



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1014467 A

3(53) C 07 C 87/457//A 61 K 31/135

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 2999197/23-04

(22) 28.10.80

(31) 090240

(32) 01.11.79

(33) США

(46) 23.04.83. Бюл. № 15

(72) Виллард Маккован, Чарльз Армон  
Харберт, Билли Кеннет Кое и Аллен  
Ричард Краска (США)

(71) Пфайзер Инк (США)

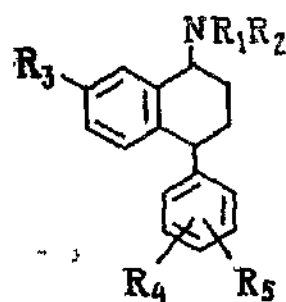
(53) 547.233.07(088.8)

(56) 1. Патент США № 4029731,  
кл. 424-316, опублик. 1979.

2. Бюлер К., Пирсон В. Органичес-  
кие синтезы. Ч. 1, М., "Мир", 1973,  
с. 483.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
ЦИС-4-ФЕНИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-1-НАФ-  
ТИЛАМИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

(57) Способ получения производных  
цис-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-наф-  
тиламина общей формулы I

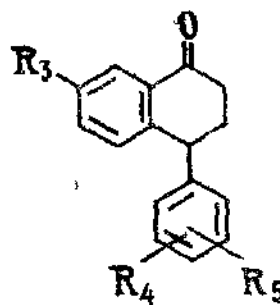


где  $R_1$  - атом водорода или  $C_1-C_3$ -н-  
алкил;

$R_2$  -  $C_4-C_3$ -н-алкил;

$R_3$  - атом водорода, хлора или  
 $C_1-C_3$ -алкоксигруппа;

$R_4$  и  $R_5$  - атомы водорода, фтора, хлора  
брома или трифторметильные группы,  
причем одновременно  $R_4$  и  $R_5$  не явля-  
ются атомами водорода,  
или их солей, отличающийся  
тем, что соединение общей формулы II



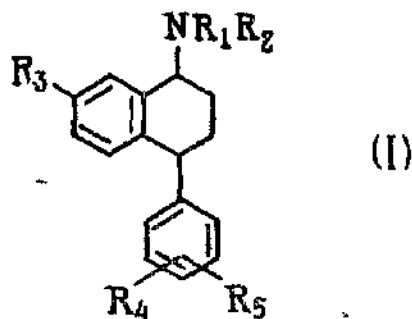
где  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанные  
значения,

обрабатывают амином общей формулы III  
 $HNR_1R_2$ ,

где  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные значения,  
в присутствии кислого катализатора,  
такого как четыреххлористый титан,  
с последующими восстановлением полу-  
ченного промежуточного соединения  
боргидридом натрия и выделением це-  
левого продукта в свободном виде или  
в виде соли.

СССР SU (11) 1014467 A

Изобретение относится к способу получения новых производных цис-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина общей формулы



где  $R_1$  - атом водорода или  $C_1-C_3$ -н-алкил;  
 $R_2$  -  $C_1-C_3$ -н-алкил;  
 $R_3$  - атом водорода, хлора или  $C_1-C_3$ -алкоксигруппа;  
 $R_4$  и  $R_5$  - атомы водорода, фтора, хлора, брома или трифторметильные группы, причем одновременно  $R_4$  и  $R_5$  не являются атомами водорода, или их солей.

Соединения, получаемые данным способом, обладают антидепрессантными свойствами.

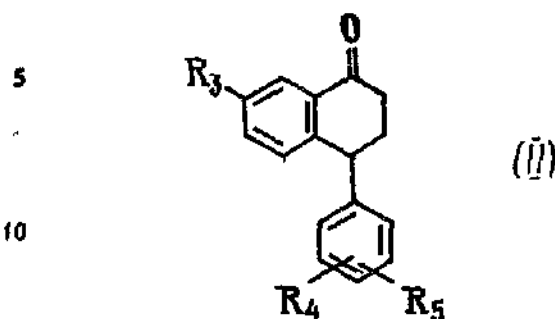
Известно, что некоторые производные 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина, например цис-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид, проявляют выраженное антидепрессантное действие [1].

Известна реакция восстановительного аминирования кетон, которая заключается во взаимодействии кетон с первичными или вторичными аминами в присутствии кислого катализатора с последующим восстановлением промежуточного соединения боргидридом натрия [2].

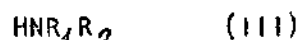
Целью изобретения является расширение средств воздействия на живой организм.

Указанная цель достигается описываемым способом получения производных цис-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина общей формулы I, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанные значения, или их солей, который основан на известной реакции восстановительного аминирования ке-

тонов и заключается в том, что соединение общей формулы



где  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  - имеют указанные 15 значений, обрабатывают амином общей формулы



где  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные значения, в присутствии кислого катализатора, такого как четыреххлористый титан, с последующими восстановлением полученного промежуточного соединения боргидридом натрия и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Пример 1. цис-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

А) 3,4-Дихлорбензофенон.

Безводный  $AlCl_3$  (219 г, 1,64 моль) добавляют порциями на протяжении 35-40 мин к перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-бензоилхлорида (313,5 г, 1,50 моль) в смеси бензола (1,125 л) и дихлорметана (75 мл) при поддержании температуры смеси на уровне 3-5°C во время добавления. Реакционную смесь выдерживают при 0-5°C на протяжении еще 1 ч, а затем выливают в 2,5 л льда в смеси с водой и перемешивают до тех пор, пока не будет разложен комплекс, затем разделяют органический и водный слои и органический слой объединяют с органической фазой после первой промывки водного слоя этилацетатом. Результирующий органический слой дважды промывают водой и один раз насыщенным соевым раствором, сушат над безводным  $MgSO_4$ , обесцвечивают активированным углем и упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из 400 мл горячей смеси этилацетат - пентан. Получают 156,8 г целевого продукта, выход 41%, т.пл. 100-102°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: C 62,17; H 3,46; Cl 28,06.

