

(11) Patento numeris: **4035**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 215/64**

C07C 217/74

(21) Paraiškos numeris: **IP1733**

A61K 31/135

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 09 25**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 90/00806, 1990 12 05**
SU 5001681, 1991 08 06

(31, 32, 33) Prioritetas: **8904127, 1989 12 07, SE**

(72) Išradėjas:

Uli Alf Hacksell, SE
Sven-Erik Hillver, SE

(73) Patento savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Nauji bicikliniai aminopakeisti junginiai, jų gavimo būdas ir farmacinis
preparatas

(57) Referatas:

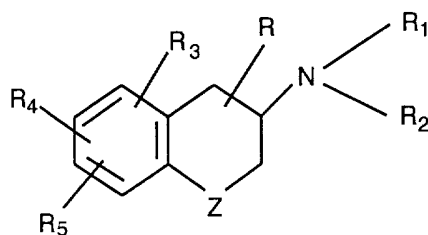
Junginys, išreiškiamas I formule, kurioje X yra O, CH₂, S, SO arba SO₂; R yra F arba Cl; R₁ yra H, C₁ - C₆ alkilas arba C₂ - C₆ alkenilas; R₂ yra H, C₁ - C₆ alkilas arba C₂ - C₆ alkenilas; R₃ yra H, C₁ - C₆ alkilas; farmaciškai priimtina šio junginio S-enantiomero druska, skirti panaudoti terapijoje. Farmacinė kompozicija, savo sudėtyje aktyviuoju komponentu turinti vieną iš minėtų junginių, I formule išreiškiamo junginio gavimo būdas.

Šiame išradime kalbama apie naujų pakeistų 3-aminochromanų, tiochromanų, tetralinų bei jų druskų (S) enantiomerus, jų gavimo būdus, farmacines kompozicijas, savo sudėtyje turinčias minėtų terapiškai aktyvių junginių, o taip pat apie naujus tarpinius produktus, galinčius būti naudingais, gaunant terapiškai aktyvius junginius bei apie minėtų aktyvių junginių panaudojimą terapiniais tikslais.

Šio išradimo tikslas - sukurti terapiniam panaudojimui skirtus junginius, o ypač tokius junginius, kurių terapinis poveikis pasireiškia per centrinę nervų sistemą (CNS). Tolimesniu tikslu yra sukūrimas tokių junginių, kurie pasižymėtų selektyviu poveikiu į žinduolių, tame tarpe žmonių, 5-hidroksi-triptamino receptorių.

Terapiškai aktyvūs 3-amino-dihidro-[1]-benzopirani ir benzotiopirani, pasižymintys poveikiu į žinduolių 5-hidroksi-triptamino receptorių, atskleisti EP Nr. 0222 996.

Šie junginiai išreiškiami formule:



kurioje Z yra O arba S;

R yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;

R₁ yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba arilas-žemesnysis alkilas,

R₂ yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba arilas-žemesnysis alkilas, arba

R₁ ir R₂ kartu gali sudaryti žiedą, turintį nuo 4 iki 6 anglies atomų;

R₃ yra vandenilis, hidroksilas, žemesnysis alkoksilas, arilas-žemesnysis alkoksilas, aciloksi arba ariloksi, kai Z yra S ir R₃ yra hidroksilas, žemesnysis

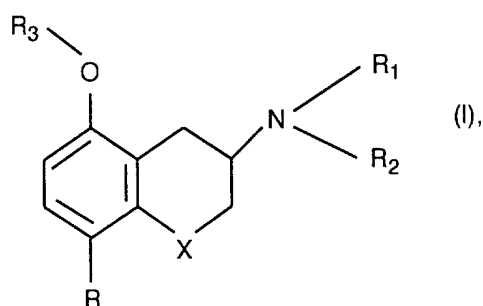
alkoksilas, arilas-žemesnysis alkoksilas, aciloksi arba ariloksi, kai Z yra O ir R_3 yra 5-toje arba 8-toje padėtyje tada, kai Z yra S;

R_4 ir R_5 nepriklausomai yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba halogenas, ir jų mono- arba di-S-oksidadai, kai Z yra S bei jų farmaciškai priimtinos druskos.

Šio išradimo tikslas - gauti naujus junginius, pasižyminčius dideliu cheminiu giminingumu CNS esantiems 5-hidroksi-triptamino receptoriams ir tuo pat metu serotonininio receptorių atžvilgiu veikiančius kaip agonistai, dalinai agonistai arba antagonistai.

Grupė naujų I formule išreiškiamų junginių, jų druskos bei provaistai yra panaudojami su 5-hidroksi-triptaminu susijusių būsenų bei sutrikimų, tokių, kaip depresija, nerimas, anoreksija, senatvės silpnaprotystė, Alchaimerio liga, migrena, termoreguliacinio bei seksualinių sutrikimų gydymo priemonės. Kiti šio išradimo aspektai yra susiję su šių junginių, jų enantiomerų bei druskų panaudojimu skausmui slopinti ir širdies-kraujagyslių sistemai moduluoti.

Todėl, šis išradimas yra susijęs su junginiais, išreiškiamais formule I:



kurioje X yra O, CH_2 , S, SO arba SO_2 ,

R yra F arba Cl,

R_1 yra H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas arba $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilas,

R_2 yra H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas arba $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilas,

R_3 yra H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas.

