

ELJÁRÁS (HALOGÉN-ALKIL)-FENIL-ALKOHOLOK, (HALOGÉN-ALKIL)-FENIL-  
-KETONOK, HIDRÁTJAİK ÉS EZEKET A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓ-  
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

58686

SANDOZ AG., Bázél, Svájc

A bejelentés napja: 1990. 08. 02.

Elsőbbsége: 1989. 08. 16. (P3927049.1) Németország

K i v o n a t

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű  
új vegyületek, valamint savaddíciós sóik előállítására. Az (I)  
képletben

- $R_1$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;  
 $R_2$  jelentése hidroxilcsoport, vagy  $R_1$  és  $R_2$  együtt  
oxocsoportot is képezhetnek;  
 $R_3$  jelentése 1-5 halogénatommal szubsztituált 1-4 szén-  
atomos alkilcsoport;  
 $R_4$  hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;  
 $R_5$  és  $R_6$  jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-  
csoport;  
 $R_7$  1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és  
 $R_8$  jelentése hidrogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport;  
vagy  $R_8$  a (dialkil-amino)-alkil-csoporthoz képest  
orto-helyzetben kapcsolódik, és az  $R_7$  csoporttal együtt  
 $-(CH_2)_n-$  általános képletű csoportot alkot, amelyben  
 $n$  értéke 2, 3 vagy 4.

~~A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket  
ugy állítják elő, hogy~~

~~a) az (I) általános képletű vegyületek előállítására,~~

ahol  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben meghatározott, egy (II) általános képletű vegyületben - ahol  $R_4, R_5$  és  $R_6$  jelentése a fentiekben meghatározott, és X klór-, bróm- vagy jódatomot jelent - a halogénatomot  $-COR_3$  általános képletű csoporttal helyettesítik; vagy

b) az (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben meghatározott, egy (Ia) általános képletű vegyületet hidratálnak; vagy

c) az (Ic) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben meghatározott, egy megfelelő (Ia) általános képletű vegyületet redukálnak;

és az így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázis ~~vagy annak valamilyen savaddíciós sója alakjában elkülönítik.~~

A találmány szerinti vegyületek az acetilkolinészteráz enzimet gátolják, s így terápiásan alkalmazhatók. A találmány az (I) általános képletű vegyületek ~~hatóanyagként~~ tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is vonatkozik.

*fm*

HP68/50

58686

A

Képviseelő:

58686

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

WS20<sub>g</sub>: CO7C 215/20  
CO7C 225/10  
A61K 31/135

ELJÁRÁS (HALOGÉN-ALKIL)-FENIL-ALKOHOLOK, (HALOGÉN-ALKIL)-FENIL-  
-KETONOK, HIDRÁTJAİK ÉS EZEKET A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓ-  
GYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

SANDOZ AG., Bázél, Svájc

Feltaláló:

Dr. COTTENS Sylvain, Witterswil, Svájc

A bejelentés napja: 1990. 08. 02.

Elsőbbsége: 1989. 08. 16. (P39 27 049.1) Németország

A találmány tárgya eljárás új (halogén-alkil)-fenil-alkoholok, (halogén-alkil)-fenil-ke-tonok és hidrátjaik előállítására. E vegyületek gátolják az acetilkolinészteráz-enzimet, és így terápiás célra alkalmazhatók. A találmány e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is vonatkozik.

~~70537-2703-PT-tm~~

Közelebbről a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására szabad bázis vagy savaddíciósó alakjában - ahol az (I) képletben

- $R_1$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;
- $R_2$  jelentése hidroxilcsoport, vagy  $R_1$  és  $R_2$  együtt oxocsoportot is képezhetnek;
- $R_3$  jelentése 1-5 halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- $R_4$  hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;
- $R_4$  és  $R_5$  jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- $R_7$  1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és
- $R_8$  jelentése hidrogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy  $R_8$  a (dialkil-amino)-alkil-csoporthoz képest orto-helyzetben kapcsolódik, és az  $R_7$  csoporttal együtt  $-(CH_2)_n-$  általános képletű csoportot alkot, amelyben  
 $n$  értéke 2, 3 vagy 4.