Вычислено, %: С 62,21; Н 3,21;  
С1 28,25.

Б) 3-Этоксикарбонил-4-(3,4-дихлорфенил)-4-фенилбут-3-еновая кислота.

Раствор 3,4-дихлорбензофенона (398 г, 1,58 моль) в трет-бутиловом спирте обрабатывают последовательно трет-бутилатом калия (169 г, 1,5 моль) и диэтилсукцинатом (402 мл, 2,4 моль). Протекает слабозэкзотермическая реакция и первоначально прозрачный раствор застывает в виде твердой массы. Реакционную смесь медленно нагревают до кипения с обратным холодильником, и при этой температуре смесь становится белой суспензией, после чего ее перемешивают при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в 2 л смеси льда с водой. Полученную смесь подкисляют 10%-ной HCl и экстрагируют этилацетатом (3 раза по 1 л). Объединенный этилацетатный экстракт экстрагируют 1 н.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 раза по 1 л) и объединенный водный щелочной экстракт промывают этилацетатом (2 л), охлаждают до 0-5°C, медленно подкисляют до pH ниже 1,0 концентрированной HCl и экстрагируют этилацетатом (4 раза по 2 л). Объединенный этилацетатный экстракт сушат безводным  $\text{MgSO}_4$  и упаривают в вакууме. Получают целевой продукт в виде светло-желтого масла, слегка загрязненного диэтилсукцинатом (477 г, выход 80%). Аналитическую пробу кристаллизуют из петролейного эфира (т.пл. 128-130°C).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 60,37; Н 4,35;  
С1 18,61.

Вычислено, %: С 60,17; Н 4,26;  
С1 18,70.

В) 4-(3,4-Дихлорфенил)-4-фенилбут-3-еновая кислота.

Суспензию 3-этоксикарбонил-4-(3,4-дихлорфенил)-4-фенилбут-3-еновой кислоты (227 г, 0,60 моль) в смеси 48%-ная водная HBr: ледяная уксусная кислота (1:1, 1,80 л) перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 36 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Из реакционной смеси выделяют смолообразное вещество, которое отделяют декантированием водного слоя, а затем растворяют в этилацетате (2 л). Полученный органический рас-

вор экстрагируют 10%-ным водным  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2 x 2 л). Объединенный экстракт охлаждают до 0-5°C, медленно подкисляют до pH ниже 1,0 концентрированной HCl и экстрагируют этилацетатом (4 x 1 л). Этилацетатный экстракт промывают водой, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривают в вакууме до светло-коричневого масла (120 г), которое кристаллизуют из гексана (91,4 г, выход 50%, т.пл. 115-120°C). Аналитическую пробу названного соединения кристаллизуют из горячей смеси этилацетат-гексан.

15 Элементный анализ.

Найдено, %: С 62,56; Н 4,02;

С1 23,22.

Вычислено, %: С 62,58; Н 3,94;

С1 28,10.

20 Г) 4-(3,4-Дихлорфенил)-4-фенилбутановая кислота.

Раствор 4-(3,4-дихлорфенил)-4-фенилбут-3-еновую кислоту (223 г, 0,73 моль) в этилацетате (2 л) гидрируют над 8 г катализатора (5%-ный Pd/C) при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения отбора водорода (около 24 ч). Катализатор отделяют фильтрованием и фильтрат упаривают в вакууме до светло-коричневого масла, содержащего следы растворителя (выход около 100%). Аналитическую пробу названного соединения кристаллизуют из гексана (т.пл. 118-120°C).

35 Элементный анализ.

Найдено, %: С 62,08; Н 4,56;

С1 23,16.

Вычислено, %: 62,17; Н 4,57;

С1 22,94.

40 Д) 4-(3,4-Дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-(2Н)-нафталинон.

Раствор 4-(3,4-дихлорфенил)-4-фенилбутановой кислоты (228 г, 0,74 моль) в толуоле (1,2 л) обрабатывают тионилхлоридом (66 мл, 0,90 моль). Полученный раствор нагревают с обратным холодильником в течение 75 мин, обеспечивая улавливание газообразного HCl, выделяющегося из кипящего реакционного раствора. Реакционный раствор затем упаривают в вакууме с получением 230 г светло-коричневого масла. Масло растворяют в сероуглероде (360 мл) и полученный раствор добавляют к хорошо перемешиваемой суспензии  $\text{AlCl}_3$  (1,5 кг, 12,5 моль) в сероуглероде (1,20 л) при поддержании температуры

смеси ниже  $8^{\circ}\text{C}$  на протяжении периода добавления. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем медленно выливают на лед (бурная реакция). Полученную суспензию экстрагируют этилацетатом (2 x 4 л), экстракт промывают водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушат и упаривают в вакууме до остатка, который кристаллизуют из гексана (500 мл) с получением целевого продукта (104,1 г, выход 48%, т.пл.  $99-101^{\circ}\text{C}$ ).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 66,06; Н 4,28.

Вычислено, %: С 66,00; Н 4,16.

Е) Целевое соединение (цис-рацемат).

Раствор 4-(3,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-(2Н)-нафталинона (50 г, 0,17 моль) в тетрагидрофуране (800 мл) охлаждают до  $0-5^{\circ}\text{C}$  и обрабатывают 52 мл (1,20 моль) метиламина (конденсирован при  $0^{\circ}\text{C}$ ). Тетрахлорид титана (10 мл, 0,087 моль) добавляют каплями к полученному раствору (бурная реакция) при перемешивании реакционной смеси при температуре ниже  $10^{\circ}\text{C}$  на протяжении периода добавления. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в течение 17 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем фильтруют. Твердое вещество тщательно промывают тетрагидрофураном и объединенные фильтраты концентрируют в вакууме до 600 мл с удалением избыточного метиламина. Дальнейшее упаривание досуха и растирание остатка с гексаном дает Шиффово основание (т.пл.  $145-146^{\circ}\text{C}$ ).

