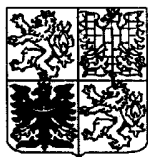


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 067

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1992 - 332

(22) Přihlášeno: 05.02.1992

(30) Právo přednosti:
08.02.1991 US 1991/653583

(40) Zveřejněno: 17.03.1993
(Věstník č. 3/1993)

(47) Uděleno: 12.02.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.04.2001
(Věstník č. 4/2001)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 261/08

C 07 D 261/12

A 61 K 31/42

A 61 P 25/00

A 61 P 15/00

(73) Majitel patentu:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce vynálezu:

Hoechstetter Craig Steven, Pittsburgh, PA, US;
Huser Diane Lynn, Indianapolis, IN, US;
Schaus John Mehnert, Zionsville, IN, US;
Titus Robert Daniel, Indianapolis, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr. advokát, Žitná 25, Praha 1,
11505;

(54) Název vynálezu:

**Sloučenina odvozená od 2-amino-1,2,3,4-
tetrahydronaftalenu, farmaceutický prostředek
s jejím obsahem a její použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučeniny odvozené od 2-amino-1,2,3,4-
tetrahydronaftalenu, farmaceutického prostředku s jejím
obsahem a jejího použití jako léčiva pro léčení fyziologických
jevů, jako je například sexuální disfunkce, stavy úzkosti,
deprese, poruchy chuti, jako je anorexie.

CZ 288067 B6

Sloučenina odvozená od 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu, farmaceutický prostředek s jejím obsahem a její použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká sloučeniny odvozené od 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu, farmaceutického prostředku s jejím obsahem a jejího použití.

10 Dosavadní stav techniky

V posledních letech se zjistilo, že neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamin – 5-HT) je v přímém nebo nepřímém spojení s četnými fyziologickými jevy, včetně chuti, paměti, tepelné regulace, spánku, sexuálního chování, stavu úzkosti, stavu deprese a halucinací [Glennon, R. A., J. Med. Chem. 30,1 (1987)]. Zjistilo se také, že jsou četné typy 5-HT receptorů. Tyto receptory se klasifikují jako 5-HT₁, 5-HT₂, a 5-HT₃ receptory, přičemž dřívější dělení bylo rozděleno do podtříd 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, a 5-HT_{1D}.

Vybrané 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleny (2-aminotetraliny) a 3-aminochromany vykazují vazebnou afinitu na 5-HT_{1A} receptor. Evropská patentová přihláška No. 385 658 zveřejněná 9. září 1990 popisuje 2-aminotetraliny substituované v poloze 8 a 3-aminochromany substituované v poloze 5 sulfidy, sulfoxidy a sulfony. O těchto sloučeninách se uvádí, že mají afinitu k 5-HT_{1A} receptoru. Evropská patentová přihláška 343 830, zveřejněná 29. listopadu 1989 popisuje jinou třídu 2-aminotetralinů. Tyto sloučeniny mají piperazinylovou nebo homopiperazinylovou skupinu v poloze 2, na rozdíl od shora uvedených tetralinů, vykazují inhibici vychytávání serotoninu na rozdíl od serotoninové receptorové vazebné afinity. Evropská patentová přihláška 399 982, zveřejněná 28. listopadu 1990 popisuje 2-aminotetraliny mající v 8-poloze mimo jiné 5- nebo 6-člennou arylovou skupinu, která může obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom N, O nebo S. PCT přihláška WO 90/15047 zveřejněná 13. prosince 1990 popisuje 2-aminotetraliny substituované v kterékoli 5-, 6-, 7- nebo 8-poloze kromě jiného skupinou „het“. Touto heteroskupinou je pětičlenný heterocyklický kruh obsahující atom dusíku, uhlíku a v některých případech kyslíku.

Podle vynálezu byla objevena nová třída sloučenin, které pro svoji mimořádnou 5-HT_{1A} aktivitu jsou vysoce použitelné v léčbě na příklad sexuální disfunkce, stavů úzkosti, stavů deprese, poruch chuti, jako je anorexie.

40 Podstata vynálezu

Předmětem přihlášky vynálezu je sloučenina odvozená od 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

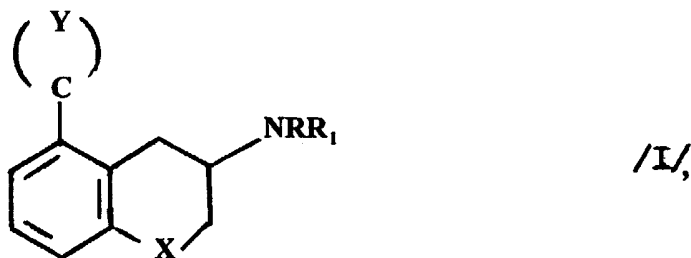
Podstatou předloženého řešení je sloučenina odvozená od 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu vybraná ze souboru, zahrnujícího:

- 45 2-di-n-propylamino-8-(isoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
 2-di-n-propylamino-8-(4-methylisoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
 2-di-n-propylamino-8-(3-methylisoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
 2-di-n-propylamino-8-(isoxazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
 2-di-n-propylamino-8-(3-(methylthio)isoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
 50 2-di-n-propylamino-8-(4-methoxyisoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
 nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole kyselin nebo jejich solváty.

Dalším předmětem předloženého řešení je farmaceutický prostředek obsahující jako aktivní látku výše uvedenou sloučeninu společně s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči, expicenty nebo ředidly.

Dalším předmětem předloženého řešení je použití výše citované sloučeniny pro přípravu léčiva pro vazbu na 5-HT_{1A} receptor u savců.

- 5 Nové, v kruhu substituované 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleny a 3-aminochromany mající v poloze 8 tetrahydronaftalenového zbytku nebo poloze 5 chromanového zbytku definovanou isoxazol-3-ylovou nebo isoxazol-5-ylovou skupinu, vykazují parciální agonistovou a antagonistovou účinnost se zřetelem na 5-HT_{1A} receptor.
- 10 Mezi takové sloučeniny patří sloučenina obecného vzorce I



kde znamená

- 15 R alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allylovou skupinu nebo cyklopropylmethylou skupinu
- 20 R₁ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allylovou skupinu, cyklopropylmethylou skupinu,
- X skupinu -CH₂- nebo atom kyslíku,
- 25 Y spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklickou pětičlennou skupinu ze souboru zahrnujícího skupinu vzorce

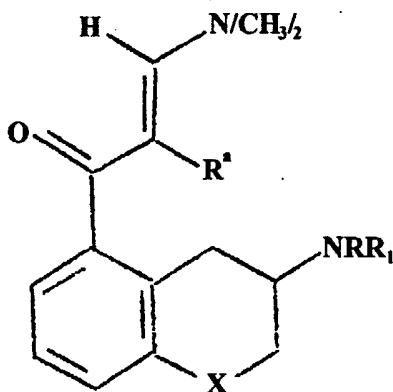


kde znamená

- 30 R^a vždy na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkythioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu,
aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu
- 35 a její farmaceuticky vhodné adiční sole s kyselinou a solváty.

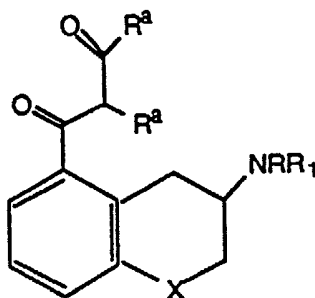
Způsob přípravy v kruhu substituovaného 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu a 3-amino-
chromanu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, spočívá podle
vynálezu v tom, že

- 40 a/ se cyklizuje a dehydratuje sloučenina obecného vzorce



5 kde X, R, R₁ a R^a mají shora uvedený význam hydroxylaminem za kyselých podmínek za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde pětičlenným kruhem je isoxazol-5-ylová skupina, substituovaná v poloze 3, nebo

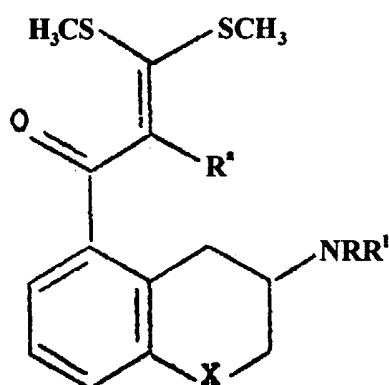
b/ se cyklizuje a dehydratuje sloučenina obecného vzorce



10

kde X, R, R₁ a R^a mají shora uvedený význam hydroxylaminem za kyselých podmínek za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde pětičlenným kruhem je buď isoxazol-3-ylová skupina nebo isoxazol-5-ylová skupina,

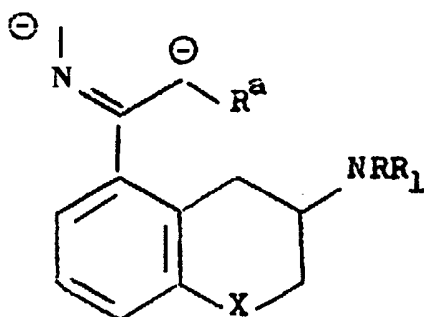
15 c/ se cyklizuje a dehydratuje sloučenina obecného vzorce



20

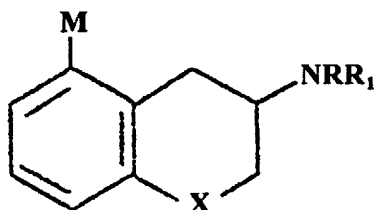
kde X, R, R₁ a R^a mají shora uvedený význam, hydroxylaminem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde pětičlenným kruhem je isoxazol-5-ylová skupina, která je substituována v poloze 3 methylthioskupinou nebo isoxazol-3-ylová skupina, která je substituována v poloze 5 methylthioskupinou,

d/ se cyklizuje a dehydratuje dianion obecného vzorce



- 5 kde X, R, R₁ a R^a mají shora uvedený význam, karbonylovým derivátem obecného vzorce R^aCOOR^c, kde R^c znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo vzorce R^aCON/CH₃/₂, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde pětičlenným kruhem je isoxazol-3-ylová skupina,

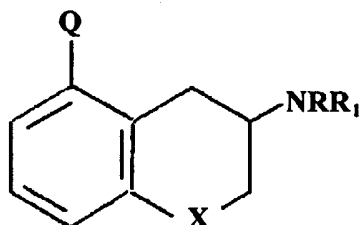
10 e/ se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce



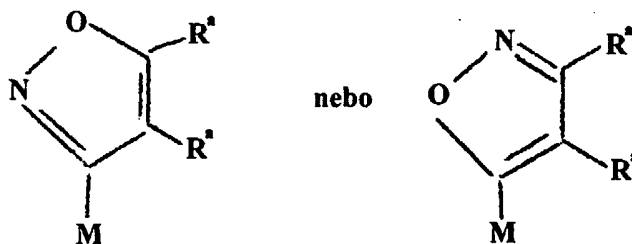
- 15 kde X, R a R₁ mají shora uvedený význam a kde znamená M lithium, Mg/halogen/, Sn/C₁-C₄ alkyl/₃, Zn/halogen/, Hg/halogen/ nebo BO₂H₂ se sloučeninou obecného vzorce



20 f/ se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce

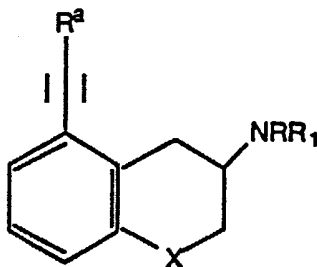


- 25 kde X, R a R₁ má shora uvedený význam a kde znamená Q atom bromu, jodu nebo skupinu trifluormethylsulfonylovou, se sloučeninou obecného vzorce

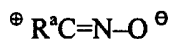


kde R^a a M mají shora uvedený význam, v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia nebo niklu,

5 g/ se cyklizuje sloučenina obecného vzorce



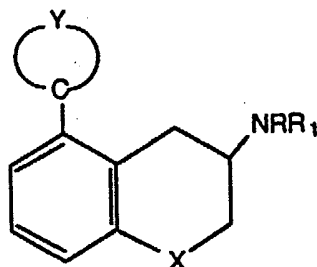
10 kde X , R , R_1 a R^a mají shora uvedený význam, s 1,3-dipolem obecného vzorce



kde R^a má shora uvedený význam za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde pětičlenným kruhem je isoxazol-5-ylová skupina,

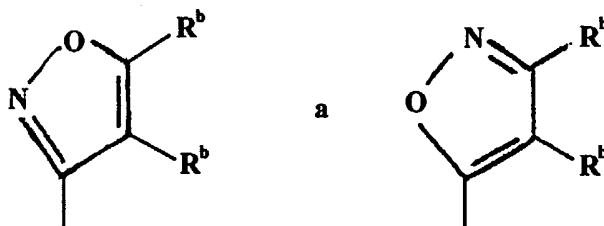
15

h/ se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I'



(I'),

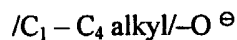
20 kde X , R a R_1 mají shora uvedený význam a Y , spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aromatickou heterocyklickou pětičlennou skupinu volenou ze souboru zahrnujícího



25

přičemž alespoň jeden ze symbolů R^b znamená atom halogenu a druhý atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylothioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu s alkoxidovým iontem obecného vzorce

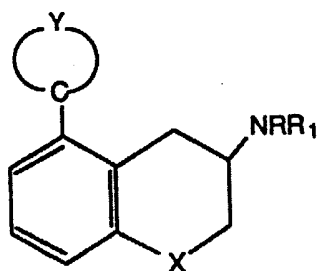
5



za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a druhý ze symbolů R^a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylothioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu,

10

i/ se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I'

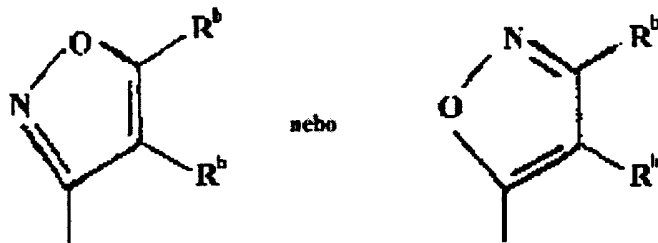


(I'),

15

kde X, R a R_1 mají shora uvedený význam a Y, spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aromatickou heterocyklickou pětičlennou skupinu ze souboru zahrnujícího

20

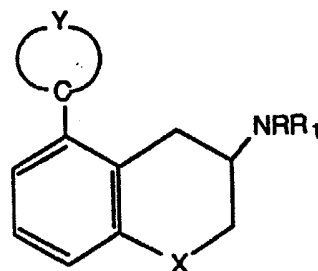


kde R^b má shora uvedený význam, s kyanidem měďným nebo s kyanidovým iontem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená alespoň jeden ze symbolů R^a kyanoskupinu a druhý ze symbolů R^a atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylothioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu,

25

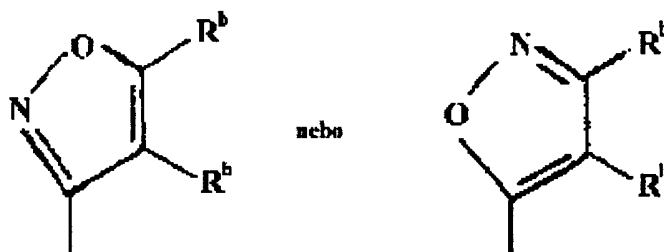
j/ se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I'

