

O-Dezmetil-venlafaxin-éterek

K I V O N A T KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(1) általános képletű

A találmány tárgya az ~~venlafaxin metabolitok~~, vagyis 4-[2-(dimetil-amino-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenol O- α -acil-oxi-alkil-étereit, ~~melyeket az (I) képlettel jellemzünk - ahol~~
~~a * gal jelzett sztereogén centrum konfigurációja R, S vagy RS~~
~~(a racemát);~~

R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (a) képletű csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₁ és R₂ együtt kapcsolódva (i) (b) képletű csoportot képez;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R₄ és R₅ egymástól függetlenül hidrogénatom 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos tio-alkoxi-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, amino-, nitro- vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport, ahol minden alkilcsoport 1-6 szénatomos -

vagy gyógyászatilag elfogadható sói vagy hidrátjai, R, S vagy RS formái.

A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és a vegyületek alkalmazására gyógyszer előállítására, amellyel a központi idegrendszer rendellenességei kezelhetők.

jelölés: (1), (b), (a)

Aktaszám: 96898-1846A KY/hzs

A1

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és**Védjegy Iroda Kft.****Budapest****O-Dezmetil-venlafaxin-éterek**

A találmány tárgya O-dezmetil-venlafaxin-éterek, mégpedig 4-[2-(dimetil-amino-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenol O- α -acil-oxi-alkil-étere, eljárás a vegyületek előállítására, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és ezek alkalmazása.

Különböző szabadalmi leírások és irodalmi hivatkozások vonatkoznak venlafaxin és sói és analógjai biológiai hatására. A venlafaxin-hidroklorid tablettákat a Wyeth-Ayerst Laboratories EFFEXOR néven forgalmazza.

A venlafaxin (+) enantiomerjének abszolút konfigurációját (S) a hidrobromid só egyetlen röntgenkristályos analízisével és szabálytalan diszperziós technikával állapították meg (Yardley és tsai, J. Med. Chem., 1990, 33, 2899).

Az (R/S)-1-[2-(dimetil-amino)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanol és metabolitjai, az 1-[2-(dimetil-amino)-1-(4-hidroxi-fenil)-etil]-ciklohexanol és 1-[1-(4-metoxi-fenil)-2-(metil-amino)-etil]-ciklohexanol megtalálható a 4 535 186 sz. USA szabadalmi leírásban (Husbands és tsai). Az 5 530 013 sz. USA szabadalmi leírásban Husbands és tsai venlafaxin alkalmazását igénylik kogníció fokozás előidézésénél. Az 5 506 270 sz. USA szabadalmi leírásban Upton és tsai a venlafaxin alkalmazását

igénylik nem depressziós nők hipotalamusszal kapcsolatos menstruáció kimaradásának kezelésére.

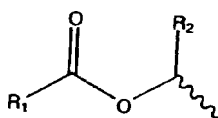
Az 5 788 986 sz. USA szabadalmi leírás és az 5 554 383 sz. USA szabadalmi leírás (Dodman) a szerotonin újrafelvétel inhibitorok alkalmazását írják le kutyák viselkedésének módosításánál.

A találmány (I) általános képletű venlafaxin metabolit, azaz 4-[2-(dimetil-amino-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenol, azaz O-dezmetil-venlafaxin vagy „ODV” gyógyászatilag hatásos O- α -acil-oxi-alkil-étereire vonatkozik, ahol a sztereogén centrum konfigurációja (*) lehet R, S vagy RS (a racemát),

R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy (a) általános képletű csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₁ és R₂ úgy kapcsolódhat össze, hogy a

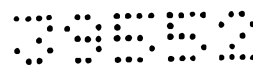


(b) képletű csoportot képez;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos tio-alkoxi-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, amino-, nitro- vagy -N(CH₃)₂ csoport,

vagy gyógyászatilag elfogadható sói vagy hidrátjai.



Bizonyos előnyös változatoknál R_1 jelentése t-butil-, metoxi- vagy izobenzofuranoncsoport.

Más előnyös változatoknál R_2 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, és még előnyösebb, ha R_2 metilcsoport.

Az (I) képletű vegyületek példái a következők lehetnek:

{4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-
-metil-pivalát;

1-{4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-
-etil-propionát; és

3-{4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-
-2-benzofurán-1(3H)-on.

