

(11) Patent numeris: **3471**

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **C07C 13/48,**  
**A61K 31/015**

(21) Paraiškos numeris: **IP655**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 15**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 10 25**

(72) Išradėjas:

**Ildiko Ballo, HU**  
**Laszlo Dobay, HU**  
**Elemer Ezer, HU**  
**Janos Fischer, HU**  
**Gyorgy Hajos, HU**  
**Judit Matuz, HU**  
**Ede Marvanyos, HU**  
**Katalin Saghy, HU**  
**Laszlo Szporny, HU**

(73) Patent savininkas:

**RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., Gyomrol ut 19-21, 1475 Budapest, HU**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001**  
**Vilnius, LT**

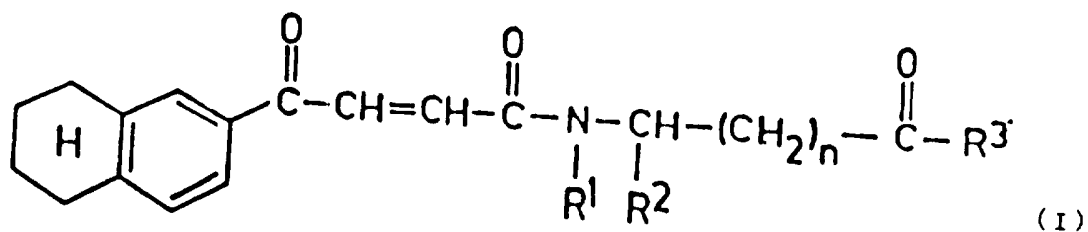
---

(54) Pavadinimas:

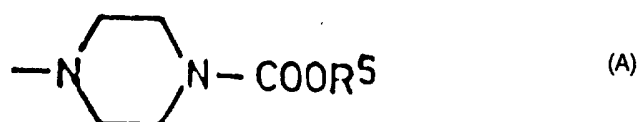
**Nauji tetrahidronaftaleno dariniai**

(57) Referatas:

Siūlomas išradimas apibūdina naujus tetrahidronaftaleno darinius, kurių bendra formulė (I),



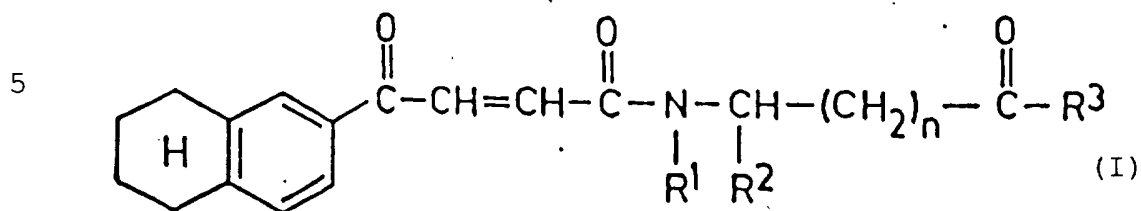
kurioje  
 $R^1$  yra vandenilio atomas,  
 $R^2$  yra vandenilio atomas,  $C_{1-4}$  alkoksikarbonilalkilo ar benzilo grupė, arba  $R^1$  ir  $R^2$  kartu yra grupė, kurios formulė  $-(CH_2)_3-$ ,  
 $R^3$  yra hidroksilo,  $C_{1-4}$  alkoksilo ar benzilokso grupė, arba grupė, kurios bendra formulė (A),



kurioje  
 $R^5$  yra  $C_{1-4}$  alkilo grupė, o n yra 0, 1, 2, 3, ar 4 ir jų farmaciniu požiūriu tinkamos druskos, be to, jų gavimo būdą.

Šie junginiai pasižymi priešopiniu poveikiu ir turi įtakos žinduolių, tame tarpe žmogaus, ląstelių apsaugai.

Išradimas apibūdina naujus tetrahidronaftaleno darinius, kurių bendra formulė (I),



10

kurioje

$R^1$  yra vandenilio atomas,

15

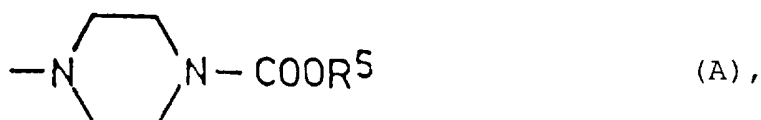
$R^2$  yra vandenilio atomas,  $C_{1-4}$  - alkoksikarbonilalkilo ar benzilo grupė arba

$R^1$  ir  $R^2$  kartu yra grupė  $-(CH_2)_3-$ ,

20

$R^3$  - yra hidroksilo,  $C_{1-4}$  alkoksilo ar benziloksilo grupė arba grupė, kurios formulė (A),

25



kurioje

30  $R^5$  yra  $C_{1-4}$  alkilo grupė ir

N yra 0, 1, 2, 3 ar 4, bei tinkamas farmaciniu požiūriu jų druskas, be to, jų gavimo būdą.