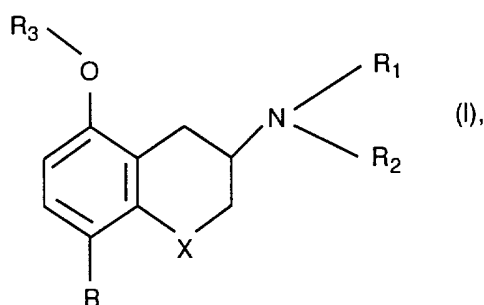
$\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas I formulėje reiškia tiesios, šakotos ir ciklinės struktūros alkilo grupes, turinčias nuo 1 iki 6 anglies atomų, pvz., metilą, etilą, n-propilą, i-propilą, n-butilą, i-butilą, t-butilą, n-pentilą, i-pentilą, t-pentilą, n-heksilą, i-heksilą, ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, metilciklopropilą,

etilciklopropilą, metilciklobutilą. Tinkamiausios alkilo grupės turi nuo 1 iki 4 anglies atomų.

C_2-C_6 alkenilas I formulėje reiškia tiesios arba šakotos struktūros anglies atomų grandines, kuriose yra nuo 2 iki 6 anglies atomų bei viena arba dvi dvigubos jungtys, pvz., alilas, propenilas, izopropenilas, butenilas, izobutenilas, pentenilas, izopentenilas. Tinkamiausios alkilo grupės turi nuo 2 iki 4 anglies atomų bei vieną dvigubą jungtį.

R_1 ir R_2 kartu gali sudaryti penkianarį arba šešianarį žiedą, turintį 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O ir S tarpo.

Tolimesniu šio išradimo aspektu yra farmacinė kompozicija, savo sudėtyje aktyviuoju komponentu turinti junginį, išreiškiamą formule I:



kurioje X yra O, CH_2 , S, SO arba SO_2 ,

R yra F arba Cl,

R_1 yra H, C_1-C_6 alkilas arba C_2-C_6 alkenilas,

R_2 yra H, C_1-C_6 alkilas arba C_2-C_6 alkenilas,

R_3 yra H, C_1-C_6 alkilas.

C_1-C_6 alkilas I formulėje reiškia tiesios, šakotos ir ciklinės struktūros alkilo grupes, turinčias nuo 1 iki 6 anglies atomų, pvz., metilą, etilą, n-propilą, i-propilą, n-butilą, i-butilą, t-butilą, n-pentilą, i-pentilą, t-pentilą, n-heksilą, i-heksilą, ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, metilciklopropilą, etilciklopropilą, metilciklobutilą.

Tinkamiausios alkilo grupės turi nuo 1 iki 4 anglies atomų.

C_2-C_6 alkenilas I formulėje reiškia tiesios arba šakotos struktūros anglies atomų grandines, kuriose yra nuo 2 iki 6 anglies atomų, bei vieną arba dvi

dvigubas jungtis, pvz., alilą, propenilą, izopropenilą, butenilą, izobutenilą, pentenilą, izopentenilą. Tinkamiausios alkenilo grupės turi nuo 2 iki 4 anglies atomų ir vieną dvigubą jungtį.

R_1 ir R_2 gali kartu sudaryti penkianarį arba šešianarį žiedą, turintį 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O ir S tarpo.

Ypatingai tinkami yra tie šį išradimą atitinkantys junginiai, kuriuose R yra fluoras, o R_1 , R_2 ir R_3 yra pasirenkami iš metilo, etilo ir n-propilo tarpo.

Absoliuti (+)-X-HBr konfigūracija buvo nustatyta rentgeno kristalografijos būdu; ji atitinka R. (Ingeborg Csöreg, neskelbti rezultatai).

Antagonistiniu poveikiu į 5-HT_{1A} receptorių pasižymi būtent šį išradimą atitinkančių junginių S-enantiomerai. Apie tai leidžia galvoti faktas, kad (S)-X, atliekant bandymus su žiurkėmis, priklausomai nuo dozės dydžio, slopina biocheminius ir elgesio pokyčius, sukeltus (R)-XXIV((S)-8-hidroksi-2-(dipropilamino)-tetralino, (S)-8-OH DPAT). Tiek (S)-XXIV, tiek ir (R)-XXIV yra žinomi kaip stiprūs 5-HT_{1A} receptorių agonistai. Ir priešingai, funkcinių analizių metu buvo nustatytas raceminio X aktyvumo nebuvimas, nors jis ir turėtų būti (R)-X dėka, kadangi šis pasižymi farmakologinėmis charakteristikomis, kurios yra tokios pat, kaip ir kitų 5-HT_{1A} receptorių agonistų.

(S)-X ($32\text{ }\mu\text{mol/kg}$, po oda) neturi pastebimos įtakos nei 5-HTP lygiui iš anksto rezerpinu nepaveiktų žiurkių nei prieš tai rezerpinu paveiktų žiurkių elgesiui. Jis, vienok, išstumia ($\pm$)-XXVI iš 5 HT_{1A} receptorių (1 lentelė).

Be to, (R)-XXIV ($\mu\text{mol/kg}$, po oda) poveikį rezerpinu paveiktų žiurkių elgesiui visiškai užblokuoja išankstinis poveikimas (S)-X 2 ($10\mu\text{mol/kg}$, po oda), atliktas prieš 10 minučių iki bandymo). Išankstinis poveikimas (S)-X prieš dvi valandas turi slopinančio poveikio (R)-XXIV sąlygojamam elgesiui, tačiau nebuvo pastebėta jokio blokavimo, jeigu poveikimas (S)-X atliekamas prieš 4 valandas iki (R)-XXIV poveikio. Šis antagonizmas taip pat yra veiksmingas po išankstinio D_2 -receptorių poveikio agonistu haloperindoliu (2 mg/kg , į pilvo ertmę).