A találmány különösen olyan (I) képletű vegyületekre vagy az (I) képletű O- α -acil-oxi-alkil-R-éter és az (I) képletű O- α -acil-oxi-alkil-S-éter elegyeire vonatkozik, melyek egymástól függetlenek. Ezen kívül a találmány kiterjed az (I) képletű 4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenol O- α -acil-oxi-alkil-RS-étereire.

A vegyület vagy a készítmény lényegesen nagyobb arányban tartalmazza a kívánt izomert, mint az optikailag aktív antipódot. Egy előnyös változat szerint a „lényegében szabad” azt jelenti, hogy a vegyület vagy a készítmény legalább a kívánt izomer kb. 90 %-ából és 10 % vagy ennél kevesebb % optikailag aktív antipódból áll. Még előnyösebb, ha a találmány szerinti vegyületet vagy készítményt úgy állítjuk elő, hogy legalább a kívánt izomer kb. 95 %-át és az optikailag aktív antipód kb. 5 %-át vagy annál kisebb mennyiséget tartalmaz. További változatok szerint a vegyület vagy a készítmény legalább a kívánt izomer kb. 99 %-ából és az optikailag aktív antipód kb. 1 vagy

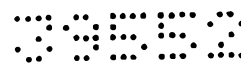
ennél kisebb %-ából áll. Előnyösen a jellemzett vagy különválasztott enantiomer a teljesen jellemzett vegyület fizikai tulajdonságait mutatja, ilyenek az egységes olvadáspont, a síkkal polarizált fém polariméterben mutatott egységes rotációja. Még előnyösebben az enantiomereket átkristályosítva analitikai tisztaságot kapunk.

R_1 jelentésében az 1-6 szénatomos alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú lehet a megadott szénatom-szám tartományon belül, pl. metil-, etil-, propil-, n-butil- vagy t-butil-csoport.

A halogén kifejezés klór-, bróm-, jód- vagy fluoratomra vonatkozik.

A gyógyászatilag elfogadható sók olyan sók, amelyeket gyógyászatilag elfogadható savakból, pl. szervetlen savakból és szerves savakból, pl. ecetsavból, benzolszulfonsavból, benzoesavból, kámforszulfonsavból, citromsavból, eténszulfonsavból, fumársavból, glükonsavból, glutaminsavból, hidrobromidból, hidrokloridból, izetionsavból, tejsavból, maleinsavból, almasavból, mandulasavból, metánszulfonsavból, nyálkasavból, salétromos savból, pamoesavból, pantoténsavból, foszforsavból, borostyánkősavból, kénsavból, borkősavból, para-toluolszulfonsavból stb. állítunk elő.

A találmány szerinti vegyületek előállítása könnyen végbe megy ismert módon, pl. Bodor és tsai, J. Org. Chem. (48) 5280-5284 (1983) irodalom szerint. Szükség esetén bármilyen reakcióképes szubsztituens csoportot vagy atomot a reakció előtt megvédhetünk, és a reakció után a védőcsoportot eltávolíthatjuk.



A találmány kiterjed egy eljárásra (I) általános képletű vegyület előállítására vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy hidrátja előállítására oly módon, hogy

(i) (II) képletű R-, S- vagy (R/S)-4-[2-(dimetil-amino-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenolt vagy sóját reagáltatunk egy (V) képletű vegyülettel, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy egy reakcióképes szubsztituenst, pl. hidroxil- vagy amin-szubsztituenst összekapcsolunk R₁ és R₂ csoporton, megfelelő védőcsoporttal megvédhetjük, majd ezt követően eltávolíthatjuk; és X jelentése kilépőcsoport, pl. halogénatom, pl. klór-, brómatom, előnyösen jódatom; vagy

(ii) egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol a sztereogén centrum konfigurációja (*) R, S vagy RS lehet (a racemát), és R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos tioalkoxi-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, amino-, nitro- vagy -N(CH₃)₂ csoport, azzal a megkötéssel, hogy R₄ és R₅ közül legalább az egyik nitrocsoport, vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy sóhidrátja, redukálva olyan (IV) képletű vegyületet kapunk, ahol R₄ és R₅ jelentése a fenti, azzal megkötéssel, hogy R₄ és R₅ közül legalább az egyik aminocsoport, vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy sóhidrátja;

vagy

(iii) egy (I) általános képletű vegyületet, ahol R₁ és R₂ jelentése az (I) képletnél megadott, enantiomer elegy formájában szétválasztunk úgy, hogy az enantiomer formát izoláljuk;

vagy

(iv) az R_1 és R_2 helyén a fent definiált csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá vagy hidráttá alakítjuk sav addíciónálásával.

