



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 873 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 98 03012
(22) A bejelentés napja: 1991. 02. 25.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/484,403 1990. 02. 26. US
9002494 1990. 02. 28. FR
625/91 1991. 02. 25. HU

(51) Int. Cl.7

C 07 D 333/20

C 07 D 307/52
A 61 K 31/341
A 61 K 31/381
C 07 D 409/06
C 07 C 211/27
C 07 C 211/28
A 61 K 31/137

(40) A közzététel napja: 1993. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 04. 28.

(72) Feltalálók:

Aubard, Gilbert, Palaiseau (FR)
Calvet, Alain, L'Hay les Roses (FR)
Defaux, Jean-Pierre, RUEIL-MALMAISON (FR)
Gouret, Claude-Jean, Meudon (FR)
Grouhel, Agnès, Meudon (FR)
Husdpath, James, Newbury Park, Kalifornia (US)
Jacobelli, Henri, Paray Vieille Poste (FR)
Junien, Jean-Louis, Sévres (FR)
Lin, Yuan, Monterey Park, Kalifornia (US)
Pascaud, Xavier, Párizs (FR)
Roman, Francois, Vitry/Seine (FR)

(73) Szabadalmaz:

Parke-Davis, Courbevoie (FR)

(74) Képvisező:

dr. Fehérvári Flóra, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) N-Cikloalkil-amin-származékok, valamint hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

KIVONAT

A találmány tárgya az új (I) általános képletű N-cikloalkil-alkil-amin-származékok, e vegyületek sói, valamint az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények.

Az (I) általános képletben

R₁ jelentése furil- vagy tienilcsoport; továbbá R₁ jelentése fenilcsoport, azzal a feltétellel, hogy Q jelentése (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport;

R₂ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

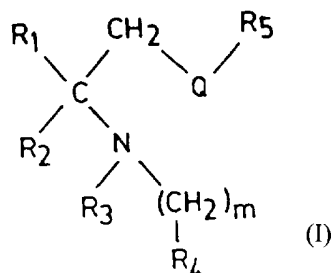
m értéke 1 vagy 2;

R₄ jelentése -CH(CH₂)_n képletű cikloalkilcsoport, amely képletben n értéke 2-5;

R₅ jelentése fenilcsoport vagy tienilcsoport;

Q jelentése (-CH=CH-) képletű etilén-1,2-diil-csoport vagy (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek pszichotrop hatásúak.



A találmány tárgya az új (I) általános képletű N-cikloalkil-alkil-amin-származékok, e vegyületek sói, valamint az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények.

Az (I) általános képletben

R_1 jelentése furil- vagy tienilcsoport; továbbá R_1 jelentése fenilcsoport, azzal a feltétellel, hogy Q jelentése (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport;

R_2 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

m értéke 1 vagy 2;

R_4 jelentése $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ képletű cikloalkilcsoport, amely képletben n értéke 2–5;

R_5 jelentése fenilcsoport vagy tienilcsoport;

Q jelentése $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ képletű etilén-1,2-diil-csoport vagy (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport.

A leírásban alkalmazott rövid szénláncú alkilcsoport megjelölés egyenes vagy elágazó láncú, 1–5 szénatomos csoportokat jelöl.

Halogénatomon bróm-, fluor- vagy célszerűen klór-atomot értünk.

Az (I) általános képletű cikloalkil-alkil-amin-származékokban aszimmetriás szénatom lehet jelen; a találmány tárgyához tartoznak az optikai és/vagy geometriai izomerek is. A találmány tárgyához tartoznak továbbá az (I) általános képletű aminszármazékok addíciós sói is. Az addíciós sókat szerves vagy szervetlen savak segítségével képezzük. A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületek szolvátjai is.

Az addíciós sók előállításához célszerűen ecetsavat, benzolszulfonsavat, kámforszulfonsavat, citromsavat, etánszulfonsavat, fumársavat, hidrogén-bromidot, hidrogén-kloridot, tejsavat, maleinsavat, metánszulfonsavat, mukonsavat, salétromsavat, pimársavat, N-foszforsavat, szalicilsavat, sztearinsavat, borostyánkősavat, kénsavat, vagy borkősavat használhatunk.

Állatkísérletek igazolják, hogy az (I) általános képletű cikloalkil-alkil-amin-származékok és e vegyületek sói kismértékben toxikusak és kedvező pszichotropikus hatást mutatnak;

a pikrotoxin által előidézett görcsös rohamokat e vegyületek segítségével megakadályozhatjuk;

ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek alkalmasak arra, hogy a ciszteaminnak a gasztrooduodenális rendszerben előidézett fekély-előidéző hatását inhibálják.

A vegyületek ezen tulajdonsága a szigma-receptorokhoz való kötődéssel áll összefüggésben.

A találmány szerinti eljárással célszerűen olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek (I) általános képletében

R_1 jelentése tienilcsoport,

R_2 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen etilcsoport,

R_3 jelentése metilcsoport,

m értéke 1,

R_4 jelentése $\text{CH}-(\text{CH}_2)_n$ képletű csoport, ahol n értéke 2,

R_5 jelentése fenilcsoport,

Q jelentése etilén-1,2-diil-csoport vagy ciklopropán-1,2-diil-csoport.

Az (I) általános képletű aminszármazékokat oly módon állítjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű aminonitrilt R_2MgZ_3 általános képletű szerves magnézium reagenssel, a képletben Z_3 jelentése halogénatom, így klór-, bróm- vagy jódatom, reagáltatunk, R_2 jelentése a fentiekben megadott, majd a kapott vegyületet kívánt esetben sóvá alakítjuk.

A 0 298 703 számú európai szabadalmi bejelentésben (A) általános képletű tiofénszármazékokat ismertettek, a képletben

R_1 jelentése tienilcsoport,

R_1 , R_2 és R_3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,

R_{pH} jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

p értéke 1, 2 vagy 3.

Az ismert vegyületek közül előnyösek azok a származékok, amelyek képletében

R_1 jelentése etilcsoport,

R_2 , R_3 jelentése metilcsoport,

R_{pH} jelentése fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 3,4,5-trimetoxi-fenil- vagy 4-klór-fenil-csoport és

p értéke 1 vagy 3.

Az ismert vegyületek alacsony toxicitást mutatnak, és a gasztrointesztinális traktus mozgását szabályozzák; a csökkent aktivitást mutató bélműködést stimulálják, ugyanakkor a hiperaktív bélműködést inhibálják.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kémiai szerkezete eltér az ismert vegyületekétől, különösen az R_1 és R_{pH} -val jelölt két aromás helyhez kapcsolódó szénlánc eltérő szerkezetű az ismert képletben; eltérőek továbbá az aminocsoporton lévő szubsztituensek is. Az európai szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyületek eltérnek az (I) általános képletű cikloalkil-alkil-amin-származékoktól tulajdonságaik tekintetében is. A 0 298 703 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt vegyületekről nem ismert, hogy azok pszichotropikus hatást mutatnának, amely hatás következtében e vegyületek alkalmasak a neuropszichikus zavarok kezelésére. Ezen túlmenően az ismert vegyületekről nem ismert az, hogy a gasztrointesztinális traktus fekélyes elváltozásait kedvezően befolyásolják.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításánál közbelső terméként a (IX) általános képletű vegyületeket alkalmazzuk.

A (IX) általános képletű amino-nitril-származékokat oly módon állítjuk elő, hogy először (XII) általános képletű amino-nitrilt állítunk elő R_1-CHO általános képletű aldehid, egy $\text{HN}(\text{R}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_4$ általános képletű szekunder amin és alkálifém-cianid elegyéből a Strecker reakciókörülményei között [Dyke S. F. és társai: Tetrahedron 31. 12–19. oldal (1975)]. Ezután a kapott (XII) általános képletű vegyületet (XIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R_5 jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, Z_5 jelentése klór-, bróm- vagy jódatom vagy 1-alkil-szulfonil-oxi-csoport.