1 lentelė

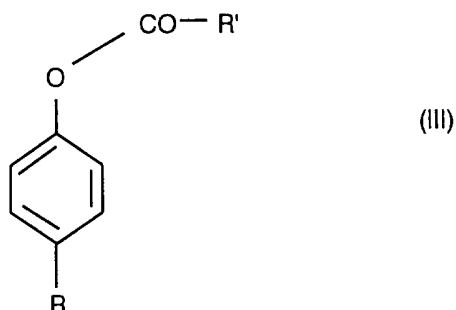
X enantiomerų cheminiai giminingumai [^3H] 8-OH DPAT pažymėtose 5-HT_{1A} vietose

5-HT_{1A} vietos

Junginys	K ₁ , nM	N _H
(R)-X	6,1	0,89
(S)-X	52	0,49
(±)-XXIV	1,0	0,92

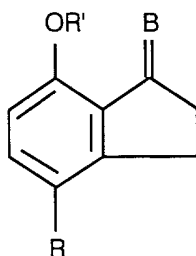
Metodas, aprašytas Liu, Y.; Mellin, C.; Björk, L.; Svensson, B.; Csöreg, I.; Helander, A.; Kenne, L.; Anden, N.-E.; Hacksell, U.; J.Med.Chem., 1989, 32, 2311-3218.

Atskirų, šį išradimą atitinkančių junginių formulės yra parodytos schematiškai pavaizduotoje formulėje III.



I R = F, R' = CH₂CH₂Cl

XII R = Cl, R' = CH=CH₂ XXIII R = Cl, R' = CH₂CH₂Cl



II R = F, R' = H, B = 0

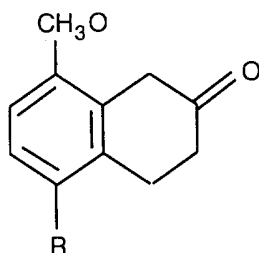
III R = F, R' = CH₃, B = 0

XI R = Cl, R' = H, B = 0

XIV R = Cl, R' = CH₃, B = 0

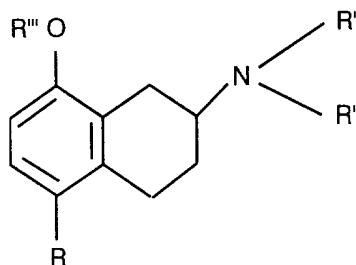
IV $R=F$, $R'=CH_3$, $B=CH_2$

XV $R=Cl$, $R'=CH_3$, $B=CH_2$



V $R=F$

XVI $R=Cl$



VI $R=F$, $R'=CH_2Ph$, $R''=H$, $R'''=CH_3$

XVII $R=Cl$, $R'=CH_2Ph$, $R''=H$, $R'''=CH_3$

VII $R=F$, $R'=H$, $R''=H$, $R'''=CH_3$

XVIII $R=Cl$, $R'=H$, $R''=H$, $R'''=CH_3$

VIII $R=F$, $R'=C_3H_7$, $R''=C_3H_7$, $R'''=CH_3$

XIX $R=Cl$, $R'=C_3H_7$, $R''=C_3H_7$, $R'''=CH_3$

IX $R=F$, $R'=C_3H_7$, $R''=H$, $R'''=CH_3$

XX $R=Cl$, $R'=C_3H_7$, $R''=H$, $R'''=CH_3$

X $R=F$, $R'=C_3H_7$, $R''=C_3H_7$, $R'''=H$

XXI $R=Cl$, $R'=C_3H_7$, $R''=C_3H_7$, $R'''=H$

XI $R=F$, $R'=CH_2Ph$, $R''=C_3H_7$, $R'''=CH_3$

XXII $R=Cl$, $R'=CH_2Ph$, $R''=C_3H_7$, $R'''=CH_3$

Farmacinės kompozicijos

Šį išradimą atitinkantys junginiai paprastai vartojami peroraliniu ir rektaliniu būdais arba injekcijomis. Tokių farmacinių kompozicijų sudėtyje aktyvusis komponentas paprastai yra arba kaip laisva bazė arba farmaciškai priimtina netoksiška druska, pvz., hidrochloridas, hidrobromidas, laktatas, acetatas, fosfatas, sulfatas, sulfamatas, citratas, tartratas, oksalatas ir pan., paruošti farmaciškai priimtina dozavimo forma.

Vartojimo dozės gali būti kieto, pusiau kieto arba skysto pavidalo. Paprastai aktyvioji medžiaga sudaro nuo 0,1 iki 99% kompozicijos svorio, specifiniu atveju - tarp 0,5 ir 20 % kompozicijos svorio, skirtos injekcijoms ir tarp 2 ir 50% kompozicijos svorio, skirtos peroraliniam vartojimui.

Gaminant peroralinės paskirties savo sudėtyje I formule išreiškiamų junginių turinčias farmacines kompozicijas, pasirinktasis junginys gali būti maišomas su kietu nešikliu, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitoliu, manitoliu, krakmolais, tokiais, kaip bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai arba amilopektinas, celiuliozės dariniais, rišamąja medžiaga, tokia, kaip želatinas arba polivinilpirolidonas bei su sutepančiomis medžiagomis, tokiomis, kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, polietilenglikolio vaškai, parafinas ir pan. Iš šių medžiagų presuojamos tabletės. Jeigu reikalingos padengtos tabletės, jų šerdys gaminamos aukščiau nurodytu būdu ir gali būti padengtos koncentruotu cukraus tirpalu, kurio sudėtyje gali būti gumiarabiko, želatino, talko, titano dioksido ir pan. Tabletės pasirinktinai gali būti padengtos specialistams žinomu polimeru, ištirpintos lakiame organiniame tirpiklyje arba organinių tirpiklių mišinyje.

