

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 372 A5



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

4(51) C 07 C 97/10
C 07 C 91/18

DEUTSCHES PATENTAMT

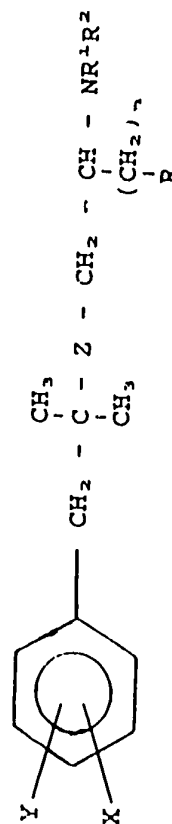
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

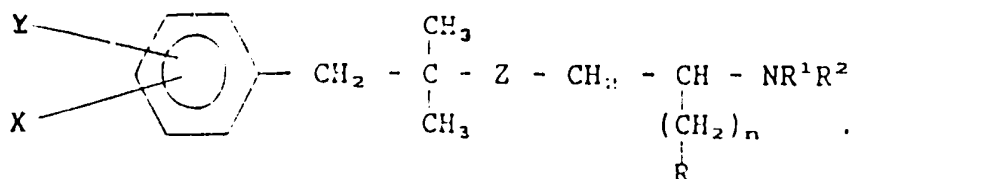
(21)	DD C 07 C / 323 506 8	(22)	20.12.88	(44)	10.10.90
(31)	8705089-4	(32)	21.12.87	(33)	SE
	8804277-5		25.11.88		
(71)	siehe (73)				
(72)	Gawell, Lars I.; Hallnemo, Gerd M.; Högberg, Thomas; Lindberg, Ulf H. A.; Ström, Hans E. P.; Ulff, Carl B. J.; Akesson, Christina E.; Ögren, Sven O., SE				
(73)	Aktiebolaget Astra, 15185 Södertälje, SE				
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD				

(54) Verfahren zur Herstellung von Aminoketonen und -alkoholen

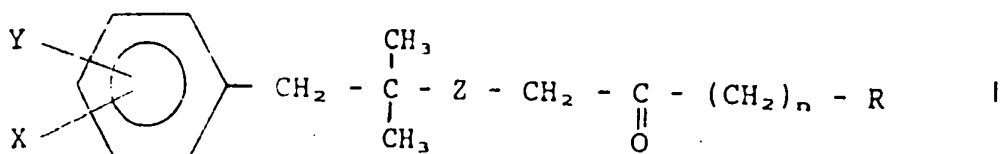
(55) Verfahren; Herstellung; Aminoketone; Aminoalkohole;
Humanmedizin; Veterinärmedizin; Potenzierung; therapeutische
Zwecke; Präparate

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aminoketonen und -alkoholen, die für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin für therapeutische Zwecke zu Präparaten verarbeitet werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden Aminoketone und -alkohole der allgemeinen Formel, worin n 0 oder 1 ist, Z CO oder CH(OH) ist, R¹ und R² gleich oder verschieden sind und, wenn sie gleich sind, Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten, und, wenn sie verschieden sind, R¹ Wasserstoff bedeutet und R² Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet, X und Y Wasserstoff, Halogen, CF₃, CN oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der ortho-, meta- oder para-Stellung bedeuten, wobei, wenn X sich in der ortho-Stellung befindet und etwas anderes als Wasserstoff ist, Y etwas anderes als Wasserstoff ist, und wenn Y sich in der ortho-Stellung befindet und etwas anderes als Wasserstoff ist, X etwas anderes als Wasserstoff ist, R eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, der unsubstituiert sein kann oder einen Ringsubstituenten X¹ tragen kann, wobei X¹ vorzugsweise ein Halogen ist, bedeutet oder R ein Wasserstoffatom ist, in racemischer oder optisch aktiver Form und, wenn Z CH(OH) ist, auch in der Form von Diastereomergemischen oder eines reinen Diastereomeren, wobei das Racemat der Verbindung, wenn R¹ und R² Wasserstoff bedeuten, X p-Cl ist, Y Wasserstoff ist, Z CO ist, n 0 ist und R Methyl bedeutet, ausgeschlossen ist, oder pharmazeutisch verträgliche Salze hiervon hergestellt. Formel

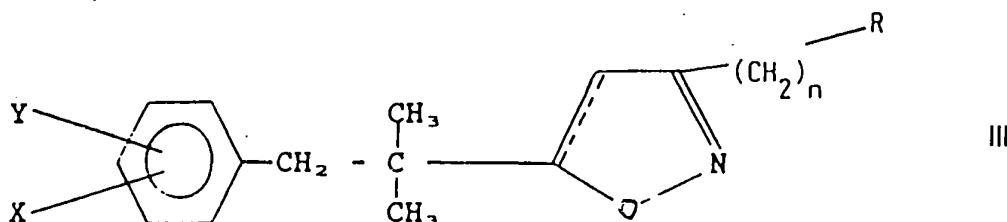


Erfindungsanspruch:**1. Verfahren zur Herstellung von Aminoketonen und -alkoholen der allgemeinen Formel I**

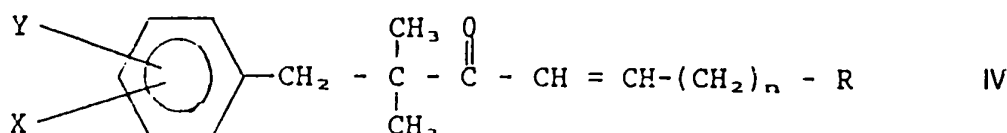
worin n 0 oder 1 ist, Z CO oder $\text{CH}(\text{OH})$ ist, R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und, wenn sie gleich sind, Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten, und, wenn sie verschieden sind, R^1 Wasserstoff bedeutet und R^2 Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet, X und Y Wasserstoff, Halogen, CF_3 , CN oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der ortho-, meta- oder para-Stellung bedeuten, wobei, wenn X sich in der ortho-Stellung befindet und etwas anderes als Wasserstoff ist, Y etwas anderes als Wasserstoff ist, und wenn Y sich in der ortho-Stellung befindet und etwas anderes als Wasserstoff ist, X etwas anderes als Wasserstoff ist, R eine geradkettige oder verzweigt-kettige gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, der unsubstituiert sein kann oder einen Ringsubstituenten X^1 tragen kann, wobei X^1 vorzugsweise ein Halogen ist, bedeutet oder R ein Wasserstoffatom ist, in racemischer oder optisch aktiver Form und, wenn Z $\text{CH}(\text{OH})$ ist, auch in der Form von Diastereomergemischen oder eines reinen Diastereomeren, wobei das Racemat der Verbindung, worin R^1 und R^2 Wasserstoff bedeuten, X p-Cl ist, Y Wasserstoff ist, Z CO ist, n 0 ist und R Methyl bedeutet, ausgeschlossen ist, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes hiervon, **gekennzeichnet dadurch, daß man**

A) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

worin Z , X , Y , R und n wie oben definiert sind, mit Ammoniak, einem Ammoniumsalz oder einem geeigneten Aminderivat in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels stufenweise oder in direkter Weise umgesetzt oder

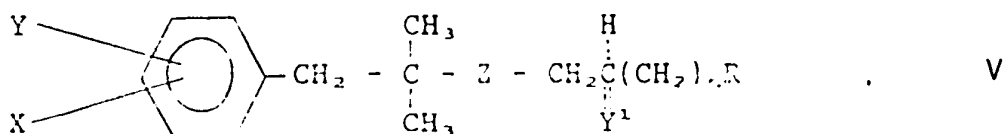
B) das entsprechende Derivat der Formel III

worin X , Y , R und n wie oben definiert sind, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Z , X , Y , R und n wie oben definiert sind und R^1 und R^2 Wasserstoff sind, mit einem geeigneten reduktiven Verfahren reduziert oder

C) ein ungesättigtes Keton der allgemeinen Formel IV

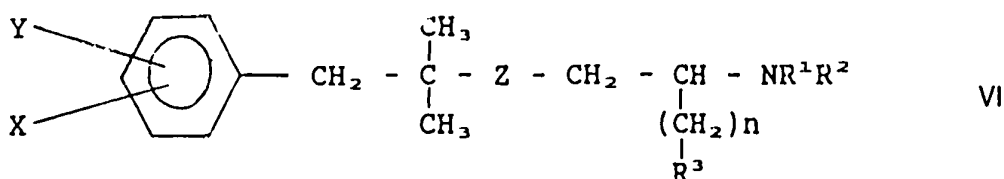
worin X, Y, R und n wie oben definiert sind, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Z CO ist und X, Y, R, R¹, R² und n wie oben definiert sind, durch Zugabe von HNR¹R² umwandelt oder

