fenti jelentésű, majd

az I általános képletű cisz-izomer bázist elkülönítjük az a) vagy b) eljárásban kapott keverékből, és

kívánt esetben a kapott I általános képletű cisz-izomer bázist gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk.

3. A 2. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II vagy V általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében X' és Y', illetve R_1 , R_2 , X és Y a 2. igénypontban megadott jelentésű és W hidrogénatomot jelent.

4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás foganatosítási módja olyan I általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, amelyek a képletében

R_1 hidrogénatomot vagy metilcsoportot,

R_2 metilcsoportot,

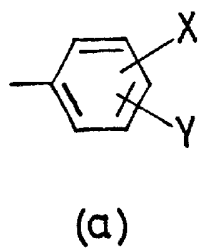
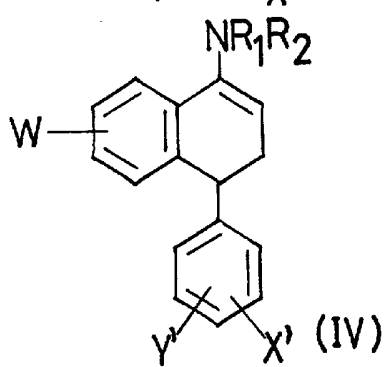
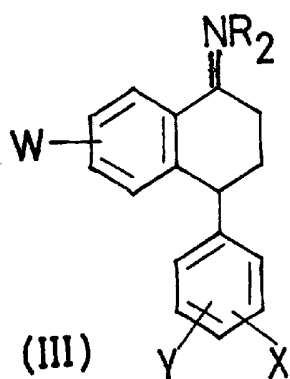
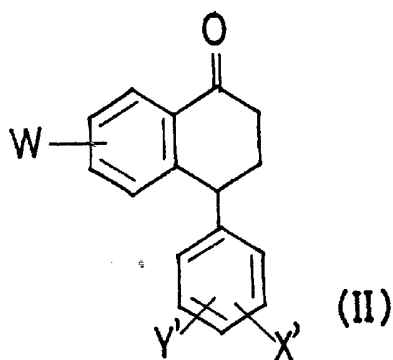
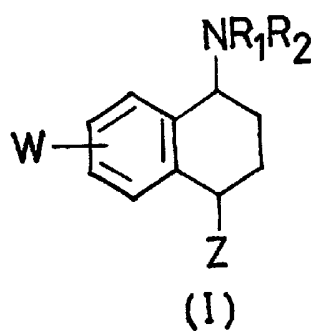
Z 4-metoxi-fenilcsoportot jelent, és

W az 1. igénypontban megadott jelentésű,

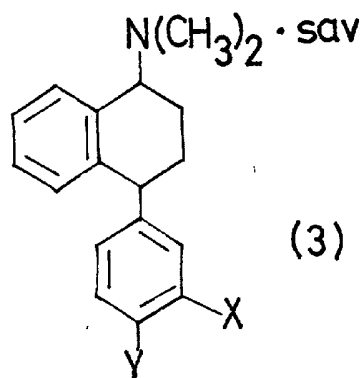
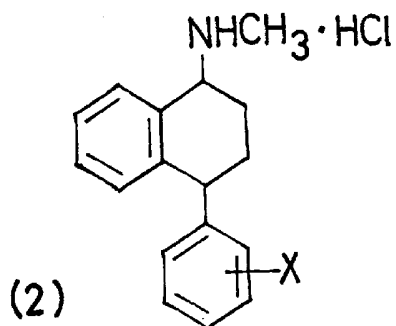
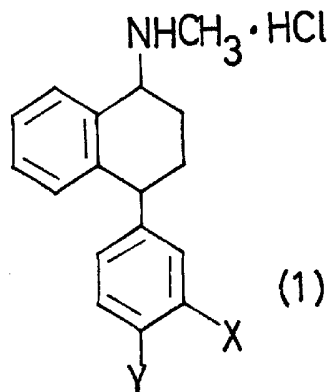
azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan V általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében R_1 hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R_2 metilcsoportot, az X és Y csoportok egyike hidrogénatomot és a másik 4-metoxicsoprotot jelent és W az 1. igénypontban megadott jelentésű.