Содержащий Шиффово основание концентрат гидрируют в течение 2 ч над катализатором (10%-ный  $\text{Ru/C}$ ) при атмосферном давлении и комнатной температуре. Отбор водорода прекращается по истечении 2 ч реакции. После удаления катализатора фильтрованием реакционную смесь упаривают в вакууме. Остаток растворяют в безводном диэтиловом эфире (1 л). Полученный раствор обрабатывают газообразным хлористым водородом с получением белого осадка.

Указанный осадок объединяют с продуктом, полученным во второй серии эксперимента, исходя из 0,15 моль 4-(3,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-

-(2Н)-нафталинона. Соль, которая содержит около 70% цис-рацемата и 30% транс-рацемата N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорида, растворяют в горячем метаноле (2 л).

После добавления диэтилового эфира (1200 мл) и охлаждения в течение ночи осаждается целевое соединение (47 г, т.пл.  $290-291^{\circ}\text{C}$ ). Надосадочную жидкость упаривают в вакууме до сухого остатка и остаток растирают с ацетоном. Растираемый осадок (около 90% цис-рацемата, 10% транс-рацемата) кристаллизуют из смеси метанол - эфир (1:1), получают еще 20 г целевого соединения (т.пл.  $289-290^{\circ}\text{C}$ ). Полный выход (67 г) из нафталинона составляет 68%.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 59,79; Н 5,40; Н 4,16; Cl 30,83.

Вычислено, %: С 59,58; Н 5,29; Н 4,09; Cl 31,04.

Пример 2. цис-(1S)-N-Метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

67,1 г цис-1S/1R-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорида распределяют между 20%-ным водным  $\text{NaOH}$  и этилацетатом с получением раствора свободного основания - цис-рацемата (60,2 г, 0,197 моль) - в этилацетате. Этот раствор растворяют в абсолютном этаноле (600 мл) и обрабатывают D-(-)-миндальной кислотой (29,94 г, 0,197 моль). Полученную смесь нагревают на паровой бане для обеспечения растворения, а затем выдерживают при комнатной температуре в течение ночи для получения белого кристаллического вещества. Это вещество отделяют фильтрованием, промывают диэтиловым эфиром и сушат на воздухе (38,7 г, т.пл.  $188-189^{\circ}\text{C}$ ), а затем перекристаллизовывают из горячего абсолютного этанола (32,6 г, т.пл.  $190-191^{\circ}\text{C}$ ). Дополнительную порцию (4,4 г, т.пл.  $190-191^{\circ}\text{C}$ ) получают упариванием маточных растворов в вакууме до остатков с последующей кристаллизацией остатков из кипящего этанола (150 мл).

Объединенные порции соли миндальной кислоты суспендируют в этилацетате (около 2 л). Этилацетатную суспензию обрабатывают 10%-ным водным раствором  $\text{NaOH}$ , превращая тем самым

амин в свободное основание. Результирующий этилацетатный раствор осушают, разбавляют диэтиловым эфиром (2 л), а затем обрабатывают избыточным количеством газообразного хлористого водорода с получением желеобразной суспензии, которая кристаллизуется на протяжении ночи. Кристаллический продукт (соль с HCl) отделяют фильтрованием, промывают диэтиловым эфиром и сушат на воздухе (25,96 г, выход 39%, т.пл. 243-245°C),  $[\alpha]_D^{25} = +37,9^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c = 2).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 59,42; H 5,24; N 5,05; Cl 30,84.

Вычислено, %: C 59,58; H 5,29; N 4,09; Cl 31,04.

Пример 3. цис-(1R)-N-Метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

По методике примера 2 целевое соединение получают при использовании L-(+)-миндальной кислоты вместо D-(-)-миндальной кислоты в качестве избирательного осадителя (т.пл. 243-245°C),  $[\alpha]_D^{25} = -37,25^\circ$  (метанол).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 58,43; H 5,57; N 3,91.

Вычислено, %: C 59,58; H 5,29; N 4,09.

Примеры 4-6. цис-N-метил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

По методике примеров 1-3 целевое соединение получают из 4-хлорбензофенона и разделяют его энантиомерные формы. Результаты приведены в табл. 1.

Пример 7. цис-15H 1R-N-Метил-4-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

А) 3-Этоксикарбонил-4-(4-фторфенил)-4-фенилбут-3-еновая кислота.

Раствор 4-фторбензофенона (42 г, 0,21 моль) диэтилсукцината (43,6 г, 0,25 моль) и трет-бутилата калия (23,7 г, 0,21 моль) и трет-бутанола (250 мл) перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь подкисляют 6 н. хлористоводородной кислотой (200 мл), упаривают в вакууме для удаления трет-бутанола и экстрагируют диэтиловым эфиром (1 x 250 мл). Объединенный эфирный экстракт экстрагируют 10%-ной

водной гидроокисью аммония (2 x 350 мл). Водную фазу промывают диэтиловым эфиром (2 x 200 мл), повторно подкисляют 6 н. хлористоводородной кислотой и вновь экстрагируют эфиром (2 x 400 мл). Эфирный экстракт сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают в вакууме до масла, которое кристаллизуют из гексана (100 мл). Получают 48 г целевого продукта, выход 70%, т.пл. 98-99°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: C 69,34; H 5,36; F 6,09.

Вычислено, %: C 69,50; H 5,22; F 5,78.

Б) 4-(4-фторфенил)-4-фенилбут-3-еновая кислота.

3-Этоксикарбонил-4-(4-фторфенил)-4-фенилбут-3-еновую кислоту (47 г, 0,143 моль) добавляют к смеси ледяной уксусной кислоты (1000 мл) и 48%-ной водной бромистоводородной кислоты (500 мл), полученную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрируют в вакууме и концентрат экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 500 мл). Эфирный экстракт экстрагируют 4%-ной водной гидроокисью аммония (5 x 200 мл). Водный слой подкисляют 6 н. хлористоводородной кислотой до pH 6,5 и вновь экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 250 мл). Эфирный экстракт сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают в вакууме до масла, которое затвердевает при стоянии. Растирание с гексаном дает 15 г целевого продукта (выход 47%, т.пл. 98-100°C).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 74,69; H 5,40; F 7,17.