D) die entsprechenden Derivate der allgemeinen Formel V



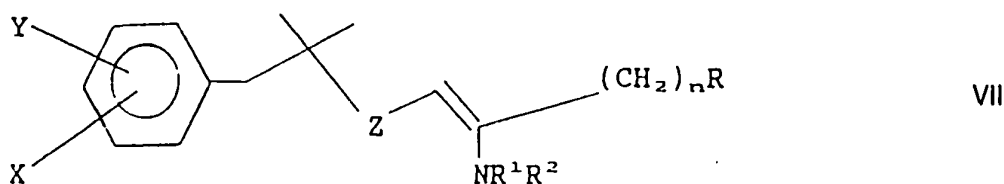
worin X, Y, Z, n und R wie oben definiert sind und Y¹ eine Gruppe bedeutet, die in eine NR¹R²-Gruppe umwandelbar ist, durch ein geeignetes hydrolytisches, reduktives, elektrochemisches, alkylierendes oder anderes bekanntes Verfahren umwandelt oder

E) die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel VI



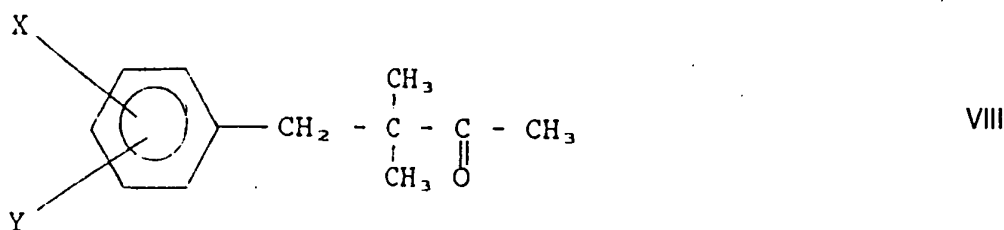
worin X, Y, Z, n, R¹ und R² wie oben definiert sind und R³ eine Gruppe bedeutet, die in eine Alkylgruppe R gemäß der obigen Definition umwandelbar ist, mit einem geeigneten reduktiven, hydrolytischen oder anderen bekannten Verfahren umwandelt oder

F) die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel VII



worin X, Y, Z, R, R¹, R² und n wie oben definiert sind, nach bekannten Verfahren reduziert oder

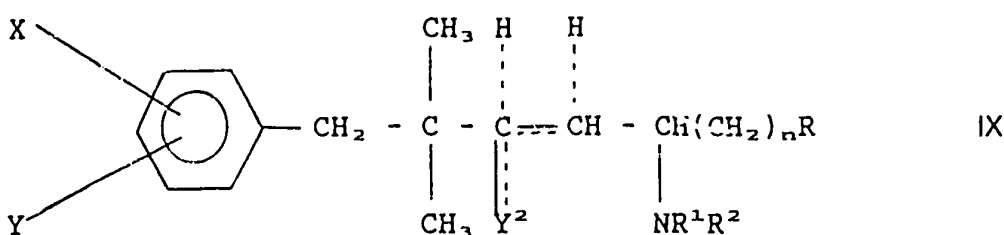
G) ein Keton der allgemeinen Formel VIII



worin X und Y wie oben definiert sind, mit einem geeigneten Aldehyd CHO(CH₂)_nR und NHR¹R², worin R, R¹, R² und n wie oben definiert sind, umgesetzt oder

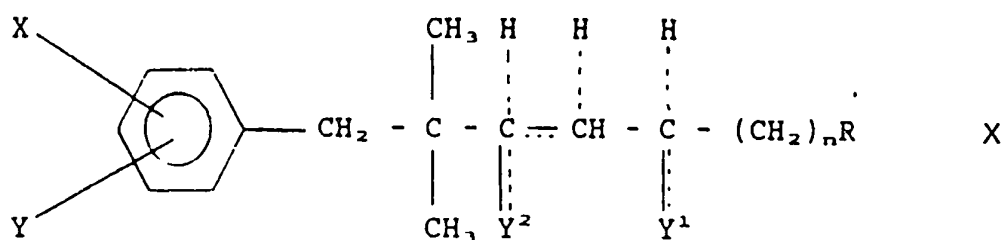
H) ein Racemat der Formel I auftrennt oder

J) die entsprechenden Derivate der allgemeinen Formel IX



worin X, Y, n, R, R¹ und R² wie oben definiert sind und CHY² eine Gruppe bedeutet, die in Z gemäß der obigen Definition umgewandelt werden kann, durch ein geeignetes hydrolytisches, oxidatives, reduktives oder anderes bekanntes Verfahren umwandelt oder

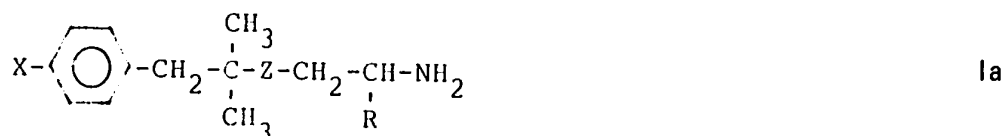
K) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



in eine Verbindung der allgemeinen Formel I durch Kombination der Methoden D und J umwandelt, wobei X, Y, R, n, Y¹ und Y² wie oben definiert sind und Y¹ und Y² auch in einen Ring einbezogen sein können,

und gegebenenfalls eine nach einer der Methoden A bis K erhaltene Base in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder ein nach einer der Methoden A bis K erhaltenes Salz in die freie Base umwandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R¹ und/oder R² Wasserstoff oder Methyl bedeuten.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R¹ und R² Wasserstoffatome sind.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R, wenn es eine Alkylgruppe ist, eine gesättigte geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Kette ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R, wenn es Cycloalkyl ist, 5 bis 6 Kohlenstoffatome im Ring hat.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen X, Y und X¹ in der meta- und/oder para-Stellung stehen.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen die Halogenatome X, Y und X¹ Brom, Chlor oder Fluor in der meta- und/oder para-Stellung sind.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, worin Halogenatome X, Y und X¹ para-Fluor bedeuten.
9. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen X und/oder Y CF₃ in der meta-Stellung stehen, wenn sie der Monosubstituent sind.
10. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsmaterialien verwendet, in denen X und/oder Y CN in der para-Stellung sind, wenn sie der Monosubstituent sind.
11. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen X und/oder Y Methyl in der para-Stellung sind, wenn sie der Monosubstituent sind.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9, 10 oder 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R eine gesättigte geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Kette ist.
13. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen n 0 ist, Z wie oben definiert ist, R¹ und R² beides Wasserstoffatome sind, X para-Cl oder para-F ist und R eine Ethyl- oder Isopropylgruppe ist.
14. Verfahren nach Anspruch 13, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen Z CO, X F und R Ethyl oder Isopropyl sind.
15. Verfahren nach Anspruch 13, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen Z CH(OH), X F und R Ethyl sind.
16. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, die zu Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



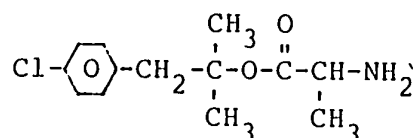
- oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz hiervon führen, worin Z CO oder CH(OH) bedeutet, X Halogen ist und R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Kette bedeutet, in racemischer oder optisch aktiver Form und, wenn Z CH(OH) ist, auch in der Form von Diastereomergemischen oder des reinen Diastereomeren, wobei das Racemat der Verbindung, worin X Cl, Z CO und R Methyl sind, ausgeschlossen ist.
17. Verfahren nach Anspruch 16, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen Z wie oben definiert ist, X Cl oder F bedeutet und R eine Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet.
 18. Verfahren nach Anspruch 17, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen Z CO, X F und R Ethyl oder Isopropyl bedeuten.
 19. Verfahren nach Anspruch 17, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen Z CH(OH), X F und R Ethyl bedeuten.
 20. Verfahren nach einem der vorausgehenden Ansprüche, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Produktverbindungen als die (+)- oder (-)-Enantiomeren herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Aminoketone und -alkohole und deren therapeutisch verträgliche Salze können für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zu Präparaten verarbeitet werden, die cholinergische Reaktionen potenzieren.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die US-PS 4237311 beschreibt einige Aralkylester von Aminosäuren, wie Alaproclat, mit einer potentiellen antidepressiven Aktivität verbunden mit verminderter Häufigkeit von Nebenwirkungen. Alaproclat hat die folgende Strukturformel:



Die in der obigen US-Patentschrift beschriebenen Verbindungen üben ihre Wirkung in der Weise aus, daß sie die neuronale Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin (5-HT) im Zentralnervensystem blockieren. Einige Ketoanaloga von Alaproclat sind von U.H. Lindberg et al. in „European Journal of Medicinal Chemistry“, 16, Seiten 495 bis 501 (1981) beschrieben. Alle in dieser Literaturstelle beschriebenen Verbindungen, die eine endständige primäre Aminogruppe enthalten, zeigten etwas Fähigkeit zur Hemmung der neuronalen Aufnahme von 5-HT in vitro.