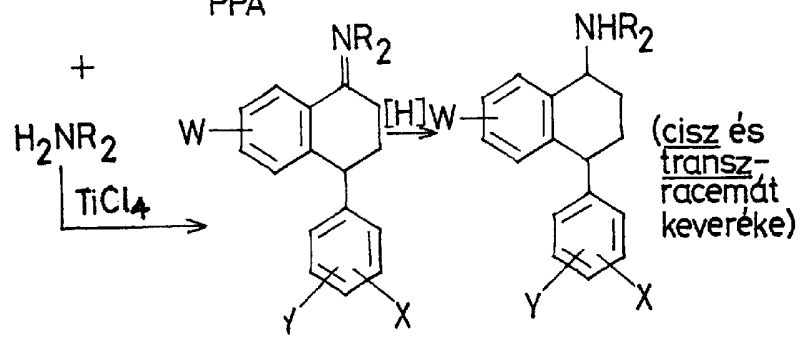
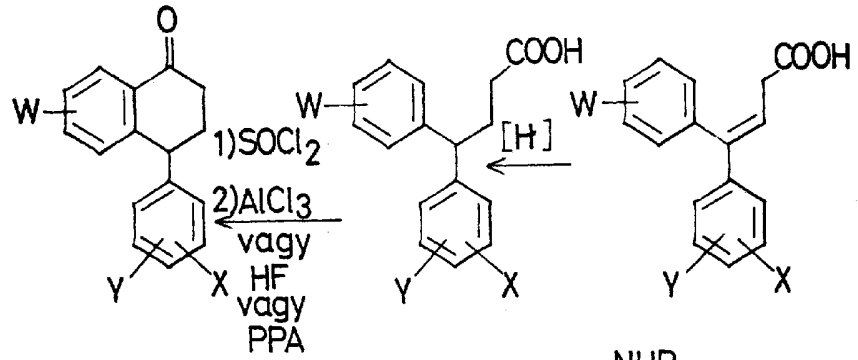
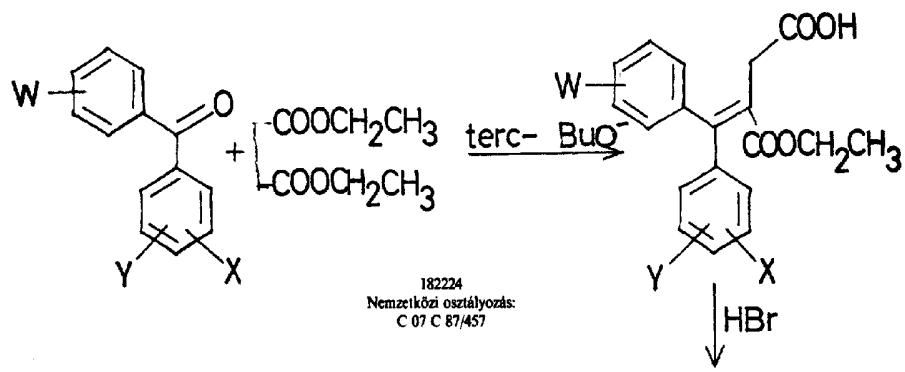
5. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan V általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében R_1 , R_2 , X és Y a 4. igénypontban megadott jelentésű és W hidrogénatomot jelent.