Az (i) eljárásra vonatkozóan a fenti R-, S- vagy (R/S)-4-[2-(dimetil-amino-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenolt a megfelelő O- α -acil-oxi-alkilhalogeniddel, pl. pivaloil-oxi-metil-kloriddal, 3-bróm-ftaliddal, jód-metil-pivaláttal (lásd Ia. reakcióvázlat) vagy (aciloxi)-benzil- α -halogeniddel (lásd Ib. reakcióvázlat) reagáltatunk inert oldószerben, pl. acetonitrilben, tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban, alkálifém-karbonát, pl. nátrium- vagy kálium-karbonát vagy átmeneti fém-karbonát (ezüst-karbonát) jelenlétében, az Ia. és Ib. reakcióvázlatok szerint, ahol

R_1 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy (a) általános képletű csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

R_2 és R_3 egymáshoz kapcsolódva (b) képletű csoportot képez;

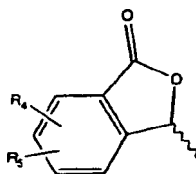
R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R_4 és R_5 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos tio-alkoxi-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, amino-, nitrocsoport vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport, ahol minden alkilcsoport 1-6 szénatomos.

A találmány előnyös változatai szerint a termelés fokozható, ha a megfelelő R-, S- vagy (R/S)-4-[2-(dimetil-amino-

1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenolt a megfelelő O- α -acil-oxi-alkil-jodiddal reagáltatjuk inert oldószerben, pl. acetonitrilben, tetrahidrofuránban vagy dimetil-formamidban, alkálifém-karbonát, pl. kálium-karbonát vagy átmeneti fém-karbonát, pl. ezüst-karbonát jelenlétében. A legelőnyösebb, ha az O- α -acil-oxi-alkil-jodidot ezüst-karbonát jelenlétében használjuk alacsony hőmérsékleten, kb. 0-5 °C között.

Egy enyhe módosítás szerint az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R₁ és R₂ egymáshoz kapcsolódva



képletű csoportot képez, és R₄ és R₅ közül az egyik vagy mindkettő aminocsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy katalitikus redukciót végzünk, pl. palládium-katalizátor jelenlétében, és a megfelelő analógokból indulunk ki, ahol R₄ és R₅ nitrocsoport.

A racém 1-[2-(dimetil-amino)-1-(4-hidroxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt a 4 535 186 sz. USA szabadalmi leírás 26. példája szerint állíthatjuk elő, és az enantiomereket egymástól standard rezolválási módszerrel választhatjuk külön.

Ezeket az R és S enantiomereket a venlafaxin elválasztott enantiomerjeinek O-demetilezésével állíthatjuk elő bór-tribromid vagy etán-tiol-anion alkalmazásával.

Az (I) általános képletű O- α -acil-oxi-alkil-éterek és gyógyászatilag elfogadható sói és hidrátjai alkalmazhatók venlafaxinra és sóira az irodalomból ismert biológiai és farmakológiai hatásuk miatt. Ezeket az O- α -acil-oxi-alkil-étereket alkalmazhatjuk a

központi idegrendszeri rendellenességek, pl. depresszió kezelésére, ideértve pl. a major depressziós betegséget, a bipoláris rendellenességet és a kóros lehangoltságot (dysthymia), kezelhető továbbá a fibromialgia, szorongás, pánikbetegség, tér-
iszony, sérülés utáni stressz rendellenesség, menstruáció előtti rosszullét (premenstruális szindróma), a figyelemösszpontosítási hiányosság (hiperaktivitással vagy anélkül), kényszerképzetes rendellenesség, ideértve a trichotillomániát, társadalmi szorongásos betegség, általános szorongásos betegség, autizmus, skizofrénia, elhízás, anorexia nervosa, bulimia nervosa, Gilles de la Tourette szindróma, vazomotorikus pirulás, kokain- és alkoholfüggőség, szexuális működési zavar, ideértve az idő előtti ejakulációt, határvonal személyiségi rendellenesség, krónikus fáradtság szindróma, vizelet inkontinencia, fájdalom (pl. migrén, krónikus hátfájdalom, művégtag fájdalom, központi fájdalom, neuropátiás fájdalom, pl. diabéteszes neuropátia és posztherpeszes neuropátia), Raynaud szindróma és egyéb betegségek. Ezek a vegyületek hasznosak a felismerés fokozás előidézésénél és a dohányzásról való leszokás időszakában, vagy más, dohányossal kapcsolatos felhasználásnál.