Az alkilezést úgy végezzük, hogy (XII) általános képletű amino-nitrilből aminont készítünk megfelelő

erős, szerves fémhátság segítségével közömbös oldószerben; oldószerként alkalmazhatunk tetrahydrofuránt. Reagensként célszerűen lítium-N,N-diizopropilamidot (LDA) használunk. E vegyületet in situ állítjuk elő, ekvimoláris mennyiségű N,N-diizopropil-amin és butil-lítium reakciójával.

E reagenst a (XII) általános képletű vegyülettel mintegy 1-2 óra hosszat reagáltatunk, 20 és 100 °C közötti hőmérsékleten, majd a (XIII) általános képletű reagenst az anionhoz adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 °C körüli hőmérsékleten tartjuk 1-2 óra hosszat, amikor is a (IX) általános képletű közbenső terméket kapjuk. A kapott vegyületet tisztítjuk.

Abban az esetben, ha (IX) általános képletű aminonitrit R_2MgZ_3 általános képletű szerves magnéziumvegyülettel reagáltatunk, (III) általános képletű vegyületet kapunk. A karbonitrilcsoportot R_2 csoporttal helyettesítjük, ismert módon [Leonard N. J. és társai: J. Am. Chem. Soc. 78. 1986. oldal, (1956) és 79. 5279. oldal, (1957)]. A műveletet éteres közegben végezzük, alkalmazhatunk dietil-étert, metil-terc-butil-étert, diizopropil-étert, dibutil-étert vagy pedig tetrahydrofuránt. Előnyösen ez utóbbi oldószert használjuk; 1 mol (IX) általános képletű vegyületet 1,5–6 mol szerves magnéziumszármazékkal reagáltatunk 30 perc–17 óra hosszat, 5–50 °C közötti hőmérsékleten.

A műveletet oly módon végezzük, hogy 1 mol (IX) általános képletű vegyületet előnyösen, tetrahydrofuránban oldva 4-5 mol szerves magnéziumvegyületnek szintén tetrahydrofurános oldatához adjuk 10 és 20 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk 2–5 óra hosszat, majd a keletkezett komplexet vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával elbontjuk. Ezt követően a (III) általános képletű vegyületet elkülönítjük, majd tisztítjuk.

A találmány szerinti megoldást az alább következő példák szemléltetik a korlátozás szándéka nélkül.

A példákban leírt műveletek során az előállított vegyületek vagy kellő tisztasággal nyerhetők, vagy a vegyületeket ismert módon, így például átkristályosítással, vákuumdesztillációval vagy oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Ez utóbbi esetben célszerű az úgynevezett kromatoflash technikát alkalmazni szilícium-dioxid hordozóanyagban (Merck-féle 60-as kovasavégél, 0,04–0,06 mm szemcseméret).

Az előállított termék tisztaságát, azonosságát és fizikai, kémiai tulajdonságait az alábbi módszerekkel állapíthatjuk meg:

A forráspontot a vákuumdesztilláció alatt mérjük és pascal értékekben adjuk meg;

az olvadáspontot kapilláris módszerrel állapítjuk meg a kapott értékeket korrekció nélkül tüntetjük fel;

a vékonyréteg-kromatográfiai vizsgálatot (TLC) szilikagéllemezek alkalmazásával végezzük (Merck-féle 60F 254 jelzésű kész lemezek); a módszert röviden a következőkben foglaljuk össze.

A vizsgálandó termékből 100 mcg-ot helyezünk a lemezre, majd felszálló eluálást végzünk valamely alább felsorolt oldószerezellel vagy oldószerezelleggel. Az oldószerezellek összetétele az alábbi:

S. A.: 100 hexán/10 etil-acetát (térfogat/térfogat)

S. B.: 40 hexán/10 etil-acetát (térfogat/térfogat)

S. C.: 20 hexán/10 etil-acetát (térfogat/térfogat)

S. D.: 99 metilén-klorid/1 trietil-amin (térfogat/térfogat)

A kifejlesztés után a kromatogramot ultraibolya fényben 254 nm-en vizsgáljuk és/vagy Dragendorf-reagenssel vagy tolidinreagenssel fűjük be a lemezeket. A példákban megadjuk az észlelt RF-értékeket, valamint a felhasznált oldószert.

Az elemanalízis eredményeit a példákban a szokásnak megfelelően nem tüntetjük fel; csak megemlítjük, hogy a vizsgálatot elvégeztük.

Az infravörös spektrográfiai vizsgálatához káliumbromid-tablettát vagy nátrium-klorid-ablakok közötti filmet alkalmazunk, vagy Nujol (R) szuszpenziós eljárást végzünk, vagy a vizsgálatot szén-tetrakloridos oldatban hajtjuk végre. A legintenzívebb abszorpciós értékeket hullámhosszban, cm^{-1} -ben adjuk meg.

A mágneses magrezonancia (NMR) vizsgálatokat 60 vagy 90 MHz-nél végezzük. A vizsgálandó anyagot deuterokloroformban szolubilizáljuk. Az eredményeket ppm-ben adjuk meg a belső referenciaként alkalmazott tetrametil-szilánra vonatkoztatva. Amennyiben deutérium-oxid hozzáadása után kicserélhető protont szerepeltetünk, azt a példákban feltüntetjük.

A példákban oldószereket és a reagenseket az általában alkalmazott rövidítéssel is jelöljük, így például a tetrahydrofuránt THF-el rövidítjük.

Példák

Kísérleti rész – Előállítások

A (XIII) általános képletű közbenső termék ($Z_5-CH_2-Q-R_5$)

35 *A-1) transz-1-Metil-oxi-metil-2-fenil-ciklopropán előállítása*

($R_5=C_6H_5$; $Z_5=CH_3SO_2-O$; $Q=ciklopropán-1,2-diil$)

25,0 g (154 mmol) transz-2-fenil-1-ciklopropán-karbonsavnak 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát nitrogénatmoszférában 230 ml (230 mmol), tetrahydrofuránnal készült boránoldathoz csepegtetjük. Az oldatot 3 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd az elegyhez lassan 130 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot csepegtetünk. Az elegyet 30 percig kevertetjük, majd éterrel extraháljuk; az éteres fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Ily módon nyersmaradékot kapunk (20,8 g). A kapott transz-1-hidroxi-metil-2-fenil-ciklopropán közbenső terméket vákuumdesztillációval tisztítjuk. Így 18,2 g-ot kapunk, hozam 80%, forráspont 90–97 °C/35 Pa.

9,2 g (66 mmol) fentiek szerint kapott terméket és 13,8 ml (99 mmol) trietil-amint 100 ml metilén-kloridban feloldunk. Ehhez az oldathoz 5,6 ml (73 mmol) metán-szulfonil-kloridot csepegtetünk –10 °C hőmérsékleten nitrogéngáz-atmoszférában. Az elegyet 15 percig –15 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd vízzel, hideg híg sósavoldattal, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül telített nátrium-klorid-oldattal

mossuk. Ezután a szerves fázist magnézium-szulfáton 0 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Az oldószert vákuumdesztillációval elűzzük 10 °C alatti hőmérsékleten, majd a nem stabil terméket vízmentes tetrahydrofuranban feloldjuk, és úgy, ahogy van a következő lépésben felhasználjuk.

A-2) transz-1-Bróm-metil-2-fenil-ciklopropán
(R₅=C₆H₅; Z₅=Br; Q=ciklopropán-1,2-diil)

61,0 g (0,34 mol) N-bróm-szukcinimidet adunk 300 ml metilén-kloridhoz. A szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 29,4 ml (0,41 mol) dimetil-szulfidot adunk hozzá nitrogénatmoszférában. Az elegyet 30 percig kevertetjük, majd -25 °C-ra lehűtjük, ez után 36,6 g (0,23 mol) transz-1-hidroxi-metil-2-fenil-ciklopropán-oldatot csepegtetünk hozzá.

Az elegyet 6 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten, majd 16 óra hosszat 25 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet 250 ml hexánnal meghígítjuk, majd az elegyet 250 ml jeges vízhez öntjük. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert vákuumdesztillációval eltávolítjuk, a maradékot desztillációval tisztítjuk.

Hozam: 40,8 g (85%).

Forráspont: 72 °C/25 Pa.