Вычислено, %: C 74,99; H 5,11; F 7,41.

В) 4-(4-фторфенил)-4-фенилбутановая кислота.

Раствор 4-(4-фторфенил)-4-фенилбут-3-еновой кислоты (15 г, 0,068 моль) в этаноле (200 мл) гидрируют над 1,0 г катализатора (10%-ный Pd/C) в течение 2 ч при комнатной температуре и давлении водорода 3,52 кгс/см<sup>2</sup>. Реакционную смесь затем фильтруют и упаривают в вакууме с получением твердого вещества, которое перекристаллизовывают из смеси диэтилового и петролейного эфира (10,6 г, выход 70%, т.пл. 75-75,5°C).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 74,62; Н 5,87;

F 7,15.

Вычислено, %: С 74,40; Н 5,85;

F 7,36.

Г) 4-(4-фторфенил)-альфа-тетралон.

4-(4-фторфенил)-4-фенилбутановую кислоту (5 г, 0,019 моль) обрабатывают безводной фтористоводородной кислотой (20 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 16 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (200 мл). Эфирный экстракт промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), промывают водой (50 мл), сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают в вакууме с получением твердого вещества, которое перекристаллизовывают из кипящего гексана (3,2 г, выход 69%, т.пл. 74-75°C).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 80,00; Н 5,66.

Вычислено, %: С 79,98; Н 5,45.

Д) Целевое соединение (цис-рацемат).

Раствор 4-(4-фторфенил)-альфа-тетралона (3,0 г, 0,012 моль) в толуоле (50 мл) охлаждают до 10°C и обрабатывают при этой температуре метиламином (2,0 г, 0,064 моль), а затем по каплям добавляют тетрагидрид титана (1,73 г, 0,009 моль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре, фильтруют и упаривают в вакууме. Неочищенный 1-имин растворяют в метаноле (50 мл), метанольный раствор обрабатывают боргидридом натрия (1,0 г, 0,026 моль) и полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривают в вакууме до маслянистого твердого вещества, которое растворяют в диэтиловом эфире (200 мл). Эфирный раствор промывают водой (3 x 50 мл), сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают в вакууме до масла. Масло хроматографируют на силикагеле с использованием для элюирования смеси этилацетат/гексан/диэтиламин (16/16/0,3) с целью разделения цис- и транс-изомеров. цис-Изомер элюируют первым и обрабатывают газообразным хлористым водородом. Гидрохлорид перекристаллизовывают из смеси метанола и эфира с получением 380 мг целевого

го соединения (цис-рацемат, выход 11%, т.пл. 281-282°C).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 69,79; Н 6,48;

N 4,78.

Вычислено, %: С 69,98; Н 6,56;

N 4,80.

Примеры 8-14. В соответствии с методиками примеров 2, 3 и 7 из соответствующих замещенных бензофенонов получают цис-изомерные соединения, в некоторых случаях разделенные на их энантиомерные формы, приведенные в табл. 2.

15 Исходные замещенные бензофеноны для примеров 3-14 получены путем, описанным для 4-трифторметилбензофенона.

А) 4-Трифторметилбензофенон.

20 2,91 М раствор фенил-магний-бромид в диэтиловом эфире (90 мл, 0,26 моль) добавляют каплями на протяжении 45 мин к раствору 4-трифторметилбензонитрила (40 г, 0,23 моль) в диэтиловом эфире (400 мл), полученную смесь перемешивают в течение 3 сут при комнатной температуре, затем охлаждают льдом, медленно обрабатывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (150 мл) и затем 1 н. HCl (100 мл). Эфирный слой удаляют и водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (2 x 200 мл). Объединяют три эфирных слоя, промывают 1 н. HCl (2 x x 100 мл), промывают водой (2 x x 200 мл), осушают ( $MgSO_4$ ), обрабатывают активированным углем, фильтруют и упаривают в вакууме с получением твердого вещества, которое затем кристаллизуют из 200 мл горячего гексана (36 г, выход 62%, т.пл. 107-108°C). Аналитическую пробу указанного соединения перекристаллизовывают из гексана (т.пл. 116-118°C).

45 Пример 15. цис-1S/1R/-N-метил-4-(4-хлорфенил)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

50 Аналогично примеру 7 (А-В и Д) указанное соединение (цис-рацемат) получают из 4,4-дихлорбензофенона (т.пл. 300-301°C).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 59,64; Н 5,06;

N 4,13.

Вычислено, %: С 59,55; Н 5,29;

N 4,09.

Вместо стадии Г используют следующую методику.

Г) 4-(4-Хлорфенил)-7-хлор-альфа-тетралон.

4,4-Ди-(4-хлорфенил)-бутановую кислоту (3,5 г, 0,0113 моль) обрабатывают полифосфорной кислотой (80 г) и результирующую смесь обрабатывают в течение 4 ч при 120°C. Реакционную смесь затем выливают на измельченный лед и продукт экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 150 мл).

Объединенный эфирный экстракт промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3 x 100 мл), промывают водой (100 мл), осушают ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают в вакууме. Получают указанный тетралон (2,2 г), выход 67%, т.пл. 106-107°C.

Пример 16. цис-715// 1R-N-Метил-4-(4-бромфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

Аналогично примерам 7 (А, Б и Д) и 15 Г указанное соединение получают из 4-бромбензофенона (т.пл. 274-275°C).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 57,48; Н 5,29; N 3,95.

Вычислено, %: С 57,89; Н 5,43; N 3,97.

Вместо стадии 7 В используют следующую методику.