A találmány szerint a fent felsorolt betegségek emlősnél, pl. embernél kezelhetők, megelőzhetők, gátolhatók vagy csillapíthatók, ha a találmány szerinti vegyületet gyógyászatilag hatékony mennyiségben alkalmazzuk.

A találmány szerint közvetlenül adagolhatjuk az ilyen vegyületet, vagy adagolhatjuk a prodrugok, az anyag származékát vagy analógját, amely ekvivalens mennyiségű fenti vegyületet eredményez a testen belül.

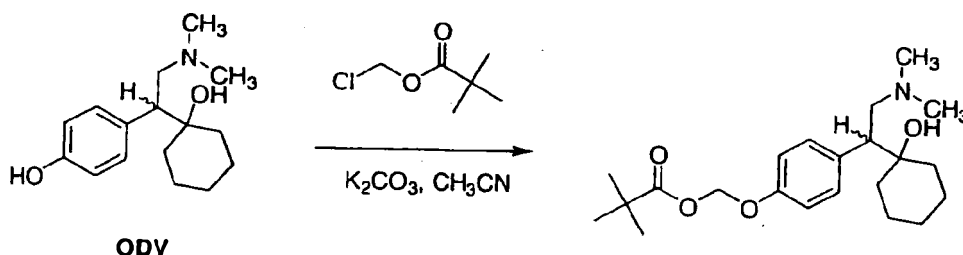
A gyógyászatilag hatékony dózis magában foglalja azokat az adagokat, amelyekkel a szóban forgó betegség enyhíthető vagy megelőzhető. A találmány szerinti vegyületeket az irodalomból a venlafaxin-hidrokloridra ismeretes dózisokban és gyógyszerkészítményekben használhatjuk, pl. a Wyeth-Ayerst Laboratories által forgalmazott, Effexor® néven ismert venlafaxin-hidroklorid termékek dózisában alkalmazzuk. Magától értetődő, hogy a kezdeti dózis növelhető, és a végső napi adagolt minden páciens esetében az orvos mérlegeli és határozza meg a szükségletek és körülmények függvényében. Így például egy felnőtt napi dózisa kb. 75 – 450 mg/nap, előnyösen kb. 75 – 225 mg/nap. 75 mg/napi kezdeti dózist adagolhatunk, amelyet az orvos által meghatározott módon növelhetünk.

A találmány magában foglalja a találmány szerinti vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét tartalmazó, és gyógyászatilag elfogadható hordozókat vagy segédanyagokat tartalmazó gyógyászati készítményeket is. Előnyös, ha a találmány szerinti vegyületeket nyújtott hatású gyógyszerkészítmények formájában adagoljuk, lásd a WO 99/22724 sz. PCT közzétett szabadalmi leírást (Sherman és tsai).

A találmány további részleteit a következő, nem korlátozó jellegű példákkal illusztráljuk.

1. példa

{4-[2-(Dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-metil-pivalát

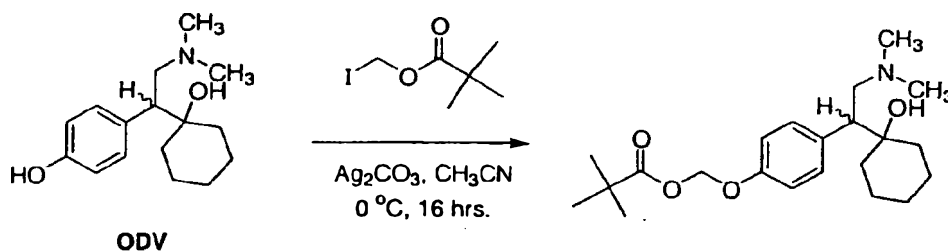


1 g, 3,79 mmól 4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenolt, 0,75 g, 5 mmól klór-metil-pivalátot, 0,7 g, 5 mmól vízmentes kálium-karbonátot és 75 mg, 0,5 mmól kálium-jodidot 50 ml acetonitrilben keverünk és egész éjjel melegítünk visszafolyatós hűtő alatt. Az oldószert lepároljuk, a maradékot etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. Az etil-acetátot magnézium-szulfáttal szárítjuk és bepárolva kisebb részben levő komponensként a cím szerinti vegyületet kapjuk. IR (Kbr) 1758 cm^{-1} .