A-3) 1-(2-tienil)-3-klór-prop-1-én
(R₅=2-tienil; Z₅=Cl; Q=-CH=CH-)

Első lépés 104,06 g malonsav (1,0 mol), 56,07 g (0,50 mol) 2-tiofén-karboxaldehyd, 250 ml piridin és 5 ml piperidin elegyét vízfürdőn két óra hosszat melegítjük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával az elegyet 5 percig forraljuk. Ez után az elegyet lehűtjük és vízhez öntjük sósav feleslegével (250 ml 37%-os oldat) kezeljük, így a képződött termék kiválik. Ezt leszűrjük, etanol és víz elegyből átkristályosítva tiszta 2-tienil-akrilsavat kapunk.

Második lépés: 37,34 g (0,24 mol) fentiekben kapott savat és 30 ml (0,24 mol) BF₃-éter-komplexet 310 ml metanolhoz adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat forraljuk. Az oldatot lehűtjük, vízhez öntjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert ledesztillálva barna színű, szilárd maradékot kapunk, amit hexánból átkristályosítunk; így tiszta 2-tienil-akrilsav-metil-észtert kapunk.

Hozam: 32,65 g (81%); Olvadáspont 46–47 °C.

Harmadik lépés: 4,51 g (118,9 mmol) lítium-alumínium-hidridet 150 ml tetrahydrofuranban szuszpendálunk. A szuszpenziót lassan, keverés közben 5,28 g (39,6 mmol) alumínium-klorid és 40 ml dietil-éter lehűtött elegyéhez adagoljuk -10 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában.

10,0 g (59,45 mmol) fentiek szerint kapott metil-észtert 50 ml tetrahydrofuranban oldunk, az oldatot -10 °C hőmérsékleten kevertetjük másfél óra hosszat. Ezután a komplexet elbontjuk 3 mólos kénsavoldattal, majd az elegyet éterral extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magné-

zium-szulfáttal szárítjuk. Az étert vákuumban ledesztillálva 7,83 g (94%) barna, olajos maradékot lapunk. A nyers 1-(2-tienil)-prop-1-en-3-olt 0 °C hőmérsékleten tartjuk (a vegyület szobahőmérsékleten nem stabil).

5 Negyedik lépés: 21,74 ml (296 mmol) dimetil-szulfidot 0 °C hőmérsékleten lassan 39,53 g (296 mmol) N-klór-szukcinimidnek 180 ml vízmentes metilén-kloriddal készült elegyéhez adjuk. Az elegyet -10 °C-ra lehűtjük, majd 11,86 g (84,6 mmol) fentiek szerint kapott alkoholnak 50 ml metilén-kloriddal készült oldatát adjuk hozzá.

10 Az elegy hőmérsékletét 0 °C-ra állítjuk, majd az elegyet 2 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet 100 ml hexánnal meghígítjük, majd 200 ml jeges vízhez öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist éterral újraextraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat mossuk, majd szárítjuk. Az étert vákuumdesztillációval eltávolítjuk; így nyers 1-(2-tienil)-3-klór-prop-1-ént kapunk nem stabil, barnásvörös színű, olajos termék formájában. A kapott terméket úgy, ahogy van, felhasználjuk.

Hozam: 12,06 g (94%).

A-4) 1-(3-Tienil)-3-klór-prop-1-én.

(R₅=3-tienil; Z₅=Cl; Q=-CH=CH-)

25 A cím szerinti vegyületet 3-tiofén-karboxaldehydből kiindulva állíthatjuk elő az előző példában leírtak szerint.

Első lépés: 3-tienil-akrilsav.

Olvadáspont 146 °C (etanol/víz).

Második lépés: 3-tienil-akrilsav-metil-észter.

30 Olvadáspont 49 °C (hexán).

Harmadik lépés: 1-(3-tienil)-prop-1-en-3-ol.

Tisztítatlan olaj.

Negyedik lépés: 1-(3-tienil)-3-klór-prop-1-én.

Tisztítatlan, amorf, fehér színű szilárd termék.

35 *A-5) transz-1-Klór-metil-2-(2-tienil)-ciklopropán.*

(R₅=2-tienil; Z₅=Cl; Q=ciklopropán-1,2-diil)

40 Első lépés: 33,9 ml vízmentes terc-butanolt és 25 ml tetrahydrofuran vizmentes lombikba viszünk nitrogén-gáz bevezetése mellett. Az elegyhez keverés közben 144 ml 2,5 mólos butil-lítium-oldatot adunk 0 °C hőmérsékleten.

Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 30 percig kevertetjük.

45 20,0 g tisztított 2-tienil-akrilsav-metil-észternek A-3) példa 1. és 2. lépése szerint előállítva 125 ml tetrahydrofuranal készült oldatát adjuk a fenti elegyhez.

50 Az elegyet 3 óra hosszat kevertetjük, majd 600 ml jeges vízhez adjuk. Ezután 100-100 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk. Ez után az etil-acetátot vákuumban ledesztilláljuk. 26,0 g vörösbarna maradékot kapunk.

A kapott 2-tienil-akrilsav-terc-butil-észtert vákuumdesztillációval tisztítjuk.

55 Hozam: 21,3 g (85%).

Forráspont: 82–90 °C/4 Pa.

60 Második lépés: 11,1 g 80%-os, ásványolajjal készült nátrium-hidrid-diszperziót keverés közben 74,8 g trimetil-szulfoxónium-jodidnak 150 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült szuszpenziójához adjuk.

A hidrogénfejlődés befejeződése után (mintegy 30 perc múlva) 54,6 g fentiek szerint előállított terc-butil-észternek 60 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez, miközben a hőmérsékletet 35 °C hőmérséklet alatt tartjuk. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten, majd másfél óráig 55–60 °C hőmérsékleten kevertetjük.

Az oldatot 25 °C-ra lehűtjük, 1000 ml vízhez öntjük. Az elegyet 100-100 ml éterrel 4-szer extraháljuk, majd az egyesített éteres fázisokat telített-nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, így 47,7 g transz-2-(2-tienil)-1-ciklopropánkarbonsav-terc-butil-észtert kapunk sárga színű, olajos maradék formájában, amit úgy, ahogy van, használunk fel a következő lépésben.

Harmadik lépés: 20,4 g fentiek szerint kapott terc-butil-észternek 75 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát 5 °C alatti hőmérsékleten 6,9 g lítium-alumínium-hidridnek 75 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült szuszpenziójához csepegtetjük vízmentes lombikba. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, 2 óra hosszat kevertetjük, ez után 16 ml vizet, majd 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot csepegtetünk óvatosan hozzá. Ez után 48 ml vizet adunk az elegyhez, a kapott szuszpenziót szűrjük. A csapadékot etil-acetáttal mossuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk.

Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, így tiszta transz-1-hidroxi-metil-2-(2-tienil)-ciklopropánt kapunk.

Hozam: 16,4 g (76%).

Negyedik lépés: 15,5 g fentiek szerint előállított alkoholnak 75 ml vízmentes trietil-aminnal készült oldatát 40 g diklór-trifenil-foszfóránhoz adjuk vízmentes lombikban nitrogéngáz bevezetése közben.

A szuszpenziót 25 °C hőmérsékleten 24 óra hosszat kevertetjük. Az elegyet ez után 500 ml vízhez adjuk, majd 100 ml hexánt adunk az elegyhez. Az elegyet szűrjük, a szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 100 ml hexánnal újraextraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot vákuumdesztillációval tisztítjuk, így transz 1-klór-metil-2-(2-tienil)-ciklopropánt kapunk szintelen, olajos termék formájában.

Hozam: 9,7 g (56%).

Forráspont: 65–70 °C/40 Pa.

A-6) transz-1-Klór-metil-2-(3-tienil)-ciklopropán.

(R₅=3-tienil; Z₅=Cl; Q=ciklopropán-1,2-diil)

A cím szerinti vegyületet 3-tienil-akrilsav-metil-észterből kiindulva [A-4 példa második lépése] állíthatjuk elő az A-5 pontban leírtak szerint.