Az (I) általános képletű új vegyületek (az alábbiakban: találmány szerinti vegyületek) a jelenlévő szubsztituensektől függetlenül aszimmetrikus szénatomokat tartalmazhatnak. A találmány az ennek következtében lehetséges valamennyi sztereoizomerre, valamint azok keverékeire, például az enantiomerekből álló racemátokra is kiterjed.

Az új vegyületekben szubsztituensként definiált alkilcsoportok előnyösen 1-2 szénatomosak, különösen metilcsoportok.

Az  $R_3$  szubsztituensben lévő halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, különösen fluor- vagy klóratom.  $R_3$  jelentése például difluor-metil-, trifluor-metil-, klór-difluor-metil- vagy penta-

fluor-etil-csoport.

$R_4$  előnyös jelentése hidrogénatom.

$R_8$  előnyösen hidrogénatomot jelent.

A benzolgyűrűhöz kötődő másik két szubsztituens egymáshoz viszonyítva előnyösen meta-helyzetben van.

Ha  $R_7$  és  $R_8$  együtt  $-(CH_2)_n-$  csoportot képeznek, akkor ebben  $n$  értéke előnyösen 3.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik csoportját képezik azok a vegyületek mind szabad bázis, mind azok savaddíciós sói alakjában, amelyekben

$R_1$  és  $R_3$  jelentése hidroxilcsoport, vagy együttesen oxo-csoportot alkotnak;

$R_3$  difluor-metil-, trifluor-metil-, klór-difluor-metil- vagy pentafluor-etil-csoportot jelent;

$R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése a fentiekben meghatározott;

$R_7$  metilcsoportot jelent; és

$R_8$  jelentése hidrogénatom.

Különösen figyelemreméltók azok a vegyületek mind bázis, mind savaddíciós só alakjában, amelyek (I) általános képletében  $R_1$  és  $R_2$  jelentése hidroxilcsoport;  $R_3$  jelentése trifluor-metil-csoport;  $R_4$  jelentése hidrogénatom;  $R_5$ ,  $R_6$  és  $R_7$  jelentése metilcsoport;  $R_8$  hidrogénatomot jelent; és a benzolgyűrűhöz kötődő két másik szubsztituens meta-helyzetű.

A találmány szerinti legelőnyösebb vegyület az (S)-1- $\{3-\text{N}-(\text{dimetil-amino})\text{-etil-7-fenil}\}$ -2,2,2-trifluor-1,1-etándiol mind a szabad bázis, mind annak savaddíciós sói alakjában.

A találmány értelmében az új (I) általános képletű vegyületeket és savaddíciós sóikat úgy állítjuk elő, hogy

a) az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, ahol



$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben meghatározott, egy (II) általános képletű vegyületben - ahol  $R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése a fentiekben meghatározott, és X klór-, bróm- vagy jódatomot jelent - a halogénatomot  $-COR_3$  általános képletű csoporttal helyettesítjük; vagy

b) az (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben meghatározott, egy (Ia) általános képletű vegyületet hidratálunk; vagy

c) az (Ic) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben meghatározott, egy megfelelő (Ia) általános képletű vegyületet redukálunk,

és az így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy annak valamilyen savaddíciós sója alakjában elkülönítjük.

A (II) általános képletű vegyületekben X előnyösen brómatomot jelent.

A találmány szerinti a) eljárás megvalósítása során a halogénatomot önmagában ismert módszerek alkalmazásával cserélhetjük  $-COR_3$  általános képletű csoportra például úgy, hogy valamilyen szerves litiumvegyülettel - például n-butil-litiummal vagy litiummal halogén-fém-cserét hajtunk végre, majd az így kapott terméket egy  $R_3CO_2H$  általános képletű sav valamilyen reakcióképes származékával, például észterével vagy amidjával reagáltatjuk. A litiummal végzett halogéncserét előnyösen alacsony hőmérsékleten, például  $-100^\circ C$  és  $-30^\circ C$  közötti hőmérséklettartományban aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban hajtjuk végre. A savszármazékkal végbemenő reakciót célszerűen ugyanilyen alacsony hőmérsékleten játszhatjuk le: előnyösen néhány órán át hagyjuk végbemenni a reakciót, majd a reakcióelegyhez vizet adunk.