Kad būtų lengviau atskirti tabletes, savo sudėtyje turinčias skirtingų aktyvių medžiagų arba skirtingus aktyvaus junginio kiekius, į dangą gali būti dedama dažų.

Gaminant minkštas želatino kapsules, aktyvioji medžiaga gali būti maišoma su augaliniu aliejumi arba polietilenglikoliu. Kietose želatino kapsulėse gali

būti aktyvios medžiagos granuliatu kartu su aukščiau minėtu tablečių gamyboje naudojamu nešikliu, kurio pavyzdžiais gali būti laktozė, sacharozė, sorbitolis, manitolis, krakmolai (pvz., bulvių krakmolas, kukurūzų krakmolas arba amilopektinas), celiuliozės dariniai arba želatinas. Be to, želatino kapsulės gali būti užpildomos skysčiais ar pusiau kietomis medžiagomis, savo sudėtyje turinčiomis vaistinės medžiagos.

Vienkartinės rektalinės paskirties dozės gali būti gaminamos kaip tirpalai arba suspensijos arba kaip supozitoriai, kuriuose aktyvioji medžiaga maišoma su neutraliu riebaliniu pagrindu arba tai gali būti iš želatino pagamintos rektalinės kapsulės, kurių sudėtyje esanti aktyvioji medžiaga yra sumaišyta su augaliniu aliejumi arba parafino alyva.

Skysti peroralinės paskirties preparatai gali būti gaminami kaip sirupai arba suspensijos. Tai pavyzdžiui, gali būti tirpalai, kurių nuo 0,2 iki 20% svorio sudaro čia aprašyta aktyvioji medžiaga, o balansui panaudotas cukraus ir/arba etanolio, glicerolio arba propilenglikolio mišiniai. Tokiuose skystuose preparatuose papildomai gali būti spalvą ir skonį suteikiančių medžiagų, sacharino bei tirštiklio, tokio, kaip karboksimetilceliuliozė ar kita specialistams žinoma medžiaga.

Injekcijoms skirti parenteraliniai tirpalai gali būti ruošiami iš farmaciškai priimtinos aktyvios medžiagos vandeninio tirpalo. Pageidautina, kad aktyvios medžiagos koncentracija būtų nuo 0,5 iki 10% pagal svorį. Šitokiuose tirpaluose taip pat gali būti stabilizuojančių ir/arba buferinių medžiagų. Patogumo dėlei gali būti naudojamos įvairios talpos ampulės.

Tinkamos šį išradimą atitinkančių peroralinės paskirties žmonių gydymo dozės yra 0,01-100 mg/kg kūno svorio ir 0,001-100 mg/kg kūno svorio parenteralinio vartojimo atveju.

Sintezės būdai

Šį išradimą atitinkančius junginius galima gauti iš p-fluorfenolio arba p-chlorfenolio, per atitinkamus 3-chloropropionatus arba akrilatus (pvz., junginius I, XII ir XXIII), atliekant Fries'o pergrupavimą ir po to sekantį Friedel-Crafts'o žiedo uždarymą, gaunant 7-hidroksi-1-indanonus (pvz., junginius II ir XIII). Atlikus indanonų O-metilinimą, gaunami metilo eteriai (pvz., junginiai III ir XIV), kurie, įvykdžius Wittig'o reakciją, paverčiami atitinkamais 2-metilen-indanais (pvz., junginiai IV ir XV). Toliau atliekamas jų pergrupavimas oksidavimo būdu, katalizatoriumi naudojant talio (III) nitrata ir gaunami 5-fluor- arba 5-chlor-8-metoksi-2-tetralonai (pvz., junginiai V ir XVI). Šie tetralonai paverčiami į 2-benzilaminotetralinus (pvz., junginiai VI ir XVII), redukuojant natrio cianoborhidridu jų Schiff'o bazines, gautas kondensuojant su benzilaminu. Pradedant nuo čia, yra keletas 5-fluor- arba 5-chlor-8-metoksi-2-(dialkilamino) tetralinų (t.y., junginių VIII ir XIX) gavimo būdų.

Pirmuoju būdu hidrinant pašalinama iš 2-benzilalkilamino tetralinų (pvz., junginių XI ir XXII) benzilo grupė ir gaunami monoalkilaminotetralinai (pvz., junginiai IX ir XX). Toliau seka pilnas alkilimas į atitinkamus dialkilaminotetralinus.

Antruoju būdu, atliekamas redukcinis benzilo pakaito pašalinimas ir gaunami 2-aminotetralinai (pvz., junginiai VII ir XVIII). Atlikus jų dialkilinimą, gaunami minėti dialkilaminotetralinai.

Paskutinio sintezės etapo metu atliekamas O-metilo grupės pašalinimas, virinant su koncentruota bromo vandenilio rūgštimi ir gaunami atitinkami 5-fluor- arba 5-chlor-8-hidroksi-2-(dialkilamino)-tetralinai (pvz., junginiai X ir XXI).