Első lépés: 3-tienil-akrilsav-terc-butil-észter, forráspont: 95–110 °C/13 Pa.

Második lépés: transz-2-(3-tienil)-1-ciklopropánkarbonsav-terc-butil-észter, tisztítatlan olaj.

Harmadik lépés: transz-1-hidroxi-metil-2-(3-tienil)-ciklopropán, forráspont: 88–120 °C/20 Pa.

Negyedik lépés: transz-1-klór-metil-2-(3-tienil)-ciklopropán, forráspont: 60–78 °C/400 Pa.

B – (IX) általános képletű vegyület előállítása.

Általános műveletek:

1. lépés: (XII) általános képletű amino-nitril-származékok előállítása

5 5,90 g (0,12 mol) nátrium-cianidot és 0,12 mol R₃-NH-(CH₂)_m-R₄ általános képletű amin vízoldható sóját 20 ml vízben oldjuk.

Az oldatban 1 óra leforgása alatt 30 és 40 °C hőmérséklet között 0,10 mol R₁-CHO általános képletű aldehidnek 10 ml metanollal készült oldatát adjuk. Az elegyet 4 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 75 ml jeges vízhez öntjük. Ezt követően az elegyet éterrel extraháljuk.

10 Az egyesített éteres fázisokat vízzel, majd 25%-os nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal, majd ismét vízzel mossuk.

Ez után az étert ledesztilláljuk, a nyersmaradékot kívánt esetben tisztítjuk, így például desztilláció segítségével tisztítjuk.

20 2. lépés: (IX) általános képletű közbenső termék előállítása

1,025 mol N-butil-lítiumot (10 mólos, hexánnal készült oldatban) 20 °C hőmérsékleten 1,025 mol diizopropil-aminnak 1 liter vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához csepegtetjük nitrogéngáz bevezetése közben vízmentes lombikban.

Az elegyet 15 percig 20 °C hőmérsékleten tartjuk. –72 °C hőmérsékleten 1,0 mol (XII) általános képletű amino-nitrilt oldunk fel 200 ml tetrahydrofuránban. Az oldatot másfél óra hosszat a fent megadott hőmérsékleten kevertetjük, majd ehhez 1,025 mol (XIII) általános képlet alkilezőszernek 500 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát adjuk. Az elegyet –72 °C hőmérsékleten 20 percig, majd ez után szobahőmérsékleten 1 óra hosszat kevertetjük.

35 Ezután 1,5 liter 10 tömeg/térfogat%-os ammónium-klorid-oldat, továbbá és 750 ml hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét adjuk a reakcióelegyhez.

A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist a fenti oldószerrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószereket vákuumdesztillációval vízfürdőn eltávolítjuk. A kapott nyers, olajos termék tisztasága általában kielégítő, a kapott vegyületet úgy, ahogy van, használjuk fel a következő lépésben.

45 B-1) 1-Ciano-1-(N-ciklopropil-metil-N-metil)-amino-1-2-furil)-4-fenil-but-3-én

[a (IX) általános képletben: R₁=2-furil; R₃=CH₃; m=1; R₄=(CH₂)₂CH; R₅=C₆H₅; Q=–CH=CH–]

50 (XII) általános képletű közbenső termék, 1-(N-ciklopropil-metil-N-metil)-amino-(2-furil)-acetonnitril előállításához 2-furaldehidet és N-metil-N-ciklopropil-metil-amint és nátrium-cianidot használunk. A kapott olajos terméket vákuumdesztillációval tisztítjuk. Forráspont: 82–92 °C/15 Pa.

55 Az általános eljárásoknál leírtak szerint végezzük a kapott termék alkilezését cinnamil-bromid segítségével. A kapott nyers, olajos terméket (100-os hozam) úgy, ahogy van, használjuk fel a szerves magnézium-származékkal való reakcióhoz.

NMR: 0,10–0,15 (m, 5H); 2,10–2,45 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,90 (d, 2H); 5,70 (t, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,85–6,95 (m, 1H); 7,10–7,45 (m, 7H)

B-2) 1-Ciano-1-[N-ciklopropil-metil-N-metil]-amino-4-fenil-1-(2-tienil)-but-3-én

[a (IX) általános képletben: $R_1=2$ -tienil; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $R_5=C_6H_5$; $Q=-CH=CH-$]

(XII) általános képletű közbenső termék előállításához 2-tiofén-karboxaldehidet, N-metil-N-ciklopropil-metil-amint és nátrium-cianidot alkalmazunk. A kapott alfa-amino-N-ciklopropil-metil-N-metil-(2-tienil)-acetonitrilt további tisztítás nélkül használjuk fel.

Fentiek szerint eljárva végezzük az alkilezést; ehhez cinnamil-bromidot használunk. Vörösbarna színű, olajos terméket kapunk (hozam 100%). A kapott vegyületet úgy, ahogy van, használjuk fel a szerves magnéziumvegyülettel való reakcióban.

NMR: 0,10–0,15 (m, 5H); 2,10–2,45 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,90 (d, 2H); 5,80 (t, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,85–6,95 (m, 1H); 7,10–7,45 (m, 7H)

B-3) 1-ciano-1-(N-ciklopropil-metil-N-metil)-amino-4-fenil-1-(3-tienil)-but-3-én

[a (IX) általános képletben: $R_1=3$ -tienil; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $R_5=C_6H_5$; $Q=-CH=CH-$]

A cím szerinti vegyületet a B-2-es terméknél leírtak szerint állítjuk elő; kiindulási anyagként 3-tiofén-karboxaldehidet használunk.

NMR: 0,0–0,15 (m, 5H); 2,30 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 3,95 (q, 2H); 5,80 (m, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00–7,50 (m, 8H)

B-4) transz 1-(2-Ciano-2-(2-furil)-N-(ciklopropil-metil-N-metil)-amino-etil]-2-fenil-ciklopropán

[a (IX) általános képletben: $R_1=2$ -furil; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $R_5=C_6H_5$; $Q=ciklopropán-1,2$ -diil]

Kiindulási anyagként (XII) általános képletű 1-(N-ciklopropil-metil-N-metil)-amino-(2-furil)-acetonitrilt alkalmazunk; e vegyületet 2-furaldehidből és N-metil-N-ciklopropil-metil-aminből állítjuk elő az általános műveleteknél leírtak szerint. Az általános műveleteknél leírtak szerint végezzük az alkilezést is; ehhez transz-1-brom-metil-2-fenil-ciklopropánt alkalmazunk. Az előállítását a B-2-es pont szerint végezzük. A vörösbarna olajat további tisztítás nélkül használjuk fel a szerves magnéziumvegyülettel való reakcióban.

NMR: 0,10–0,90 (m, 8H); 1,30–1,80 (m, 1H); 2,20–2,30 (m, 4H); 2,40 (s, 3H); 6,30 (m, 1H); 6,50 (t, 1H); 7,10 (m, 5H); 7,40 (m, 1H)

B-5) transz 1-[2-Ciano-2-(2-tienil)-N-(ciklopropil-metil-N-metil)-amino-etil]-2-fenil-ciklopropán

[a (IX) általános képletben: $R_1=2$ -tienil; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $R_5=C_6H_5$; $Q=ciklopropán-1,2$ -diil]

A cím szerinti vegyület előállításához a B-2 pont alatt előállított vörösbarna színű, olajos terméket, valamint az A-2 pont szerint előállított brómszármazékot alkalmazunk tisztítatlan formában.

NMR: 0,10–1,10 (m, 10H); 2,10–2,40 (m, 3H); 2,60 (s, 3H); 6,75–6,90 (m, 1H); 7,05–7,40 (m, 7H)

B-6) transz-1-[2-Ciano-2-(3-tienil)-N-(ciklopropil-metil-N-metil)-amino-etil]-2-fenil-ciklopropán

[a (IX) általános képletben: $R_1=3$ -tienil; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $R_5=C_6H_5$; $Q=ciklopropán-1,2$ -diil]

A cím szerinti vegyület előállításához a B-3 pont alatt ismertetett (XII) általános képletű olajos közbenső terméket és az A-2 pont alatt leírt brómszármazékot alkalmazunk további tisztítás nélkül.