35 Junginiai, kurių pagrindinė formulė (I), gali būti (E) konfigūracijos.

$C_{1-4}$  alkilo ar  $C_{1-4}$  alkoksilo grupės gali būti linijinės ar šakotos struktūros sočiųjų angliavandenilių grupės, t.y., metilo, etilo, n- ar izopropilo, be to n-, di- ar t- butilo grupės.

5

Naujieji junginiai, kurių pagrindinė formulė (I), yra biologiškai aktyvūs, jie pasižymi priešopiniu poveikiu, t.y., daro poveikį ląstelių apsaugai.

10

Be to, šis išradimas apibūdina farmacinės kompozicijas, kurių sudėtyje yra nauji tetrahidronaftaleno dariniai, kurių pagrindinė formulė (I), - kurioje  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ir n turi tą pačią prasmę kaip yra nurodyta aukščiau, - ir farmaciniu požiūriu tinkamas jų druskas, be to, jų gavimo būdą.

15

Yra žinomas nesočių organinių junginių hidrinimas, sudarius hidrinimo sąlygas naudojant praretintos žemės oksihidrido katalizatorių (žr. Prancūzijos pat. par. Nr.8616279 ir Europos patento Nr.0273575 išradimų aprašymus).

20

Išradime pasiūlyti nauji tetrahidronaftalino dariniai apima siaurą sritį, ir šioje srityje artimesnių technine prasme analogų nerasta.

25

Junginių, kurių pagrindinė formulė (I), gydomasis poveikis buvo tyrinėjamas pagal toliau aprašytus testus

30

Skrandžio ląstelių apsauga opaligės, sukeltos parūgštintu alkoholiu, atveju

(A. Robert: Gastroenterology, 77, 761-767, 1979)

35

Bandymas buvo atliekamas su pelių patelėmis, svečiančiomis 120-150 g ir alkintomis 24 valandas.

Bandomasis mišinys buvo pateikiamas per zondą suspensijos Tween 80 pavidalu. Po 30 minučių taip pat per zondą buvo pateikiamos parūgštinto alkoholio dozės po 0,5 ml/100 g kūno masės. Po vienos valandos gyvulėliai dekapituojami, jų skrandukai išpreparuojami ir perpjaunami išilgai pagal liniją. Po to buvo išmatuojamos rausvai rudos dėmelės (kraujuojančios žaizdos) ir buvo apskaičiuojamas jų vidutinis dydis viename skranduke. Bandomojo mišinio apsauginis efektas buvo nustatomas palyginant su kontrolinės grupės rezultatais.

Mišinio pagal 1 pavyzdį poveikis:  $ED_{50} = 0,1 \text{ mg/kg}$

Skrandžio ląstelių apsauga chroniškos opaligės, sukeltos acto rūgštimi, atveju

(Tagaki ir kt.: Japanese Journal of Pharmacology 19, 418-426, 1969)

Bandymas buvo atliekamas su pelių patelėmis, alkintomis 24 valandas. Po anestezavimo prapjaunama pilvo plėvė ir išvirkščiamą 25  $\mu\text{l}$  20% acto rūgšties tirpalo į skrandžio raukšlėtosios dalies serozinį sluoksnį. Tada pilvaplėvė užsiuvama ir gyvuliukai gaudavo maistą ir vandenį "ad libitum". Gydymas pradedamas 5 bandymų dieną ir tęsiamas, kasdien duodant vienkartinę suspensijos dozę 10 dienų laikotarpyje. 15 dieną gyvuliukai buvo dekapituojami, ir išpreparuojami jų skrandukai. Apžiūrėjimo metu buvo matuojamas nekrotinių zonų skersmuo ir paskaičiuojamas jų paviršiaus plotas. Bandomojo mišinio gydymasis poveikis buvo paskaičiuojamas pagal tokią formulę:

|                                   |   |                               |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|
| <u>Opos paviršiaus plotas</u>     | - | <u>Opos paviršiaus plotas</u> |
| (kontrolė)                        |   | (bandymas)                    |
| Opos paviršiaus plotas (kontrolė) |   |                               |

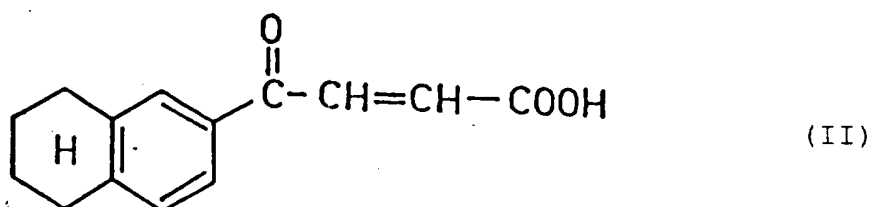
Junginio, išskirto pagal 1 pavyzdį, gydomasis poveikis buvo 39%, esant dozei 10 mg/kg.

5 Farmakologiniais tyrimais patvirtinta, kad junginiai pagal siūlomą išradimą, kaip ir jų druskos yra potencialūs priešopiniai agentai.