30



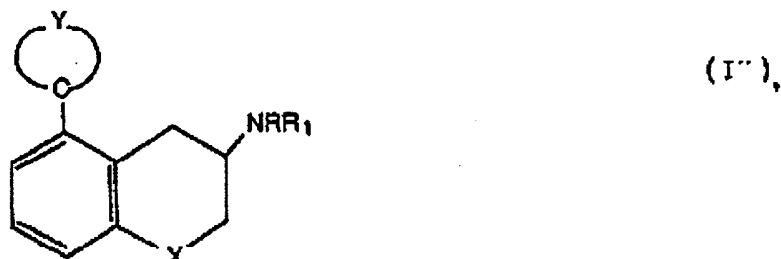
(I'),

kde X, R a R₁ mají shora uvedený význam a Y, spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aromatickou heterocyklickou pětičlennou skupinu ze souboru zahrnujícího



10 kde R^b má shora uvedený význam, s alkythio iontem obecného vzorce /C₁-C₄ alkyl/S⁻ za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená alespoň jeden ze symbolů R^a alkythioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a druhý ze symbolů R^a atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkythioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu,

15 k/ se redukuje sloučenina obecného vzorce I''

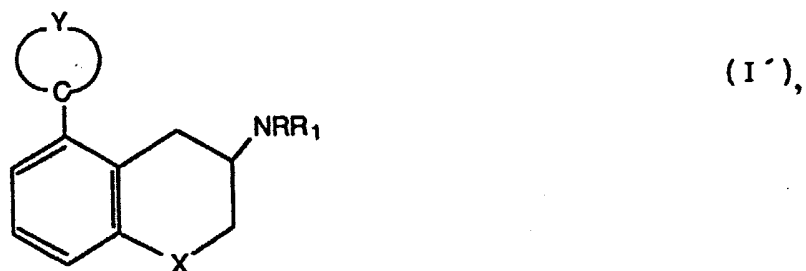


20 kde X, R a R₁ mají shora uvedený význam a Y spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aromatickou heterocyklickou skupinu ze souboru zahrnujícího

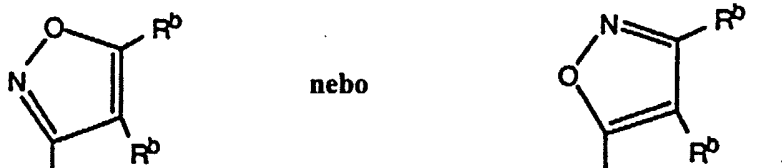


30 kde alespoň jeden ze symbolů R^d znamená nitroskupinu a druhý ze symbolů R^d znamená atom vodíku, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkythioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená aminoskupinu a druhý ze symbolů R^a atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkythioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu,

l/ se redukuje sloučenina obecného vzorce I'



- 5 kde X, R a R₁ má shora uvedený význam a Y spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aromatickou heterocyklickou skupinu ze souboru zahrnujícího

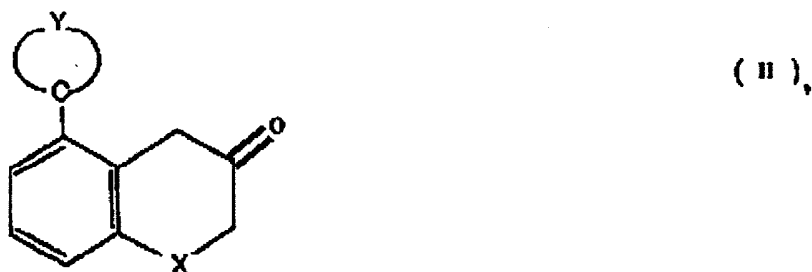


10

kde R^b má shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená atom vodíku a druhý ze symbolů R^a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu,

15

m/ se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



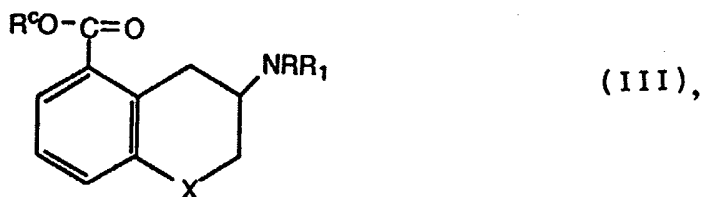
- 20 kde znamená X skupinu vzorce -CH- nebo atom kyslíku a Y, spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, substituovanou nebo nesubstituovanou aromatickou heterocyklickou pětičlennou skupinu ze souboru zahrnujícího



25

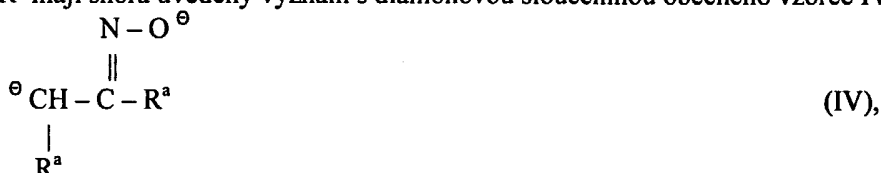
4 kde R^a má shora uvedený význam, s opticky aktivním α-fenethylaminem, rozdělí se získaná směs diastereomerů a α-fenethylový podíl se odštěpí, takže se získá v podstatě čistá opticky aktivní sloučenina obecného vzorce I a nebo

n/ se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III



5

kde X, R, R₁ a R^c mají shora uvedený význam s dianionovou sloučeninou obecného vzorce IV



10

kde R^a má shora uvedený význam,

15

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde pětičlenným kruhem je isoxazol-5-yllová skupina, a popřípadě

se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená hydroxyskupinu s diazosloučeninou obecného vzorce

20



za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená alkoxy-
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde
alespoň jeden ze symbolů R^a znamená hydroxyskupinu, s alkylhalogenidem s 1 až 4 atomy
25 uhlíku za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená
alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

30

se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená
aminoskupinu s kyselinou dusitou vzorce



35

za vytvoření diazoniového iontu, načež se provádí konverze tohoto iontu vodou nebo kyselinou
na sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená alespoň jeden ze symbolů R^a hydroxyskupinu,
nebo

40

se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde znamená alespoň jeden ze symbolů R^a
alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s koncentrovanou jodovodíkovou kyselinou,
koncentrovanou bromovodíkovou kyselinou nebo s Lewisovou kyselinou, za vzniku sloučeniny
obecného vzorce I, kde znamená alespoň jeden ze symbolů R^a hydroxyskupinu, nebo

45

se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená
aminoskupinu se sloučeninou vzorce HONO za vytvoření odpovídajícího diazoniového iontu,
načež se reakcí takového iontu s kyanidem měďným vytvoří sloučenina obecného vzorce I, kde
znamená alespoň jeden ze symbolů R^a kyanoskupinu, nebo

se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená
aminoskupinu se sloučeninou vzorce HONO za vytvoření odpovídajícího diazoniového iontu,
načež se reakcí takového iontu s alkylmerkaptanem s 1 až 4 atomy uhlíku připraví sloučenina

obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

5 se redukuje sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená hydroxyskupinu a druhý ze symbolů R^a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená atom vodíku a druhý ze symbolů R^a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu, nebo

15 se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená aminoskupinu se sloučeninou vzorce HONO za vzniku odpovídajícího diazoniového iontu, načež se tento iont převádí kyselinou H_3PO_2 na sloučeninu obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená atom vodíku, nebo

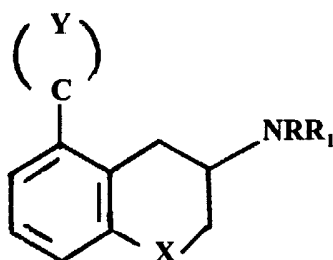
20 se redukuje sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R^a znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a druhý ze symbolů R^a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená alespoň jeden ze symbolů R^a atom vodíku, zatímco druhý znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu, nebo

25 se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I s farmaceuticky vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou za vzniku farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou sloučeniny obecného vzorce I,

30 nebo se připravuje solvát sloučeniny obecného vzorce I s vodou nebo s alkoholickým rozpouštědlem.

Nový je také farmaceutický prostředek, který obsahuje spolu s farmaceuticky vhodným nosičem, ředidlem nebo excipientem sloučeninu obecného vzorce I

35



/I/

kde znamená

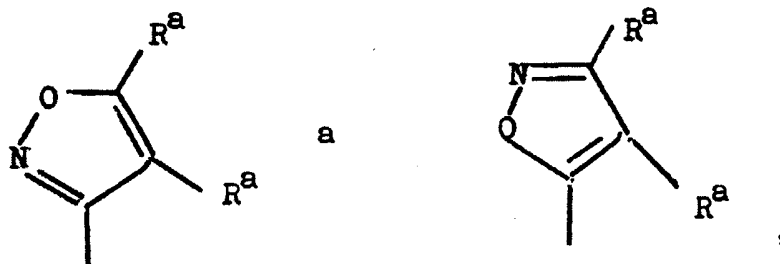
40 R alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allylovou skupinu nebo cyklopropylmethylou skupinu

R₁ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allylovou skupinu, cyklopropylmethylou skupinu,

45

X skupinu $-CH_2-$ nebo atom kyslíku,

Y spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklickou pětičlennou skupinu ze souboru zahrnujícího skupinu vzorce



5

kde znamená

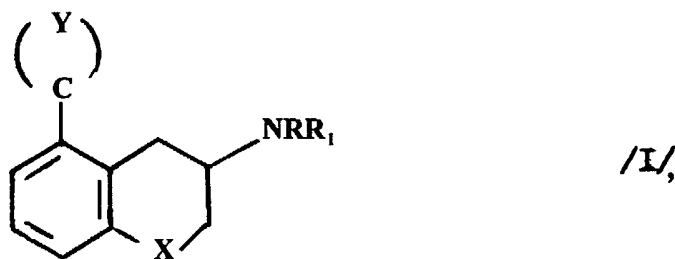
R^a vždy na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkythioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu

10

a její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou a solváty.

Vynález se také týká modulace biologické odezvy 5-HT receptoru. Především se vynález týká způsobu ošetřování nejrůznějších poruch, které se mohou odstraňovat modulací 5-HT receptoru v případě savců. K těmto poruchám patří pocity úzkosti, deprese, sexuální dysfunkce, gastrointestinální poruchy, vysoký krevní tlak a poruchy chuti. Všechny tyto způsoby zahrnují použití sloučeniny obecného vzorce I

15



20

kde znamená

R alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allylovou skupinu nebo cyklopropylmetylovou skupinu,

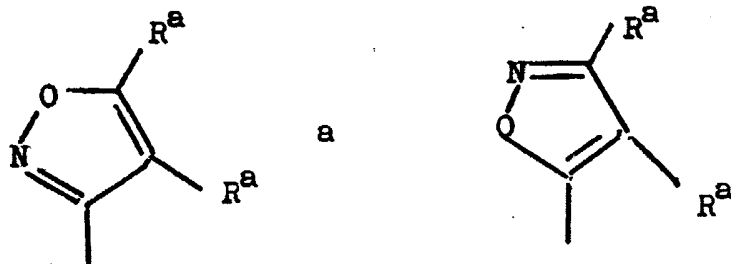
25

R₁ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allylovou skupinu, cyklopropylmetylovou skupinu,

30

X skupinu -CH₂- nebo atom kyslíku,

Y spolu s atomem uhlíku, na který je vázán, substituovanou nebo nesubstituovanou heterocyklickou pětičlennou skupinu ze souboru zahrnujícího skupinu vzorce



kde znamená

- 5 R^a vždy na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkythioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu

a její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou a solváty.

10

V obecném vzorci I se výrazem „alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ vždy míní alkylová skupina s přímým, nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku. Takovými alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku jsou skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sek-butylová a t-butylová skupina.

15

Jak uvedeno, skupina vzorce

$$\begin{array}{c} Y \\ () \\ C \\ | \end{array}$$

20

definuje substituované a nesubstituované aromatické heterocyklické pětičlenné kruhy vzorce



25

S výhodou jsou aromatické heterocyklické pětičlenné kruhy nesubstituované. V kruhu může však být atom vodíku na jednom nebo dvou atomech uhlíku nahrazen jakoukoliv skupinou ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkythio skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu.

30

V rámci vynálezu jsou zahrnuty nejrůznější substituce, jak shora uvedeno, oba atomy uhlíku mohou být substituovány. S výhodou však, pokud je kruh vůbec substituován, je monosubstituován. Význam výrazu „alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ je shora uveden. Výrazem „alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se vždy míní methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina, isopropoxykupina, n-butoxykupina, isobutoxykupina, sek-butoxykupina a t-butoxykupina. Výrazem „alkylthio skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se vždy míní methylthio skupina, ethylthio skupina, n-propylthio skupina, isopropylthio skupina, n-butylthio skupina, isobutylthio skupina, sek-butylthio skupina a t-butylthio skupina.

35

40

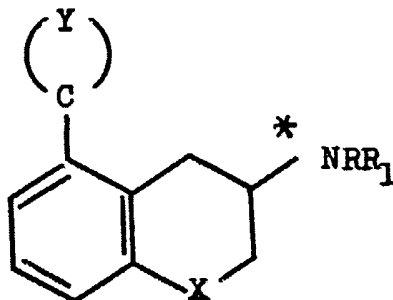
Výrazem „aryl“ se vždy míní aromatická karbocyklická struktura. Jakožto příklady takové cyklické struktury se uvádějí skupina fenylová a naftylová.

Jakkoliv jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné pro ošetřování nejrůznějších poruch, jsou určité sloučeniny obzvláště vhodné pro modulaci funkce 5-HT_{1A} receptoru savců.

5 Proto s výhodou znamená R a R₁ vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a především oba tyto symboly znamenají n-propylovou skupinu.

Skupina vzorce $\begin{matrix} Y \\ | \\ C \\ | \end{matrix}$ je s výhodou nesubstituovaná isoxazol-3-ylová skupina nebo isoxazo-1-
10 5-ylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají asymetrický atom uhlíku, označený
15 v následujícím obecném vzorci I hvězdičkou



20 Proto každá sloučenina může existovat ve formě svých jednotlivých d-stereoisomerů a l-stereoisomerů a také v racemické směsi takových isomerů. Sloučeniny podle vynálezu tedy zahrnují nejen dl-racemáty, ale také své opticky aktivní d-isomery a l-isomery.

Jak shora uvedeno, zahrnuje vynález také farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu. Jelikož jsou sloučeniny obecného vzorce I aminy, jsou svojí povahou zásadité a mohou proto reagovat s nejrůznějšími anorganickými a
25 organickými kyselinami za vzniku farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami. Jelikož jsou sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu za teploty místnosti zpravidla oleje, je výhodné převádět volné aminy na jejich odpovídající adiční sůl s kyselinou pro snadnější zacházení s těmito sloučeninami a pro jejich snadnější podávání, jelikož adiční soli s kyselinami jsou obvykle tuhé za teploty místnosti. Kyselinami běžně používanými pro tento účel jsou
30 anorganické kyseliny, například chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová, fosforečná a podobné anorganické kyseliny a organické kyseliny, například kyselina p-toluen-sulfonová, methansulfonová, šťavelová, p-bromofenylsulfonová, karboxylová, jantarová, citronová, benzoová, octová a podobné kyseliny. Jakožto takové farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou se příkladně uvádějí sulfát, pyrosulfát, hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit,
35 fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanoát, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyrát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorobenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, sulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, γ-hydroxybutyrát,
40 glykollát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, mandelát.