5 NMR: 0,30–1,90 (m, 9H); 2,20 (m, 4H); 2,45 (s, 3H); 6,80–7,50 (m, 8H)

B-7) 1-Ciano-1-(N-ciklopropil-metil-N-metil)-amino-1-(2-tienil)-4-(3-tienil)-but-3-én

[a (IX) általános képletben: $R_1=2$ -tienil; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $R_5=3$ -tienil; $Q=-CH=CH-$]

5 (XII) általános képletű aminonitrilt 2-tiofén-karboxaldehidből állítjuk elő a B-2 példa szerint, majd e vegyületet a (XIII) általános képletű közbenső termékkel kondenzáltatjuk az általános műveleteknél leírtak szerint. A kapott nyersterméket (hozam 100%) további tisztítás nélkül használjuk fel a szerves magnéziumvegyülettel való reakcióban.

B-8) 1-Ciano-1-(N-ciklopropil-metil-N-metil)-amino-1-(2-furil)-4-(2-tienil)-but-3-én

25 [a (IX) általános képletben: $R_1=2$ -furil; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $R_5=2$ -tienil; $Q=-CH=CH-$]

A cím szerinti vegyületet az előzőekhez hasonlóan állítjuk elő; kiindulási anyagként 2-furaldehidet és (XIII) általános képletű közbenső terméket használunk.

30 A keletkezett nyersterméket (hozam 100%-os) további tisztítás nélkül használjuk fel a szerves magnéziumvegyülettel való reakcióban.

B-9) transz-1-[2-Ciano-2-fenil-(N-ciklopropil-metil-N-metil)-amino-etil]-2-(2-tienil)-ciklopropán

35 [a (IX) általános képletben: $R_1=C_6H_5$; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $R_5=2$ -tienil; $Q=ciklopropán-1,2$ -diil]

A cím szerinti vegyületet az előzőekhez hasonlóan állítjuk elő, kiindulási anyagként benzaldehidet és az A-5 példánál ismertetett (XIII) képletű közbenső terméket alkalmazunk. A kapott nyersterméket (hozam 100%-os) további tisztítás nélkül használjuk fel a szerves magnéziumszármazékkal való reakcióban.

45 NMR: 0,30–2,60 (m, 6H); 2,25 (t, 2H); 2,50 (s, 3H); 6,90 (m, 3H); 7,37 (m, 3H); 7,60 (m, 2H)

B-10) transz-1-(2-Ciano-2-(3-tienil)-N-(ciklopropil-metil-N-metil)-amino-etil]-2-(3-tienil)-ciklopropán

[a (IX) általános képletben: $R_1=R_5=3$ -tienil; $R_3=CH_3$; $m=1$; $R_4=(CH_2)_2CH$; $Q=ciklopropán-1,2$ -diil]

50 A cím szerinti vegyületet a fentiek szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként tiofén-karboxaldehidet és az A-6 példában ismertetett (XIII) általános képletű közbenső terméket használjuk. A kapott nyersterméket (hozam 100%) további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

N-cikloalkil-alkil-amin-származékok előállítása
Általános műveletek

60 76,0 ml (227 mmol) etil-magnézium-bromidnak éterrel készült 3 mólos oldatát visszük vízmentes lombikba nitrogéngáz bevezetése közben.

Ezt követően 50,4 mmol (IX) általános képletű amin-nitrilt oldunk fel 65 ml tetrahydrofuranban; az oldószerrel előzőleg molekulaszűrőn átengedve vízmentesítjük. Az oldatot 20 és 30 °C közötti hőmérsékleten tartjuk.

Ezt követően az elegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten (mintegy 20 °C-on) kevertetjük, majd 10 °C alatti hőmérsékleten 260 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldathoz adjuk.

A vizes fázist elkülönítjük, a szerves fázist 2 n sósavoldattal háromszor extraháljuk.

Az egyesített sósavas fázisokat koncentrált nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az éteres fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az étert ledesztilláljuk, a kapott terméket ismert módon tisztítjuk.

A B-1–B-10 példákban ismertetett közbenső terméket etil-magnézium-bromiddal reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületeket kapjuk.

1–10. példa

1. példa

4-(N-Ciklopropil-metil-N-metil)-amino-4-(2-furil)-1-fenil-hex-1-én

[R₁=2-furil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1; R₄=CH(CH₂)₂; R₅=C₆H₅; Q=-CH=CH-]

Kiindulási anyagként a B-1 példa szerinti aminonitrilt alkalmazzuk.

Sárga, olajos terméket kapunk, TLC=055 S. B.

IR: 3080, 3030, 2980, 2880, 2800, 1600, 1560, 1500, 1465, 1380, 1230, 1160, 1020, 980, 740, 695 cm⁻¹
NMR: 0,10–0,60 (m, 5H); 0,90 (t, 3H); 1,90 (q, 2H) 2,30 (d, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,80–2,90 (m, 2H); 6,20–6,60 (m, 4H); 7,30–7,40 (m, 6H)

Analízis: (C₂₁H₂₇NO) C, H, N, O.

2. példa

4-(N-Ciklopropil-metil-N-metil)-amino-1-fenil-4-(2-tienil)-hex-1-én

[R₁=2-tienil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1; R₄=CH(CH₂)₂; R₅=C₆H₅; Q=-CH=CH-]

Kiindulási vegyületként a B-2 közbenső terméket alkalmazzuk.

Sárga színű, olajos terméket kapunk; forráspont 160 °C/35 Pa, TLC=0,25 S. D.

IR: 3070, 3020, 2960, 2895, 1665, 1640, 1595, 1570, 1490, 1450, 1230, 1030, 970, 825, 745, 690 cm⁻¹
NMR: 0,05–0,55 (m, 5H); 1,90 (m, 5H); 2,30 (d, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,90 (d, 2H) 6,10–6,60 (m, 2H); 7,00–7,10 (m, 2H); 7,20–7,30 (m, 6H)

Analízis: (C₂₁H₂₇NS) C, H, N, S

3. példa

4-(N-Ciklopropil-metil-N-metil)-amino-1-fenil-4-(3-tienil)-hex-1-én

[R₁=3-tienil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1; R₄=CH(CH₂)₂; R₅=C₆H₅; Q=-CH=CH-]

Kiindulási vegyületként a B-3 közbenső terméket alkalmazzuk.

Sárga színű, olajos terméket kapunk; forráspont 140 °C/3,5 Pa, TLC=0,45 S. A.

IR: 3075, 3055, 3020, 2990, 2965, 2930, 2875, 2840, 2790, 1595, 1495, 1460, 1015, 980, 965, 845, 755, 740, 690, 665 cm⁻¹

NMR: 0,10–0,55 (m, 4H); 0,70 (s, 1H); 0,75 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 2,25 (d, 2H) 2,40 (s, 3H); 6,00–6,50 (m, 2H); 7,00–7,40 (m, 8H)

Analízis: (C₂₁H₂₇NS) C, H, N, S

4. példa

transz-1-[2-(N-Ciklopropil-metil-N-metil)-amino-2-(2-furil)-butil]-2-fenil-ciklopropán

[R₁=2-furil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1; R₄=CH(CH₂)₂; R₅=C₆H₅; Q=ciklopropán-1,2-diil]

Kiindulási vegyületként a B-4 közbenső terméket alkalmazzuk.

Vörösesbarna színű, olajos terméket kapunk;

TLC=0,45 S. B

20 IR: 3060, 2990, 2970, 2930, 2790, 1605, 1499, 1460, 1220, 1158, 1015, 940, 885, 930, 800, 730, 700 cm⁻¹

NMR: 0,40–0,95 (m, 11H); 1,20–1,70 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 2,15 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 6,05 (m, 1H); 6,35 (m, 1H); 6,85–7,35 (m, 6H)

25 Analízis: (C₂₂H₂₉NO) C, H, N, O

5. példa

transz-1-[2-(N-Ciklopropil-metil-N-metil)-amino-2-(2-tienil)-butil]-2-fenil-ciklopropán

[R₁=2-tienil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1; R₄=CH(CH₂)₂; R₅=C₆H₅; Q=ciklopropán-1,2-diil]

Kiindulási vegyületként a B-5 közbenső terméket alkalmazzuk.