Šį išradimą atitinkantys junginiai gaunami arba laisvų arba jų druskų pavidalu. Kiekviena bazė gali būti paversta atitinkama adityvia rūgšties druska. Pageidautina tuo tikslu naudoti farmaciškai priimtina druską arba jonitą. Pagal šį išradimą gaunamos druskos gali būti paverčiamos atitinkamomis laisvomis bazėmis, pvz., naudojant stipresnę bazę arba jonitą. Kadangi tarp laisvos

bazės ir jos druskos egzistuoja toks glaudus tarpusavio sąryšis, bus visiškai natūralu, kalbant apie vieną nurodytą junginių formą, visuomet galvoti ir apie kitą. Kartais šį išradimą atitinkančius junginius galima gauti kristalinimo būdu hidratų formoje, turčią skirtingą vandens kiekį.

Kadangi dauguma tarpinių amino junginių, o taip pat ir galutiniai jų produktai yra jautrūs deguoniui, tai reakcijos dažniausiai vykdomos azoto atmosferoje. Pageidautina šį išradimą atitinkančius junginius laikyti jų adityvių rūgšties druskų pavidalu, visų pirma, kaip hidrochloridus arba hidrobromidus.

Šį išradimą atitinkantys junginiai, savo sudėtyje greta amino grupės turintys asimetrišką anglies atomą (kuris gali būti nealkilintas, monoalkilintas arba dialkilintas), gali būti žinomais būdais padalinti į savo optinius antipodus. To pavyzdžiu galima nurodyti raceminio junginio VI padalijimą, panaudojant L-vyno rūgštį.

1 Pavyzdys

4'-Fluorfenil-3-chlorpropionatas (I)

Maišant 60°C temperatūroje, į 4-fluorfenolį (308,3 g) pilama 3-chlorpropionilchlorido (391 g) ir 3 lašai trietilamino. Pašildžius 1,5 valandos 100°C temperatūroje ir nudistiliavus, gaunama 544,7 g I junginio, kurio virimo temperatūra yra 126-130°C/10mm Hg.

4-Fluor-7-hidroksi-1-indanonas (II)

Į bevandenį AlCl_3 (720 g) lėtai pilamas I junginys (219 g) azoto atmosferoje ir maišomas kambario temperatūroje. Mišiniui tapus per klampiu, maišymas nutraukiamas. Pakaitinus 1 valandą 120°C temperatūroje, vėl pradedama maišyti, o temperatūra pakeliama iki 180°C (2 val.). Ataušinus ir įpylus perteklinį vandens kiekį, produktas distiliuojamas garais. Po ekstragavimo chloroformu ir nugarinimo, gaunama 127 g nevalyto II junginio.

4-Fluor-7-metoksi-1-indanonas (III)

Azoto atmosferoje į 300 g miltelių pavidalo kalio karbonato/1,5 litro acetono maišant pilama 121 g II junginio, o po to - 83 g dimetilsulfato. Po dviejų valandų virinimo su grįžtamu šaldytuvu, tirpiklis nudistiliuojamas, įpilama vandens ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar vieną valandą. Po ekstrahavimo metileno chloridu ir nugarinimo, gaunama 125 g nevalyto III junginio, kuris išvalomas, kristalinant iš EtOAc. Lyd. t. - 118-120°C.

5-Fluor-8-metoksi-2-tetralonas (V)

NaH (6,8 g) suspenduojamas dimetilsulfoksido (40 ml) ir azoto atmosferoje šildomas iki 80°C. Toliau įpilama dar 40 ml dimetilsulfoksido, o po to dalimis - 80 g metiltrifenilfosfonio bromido. Pamašius 15 minučių, pilama 20 ml III junginio, dalinai suspenduoto 40 ml dimetilsulfoksido ir mišinys per naktį kaitinamas 70°C temperatūroje. Mišinys pilamas ant ledo heksano, o po to ekstrahuojamas heksanu. Gaunama 17,6 g nevalyto 4-fluor-7-metoksi-1-metilenindano (IV), kuris ištirpintas 70 ml MeOH. Šis tirpalas pilamas į maišomą talio trinatrato (43,9 g) tirpalą 400 ml MeOH ir HC(OCH₃)₃. Pamašius vieną minutę, iš karto pilama 200 ml chloroformo. Toliau plaunama vandeniniu natrio bikarbonatu, džiovinama ir koncentruojama. Gaunamas nevalytas produktas, kuris išvalomas chromatografiniu būdu (silikagelis, dietilo eteris-heksanas, 1:1). Gautasis junginio V ir jo dimetilketalio mišinys hidrolizuojamas 1M HCl-dietilo eteryje ir gaunama 11,8 g junginio V. ¹H BMR (chloroformas-d₁), δ: 7,02-6,64 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,56 (t, 2H).

(±)-2-Benzilamino-5-fluor-8-metoksitetralinas [(±)-VI]

Į 500 ml benzeno ir 11,8 g junginio V azoto atmosferoje pilama benzilamino (13,4 ml).

Po virinimo per naktį su grįžtamu šaldytuvu, azetropinės distiliacijos būdu pašalinamas vanduo. Nevalytas reakcijos mišinys nugarinamas, o po to

ištirpinamas 500 ml metanolio. HCl/MeOH pagalba pH sukoreguojamas iki 3-4.

Įpilama NaCNBH_3 (2,36 g) ir mišinys maišomas azoto atmosferoje 2 valandas. Palaikomas pH 3-4, pridedant HCl/MeOH arba trietilamino. Po koncervavimo įpilama vandeninio HCl, nuosėdos nufiltruojamos ir plaunamos dietilo eteriu. Pavertimas ($\pm$)-VI laisva baze atliekamas, veikiant 1M NaOH/dietilo eteri. Po chromatografinio išvalymo ant aliuminio oksido (dietilo eteris/petrolio eteris, 1:2), gaunama 12,4 ($\pm$)-VI laisvos bazės.