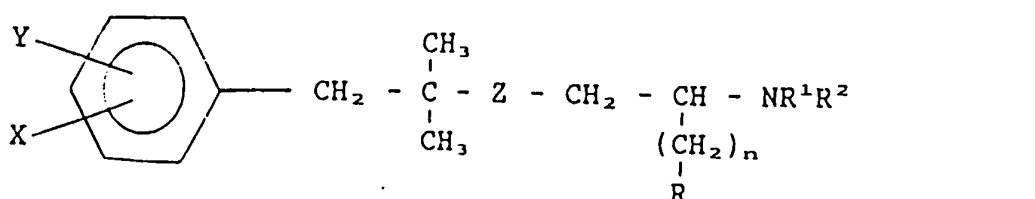
Außerdem ist es aus der US-PS 4469707 bekannt, daß bestimmte Verbindungen, einschließlich Alaproclat, die in der US-PS 4237311 beschrieben sind, nicht nur Inhibitoren für die 5-HT-Aufnahme sind, sondern auch eine potenzierende Wirkung auf cholinergisches Ansprechen haben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer, besserer Verbindungen mit potenzierender Wirkung auf cholinergische Reaktionen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit erhöhter potenzierender Wirkung auf cholinergische Reaktionen. Diese Verbindungen sind Aminoketone und -alkohole der allgemeinen Formel I



worin n 0 oder 1 ist, Z CO oder CH(OH) ist, R¹ und R² gleich oder verschieden sind und, wenn sie gleich sind, Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten, und, wenn sie verschieden sind, R¹ Wasserstoff ist und R² Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet, X und Y Wasserstoff, Halogen, CF₃, CN oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der ortho-, meta- oder para-Stellung bedeuten, wobei, wenn X in der ortho-Stellung ist und etwas anderes als Wasserstoff bedeutet, Y etwas anderes als Wasserstoff ist, und, wenn Y in der ortho-Stellung sich befindet und etwas anderes als Wasserstoff ist, X etwas anderes als Wasserstoff bedeutet, R eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, der unsubstituiert sein kann oder einen Ringsubstituenten X¹ tragen kann, wobei X¹ vorzugsweise ein Halogen ist, oder Wasserstoff bedeutet, in racemischer oder optisch aktiver Form, wobei, wenn Z CH(OH) ist, auch Diastereomere oder ein reines Diastereomer vorliegen können und wobei das Racemat der Verbindung, worin R¹ und R² Wasserstoff bedeuten, X p-Cl ist, Y Wasserstoff ist, Z CO bedeutet, n 0 ist und R Methyl bedeutet, ausgeschlossen ist, oder pharmazeutisch verträgliche Salze hiervon. Diese Verbindungen haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Vorzugsweise ist R¹ und/oder R² Wasserstoff oder Methyl, und am meisten bevorzugt sind R¹ und R² Wasserstoff.

Wenn R Alkyl bedeutet, ist es vorzugsweise eine gesättigte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Kette.

Wenn R Cycloalkyl bedeutet, ist es vorzugsweise Cycloalkyl mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen im Ring.

X, Y und X¹ befinden sich vorzugsweise in der meta- und/oder para-Stellung.

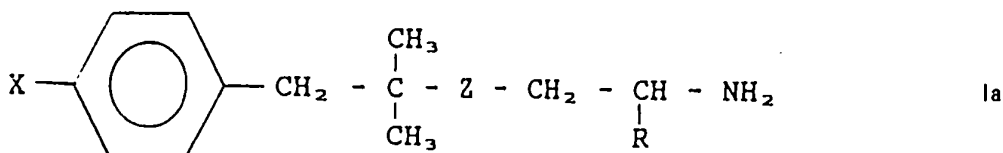
Halogen X, Y und X¹ ist vorzugsweise Brom, Chlor oder Fluor in der meta- und/oder para-Stellung und besonders in der para-Stellung, wenn es der einzige Substituent ist. Am meisten bevorzugt ist es para-Fluor.

Wenn X und/oder Y CF₃ ist, befindet es sich vorzugsweise in der meta-Stellung, wenn es der einzige Substituent ist, und insbesondere, wenn R eine gesättigte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Kette ist.

Wenn X und/oder Y CN ist, befindet es sich vorzugsweise in der para-Stellung, wenn es der einzige Substituent ist, und besonders, wenn R eine gesättigte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Kette ist.

Wenn X und/oder Y Alkyl ist, ist es vorzugsweise Methyl in der para-Stellung, wenn es der einzige Substituent ist, und besonders, wenn R eine gesättigte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Kette ist.

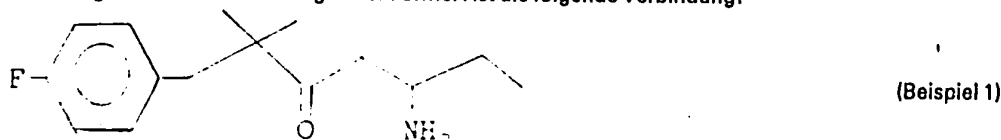
Nach einem engeren Aspekt betrifft die Erfindung neue Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



worin Z CO oder CH(OH) ist, X Halogen bedeutet und R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Kette bedeutet, in racemischer oder optisch aktiver Form und auch in der Form von Diastereomeren oder dem reinen Diastereomeren, wenn Z CH(OH) ist, wobei das Racemat der Verbindung, worin X Cl ist, Z CO ist und R Methyl ist, ausgeschlossen ist. Dieser Aspekt der Erfindung umfaßt auch die pharmazeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

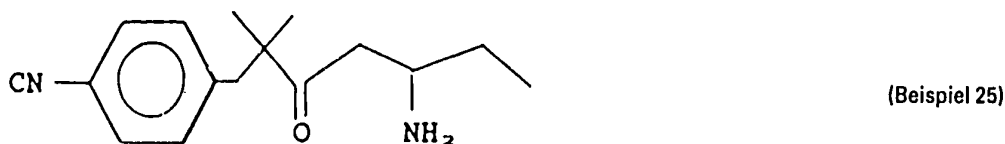
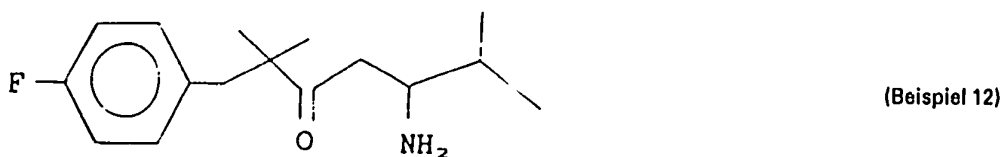
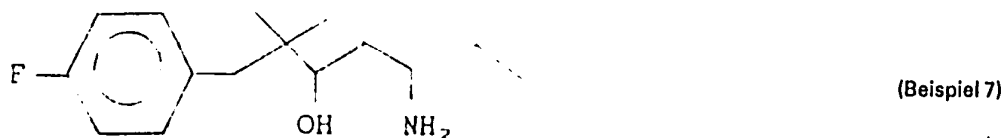
In den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia ist Halogen vorzugsweise Chlor oder Fluor und R vorzugsweise eine Ethyl- oder Isopropylgruppe.