Vörösesbarna színű, olajos terméket kapunk;

TLC=0,45 S. A.

30 IR: 3060, 2980, 2960, 2940, 2960, 2790, 1610, 1500, 1465, 1240, 1020, 830, 750, 700 cm⁻¹

35 NMR: 0,10 (m, 2H); 0,40–0,50 (m, 2H); 0,80–0,95 (m, 5H); 1,30 (s, 1H); 1,50–1,90 (m, 2H); 2,00–2,10 (m, 4H); 2,30 (d, 2H); 2,45 (s, 3H); 6,80–7,25 (m, 8H)

40 Analízis: (C₂₂H₂₉NS) C, H, N, S

6. példa

transz-1-[2-(N-Ciklopropil-metil-N-metil)-amino-2-(3-tienil)-butil]-2-fenil-ciklopropán

[R₁=3-tienil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1; R₄=CH(CH₂)₂; R₅=C₆H₅; Q=ciklopropán-1,2-diil]

50 Kiindulási vegyületként a B-6 közbenső terméket alkalmazzuk.

Vörösesbarna színű, olajos terméket kapunk;

TLC=0,75 S. C.

55 IR: 3070, 2990, 2930, 2875, 2840, 2785, 1604, 1497, 1460, 1015, 777, 693 cm⁻¹

NMR: 0,05–0,15 (m, 1H); 0,25–0,55 (m, 2H); 0,60–1,10 (m, 7H); 1,40–1,75 (m, 2H); 1,75–2,10 (m, 4H); 2,15–2,35 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 6,85–7,40 (m, 8H)

60 Analízis: (C₂₂H₂₉NS) C, H, N, S

7. példa

4-(*N*-Ciklopropil-metil-*N*-metil)-amino-4-(2-tienil)-1-(3-tienil)-hex-1-én

[R₁=2-tienil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1;

R₄=CH(CH₂)₂; R₅=3-tienil; Q=-CH=CH-]

Kiindulási vegyületként a B-7 közbenső terméket alkalmazzuk.

Sárga színű, olajos terméket kapunk;

Forráspont 143–151 °C/5 Pa, TLC=0,50 S. A.

IR (film): 3076, 3050, 2968, 1942, 1908, 2848, 2820, 2768, 1448, 1237, 1222, 1074, 1008, 957, 852, 832, 793, 757, 687 cm⁻¹

NMR: 0,10–0,20 (m, 2H); 0,30–0,70 (m, 2H); 0,70–1,10 (m, 1H); 0,85 (t, 1H); 1,90 (q, 2H); 2,30 (d, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,80 (d, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,80–7,50 (m, 6H)

Analízis: (C₁₉H₂₅NS₂) C, H, N, S

8. példa

4-(*N*-Ciklopropil-metil-*N*-metil)-amino-4-(2-furil)-1-(2-tienil)-hex-1-én

[R₁=2-furil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1;

R₄=CH(CH₂)₂; R₅=2-tienil; Q=-CH=CH-]

Kiindulási vegyületként a B-8 közbenső terméket alkalmazzuk.

Sárga színű, olajos terméket kapunk;

Forráspont 125–145 °C/10 Pa, TLC=0,40 S. A.

IR (film): 3070, 2965, 2870, 2820, 2795, 1500, 1465, 1225, 1210, 1160, 1125, 1080, 1045, 1020, 990, 960, 860, 830, 805, 737, 695 cm⁻¹

NMR: 0,10–0,20 (m, 2H); 0,20–0,60 (m, 2H); 0,60–1,10 (m, 4H); 1,88 (q, 2H); 2,26 (d, 2H); 2,37 (s, 3H); Z 2,50–3,20 (m, 2H); 5,80–6,20 (m, 2H); 6,20–6,40 (m, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,80–7,20 (m, 3H); 7,42 (s, 1H)

Analízis: (C₁₉H₂₅NOS) C, H, N, O, S

9. példa

transz-1-[2-(*N*-Ciklopropil-metil-*N*-metil)-amino-2-fenil-butil]-2-(2-tienil)-ciklopropán

[R₁=C₆H₅; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1;

R₄=CH(CH₂)₂; R₅=2-tienil; Q=ciklopropán-1,2-diil]

Kiindulási vegyületként a B-9 közbenső terméket alkalmazzuk.

Sárga színű, olajos terméket kapunk;

Forráspont: 135–145 °C/13 Pa, TLC=0,50 S. B.

IR: 3062, 2786, 1596, 1490, 1442, 1018, 759, 697 cm⁻¹

NMR: 0,30–0,60 (m, 2H); 0,60–1,20 (m, 8H); 1,60–2,20 (m, 6H); 2,35 (d, 2H); 2,45 (s, 3H); 6,50–6,70 (m, 1H); 6,80–6,90 (m, 1H); 6,90–7,10 (m, 1H); 7,10–7,60 (m, 5H)

Analízis: (C₂₂H₂₉NS) C, H, N, S

10. példa

transz-1-[2-(*N*-Ciklopropil-metil-*N*-metil)-amino-2-(3-tienil)-butil]-2-(3-tienil)-ciklopropán

[R₁=R₅=3-tienil; R₂=C₂H₅; R₃=CH₃; m=1;

R₄=CH(CH₂)₂; Q=ciklopropán-1,2-diil]

Kiindulási vegyületként a B-10 közbenső terméket alkalmazzuk.

Sárga színű, olajos terméket kapunk;

Forráspont: 163–166 °C/1 Pa, TLC=0,25 S. A

IR: 3060, 2960, 2780, 1680, 1460, 1020, 850, 780 cm⁻¹
NMR: 0,30–0,60 (m, 2H); 0,60–1,10 (m, 7H); 1,50–2,40 (m, 9H); 2,37 (s, 3H); 6,70–6,90 (m, 2H); 7,00–7,40 (m, 4H);

Analízis: (C₂₀H₂₇NS) C, H, N, S.

Az 1–10. példák szerint előállított vegyületeket farmakológiai vizsgálatoknak vetettük alá. Az egereken végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a vegyületek alacsony toxicitással rendelkeznek. Ezen túlmenően vizsgáltuk a pikrotoxin által előidézett görcsöknek a vizsgálati vegyületekkel való inhibícióját.

E tulajdonságok lehetővé teszik, hogy a találmány szerinti vegyületeket pszichotrop szerként alkalmazzuk a neuropszichikus zavarok kezelésére.

Ezen túlmenően vizsgáltuk a vegyületeknek in vitro a mu-, delta-, kappa-, opioid- és a szigma-receptorokra való kötődési képességét.

Az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek különösen kedvező kötődést mutatnak a szigma-receptorok esetében, amely tulajdonság összefüggésben áll a vegyületek antipszichotikus hatásával; különösen intenzív módon észleljük e hatást olyan vegyületek esetében, amelyek képletében R₁ jelentése 2-tienil, és R₅ jelentése fenilcsoport.

Az (I) általános képletű cikloalkil-alkil-amin-származékokat patkányokon in vivo vizsgáltuk. A vegyületek inhibícióját a cisztamin beadása nyomán általában fellépő gasztrooduodenális fekélyeket. E hatás a helyi szigma-receptorokhoz való kötődési képességgel áll összefüggésben.

Mindezen tulajdonságok együttesen a találmány szerinti vegyületeket alkalmassá teszik az aszténiás és neurológias és/vagy pszichikus rendellenességek, valamint a gasztrointesztinális traktus megbetegedéseinek kezelésére.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbi vizsgálatokkal ellenőrizzük.

a) A vegyületek toxicitását egereken vizsgáljuk; megállapítjuk a vegyületekhez tartozó LD₅₀-értéket: az LD₅₀ azt a letális dózist jelöli, amely a vizsgálati körülmények között az állatok 50%-ának pusztulását idézi elő. A vizsgálatokhoz Swiss fajtájú, mintegy 20 g testsúlyú hím egereket használunk 4-es csoportokban; a vizsgálat előtti napon az állatoktól a táplálékot megvonjuk.