10 Išradimas taip pat apibrėžia tetrahidronaftaleno darinių, kurių bendra formulė (I) - kurioje  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ir  $n$  turi ankstesnę prasmę, - gavimo būdą, kuris apima tarpusavio sąveiką aktyvuotų 4-oksi-4-(5,6,7,8-tetra-

hidro-2-naftil)-2(E)-buteno rūgšties darinių, kurių formulė (II),

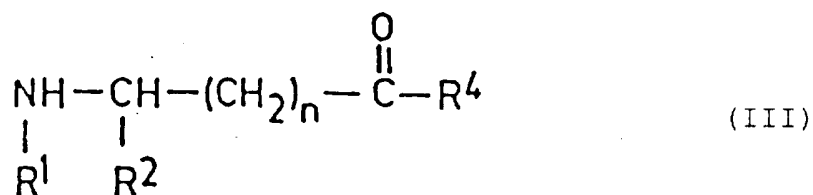
15



20

su amino rūgščių dariniais, kurių bendra formulė (III),

25



30 kurioje -  $R^1$  ir  $R^2$  turi ankstesnę prasmę, o  $R^4$  yra  $C_{1-4}$  alkoksilo ar benziloksilo grupė arba grupė, kurios bendra formulė A, - kurioje  $R^5$  yra  $C_{1-4}$  alkilo grupė, ir,

35 jeigu reikalinga, yra vykdoma junginių, kurių pagrindinė formulė (I), - kurioje  $R^1$  ir  $R^2$  turi ankstesnę prasmę, o  $R^3$  yra t-butiloksilo grupė, acidolizė ir/arba,

jeigu reikalinga, vykdoma junginių, kurių pagrindinė formulė (I), - kurioje  $R^1$  ir  $R^2$  turi ankstesnę prasmę, o  $R^3$  atitinka hidroksilo grupę, - aktyvuotų darinių tarpusavio sąveika su piperizino dariniais, kurių sudėtyje yra grupė, kurios formulė A, - kurioje  $R^5$  turi ankstesnę prasmę, - arba yra vykdoma konversija į druską, panaudojant neorganinę ar organinę bazę.

Pradiniai junginiai, kurių pagrindinė formulė (III), yra komerciniai produktai.

4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil-2-(E)-buteno rūgštis, kurios bendra formulė (II), gali būti išskirta iš 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno ir maleino rūgšties anhidrido Friedelio-Kraftso reakcijoje, kaip yra aprašyta D. Papa ir kt.: J. Am. Chem. Soc.: 70, 3356, 1948.

Pagal siūlomą išradimą geriausiai yra realizuojamas amidų susidarymas tarp junginių, kurių pagrindinė formulė (II) ir (III), kai yra vykdomas aktyvinimas "in situ" pirmiausia 4-oksi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buteno rūgšties, kurios pagrindinė formulė (II), ir jos reakcija inertinio organinio tirpiklio aplinkoje su amino komponentu, kurio formulė (III). Junginio, kurio formulė (II) karboksilo grupė gali būti aktyvuojama su ne mažesniu kaip stechiometrinis kiekis karbodiimido tipo reagentu, t.y., su dicikloheksilkarbodiimidu, inertiniame organiniame tirpiklyje, geriausiai halogenintame alifatiname angliavandenilyje, geriausiai dichlormetane ir temperatūros ribose nuo 0°C iki 20°C. Kitas geras aktyvinimo būdas yra mišrių anhidridų metodas, kada yra panaudojamas chlorskruzdžių rūgšties esteris, geriausiai etilo chloroformiatas. Reakcija yra vykdoma inertiniame organiniame tirpiklyje, t.y., cikliniame eteriame, geriausiai tetrahidrofurane, dalyvaujant t-amino bazės, geriausiai trietilamino stechiometriniais kiekiais, temperatūros

ribose nuo  $-20^{\circ}\text{C}$  iki  $0^{\circ}\text{C}$ . Tuo atveju, kai junginys, kurio bendra formulė (I), - kurioje  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$  turi ankstesnę prasmę ir  $\text{R}^3$  yra hidroksilo grupė, - reaguoja su piperazino dariniu, rūgštis yra aktyvuojama bet koku aukščiau paminėtu metodu, t.y., arba mišrių anhidridų, arba karbodiimidiniu metodu.

Jeigu yra reikalinga, junginiai, kurių bendra formulė (I), - kurioje  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$  turi ankstesnę prasmę ir  $\text{R}^3$  yra hidroksilo grupė, - gali būti su organine arba neorganine baze pervedami į šarminio metalo, šarminio žemės metalo ar cinko druską.

Junginiai, kurių bendra formulė (I), - kurioje  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ir  $\text{R}^3$  turi ankstesnę prasmę, - išskirti pagal šiame išradime aprašytą būdą, gali būti atskiriami paprastai naudojamais metodais, t.y., filtracijos ir gryninami juos perkristalinant.