A találmány szerinti b) eljárás megvalósítása során az (Ia) általános képletű vegyületek hidratálását ismert módon - például valamilyen sav, így valamilyen ásványi sav, például klór-hidrogén vagy bróm-hidrogén jelenlétében - érhetjük el.

A találmány szerinti c) eljárás megvalósítása során az (Ia) általános képletű vegyületeket ismert módszerek segítségével redukálhatjuk. Redukálószerként előnyösen fémhidridek, például lítium- $\overline{\text{tetrahydro-aluminát}}$  vagy nátrium- $\overline{\text{tetrahydro-borát}}$  alkalmazható.

A fentebb részletezett eljárásokból származó reakcióelegyek feldolgozását és az így kapott (I) általános képletű vegyületek tisztítását ismert módon végezhetjük.

Amennyiben kívánatos az enantiomerek elválasztása, akkor ezt ismert módon hajthatjuk végre például úgy, hogy előbb valamilyen optikailag aktív savval - például (+)-, illetve (-)-di(0,0'-p-toluoil)-D-(-)-borkósavval vagy (+)-, illetve (-)-di(0,0'-p-toluoil)-L-(+)-borkósavval átmenetileg savaddíciós sókat készítünk, és az így kapott diasztereomer savaddíciós sókat frakcionált kristályosítással elválasztjuk.

A szabad bázisokból a savaddíciós sók ismert módon felszabadíthatók, és viszont: a bázisokból a savaddíciós sók ismert módon állíthatók elő.

A (II) általános képletű kiinduló anyagok a (III) általános képletű vegyületekből ismert, például az 1. és 8. példákban leírt módon állíthatók elő. A (III) képletben X jelentése a fentiekben meghatározott;  $R_9$  jelentése metilcsoport;  $R_{10}$  hidrogénatomot jelent, vagy  $R_{10}$  az  $R_9$ -CO- csoporthoz képest orto-helyzetben is kapcsolódhat, és az  $R_9$  csoporttal együtt egy fentiekben definiált  $-(\text{CH}_2)_n-$  általános képletű csoportot képezhet.



Ha a kiinduló anyagok előállítását nem írjuk le, akkor ezek ismertek, vagy ismert eljárások útján vagy ismert eljárásokhoz hasonló módon állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiai szempontból elviselhető savakkal alkotott savaddíciós sóik (ezeket az alábbiakban találmány szerinti vegyületeknek nevezzük) figyelemre méltó farmakológiai hatással rendelkeznek, és így gyógyszerként alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek különösen szelektíven gátolják az agyvelő különböző területein jelenlévő acetilkolinészteráz-enzim működését; ezt patkányon, ex vivo vizsgálattal a találmány szerinti vegyületek 0,3-10,0  $\mu\text{mol/kg}$  orális dózisainak adagolásával igazoltuk.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerként önmagukban vagy farmakológiai szempontból közömbös anyagokkal összekeverve készítmények alakjában alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárást az alábbi, nem korlátozó jellegű kiviteli példákban részletesen ismertetjük. E példákban a hőmérséklet-értékeket Celsius-fokokban adjuk meg; ezek az értékek korrigálatlanok.

#### 1. példa

1- { 3- $\beta$ -(Dimetil-amino)-etil-7-fenil } -2,2,2-trifluor-etanon előállítása

10 g 3-bróm-N,N, $\alpha$ -trimetil-benzil-amin és 80 ml tetrahidrofurán oldatát  $-77^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, 30 ml (48 mmol) hexános n-butillitium oldatot csepegtetünk hozzá, és a reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 10 percig keverjük, majd 8,0 g (47 mmol) trifluor-ecetsav-etil-észtert adunk hozzá. Két óra eltelte után a reakcióelegyet 10 ml vízzel elbontjuk, és 600 ml etil-acetátba öntjük. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A desz-

tilláció után visszamaradó olajszerű maradék tartalmazza a cím szerinti trifluor-metil-ketont, amelynek forráspontja 75-80 °C/ /666 Pa.