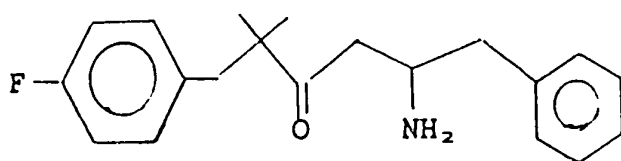
Am meisten bevorzugt unter den Verbindungen der Formel I ist die folgende Verbindung:



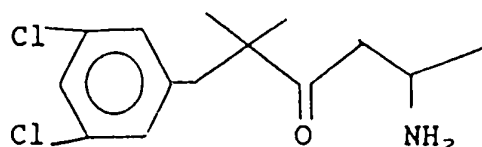
als das Racemat und als die reine (+)- und (-)-Form.

Weitere bevorzugte Verbindungen unter jenen der Formel I sind folgende:

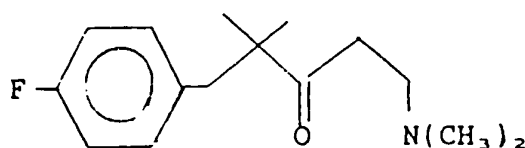




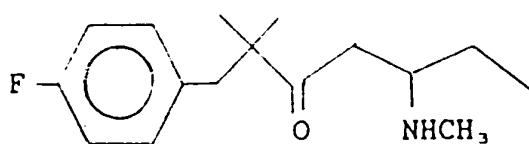
(Beispiel 22)



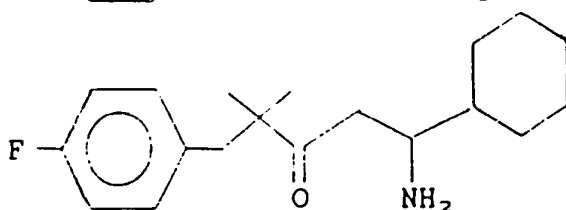
(Beispiel 21)



(Beispiel 27)

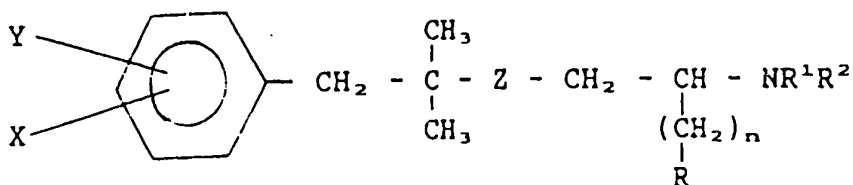


(Beispiel 29)



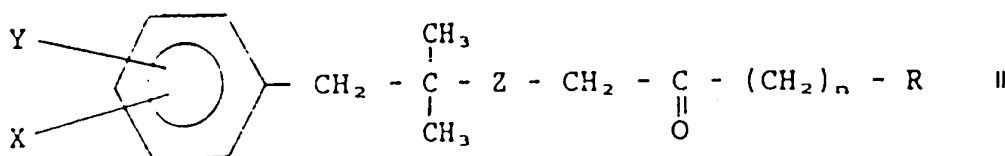
(Beispiel 24)

Die Verbindungen nach der Erfindung potenzieren Transmitterreaktionen, wahrscheinlich durch die Modulation von Ionenkanälen, verbunden mit verschiedenen Neurotransmitter-Rezeptoren. Diese Wirkungen machen es möglich, die Verbindungen bei der Behandlung von mentalen Störungen, wie Psychose, Schizophrenie, schizoaffektiven Bedingungen, Angstzuständen, unipolarer und bipolarer Depression sowie bei der Behandlung von Schäden mit minimalem Gedächtnis (MMI) und von seniler Demenz vom Alzheimer Typ (SDAT) zu verwenden. Insbesondere haben bestimmte Verbindungen eine potenzierende Wirkung auf zentrale cholinergische Reaktionen. Diese Potenzierung wird wahrscheinlich durch Wirkungen auf die Ionenkanäle, am wahrscheinlichsten auf die vom Kaliumtyp vermittelt. Die letzteren beiden Störungen, MMI und SDAT, dürften mit cholinergischer Funktionsstörung verbunden sein. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I



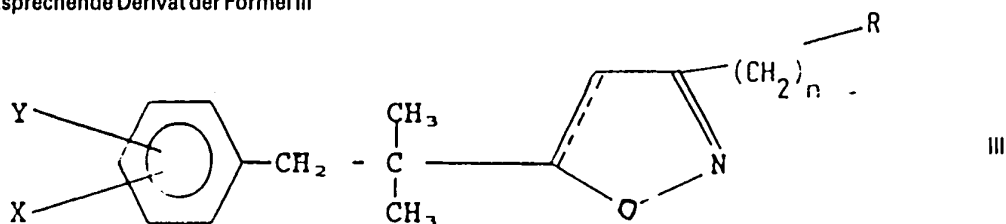
worin Z, X, Y, R, R¹, R² und n wie oben definiert sind, werden hergestellt, indem man

A) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



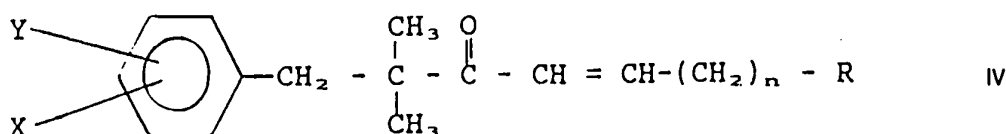
worin Z, X, Y, R und n wie oben definiert sind, mit Ammoniak, einem Ammoniumsalz oder einem geeigneten Aminderivat in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels stufenweise oder in direkter Weise umgesetzt oder

B) das entsprechende Derivat der Formel III



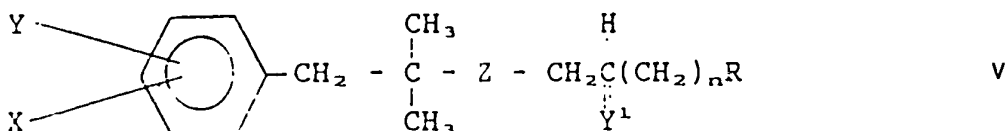
worin X, Y, R und n wie oben definiert sind, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Z, X, Y, R und n wie oben definiert sind und R¹ und R² Wasserstoffatome bedeuten, mit einem geeigneten Reduktionsverfahren reduziert oder

C) ein ungesättigtes Keton der allgemeinen Formel IV



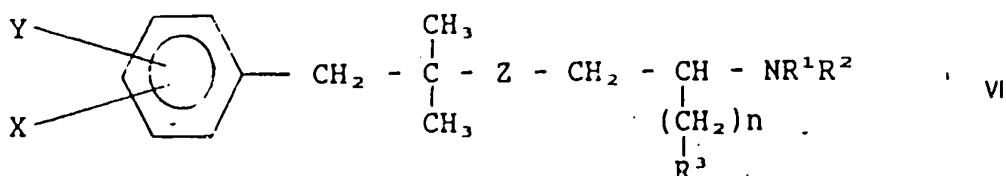
worin X, Y, R und n wie oben definiert sind, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Z CO ist und X, Y, R, R¹, R² und n wie oben definiert sind, durch Zugabe von HNR¹R² umwandelt oder

D) die entsprechenden Derivate der allgemeinen Formel V



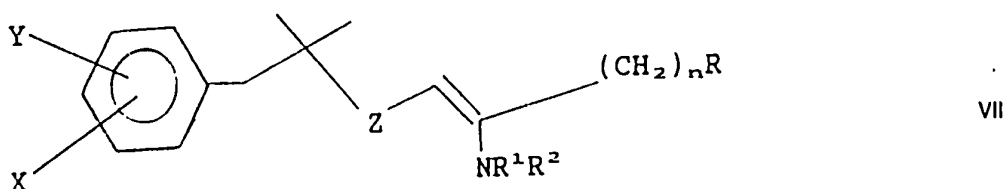
worin X, Y, Z, n und R wie oben definiert sind und Y¹ eine Gruppe bedeutet, die in eine NR¹R²-Gruppe umgewandelt werden kann, durch ein geeignetes hydrolytisches, reduktives, elektrochemisches, alkylierendes oder anderes bekanntes Verfahren umwandelt oder