Pagal siūlomą išradimą junginiai gali būti komponuojami į farmacines kompozicijas, tinkamas išoriniam ir vidiniam naudojimui, maišant juos su nenuodingais, inertiniais kietos ar skystos būklės nešikliais ir/arba priedais. Tokiais nešikliais gali būti naudojami vanduo, želatina, laktozė, krakmolas, pektinas, magnio stearinas, stearino rūgštis, talkas, augaliniai aliejai, tokie kaip žemės riešutų, alyvų aliejus ir kt. Aktyvusis komponentas gali būti įvedamas, kaip ir paprastai tai yra daroma farmacinėse kompozicijose, kietose būklėje, t.y., ovalo ar keturkampės formos tabletėse, tabletėse su apvalkalėliais, kapsulėse iš želatinos, piliulėse ar žvakutėse.

Jeigu reikalinga, į kompozicijų sudėtį galima įvesti ir pagalbines medžiagas, tokias kaip antiseptikai, stabilizatoriai, drėkinimo, emulgavimo agentai ir kt. Tai gali būti atliekama įprastais metodais, pavyzdžiui,



kietų kompozicijų formavimo atveju, sijojant, maišant, granuliuojant ber presuojant. Tokių kompozicijų gamyboje galima panaudoti įprastinius technologinius procesus, t.y., sterilizaciją.

5

Tolimesni pavyzdžiai iš dalies pailiustruoja siūlomame išradime pateiktą būdą.

1 pavyzdys

10

4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil-L-prolino etilo esteris

15

4,6 g (0,02 molio) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buteno rūgšties yra ištirpinama 100 ml bevandenio dichlormetano, po to yra pridedama 5,6 ml (0,04 molio) trietilamino. Tirpalas atšaldomas iki -15°C, po to yra pridedama 2,01 g (0,022 molio) L-prolino etilo esterio hidrochlorido, ištirpinto 10 ml bevandenio dichlormetano. Reakcijos mišinys yra maišomas iš pradžių - 15°C temperatūroje 30 minučių, po to kambario temperatūroje vieną valandą ir po to mišinys yra ekstrahuojamas tirpikliais tokia seka: 1 N druskos rūgštimi, vandeniu, 5% natrio karbonatu ir prisotintu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas.

20

25

Likutis kristalinamas iš cikloheksano-petrolio eterio mišinio (1:1).

30

Išeiga: 5,03 g (70%)

Lydymosi temperatūra: 63-66°C

35

$[\alpha]_D^{25}$ : -78,8°C (c=0,5, chloroformas)

## 2 pavyzdys

N-[ 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil] -L-prolinas

5

7.66 g (0,02 molio) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil-L-prolino t-butilo esteris yra maišomas 200 ml 2,4 N acto rūgšties dioksano tirpale 24 valandas, po to mišinys išgarinamas. Likutis ištirpinamas 10 200 ml dichlormetano, ir tirpalas ekstrahuojamas vandeniu ir prisotintu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, tirpiklis išgarinamas iki medžiagos aliejinės būklės.

15 Išeiga: 6,50 g (99%)

## 3 pavyzdys

20 N-[ 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil] -L-prolino cinko druskos tetrahidratas

6,5 g N-[ 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil] -L-prolinas, išskirtas pagal šio išradimo 2 pavyzdį, yra ištirpinamas mišinyje iš 10 ml vandens ir 25 2,78 ml (0,02 molio) trietilamino, po to pridedama 1,36 g cinko chlorido. Susidaręs nuosėdų pavidalu junginys yra nufiltruojamas, praplaunamas lediniu vandeniu, etanoliu ir dietilo eteriu. Gautas produktas yra šviesiai geltonos spalvos.

30

Išeiga: 4,9 g (62%)

Lydimosi temperatūra: 122-124°C

35  $[\alpha]_D^{25}$ : -82,4°C (c=1, metanolis)

## 4 pavyzdys

N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-D-asparato rūgšties dietilo esteris

5

4,6 g (0,02 molio) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoinė rūgštis yra ištirpinama 50 ml bevandenio tetrahidrofurano, pridedama 5,6 ml (0,04 molio) trietilamino, ir tirpalas atšaldomas iki  $-10^{\circ}\text{C}$ . Į šitokią tirpalą lėtai supilama 2,01 ml (22 mmolio) etilchlorofomiato, praskiesto 20 ml bevandenio tetrahidrofurano. Po to, palaikant reakcijos mišinio temperatūrą  $-10^{\circ}\text{C}$ , pridedama 4,5 g (0,02 molio) D-asparto rūgšties dietilo esterio, praskiesto 20 ml bevandenio dichlormetano. Reakcijos mišinys iš pradžių maišomas  $-10^{\circ}\text{C}$  temperatūroje 30 minučių, po to kambario temperatūroje vieną valandą ir po to supilamas į 200 ml vandens. Mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas 5% natrio karbonato ir prisotintu natrio chlorido tirpalais. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, tirpiklis išgarinamas. Likutis kristalinamas iš petolio eterio, ir susidaro šviesiai geltonos spalvos kristalai.