($\pm$)-VI dalijimas

(+)-L-vyno rūgštis (9,08 g) dedama į ($\pm$)-VI (17,25 g)/1050 ml karšto 95 % etanolio. Tirpalas per naktį laikomas kambario temperatūroje ir gautieji kristalai (7,25 g) perkristalinami iš EtOH. Paveikus 5M NaOH, gaunamas laisvas aminos, kuris ekstraguojamas dietilo eteriu. Jis paverčiamas hidrochloridu, kurį perkristalinus iš MeOH/dietilo eterio, gaunama 3,88 g (+)-VI·HCl. ^1H BMR (metanolis- d_4); δ : 7,60-7,40 (m, 5H); 7,05-6,65 (m, 2H); 4,35 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,7-1,6 (m, 7H). Optinio sukimo kampas ($[\alpha]^{22}_{\text{D}}$, MeOH, kaip ir visuose sekančiuose apibūdinimuose): +61,4° (c, 1.0). Enantiomerų perteklius, nustatytas dujų chromatografijos būdu, (R)-2-metoksi-2-femilacetamidams (ee) sudaro 99 %.

Prie laisvo amino (11,77 g), išskirto iš junginio (+)-VI gavimo motininių tirpalų, įpilama (-)-D-vyno rūgšties (6,19 g). (-)-VI·HCl (4,93 g) gavimo būdas yra iš esmės toks pat kaip aprašyta aukščiau.

(+)-2-Amino-5-fluor-8-metoksitetralino hidrochloridas [(+)-VII·HCl]

(+)-VI·HCl (1,63 g) ištirpinamas 100 ml MeOH. Atlikus katalitinį hidrinimą virš Pd/C, gaunama 1,14 g (+)-VII·HCl, lyd.t. 261-263°C. Optinio sukimo kampas: 67,8° (c, 1.0).

(-)-2-Amino-5-fluor-8-metoksitetralino hidrochloridas [(-)-VII·HCl]

Gaunamas tokiu pat būdu kaip ir (+)-VII·HCl, tačiau šiuo atveju pradedama nuo (-)-VI·HCl. Išėiga: 99%, lyd.t. - 262-264°C. Optinio sukimo kampas: -67,2° (c, 1.0).

(+)-5-Fluor-8-metoksi-2-(dipropilamino)tetralino hidrochloridas [(+)-VIII·HCl]

Į (+)-VII·HCl (1,01 g) ir miltelių pavidalo kalio karbonatą 30 ml MeCN azoto atmosferoje pilama 1-jodopropano (0,89 ml). Mišinys 10 dienų maišomas kambario temperatūroje, per tą laiką du kartus įpilant po 0,3 ml jodopropano. Įpylus dietilo eterio, nufiltravus ir nugarinus, nevalytas produktas išvalomas ant aliuminio oksido chromatografijos būdu (dietilo eteris/petrolio eteris 1:4) ir gaunama 0,90 g (+)-VIII·HCl ir, ilgiau eliuuojant - 0,23 g (+)-5-fluor-8-metoksi-2-propilaminotetralino hidrochlorido, (+)-IX·HCl.

Išėiga: 71%. Po pakartotinai atlikto perkristalinimo, gaunamas grynas (+)-VIII, lyd. t. 134-135°C. Optinio sukimo kampas: +78.9° (c, 1.0).

(-)-5-Fluor-8-metoksi-2-(dipropilamino)tetralino hidrochloridas [(-)-VIII·HCl]

Gaunamas tokiu pat būdu, kaip ir (+)-VIII·HCl, tačiau šiuo atveju pradedama nuo (-)-VII·HCl. Išėiga 80 %, lyd. t. 134-135°C. Optinio sukimo kampas: -78,4° (c, 1.0).

(+)-5-Fluor-8-hidroksi-2-(dipropilamino)tetralino hidrobromidas [(+)-X·HBr]

Prieš pradedant reakciją, visa įranga kruopščiai išplaunama koncentruota sieros rūgštimi. Į 47% vandeninį HBr tirpalą dedama (+)-VIII·HCl (98 mg) ir virinama azoto atmosferoje su grįžtamu šaldytuvu dvi valandas. 100°C temperatūroje vakuume pašalinama rūgštis. Po to, du kartus pilama dietilo eterio, kaskart jį nugarinant. Perkristalinus iš MeOH/dietilo eterio, gaunama 75 mg (69 %) (+)-X·HBr. Lyd. t. 186-187°C. Optinio sukimo kampas: 69,4° (c, 0.9).

(-)-5-Fluor-8-hidroksi-2-(dipropilamino)tetralino hidrobromidas [(-)-X·HBr]

Gaunamas tokiu pat būdu, kaip ir (+)-X·HBr. Išeiga 85 %, lyd. t. 186-187°C. Optinio sukimo kampas: -69,3° (c, 1.0).

(+)-2-(N-benzil-N-propilamino)-5-fluor-8-metoksitetralino hydrochloridas [(+)-XI·HBr]

I (+)-VI junginio (0,41 g) ir miltelių pavidalo kalio karbonato mišinį 10 ml CH₃CN pilama C, 13 ml 1-jodpropano. Mišinys maišomas 31 dieną kambario temperatūroje azoto atmosferoje. Per šį laiką dalimis papildomai pilama 1-jodpropano (1,6 ml). Apdorojus taip, kaip aprašyta (+)-VIII gavimo metodikoje, gaunama 211 mg (+)-XI·HCl, lyd. t. 152-153°C, iškristalinus iš metanolio/dietilo eterio. Optinio sukimo kampas: 78,7° (c, 1.0).