В) 4-(4-Бромфенил)-фенилбутановая кислота.

Раствор 4-(4-бромфенил)-4-фенилбут-3-еновой кислоты (5,0 г, 0,0157 моль) в ледяной уксусной кислоте (50 мл) обрабатывают 56,9%-ной водной иодистоводородной кислотой (22,5 мл) и красным фосфором, полученную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют насыщенным водным раствором хлористого натрия (250 мл) и экстрагируют метиленхлоридом (250 мл). Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия (2 x 100 мл), осушают ( $MgSO_4$ ) и упаривают в вакууме. Целевой продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки (5 г масло, выход около 99%).

Пример 17. цис-715// 1R/-N-Метил-4-(4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

А) 1-Гидрокси-1-(4-метоксифенил)-тетралин.

Готовят раствор 4-броманизола (25 г, 0,134 моль) в тетрагидрофуране (100 мл). Магний (3,24 г, 0,123 моль) обрабатывают небольшой порцией этого раствора и нагревают до тех пор, пока не начнется реакция (55°C). Остальной раствор добавляют каплями и после завершения добавления смесь перемешивают в течение 2 ч при 55°C. После этого реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и к ней медленно добавляют раствор 1-тетралона (17,92 г, 0,123 моль) в тетрагидрофуране (100 мл). Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 16 ч после завершения добавления. Затем к реакционной смеси добавляют диэтиловый эфир (200 мл) и воду (200 мл) с последующим добавлением 10%-ного водного раствора хлористого аммония (100 мл). Эфирный слой отделяют, осушают ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают в вакууме, получая масло, которое используют без дальнейшей очистки на следующей стадии (118 г, выход 58%).

Б) 1-(4-Метоксифенил)-3,4-дигидро-нафталин.

Раствор 1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-тетралина (18 г, 0,071 моль) в толуоле (250 мл) обрабатывают и-толуолсульфокислотой (5 мг) и полученный раствор перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч, до полного удаления воды с помощью ловушки Дина-Старка. Затем реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры, последовательно промывают 1%-ным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой (100 мл), сушат ( $MgSO_4$ ) и упаривают в вакууме, получая масло, которое очищают хроматографией на силикагеле (элюированием градиентом смеси гексан-толуол). Получают 12 г указанного соединения (выход 67%, масло).

В) 1-(4-Метоксифенил)-тетралин.

1-(4-Метоксифенил)-3,4-дигидронафталин (12 г, 0,051 моль) добавляют к смеси катализатора (10%-ный Pd на угле, 1,0 г) и этанола (250 мл) и гидрируют в течение 4 ч при комнатной температуре и давлении водорода. Затем реакцию смесь фильтруют и упаривают в вакууме до масла, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки (11,2 г, выход 92,5%).

Г) 4-Гидрокси-4-(4-метоксифенил)-1-тетралон.

1-(4-Метоксифенил)-тетралин (11,2 г, 0,047 моль) растворяют в растворе перманганата калия (36,7 г) в ацетоне (1,6 л) и воды (33 мл) и результирующую смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь затем фильтруют, снова обрабатывают перманганатом калия (36,7 г) и перемешивают при кипении с обратным холодильником еще в течение 16 ч. Этот процесс повторяют до тех пор, пока не будет проведено три цикла реакции. По прошествии третьего 16-часового реакционного периода реакционную смесь фильтруют, обрабатывают активированным углем, фильтруют и упаривают в вакууме досуха. Остаток растворяют в этилацетате (200 мл) и этилацетатный раствор промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия (200 мл), фильтруют, снова промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия (200 мл), осушают ( $\text{HgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают в вакууме, получая твердое вещество, которое перекристаллизуют из смеси этилацетата и гексана (3,8 г, выход 23%).

Д) N-Метил-4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламин.

Раствор 4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-1-тетралона (3,9 г, 0,0138 моль) в тетрагидрофуране (40 мл) охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и охлажденный раствор обрабатывают метиламином (5 мл) с последующим добавлением по каплям тетрахлорида титана (1 мл).

Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре, фильтруют и упаривают в вакууме, получая масло, которое растворяют в абсолютном этаноле (20 мл). Этанольный раствор обрабатывают боргидридом натрия (1,0 г, 0,0264 моль) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате (125 мл). Этилацетатный раствор промывают водой (125 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (125 мл), сушат ( $\text{HgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают в вакууме, получая масло, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки (3,4 г,

выход 83%, смесь цис- и транс-изомеров).

Е) N-Метил-4-(4-метоксифенил)-1,2-дигидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

Раствор N-метил-4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина (1,9 г, 0,0069 моль, смесь цис- и транс-изомеров) в диэтиловом эфире (50 мл) обрабатывают газообразным хлористым водородом. Раствор упаривают в вакууме, получают белое твердое вещество, которое перекристаллизуют из этилацетата (1,5 г, выход 72%, т.пл.  $221-222^\circ\text{C}$ ).

Ж) Целевое соединение (цис-рацемат).

N-Метил-4-(4-метоксифенил)-1,2-дигидро-1-нафтиламина гидрохлорид (1,5 г, 0,0049 моль) смешивают с этанолом (30 мл) и 10%-ным палладием на угле в качестве катализатора (250 мг), гидрирование проводят в течение 4 ч при комнатной температуре и давлении водорода  $3,16 \text{ кгс/см}^2$ . Реакционную смесь фильтруют и упаривают в вакууме досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюирование этилацетатом, содержащим 1% гидроокиси аммония) для разделения цис- и транс-изомеров. цис-Изомер переводят в гидрохлорид, который перекристаллизуют из смеси хлороформа и диэтилового эфира (221 мг, выход 16%, т.пл.  $224-226^\circ\text{C}$ ).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 70,61; H 7,52; N 4,64.

Вычислено, %: C 71,15; H 7,29; N 4,61.

