



1-Szubsztituált izokromán származékok szintézise és farmakológiai vizsgálata

Készítette:

Szeregnyi Viktória Anita

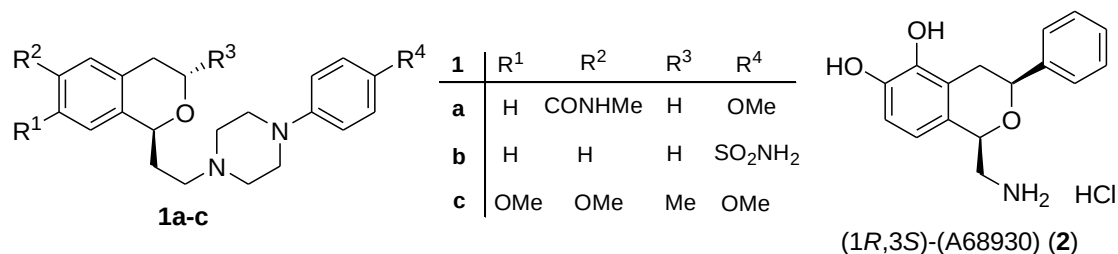
I. vegyész MSc

Témavezető:

Kerti Gábor

Bevezetés

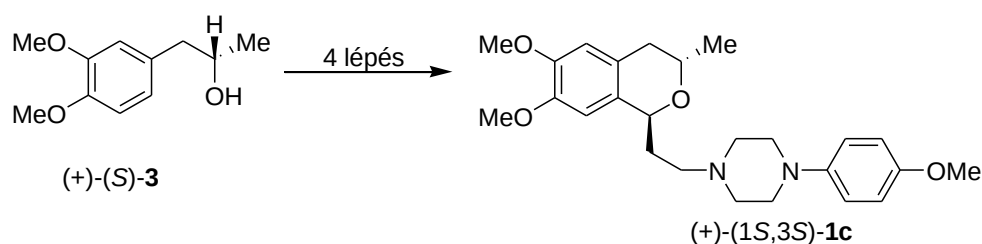
Számos szintetikus, optikailag aktív izokromán származékot állítottak már elő, melyek közül a **1a** figyelemreméltó 5-HT_{1D}-^[1], a **3** D₁-agonista^[2] és az **1b** D₄-antagonista^[3] hatást mutattak (**1. ábra**). Ezek a vegyületek hatékony gyógymódot ígérnek a migrénes fejfájás, a Parkinson-kór vagy a skizofrénia kezelésére. Megfigyelték azt is, hogy abszolút konfigurációjuk döntő szerepet játszik farmakológiai aktivitásukban. Az 5-HT_{1D} agonista (PNU-109291) (**1a**)^[1a] és a szelektív D₄ antagonistá szonopiprazol (U-101387) (**2b**)^[3a] (S)-enantiomerje például sokkal hatásosabb, mint az (R)-enantiomer. A 2-es (A68930) vegyület esetén az (1R,3S)-epimer felelős szinte kizárólagosan a racemátban észlelt szelektív D₁-agonista aktivitásért^[2a]. A kutatócsoportunkban előállított izokromán származék (**1c**) közepes aktivitású dopamin D₄ antagonistá hatást mutatott.^[4]



1. ábra

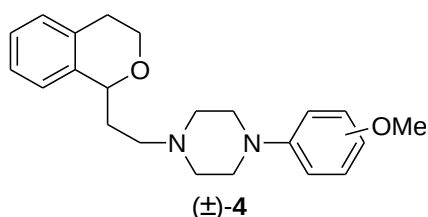
Célkitűzés

Kutatócsoportunk a közelmúltban kimutatta^[5], hogy (+)-(2S)-(3,4-dimetoxifenil)propán-2-olból (**3**) 4 lépésben nyert (+)-(1S,3S)-**1c** izokromán származék közepes aktivitású dopamin D₄ antagonistá hatású vegyület (**2. ábra**).



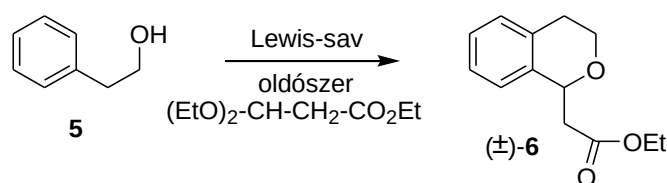
2. ábra

A hatás–szerkezet összefüggések tisztázása érdekében e vegyület [(+)-(1S,3S)-**1c**] 3-metil, és 6,7-dimetoxi csoportjának elhagyásával nyerhető izokromán származékok [(±)-**4**] racém formában történő előállítását tűztem ki célul.