Minden egyes meghatározást négy dózis értéknél végzünk, orálisan 100, 300, 600 és 1000 mg vizsgálati vegyületet adva be egy kg testtömegre számítva; a vegyületek tömegét az (I) általános képletű bázisra számítjuk.

A találmány szerinti vegyületek akut toxicitása megfelel LD₅₀=1000 mg értéknek, vagy ennél nagyobb. Kivételes esetekben a toxicitás 600 mg/kg.

b) A találmány szerinti vegyületek pszichotrop tulajdonságait egereken vizsgáljuk; ellenőrizzük a pikrotoxin által előidézett görcsös állapot elleni védőhatást. A vizsgálatokat Krall és társai [Epilepszia 19. 409–428. oldal (1978)] dolgozatában leírtak szerint végezzük.

Pikrotoxin beadásával az állatokat görcsös állapotba helyezzük, amelyre jellemző a mioklonikus nyújtó-

zási szindróma, amelyet a végtagok kinyújtása és az állatok elpusztulása követ. Némely vegyület, különösen azok, amelyek a GABA/benzodiazepin/Cl-ionofor komplexekre hatnak, védelmet nyújt az állatoknak a görcsös állapota ellen.

A vizsgálatokhoz Swiss fajtájú, mintegy 20 g-os hím egerek 10-es csoportját használjuk; a vizsgálandó vegyületeket vizes oldatban intraperitoneálisan (IP) vagy orálisan (PO) adjuk be.

Ezt követően intraperitoneálisan pikrotoxinoldatot adunk az állatoknak 24 mg/kg dózisban (0,2 ml/állat); a vegyületet 30 perccel adjuk az intraperitoneálisan beadott vizsgálati anyag után, vagy pedig 60 perccel az orálisan beadott vizsgálati termék után. A beadott dózis elegendő ahhoz, hogy a kezeletlen állatok görcsös állapotát majd pusztulását idézze elő. A leírt kísérleti körülmények között azt tapasztaltuk, hogy a vizsgálati vegyületekkel kezelt állatoknál elmarad a tonikus nyújtózás.

Az eredményeket az alábbiak szerint fejezhetjük ki: a pikrotoxin hatása ellen megvédett állatok %-át adjuk meg; az állatok 50 mg/kg vizsgálati vegyületet kaptak, ip. beadva, vagy 100 mg/kg vizsgálati vegyületet kaptak po.;

vagy megállapítjuk a vizsgált vegyületekre vonatkozó ED₅₀ értékét; ED₅₀ ebben az esetben azt a hatáshoz szükséges dózist jelöli mg/kg-ban kifejezve, amely az állatok 50%-át megvédi a nyújtózódási fázisban; az eredmények jelentőségét az alábbi módon jelölhetjük:

* az eredmény jelentős p. < 0,05 tartományban;

** az eredmény jelentős p. < 0,01 tartományban.

A vizsgálati eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze: a táblázatban feltüntetjük a kétféle módon beadott vegyületek által előidézett hatást.

1. táblázat

Pikrotoxin által előidézett görcsös állapot inhibíciója

Példa száma	ip.: megvédett állatok %-a vagy ED ₅₀	op.: megvédett állatok %-a vagy ED ₅₀
1.	N. T.	60%**
2.	50% *	N. T.
4.	50% *	N. T.
5.	50% *	50%*
6.	50% *	50%*
9.	N. T.	ED ₅₀ =90 mg
10.	50%	ED ₅₀ =74 mg

N. T. = nem lett vizsgálva

c) A vizsgált vegyületeknek a szigma-receptorokra való in vitro kötődését ismert módon végezzük Largent B. L. és társai [J. Pharmacol. Exp. Ther. 238, 739–748. oldal (1986)] szerint.

A vizsgálat lényege, hogy a vizsgált vegyületeket versenyeztetjük a + [3H] SKF 10.047 jelzésű termék-

kel, amely termék a szigma-receptorok radioaktív ligandja, ha a vizsgálatokhoz tengerimalac agyhártyáját alkalmazzuk.

A vizsgálatot oly módon végezzük, hogy a vizsgálati vegyületeket különböző koncentrációjú oldatban inkubáljuk a membrán standard mintáival együtt, szűrés után meghatározzuk az oldat maradék radioaktivitását.

Az eredményekből kiszámítjuk az IC₅₀-értéket, amely azt a nanomoláris koncentrációt jelöli, amely a szigma-receptorral kapcsolódó radioaktív ligandum 50%-ának kapcsolódását képes inhibálni.

Az eredményeket a 2. táblázatban tüntetjük fel. A táblázatban a ditolilguanidin (DTG) kapott eredményeket is feltüntetjük. E vegyület nagy affinitású szelektív szigma-receptor. [Holtzman S. G.: J. Pharm. Exp. Ther. 248. kötet 3. szám 1054–1062. oldal (1989)].

2. táblázat

A találmány szerinti vegyületeknek a szigma-receptorokra való kötődése

Vizsgált vegyület, példa száma	IC ₅₀ (nmol)
2.	95
5.	29
DTG	103

A táblázatban feltüntetett eredmények azt igazolják, hogy a találmány szerinti vegyületek szigma-receptorokra való affinitása 1–3-szorosa a DTG által mutatott affinitásnak.

Az (I) általános képletű cikloalkil-amin-származékok kedvező affinitása és alacsony toxicitási értéke a vegyületeket értékesé teszi.

A találmány szerinti vegyületek specifikus affinitását vizsgáltuk mu-, delta-, kappa-, szigma-, opioid-receptorokkal, továbbá fenciklidin (PCP) receptorokkal szemben; ismereteink szerint ezen receptorokhoz való kapcsolódás vizsgálata a pszichomimetikus gyógyszerek értékelésére használható [Simon E. J. „Opiates receptor binding in Drug Research”-ben, kiadó Robert A. O'Brien–Marcel Dekker – (1986), valamint Largent B. L. és társai az Eur. J. of Pharmacol. 155. kötet, 345–347. oldal, (1988)].

A 2. és 5. példákban ismertetett vegyületeknek három opioid-receptorhoz való affinitását vizsgáltuk in vitro az irodalomban leírtak szerint [Roman F. és társai J. Pharm. Pharmacol. 39. kötet 404–407. oldal (1987)]; valamint a PCP-receptorokra való affinitást szintén az irodalomban leírtak szerint végeztük [Vignon J. és társai „Brain Res.” 280. kötet 194–197. oldal 1983, és 378. kötet, 133–141. oldal (1986)].

A 3. táblázatban feltüntetett eredményeket IC₅₀-értékben adjuk meg. Ez az érték a vizsgált anyagnak azt a nanomoláris koncentrációját jelöli oldatban, amelynél a vizsgált anyag képes a specifikus radioaktív ligandumnak az adott receptorra való kapcsolódását 50%-ban inhibálni.

3. táblázat
A szigma-, mu-, delta-, kappa-, és PCP-receptorokra való affinitás vizsgálata

Vizsgált vegyületek	Mu	Delta	Kappa	Szigma	PCP
	Receptorok				
Példa száma:					
2.	1542	7 387	1196	95	6280
5.	3024	57 043	9095	29	4226
DTG	3970	33 200	6490	103	6750

Az eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek szigma-receptor-affinitása világosan értékelhető.

A szigma-receptor-affinitásnál mért IC_{50} -értéket önkényesen 1-nek véve, ehhez az értékhez viszonyítjuk a mu-, delta- és kappa-receptorok esetében mért IC_{50} -ér-

15 tékeket; a számításokat az 5. példa vegyületénél végzük el, amely vegyületben a szigma-receptor affinitása a legintenzívebb.

Ezeket az értékeket a DTG-vel kapott értékekkel összehasonlítva az alábbi eredményeket kapjuk:

Vizsgált vegyületek	Mu	Delta	Kappa	Szigma	PCP
	Receptorok				
Példa száma					
5.	104	1967	314	1	145
DTG	38	322	63	1	65

Az eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti kedvező hatású vegyületeknél a szigma-receptorokhoz való affinitás legalább százszor akkora, mint a mu- és kappa-receptoroknál észlelt affinitás és 2000-szer nagyobb, mint a delta-receptornál kapott érték.