MS(+)FAB[M+H]⁺378,3, a C₂₂H₃₅NO₄ képlet alapján számított: 377.

2. példa

4-[2-(Dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi]-metil-pivalát



2,0 g, 7,6 mmól ODV és 8,4 g, 30,4 mmól ezüst-karbonát 60 ml acetonitriles oldatához 0 °C-on hozzáadjuk 3,4 g, 14,0 mmól (Bodor és tsai, J. Org. Chem. 1983, 48, 5280-5284 szerint előállított) jód-metil-pivalát 100 ml acetonitriles oldatát. Az adagolást 4 óra alatt cseppenként végezzük. A reakcióelegyet diatómaföldön (Celit, Celite Corporation, Lompoc, Kanada) keresztül leszűrjük, majd 60-100 mesh aktivált magnézium-szilikátra abszorbeáljuk (FLORISIL, U.S. Silica Company), és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (FLORISIL, etil-acetát:acetonitril 9:1). 0,87 g, 45 % cím szerinti vegyületet ka-

punk 68 %-os konverzióval, sárga színezett félig-szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) δ 0,78-1,0 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,15-1,35 (m, 4H), 1,4-1,7 (m, 4H), 2,2 (s, 6H), 2,25 (dd, $J = 11,2, 4,5$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 11,2, 4,5$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,7 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN) δ 22,22, 22,44, 26,91, 27,10 (t), 32,83, 38,78 (t), 39,55 (s), 45,71 (q), 52,58, 61,74, 74,45 (d), 86,78 (t), 116,54, 131,48 (d), 136,68, 156,44, 178,05 (s); MS (ESI) m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; továbbá a maleátsót jellemezzük:

Analízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_8 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

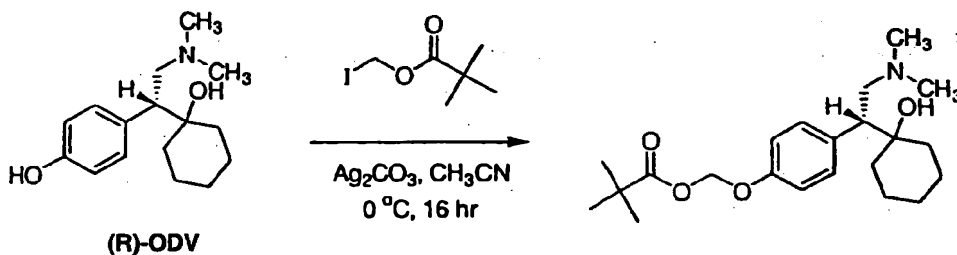
számított: C, 62,69; H, 7,99; N, 2,81;

talált: C, 62,68; H, 7,68; N, 2,65.

A celites lepényt telített konyhasóoldatban vesszük fel, és etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószer lepárlása után 0,65 g, 33 % visszanyert ODV-t kapunk.

3. példa

4-[(1R)-2-(Dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenil-pivalát



3,0 g, 11,4 mmól ODV és 12,6 g, 45,6 mmól ezüst-karbonát 300 ml acetonitriles oldatához 0 °C-on nyolc egyenlő részletben 16 óra alatt Bodor és tsai, J. Org. Chem. 198, 45, 5280-5284