<sup>1</sup>H-NMR szinkép (CDCl<sub>3</sub>, TMS belső standard, δ ppm):

1,38 (d, J = 7, 3H); 2,20 (s, 3H); 3,35 (q, J = 7, 1H);  
7,51 (t, J = 8, 1H); 7,70 (d, J = 8, 1H); 7,93 (d, J = 8, 1H); 8,00 (s, 1H).

A kiinduló anyagként alkalmazott 3-bróm-N,N,α-trimetil-benzil-amin a következőképpen állítható elő:

60 g (0,30 mol) 3-bróm-acetofenont 800 ml etanolban oldunk, és 250 ml dimetil-amint adunk hozzá. Az így kapott oldat pH-értékét ecetsavval 6,5-re állítjuk. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, és 19 g nátrium-[-ciano-trihidro-borát]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékhoz 800 ml vizet adunk, megsavanyítjuk, majd 400 ml éterrel kétszer extraháljuk, ezután a vizes fázist meglugosítjuk, és 400 ml éterrel ismét háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot szárítjuk és bepároljuk. A maradékot desztillálva kapjuk a 3-bróm-N,N,α-trimetil-benzil-amint, amelynek forráspontja 98-100 °C/1,33 kPa.

## 2. példa

1-{3-[-1-(Dimetil-amino)-etil]-fenil}-2,2,2-trifluor-1,1-etándiol előállítás

5 g az 1. példában előállított vegyületet 100 ml éterben oldunk, és az oldatot fölös mennyiségben vett klór-hidrogénnel megsavanyítjuk. A csapadék alakjában kivált szilárd terméket aceton és víz elegyéből átkristályosítva a cím szerinti vegyület tiszta hidrokloridjához jutunk, op.: 137-139 °C.

3. példa

(S)-1- $\{3\text{-}\underline{\text{L}}\text{-}1\text{-}(\text{Dimetil-amino})\text{-etil}\underline{\text{T}}\text{-}fenil\}$ -2,2,2-trifluor-  
-etanon előállítása

10,0 g racém 3-bróm-N,N, $\alpha$ -trimetil-benzil-amint és 10,1 g (+)-di(0,0'-p-toluoil)-D-borkősav-monohidrátot forró acetonban oldunk. Lehűlés után a kivált sóterméket szűrjük, és 1 liter aceton és 25 ml metanol elegyéből átkristályosítjuk. Az így kapott kristályos terméket 10 %-os szódaoldat és éter között megoszlatva a 3-bróm-N,N, $\alpha$ -trimetil-benzil-amin (-)-enantiomerjéhez jutunk,  $\underline{\alpha}\underline{\text{T}}_D^{20} = -41,1^{\circ}$  (c = 1 metanolban).

A (-)-3-bróm-N,N, $\alpha$ -trimetil-benzil-amint az 1. példában leirt eljárással alakítjuk a cím szerinti vegyületté,  $\underline{\alpha}\underline{\text{T}}_D^{20} = -44,8^{\circ}$  (c = 1 acetonban).

4. példa

(S)-1- $\{3\text{-}\underline{\text{L}}\text{-}1\text{-}(\text{Dimetil-amino})\text{-etil}\underline{\text{T}}\text{-}fenil\}$ -2,2,2-trifluor-  
-1,1-etándiol előállítása

Az (-)-1- $\{3\text{-}\underline{\text{L}}\text{-}1\text{-}(\text{dimetil-amino})\text{-etil}\underline{\text{T}}\text{-}fenil\}$ -2,2,2-trifluor-  
-etanont éterben a 2. példában leirt módon hidrogén-kloriddal kezelve a cím szerinti vegyületet hidrokloridja alakjában kapjuk,  $\underline{\alpha}\underline{\text{T}}_D^{20} = -6,5^{\circ}$  (c = 1 vízben).