Примеры 18-19. По методике примера 17 из 2-броманизола и 3-броманизола получают соединения (цис-рацематы), приведенные в табл.3.

Пример 20. цис-1S/1R/-N-Метил-4-(2,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

По методике примера 15 указанное соединение (цис-рацемат, т.пл.  $288-289^\circ\text{C}$ ) получают из 2,4-дихлорбензофенона.

Пример 21. цис-1S/1R/-N-Метил-4-(4-хлорфенил)-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

По методике примера 17 (А, Г-Е) указанное соединение (цис-рацемат) получают из 4-бромхлорбензола и



6-метокси-1-тетралона. Стадии Б и В, примера 17 опущены. Вместо стадии Ж используют следующую методику.

Ж) Целевое соединение (цис-рацемат).

Раствор N-метил-4-(4-хлорфенил)-7-метокси-1,2-дигидро-1-нафтиламина гидрохлорида (1,6 г, 4,8 ммоль) в этаноле тетрагидрофуране обрабатывают катализатором -  $PtO_2$  (1,0 г), насыщают газообразным HCl и гидрируют в течение 2 ч при комнатной температуре и давлении водорода (3,52 кгс/см<sup>2</sup>). Выделенный продукт реакции переводят в свободное основание и хроматографируют на силикагеле (элюция этилацетатом, содержащим 1% гидроокиси аммония) для разделения цис- и транс-изомеров. цис-Изомер переводят в гидрохлорид, который кристаллизуют из этилацетата (300 мг, выход 19%, т.пл. 276-277°C).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 63,60; H 6,40; N 3,99.

Вычислено, %: C 63,91; H 6,26; N 4,14.

Пример 22. цис-15/11R1-N, N-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина малеат.

По методике примера 7 (А-Г) целевое соединение (цис-рацемат) получают из 3-трифторметилбензофенона (т.пл. 120-121°C, 1/4 моль  $H_2O$  на моль названного соединения).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 62,97; H 5,49; N 3,11.

Вычислено, %: C 62,79; H 5,61; N 3,18.

Д) Целевое соединение (цис-рацемат).

Раствор 4-(3-трифторметилфенил)-α-тетралона (3,0 г, 0,010 моль) в толуоле (50 мл) обрабатывают диметиламином (3 мл, 0,045 моль) при охлаждении льдом, а затем тетрахлоридом титана (добавление по каплям 1,2 мл, 0,011 моль). Затем реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре, фильтруют и упаривают в вакууме досуха. Неочищенный енамин добавляют к смеси ледяной уксусной кислоты (5 мл), боргидрида натрия (1,3 г, 0,034 моль) и тетрагидрофурана (50 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем упаривают в вакууме до маслянистого твердого ве-

щества, которое обрабатывают водой (100 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (200 мл). Эфирный экстракт сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают в вакууме. Оставшееся масло с целью разделения цис- и транс-изомеров хроматографируют на силикагеле с использованием для элюции смеси 0,5% диэтиламина и гексана. цис-Изомер элюируют первым.

Элюированные фракции упаривают в вакууме, несколько раз растворяют в метаноле и снова упаривают в вакууме досуха (0,99 г). Оставшееся масло растворяют в метаноле (15 мл) и метанольный раствор обрабатывают maleиновой кислотой (0,36 г, 0,0031 моль), нагревают для растворения кислоты, а затем упаривают в вакууме до полутвердого вещества, которое кристаллизуют растворением в этилацетате с последующим добавлением диэтилового эфира. Получают 0,80 г целевого продукта, выход 18%.

Пример 23-24 А. С использованием методики примера 22 из подходящих замещенных бензофенонов получают соединения (цис-рацематы), приведенные в табл. 4.

Пример 24 Б-В. С использованием методики примера 17 получают следующие соединения (цис-рацематы) и их соли, исходя из 2-фтор-4-броманизола и 2-фтор-5-броманизола, соответственно:

Пример	Соединение
24 Б	цис-15/11R1-N-Метил-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламин
24 В	цис-15/11R1-N-Метил-4-(3-метокси-4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламин

Пример 25. Блокада синаптического обратного захвата серотонина (5HT), дофамина (DA) и норадреналина (NE) in vitro под действием цис-(15)-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорида.

Для изучения блокады используют крыс-самцов породы Sprague-Dawley CD массой 180-220 г. Сырую синаптическую фракцию Corpus Striatum крыс (для определения захвата 5HT и DA) или ткань гипоталамуса (для захвата NE) подготавливают гомогенизацией ткани (25 мл/г влажного продукта) в охлажденной на льду 0,32 М сахарозе, содержащей 1 мг/мл глюкозы, 0,0001 М

ЭДТА и трис-(гидроксиметил)-аминометан (рН 7,4). Гомогенат центрифугируют при 1000 g в течение 10 мин при 0-4°C, осадок отбрасывают, а надосадочную жидкость центрифугируют при 17000g в течение 20 мин при 0-4°C. Результирующий осадок повторно суспендируют в охлажденном на льду 0,32 М растворе сахарозы (рН 7,4) при 10 мл/г исходной ткани (мокрой) для Corpus Striatum и 5 мл/г исходной ткани (мокрой) для гипоталамуса. Подготавливают инкубационный буфер: 26 мМ трис-(гидроксиметил)-аминометан, доведенный до рН 7,4 добавлением HCl, содержащий 124 мМ NaCl, 4,5 мМ KCl, 0,0125 мМ ниамида гидрохлорида и 2,9 мМ CaCl<sub>2</sub>. Продублированные порции по 0,1 мл суспензии ткани инкубируют в течение 10 мин при 37°C с 0,02 мл раствора, содержащего известное количество названного испытываемого соединения, и 1,0 мл инкубационного буфера, содержащего дополнительно 1 мг/мл глюкозы и 0,0001 мМ меченого моноамина (<sup>14</sup>C-5HT, <sup>14</sup>C-ДА или <sup>3</sup>H-NE). После инкубирования смеси фильтруют через миллипоровые фильтры (0,45 мкм) и фильтры промывают инкубационным буфером. Отфильтрованные материалы растворяют в 1,0 мл 2-метоксиэтанола и анализируют на радиоактивность с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика (захват при 0°C принимают в качестве радиационного чистого фона). Захват рассчитывают в пикомолях 5HT, ДА или NE на 1 мг белка (белок определяют измерением с помощью фенольного реактива Фолина). Величину IC<sub>50</sub> - концентрацию названного испытываемого соединения (выраженную в микромолях на литр в приблизительно 1 мл инкубационной смеси), ингибирующего захват на 50% в сравнении с величиной, рассчитанной для не имеющих испытываемого соединения контрольных порций, оценивают по графикам процента ингибирования захвата в зависимости от концентрации в полулогарифических координатах. Эта величина составляет 0,060 мкмоль для 5HT, 1,3 мкмоль для ДА и 0,54 мкмоль для NE. Отношение IC<sub>50</sub> (5HT)/IC<sub>50</sub> (NE) составляет 0,11.