(-)-2-(N-benzil-N-propilamino)-5-fluor-8-metoksitetralino dichloridas

[(+)-XI·HCl] yra sintetinamas tokiu pat būdu, kaip ir (+)-XI·HCl, tačiau pradine medžiaga naudojamas (-)-VI. Po kristalinimo iš EtOH-dietilo eterio, gaunamas pushidratis, kurio lyd. t. 124-130°C. Optinio sukimo kampas: -79,6° (c, 1.0).

(-)-5-Fluor-8-metoksi-2-propilaminotetralino hydrochloridas [(-)-IX·HCl]

(-)-XI·HCl (1,93 g) ištirpinamas 100 ml MeOH ir hidrinamas virš Pd/C. (-)-IX·HCl išeiga: 0,75g, lyd. t. 208-210°C (EtOH/dietilo eteris). Optinio sukimo kampas: -71,5° (c, 1.0).

(+)-XI·HCl gaunamas tokiu pat būdu, tačiau pradedama nuo (+)-IX·HCl, lyd. t. 207-210°C (dietilo EtOH/eteris).

(-)-VIII·HCl iš (-)-IX·HCl

Reakcija vykdoma iš esmės tokiu pat būdu kaip ir anksčiau aprašytas junginio (-)-VI alkilavimas jodopropanu.

2 Pavyzdys

(±)-5-Fluor-8-hidroksi-2-(dipropilamino)tetralino hidrobromidas, [(±)-X]

gaunamas taip pat kaip (+)-X ir (-)-X hidrobromidai iš (±)-VI junginio. Lyd. t. 201-203°C po kristalinimo iš EtOH/dietilo eterio. Tarpinis (±)-VII junginys be išankstinio valymo paverčiamas junginiu (±)-VIII, kuris išsikristalino su 1/4 vandens molekulė iš EtOH/dietilo eterio, lyd. t. 146-147°C.

3 pavyzdys

(±)-5-Chlor-8-hidroksi-2-(dipropilamino)tetralino hydrochloridas, [(±)-XXI·HCl]

gaunamas panašiai kaip (±)-X, tačiau pradedama nuo 4'-chlorfenil-3-chlorpropionato (XXIII), kuris yra gaunamas, įvykdžius 4-chlorfenolio reakciją su 3-chlorpropionilo chloridu. XXIII yra bespalvis skystis, kurio virimo t. 155-159°C prie 10 mm Hg, išeiga 94%. (±)-XXI·HCl lydymosi t. 229-231°C (iškristalinus iš MeOH/dietilo eterio).

4-Chlor-7-hidroksi-1-indanonas (XIII) gaunamas iš XXIII junginio iš esmės tokiu pat būdu kaip ir atitinkamas fluoro II junginys. Kristalai surenkami tiesiog iš garų distiliato. Lyd. t. 119-121°C, išeiga 74%.

4-Chlor-7-metoksi-1-indanonas (XVI). Gaunamas tokiu pat būdu kaip ir III junginys. Lyd. t. 139-141°C. Išeiga 82%.

5-Chlor-8-metoksi-2-tetralonas (XVI) yra gaunamas, panaudojant metilenindaną XV (88% išeiga) pagal V junginio sintezės būdą. Išeiga iš junginio XV- 98%. ¹H BMR (metanolis-d₄) δ: 57,25 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 3,81 (m, 3H); 3,51 (s, 2H); 3,20 (t, 2H); 2,57 (t, 2H).

(±)-5-Chlor-8-metoksi-2-(propilamino)tetralino hidrochloridas [(±)-XX]

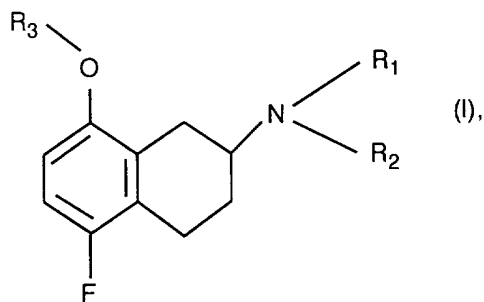
5,1 g (±)-XVI junginio ištirpinama 250 ml sauso benzeno ir tada įpilama 2,8 g 1-propilamino. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas Dieno-Stark'o aparate. Atlikus reakcijos mišinio koncentravimą, gautasis iminas ištirpinamas 200 ml EtOH ir hidrinamas virš PtO_2 . Po apdorojimo ir pavertimo laisvu aminu, panaudojant 5M NaOH/dietilo eterį, seka ant aliuminio oksido chromatografija, eliuentu naudojant dietilo eterį. Į dietilo eterį įpylus HCl, gaunama 4,5 g atitinkamo hidrochlorido. Lyd. t. 244-245°C. Po kristalinimo iš metanolio/dietilo eterio, gaunamas pushidratas.