25 Išeiga: 5,6 g (70%)

Lydymosi temperatūra:  $95-97^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ :  $-0,33^{\circ}\text{C}$  ( $c=0,5$  chloroformas)

30

## 5 pavyzdys

1-[N-/4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil/-L-prolil]-4-etoksikarbonil-piperizinas

35

4,24 g (18,4 mmolio) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buteno rūgštis ištirpinama 80 ml bevan-

denio tetrahidrofurano, po to pridedama 2,57 ml (18,4 mmolio) trietilamino, po to 1,76 ml (18,4 mmolio) etilchloroformiato, praskiesto 10 ml bevandenio tetrahidrofurano. Į šitoki mišinį pridedama 4,7 g 1-L-prolil-4-etoksikarbonilpiperizino, pasikuošto iš anksto pagal b punkte aprašytą pradinių medžiagų išskyrimą ir ištirpinto 30 ml bevandenio tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys maišomas -15°C temperatūroje, po to -10°C temperatūroje 30 minučių, po to kambario temperatūroje vieną valandą. Po to mišinys supilamas į 400 ml vandens ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas pirmiausia 5% natrio karbonatu, po to vandeniui, pabaigoje prisotintu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, tirpiklis išgarinamas. Aliejinės būklės likutis perkristalinamas dietilo eterio ir izopropanolio mišinio.

Išeiga: 4,87 g (57%)

Lydymosi temperatūra: 110-112°C

$[\alpha]_D^{25}$ : +9,4°C (c=1, chloroformas)

6 pavyzdys

N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-prolino benzilo esteris

14,5 g (0,06 molio) L-prolino benzilo esterio hidroklorido ir 8,3 g (0,06 molio) kalio karbonato yra ištirpinama mišinyje, sudarytame iš 100 ml vandens ir 100 ml dichlormetano. Organinis sluoksnis džiovinamas ir tirpiklis išgarinamas. Aliejinės būklės likutis tiesiogiai yra panaudojamas tolimesniame etape.

13,8 g (0,06 molio) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buteno rūgšties ištirpinama 150 ml bevandenio tetrahidrofurano, ir gautas tirpalas atšaldomas iki -15°C. Po to pridedama 8,4 ml (0,06 molio) trietilamino, po to - 6,1 ml (66 mmolio) etilchloroformiato, praskiesto 20 ml bevandenio tetrahidrofurano. Po to pridedama paruošta pirmame etape L-proolino benzilesterio bazė, ištirpinta 20 ml bevandenio tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys yra maišomas -15°C temperatūroje 30 minučių, po to kambario temperatūroje - vieną valandą, po to jis yra supilamas į 400 ml vandens ir ekstrahuojamas su dichlormetanu. Organinis sluoksnis yra praplaunamas pirmiausia 5% natrio karbonato tirpalu, po to vandeniu ir pabaigoje prisotintu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis yra džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, tirpiklis išgarinamas. Aliejinės būklės likutis perkristalinamas iš acetono-n-heksano mišinio.

20 Išeiga: 12,0 g (48%)

Lydomosi temperatūra: 95-96°C

25  $[\alpha]_D^{25}$ : -41,1°C (c=1, chloroformas)

7 pavyzdys

30 N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-β-alanino etilo esteris

2,3 g (0,01 molio) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buteno rūgšties ir 1,53 g (0,01 molio) β-alanino etilo esterio hidrochlorido suspenduojama 50 ml bevandenio dichlormetano ir atšaldoma iki 0°C. Po to į suspensiją yra pridedama 1.01 g (0,01 molio) N-metilmorfolino, praskiesto 20 ml bevandenio dichlormetano, po to - 2,06 g (0,01 molio) diciklo-heksil-

karbodiimido. Reakcijos mišinys maišomas vieną valandą 0°C temperatūroje, po to - vieną valandą kambario temperatūroje.

- 5 Susidariusios dicikloheksilkarbamidas nuosėdos yra nufiltruojamos, o filtratas ekstrahuojamas su tirpikliais tokia seka: 1 N druskos rūgštimi, vandeniu, prisotintu natrio karbonato tirpalu ir pabaigoje natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu tirpiklis išgarinamas. Likutis kristalinamas pridėjus dietilo eterio.

Išeiga: 1,3 g (41%)

- 15 Lydymosi temperatūra: 112-114°C

8 pavyzdys

- 20 N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-6-aminoheksano rūgšties etilo esteris

- 2,3 g (0,01 molio) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-(E)-buteno rūgšties ir 1,95 g (101 molio) 6-aminoheksano rūgšties etilo esterio suspenduojama 60 ml bevandenio dichlormetano ir atšaldoma iki 0°C. Į šitoki mišinį pirmiausia pridedama 1,01 g (0,01 molio) N-metilmorfolino 20 ml sauso dichlormetano, po to pridedama 2,06 g (0,01 molio) dicikloheksilkarbodiimido. Reakcijos mišinys maišomas vieną valandą 0°C temperatūroje.
- 30 Susidariusio dicikloheksilkarbamido nuosėdos nufiltruojamos, ir filtratas ekstrahuojamas su tirpikliais tokia seka: 1N druskos rūgštimi, vandeniu, prisotintu natrio karbonato tirpalu ir pabaigoje prisotintu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, tirpiklis išgarinamas. Likutis kristalinamas iš dietilo eterio ir n-heksano mišinio.
- 35