E) die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel VI



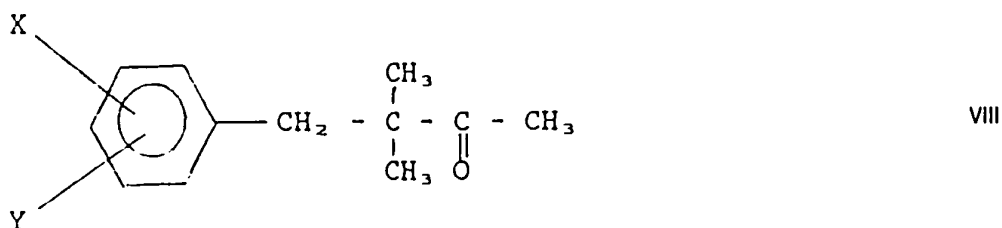
worin X, Y, Z, n, R¹ und R² wie oben definiert sind und R³ eine Gruppe bedeutet, die in eine Alkylgruppe R entsprechend der obigen Definition umgewandelt werden kann, mit einem geeigneten reduktiven, hydrolytischen oder anderen bekannten Verfahren umwandelt oder

F) die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel VII



worin X, Y, Z, R, R¹, R² und n wie oben definiert sind, nach bekannten Verfahren reduziert oder

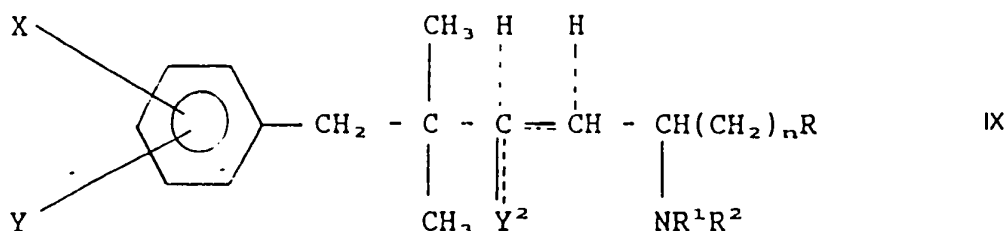
G) ein Keton der allgemeinen Formel VIII



worin X und Y wie oben definiert sind, mit einem geeigneten Aldehyd $\text{CHO}(\text{CH}_2)_n\text{R}$ und NHR^1R^2 , worin R, R^1 , R^2 und n wie oben definiert sind, umgesetzt oder

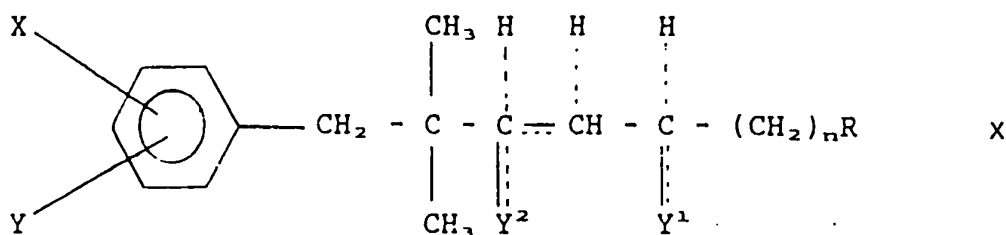
H) ein Racemat der allgemeinen Formel I auftrennt oder

J) die entsprechenden Derivate der allgemeinen Formel IX



worin X, Y, n, R, R^1 und R^2 wie oben definiert sind und CHY^2 eine Gruppe bedeutet, die in Z entsprechend der obigen Definition umgewandelt werden kann, durch ein geeignetes hydrolytisches, oxidatives, reduktives oder anderes bekanntes Verfahren, wie beispielsweise durch Oxidation von Alkohol zu Keton, durch Reduktion von Keton zu Alkohol oder durch Abspaltung geeigneter Alkohol- oder Ketonschutzgruppen, umwandelt oder

K) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



in eine Verbindung der allgemeinen Formel I durch die Kombination der Methoden D und J umwandelt, wobei X, Y, R, n, Y^1 und Y^2 wie oben definiert sind und Y^1 und Y^2 auch in einen Ring einbezogen sein können.

Gemäß dem Verfahren A ist das Reduktionsmittel vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, $\text{Na}^+\text{B}(\text{CN})_2^-$, Natriumborhydrid oder Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie beispielsweise Pd/C, Pt oder Raney-Nickel. Es ist besonders bevorzugt, die Umsetzung in Methanol mit Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel durchzuführen.

Gemäß dem Verfahren B ist das Reduktionsmittel ein geeignetes Reagens, das vorzugsweise aus den folgenden ausgewählt wird: Natrium in flüssigem Ammoniak oder Lithium in einer Aminlösung in Gegenwart eines Alkohols oder Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators oder Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid in Gegenwart einer Lewisäure. Am meisten bevorzugt ist Natrium in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von tert-Butanol für die Herstellung von Verbindung I, wenn Z CO ist, und Lithiumaluminiumhydrid für die Herstellung einer Verbindung I, wenn Z CH(OH) ist.

Gemäß dem Verfahren D kann die Gruppe Y^1 der Verbindung V aus leicht abspaltbaren chiralen oder nichtchiralen Amiden, Carbamaten, Iminen, Benzylaminen oder anderen geeigneten Aminschutzgruppen ausgewählt werden. Solche Gruppen können Trifluoracetamid, Formamid, tert-Butylcarbamate, N-Benzylamin, (S)- oder (R)-Phenethylamin, in oder chirale Schiffsche Basen, wie (+)- oder (-)-2-Hydroxypropinyl-3-indenamine sein. Außerdem kann Y^1 eine Gruppe, wie Nitro, Azido, Oxim, Hydrazone oder Imin, sein, die nach bekannten reduktiven Verfahren in NH_2 umgewandelt werden kann. Alternativ kann Y^1 NR^1R^2 sein, wenn R^1 und/oder R^2 Wasserstoff ist, der nach bekannten Verfahren stufenweise oder in direkter Weise alkyliert werden kann.

Die Verbindungen der Formel II können als solche isoliert und anschließend in eine Verbindung der Formel I umgewandelt werden, oder die Verbindungen der Formel II können in situ erzeugt und ohne Isolierung in eine Verbindung der Formel I umgewandelt werden.

Gemäß dem Verfahren E kann die Gruppe R eine ungesättigte Alkylgruppe oder eine geeignete geschützte Alkenylgruppe sein. Wenn die Verbindungen der Formel I enantiomer angereichert werden sollen, kann dies durch eine Synthese erfolgen, die direkt eine optisch aktive Verbindung I oder ein geeignetes Zwischenprodukt ergibt, oder durch Auftrennung von racemischem I oder eines geeigneten Zwischenproduktes nach bekannten Methoden, wie durch chromatographische Methoden mit oder ohne Derivatisierung oder durch fraktionierte Kristallisation.

Wenn die Verbindungen der Formel I diastereomer angereichert sein sollen, kann dies durch direkte Synthese oder durch chromatographische oder kristallographische Trennung der Verbindungen oder geeigneter Derivate oder Zwischenprodukte geschehen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden die Verbindungen der Formel I normalerweise oral, rektal oder durch Injektion in der Form pharmazeutischer Präparate verabreicht, die den Wirkstoff entweder als eine freie Base oder als ein pharmazeutisch verträgliches, nichtgiftiges Säureadditionssalz, z. B. als Hydrochlorid, Hydrobromid, Lactat, Acetat, Phosphat, Sulfat, Sulfamat, Citrat, Tartrat, Oxalat oder dergleichen, in Verbindung mit einer pharmazeutisch verträglichen Dosierungsform enthalten. Die Dosierungsform kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Präparat sein. Gewöhnlich macht der Wirkstoff 0,1 bis 99 Gew.-% des Präparates, spezieller 0,5 bis 20 Gew.-% bei Präparaten für Injektion und 0,2 bis 50 Gew.-% bei Präparaten für orale Verabreichung aus.

Um pharmazeutische Präparate mit einem Gehalt einer Verbindung der Formel I in der Form von Dosierungseinheiten für orale Verabreichung herzustellen, kann die ausgewählte Verbindung mit einem festen Trägermaterial, z. B. Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin, Cellulosederivaten, einem Bindemittel, wie Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, und einem Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyethylenglycol, Wachsen, Paraffin und dergleichen, vermischt und dann zu Tabletten verpreßt werden. Wenn überzogene Tabletten erforderlich sind, können die wie oben hergestellten Kerne mit einer konzentrierten Zuckerlösung überzogen werden, die beispielsweise Gummi arabicum, Gelatine, Talkum, Titandioxid und dergleichen enthalten kann. Statt dessen kann die Tablette mit einem dem Fachmann bekannten Polymer überzogen werden, das in einem leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch organischer Lösungsmittel oder in Wasser gelöst ist. Farbstoffe können zu diesen Überzügen zugegeben werden, um leicht zwischen Tabletten mit einem Gehalt unterschiedlicher Wirkstoffe oder unterschiedlicher Mengen der Wirkstoffe zu unterscheiden.