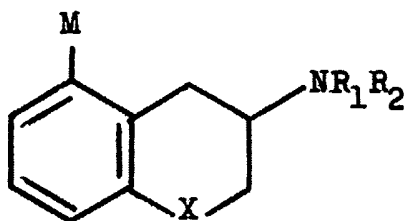
Výhodnými jsou farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou minerální, jako chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou nebo organickou jako maleinovou.
45

Kromě toho některé tyto soli mohou vytvářet solváty s vodou nebo s organickými rozpouštědly, jako s ethanolem. Takové solváty vynález rovněž zahrnuje.

Jako objasnění sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I se uvádějí například
 2-ethylamino-8-/isoxazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydraftalen;
 3-/di-n-propylamino/-5-/isoxazol-3-yl/chroman;
 3-/di-n-propylamino/-5-/isoxazol-5-yl/chroman.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravovat o sobě známými způsoby pracovníkům
 v oboru. Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X skupinu $-\text{CH}_2-$ se mohou připravovat
 přes 8-brom-2-tetralon. 8-Brom-2-tetralon se pak redukčně aminuje žádaným aminem pro
 vytvoření žádaného 2-amino-8-bromtetralinu jakožto meziprojektu. 8-Bromový meziprojekt
 se pak používá v nejrůznějším sledu reakcí pro přípravu sloučeniny podle vynálezu. Sloučeniny
 podle vynálezu obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku, jsou dostupné jako shora
 uvedeno, avšak za použití v poloze 5 substituovaného 3-chromanonu. Tato molekula se může
 připravovat sledem reakcí vycházejícím z m-bromfenolu. m-Bromfenol se zpracovává
 allylbromidem v přítomnosti uhličitanu draselného za vzniku allyl-3-bromfenyletheru. Ether se
 pak převádí na 2-allyl-3-bromfenol po zahřátí v přítomnosti N,N-dimethylanilinu. Fenol, po
 reakci s ethylchloracetátem, se převádí na ethylester 2-allyl-3-/karboxymethoxy/brombenzenu.
 Po oxidaci ozonem se provádí redukční zpracování, allylskupina se převádí na formylmethylový
 substituent, který se pak dále oxiduje za použití Jonesova činidla na karboxymethylový
 substituent, přičemž konečným produktem je ethylester /2-karboxymethyl-3-brom/fenoxyoctová
 kyselina. Skupina karboxylové kyseliny této sloučeniny se esterifikuje terc.-butylacetátem a
 koncentrovanou kyselinou sírovou za vzniku ethylesteru kyseliny 3-brom-2-/karbo-t-
 butoxymethyl/fenoxyoctové. V přítomnosti t-butoxidu draselného se diester cyklizuje za vzniku
 4-t-butoxykarbonyl-5-brom-3-chromanonu. Po míchání při teplotě místnosti v přítomnosti
 kyseliny se tato sloučenina převádí na 5-brom-3-chromanon.

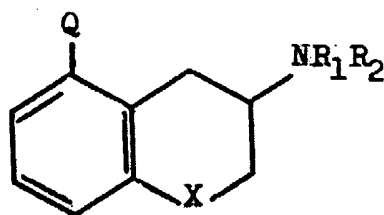
Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se mohou syntetizovat reakcí halogen /nebo
 trifluormethylsulfony/heterocyklické sloučeniny /popřípadě s dalšími substituenty/ se
 sloučeninou obecného vzorce



kde znamená M Li, Mg/halogen/, Sn/alkyl/3, Zn/halogen/, Hg/halogen/ nebo BO_2H_2 v přítomnosti
 sloučenin palladia nebo niklu jakožto katalyzátoru například Pd/ PPh_3 /4, PdCl_2 , Pd/ PPh_3 /2 Cl_2 ,
 acetylacetonát niklu, NiCl_2 / PPh_2 /2.

Lithiové a hořčíkové reagenční činidlo se připravuje reakcí vhodné sloučeniny substituované
 chlorem, bromem nebo jodem s organolithiovým činidlem a kovovým hořčíkem v rozpouštědle,
 jako je například ether nebo tetrahydrofuran. Reakční činidla na bázi zinku, cínu a rtuti se
 připravují reakcí lithiovaného heterocyklu s derivátem zinku, cínu nebo rtuti, jako je například
 chlorid zinečnatý, chlortrialkylcínicitan a chlorid rtuťnatý. Deriváty kyseliny borité se připravují
 reakcí lithiového činidla s trimethylboráty a kyselou hydrolyzou získaných esterů kyseliny boru
 /- BO_2H_2 /.

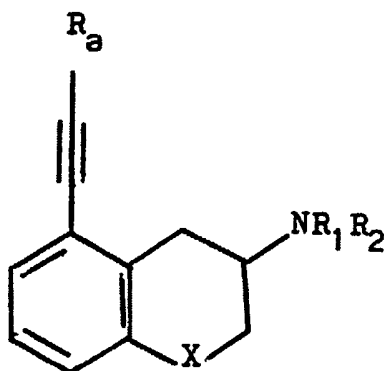
Nebo se organokovové činidlo odvozuje od heterocyklu /popřípadě s přídatnými substituenty,
 který se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce



5 kde znamená Q brom, jod nebo trifluormethylsulfonylovou skupinu v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia nebo niklu, například sloučenin paladia Pd/PPh₃/₄, PdCl₂, Pd/PPh₃/₂Cl₂, niklacetylacetonátu, NiCl₂/PPh₃/₂.

10 Kovem v organokovovém derivátu heterocyklu může být lithium, hořčík /Grignardovo činidlo/, zinek, cín, rtuť nebo kyselina boru /-BO₂H₂/'. Činidla na bázi lithia a hořčíku se připravují reakcí vhodně chlorem, bromem nebo jodem substituovaného heterocyklu s organolithiovým činidlem nebo s kovovým hořčíkem. Nebo se lithiované heterocykly mohou připravovat zpracováním heterocyklu silnou zásadou, jako je alkylolithiumdiisopropylamid nebo lithiumdiisopropylamid. Činidla na bázi zinku, cínu a rtuti se připravují reakcí lithiovaného heterocyklu s derivátem zinku, cínu nebo rtuti, jako je například chlorid zinečnatý, chlortrialkylciničitan nebo chlorid rtuťnatý. Deriváty kyseliny boru /-BO₂H₂/ se připravují reakcí lithiového činidla s trimethylborátem a
15 kyselou hydrolyzou získaného esteru.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se mohou také připravovat cykloadiční sloučeniny obecného vzorce



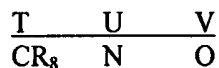
20

s 1,3 dipolem následujícího typu:



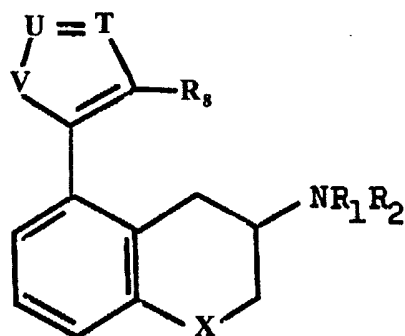
25

kde T, U a V odpovídají



30

za vzniku produktů následujícího typu:



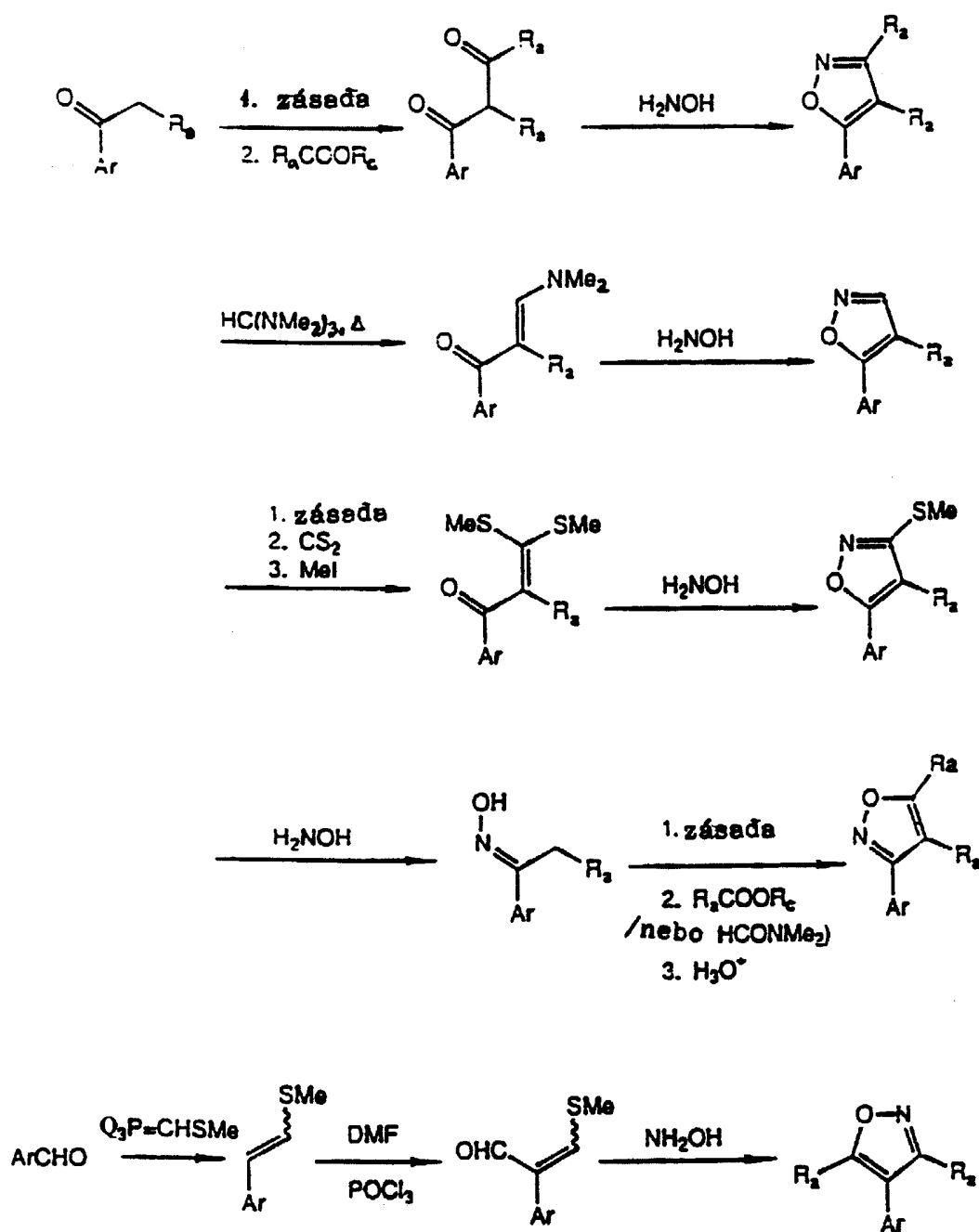
5 přičemž znamená R_8 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupinu, aminoskupinu a fenylovou skupinu.

10 Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou dostupné nejrůznějšími reakcemi. Dále se uvádí obecné schéma přípravy sloučenin obecného vzorce I. Symboly R_a a R_b mají vždy následující význam

R_a atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupina, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, kyano-
skupina nebo fenylová skupina,

15 R_b atom vodíku nebo alkylová skupina.

Schéma I:



- 5 Shora uvedené způsoby přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu vedou ke sloučeninám, kde heteroaromatický kruh může být nesubstituován nebo může být substituován. Následující obecné reakce představují metodiku k zavedení, k výměně a k odstranění substituentu na heterocyklickém jádru. Přidavné takové způsoby jsou uvedeny v publikaci Comprehensive Organic Transformations Richard C. Larocke, VCH Publishers, Inc., New York /1989/.
- 10 V následujícím textu znamená Ar heterocyklický systém vázaný na atom uhlíku v poloze 8 2-aminotetrahydroquinolinového kruhového systému a na atom uhlíku v poloze 5 3-aminochromanového kruhového systému.

- A. O/C₁-C₄ alkyl/
 $Ar'X \rightarrow Ar'OR'$ R'O-, CuI, /DMF, nebo DMAc,
 nebo
 NMP/, Δ
 5 $Ar'OH \rightarrow Ar'OR'$ zásada, R'X';
 nebo CH₂N₂
- B. Hydroxysubstituent:
 $Ar'NH_2 \rightarrow Ar'OH'$ 1. HONO; 2. H₃O⁺, Δ
 $Ar'OMe \rightarrow Ar'OH$ 48% HBr, Δ ;
 10 nebo BBr₃
- C. Kyanosubstituent:
 $Ar'NH_2 \rightarrow Ar'CN$ 1. HONO; 2. CuCN
 $Ar'X' \rightarrow Ar'CN$ CuCN, /DMF, nebo DMAc, nebo
 NMP/, Δ
 15 nebo CN-, Δ
- D. S/C₁-C₄ alkyl/
 $Ar'NH_2 \rightarrow Ar'SR'$ 1. HONO; 2. R'SH, zásada
 $Ar'X' \rightarrow Ar'SR'$ R'S-, CuI, /DMF, nebo DMAc,
 nebo
 20 NMP/, Δ
- E. Aminosubstituent:
 $Ar'NO_2 \rightarrow Ar'NH_2$ H₂, katalyzátor /například Pt
 nebo Pd/
- F. Vodík jako substituent:
 25 $Ar'X' \rightarrow Ar'H$ H₂, katalyzátor; nebo
 R'₃SnH, 2,2'-azobis/2-methylpropionitril/ Δ
 $Ar'OH \rightarrow Ar'H$ 1. 5-chlor-1-fenyltetrazol,
 2. H₂, katalyzátor
 $Ar'NH_2 \rightarrow Ar'H$ 1. HONO, 2. H₃PO₂
 30 $Ar'-CH_2Ph \rightarrow Ar'H$ H₂, katalyzátor /například Pd/ /v případě, že benzylová skupina je
 vázána na atom dusíku v heterocyklické skupině/
 $Ar'SR' \rightarrow Ar'H$ Raneyův nikl

Opticky aktivní isomery racemátů podle vynálezu spadají rovněž do rozsahu vynálezu. Takové
 35 opticky aktivní isomery se mohou připravovat ze svých příslušných opticky aktivních prekurzorů
 shora uvedenými postupy nebo rozdělením racemických směsí. Toto rozdělení racemických
 směsí se může provádět v přítomnosti vhodného činidla, chromatograficky nebo opakovanou
 krystalizací. Obzvláště výhodným rozdělovacím činidlem jsou d- a l-kyselina vinná, d- a l-
 40 kyselina ditoluoylvinná a podobné kyseliny.

Obzvláště vhodným způsobem výroby opticky aktivních isomerů sloučenin podle vynálezu
 obecného vzorce I je způsob přes v poloze 8 substituované 2-tetralony a přes v poloze 5
 substituované 3-chromanony. Každý z těchto meziproduktů se může redukčně alkylovat opticky
 45 aktivním alfa-fenethylaminem, načež se získaná směs diastereomerů dělí o sobě známými
 způsoby, například chromatograficky. Odštěpením alfa-fenethylového podílu se získají
 odpovídajícím způsobem substituovaný, opticky aktivní 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen
 nebo 3-aminochroman.