Išeiga: 1,48 g (40%)

Lydymosi temperatūra: 74-76°C

5 9 pavyzdys

N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-fenilalanino metilo esteris

10 4,3 g (0,02 molio) L-fenilalanino metilo esterio hidrochlorido ir 4,6 g (0,02 molio) 4-oksi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buteno rūgšties suspenduojama 80 ml bevandenio dichlormetano ir atšaldoma iki 0°C. Į šį mišinį pridedama 2,03 g (0,02 molio) metilmorfolino,

15 iš-tirpinto 30 ml bevandenio dichlormetano, po to - 4,12 g (0,02 molio) dicikloheksilkarbodiimido. Reakcijos mišinys maišomas vieną valandą 0°C temperatūroje, po to vieną valandą kambario temperatūroje. Susidariusios dicikloheksilkarbamido nuosėdos yra nufiltruojamos, ir filtratas yra ekstrahuojamas tirpikliais

20 tokia seka: 1N druskos rūgštimi, vandeniu, prisotintu natrio karbonato tirpalu ir pabaigoje prisotintu natrio chlorido tirpalu.

25 Organinis sluoksnis yra džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, tirpiklis išgarinamas. Po išgarinimo likutis kristalinamas iš etilo acetato ir dietilo eterio mišinio.

30 Išeiga: 3,7 g (47%)

Lydymosi temperatūra: 145-147°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -22,5°C (c=1 metanolis)

35

10 pavyzdys

1-[ N-/4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2(E)-butenoil/-L-propil]-4-etoksikarbonilpiperazinas

5

6,5 g aliejinės būklės N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-prolino, išskirto pagal 2 pavyzdyje aprašytą būdą, yra ištirpinama 150 ml bevandenio dichlormetano, atšaldoma iki 0°C, po to yra pridama 3,16 g (0,02 molio) 1-etoksikarbonilpiperazino ir katalizei reikalingi kiekiai 4-di-metilaminopiridino. Į šitoki mišinį, pastoviai jį maišant, pridama 4,54 g (22 mmolio) dicikloheksilkarbodiimido, ištirpinto 20 ml bevandenio dichlormetano. Reakcijos mišinys 15 maišomas 24 valandas kambario temperatūroje. Susidariusios dicikloheksilkarbamido nuosėdos nufiltruojamos ir praplaunamos dichlormetanu. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas tirpikliais tokia seka: 1N druskos rūgštimi, vandeniu, 10% natrio karbonato tirpalu, vandeniu 20 ir pabaigoje prisotintu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojamas, tirpiklis išgarinamas. Aliejinės būklės likutis perkristalinamas iš dietilo eterio ir izopropanolio mišinio.

25

Išeiga: 5,1 g (55%)

Lydymosi temperatūra: 110-112°C

30  $[\alpha]_D^{25}$ : +92°C (c=1, chloroformas)

Pradinių medžiagų gavimas

35 a) N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-prolino t-butilo esteris



5,23 g (0,02 molio) L-prolino t-butilo esterio oksalatas suspenduojamas 50 ml dichlormetano, ir mišinys ekstrahuojamas 50 ml vandens, kuriame ištirpinta 2,76 g (0,02 molio) kalio karbonato iki tol, kol tirpalas nuskaidréja. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas

Išeiga: 3,7 g L-prolino t-butilo esterio.

10 4,6 g (0,02 molio) 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buteno rūgštis ištirpinama 50 ml bevandenio tetrahidrofurano ir pridedama 2,8 ml (0,02 molio) trietilamino. Reakcijos mišinys atšaldomas iki  $-15^{\circ}\text{C}$ , po to pridedama 2,01 ml (22 mmolio) etil-chloroformiato,

15 praskiesto 20 ml bevandenio tetrahidrofurano, po to - iš anksto paruošto tirpalo, sudaryto iš 3,7 g (22 mmolio) L-[prolino t-butilo esterio ir 20 ml bevandenio tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys maišomas  $-15^{\circ}\text{C}$  temperatūroje 30 minučių, po to jis supilamas į 200 ml

20 vandens ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas tirpikliais tokia seka: 5% natrio karbonato tirpalu, prisotintu natrio chlorido tirpalu ir pabaigoje vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, tirpiklis išgaurinamas. Likutis kristalinamas pridėjus etilo eterio.