Für die Herstellung weicher Gelatinekapseln kann der Wirkstoff beispielsweise mit einem Pflanzenöl oder mit Polyethylenglycol vermischt werden. Harte Gelatinekapseln können Granulate des Wirkstoffes enthalten, wobei man irgendeinen der oben erwähnten Trägerstoffe für Tabletten, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken (z. B. Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin), Cellulosederivate oder Gelatine verwendet. Auch Flüssigkeiten oder halbflüssige Stoffe des Arzneimittels können in harte Gelatinekapseln gefüllt werden.

Dosierungseinheiten für rektale Verabreichung können Lösungen oder Suspensionen sein oder in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die den Wirkstoff im Gemisch mit einer neutralen Fettbase enthalten, oder sie können als Gelatinerektalkapseln gewonnen werden, die den Wirkstoff im Gemisch mit Pflanzenöl oder Paraffinöl enthalten.

Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form von Sirupen oder Suspensionen vorliegen, beispielsweise als Lösungen, die etwa 0,2 bis etwa 20 Gew.-% des hier beschriebenen Wirkstoffes erhalten, wobei der Rest aus Zucker und einem Gemisch von Ethanol, Wasser, Glycerin und Propylenglycol besteht. Gegebenenfalls können solche flüssigen Präparate Färbemittel, Geschmacksstoffe, Saccharin und Carboxymethylcellulose als Verdickungsmittel oder andere Hilfsstoffe, die dem Fachmann bekannt sind, enthalten.

Lösungen für parenterale Verabreichung können als eine wäßrige Lösung eines wasserlöslichen pharmazeutisch verträglichen Salzes des Wirkstoffes, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-%, hergestellt werden. Diese Lösungen können auch Stabilisierungsmittel und/oder Puffermittel enthalten und können bequemerweise in Ampullen unterschiedlicher Dosierungseinheit untergebracht werden.

Geeignete Tagesdosen der Verbindungen nach der Erfindung bei der therapeutischen Behandlung von Menschen liegen bei 100 bis 500 mg bei peroraler Verabreichung und bei 20 bis 100 mg bei parenteraler Verabreichung.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1 (Methode A)

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanonoxalat

Zu einer Lösung von 2,2-Dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3,5-heptandion (3,02 g, 12 mMol), von trockenem Ammoniumacetat (7,4 g, 96 mMol) und Natriumcyanoborhydrid (1,13 g, 18 mMol) sowie Molekularsieben in trockenem Methanol (150 ml) wurden einige Milliliter Essigsäure zugegeben, um den pH-Wert auf 6,5 aufzustellen. Nach 30stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Säure bis pH 2 unterbrochen. Nach dem Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser aufgelöst, mit Ether gewaschen und alkalisch gemacht. Nach Extraktion mit Ether, Trocknen und Entfernung des Lösungsmittels wurde ein rohes Öl (0,33 g) erhalten, das als ein Oxalat ausgefällt und aus 2-Propanol umkristallisiert wurde und 0,15 g des in der Überschrift angegebenen Produktes ergab. F. = 125°C bis 127°C.

Beispiel 2 (Methode B)

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon

Zu einer Lösung von 3-Ethyl-5-[1-(4-fluorphenyl)-2-methyl-2-propyl]-isoxazol (0,4 g, 1,6 mMol) und 2-Methyl-2-propanol (0,5 g, 6,7 mMol) in 5 ml THF und 30 ml Ammoniak wurde bei -40°C Natrium (0,2 g, 9 mMol) in kleinen Stücken während 15 min zugesetzt. Ammoniumchlorid (0,5 g) wurde zugegeben, und Ammoniak wurde verdampft. Der Rückstand wurde in Ether (10 ml) aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel verdampft, um 0,15 g des in der Überschrift angegebenen Produktes als ein Öl zu ergeben.

Beispiel 3 (Methode C)

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanonoxalat

2,2-Dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-hept-4-en-3-on (0,22 g, 1 mMol) wurde zu einem Überschuß von NH₃ (g) in 10 ml Ethanol zugesetzt und bei Umgebungstemperatur 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand in H₂O und Diethylether aufgenommen. Der pH-Wert wurde mit 2N HCl auf 1,5 eingestellt, und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde alkalisch (pH 9) gemacht und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in 3 ml Diisopropylether gelöst, und die in der Überschrift angegebene Verbindung wurde mit Oxalsäure (0,08 g, 0,6 mMol) ausgefällt. Ausbeute 0,05 g F. = 125°C bis 127°C (nach Umkristallisation).

Beispiel 4 (Methode D)

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon

Eine Lösung von 5-[(Trifluoracetyl)-amino]-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon (50 mg, 0,14 mMol) und Bariumhydroxidooctahydrat (135 mg, 0,43 mMol) in Methanol/Wasser (2/1, 3 ml) wurde bei Umgebungstemperatur 4 h gerührt. Wasser wurde zugegeben, und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft und ergab 28 mg des in der Überschrift angegebenen Produktes.

Beispiele 5 und 6 (Methode H)

Das Racemat von 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon wurde durch fraktionierte Umkristallisation der (+)- und (-)-Tartrate aus Ethanol in seine Enantiomeren getrennt. Die Enantiomerenreinheit wurde durch Gaschromatographie (GC) auf dem (S)-O-Methylmandelsäureamid bestimmt.

Das (+)-Enantiomere > 96 % e.e. (Beispiel 5) hatte folgende Werte: F. ((-)-Tartrat) = 122°C bis 122,5°C. $[\alpha]_D^{25} = 52^\circ\text{C}$ (Base, c = 2,7, CHCl_3).

Das (-)-Enantiomere > 96 % e.e. (Beispiel 6) hatte folgende Werte: F. ((+)-Tartrat) = 120°C bis 121,5°C. $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ\text{C}$ (Base, c = 3,1, CHCl_3).

Beispiel 7 (Methode A)

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanoxalat

Zu einer Lösung von 6,6-Dimethyl-7-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-3-heptanon (37,0 g, 150 mMol) in 300 ml Methanol wurden Ammoniumacetat (64 g, 800 mMol), Natriumcyanoborhydrid (10,0 g, 150 mMol) und Molekularsieve (Größe 3A, 1,0 g) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 2 h gerührt, filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in Diethylether und 2 M HCl aufgenommen. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 2 M NaOH auf 9 eingestellt, und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml Diisopropylether gelöst, und Oxalsäuredihydrat (18,9 g, 150 mMol), gelöst in 60 ml Ethanol, wurde zugegeben, um 16,3 g des in der Überschrift angegebenen Produktes auszufällen. F. = 152°C bis 154°C.

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 8

5-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2,2,6-trimethyl-3-heptanoxalat F. = 158°C bis 160°C.

Beispiel 9

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-decanoxalat F. = 130°C bis 132°C.

Beispiel 10 (Methode D)

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanoxalat

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,28 g, 7,5 mMol) in 50 ml THF wurde eine Lösung von 6,6-Dimethyl-7-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-3-heptanonoxim (0,79 g, 2,9 mMol) in 50 ml THF während einer Zeitdauer von 5 min bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 2 h erhitzt und dann auf 0°C gekühlt. Diethylether (20 ml) und gesättigte Natriumsulfatlösung (10 ml) wurden langsam zugesetzt, und der weiße Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in Diisopropylether (3 ml) gelöst, und eine Lösung von Oxalsäuredihydrat (0,30 g, 2,4 mMol) in Ethanol (1 ml) wurde zugesetzt, was 0,34 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung ergab. F. = 152°C bis 154°C.