Примеры 26-49. По методике примера 25 определяют блокаду синапсоматического обратного захвата *in vitro* для соединений, приведенных в табл. 5.

Пример 50. Потенцирование индуцированных 5-гидрокситриптофаном поведенческих симптомов *in vivo* под действием цис-(1S)-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорида.

Группам по 10 мышей-самцов породы Swiss Webster CD массой 17-21 г, подвергнутых голоданию, дают различные пероральные дозы названного испытываемого соединения и спустя 1 ч внутривенно 5-гидрокситриптофан (5HTP) в дозе 100 мг/кг массы тела. Эта доза 5HTP сама по себе не вызывает каких-либо явных поведенческих эффектов, но вызывает синдром, проявляющийся в треморе у мышей, которым введены вещества, блокирующие захват серотонина. Оценка состояния мышей по наличию этого симптома производится "неискушенным наблюдателем" спустя 10-20 мин после введения 5HTP. Величина ED<sub>50</sub> (уровень пероральной дозировки, при котором появляется симптом) оценена в 1,0 мг/кг массы тела по тремору.

Примеры 51-67. По методике примера 50 для перечисленных ниже соединений определяют потенцирование индуцированного 5-гидрокситриптофаном тремора. Результаты приведены в табл. 6.

Пример 68. Способность цис-(1S)-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорида противодействовать индуцированной резерпином гипотермии у мышей.

Некоторое число мышей-самцов породы Swiss Webster CD (17-21 г) помещают в комнату с температурой среды 20°C. Мышей по отдельности содержат в пластмассовых камерах с картонным дном. Всем мышам подкожно вводят инъекцию резерпина 2 мг/кг массы тела, и их оставляют при 20°C на 18 ч. Затем измеряют ректально температуру мышей и сразу же после этого мышей делят на группы по пять для испытаний. Каждой группе перорально вводят либо соль (контроль), либо названное испытываемое соединение (10 мг/кг массы тела) и спустя 2 ч ректально измеряют результирующую температуру. Средняя ректальная температура (± стандартное отклонение) для пяти мышей с введенным названным испытуемым соединением составляет 20,3±0,3°C для двухчасовой отметки, в сравнении со

средней величиной для двадцати мышей в контрольной группе, равной  $20,4 \pm 1,2^\circ\text{C}$  для двухчасовой отметки. Этот факт согласуется с другими указаниями, что противодействие резерпиновой гипотермии коррелирует с ингибированием захвата норадреналина, но не с ингибированием захвата серотонина.

**Пример 69.** Способность цис-(1S)-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорида противодействовать индуцированному И-хлорамфетамин (РСА) истощению по серотонину в мозгу крыс *in vivo*.

Вещества, блокирующие захват серотонина, проявляют зависящее от дозировки противодействие серотонин-истощающему эффекту РСА, лекарственного препарата, который предполагает взаимодействие 5 НТ с 5НТ-нейронами для обеспечения своего действия. Крысы-самцы породы Sprague-Dawley CD (130-220 г) в группах по пять особей получают две одновременные подкожные инъекции либо названное испытываемое соединение (при различных дозировках) + 6,5 мг/кг массы тела РСА и воду + 6,6 мг/кг массы тела РСА, либо воду + воду (контроль). Крыс обезглавливают спустя 4 ч и их мозг целиком анализируют на содержание серотонина методом Богданского. Гомогенаты мозга в 0,2 н. HCl подщелачивают боратным буфером и экстрагируют бутанолом. Растворимую фазу затем экстрагируют 0,1 н. HCl. Водные экстракты подкисляют концентрированной HCl и измеряют на спектрофотометре характеристическую флуоресценцию серотонина.  $ED_{50}$ , т.е. доза, дающая 50%-ное обращение индуцированного

РСА серотонинового истощения, графически оценена в полулогарифмическом масштабе величиной 0,2 мг/кг массы тела.

**Пример 70.** Снижение поведенческого отчаяния *in vivo* (модифицированный метод Порсолта) под действием цис-(1S)-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорида.

Используют модифицированную методику, описанную Порсолтом. Некоторое число мышей-самцов породы Swiss Webster CD массой 25-30 г содержат в стандартных лабораторных условиях в течение минимум одной недели до эксперимента. Затем группам по 10 особей подкожно делают инъекцию либо названного испытываемого соединения в указанной дозе, либо воспринимающую среду препарата (5% Emulphor, 5% этанола, 90% нормального солевого раствора). Спустя 1 ч мышей по отдельности помещают в химические стаканы емкостью 1 л, содержащие воду при  $25^\circ\text{C}$  до высоты 7 см от дна. Начиная со второй минуты после погружения, каждую мышь наблюдают по проявлению признаков малоподвижности, выраженных в плавании без движений в воде. Делают десять наблюдений, каждое из которых оценивают как "0 - животное движется, плавает, пытается выбраться" или "1 - животное неподвижно". Для каждой особи подсчитывают число положительных наблюдений и для группы из десяти особей рассчитывают средний балл неподвижности. Для анализа в зависимости от дозировки эти данные преобразуют в МРЕ (%) (максимально возможный эффект), определяемый как:

$$\text{МРЕ (\%)} = \frac{\text{Средняя для контроля} - \text{средняя для испытания}}{\text{Средняя для контроля}} \times 100\%$$