Podmínky, potřebné pro odstranění fenethylového podílu jsou poměrně tvrdé a mohou vést
 50 k rozrušení integrity tetralinového jádra nebo chromanové molekuly. Zjistilo se, že se takové
 odštěpení může provádět mnohem jednodušším a účinnějším způsobem vyžadujícím toliko mírné

podmínky při odštěpování, jestliže se použije jakožto příslušného α -fenethylaminu p -nitro- α -fenethylaminu.

5 Odštěpení p -nitro- α -fenethylového podílu se provádí redukcí p -nitroskupiny a následnou kyselé katalyzovanou solvolyzou získaného p -amino- α -fenethylového podílu. Redukce nitroskupiny se může provádět použitím nejrůznějších reakčních činidel včetně například chloridu titanitého, lithiualuminiumhydridu nebo systému zinek/kyselina octová nebo katalytickou hydrogenací. Solvolytické odštěpování přichází v úvahu tehdy, když se zpracovává monohydrochlorid /nebo jiná monobazická sůl/ redukčního produktu vodou nebo alkoholem při teplotě místnosti nebo 10 v některých případech při zvýšených teplotách. Za obzvláště vhodných podmínek pro odstranění p -nitro- α -fenethylového podílu se provádí hydrogenace aminmonohydrochloridu v methanolu na platinovém katalyzátoru.

15 Jak shora uvedeno, sloučeninami, které jsou vysoce hodnotnými meziprodukty pro sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, jsou 8-bromtetraliny. Zjistilo se, že 8-bromsloučeniny ve své opticky aktivní formě nejsou dostupné rutinním způsobem, mohou se však připravovat za použití p -nitro- α -fenethylaminu.

20 Sloučeniny, používané jakožto počáteční výchozí látky při přípravě sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I, jsou o sobě známy a mohou se připravovat snadno standardními způsoby, známými pracovníkům v oboru.

25 Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se připravují zpravidla reakcí 1,2,3,4-tetrahydronaftalenu nebo chromanu podle vynálezu s ekvimolárním množstvím nebo nadbytkem příslušné kyseliny. Tato činidla se uvádějí v reakci se společným rozpouštědlem, jako je například diethylether nebo benzen a soli se zpravidla vysrážejí z roztoku v průběhu jedné hodiny až 10 dní a mohou se izolovat filtrací.

30 Následující příklady 8, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 a 31 sloučeniny podle vynálezu a způsob jejich přípravy blíže objasňují a nejsou míněny jako omezení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

35

Příklad 1

Příprava 2-di-n-propylamino-8-/1,2,4-oxadiazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

40 Sodík /1,4 g, 62,5 mmol/ se rozpustí v ethanolu /100 ml/ a přidá se hydroxylaminhydrochlorid /4,3 g, 62,5 mmol/. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny a filtruje se k odstranění chloridu sodného. Filtrát se přidá do roztoku 2-di-n-propylamino-8-kyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /3,2 g, 12,5 mmol/ v ethanolu /50 ml/. Reakční směs se míchá při 45 teplotě 75 °C po dobu 64 hodin, vlije se do zředěného roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší /síráním sodným/ a zkoncentruje se, čímž se získá 3,5 g surového produktu. Čištěním bleskovou chromatografií za použití 5 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím stopy hydroxidu amonného jakožto elučního činidla se získá 1,37 g 2-di-n-propylamino-8-/iminohydroxyimino/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

50 Tento produkt /0,5 g; 1,7 mmol/ se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu /THF/, načež se přidá 0,14 ml /1,7 mmol/ pyridinu. Do směsi se pak vnese 180 mg /2,1 mmol/ směsného anhydridu kyseliny octové a kyseliny mravenčí. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin a pak se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Přidá se triethylamin /1 ekvivalent/ a 1,2 ekvivalenty směsného anhydridu. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a pak se vaří 55 pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin, načež se míchá při teplotě místnosti po dobu

jednoho týdne. Směs se pak vlije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 480 mg zbytku.

5 Zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 3% methanolu v methylenchloridu, obsahujícím stopu hydroxidu amonného. Spojí se vhodné frakce / $R_f = 0,7$, eluční prostředek 5 % methanolu v methylenchloridu se stopami hydroxidu amonného/, čímž se získá 130 mg žádané sloučeniny. MS /FD/: 300/100/

10 Příklad 2

Příprava maleátové soli 2-di-n-propylamin-8-5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

15 2-Di-n-propylamino-8-iminohydroxyimino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /290 mg; 1,0 mmol/, připraveného podle příkladu 1, rozpuštěného v ethanolu se přidá do ethanolu, obsahujícího ethoxid sodný, který se připraví přidáním 30 mg /1,25 mmol/ sodíku do ethanolu. Celkové množství ethanolu v získané směsi je 15 ml. Přidá se methylbenzoát /1,2 ml, 10,0 mmol/ a směs se udržuje na teplotě 70 °C po dobu dvou hodin, přičemž se směs mírně zakalí. Směs se vlije do
20 vody a pak se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridový extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 1,0 g oleje.

Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 3:1 hexanu a ethylacetátu obsahujícího stopy hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 300 mg pevné látky. Část
25 materiálu se převede na maleátovou sůl a překrystaluje se ze směsi ethanolu a etheru, čímž se získá 145 mg žádané sloučeniny ve formě bílého prášku o teplotě tání 101 až 102 °C.

Analýza:

30 vypočteno C 68,41; H 6,77; N 8,55;
nalezeno C 68,37; H 6,44; N 8,65.

Příklad 3

35 Příprava 2-di-n-propylamino-8-fur-3-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

2-Di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /1,0 g; 3,2 mmol/ se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a přidá se 94 mg /3,9 mmol/ hořčičkových hoblin. Směs se vaří pod zpětným
40 chladičem a přidá se pár kapek dibromethanu k iniciaci Grignardovy reakce. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se přidá do roztoku 9,58 ml /6,4 mmol/ 3-bromfuranu a 36 mg /0,03 mmol/ sloučeniny niklu vzorce Ni/PPh₃/₄ ve 20 ml toluenu, ochlazené na teplotu 0 °C po jednogodinovém míchání při teplotě místnosti. Směs se míchá při teplotě
45 místnosti po dobu tří hodin, načež se přidá dalších 0,58 ml 3-bromfuranu a 35 mg sloučeniny niklu vzorce Ni/PPh₃/₂Cl₂ a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se pak vlije do vody a hodnota pH se nastaví na 10 hydroxidem amonným. Směs se extrahuje methylenchloridem, vysuší se síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 0,8 g zbytku.

Zbytek se čistí dvakrát na silikagelovém sloupci za použití směsi 4:1 hexanu a etheru, čímž se
50 získá 50 mg čisté žádané sloučeniny. MS/FD/: 297/100/

Příklad 4

Příprava 2-di-n-propylamino-8-fur-2-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

- 5 Furan /0,3 ml; 3,9 mmol/ se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se ochladí na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež se přidá 3,2 ml /3,9 mmol; 1,2 M v hexanu/ n-butyllithia. Směs se míchá při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu tří hodin. Roztok se přidá v průběhu 15 minut do refluxované směsi 1,0 g /3,2 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu a 190 mg /0,16 mmol/ Pd/PPh₃/₄ v 50 ml toluenu. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu tří hodin, načež se
- 10 analýzou chromatografií v tenké vrstvě zjistí, že je reakce ukončena z 30 %. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, přidá se 85 mg sloučeniny palladia Pd/PPh₃/₄ a směs se udržuje na teplotě zpětného toku. Jiné 1,2 ekvivalenty vytvořeného furanylového aniontu se ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pomalu se přidají do reakční směsi vařené pod zpětným chladičem. Získaná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodin, načež se míchá při teplotě místnosti přes
- 15 noc. Směs se pak vlije do 10% vodné kyseliny chlorovodíkové a přidá se ether. Etherová vrstva se oddělí a extrahuje se dvakrát 10% kyselinou chlorovodíkovou. Hodnota pH vzniklé vodné vrstvy se pak nastaví na 12 hydroxidem amonným a extrahuje se methylenchloridem. Methylenchloridový extrakt se pak vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 0,74 g hnědého oleje.
- 20 Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 1 % methanolu v methylenchloridu, obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 160 mg žádané sloučeniny. /Rf = 0,33 v systému 2 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím stopu hydroxidu amonného/.

25

Příklad 5

Maleátová sůl 2-di-n-propylamino-8-1-methylpyrazol-3-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu a hydrobromidová sůl 2-di-n-propylamino-8-1-methylpyrazol-5-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

30

- Roztok n-butyllithia /1,6 M v hexanu, 15,1 ml, 24,2 mmol/ se přidá do roztoku 8-brom-2-di-n-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /5,0 g, 16,1 mmol/ v tetrahydrofuranu /50 ml/ při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při této teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Plynný oxid uhličitý se probublává reakční směsí při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do rozplynutí vytvořené tmavě fialové barvy. Přidá se methyllithium /1,4 M v etheru, 23 ml/. Reakční směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se míchá po dobu dalších
- 35 10 minut při teplotě místnosti, přičemž se v této době ztratí růžové zabarvení. Přidá se dalších 10 ml methyllithiového roztoku a reakční směs opět zružoví. Po 15 minutách se růžové zabarvení ztratí a přidá se dalších 10 ml methyllithiového roztoku. Reakční směs se vlije na led, okyselí se chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se etherem. Vodná vrstva se alkalizuje a extrahuje se methylenchloridem. Zásadité extrakty se vysuší /síranem sodným/ a zkoncentrují se, čímž se získá 3,8 g surového produktu. Čištěním bleskovou chromatografií na silikagelu za použití systému 2:1 hexan:ether obsahujícím stopu hydroxidu amonného se získá 2-di-n-propylamino-
- 40 8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen ve formě žlutého oleje /2,7 g, 61 %/.

45

- 2-Di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /3,0 g, 11,0 mmol/ se rozpustí ve 125 ml toluenu, načež se přidá 4,6 ml /27,5 mmol/ tris(dimethylamino)metanu. Směs se udržuje přes noc na teplotě $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež se odpaří a zbytek se rozpustí ve 100 ml methanolu. Přidá se methylhydrazin /2,9 ml, 54,9 mmol/. Směs se vaří po dobu 6 hodin pod zpětným chladičem a pak se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se pak vlije do vody a vodná směs se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridový extrakt se vysuší síranem sodným a opaří se, čímž se získá 3,7 g zbytku, který obsahuje obě žádané sloučeniny.
- 50

Zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 2 % methanolu v methylenchloridu obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 2,1 g isomeru, obsaženého ve větším množství 2-di-n-propylamino-8-/1-methylpyrazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /Rf = 0,31 v systému 2 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím stopu hydroxidu amonného/. Tento produkt se převede na maleátovou sůl a sůl se překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru, čímž se získá 2,3 g bílých krystalů o teplotě tání 139,5 až 150,5 °C. MS/FD/: 311/100/

Analýza:
 10 vypočteno: C 67,42; H 7,78; N 9,83;
 nalezeno: C 67,62; H 7,81; N 9,80.

Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 165 mg isomeru obsaženého v menším množství, 2-di-n-propylamin-8-/1-methylpyrazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. /Rf = 0,27 v systému 2 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím stopu hydroxidu amonného/. Hydrobromidová sůl tohoto produktu se připraví a překrystaluje se ze směsi methanolu a ethylacetátu, čímž se získá 30 mg pevné látky o teplotě tání 203 až 204 °C. MS/FD/: 311/100/.

Analýza:
 20 vypočteno: C 50,76; H 6,60; N 8,88
 nalezeno: C 50,09; H 6,61; N 8,65.

25 Příklad 6

Příprava 2-di-n-propylamino-8-/5-hydroxypyrazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

Do roztoku 8-brom-2-di-n-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /1,0 g, 3,22 mmol/ v tetrahydrofuranu /50 ml/ o teplotě -78 °C se přidá roztok n-butyllithia v hexanu /1,1 M, 4,4 ml, 1,5 ekv./ . Reakční směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu jedné hodiny a oxid uhličitý se nechává probublávat reakční směsí. Vzniklá směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po odstranění těkavých podílů z reakční směsi se hnědý olej nechá vtéci do vody a směs se promyje etherem. Organická fáze se vyhodí a vodná vrstva se zkoncentruje a vyjme se do methanolu. Plynný chlorovodík se nechává probublávat roztokem a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu tří hodin. Po ochlazení se reakční směs vlije do vody /50 ml/, alkalizuje se hydrogenuhličitanem sodným /vodným/ a extrahuje se etherem. Etherový extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se, čímž se získá 1 g černého oleje. Čištěním bleskovou chromatografií za použití jako elučního činidla systému 4:1 hexan:ethylacetát se získá 440 mg 2-di-n-propylamino-8-/methoxykarboxyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

40 Připraví se LDA roztok ze 17 mmol, 2,42 ml diisopropylaminu a 17 mmol /17 ml, 1 M/ n-butyllithia při teplotě -78 °C. LDA roztok se nechá ohřát na teplotu -20 °C v průběhu 30 minut a opět se ochladí na -78 °C před přidáním 2,83 ml /20,96 mmol/ t-butylacetátu. Po 10 minutách, 440 mg /1,47 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu se přidá ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a nechá se míchat po dobu tří dnů.

50 Vzniklá směs se vlije do vody /50 ml/ a extrahuje se methylenchloridem /3 x 50 ml/. Extrakt se vysuší /síranem hořečnatým/ a zkoncentruje se, čímž se získá 1,8 g oleje. Čištěním bleskovou sloupcovou chromatografií za použití systému 10 % methanolu v dichlormethanu, se získá 160 mg 2-di-n-propylamino-8-/t-butoxykarbonylacetyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu ve formě žlutého oleje.

55 Hydrazin /1 ml, 32 mmol/ se přidá do roztoku 500 mg /1,34 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-t-butoxykarbonylacetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu v 25 ml methanolu a míchá se při teplotě

místnosti po dobu 24 hodin. Produkt se izoluje zkoncentrováním reakční směsi a následnou bleskovou chromatografií za použití jakožto elučního činidla systému 1:1 methylenchlorid:methanol a následnou krystalizací ze systému methanol:ethylacetát, čímž se získá produkt o teplotě tání 214 až 216 °C.

5

Analýza:

vypočteno: C 72,81, H 8,68, N 13,41;

nalezeno: C 73,01, H 8,81, N 13,27.

10

Příklad 7

Příprava 2-di-n-propylamino-8-5-methoxypyrazol-3-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

15 Roztok 20 mmol diazomethanu se připraví přidáním 4,29 g /29 mmol/ 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidinu do 25% roztoku hydroxidu draselného /10 ml/ a ethyletheru /30 ml/ v ledové lázni. Etherová fáze se dekantuje do roztoku 25 ml methanolu obsahujícího 400 mg /1,28 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-5-hydroxypyrazol-3-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu. Žádaná sloučenina se izoluje zkoncentrováním reakční směsi a čištěním 500 mg hnědého oleje bleskovou
20 sloupcovou chromatografií za použití jakožto elučního systému směsi 9:1 methylenchloridu a methanolu. Získá se 190 mg produktu. Podle FAB spektra zjištěno 328.