Beispiel 11 (Methode J)

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanonoxalat

Zu einer Suspension von Chrom(IV)-oxid (9,0 g, 90 mMol) in 150 ml Pyridin wurde eine Lösung von 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanonoxalat (10,3 g, 30 mMol) in 100 ml Pyridin bei Raumtemperatur während einer Zeitdauer von 15 min zugesetzt. Das Gemisch wurde 2,5 h gerührt und dann in 600 ml H_2O und 500 ml Diethylether gegossen. Der pH-Wert wurde auf 9,5 eingestellt, und nach Abtrennung wurde die Etherphase mit Kohle behandelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Diisopropylether gelöst, und eine Lösung von Oxalsäuredihydrat (2,2 g, 17 mMol) in 5 ml Ethanol wurde zugesetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und aus 45 ml Diisopropylether/Ethanol (2:1) umkristallisiert und ergab 2,0 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung. F. = 126°C bis 127°C.

Auf analoge Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt:

Beispiel 12

5-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2,2,6-trimethyl-3-heptanonoxalat F. = 148°C bis 149°C.

Die Verbindung gemäß der Erfindung wurden durch spektroskopische Standardmethoden charakterisiert, wie beispielsweise durch ^1H NMR und ^{13}C NMR. Die Werte sind in den folgenden Tabellen I und II aufgeführt. Alle Werte, ausgenommen für Beispiel 9, beziehen sich auf die betreffende Base. Für Beispiel 9 wurde das Salz verwendet.

Tabelle I

Verbindung nach Beispiel Nr.	¹ HNMR Lösungs- mittel	Chemischer Shift δ (ppm)
1, 2, 3, 4, 5, 6, 11	CDCl ₃	7.1 (m, 2 H), 6.9 (t, 2 H), 3.1 (m, 1 H), 2.8 (AB, 2 H), 2.4 (AB, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 1.11 (s, 6 H), 0.9 (t, 3 H)
12	CDCl ₃	7.1 (m, 2 H), 6.9 (t, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 2.8 (AB, 2 H), 2.5 (AB, 2 H), 1.6 (m, 1 H), 1.5 (broad s, 2 H), 1.3 (s, 6 H), 0.90 (d, 3 H), 0.88 (d, 3 H)
	CNMR	

Tabelle II

Verbindung nach Beispiel Nr.	¹³ CNMR Lösungs- mittel	Chemischer Shift δ (ppm)
7, 10	CDCl ₃	161.5(d), 135.1(d), 132.5(d), 114.3(d), 78.6, 74.3, 54.9, 51.4, 43.7, 43.65, 38.4, 35.9, 34.7, 34.0, 28.8, 23.3, 23.25, 22.3, 22.25, 11.0, 10.1
8	CDCl ₃	161.5(d), 135.1(d), 132.3(d), 114.3(d), 114.3(d), 78.8, 74.5, 58.6, 55.4, 43.8, 43.7, 38.6, 38.4, 35.5, 33.5, 33.3, 32.5, 23.3, 23.2, 22.3, 22.1, 19.5, 19.0, 18.9, 17.0
9	CD ₃ OD	163.1(d), 136.1(d), 133.5(d), 115.5(d), 78.5, 75.1, 53.5, 51.5, 44.2, 40.0, 34.5, 34.1, 32.9, 26.4, 26.0, 23.64, 23.59, 23.5, 23.0, 22.8, 14.5

Beispiel 13 (Methode D)

(+)- und (-)-5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon

Zu einer Lösung von (S)-1-Phenylethylamin (5,6g, 43mMol) in Ethanol (50ml) wurde 2,2-Dimethyl-1-(fluorphenyl)-hept-4-en-3-on (10g, 43mMol) bei 0°C zugesetzt. Das Gemisch ließ man unter Rühren bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Verdampfen des Lösungsmittels hinterließ ein Gemisch von Reaktionsprodukten (15g), die auf SiO₂/CHCl₃:Methanol:konzentriertes NH₃ (750:3:0,5) getrennt wurden. Zwei Fraktionen wurden aufgefangen und ergaben die beiden (S)-1-Phenylethylaminaddukte (A: 3,2g und B: 3,9g).

A: 7,4 (s, 5H), 7,2–6,8 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (s, 2H), 2,4 (dd, 2H), 1,9 (breit s, 1H), 1,7–1,2 (m, 2H), 1,3 (d, 3H), 1,05 (s, 6H), 0,8 (t, 3H).

B: 7,4 (s, 5H), 7,3–6,8 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 2,55 (dd, 2H), 1,8–1,2 (m, 2H), 1,6 (breit s, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,15 (s, 6H), 0,8 (t, 3H).

Ein Gemisch von enantiomerem reinem (S)-N-[1-((S)-Methylbenzyl)-amino]-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon (Fraktion B: 362mg, 1mMol) in Methanol-H₂O-HOAc (3,5ml + 3ml + 60ml) und 10%ige Pd(OH)₂/C (120mg) wurden in einer H₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach dem Filtrieren wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und der Rückstand zwischen Diethylether und wäßriger NaHCO₃-Lösung aufgeteilt. Die Etherphase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und zur Trockene eingedampft und ergab ein Öl (159mg) von 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon. Die Enantiomerenreinheit des Produktes war mehr als 95%, bestimmt durch GC auf seinem (S)-O-Methylmandelsäureamid. Das gebildete (+)-5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon erwies sich als identisch mit der Verbindung in Beispiel 5. In analoger Weise wurde die Fraktion A in das (-)-Isomere umgewandelt.

Beispiel 14 (Methode J)

Nach dem in Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(3-trifluormethylphenyl)-3-heptanonoxalat hergestellt. F. = 98°C–101°C.

Beispiel 15 (Methode A)

Nach dem in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-1-(4-tolyl)-2,2,7-trimethyl-3-octanonoxalat hergestellt. F. = 173°C bis 176°C.

Beispiel 16 (Methode J)

Nach dem in Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-1-(4-tolyl)-2,2,7-trimethyl-3-octanonoxalat hergestellt. F. = 148°C bis 150°C.

Beispiel 17 (Methode C)

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-1-(4-bromphenyl)-2,2-dimethyl-3-hexanonoxalat hergestellt. F. = 104°C bis 108°C.

Beispiel 18

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-1-(2,4-dichlorphenyl)-2,2-dimethyl-3-octanonoxalat hergestellt. F. = 98°C bis 101°C.

Beispiel 19

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-2,2-dimethyl-1-phenyl-3-heptanonoxalat hergestellt. F. = 142°C–144°C.

Beispiel 20

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-1-phenyl-2,2,7-trimethyl-3-octanonoxalat hergestellt. F. = 147°C bis 149°C.

Beispiel 21

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-1-(3,5-dichlorphenyl)-2,2-dimethyl-3-hexanonoxalat hergestellt. F. = 182°C bis 184°C.

Beispiel 22

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-6-phenyl-3-hexanonoxalat hergestellt. F. = 165°C bis 168°C.

Beispiel 23

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-1,5-bis-(4-fluorphenyl)-2,2-dimethyl-3-pentanoxalat hergestellt. F. = 157°C bis 161°C.

Beispiel 24

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-5-cyclohexyl-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-pentanoxalat hergestellt. F. = 150°C bis 152°C.

Beispiel 25

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-1-(4-cyanophenyl)-2,2-dimethyl-3-heptanonoxalat hergestellt. F. = 152°C bis 155°C.

Beispiel 26

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-pentanoxalat hergestellt. F. = 122°C bis 125°C.

Beispiel 27 (Methode G)

2,2-Dimethyl-5-dimethylamino-1-(4-fluorphenyl)-3-pentanoxalat

Ein Gemisch von 3,3-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-2-butanon (1,94 g, 10 mMol), Dimethylaminhydrochlorid (1,06 g, 13 mMol), Paraformaldehyd (0,40 g, 4,4 mMol) und 0,12 ml 2N HCl in 2 ml Ethanol wurde 16 h unter Rückfluß erhitzt und in 20 ml heißes Aceton gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Aceton/Ethanol (10:1) umkristallisiert und ergab 1,3 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung. F. = 152°C bis 153°C.

Beispiel 28 (Methode J)

5-Amino-1-(3,5-dichlorphenyl)-2,2-dimethyl-3-hexanonoxalat

Zu einer Lösung von 5-Amino-1-(3,5-dichlorphenyl)-2,2-dimethyl-3-hexanon (1,01 g, 3,5 mMol) in 20 ml Ethanol wurde Natriumborhydrid (132 mg, 3,5 mMol) bei 5°C zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min bei 5°C gerührt, in ein Gemisch von verdünnter kalter Salzsäure und Ether gegossen. Die wäßrige Phase wurde alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in 15 ml Diisopropylether gelöst, und Oxalsäuredihydrat (353 mg, 2,8 mMol), gelöst in 1 ml Ethanol, wurde zugegeben, um 720 ml der in der Überschrift angegebenen Verbindung auszufällen. F. = 170°C bis 173°C.