Для различных дозровок названного испытываемого соединения (мг/кг) получают следующие значения МРЕ, %:

Доза	МРЕ
0,10	7,9
0,32	24
1,00	17
3,20	41
10,0	57
17,8	57
32,0	66

Из приведенных данных величина  $МРЕ_{50}$  (%), т.е. дозировка, дающая 50 -

ное снижение неподвижности в сравнении с контролем, определенная линейно-регрессионным анализом, составляет 7,6 мг/кг массы тела для названного испытываемого соединения.

**Пример 71-77.**

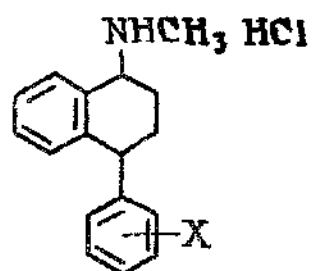
По методике примера 10 для перечисленных выше соединений определено снижение ступени поведенческого отчаяния. Результаты приведены в табл. 7.



Пример, №	X	Y	Энантиомер	Т.пл., °C	$[\alpha]_D^{20}$ этанол	Молекулярная формула	Элементный анализ							
							Вычислено, %				Найдено, %			
							C	H	N	F	C	H	N	F
10 <sup>x</sup>	H	CF <sub>3</sub>	1R	207-208,5	-33,0°	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> NF HCl	-	-	-	-	-	-	-	-
11	CF <sub>3</sub>	H	Рацемат	253-254	0	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> NF <sub>3</sub> ·HCl· 1/2 H <sub>2</sub> O	56,21	4,83	3,59	-	56,12	4,97	3,64	-
12	CF <sub>3</sub>	Cl	Рацемат	253-254	0	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NF <sub>3</sub> Cl·HCl	56,21	4,83	3,59	-	56,12	4,97	3,64	-
13	CF <sub>3</sub>	Cl	1S	228-230	+27,8°	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NF <sub>3</sub> Cl·HCl	-	-	-	-	-	-	-	-
14	CF <sub>3</sub>	Cl	1R	228-229,5	-28,5°	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NF <sub>3</sub> Cl·HCl	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>x</sup> (+)-10-Камфарсульфокислота и (-)-10-камфарсульфокислота использованы вместо D-(-)-миндальной и L-(+)-миндальной кислот соответственно для разделения рацемата примера 8 на энантиомеры примеров 9 и 10.

Т а б л и ц а 3



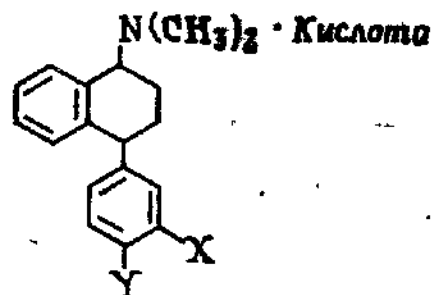
Пример, №	X	Т.пл., °C	Молекулярная формула	Элементный анализ					
				Вычислено, %			Найдено, %		
				С	Н	N	С	Н	N
18	2-ОСН <sub>3</sub>	247-248	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON} \cdot \text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$	69,99	7,37	4,53	70,10	7,33	4,76
19	3-ОСН <sub>3</sub>	226-227	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$	70,12	7,35	4,54	70,29	7,67	4,60

25

1014467

26

Таблица 4



Пример, №	X	Y	Т.пл., °C	Молекулярная формула	Элементный анализ					
					Вычислено, %			Найдено, %		
					C	H	N	C	H	N
23	H	CF <sub>3</sub>	144-146	$C_{19}H_{20}NF_3 \cdot C_4H_4O_4$	63,44	5,56	3,22	63,57	5,64	3,25
24	H	Cl	125-126	$C_{18}H_{20}NCl \cdot 3/4H_2O \cdot HCl$	64,39	6,75	4,17	64,25	6,82	4,02
24A	Cl	Cl	199-202	$C_{18}H_{19}NCl_2 \cdot CH_3SO_3H$	54,81	5,57	3,36	54,77	5,27	3,53

Продолжение табл. 6

Пример, №	Соединение, полученное в примере, №	ED <sub>50</sub> , мк/кг (орально)
66	23	32-56
67	Сопоста- вительный пример <sup>б</sup>	б

П р и м е ч а н и е.

а - Явный тремор отсутствует при 10 мг/кг, наивысшей из испытанных доз;

б - явный тремор отсутствует при 32 мг/кг, наивысшей из испытанных доз;

в - известное соединение цис-(1S) (1R) -N-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетра-гидро-1-нафтиламина гидрохлорид.

Т а б л и ц а 7

Пример, №	Соединение, полученное в примере, №	МРЕ <sub>50</sub> , мг/кг
71	1	4,5
72	3	19
73	7	138
74	11	41 <sup>а</sup>
75	18	32
76	22	б
77	Сопостави- тельный при- мер <sup>в</sup>	г

П р и м е ч а н и е. а - Процент МРЕ упал с 45 при 32,0 мг/кг до 10 при 56,0 мг/кг, что отражает очевидную передозировку, МРЕ (%) для доз выше 32 мг/кг не включен в расчет МРЕ<sub>50</sub>; б - при дозировке 56,0 мг/кг не наблюдается влияния на иммобильность (относительно контроля); в - известное соединение цис-(1S) (1R) -N-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламина гидрохлорид; г - при дозировке 32 мг/кг не наблюдается влияния на иммобильность (относительно контроля).

ВНИИПИ

Заказ 3044/68

Тираж 416

Подписное

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4