Příklad 8

25

Příprava maleinové soli 2-di-n-propylamino-8-isoxazol-5-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

Roztok 2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /0,3 g, 1,1 mmol/, připravený podle příkladu 5 a tris/dimethylamino/methanu /0,32 g, 2,2 mmol/ v toluenu se vaří pod zpětným
30 chladičem po dobu 5 hodin a při teplotě 60 °C po dobu 18 hodin. Přidá se další alikvot tris/dimethylamino/methanu /0,16 g, 1,1 mmol/ a reakční směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu dalších dvou hodin. Reakční směs se zkoncentruje, čímž se získá 2-di-n-propylamino-8-1-oxo-3-dimethylamino/prop-2-eyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /0,39 g/ ve formě viskózního oranžového oleje.

35

Hydroxylaminhydrochlorid /0,32 g, 4,6 mmol/ se přidá do roztoku 2-di-n-propylamino-8-1-oxo-3-dimethylamino/prop-2-enyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /0,75 g, 2,29 mmol/ v kyselině octové /5 ml/ a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí ve vodě. Roztok se alkalizuje přidáním koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného a extrahuje se etherem. Extrakt se promyje solankou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se, čímž se získá viskózní, světle oranžový olej. Připraví se maleátová sůl. Krystalizací ze systému ethanol/ether se získá žádaná sloučenina ve formě bílých krystalů /0,24 g/ o teplotě tání 136 až 138 °C. Překrystalováním soli z ethanolu se získají bezbarvé
40 krystaly /155 g/ o teplotě tání 139 až 141 °C.

45

Analýza:

vypočteno: C 66,65; H 7,29; N 6,76;

nalezeno: C 66,86; H 7,33; N 6,79.

Příklad 9

Příprava hydrochloridové soli 2-di-n-propylamino-8-/thiazol-2-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

5

Thiazol /0,46 ml; 6,5 mmol/ se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež se přidá n-butyllithium /6,5 mmol; 1,0 M v hexanu/. Směs se nechá ohřát na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se opět ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzniklá směs se pomalu přidá do směsi vařené pod zpětným chladičem 1,0 g /3,2 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu a 370 mg /0,3 mmol/ Pd/Ph₃P/₄ v 50 ml toluenu. Přidá se dalších 10 ml tetrahydrofuranu do směsi k dosažení dokonalého převedení materiálů do reakční směsi. Zaznamenává se nepatrná reakce, pokud vůbec k nějaké reakci dojde. Aniont thiazolu se ani nevytvoří ani se nerozloží. Jiné dva ekvivalenty thiazolu se zpracovávají N-butyllithiem ve 20 ml tetrahydrofuranu při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut. Vzniklá směs, světle žluté suspenze, se přidá do reakční směsi, vařené pod zpětným chladičem a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 45 minut a pak se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs, nyní černá, se vlije do 10% vodné kyseliny chlorovodíkové a promyje se etherem. Vodná vrstva se oddělí, alkalizuje se chloridem amonným a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 1,6 g tmavohnědého oleje.

20

Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se gradientem 3:1 až 1:1 hexanu a etheru, obsahujícího stopu hydroxidu amonného. Frakce 12 až 16 se spojí, čímž se získá 120 mg hnědého oleje.

25

Olej se převede na hydrobromidovou sůl a sůl se překrystaluje ze směsi methanolu a ethylacetátu, čímž se získá 45 mg žádané sloučeniny ve formě tříslově zbarvených krystalů.

Analýza:

vypočteno: C 47,91, H 5,93, N 5,88
 nalezeno: C 47,62, H 6,10, N 6,15.

30

Příklad 10

35 Příprava 2-di-n-propylamino-8-/2-aminothiazol-4-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

Rozpustí se 2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /1,3 g; 4,8 mmol/ /připravený způsobem popsaným v příkladu 5/ v 15 ml kyseliny octové a přidá se 1,2 ml /5,7 mmol/ směsi 31% bromovodíku a kyseliny octové a pak 0,29 ml bromu v kyselině octové. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut, načež se odpaří a zbytek se rozpustí v methanolu. Přidá se thiomocovina /0,4 g, 5,2 mmol/ a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin a pak se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou dnů. Směs se vlije do vody a hodnota pH se upraví na 12 hydroxidem amonným.

45

Směs se pak extrahuje methylenchloridem a extrakt se suší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 1,7 g produktu.

50

Produkt se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se systémem 2:1 ether a hexan, obsahujícím stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 0,87 g žádané sloučeniny. /Hodnota R_f = 0,27 v systému ether a hexan, obsahujícím stopu hydroxidu amonného/.

Připraví se maleátová sůl. Krystalizací z ethanolu se získá maleátová sůl ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání je 147 až 149 $^{\circ}\text{C}$.

Analýza:
 vypočteno C 55,95; H 6,43; N 7,24;
 nalezeno C 56,17; H 6,23; N 7,15.

5

Příklad 11

Příprava p-toluensulfonátové soli 2-di-n-propylamino-8-/thiazol-4-yl/-1,2,3,4-tetrahydro-naftalenu

10

Do 5 ml 85% kyseliny fosforečné se přidá 0,87 g /2,6 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-/2-aminothiazol-4-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /dojde k nepatrnému rozpuštění/. Rozpouštědlo se pak obmění přidáním 20 ml 35% kyseliny sírové. Směs se ochladí na 0 °C a přidá se koncentrovaný vodný roztok 460 mg /6,6 mmol/ dusitanu sodného injekční stříkačkou pod povrch reakční směsi. Směs se pomalu přidá do 20 ml 50% kyseliny fosforečné o teplotě 0 °C a reakční směs se pak ohřeje na teplotu místnosti na dobu jedné hodiny. Směs se vlije na led a hodnota pH se upraví na 11 hydroxidem amonným. Směs se extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 0,7 g zbytku.

15

20 Zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se systémem 2:1 hexan a ether obsahujícím stopu hydroxidu amonného. Vhodná frakce se spojí, čímž se získá 350 mg oleje. Tento materiál se převede na p-toluensulfonátovou sůl a překrystaluje se ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 220 mg tříslově zbarvené pevné látky o teplotě tání 143 až 144 °C. MS/FD/: 315/100/.

25

Analýza:
 vypočteno /1/3 H₂O/
 C 63,38; H 7,09; N 5,69;
 nalezeno C 63,29; H 7,01; N 5,67.

30

Příklad 12

Příprava 2-di-n-propylamino-8-/chinol-2-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

35

Přidá se /1 g, 3,22 mmol/ do směsi pod zpětným chladičem hořčičkových třisek /120 mg, 4,9 mmol/ v 50 ml tetrahydrofuranu. Vytvoření Grignardova činidla se iniciuje přidáním 0,2 ml 1,2-dibromethanu /0,002 mmol/. Po 1,5 hodinách se přidá 220 mg /0,33 mmol/ sloučeniny niklu Ni/PPh₃/₂Cl₂ v 10 ml tetrahydrofuranu a pak se přidá 800 mg /4,89 mmol/ 2-chlorchinolinu. Roztok se dále vaří pod zpětným chladičem po dobu 15 minut, načež se ochladí, vlije se do vody a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a zkoncentruje se, čímž se získá 2,1 g černého oleje. Surový produkt se čistí dvojí bleskovou chromatografií. V prvním případě se provádí eluce systémem 1:1 hexany:ether a ve druhém případě se provádí eluce systémem 20:1 methylenchlorid:methanol. Jakožto produkt se získá 130 mg žádané sloučeniny. Po překrystalování ze systému ethanol a voda se získá 66 mg pevné látky o teplotě tání 82 °C.

45

Analýza:
 vypočteno /1/3 H₂O/
 C 82,37; H 8,48; N 7,68;
 nalezeno: C 82,33; H 8,44; N 7,73.

50

Příklad 13

Příprava hydrobromidové soli 2-di-n-propylamino-8-/chinol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

5

Do směsi vařené pod zpětným chladičem 520 mg /21 mmol/ hořčíku 50 ml tetrahydrofuranu se přidá 5 g /16,13 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu. Grignardovo činidlo se vytvoří po dvou hodinách varu pod zpětným chladičem a pak se injekční stříkačkou přidá 1,05 g /1,6 mmol/ sloučeniny niklu Ni/PPh₃/₂Cl₂ ve 25 ml tetrahydrofuranu. Po 5 minutách se přidá 3-bromchindin /3 ml, 21 mmol/ ve 25 ml tetrahydrofuranu. Reakce pokračuje za varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny.

10

Po ochlazení se roztok vlije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Po usušení síranem sodným a zkoncentrování se získá 7,2 g černého oleje. Tento materiál se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií za použití jakožto elučního systému směsi 1:1 etheru a hexanů.

15

Část tohoto produktu /500 mg/ se použije pro přípravu hydrobromidové soli. Po překrystalování z methanolu a z etheru se získá 423 mg produktu o teplotě tání 200 °C.

20

Analýza pro 2HBr sůl:

vypočteno: C 57,71; H 6,20; N 5,38;

nalezeno: C 57,75; H 6,27; N 5,34.

25

Příklad 14

Příprava oxalátové soli 2-di-n-propylamino-8-/pyrid-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

30

2-Di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /5 g, 16,12 mmol/ v 50 ml tetrahydrofuranu se pomalu přidá do směsi vařené pod zpětným chladičem 500 mg /20 mmol/ hořčíku v 50 ml tetrahydrofuranu. Vytvořené Grignardova činidla iniciuje přidání kapky 1,2-dibromethanu. Vaří se pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin a pak se přidá 1,05 g /1,6 mmol/ sloučeniny niklu Ni/PPh₃/₂Cl₂ ve 256 ml tetrahydrofuranu a 3 ml /31,7 mmol/ 3-brompyridinu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Vaří se pod zpětným chladičem po dobu dalších 15 minut a pak se směs ochladí, vlije se do hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se vysuší síranem sodným a zkoncentrují se, čímž se získá 10,2 g černého oleje. Surový produkt se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií za použití systému 1:1 ether:hexan jakožto rozpouštědla, čímž se získá 1,05 g volné zásady žádané sloučeniny.

35

40

Vytvoří se sůl šřavelové kyseliny a překrystaluje se ze systému aceton/ether, čímž se získá 173 mg produktu o teplotě tání 135 °C.

Analýza:

45

vypočteno: C 69,32; H 7,59; N 7,03;

nalezeno: C 68,94; H 7,62; N 6,90.

Příklad 15

50

Příprava oxalátové soli 2-di-n-propylamino-8-/pyrid-2-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

55

2-Di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /5 g, 16,72 mmol/ v 50 ml tetrahydrofuranu se pomalu přidá do směsi, vařené pod zpětným chladičem 500 mg /20 mmol/ hořčíkových hoblin v 50 ml tetrahydrofuranu. Iniciace Grignardova činidla se provádí kapkou 1,2-

dibromethanu. Pokračuje se ve vaření pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin, načež se přidá 1,05 g /1,6 mmol/ sloučeniny niklu $\text{Ni}/\text{PPh}_3/2\text{Cl}_2$ ve 25 ml tetrahydrofuranu a 3 ml /31,7 mmol/ 2-brompyridinu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu dalších 15 minut, načež se vlije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se vysuší síranem sodným a zkoncentrují se, čímž se získá 10,5 g černého oleje.

Čištění tohoto oleje se provádí bleskovou chromatografií za eluování systémem 1:1 hexan:ether, čímž se získá 1,5 g volné zásady žádané sloučeniny. Připraví se sůl kyseliny šťavelové a překrystaluje se ze systému aceton/ether, čímž se získá 215 mg hnědého prášku o teplotě tání 135 °C.

Analýza:

vypočteno: C 69,32; H 7,59; N 7,03;

nalezeno: C 69,12; H 7,64; N 6,88.

Příklad 16

Příprava oxalátové soli 2-di-n-propylamino-8-pyrid-4-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

2-Di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /5 g; 16,12 mmol/ v 50 ml tetrahydrofuranu se pomalu přidá do směsi vařené pod zpětným chladičem 500 mg /20 mmol/ hořčkových hoblin v 50 ml tetrahydrofuranu. K iniciaci Grignardova činidla dochází kapkou 1,2-dibromethanu. Ve vaření pod zpětným chladičem se pokračuje po dobu dalších dvou hodin, načež se přidá 105 g /1,6 mmol/ sloučeniny niklu $\text{Ni}/\text{PPh}_3/2\text{Cl}_2$ ve 25 ml tetrahydrofuranu a 3 ml /21,2 mmol/ 4-chlorpyridinu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu dalších 1,5 hodin, načež se ochladí, vlije se do vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují se, čímž se získá 9,7 g černého oleje.

Čištění se provádí bleskovou sloupcovou chromatografií za eluování systémem 1:1 hexan:ether. Získá se volná báze žádané sloučeniny /850 mg/. Připraví se sůl kyseliny šťavelové /206 mg/ a překrystaluje se ze systému methanol/ether. Získá se produkt o teplotě tání 191 °C.

Analýza:

vypočteno: C 69,32; H 7,59; N 7,03;

nalezeno: C 69,47; H 7,55; N 6,99.

Příklad 17

Příprava hydrochloridové soli 2-di-n-propylamino-8-indoxazin-3-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

Rozpustí se 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /1,0 g; 3,22 mmol/ v tetrahydrofuranu /25 ml/. Ochladí se na teplotu -78 °C a přidá se 2,5 ml n-butyllithia /1,27 M v hexanu/. Po jedné hodině se přidá o-fluorbenzoylchlorid /0,38 ml, 3,22 mmol/. Směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě -78 °C, načež se reakční směs rychle ochladí přidáním vody o teplotě -78 °C. Reakční směs se alkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Zásaditý extrakt se vysuší /síranem sodným/ a zkoncentruje se, čímž se získá 2,0 g surového zbytku. Čištěním tohoto materiálu bleskovou sloupcovou chromatografií za použití systému 1:1 ether:hexan obsahujícího stopu hydroxidu amonného jakožto rozpouštědla, se získá 2-di-n-propylamino-8-2'-fluorbenzoyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /340 mg/.

Do 47,5 mg acetonoximu /0,65 mmol/ v 25 ml tetrahydrofuranu se přidá 73 mg /0,65 mmol/ t-butoxidu draselného. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny, načež se přidá injekční stříkačkou 210 mg 2-di-n-propylamino-8-/2'-fluorbenzoyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu v tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu tří hodin, načež se ochladí a vlije se do vodného roztoku chloridu amonného. Směs se pak extrahuje etherem a extrakt se vysuší a zkoncentruje se, čímž se získá 343 mg 2-di-n-propylamino-8-[2-/isopropylidenamino/oxy]benzoyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

Získaná sloučenina se vmíchá pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodin do směsi 10 ml 5% kyseliny chlorovodíkové a 10 ml ethanolu, načež se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se pak vlije do vody, alkalizuje se hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se, čímž se získá 219 mg nečistého produktu. Zbytek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií za použití systému 1:1 methylenchlorid:methanol jakožto rozpouštědla, čímž se získá 121 mg volné zásady žádané sloučeniny.

Volná zásada se převede na hydrochloridovou sůl, která se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a etheru, čímž se získá 65 mg pevného produktu o teplotě tání 186 °C.

20 Příklad 18

2-Di-n-propylamino-8-/5-hydroxyisoxazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalen

Vyjme se 2-di-n-propylamino-8-/t-butoxykarbonylacetyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /připravený podle příkladu 6/ /1,0 g, 3,3 mmol/ do 25 ml methanolu. Přidá se 10 ekvivalentů hydroxylaminhydrochloridu /8,3 g, 33 mmol/ a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Roztok se zfiltruje k odstranění nevyužitého hydroxylaminhydrochloridu. Směs se pak zkoncentruje a třikrát se překrystaluje ze systému methanol/ethylacetát. Získá se žádaná sloučenina /30 mg/. FD hmotová spektroskopie ukazuje hmotu 314.