Kísérleti munkám

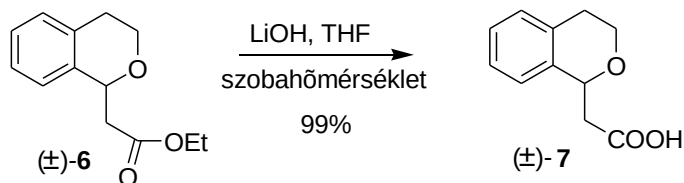
A kereskedelmi forgalomban könnyen hozzáférhető 2-feniletanolból (5) kiindulva etil-3,3-dietoxipropionáttal a heterogyűrű kialakítását hajtottam végre különböző Lewis-sav – oldószerpárok alkalmazásával (3. ábra). Meglepő, hogy a kutatócsoportunkban korábban alkalmazott módon (1. sor) a gyűrűzárás nem játszódtott le. Hasonlóan nem tapasztaltam számottevő átalakulást a 2-5 sorokban megadott körülmények között sem. Végül a TiCl_4 jelenlétében CH_2Cl_2 -ban kiváló kitermeléssel jutottam a racém 1-szubsztituált izokromán származékhoz [(±)-6].



	Lewis-sav	Oldószer	Kitermelés	t (h)	T (°C)
1	TMSOTf	CH_3CN	-	4	reflux
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Et_2O	-	2,5	szobahőm.
3	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	Et_2O	-	3	0
4	ZnCl_2	Et_2O	-	3	-10
5	AlCl_3	Et_2O	-	16	szobahőm.
6	TiCl_4	CH_2Cl_2	98%	16	0 $\rightarrow$ reflux

3. ábra

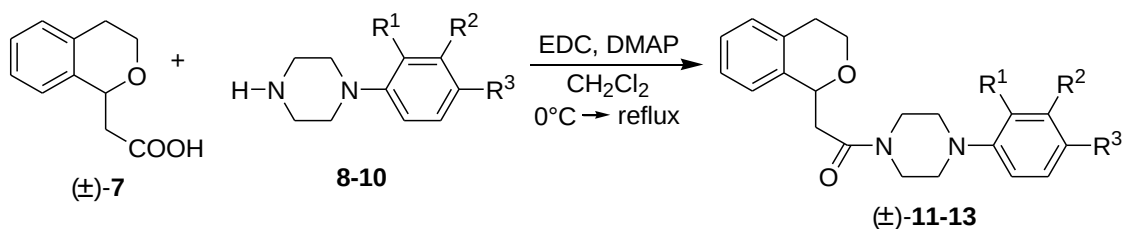
A észter származék [(±)-6] lúgos hidrolízisét LiOH -oldattal THF-ban szobahőmérsékleten végeztem el és a megfelelő karbonsav származékot [(±)-7] kiváló nyeredékkal kaptam meg (4. ábra).



4. ábra

A 11-13 savamidokat a 7-es karbonsav és az aromás gyűrűn különböző helyzetben szubsztituált arilpiperazin származékok (8-10) reakciójával állítottam elő (5. ábra). Az orto-

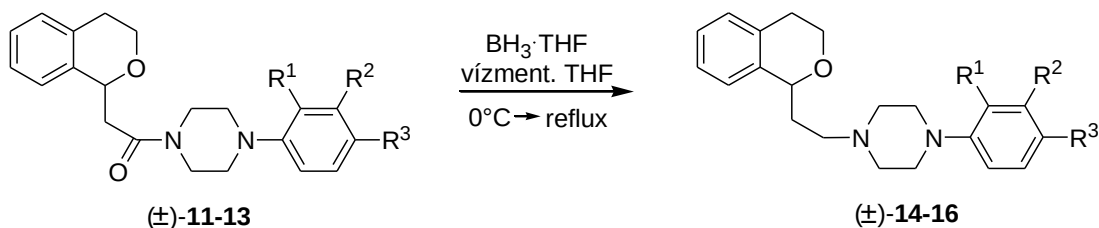
és para-helyzetű metoxicsoport esetében kiváló, meta-helyzetű metoxicsoportnál jó kitermeléssel jutottam a kívánt amidok racemátjához.