$^1\text{H-NMR}$ -szinkép (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 1,65 (d, J = 6, 3H); 2,48 (d, J = 5, 3H); 2,71 (d, J = 5, 3H); 4,5 - 4,6 (m, 1H); 7,52 (t, J = 8, 1H); 7,1 - 7,2 (m, 5H); 11,1 (széles s, 1H).

Tömegszinkép  $\underline{\text{T}}\text{gyorsatombombázással (FAB)}\underline{\text{T}}$  264 (MH<sup>+</sup>, 100 %); 219 (38 %).

Az 1. példában leirt eljáráshoz hasonlóan kapjuk az alábbi 5.-9. példában leirt vegyületeket.

5. példa

1- $\{3\text{-}\underline{\text{L}}\text{-}1\text{-}(\text{Dimetil-amino})\text{-etil}\underline{\text{T}}\text{-}fenil\}$ -2,2-difluor-etanon

$^1\text{H-NMR}$ -szinkép ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 1,39 (d,  $J = 7$ , 3H); 2,20 (s, 6H); 3,36 (q,  $J = 7$ , 1H); 6,33 (t,  $J = 54$ , 1H); 7,50 (t,  $J = 8$ , 1H); 7,67 (d,  $J = 8$ , 1H); 8,0 (m, 2H).

Tömegszinkép: 227 (18 %); 212 (100 %); 133 (75 %); 72 (95 %).

6. példa

2-Klór-1- $\{3$ - $\underline{1}$ -(dimetil-amino)-etil $\underline{7}$ -fenil $\}$ -2,2-difluor-  
-etanon

$^1\text{H-NMR}$ -szinkép ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 1,38 (d,  $J = 7$ , 3H); 2,19 (s, 6H); 3,35 q,  $J = 7$ , 1H); 7,48 (t,  $J = 8$ , 1H); 7,68 (d,  $J = 8$ , 1H); 8,0 (m, 2H).

Tömegszinkép: 263 (2%); 261 (5%); 248 (18%); 246 (52%); 72 (100%).

7. példa

1- $\{3$ - $\underline{1}$ -(Dimetil-amino)-etil $\underline{7}$ -fenil $\}$ -2,2,3,3,3-pentafluor-  
-propanon

$^1\text{H-NMR}$ -szinkép ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 1,38 (d,  $J = 7$ , 3H); 2,20 (s, 6H); 3,35 (q,  $J = 7$ , 1H); 7,50 (t,  $J = 8$ , 1H); 7,70 (d, 1H); 8,0 (m,  $J = 8$ , 2H).

8. példa

1- $\underline{5}$ -(Dimetil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil $\underline{7}$ -2,2,2-  
-trifluor-etanon

$^1\text{H-NMR}$ -szinkép ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 1,6-1,7 (m 2H); 1,9-2,1 (m, 2H); 2,25 (s, 6H); 2,9 (m, 2H); 3,7-3,8 (m, 1H); 7,32 (t,  $J = 7$ , 1H); 7,71 (d,  $J = 7$ , 1H); 8,03 (d,  $J = 7$ , 1H).

Tömegszinkép: 271 (30%); 242 (30 %); 226 (50 %); 157 (100 %).

A kiinduló anyag a következőképpen állítható elő:

8,5 g 5-bróm-tetralon 100 ml etanollal készült oldatához 25 ml 33 %-os etanos metil-amin oldatot adunk, az elegyet  $5^\circ\text{C}$ -ra hűtjük, és pH-értékét ecetsavval 6-7-re állítjuk. Ezután 2,5 g nátrium- $\underline{7}$ -ciano-trihidro-borát $\underline{7}$ -ot adagolunk hozzá, majd 36 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószer lepárlása után a maradékot 1 n nátrium-hidroxid oldatra