Az eredményeket a DTG-vel kapott értékekkel összehasonlítva azt tapasztaljuk, hogy az 5. példa szerinti vegyület legalább kétszer olyan szelektív a szigma-receptorokhoz való affinitás tekintetében, mint az összehasonlításhoz használt DTG-vegyület.

d) A találmány szerinti vegyületeknek a gasztrointesztinális traktusra való hatását patkányokon vizsgáljuk. Ellenőrizzük a vizsgálati vegyületek gasztroduodenális fekélyek képződését inhibáló képességét, ciszteamin

10 előidézett fekélyek esetében. A patkányokkal végzett vizsgálatokat Robert és társai ismertetik [Digestion, 11. kötet, 199–211. (1974)].

A vizsgálatokhoz Wistar fajtájú, 200 g átlagsúlyú nőstény patkányok 10-es csoportjait használjuk. Az állatoknak 400 mg/kg ciszteamin-hidrokloridot adunk be szubkután injekció formájában. A vizsgálati vegyületeket orálisan vagy szubkután adjuk be 1 órával, illetőleg 30 perccel a fekélyt képező szer beadása előtt.

Ezt követően 18 óra múlva az állatokat a nyakcsigolya elmozdításával leöljük; a gyomrot és a duodenumot elkülönítjük, fiziológias oldattal öblítjük, majd táblán rögzítjük. Az antropilor-duodenális zónában ellenőrizzük a fekélyek keletkezését, ezek nagyságát mm^2 -ben adjuk meg. A terület nagyságát úgy számítjuk ki, hogy

az elváltozásnál a két ellentétes irányú átlót egymással megszorozzuk. Az eredmények statisztikus értékelését Student módszerrel végzük, amely módszert fekélyes felületek vizsgálatánál alkalmazzák; kontrollként olyan állatcsoportokat használunk, amelyek csak vivőanyagot kapnak.

Az eredményeket ED_{50} -ben kifejezve a 4. táblázatban tüntetjük fel.

Az ED_{50} azt a hatásos dózisértéket jelenti mg/kg-ban kifejezve, amely a ciszteamin által előidézett fekélyképződést 50%-kal csökkenti.

4. táblázat

Ciszteamin által előidézett gasztroduodenális fekély inhibálása

Vizsgált vegyület	ED_{50} , mg/kg
Példa száma:	
2.	48,2
5.	45,7

A találmány szerinti vegyületeknek ezen farmakológiai tulajdonságai alacsony toxicitásuk mellett lehetővé teszik, hogy a vegyületeket gyógyászati készítményekben hatóanyagként alkalmazzuk, és a készítményt neurológiai és/vagy pszichikus típusú zavarok, így például depresszív állapotok, memóriazavar, viselkedési zavar, skizofrénia, Alzheimer-féle betegség, Parkinson-kór és

dementia senilis kezelésére és megelőzésére használjuk.

Ezen túlmenően az (I) általános képletű cikloalkil-alkil-amin-származékok alkalmasak a bél- és gyomor-traktus rendellenességeinek kezelésére; ezek közül említjük meg a bélmozgás, a motilitás zavarait, a gyomor-nyelőcső-, a gasztroduodenális reflux jelenséget, továbbá a gyomor- és/vagy nyombélfekélyt.

A találmány szerinti vegyületeket általában 1–500 mg-os egységdózisban, célszerűen 5–200 mg-ot adjuk, függően a kezelendő személy állapotától és a betegség súlyosságától. A napi terápiás dózist több adagra oszthatjuk; a napi dózis értéke általában 0,5 és 1500 mg között van. Rendszerint a napi 5–500 mg-os dózis 2–4 alkalomra elosztva kedvező hatást biztosít.

A találmány szerinti vegyületeket különféle gyógyászati készítmény formájában adhatjuk a betegeknek, így például előállíthatunk tablettákat, draszt, kapszulát, porokat, oldatokat, szuszpenziót, zselét vagy kúpokat. Ezen gyógyászati készítmények előállításához alkalmazhatunk bázist vagy ennek sószármazékát.

A gyógyászati készítményekben a hatóanyag 5–90 súly%-ot tesz ki. A gyógyászatban általában alkalmazott segéd- és vivőanyagok tömege 95–10 tömeg. Folyékony készítményeknél a hatóanyag-tartalom 0,1–10 tömeg% között van, ez esetben a segéd- és vivőanyagok koncentrációja 99,9–90 tömeg%.

A készítmények előállítását az alábbi tablettá-összetétel szemlélteti:

Készítmény összetétele:

Hatóanyag (5. példa vegyülete)	10,0–50,0 mg
Poli(vinil-pirrolidon)	20,0 mg
Karboxi-metil-keményítő	8,0 mg
Magnézium-sztearát	2,0 mg
Kolloidális szilícium-dioxid	0,4 mg
Laktóz, ad	200,0 mg

A hatóanyagot vizes alkoholos oldatban laktózzal elkeverjük, majd az elegyet poli(vinil-pirrolidon)-oldattal granuláljuk. A kapott anyagot szárítjuk, 1 mm szítanyílású szitán áttörjük. A karboxi-metil-keményítőt a koloidális szilícium-dioxiddal elegyítjük, majd az elegyet az előbbi granulátumhoz adjuk; ez után a kapott elegyhez keverjük a magnézium-sztearátot, alapos keverés után 200 mg súlyú tablettákat préselünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű N-cikloalkil-alkil-amin-származékok, továbbá e vegyületek sói, ahol a képletben

R₁ jelentése furil- vagy tienilcsoport; vagy fenilcsoport, azzal a feltétellel, hogy Q jelentése (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport;

R₂ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

m értéke 1 vagy 2;

R₄ jelentése –CH(CH₂)_n képletű cikloalkilcsoport, amely képletben n értéke 2–5;

R₅ jelentése fenilcsoport vagy tienilcsoport;

5 Q jelentése (–CH=CH–) képletű etilén-1,2-diil-csoport vagy (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport.

2. Gyógyászati készítmények, amelyek valamely (I) általános képletű N-cikloalkil-alkil-amin-származékot, vagy e vegyület sóját, ahol a képletben

R₁ jelentése furil- vagy tienilcsoport; vagy fenilcsoport, azzal a feltétellel, hogy Q jelentése (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport;

R₂ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

15 R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

m értéke 1 vagy 2;

R₄ jelentése –CH(CH₂) képletű cikloalkilcsoport, amely képletben n értéke 2–5;

R₅ jelentése fenilcsoport vagy tienilcsoport;

20 Q jelentése (–CH=CH–) képletű etilén-1,2-diil-csoport vagy (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport;

25 továbbá gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyagot tartalmaznak.

3. Az (I) általános képletű N-cikloalkil-alkil-amin-származékok, továbbá e vegyületek sói, ahol a képletben

R₁ jelentése furil- vagy tienilcsoport;

30 R₂ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

m értéke 1 vagy 2;

R₄ jelentése –CH(CH₂)_n képletű cikloalkilcsoport, amely képletben n értéke 2–5;

35 R₅ jelentése fenilcsoport vagy tienilcsoport;

Q jelentése (–CH=CH–) képletű etilén-1,2-diil-csoport vagy (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport.

40 4. Gyógyászati készítmények, *azzal jellemezve*, hogy ezek valamely (I) általános képletű N-cikloalkil-alkil-amin-származékot, vagy e vegyület sóját, ahol a képletben

R₁ jelentése furil- vagy tienilcsoport;

45 R₂ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

m értéke 1 vagy 2;

R₄ jelentése –CH(CH₂)_n képletű cikloalkilcsoport, amely képletben n értéke 2–5;

R₅ jelentése fenilcsoport vagy tienilcsoport;

50 Q jelentése (–CH=CH–) képletű etilén-1,2-diil-csoport vagy (a) képletű ciklopropán-1,2-diil-csoport;

55 továbbá gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyagot tartalmaznak.