Išeiga: 3,89 g (51%)

Lydymosi temperatūra:  $95-98^{\circ}\text{C}$

30

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ :  $-81,2^{\circ}\text{C}$  ( $c=0,5$ , chloroformas)

b) 1-(N-benziloksikarbonil-L-prolil)-4-etoksikarbonilpiperazinas

35

12,45 g (0,05 molio) (N-benziloksikarbonil-L-prolino ir 7,91 g (0,05 molio) 1-etoksikarbonilpiperazino yra ištir-

pinama 150 ml bevandenio dichlormetano, atšaldoma iki +5°C, po to yra pridedama 11,35 g (55 mmolio) dicikloheksilkarbodiimido, ištirpinto 50 ml bevandenio dichlormetano. Mišinys maišomas 24 valandas kambario temperatūroje, susidariusios dicikloheksilkarbamido nuosėdos yra nufiltruojamos ir filtratas ekstrahuojamas tirpikliais tokia seka: 1 N druskos rūgštimi, vandeniu, 10% natrio karbonato tirpalu ir pabaigoje vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, tirpiklis yra išgarinamas. Šaldant produktas pradeda kristalintis. Susidarę balti kristalai nufiltruojami ir praplaunami su atšaldytu dietilo eteriu.

Išeiga: 14,0 g (72%)

Lydomosi temperatūra; 90,5-92°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -11,4°C (c=1, metanolis)

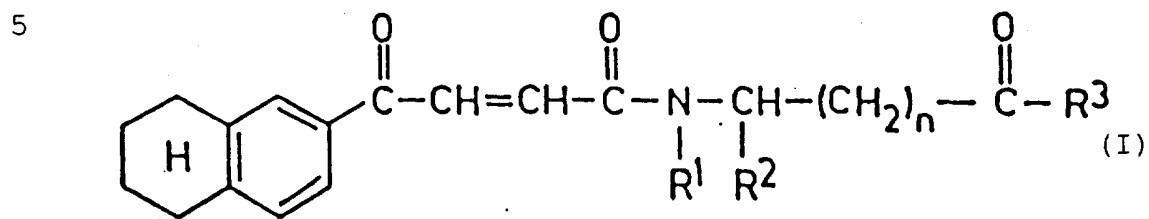
c) 1-L-prolil-4-etoksikarbonilpiperazinas

7,4 g (19 mmolio) 1-(N-benziloksikarbonil-L-prolil)-4-etoksikarbonilpiperazino, - išskirto pagal ankstesnį aprašymą, - yra ištirpinama 150 ml bevandenio metanolio, ir gautas tirpalas hidrinamas 2 valandas, dalyvaujant PdO kaip katalizatoriui. Pašalinus katalizatorių, tirpalas yra išgarinamas.

Išeiga: 4,7 g (96,9%).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nauji tetrahidronaftaleno dariniai, kurių bendra formulė (I),



kurioje

15  $R^1$  yra vandenilio atomas,

$R^2$  yra vandenilio atomas,  $C_{1-4}$  alkoksikarbonilalkilo ar benzilo grupė arba

20  $R^1$  ir  $R^2$  kartu yra grupė, kurios formulė  $-(CH_2)_3-$ ,

$R^3$  yra hidroksilas,  $C_{1-4}$  alkoksilo ar benziloksilo grupės, ar grupė, kurios bendra formulė (A),

25



kurioje

35  $R^5$  yra  $C_{1-4}$  alkilo grupė, o  $n$  yra 0, 1, 2, 3 ar 4, bei jų farmaciniu požiūriu tinkamos druskos.

2. Junginiai, parinkti iš aprašytų 1 punkte bendros I formulės junginių, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra:

- 5 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-prolino etilo esteris,
- N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-prolino cinko druskos tetrahidratas,
- 10 1-[N-/4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-D-asparto rūgšties dietilo esteris,
- 15 1-[N-/4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-prolil]-4-etoksikarbonilpiperazinas,
- N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-prolino benzilo esteris,
- 20 N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-β-alanino etilo esteris,
- N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-6-aminoheksano rūgšties etilo esteris,
- 25 N-[4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-butenoil]-L-fenilalanino metilo esteris.

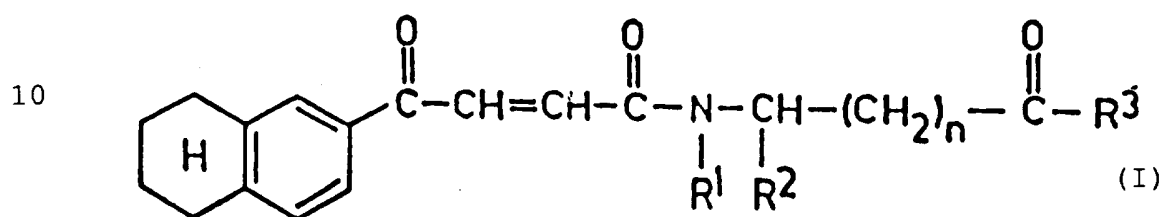
3. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš aktyvaus komponento ir farmaciškai tinkamo nešiklio ir/arba priedo, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyviu komponentu yra nauji tetrahidronaftaleno dariniai, kurių pagrindinė formulė (I), nurodyta 1 punkte arba farmaciškai tinkamos šių darinių druskos.