öntjük, és a vizes fázist éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A 8,7 g olajszerű maradékot 100 ml metanolban oldjuk, hozzáadunk 6 ml 33 %-os vizes formalinoldatot, az elegyet 5 °C-ra hűtjük, és 2,8 g nátrium-[-ciano-trihidro-borát]-ot teszünk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd bepároljuk, és a maradékot 1 n sósavoldathoz adjuk. A vizes fázist éterrel kétszer mossuk, majd pH-értékét 30 %-os nátronluggal 10-re állítjuk, és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. Így 5-bróm-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amint kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR-szinkép (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,24 (s, 6H); 2,6 (m, 1H); 2,8 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 7,03 (t, J = 7, 1H); 7,40 (d, J = 7, 1H); 7,62 (d, J = 7, 1H).

9. példa

1-[-8-(Dimetil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2-naftil]-  
-2,2,2-trifluor-etanon

<sup>1</sup>H-NMR-szinkép (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,6-1,7 (m, 2H); 1,9-2,1 (m, 2H); 2,27 (s, 6H); 2,8-2,9 (m, 1H); 3,7-3,8 (m, 1H); 7,21 (d, J = 7, 1H); 7,81 (d, J = 7, 1H); 8,4 (s, 1H).

Tömegszinkép: 271 (50 %); 242 (95 %); 226 (75 %); 157 (100 %).

10. példa

1-{3-[-1-(Dimetil-amino)-etil]-fenil}-2,2,2-trifluor-  
-etanol előállítás

A 3. példa szerint előállított keton 30 mg-jának 6 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát 0 °C hőmérsékleten 100 mg litium-[-tetrahidro-aluminát] 4 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához csepegtetjük, és a reakcióelegyet 5 órán át

szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 ml metanolt és 0,5 ml vizet csepegtetünk hozzá. A reakciókeveréket Hyflo szűrési segédanyagon át szűrjük, és a szűrletet forgóbepárlón szárazra pároljuk. Így 452 mg hozammal diasztereomer keverék alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ -szinkép ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm): 1,37 (d,  $J = 6$ ) és 1,38 (d,  $J = 6$ ) összesen 3H; 2,23 (s, 6H); 3,21 (q,  $J = 6$ ) és 3,36 (q,  $J = 6$ ) összesen 1H; 4,58 (q,  $J = 6$ ) és 4,85 (q,  $J = 6$ ) összesen 1H; 5,9 (széles s, 1H); 7,3-7,5 (m, 4H).

Tömegszinkép: 248 (100 %); 232 (25 %); 203 (40 %).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - ahol

$R_1$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

$R_2$  jelentése hidroxilcsoport, vagy  $R_1$  és  $R_2$  együtt oxocsoportot is képezhetnek;

$R_3$  jelentése 1-5 halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

$R_4$  hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

$R_5$  és  $R_6$  jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport;

$R_7$  1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

$R_8$  jelentése hidrogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy  $R_8$  a (dialkil-amino)-alkil-csoportéhoz képest orto-helyzetben kapcsolódik, és az  $R_7$  csoporttal együtt  $-(CH_2)_n-$  általános képletű csoportot alkot, amelyben

$n$  értéke 2, 3 vagy 4 -

előállítására szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában, azzal jellemezve, hogy

a) az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására,

ahol  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben meghatározott, egy (II) általános képletű vegyületben - ahol  $R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése a fentiekben meghatározott, és X klór-, bróm- vagy jódatomot jelent - a halogénatomot  $-COR_3$  általános képletű csoporttal helyettesítjük; vagy

b) az (Ib) általános képletű vegyületek előállítására,

ahol  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben

meghatározott, egy (Ia) általános képletű vegyületet hidratálunk; vagy

- c) az (Ic) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  és  $R_8$  jelentése a fentiekben meghatározott, egy megfelelő (Ia) általános képletű vegyületet redukálunk;

és az így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy annak valamilyen savaddíciós sója alakjában elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában, ahol az (I) képletben