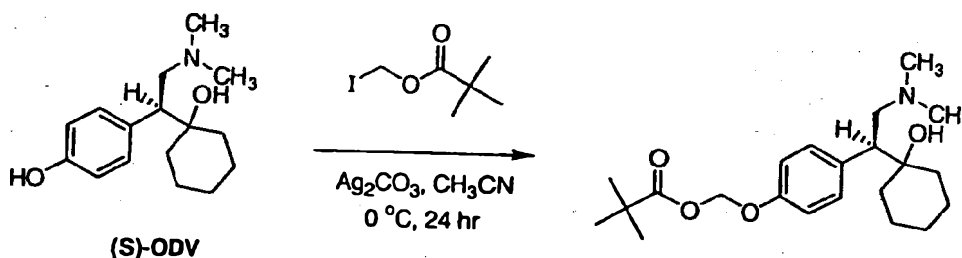
szerint előállított 6,9 g, 28,5 mmól jód-metil-pivalát 40 ml acetonitriles oldatát adjuk. Az elegyet diatómaföldön keresztül leszűrjük (CELITE, Celite Corporation, Lompoc, CA), majd 60-100 mesh aktivált magnézium-szilikátra (FLORISIL, U.S. Silica Company) abszorbeáljuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (FLORISIL, etil-acetát:acetonitril 9:1). 1,15 g, 39 % cím szerinti vegyületet kapunk fehér hab formájában, a 60 %-os konverzióra vonatkoztatva.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) δ 0,78-1,0 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,15-1,35 (m, 4H), 1,4-1,7 (m, 4H), 2,2 (s, 6H), 2,25 (dd, $J = 11,2, 4,5$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 11,2, 4,5$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,7 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN) δ 22,22, 22,44, 26,91, 27,10 (t), 32,83, 38,78 (t), 39,55 (s), 45,71 (q), 52,58, 61,74, 74,45 (d), 86,78 (t), 116,54, 131,48 (d), 136,68, 156,44, 178,05 (s); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -5,95^{\circ}$ (c 1,00, MeOH); MS (ESI) m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A celites lepényt telített konyhasóoldatban felvesszük és etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert lepárolva 1,2 g, 40 % visszanyert ODV-t kapunk.

4. példa

4-[(1S)-2-(Dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenil-pivalát



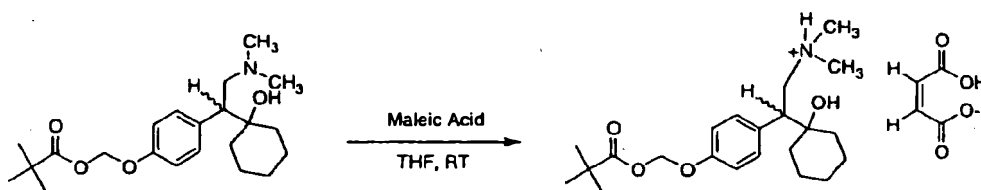
4,0 g, 15,2 mmól ODV és 16,8 g, 60,8 mmól ezüst-karbonát 400 ml acetonitriles oldatához 0 °C-on hozzáadjuk 8,3 g, 34,3 mmól (Bodor és tsai, J. Org. Chem. 1983, 48, 5280-5284) szerint előállított) jód-metil-pivalát 150 ml acetonitriles oldatát 9 óra alatt. A reakcióelegyet diatómaföldön keresztül leszűrjük (CELITE, Celite Corporation, Lompoc, CA), majd 60-100 mesh aktivált magnézium-szilikátra abszorbeáljuk (FLORISIL, U.S. Silica Company), és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (FLORISIL, etil-acetát:acetonitril 9:1). 1,58 g, 48 % cím szerinti vegyületet kapunk tiszta viszkózus olaj formájában, az 57 %-os konverzióra alapítva.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) δ 0,78-1,0 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,15-1,35 (m, 4H), 1,4-1,7 (m, 4H), 2,2 (s, 6H), 2,25 (dd, $J = 11,2, 4,5$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 11,2, 4,5$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,7 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN) δ 22,22, 22,44, 26,91, 27,10 (t), 32,83, 38,78 (t), 39,55 (s), 45,71 (q), 52,58, 61,74, 74,45 (d), 86,78 (t), 116,54, 131,48 (d), 136,68, 156,44, 178,05 (s); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +7,230$ (c 1,00, MeOH); MS (ESI) m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A celites lepényt telített konyhasóoldatban felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert lepárolva 1,7 g, 43 % vissza-nyert ODV-t kapunk.

5. példa

{4-[2-(Dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-metil-pivalát-maleátsó



0,032 g, 0,085 mmól 1. példa szerint előállított {4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-metil-pivalát 1,0 ml THF-es oldatához szobahőmérsékleten hozzáadjuk 0,007 g, 0,06 mmól maleinsav 1,0 ml THF-es oldatát. Az elegyet melegítjük és hexánnal hígítjuk. Az oldatot lehűtjük, és a kapott kristályokat leszűrve a kívánt maleátsót fehér szilárd anyag formájában kapjuk, amely 112-113 °C-on olvad.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,9-1,6 (m, 10H), 1,13 (s, 9H), 2,7 (széles s, 6H), 2,97 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 4,59 (széles s, 1H), 5,78 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,4 (széles s, 1H); MS (ESI) m/z 378 (M+H)⁺.