	R^1	R^2	R^3	Kitermelés
8, 11	OMe	H	H	98%
9, 12	H	OMe	H	85%
10, 13	H	H	OMe	92%

5. ábra

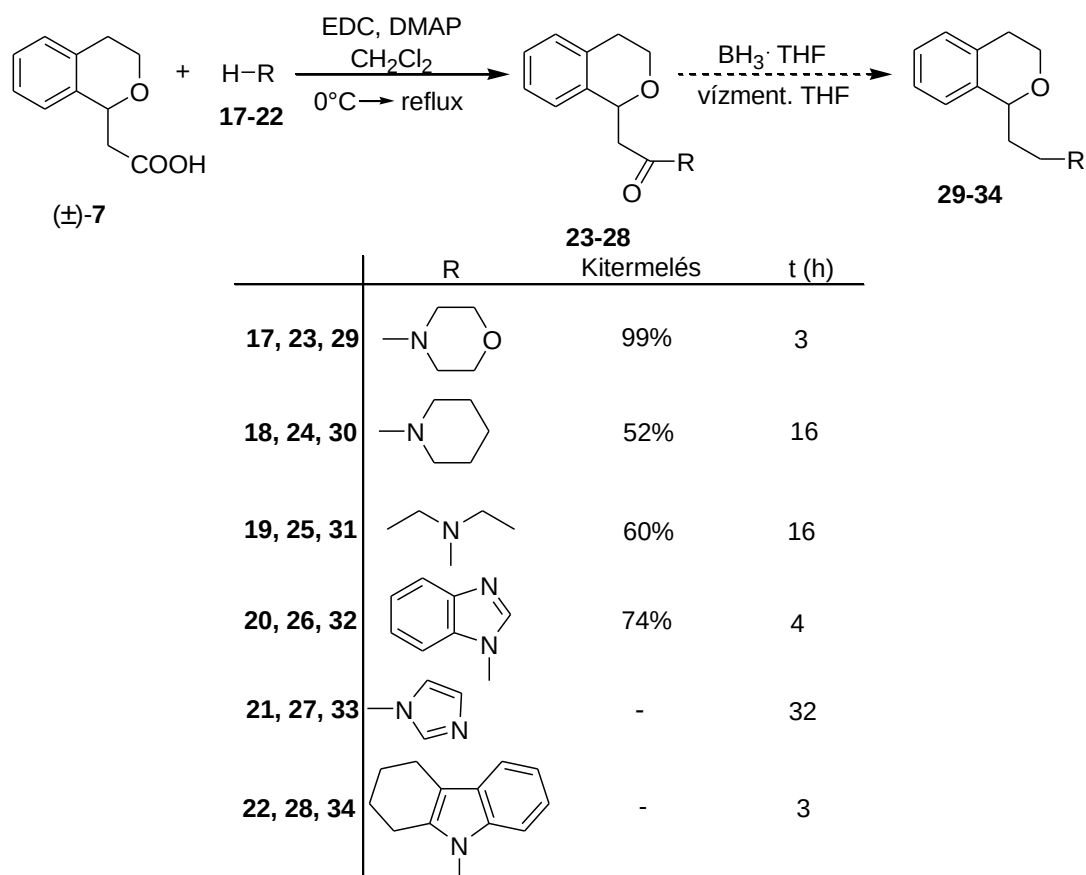
Kutatómunkám következő lépésében a **11-13**-as savamidok redukcióját kíséreltem meg borán-THF komplex segítségével (**6. ábra**). A **15**-ös vegyület esetében közepes, azonban a másik két izomer esetében (**14, 16**) jó és kiváló kitermeléssel jutottam a célvegyületeimhez.



	R^1	R^2	R^3	Kitermelés
11, 14	OMe	H	H	92%
12, 15	H	OMe	H	64%
13, 16	H	H	OMe	80%

6. ábra

A **7**-es karbonsav kapcsolása morfolinnal, piperidinnel, dietilaminnal és benzimidazollal jó és közepes hozammal szolgáltatva a megfelelő savamidokat (**23-26**). Az imidazol és a tetrahidrokarbazol esetében azonban a várt termékek nem keletkeztek. A hiányzó amidok előállítására és a **23-28** savamidok redukciójára a közeljövőben kerül sor.



7. ábra

Az előállított izokromán származékok farmakológiai vizsgálata folyamatban van.

Irodalomjegyzék

- [1] (a) Ennis, M. D.; Ghazal, N. B.; Hoffman, R. L.; Smith M. W.; Schlachter, S. K.; Lawson, C. F.; Im, W. B.; Pregoner J. F.; Svensson, K. A.; Lewis, R. A.; Hall, E. D.; Sutter, D. M.; Harris, L. T.; McCall, R. B.; *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2180-2183. (c) Bhattacharya, A.; Schenck, K. W.; Xu, Y-C; Nisenbaum, L.; Galbreath, E.; Cohen, M.; *C. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, 309(2), 825-832
- [2] (a) DeNinno, M. P.; Schoenleber, R.; Asin, K. E.; MacKenzie, R.; Kebabian, J. W.; *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 2948-2950. (c) DeNinno, M. P.; Perner, R. J.; Morton, H. E.; DiDomenico, S. Jr.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7115-7118.
- [3] TenBrink, R. E.; Bergh, C. L.; Duncan, J. N.; Harris, D. W.; Huff, R. M.; Lahti, R. A.; Lawson, C. F.; Lutzke, B. S.; Martin, I. J.; Rees, S. A.; Schlachter, S. K.; Sih, J. C.; Smith, M. W.; *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 2435-2437
- [4] B. Wunsch and M. Zott; *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 39
- [5] G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, S. Solyom, I. Greiner, S. Antus; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2356-2360