35

4. Nauji tetrahidronaftaleno dariniai, kurių bendra formulė (I) pagal 1 punktą ir farmaciškai tinkamos jų

druskos, skirti žinduolių (tame tarpe ir žmonių) gydymui ir/arba profilaktikai nuo trachėjos, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos uždegimų.

5. Naujų tetrahidronaftaleno darinių, kurių bendra formulė (I)



15

kurioje

$R^1$  yra vandenilio atomas,

20

$R^2$  yra vandenilio atomas,  $C_{1-4}$  alkoksikarbonilalkilo ar benzilo grupė, arba

$R^1$  ir  $R^2$  kartu yra grupė, kurios formulė  $-(CH_2)-$ ,

25

$R^3$  yra hidroksilo,  $C_{1-4}$  alkoksilo ar benzilo grupė ar grupė, kurios bendra formulė (A),

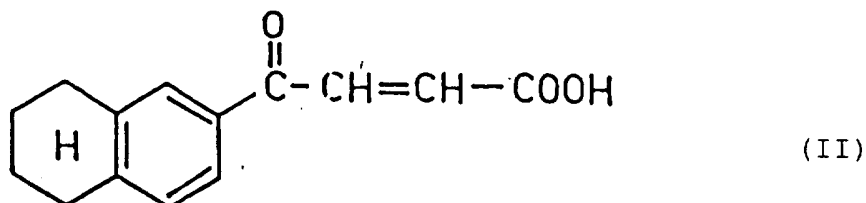
30



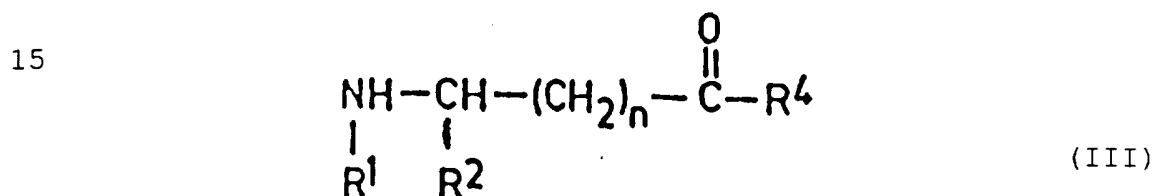
35

kurioje

$R^5$  yra  $C_{1-4}$  alkilo grupė, o  $n$  yra 0, 1, 2, 3 ar 4 bei jų farmaciškai tinkamų druskų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdo tarpusavio sąveiką 4-okso-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2 (E)- buteno rūgšties, kurios bendra formulė (II),



su amino rūgščių dariniais, kurių bendra formulė (III),



20

kurioje  $R^1$  ir  $R^2$  turi anksčiau nurodytą prasmę, o  $R^4$  yra  $C_{1-4}$  alkoksilo grupė ar grupė, kurios formulė (A), kurioje  $R^5$  yra  $C_{1-4}$  alkilo grupė, ir,

25

jeigu reikalinga, vykdo junginių, kurių bendra formulė (I), kur  $R^1$  ir  $R^2$  turi ankstesnę prasmę ir  $R^3$  yra tret-butiloksilo grupė, acidolizę ir/arba,

30

jeigu reikalinga, vykdo junginių, kurių bendra formulė (I), kurioje  $R^1$  ir  $R^2$  turi ankstesnę prasmę, ir  $R^3$  yra hidroksilo grupė, aktyvuotų darinių tarpusavio sąveiką su piperazino dariniais, kurių sudėtyje yra grupė, kurios formulė A, kurioje  $R^3$  turi ankstesnę prasmę, arba vykdo konversiją į druską, panaudojant neorganinę ar organinę bazę.

35

6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad karboksirūgštį aktyvuoja "in situ", geriausiai  
su karbodiimido tipo reagentu arba mišrių anhidridų  
metodu.
- 5
7. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad panaudoja 1-etoksikarbonilpiperaziną, kaip pi-  
perazino darinį.
- 10
8. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad karboksirūgštį paverčia į šarminio metalo,  
šarminio žemės metalo ar cinko druską.
- 15
9. Farmacinių kompozicijų gavimo būdas, b e s i s k i -  
r i a n t i s tuo, kad naujus tetrahidronaftaleno  
darinius, kurių bendra formulė (I),
- kurioje
- 20
- $R^1$  yra vandenilio atomas,
- $R^2$  yra vandenilio atomas,  $C_{1-4}$  alkoksikarbonilalkilo ar  
benzilo grupė arba  $R^1$  ir  $R^2$  kartu atitinka grupę, kurios  
formulė  $-(CH_2)_3-$ ,
- 25
- $R^3$  yra hidroksilo,  $C_{1-4}$  alkoksilo ar benziloksilo grupė  
ar grupė, kurios bendra formulė (A),
- kurioje
- 30
- $R^5$  yra  $C_{1-4}$  alkilo grupė, o n yra 0, 1, 2, 3 ar 4, arba  
jų farmaciniu požiūriu tinkamas druskas sumaišo su  
farmaciniu požiūriu tinkamais nešikliais ir/arba prie-  
dais.
- 35