Beispiel 29

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 2,2-Dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-5-(N-methylamino)-3-heptanonoxalat hergestellt. F. = 118°C bis 120°C.

Beispiel 30

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung 2,2-Dimethyl-5-(N,N-dimethylamino)-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanonoxalat hergestellt. F. = 147°C bis 149°C.

Beispiel 31 (Methode E)

5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-hept-6-in-3-on

Zu einer Lösung von 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-7-trimethylsilylhept-6-in-3-on (64,5 mg, 0,2 mMol) in THF (1 ml) wurde ein Überschuß von Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat zugesetzt, und das Reaktionsgemisch ließ man bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Aufarbeitung ergab 37 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung als ein Öl. ¹H NMR (CDCl₃) 6,90–7,10 (m, 4H), 4,08 (dt, J = 8 Hz und 2 Hz, 1H), 2,81–2,70 (m, 4H), 2,28 (d, J = 2 Hz, 1H), 1,75 (breits, 2H), 1,12 (s, 6H).

Das Öl wurde in Ethanol gelöst und mit einer Lösung von Oxalsäure (18,5 mg, 0,15 mMol) in dem gleichen Lösungsmittel behandelt.

Der Niederschlag wurde isoliert und ergab 2,2 mg 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-6-heptin-3-on-oxalat. F. = 120°C bis 126°C.

Beispiel 32 (Methode D)

2,2-Dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-5-N-(methylamino)-3-heptanon

Zu einer Lösung von 5-Amino-2,2-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)-3-heptanon (140 mg, 0,56 mMol) in 3 ml Ethanol wurden Methyljodid (79 mg, 0,56 mMol) und Triethylamin (56 mg, 0,56 mMol) bei Umgebungstemperatur zugesetzt. Das Gemisch wurde bei 40°C 2 h gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel verdampft, was eine Ausbeute von 95 mg des in der Überschrift genannten Produktes als ein Öl ergab, welches die erwarteten spektroskopischen Eigenschaften zeigte.

Pharmazeutische Präparate

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen. Für die Herstellung von Tabletten können die folgenden Zusammensetzungen bereitet werden.

Beispiel 33

Verbindung nach Beispiel 7	50 g
Lactose	85 g
Kartoffelstärke	40 g
Polyvinylpyrrolidon	5 g
Mikrokristalline Cellulose	18 g
Magnesiumstearat	2 g

Beispiel 34

Verbindung nach Beispiel 1	100 g
Lactose	90 g
Kartoffelstärke	50 g
Polyvinylpyrrolidon	5 g
Mikrokristalline Cellulose	23 g
Magnesiumstearat	2 g

Aus den obigen Zusammensetzungen können 1000 Tabletten hergestellt werden, die 50 mg bzw. 100 mg Wirkstoff enthalten. Gegebenenfalls können die erhaltenen Tabletten beispielsweise mit Methylcellulose in einem organischen Lösungsmittel oder unter Verwendung von Wasser filmbeschichtet werden.

Beispiel 35

Dieses Beispiel betrifft eine Lösung zur intravenösen oder intramuskulären Injektion.

Verbindung nach Beispiel 1	60 g
Wasser für Injektion	auf 1 000 ml

Der Wirkstoff soll in Wasser bis zu einem Endvolumen von 1000 ml gelöst und die Lösung durch ein steriles Filter von 0,22 µm filtriert und aseptisch in sterile Ampullen von 1 ml abgefüllt werden, die dann dicht verschlossen werden.

Pharmakologische Methode

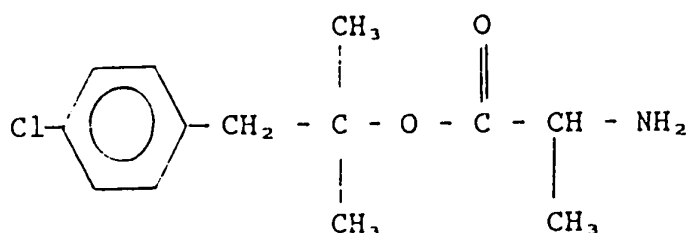
Potenzierung cholinergischer Reaktionen

Männliche Ratten (Sprague Dawley Alab Laboratorietjänst AB, Sollentuna, Schweden) mit einem Gewicht von 150 bis 180 g, 35 bis 40 Tage alt, wurden verwendet. Die Tiere erhielten freien Zugang zum Futter (R3, Ewos AB, Södertälje, Schweden) und zum Wasser bis zum Beginn der Experimente. Die Testverbindungen wurden intraperitoneal (i.p.) 30 min vor einer Injektion des Muscarinagonisten Oxotremorin (OTMN) in den Hals (s.c.) injiziert. Die Tremorintensität wurde während einer 60minütigen Periode nach der Injektion von OTMN visuell bei den Ratten, die in Macrolon-Käfigen (25 cm × 25 cm × 30 cm) gehalten wurden (drei je Käfig), beurteilt. Die Schwellendosis von OTMN für das Hervorrufen von Tremor bei der Ratte liegt bei etwa 200 µg/kg. Die Tremorintensität wurde unter Verwendung der folgenden Bewertungsskala eingestuft: 0 = kein Tremor; 1 = geringer Tremor (mäßiger, nichtkontinuierlicher Tremor); 2 = starker Tremor (intensiver, kontinuierlicher Tremor unter Einbezug des gesamten Körpers). Die Tiere wurden 5, 10, 15, 30 und 60 min nach der Injektion von OTMN beurteilt. Der Tremor wurde während einer Dauer von 30 s bewertet.

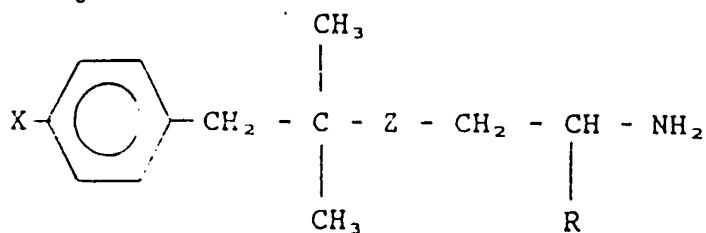
Die Werte für jede Beobachtung wurden über die gesamte Beobachtungsperiode (5 bis 60 min) zusammengezählt, und ihre Mittelwerte für jede Gruppe wurden berechnet (mittlere Gesamtbeurteilung). Der Mann-Whitney-U-Test (zweiendig) wurde verwendet, um Unterschiede zwischen der Kontroll-OTMN-Gruppe und Testgruppen, die die Verbindungen OTMN erhielten, zu bestimmen. Die Werte wurden mit jeder getesteten Verbindung konkurrierend aufgezeichnet.

Die niedrigste Dosis, die eine wesentliche Potenzierung ($p < 0,05$) der OTMN-Reaktion verursacht, wurde aus den log-Dosis/Reaktionskurven bestimmt.

In der folgenden Tabelle III sind Testwerte für die Potenzierung von Oxotremorin-induziertem Tremor bei der Ratte für die bekannte Verbindung Alaproclat mit der Formel



und f''), Verbindungen der Formel



gezeigt.

Tabelle III

Verbindung gemäß Bei- spiel Nr. oder Vergl.- verbindung	X	Z	R	Potenzierung von OTMN-induziertem Tremor bei der Ratte mg/kg
Alaproclat				5,0
1, 2, 3, 4, 11	F	CO	C ₂ H ₅	0,63
5	(-)F	CO	C ₂ H ₅	0,63
6	(+)F	CO	C ₂ H ₅	0,63
12	F	CO	CH(CH ₃) ₂	2,5
7, 10	F	CH(OH)	C ₂ H ₅	2,5
8	F	CH(OH)	CH(CH ₃) ₂	10,0
9	F	CH(OH)	(CH ₂) ₄ CH ₃	5,0

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I potenzieren die tremorinduzierende Wirkung von Oxotremorin stark, was eine Erleichterung zentraler cholinergischer Reaktionen anzeigt.