Příklad 19

Příprava 2-di-n-propylamino-8-/5-methoxyisoxazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

Diazomethan /20 mmol/ se generuje přidáním 4,29 g /29 mmol/ 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidinu do 25% roztoku hydroxidu draselného /10 ml/ a etheru /30 ml/ v ledové lázni. Etherový roztok se dekantuje do roztoku 25 ml methanolu obsahujícího 200 mg 2-di-n-propylamino-8-/5-hydroxyisoxazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu. Po 15 minutách míchání se probublává dusík reakční baňkou k odstranění nadbytku diazomethanu. Směs se pak vlije do vody a 1 g surového produktu se získá extrakcí methylenchloridem, vysušením /síranem hořečnatým/ a zkoncentrováním. Surový produkt se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií za eluování systémem 10:1 methylenchlorid:methanol. Žádaná sloučenina /60 mg/ se shromáždí jakožto hnědý olej.

Příklad 20

Příprava maleátové soli 2-di-n-propylamino-8-/3-bromisoxazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

Do roztoku 2-di-n-propylamino-8-jod-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /4,3 g, 12,1 mmol/ v triethylaminu /100 ml/ se přidá jodid měďný /228 mg/, chlorid bis/trifenylfosfin/palladnatý /841 mg/ a trimethylsilylacetylen /1,7 ml/. Tato směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se etherem. Extrakt se promyje solankou, vysuší se

/síranem sodným/ a zkoncentruje se, čímž se získá 5 g surového produktu. Čištěním bleskovou sloupcovou chromatografií za použití systému 20:1 methylenchlorid:methanol jakožto rozpouštědla se získá 4,33 g 2-di-n-propylamino-8-/2-trimethylsilylethynyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu, kterého se použije pro další reakci.

5

Roztok 2-di-n-propylamino-8-/2-trimethylsilylethynyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /4,3 g/ a tetraethylamoniumfluoridu /12,1 mmol/ v tetrahydrofuranu /150 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a vaří se pod zpětným chladičem po dobu šesti hodin. Reakční směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Roztok se promyje vodou, vysuší se /síranem sodným/ a zkoncentruje se, čímž se získá 34,6 g hnědého oleje. Čištěním bleskovou sloupcovou chromatografií za použití systému 20:1 methylenchlorid:methanol jakožto rozpouštědla se získá 2-di-n-propylamino-8-ethynyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /1,1 g 36%/.

10

Míchá se 2-di-n-propylamino-8-ethynyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /900 mg; 3,5 mmol/ při teplotě místnosti v 90 ml ethylacetátu obsahujícího 1 ml vody. Přidá se Br₂CNOH /715,8 mg/ v 10 ml ethylacetátu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou dní, načež se přidá 150 mg uhličitánu draselného a 250 mg Br₂CNOH. Směs se míchá po dobu dalších čtyř hodin, načež se vlije do vody a promyje se ethylacetátem. Ethylacetátové roztoky se spojí, vysuší se a zkoncentrují se, čímž se získá 1,0 g zbytku. Zbytek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií za použití systému 20:1 methylenchlorid:methanol. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 120 mg materiálu. Přidá se ether a vytvoří se pevná látka, která se odstraní filtrací. Filtrát obsahuje produkt, který se převede na maleátovou sůl. Překrystalováním ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá žádaná sloučenina /84 mg/ o teplotě tání 113 až 114 °C.

15

20

25

Analýza:

vypočteno: C 55,99; H 5,92; N 5,68;

nalezeno: C 55,77; H 5,90; N 5,48.

30

Příklad 21

Příprava maleátové soli 2-di-n-propylamino-8-/4-methylisoxazol-5-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

35

40

Rozpustí se 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /8,5 g; 27,4 mmol/ v 80 ml tetrahydrofuranu, ochladí se na teplotu -78 °C, načež se přidá 25,7 ml n-butyllithia /1,6 M v hexanu/. Směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu jedné hodiny, načež se přidá 2,4 ml /32,9 mmol/ propionaldehydu. Směs se ohřeje na teplotu místnosti a pak se vlije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 9,1 g žlutého oleje.

45

Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 3 % methanolu v methylenchloridu, obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 6,5 g /82,0 %/ 2-di-n-propylamino-8-/1'-hydroxypropyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu ve formě čirého oleje.

50

55

Uvedený produkt se rozpustí ve 250 ml methylenchloridu a 17,0 g /78,7 mmol/ pyridiniumchlorochromátu /PCC/ se přidá spolu s 30 g 4A molekulárních sít. Směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě místnosti, načež se přidá 250 ml etheru a Celit. Směs se vlije na krátký silikagelový sloupec a eluuje se etherem. Přidá se methanol k rozpuštění hnědého kalu, který se vysráží po přidání etheru do reakční směsi. Materiál se vnese na sloupec a eluuje se systémem 10 % methanolu v methylenchloridu. Eluent se zkoncentruje, čímž se získá hnědý olej, který se dále čistí sloupcovou chromatografií za použití systému 2:1 hexany:ether a pak za použití čistého etheru jakožto rozpouštědla. Frakce, obsahující produkt, se spojí a zkoncentrují se, čímž se získá 4,7 g 2-di-n-propylamino-8-propionyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

5 Rozpustí se 2-di-n-propylamino-8-propionyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen /1,5 g; 5,2 mmol/ v 50 ml toluenu a přidá se 2,2 ml tris/dimethylamino/methanu. Směs se udržuje na teplotě 80 °C přes noc. Směs se pak odpaří a zbytek se vyjme do 15 ml kyseliny octové. Přidá se hydroxylaminhydrochlorid /730 mg; 10,4 mmol/ a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se vlije do vody a hodnota pH se nastaví na 11 hydroxidem amonným a získaná směs se extrahuje methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 1,5 g oranžového oleje.

10 Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se za použití systému 2:1 hexan:ether, obsahujícího stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 1,0 g /61,3 %/ volné zásady žádané sloučeniny.

15 Převeďte se 50 mg volné zásady na maleátovou sůl a překrystaluje se ze směsi ethanolu a etheru, čímž se získá 55 mg bílých krystalů o teplotě tání 118 °C.

Analýza pro C₂₄H₃₂N₂O₅:

vypočteno: C 67,27; H 7,53; N 6,54;

nalezeno: C 66,99; H 7,60; N 6,35.

20

Příklad 22

Příprava 2-di-n-propylamino-8-yl-ethylisoxazol-5-yl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalenu.

25 Rozpustí se 2-di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen /5,0 g; 16,1 mmol/ v 50 ml tetrahydrofuranu a směs se ochladí na teplotu -78 °C, načež se přidá 21,0 ml n-butyllithia /0,92 M v hexanu/. Směs se míchá po dobu 30 minut a přidá se 1,85 ml /21,0 mmol/ butylaldehydu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc, načež se vlije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 6,4 g zbytku. Tento zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 2 % methanolu v methylenchloridu, obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 4,8 g 2-di-n-propylamino-8-yl-1'-hydroxybutyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalenu ve formě hustého oleje.

35 Olej /4,0 g; 13,2 mmol/ se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a přidají se 4A molekulární síta /30 g/. Směs se míchá a přidá se 10,0 g /46,2 mmol/ PCC. V míchání se pokračuje po dobu tří hodin za teploty místnosti, načež se směs vlije na vrstvu silikagelu a eluuje se postupně etherem a 3 % methanolu v methylenchloridu, obsahujícím stopu hydroxidu amonného, čímž se získá produkt ve formě hnědého oleje.

40

Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 3 % methanolu v methylenchloridu, obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá olej, který se rozpustí v etheru za vzniku hnědé sraženiny. Sraženina se odstraní filtrací a filtrát se odpaří, čímž se získá 3,0 g 2-di-n-propylamino-8-butyryl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalenu ve formě hnědého oleje.

45

Suspenduje se t-butoxid draselný /0,82 g; 7,3 mmol/ ve 100 ml tetrahydrofuranu. Ethylformiát /1,0 g; 13,3 mmol/ a 2-di-n-propylamino-8-butyryl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen /1,0 g; 3,3 mmol/ v tetrahydrofuranu se přidá do směsi. Získaná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc.

50

Přidá se hydroxylamin /1,2 g, 16,6 mmol/ a pak dostatečné množství vody k rozpuštění pevných podílů. Vzniklá směs, o hodnotě pH 6, se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin, načež se vlije do vody a hodnota pH se nastaví na 12 hydroxidem amonným. Směs se extrahuje methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se rozpustí ve 100 ml

55

toluenu a přidá se 100 mg p-toluensulfonové kyseliny. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodin, načež se vlije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Methylenchloridový extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se.

- 5 Zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se systémem 2:1 hexan:ether, obsahujícím stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 0,9 g žádané sloučeniny.
MS/FD/: 327/100/.

10 **Příklad 23**

Příprava maleátové soli 2-di-n-propylamino-8-/3-methylisoxazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydro-naftalenu.

- 15 Suspenduje se t-butoxid draselný /450 mg; 4,0 mmol/ v tetrahydrofuranu, přidá se 0,7 ml /7,3 mmol/ ethylacetátu a 0,5 g /1,8 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalenu /připraveného způsobem podle příkladu 5/ v tetrahydronaftalenu /připraveného způsobem podle příkladu 5/ v tetrahydrofuranu. Celkem se použije 30 ml tetrahydrofuranu. Směs se pak míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se přidá 640 mg /9,2 mmol/ hydroxylaminhydrochloridu. Reakční směs se pak míchá při teplotě místnosti po dobu 64 hodin. Směs se vlije do vody a hodnota pH se nastaví na 6 až 12 hydroxidem amonným. Směs se pak extrahuje systémem 3:1 chloroform:isopropylalkohol, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 450 mg pevného produktu. Pevný produkt se rozpustí v toluenu, přidá se malé množství p-toluensulfonové kyseliny a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin.
- 20 Směs se pak vlije do vody, hodnota pH se nastaví na 12 hydroxidem amonným a směs se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridový extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 390 mg hnědého oleje.

- 30 Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 2 % methanolu v methylenchloridu, obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 210 mg /35 % teorie/ volné zásady žádané sloučeniny.

Sloučenina se převede na maleátovou sůl, která se překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru, čímž se získá 200 mg žádané sloučeniny o teplotě tání 125,5 až 127,5 °C. MS/FD/: 313/100/.

35

Analýza pro $C_{24}H_{31}N_2O_5$:

vypočteno: C 67,27; H 7,53; N 6,54;

nalezeno: C 67,52; H 7,29; N 6,48.

40

Příklad 24

Příprava hydrobromidové soli 2-di-n-propylamino-8-/3-fenylisoxazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

45

- Rozpustí se acetofenonoxim /750 mg; 5,5 mmol/ v tetrahydrofuranu a směs se ochladí na teplotu -5 °C. Přidá se n-butyllithium /12,0 ml, 11,1 mmol/ a směs se míchá při teplotě -5 °C po dobu jedné hodiny. Přidá se 2-di-n-propylamino-8-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /připravený podle příkladu 6/ /0,8 g; 2,8 mmol/ rozpuštěný v tetrahydrofuranu /celkové množství tetrahydrofuranu ve směsi je 100 ml/ a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se pak vlije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 1,4 g zbytku.
- 50

Tento zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se systémem 2:1 hexan:ether, obsahujícím stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 220 mg volné zásady žádané sloučeniny.

- 5 Volná zásada se převede na hydrobromidovou sůl a překrystaluje se ze směsi methanol a ethylacetát, čímž se získá 150 mg bílého prášku o teplotě tání 171,5 až 173 °C. MS/FD/: 374/100/.

Analýza pro $C_{25}H_{30}N_2OBr$:

- 10 vypočteno: C 65,93; H 6,86; N 6,15;
nalezeno: C 65,74; H 6,86; N 5,92.

Příklad 25

15

Příprava hydrochloridové soli 2-di-n-propylamino-8-isoxazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

- 20 Do roztoku 2-di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /3,5 mmol/ připraveného podle příkladu 5/ v methanolu /50 ml/ se přidá roztok hydroxylaminhydrochloridu /2,4 g, 35 mmol/ ve vodě /10 ml/. Roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se vlije do vody, hodnota pH se nastaví na 12 a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší /síranem sodným/ a zkoncentruje se, čímž se získá 1,5 g hustého oleje. Čištěním bleskovou chromatografií za použití systému 3 % methanolu v methylenchloridu, obsahujícího stopu hydroxidu amonného a pak systému 5 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím stopu hydroxidu amonného jakožto elučního rozpouštědla se získá 0,98 g 2-di-n-propylamino-8-/1-oximinoethyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

- 30 Rozpustí se 2-di-n-propylamino-8-/1-oximidoethyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /0,8 g; 2,8 mmol/ v tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na teplotu -5 °C, načež se přidá 9,2 ml /9,7 mmol/ n-butyllithia. Směs se stane tmavě červenou. Míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě -5 °C, přidá se N,N-dimethylformamid a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se vlije do roztoku 3 g kyseliny sírové ve 2 ml směsi 4:1 tetrahydrofuranu a vody. Získaná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se vlije do vody a hodnota pH se nastaví na 12 hydroxidem amonným. Směs se extrahuje methylenchloridem a extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 1,1 g zbytku.

- 40 Zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se za použití systému 2:1 hexanu a etheru, obsahujícího stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 210 mg volné zásady žádaného produktu.

Vodná zásada se převede na hydrochloridovou sůl a dvakrát se překrystaluje ze směsi methanolu a ethylacetátu, čímž se získá 100 mg tříslově zabarvené pevné látky o teplotě tání 183 až 184 °C.

- 45 Analýza:
vypočteno: C 68,14; H 8,13; N 8,37;
nalezeno: C 67,74; H 8,30; N 8,20.

50 Příklad 26

Příprava hydrobromidové soli 2-di-n-propylamino-8-/4-methylisoxazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

Do roztoku 2-di-n-propylamino-8-propionyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /0,7 g, 2,4 mmol/ /připraveného podle příkladu 21/ v methanolu /40 ml/ se přidá roztok hydroxyaminhydrochloridu /1,7 g 24 mmol/ ve vodě /10 ml/. Roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se vlije do vody, hodnota pH se nastaví na 12 a pak se směs extrahuje methylenchloridem. Extrakt se vysuší /síranem sodným/ a zkoncentruje se, čímž se získá 760 mg surového 2-di-n-propylamino-8-1-oximinopropyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu dostatečně čistého pro použití v následujícím stupni.

Rozpustí se 2-di-n-propylamino-8-1-oximidopropyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /0,76 g; 2,5 mmol/ v tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na teplotu -5°C , načež se přidá 8,8 ml /8,8 mmol/ n-butyllithia. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -5°C , přičemž se směs v průběhu této doby stane temně oranžově červenou. Přidá se dimethylformamid 0,39 ml, 5,0 mmol/ a v ochlazování se pokračuje. Směs se míchá po dobu 45 minut a pak se vlije do směsi obsahující 3 g kyseliny sírové a 25 ml směsi 4 : 1 tetrahydrofuranu a vody. Vzniklá směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny a pak se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se vlije do vody, promyje se etherem a hodnota pH se nastaví na 12 roztokem hydroxidu amonného. Směs se pak extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se za získání zbytku /1,0 g/.

Zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 2 : 1 hexanu a etheru, obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 340 mg volné zásady žádané sloučeniny.

Volná zásada se převede na hydrobromidovou sůl, překrystaluje se ze směsi methanolu a ethylacetátu, čímž se získá 215 mg žádané sloučeniny o teplotě tání 156 až 157°C . MS/FD/: 313/100.

Analýza:

vypočteno C 61,07; H 7,43; N 7,12;
nalezeno C 61,06; H 7,71; N 6,72.

Příklad 27

Příprava 2-di-n-propylamino-8-4-ethylisoxazol-3-yl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

2-Di-n-propylamino-8-butyryl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /1 g; 3,3 mmol/ připravený podle příkladu 22/ se rozpustí ve 40 ml methanolu a přidá se 2,3 g /33 mmol/ hydroxyaminhydrochloridu rozpuštěného ve vodě. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin, načež se vlije do vody a hodnota pH se nastaví na 10 použitím hydroxidu amonného. Směs se pak extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se gradientem směsi 3 až 5 % methanolu v methylenchloridu, obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí a odpaří se, čímž se získá 1,1 g 2-di-n-propylamino-8-1-oximinobutyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu. /Rf = 0,30 v systému 4 % methanolu a methylenchlorid obsahující stopu hydroxidu amonného /MS/FD/: 316/100/.

Produkt /1,0 g; 3,2 mmol/ se rozpustí v tetrahydrofuranu, přidá se 5,0 ml /7,0 mmol/ n-butyllithia. Směs se míchá při teplotě -5°C po dobu jedné hodiny, přičemž se vyvine červená barva. Přidá se N,N-dimethylformamid /0,5 ml, 6,3 mmol/ a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se pak vlije do 40 ml směsi 4 : 1 tetrahydrofuranu a vody obsahující 6 g kyseliny sírové. Vzniklá směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin, ochladí se na teplotu místnosti, vlije se do vody a hodnota pH se nastaví na 12 za použití hydroxidu amonného. Směs se pak extrahuje methylenchloridem a extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 1,15 g zbytku.

55

Zbytek se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 2 : 1 hexanu a etheru, obsahující stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 270 g žádané sloučeniny. /Rf = 0,28 v systému 2 : 1 hexan a ether, obsahujícím stopu hydroxidu amonného /MS/FD/: 327/100/.

5

Příklad 28

Příprava hydrobromidové soli 2-di-n-propylamino-8-5-methylisoxazol-3-yl-1,2,3,4-tetrahydraftalenu.

10

2-Di-n-propylamino-8-1-oximidoethyl-1,2,3,4-tetrahydraftalen /připravený podle příkladu 25/ /1,1 g; 3,8 mmol/ se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu a ochladí se na teplotu -5 °C. Přidá se n-butyllithiem /5,3 ml, 8,4 mmol/ a sytě červené zbarvení je setrvalé. Po 30 minutách se přidá 0,45 ml /4,6 mmol/ ethylacetátu a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se vlije do vody a vše se extrahuje methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Získaný zbytek se rozpustí v toluenu a přidá se 100 mg p-toluensulfonové kyseliny. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se ochladí na teplotu místnosti, vlije se do vody a hodnota pH se nastaví na 12 hydroxidem amonným. Směs se extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 1,1 g produktu.

20

Produkt se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se nejdříve směsí 2 : 1 hexanu a etheru obsahující stopu hydroxidu amonného a pak směsí 1 : 1 hexanu a etheru obsahující stopu hydroxidu sodného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 260 mg volné zásady, která se převede na hydrobromidovou sůl. Hydrobromidová sůl se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá 115 mg tmavých krystalů, které se překrystalují ze směsi methanolu, ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 100 mg žádané sloučeniny o teplotě tání 165 až 165,5 °C. MS/FD/: 312/100/.

25

Analýza:

vypočteno C 61,07; H 7,43; N 7,12;

30

nalezeno C 61,30; H 7,43; N 6,92.

Příklad 29

35

Příprava 2-di-n-propylamino-8-5-methylthioisoxazol-3-yl-1,2,3,4-tetrahydraftalenu.

2-Di-n-propylamino-8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydraftalen /připravený podle příkladu 5/ /1,0 g; 3,7 mmol/, rozpuštěného v tetrahydrofuranu se přidá do roztoku 0,9 g /8,1 mmol/ t-butoxidu draselného v tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Přidá se sirouhlík /0,26 ml, 4,4 mmol/ a směs se míchá po dobu 30 minut, načež se přidá 0,52 ml /8,45 mmol/ methyljodidu. V míchání se pokračuje přes noc, načež se směs vlije do vody, hodnota pH se nastaví na 12 hydroxidem amonným a získaná směs se extrahuje methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se za získání 1,5 g žlutého oleje.

40

45

Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se směsí 3 % methanolu v methylenchloridu, obsahující stopu hydroxidu amonného. Získá se 2-di-n-propylamino-8-[3,3-di(methylthio)-1-oxo-prop-2-en-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydraftalen /1,1 g/.

50

Tento produkt /0,36 g; 0,95 mmol/ a 260 mg /3,8 mmol/ hydroxylaminhydrochloridu v 10 ml methanolu se přidá do roztoku methoxidu sodného, připraveného přidáním 130 mg /5,7 mmol/ sodíku do 10 ml methanolu. Směs se vaří pod zpětným chladičem přes noc, načež se ochladí na teplotu místnosti, vlije se do vody a hodnota pH se nastaví na 12 za použití zředěného roztoku chlorovodíkové kyseliny. Směs se pak extrahuje methylenchloridem a směsí 3 : 1 chloroformu a isopropylalkoholu. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 180 mg zbytku.

55

Zbytek se oddělí na bleskovém silikagelovém sloupci za použití gradientu 3 až 5 % methanolu v methylenchloridu, obsahujícím stopu hydroxidu amonného. Vhodná frakce se spojí, čímž se získá 90 mg /27,4 %/ žádané sloučeniny. /Rf = 0,39 v systému 3 % methanolu v methylenchloridu, obsahujícím stopu hydroxidu amonného /MS/FD/: 344/100/.

5

Příklad 30

10 Příprava maleátové soli 2-di-n-propylamino-8-/3-methylthioisoxazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

2-Di-n-propylamino-8-[3,3-di/methylthio/-1-oxoprop-2-en-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /připravený podle příkladu 29/ /0,64; 1,7 mmol/ se rozpustí ve směsi kyseliny octové a toluenu. Přidá se hydroxylaminhydrochlorid /1,2 g; 17 mmol/ a acetát sodný /1,2 g; 14 mmol/ v 10 ml 15 vody. Ethanol /10 ml/ se pak přidá, čímž se směs stane homogenní. Směs se udržuje na teplotě 100 °C po dobu 18 hodin, načež se přidá 0,6 g hydroxylaminhydrochloridu. Směs se míchá při teplotě 100 °C po dobu dalších čtyř hodin a pak se přidá dalších 0,6 g hydroxylaminhydrochloridu. Směs se pak míchá po dobu dvou hodin při teplotě 100 °C a pak při teplotě 20 místnosti přes noc. Směs se vlije do vody a vodná směs se promyje dvakrát etherem a pak se extrahuje 10% kyselinou chlorovodíkovou. Vodné vrstvy se spojí a alkalizují se /hodnota pH 12/. Směs se pak extrahuje methylenchloridem a extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 560 mg tmavě žlutého oleje.

25 Olej se vnese na silikagelový sloupec a eluuje se gradientem 1,5 až 2 % methanolu v methylenchloridu, obsahujícím stopu hydroxidu amonného. Vhodné frakce se spojí, čímž se získá 230 mg produktu. Produkt se převede na maleátovou sůl a překrystaluje se ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 210 mg žádané sloučeniny o teplotě tání 118 až 119,5 °C. MS/FD/: 344/100/.

30 Analýza:

vypočteno C 62,59; H 7,00; N 6,08;

nalezeno C 62,84; H 7,04; N 6,02.

35 Příklad 31

Příprava hydrobromidu 2-di-n-propylamino-8-/4-methoxyisoxazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

40 2-Di-n-propylamino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /5,0 g; 16,1 mmol/ se rozpustí ve 25 ml tetrahydrofuranu a ochladí se na teplotu -78 °C, načež se přidá 3,22 ml n-butyllithia /1M v hexanu/. Směs se udržuje na teplotě -78 °C po dobu 1,5 hodin. Tento roztok se převede kanylou do roztoku methylmethoxyacetátu /7,5 ml, 160 mmol/ v tetrahydrofuranu o teplotě -78 °C. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, vlije se do roztoku hydrogen- 45 uhličitánu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší /síranem sodným/ a zkoncentruje se, čímž se získá 6,8 g surového produktu.

50 Materiál se pak vnese na chromatografický sloupec a produkt se eluuje za použití systému 4 % methanolu v methylenchloridu, obsahujícím stopu hydroxidu amonného. Vhodná frakce se spojí, čímž se získá 1,4 g 2-di-n-propylamino-8-methoxyacetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

55 Roztok 2-di-n-propylamino-8-methoxyacetyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /1,0 g/ a tris-/dimethylamino/methanu /1,5 ml/ v toluenu /25 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 1,5 hodin. Reakční směs se pak zkoncentruje, čímž se získá surový 2-di-n-propylamino-8-/1-oxo-2-methoxy-3-/dimethylamino/-prop-2-enyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalen /1,2 g/.

Hydroxylaminhydrochlorid /1,2 g/ se přidá do roztoku 2-di-n-propylamino-8-/1-oxo-2-methoxy-3-/dimethylamino/prop-2-enyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu /1,1 g/ v methanolu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, reakční směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v toluenu. Přidá se p-toluensulfonová kyselina /660 mg/ do roztoku a reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin. Reakční směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí ve směsi vody a methylenchloridu. Tato směs se vlije do roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniklá směs se extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se, čímž se získá olej /600 mg/. Čištěním bleskovou chromatografií za použití systému 1 : 1 etheru a hexanu jakožto elučního rozpouštědla se získá 160 mg volné zásady žádané sloučeniny. Připraví se hydrobromidová sůl. Dvojím překrystalováním ze systému methanol/ether se získá žádané sloučenina ve formě bílých krystalů /86 mg/ o teplotě tání 178 °C.

Analýza:

15 vypočteno C 58,68; H 7,14; N 6,84;
nalezeno C 58,88; H 7,23; N 6,60.

Příklad 32

20

Příprava 2-di-n-propylamino-8-/2-aminopyrimidin-4-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

2-Di-n-propylamino-8-/1-oxo-3-/dimethylamino/prop-2-enyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, připravený podle příkladu 8 /0,18 g; 0,55 mmol/ se rozpustí ve 3 ml ethanolu. Do směsi se přidá 0,07 g /1,1 mmol/ guanidinu a směs se míchá při teplotě 60 °C v prostředí dusíku po dobu 18 hodin. Směs se pak ochladí na teplotu místnosti, přičemž vykristaluje pevná látka. Krystaly se odfiltrují, promyjí se isopropylalkoholem, etherem a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 70 mg žádané sloučeniny ve formě lesklých destiček. Produkt se překrystaluje z isopropanolu, čímž se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 188 až 189 °C.

30

Analýza:

vypočteno C 74,04; H 8,70; N 17,27;
nalezeno C 74,30; H 8,70; N 17,45.

35

Příklad 33

Příprava oxalátové soli 2-di-n-propylamino-8-/pyrazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

2-Di-n-propylamino-8-/1-oxo-3-/dimethylamino/prop-2-enyl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, připravený podle příkladu 8 /0,75 g; 2,29 mmol/ se rozpustí v 10 ml methanolu. Do směsi se přidá 0,16 ml hydrazinu a směs se míchá při teplotě místnosti v prostředí dusíku po dobu 18 hodin, načež se těkavé podíly odstraní ve vakuu, čímž se získá tmavě oranžový zbytek. Zbytek se rozpustí v etheru a vnese se na bleskový silikagelový sloupec. Sloupec se eluuje etherem obsahujícím stopu hydroxidu amonného.

45

Frakce 9 až 13 se shromáždí, spojí se, zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá 0,39 g bezbarvého viskózního oleje. Olej se převede na oxalátovou sůl, která se překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru, čímž se získá 0,26 g žádané sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 148 až 150 °C.

50

Analýza:

vypočteno C 65,10; H 7,54; N 10,84;
nalezeno C 65,33; H 7,44; N 10,83.

55

Příklad 34

Příprava maleátové soli 2-di-n-propylamino-8-/3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

5

Sodík /0,046 g, 2 mmol/ se vnese do 20 ml absolutního ethanolu. Do vzniklého roztoku se pak přidá 1,63 g /12 mmol/ benzamidoximu a pak 0,56 g /2 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu. Směs se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 18 hodin, načež se zfiltruje a filtrát se zředí vodou. Vodná směs se extrahuje methylenchloridem a organické podíly se spojí, vysuší se síranem sodným a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá zelený olej.

10

Olej, rozpuštěný v methylenchloridu, se vnese na bleskový silikagelový sloupec a sloupec se eluuje systémem 1 : 1 hexanů a etheru, obsahující stopu hydroxidu amonného.

15

Frakce 4 až 7 se spojí a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá 0,44 g bezbarvého oleje. Produkt se převede na maleátovou sůl a překrystaluje se ze směsi ethanolu a etheru při teplotě místnosti, čímž se získá 0,28 g žádané sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 144 až 145 °C.

20

Analýza:

vypočteno C 68,41; H 6,77; N 8,55;

nalezeno C 68,65; H 6,64; N 8,55.

25

Příklad 35

Příprava maleátové soli 2-di-n-propylamino-8-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

30

Sodík /0,023 g; 1 mmol/ se vnese do 10 ml absolutního ethanolu. Do směsi se pak přidá 0,44 g /6 mmol/ acetamidoximu a pak 0,29 g /1 mmol/ 2-di-n-propylamino-8-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu. Směs se míchá při teplotě zpětného toku po dobu čtyř hodin, načež se ochladí na teplotu místnosti a zředí se vodou. Vodná směs se pak extrahuje methylenchloridem, organické podíly se spojí, vysuší se síranem sodným a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá 0,39 g světle žlutého oleje.

35

Olej se rozpustí v hexanech a vnese se na silikagelový sloupec. Sloupec se eluuje směsí 12 : 1 hexanů a etheru, obsahující stopu hydroxidu amonného.

40

Frakce 6 až 9 se spojí a zkoncentrují se, čímž se získá 0,28 g bezbarvého viskózního oleje. Vytvoří se maleátová sůl a překrystaluje se ze systému ethanol : ether, čímž se získá 110 mg bezbarvých krystalů o teplotě tání 115 až 117 °C.

45

Analýza:

vypočteno C 64,32; H 7,28; N 9,78;

nalezeno C 64,29; H 7,15; N 9,68.

50

Jak shora uvedeno, mají sloučeniny podle vynálezu vazebnou afinitu k 5-HT_{1A} receptoru. Vynález se proto také týká způsobu modulace aktivity 5-HT_{1A} receptorů podáváním savcům v případě potřeby sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu v účinném množství.