$R_1$  és  $R_3$  jelentése hidroxilcsoport, vagy együttesen oxocsoportot alkotnak;

$R_3$  difluor-metil-, trifluor-metil-, klór-difluor-metil- vagy pentafluor-etil-csoportot jelent;

$R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése a fentiekben meghatározott;

$R_7$  metilcsoportot jelent; és

$R_8$  jelentése hidrogénatom,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiinduló anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (S)-1- $\{3-\underline{\text{N}}\text{-}1\text{-}(\text{dimetil-amino})\text{-etil}\underline{\text{N}}\text{-}7\text{-fenil}\}$ -2,2,2-trifluor-1,1-etándiol előállítására szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiinduló anyagokat alkalmazzuk.

4. Eljárás az acetilkolinészteráz enzim működését gátló gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból

elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

A meghatalmazott:

*[Handwritten signature]* Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft. *[Handwritten signature]*

*1 lap rajz*

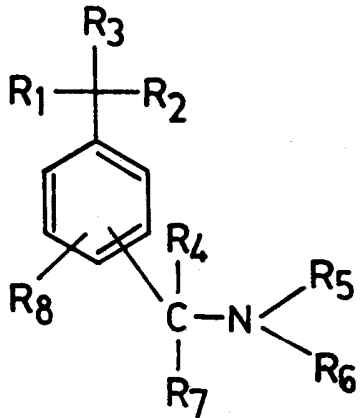
4868/90

SANDOZ AG., Bázél, Svájc

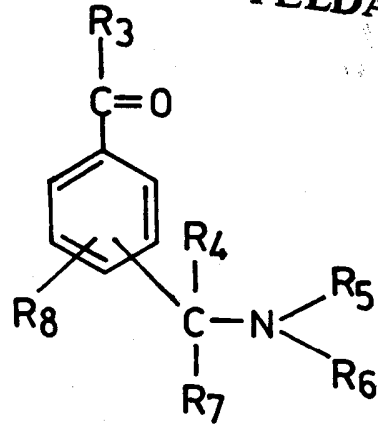
1/1

58686

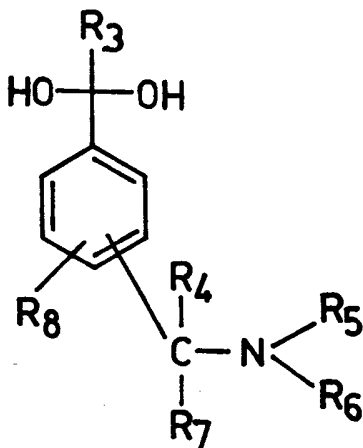
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY



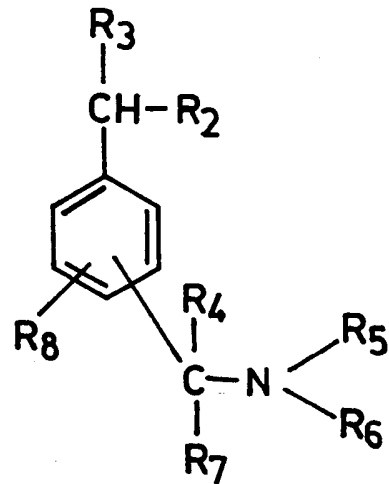
(I) ✓



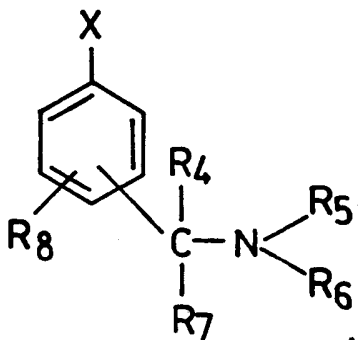
(Ia)



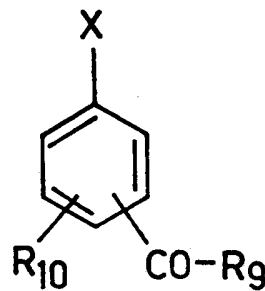
(Ib)



(Ic)



(II)



(III)