4 lap képlettel

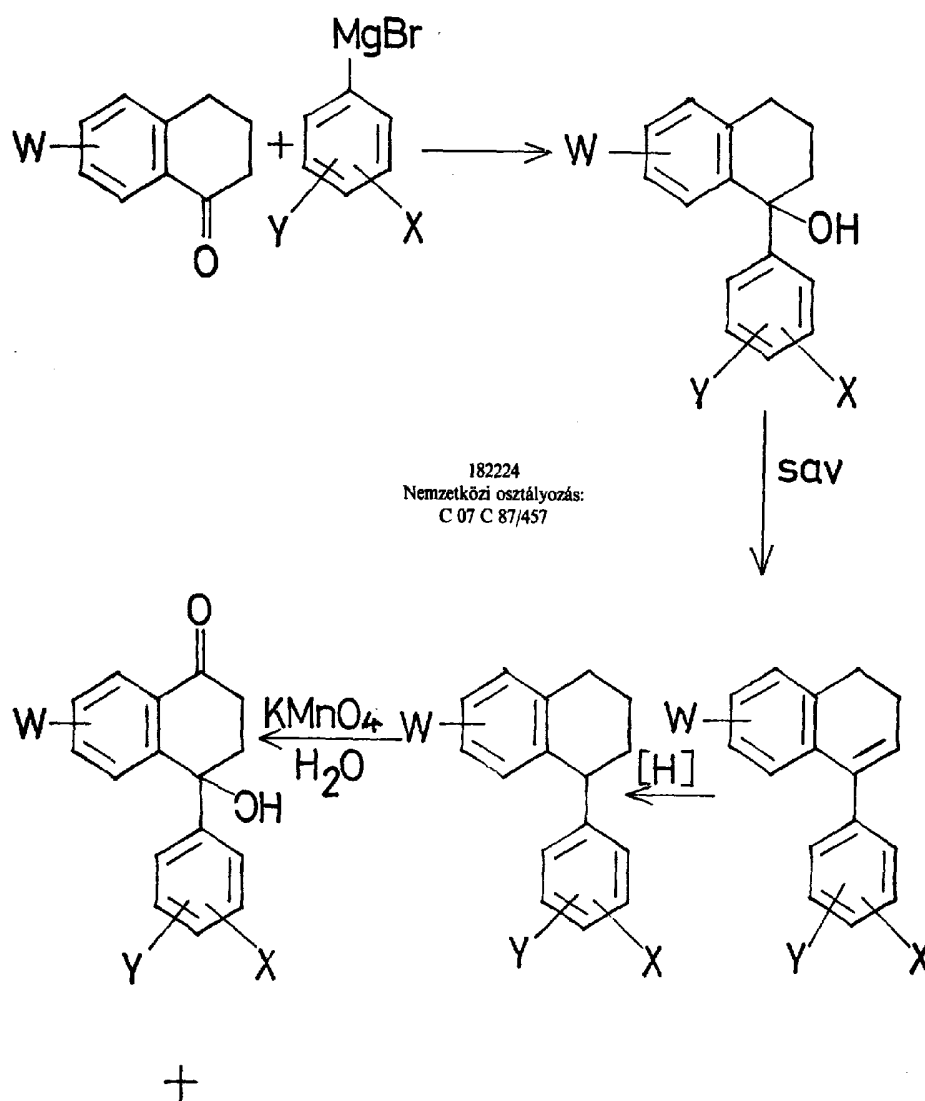


182224
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 87/457

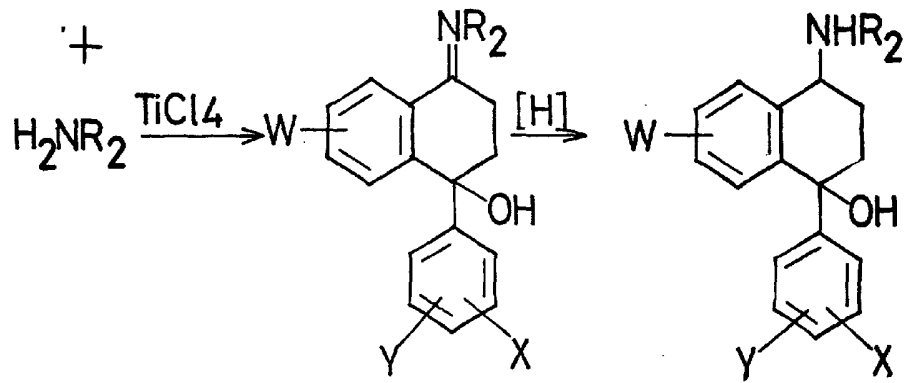




2. REAKCIÓVÁZLAT



2. REAKCIÓVÁZLAT / FOLYTATÁS/



182224
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 87/457

sav