55

Výrazem „farmaceuticky účinné množství“ se zde vždy míní množství sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, které je schopné vázat serotonin 1A receptory. Určitá dávka sloučeniny podle vynálezu však závisí na určitých okolnostech případu, včetně například typu podávané

sloučeniny, cesty podání a stavu ošetřovaného jedince. Zpravidla denní dávka obsahuje 0,01 mg/kg až přibližně 20 mg/kg účinné látky podle vynálezu. Jako výhodná denní dávka se zpravidla uvádí přibližně 0,05 až přibližně 10 mg/kg a ideálně přibližně 0,1 až přibližně 5 mg/kg.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou podávat různými způsoby, jako orálně, rektálně, transdermálně, subkutánně, intravenózně, intramuskulárně a intranasálně.

Zjistilo se, že nejrůznější fyziologické funkce jsou ovládány mozkovým serotonergickým neurálním systémem. Zjistilo se také, že sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou vhodné pro ošetřování nejrůznějších stavů závislých na 5-HT a poruch, jako jsou poruchy sexuální, poruchy chuti, deprese, alkoholismus, stavy bolesti, senilní demence, stavy úzkosti, žaludeční a střevní potíže, vysoký krevní tlak a kouření. Vynález se proto také týká způsobu ošetřování shora uvedených poruch shora uvedeným množstvím účinné látky v případě savců.

- 15 Následující příklady dokládají vhodnost sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu k vázání serotoninových 1A receptorů. Jakožto 5-HT_{1A} receptory byla identifikována specificky tritiem značená místa 8-hydroxy-2-dipropylamino-1,2,3,4-tetrahydropyridinu /³H-8-OH-DPAT/. Obecný postup je popsán v publikaci Wong a kol., J. Neural Transm. 71, str. 207 až 218 /1988/.

- 20 Samečci krys Sprague-Dawley /110 až 150 g/ společnosti Harlan Industries /Cumberland, IN/ krmení Purina Chow podle libosti alespoň 3 dny před započítím zkoušky. Krysy potom usmrceny useknutím hlavičky. Mozky rychle vyjmuty a mozkové kůry rozřezány při teplotě 4 °C.

- 25 Mozkové tkáně homogenizovány v 0,32 M sacharóze. Po odstředění při 1000 x g po dobu 10 minut a pak při 17000 x g po dobu 20 minut surová synaptosomální frakce sedimentuje. Pelety se suspendují ve 100 objemech 50 mM Tris-HCl, hodnota pH 7,4, inkubují se při teplotě 37 °C po dobu 10 minut a odstředí se při 50000 x g v průběhu 10 minut. Proces se opakuje a konečná peleta se suspenduje v ledem chlazeném 50 mM Tris-HCl, hodnota pH 7,4.

- 30 Vázání ³H-8-OH-DPAT se provádí dříve popsaným způsobem /Wong a kol., J. Neural Transm. 64, str. 251 až 269, 1985/. Podle tohoto způsobu se synaptosomální membrány izolují od mozkové kůry a inkubací se při teplotě 37 °C po dobu 10 minut ve 2 ml 50 mM Tris-HCl, hodnota pH 7,4; 10 mM pargylinu; 0,6 mM askorbové kyseliny; 5 mM chloridu vápenatého; 35 2 nM ³H-8-OH-DPAT a 0,1 až 1000 nM zkoumané sloučeniny. Vázání se stanovuje filtrací vzorku za sníženého tlaku filtry /GFB/ ze skleněných vláken. Filtry se promyjí dvakrát 5 ml ledově chladného pufru a umístí se do scintilačních fiol s 10 ml PCS /Amersham/Searle/ scintilační kapaliny. Měří se radioaktivita za použití kapalínového scintilačního spektrometru. Oddělené vzorky také obsahují neznačovaný 8-OH-DPAT o 10 μM ke stanovení nespecifického vázání. Specifické vázání ³H-8-OH-DPAT je definováno jako rozdíl radioaktivity vázané 40 v nepřítomnosti a v přítomnosti 10 μM neznačeného 8-OH-DPAT.

- Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se také posuzují podle svého působení in vivo na mozkové 5-HIAA a na koncentrace sérového kortikosteronu. Samečci krys Sprague-Dawley o 45 hmotnosti 150 až 200 g se ošetří subkutánně nebo orálně vodným roztokem zkoušené sloučeniny. Hodinu po ošetření se krysám usekne hlavička a shromáždí se vyteká krev. Krev se nechá srazit a pak se odstředí k oddělení séra. Koncentrace kortikosteronu v séru se stanoví spektrofotometrickým způsobem podle Solem J. H., Brinck-Johnsen T., Scand. J. Clin. Invest. /Suppl. 80/, 17, 1, 1965. Celé mozky z hlaviček krys se rychle vyjmou, zmrazí se na suchém ledu a uloží se 50 při teplotě -15 °C. 5-HIAA koncentrace se měří kapalinovou chromatografií s elektrochemickou detekcí, jako popsal Fuller R. W., Snoddy, H. D., Perry K. W., Life Sci 40, str. 1921, 1987.

- Výsledky hodnocení různých sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou uvedeny 55 v následující tabulce I. V tabulce I je v prvním sloupci číslo příkladu hodnocené sloučeniny; ve druhém sloupci je uvedeno množství hodnocené sloučeniny v nanomolární koncentraci potřebné

- 5 k vykázání vazací schopnosti ^3H -8-OH-DPAT 50 %; označováno jako IC_{50} ; ve třetím sloupci je minimální účinná dávka /MED/ zkoušené sloučeniny podané subkutánně při snižování mozkové koncentrace 5-HIAA; ve čtvrtém sloupci je MED zkoušené sloučeniny, podané subkutánně ve stoupající sérumkortikosteronové koncentraci; v pátém sloupci je stejná informace jako ve třetím sloupci, zkoušená sloučenina je však podána orálně. Hodnoty ve sloupcích 3 až 5 jsou indikativní pro 5-HT_{1A} agonistovou účinnost.

Tabulka I

- 10 Vázání in vitro a in vivo agonistové aktivity 5-HT_{1A} receptorů

Příklad číslo	5-HT _{1A} In vitro vázání (IC_{50} , nM)	5-HIAA MED (mg/kg, sc)	Kortikosteron MED (mg/kg, sc)	5-HIAA MED (mg/kg, po)
2	36			
5 (5-yl)	7,2			
5 (3-yl)	5	>1,0	1,0	
6	62			
8	0,44	0,1	0,3	3
9	12	>1,0	>1,0	
10	19			
11	4,9	>1,0	>1,0	
12	87			
13	16			
14	7,2	>1,0	>1,0	
15	33			
16	9,8	>1,0	>1,0	
17	5	>1,0	>1,0	
20	2,5	>1,0	>1,0	
21	1,9	0,3	1,0	>10
23	1,3	1,0	>1,0	
24	72			
25	1,4	0,3	0,3	10
26	6,4	1,0	>1,0	
28	3,8	>1,0	>1,0	
30	1,2	>1,0	>1,0	
31	1,7	1,0	>1,0	
32	67			
33	4,9	>1,0	>1,0	
34	11			
35	16			

- 15 Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se s výhodou pro podávání zpracovávají na farmaceutické prostředky. Vynález se tedy také týká farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu a farmaceuticky vhodný nosič, ředidlo nebo excipient.

- 20 Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby a ze snadno dostupných složek. Při přípravě farmaceutických prostředků podle vynálezu se účinná látka zpravidla mísí s nosičem nebo se zředí nosičem nebo se uzavře v nosiči, který může mít tvar kapsle, sáčku, papírového nebo jiného obalu. Pokud má nosič funkci ředidla, může to být pevný, polopevný nebo kapalný materiál, který působí jako nosič, excipient nebo prostředí pro účinnou látku. Prostředky proto mohou mít formu tablet, pilulek, prášků, kosočtverečků, sáčků, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů /jako pevné nebo kapalné prostředí/, mastí

obsahujících například hmotnostně až 10 % účinné látky, měkkých želatinových kapslí a tvrdých želatinových kapslí, čípků, sterilních vstřikovatelných roztoků, sterilních balených prášků a podobné formy.

- 5 Jakožto příklady vhodných nosičů, excipientů a ředidel se uvádějí laktóza, dextróza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škroby, klovatina akacia, fosforečnan vápenatý, algináty, tragakant, želatina, křemičitan vápenatý, mikrokrytalická celulóza, polyvinylpyrrolidon, celulóza, vodný sirup, methylcelulóza, methylhydroxybenzoáty, propylhydroxybenzoáty, mastek, stearát hořečnatý, a minerální olej.

10 Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou přídatně obsahovat mazadla, smáčedla, emulgátory, suspenzační prostředky, konzervační prostředky, sladidla, ochucovací přísady a podobné látky. Prostředky podle vynálezu se mohou formulovat tak, aby rychle, zdržovaně nebo odložené uvolňovaly účinnou látku po podání ošetřovaným jedincům o sobě známým způsobem.

15 Farmaceutické prostředky podle vynálezu se s výhodou formulují na jednotkovou dávkovací formu, přičemž každá dávka obecně obsahuje přibližně 0,1 až přibližně 500 mg a s výhodou přibližně 1 až 250 mg účinné látky. Výrazem „jednotková dávkovací forma“ se míní oddělené jednotky jakožto jedna dávka pro člověka a pro zvířata, přičemž každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné látky, vypočtené pro vyvolání žádaného terapeutického působení, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Následující příklady formulací mají opět význam toliko k objasnění a nikoliv k omezení farmaceutických prostředků podle vynálezu.

25 Prostředek 1

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

	Množství /mg/kapsle/
2-di-n-propylamino-8-/isoxazol-3-yl/- -1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydrochlorid	250
škrob, sušený	200
stearát hořečnatý	<u>10</u>
celkem	460 mg

30 Uvedené složky se mísí a plní se do tvrdých želatinových kapslí v 460 mg množství.

Prostředek 2

35 Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství /mg/tableta/
2-di-n-propylamino-8-/4-methylisoxazol- 3-yl/-1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydrochlorid	250
celulóza, mikrokrytalická	400
oxid křemičitý, sublimovaný	10
kyselina stearová	<u>5</u>
Celkem	665 mg

Složky se navzájem smísí a slisují se na formu tablet, přičemž každá tableta má hmotnost 665 mg.

Prostředek 3

Připravuje se aerosolový roztok obsahující následující složky:

	% hmotnostní
2-diisopropylamino-8-/4-methoxyisoxazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydraftalenhydrochlorid	0,25
ethanol	29,75
hnací prostředek 22 /chlordifluormethan/	70,00
celkem	100,00

5

Účinná látka se smísí s ethanolem a směs se přidá do části hnacího prostředku 22, ochlazeného na -30 °C, a pak se převede do plnicího zařízení. Požadované množství se pak vnese do obalu z nerezavějící oceli a zředí se zbylým množstvím hnacího prostředku. Na obal se pak připevní ventil.

10

Prostředek 4

Tablety o obsahu vždy 60 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

2-methylethylamino-8-/3-methylthioisoxazol-5-yl/-1,2,3,4-tetrahydraftalenmaleát	60 mg
škrob	45 mg
mikrokrystalická celulóza	35 mg
polyvinylpyrrolidon /10% roztok ve vodě/	4 mg
natriumkarboxymethylškrob	4,5 mg
stearát hořečnatý	0,5 mg
mastek	1,0 mg
celkem	150,0 mg

15

Účinná látka, škrob a celulóza se protlačují sítem 40 mesh /průměr ok síta 425 mikrometrů/ a důkladně se promísí. Získaný prášek se smísí s vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a směs se protlačí sítem 14 mesh /průměr ok síta 1400 mikrometrů/. Takto vyrobené granule se usuší při teplotě 50 °C a protlačí se sítem 18 mesh /průměr ok 1000 mikrometrů/. Natriumkarboxymethylškrob, stearát hořečnatý a mastek se nejdříve protlačí sítem 60 mesh /průměr ok síta 250 mikrometrů/ a pak se přidají do granulí, které se promísí a slisují se na tablety v tabletovacím stroji, čímž se získají tablety vždy o hmotnosti 150 mg. /Používáno síť s US číslováním./

20

Prostředek 5

25

Kapsle, o obsahu vždy 80 mg účinné látky, se připravují následujícím způsobem:

2-propylamino-8-/4-ethylisoxazol-3-yl/-1,2,3,4-tetrahydraftalenhydrochlorid	80 mg
škrob	59 mg
mikrokrystalická celulóza	59 mg
stearát hořečnatý	2 mg
celkem	200 mg

30

Účinná látka, celulóza, škrob a stearát hořečnatý se smísí, protlačí se sítem US 45 mesh /průměr ok síta 355 mikrometrů/ a plní se do tvrdých želatinových kapslí v množství vždy 200 mg.

Prostředek 6

Čípky, vždy o obsahu 225 mg účinné látky, se připravují následujícím způsobem:

2-di-n-propylamino-8-5-hydroxyisoxazol-3-yl- 1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydrochlorid	225 mg
glyceridy nasycených mastných kyselin	2000 mg
celkem	2225 mg

Účinná látka se protlačí sítím US 60 mesh /průměr ok síta 250 mikrometrů/ a suspenduje se v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem roztavených za použití minimálního potřebného tepla. Směs se pak lije do čípkové formy o nominální kapacitě 2 g a nechá se ztuhnout.

Prostředek 7

Suspenze, obsahující vždy 50 mg účinné látky v 5 ml, se připravují následujícím způsobem:

2-diallylamino-8-3-fenylisoxazol-5-yl- 1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydrochlorid	50 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50 mg
sirup	1,25 ml
roztok benzoové kyseliny	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do celkových	5,0 ml

Účinná látka se protlačí sítím US 45 mesh /průměr ok síta 355 mikrometrů/ a mísí se s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. Přidá se roztok kyseliny benzoové, chuťová přísada a barvivo, zředěné částí vody a míchá se. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení žádaného objemu.

Prostředek 8

Prostředek pro intravenózní podání se připravuje následujícím způsobem:

2-diethylamino-8-isoxazol-5-yl-1,2,3,4- tetrahydronaftalenhydrochlorid	100 mg
isotonický slaný roztok	1000 ml

Roztok shora uvedených složek se zpravidla podává intravenózně rychlostí 1 ml za minutu jedinci, trpícímu depresí.

Průmyslová využitelnost

Nové v kruhu substituované 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleny a 3-aminochromany vykazující vazebnou aktivitu na serotoninový 1A receptor a vhodné pro ošetřování nejrozličnějších stavů, závislých na 5-HT a poruch, jako jsou poruchy sexuální, poruchy chutě, deprese, alkoholismus, stavy bolesti, senilní demence, stavy úzkosti, žaludeční a střevní potíže, vysoký krevní tlak a kouření.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5
1. Sloučenina odvozená od 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu vybraná ze souboru, zahrnujícího:
- 2-di-n-propylamino-8-(isoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
2-di-n-propylamino-8-(4-methylisoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
10 2-di-n-propylamino-8-(3-methylisoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
2-di-n-propylamino-8-(isoxazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
2-di-n-propylamino-8-(3-(methylthio)isoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
2-di-n-propylamino-8-(4-methoxyisoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;
- 15 nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole kyselin nebo jejich solváty.
2. Sloučenina odvozená od 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu podle nároku 1, kterou je 2-di-n-propylamino-8-(isoxazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.
- 20 3. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako aktivní látku sloučeninu podle nároku 1 nebo 2 společně s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči, excipienty nebo ředidly.
- 25 4. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 pro přípravu léčiva pro vazbu na 5-HT_{1A} receptor u savců.

30

Konec dokumentu