(±)-5-Chlor-8-metoksi-2-(dipropilamino)tetralino hidrochloridas [(±)-XIX]

Į XVI junginio hidrochlorido (2,0 g) ir miltelių pavidalo kalio karbonato (5,48 g) mišinį 20 ml acetonitrilo azoto atmosferoje pilamas 1-jodpropanas (0,84 ml). Mišinys 8 valandas maišomas kambario temperatūroje. Per tą laiką dalimis įpilama dar 0,66 ml jodpropano. Dirbant panašiai, kaip aprašyta fluoro analogui, gaunama hidrochlorido pavidalu 61% (±)-XIX junginio (išeiga 59%). Lyd. t. 160-161°C. Jis gali būti naudojamas (±)-XIX junginio gavimui dealkilinimo būdu, kuris atliekamas tokiu pat būdu, kaip aprašyta aukščiau.

APIBRĖŽTIS

1. S - enantiomeras junginio, išreiškiamo formule:



kurioje

R_1 yra H arba C_1-C_6 alkilas,

R_2 yra H arba C_1-C_6 alkilas,

R_3 yra H arba C_1-C_6 alkilas

ir kurioje C_1-C_6 alkilas reiškia tiesios, šakotos ir ciklinės struktūros alkilo grupes, turinčias nuo 1 iki 6 anglies atomų.

2. S - enantiomeras pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 , R_2 ir R_3 , nepriklausomai, yra alkilas, pasirenkamas iš metilo, etilo, n-propilo ir n-butilo tarpo.

3. S - enantiomeras pagal bet kurį iš 1-2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 ir R_2 yra n-propilas, o R_3 yra H.

4. S - enantiomeras pagal bet kurį iš 1-2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 ir R_2 yra n-propilas, o R_3 yra metilas.

5. S - enantiomero pagal bet kurį iš 1-4 punktų farmaciškai priimtina druska.

6. S - enantiomeras pagal 1-4 punktus, skirtas panaudoti terapiniais tikslais.

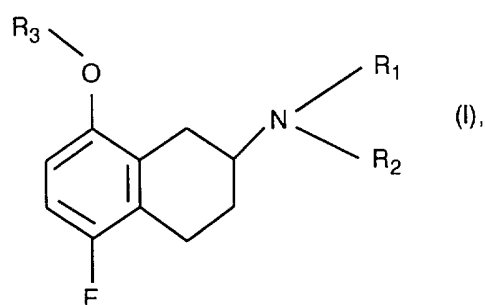
7. S - enantiomeras pagal 6 punktą, skirtas panaudoti depresijos, nerimo, anoreksijos, senatvės silpnaprotystės, Alchaimerio ligos, migrenos, termoreguliacijos ir seksualinių sutrikimų gydymui.

8. S - enantiomeras pagal 6 punktą, skirtas panaudoti skausmo numalšinimui.

9. S - enantiomeras pagal 6 punktą, skirtas panaudoti širdies kraujagyslių sistemos susirgimų gydymui.

10. S - enantiomero farmaciškai priimtina druska pagal 5 punktą, skirta panaudoti terapiniais tikslais.

11. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyviuoju ingredientu joje yra S - enantiomeras junginio, išreiškiamo formule I:



kurioje

R_1 yra H arba C_1-C_6 alkilas,

R_2 yra H arba C_1-C_6 alkilas,

R_3 yra H arba C_1-C_6 alkilas

ir kurioje C_1-C_6 alkilas reiškia tiesios, šakotos ir ciklinės struktūros alkilo grupes, turinčias nuo 1 iki 6 anglies atomų,

arba minėto S - enantiomero farmaciškai priimtina druska.

12. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad R_1 , R_2 ir R_3 turi bet kuriame iš 2-4 punktų nurodytas reikšmes.

13. S - enantiomeras pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirtas panaudoti vaistų gamyboje CNS, o ypač 5-hidroksitriptamino receptorių sąlygojamų susirgimų gydymui.

14. S - enantiomeras pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirtas panaudoti vaistų gamyboje depresijos, nerimo, anoreksijos, senatvės silpnaprotystės, migrenos, Alchaimerio ligos, termoreguliacijos ir seksualinių sutrikimų gydymui.

15. S - enantiomeras pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirtas panaudoti vaistų gamyboje skausmo numalšinimui.

16. S - enantiomeras pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirtas panaudoti vaistų gamyboje širdies kraujagyslių sistemos susirgimų gydymui.

17. S - enatiomero farmaciškai priimtina druska pagal 5 punktą, skirta panaudoti CNS, o ypač 5-hidroksitriptamino receptorių sąlygojamų susirgimų gydymui.

18. S - enatiomero farmaciškai priimtina druska pagal 5 punktą, skirta panaudoti depresijos, nerimo, anoreksijos, senatvės silpnaprotystės, migrenos, Alchaimerio ligos, termoreguliacijos ir seksualinių sutrikimų gydymui.

19. S - enatiomero farmaciškai priimtina druska pagal 5 punktą, skirta panaudoti skausmo numalšinimui.

20. S - enantiomero farmaciškai priimtina druska pagal 5 punktą, skirta panaudoti širdies kraujagyslių sistemos susirgimų gydymui.

21. Junginio, išreiškiamo I formule, kurioje R_3 yra H, S-enantiomero pagal 1 punktą, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį gauna S-enantiomerui junginio, išreiškiamo I formule, kurioje R_1 ir R_2 turi I formulėje 1 punkte nurodytas reikšmes, o R_3 yra C_1 - C_6 alkilas, reaguojant su vandeniniu vandenilio bromidu.

22. Gavimo būdas pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginio pagal I formulę S-enantiomerą gauna N-alkilinant pirminį arba antrinį aminą.

23. Gavimo būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrinį arba pirminį aminą gauna hidrinant benzilo grupę turintį tretinį aminą.