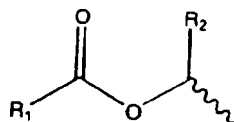
Analízis a C₂₆H₃₉NO₈·0,25H₂O képlet alapján:

számított: C, 62,69; H, 7,99; N, 2,81;

talált: C, 62,68; H, 7,68; N, 2,65.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület - ahol
 - a *-gal jelzett sztereogén centrum konfigurációja R, S vagy RS (a racemát);
 - R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy (a) általános képletű csoport;
 - R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy
 - R₁ és R₂ úgy kapcsolódik, hogy
-
- képletű csoport (b) képletű csoportot képez;
 - R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és
 - R₄ és R₅ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos tio-alkoxi-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, amino- vagy nitrocsoport vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport, ahol minden alkilcsoport 1-6 szénatomos -
 - vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy hidrátja.
 2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoport.
 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol R₂ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.
 4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R₁ és R₂ úgy kapcsolódik, hogy



(b) képletű csoportot képez, ahol R_4 és R_5 hidrogénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely {4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-metil-pivalát vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy hidrátja.

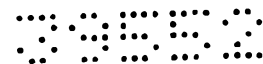
6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely 1-{4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-etil-propionát vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy hidrátja.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely 3-{4-[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenoxi}-2-benzofurán-1(3H)-on vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy hidrátja.

8. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy hidrátját és gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy segédanyagot tartalmaz.

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy hidrátja alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel a központi idegrendszer rendellenességei emlősökön kezelhetők.

10. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a központi idegrendszeri rendellenesség a következők közül egy vagy több lehet: depresszió, általános szorongásos betegség, pánikbetegség, sérülés utáni stressz rendellenesség, figyelem összpontosítási hiánybetegség hiperaktivitással vagy anélkül, szorongás, skizofrénia, kokainfüggőség, alkoholfüggőség, premenstruális rosszullét betegség és autizmus.



11. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a központi idegrendszeri betegség lehet anorexia nervosa, bulimia nervosa, vazomotoros pirulás, krónikus fáradtság szindróma.

12. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a központi idegrendszeri rendellenesség vizelet inkontinencia.

13. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a központi idegrendszeri betegség fájdalom.

14. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a központi idegrendszeri betegség szexuális működési zavar.

15. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy hidratja alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel a felismerés fokozható emlősön.

16. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sójának vagy hidratjának előállítására, azzal jellemezve, hogy

(i) a (II) képletű R-, S- vagy (R/S)-4[2-(dimetil-amino)-1-(1-hidroxi-ciklohexil)-etil]-fenolt (V) általános képletű vegyülettel, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, reagáltatunk, azzal a megkötéssel, hogy egy hidroxil- vagy amincsoport a kapcsolódó R₁ és R₂ csoporton védőcsoporttal lehet védve, melyet azt követően letávolítunk, és X jelentése kilépőcsoport; vagy

(ii) egy (IV) általános képletű vegyületet redukálunk, ahol a *-gal jelzett sztereogén centrum konfigurációja R, S vagy RS (a racemát), és R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos tio-alkoxi-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, amino-, nitro- vagy dimetil-amino-

csoport, azzal a megkötéssel, hogy R_4 és R_5 közül legalább az egyik nitrocsoport, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy ilyen vegyület sóhidrátját redukáljuk, és (IV) képletű vegyületet kapunk, ahol R_4 és R_5 jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy R_4 és R_5 közül legalább az egyik aminocsoport, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy a vegyület sóhidrátját kapjuk; vagy

(iii) az (I) általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, enantiomer elegy formájában elválasztjuk, és az egyes enantiomer formát izoláljuk; vagy

(iv) az (I) általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, gyógyászatilag elfogadható sóvá vagy sóhidrátjává alakítjuk sav hozzáadásával.

A meghatalmazott:

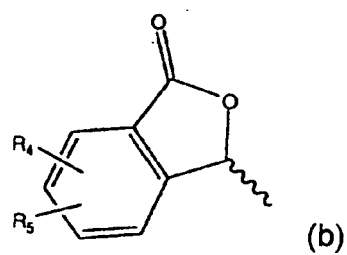
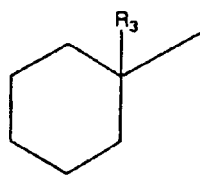
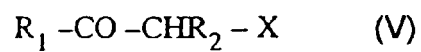
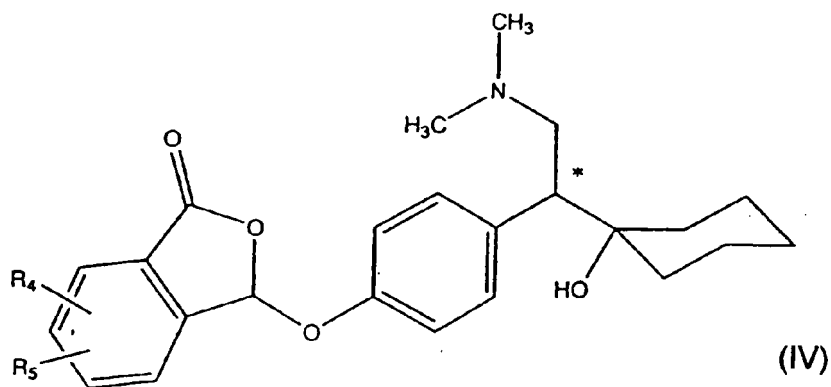
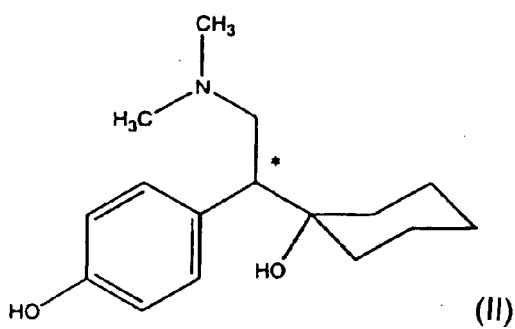
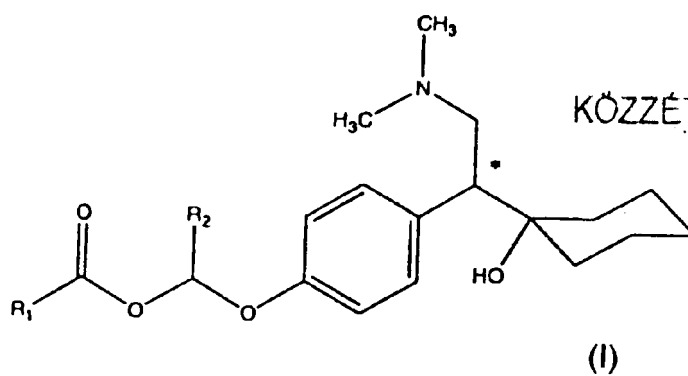
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

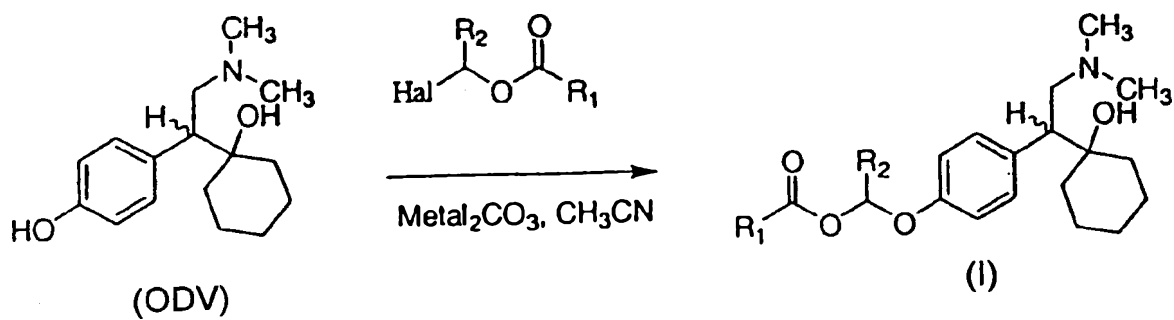
2 lap meg
Dr. Csontos

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Ia reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Ib reakcióvázlat

