(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834794 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
**PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG**
**PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 834794

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C 39/12
C07C 39/367
C07C 37/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.12.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.12.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.06.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.12.1982 HU 4186/82

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T.,** 19-21, Gyömröi ut Budapest, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Toth, Edit,** Hungary, UNKARI, (HU)
2 •**Törley, Jozsef,** Hungary, UNKARI, (HU)
3 •**Fekete, György,** Hungary, UNKARI, (HU)
4 •**Szporny, Laszlo,** Hungary, UNKARI, (HU)
5 •**Vereczkey, Laszlo,** Hungary, UNKARI, (HU)
6 •**Palosi, Eva,** TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)
7 •**Klebovich, Imre,** Hungary, UNKARI, (HU)
8 •**Vittay, Pal,** Hungary, UNKARI, (HU)
9 •**Görög, Sandor,** Hungary, UNKARI, (HU)
10 •**Hajdu, Istvan,** Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Seppo Laine Oy,** PL 339, 00181 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Menetelmä 3- trifluorimetyyli- ja 2,5- dimetyyli-4'-hydroksi- -etyyli- bentshydrolin valmistamiseksi.**

**Förfarande för framställning av 3- trifluorometyl- och 2,5-dimetyl-4'-hydroxi- -etyl-benzhydrol.**

27.04.1984

# Menetelmä 3-trifluorimetyyli- ja 2,5-dimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydrolin valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä 3-trifluorimetyyli- ja 2,5-dimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydrolin valmistamiseksi.

3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli esitettiin ensimmäisen kerran julkaisussa Arzneimittelforschung, 28 (I), 4, 673 - 677 (1978) 3-trifluorimetyyli-α-etyyli-bentshydrolin metaboliittina, jolla on kiihdyttävä vaikutus maksan entsyymijärjestelmään. Vastaavanlaisen aktiivisuuden omaavan 2,5-dimetyyli-α-etyyli-bentshydrolin metabolismia on tutkittu julkaisussa Szinai et al.: Proc. 19th Hung. Ann. meet. Biochem. 1979. Tekijät ovat todenneet, että 2,5-dimetyyli-α-etyyli-bentshydrolin biotransformaatio tuottaa hydroksyyliä sisältäviä yhdisteitä. Kuitenkaan näissä julkaisuissa ei ole esitetty mainittujen metaboliittien fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia eikä niiden valmistusprosessia.

Nyt on yllättäen todettu, että 3-trifluorimetyyli- ja 2,5-dimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli sopivat akuuttien etanolimyrkytysten hoitoon. Akuutille alkoholimyrkytykselle on tunnusomaista euforia, yleinen stimulaatio, ataksia, unisuus, paralyyttinen tila jne. Tämän toksisen sairaustilan vaarat ovat hyvin tunnettuja eikä niitä voida jättää huomiotta, koska myrkyttynyt henkilö on uhkana yleisölle (esim. ajaessaan myrkyttyneessä tilassa) ja asettaa oman terveytensä alttiiksi vakavalle vaaralle. Akuutti alkoholimyrkytys saattaa aiheuttaa verettömän aivokuolion (Hillbom, M. et al.: Lancet 2, 1181 (1978); Stroke 12, 422 (1981). Samanaikaisesti etanolimyrkytyksellä ei ole mitään tyydyttävää antidoottia. α-metyyli-p-tyrosiini vaikuttaa normalisoivasti hiirien lokomotoriseen hyperaktiivisuuteen annosalueella, jossa se vähentää eläinten spontaania lokomotorista aktiivi-

suutta (Carlson, A. et al.: Psychopharm. 26, 307 (1972)). Erilaiset stimulantit (kofeiini, amfetamiini) vähentävät alkoholin huumaavaa vaikutusta, mutta pidentävät motorista inkoordinaatiota (ataksia) (Wallagsen, H. et al.: Actions of alcohol, Amsterdam, Elsevier, 1970: Rech R.H. et al.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 28, 426 (1976); Todzy, I. et al.: Psychopharm. 59, 243 (1978). Sekä alkoholimyrkytystä että huumaustilaa lyhennetään L-kysteiinillä (Sprince, H. et al.: Agents and Actions, 4, 125 (1974); Nagasawa, H.T. et al.: Life Sci., 17, 707 (1975). Viimeksi mainittua yhdistettä on käytetty vertailuaineena alkoholin aiheuttaman huumaustilan keston testissä, jonka olemme suorittaneet.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutusta etanolin aiheuttamaan huumaustilan kestoon testattiin molempia sukupuolia olevilla Hann.-Wistar-rotilla, jotka painoivat 160 - 180 g. Eläinten annettiin paastota 16 tuntia. ennen käsittelyä ja testit suoritettiin 10 eläimen ryhmillä. Eläimet käsiteltiin oraalisesti testiyhdisteiden erilaisilla annoksilla. Tunti käsittelyn jälkeen rotille annettiin intraperitoneaalisesti 3,5 mg/kg:n annos etanolia ja niiden huumaustilan kesto mitattiin oikaisurefleksin kestosta ruumiin asennon spontaaniin korjaukseen. Huumaustilan keston keskiarvo ja prosenttiero suhteessa kontrolliin laskettiin. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Lyhennykset: $\bar{X}$ ± S.E. = keskiarvo ± keskihajonta
n = eläinten lukumäärä
Kontrolliryhmä käsiteltiin plasebolla ja etanolin 3,5 mg/kg:n annoksella.

Kontrollin huumaustilan kesto: 87,4 ± 6,91 ($\bar{X}$ ± S.E.) min.
A = 3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli

Taulukko 1

| Yhdiste | Annos (mg/kg) | Etanolin aiheuttaman huumaustilan kesto (Kontrolli ± S.E.%) | n |
|---|---|---|---|
| A | 40,0 | 53 ± 5,8 | 10 |
| | 80,0 | 62 ± 5,1 | 10 |
| L-kysteiini | 500,0 | 63 ± 4,2 | 10 |
| | 1000,0 | 66 ± 5,9 | 10 |
| Kontrolli | - | 100 ± 7,9 | 10 |

Tutkittiin yllä mainitun testiyhdisteen 40,0 mg/kg:n annoksen vaikutusta etanolin aiheuttaman huumaustilan kestoon esikäsittelyjakson funktiona, mitä seurasi edellä esitetyt testitoimenpiteet. Tulokset, jotka on esitetty prosentteina erosta kontrolliin, on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

| Yhdiste | Esikäsittely-jakso (tunteina) | Huumaustilan kesto kontrolli | käsitellyt | % | n |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 0,5 | 87,2±6,23 | 54,1±3,49 | -38 | 10 |
| | 1,0 | 85,1±4,91 | 45,1±2,30 | -47 | 10 |
| | 2,0 | 85,5±9,97 | 29,9±5,08 | -65 | 10 |
| | 3,0 | 83,4±8,46 | 75,1±4,51 | -10 | 10 |

Kuten nähdään taulukoissa 1 ja 2 esitetyistä tuloksista, esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet lyhentävät olennaisesti etanolin aiheuttaman huumaustilan kestoa, niiden aktiivisuuus on korkeampi kuin L-kysteiinin aktiivisuus niitä annettaessa 10-kertaa pienempänä annoksena ja maksimiaktiivisuus saavutetaan kahden tunnin esikäsittelyn jälkeen.

Yhdisteen A akuutti toksisuus määritettiin molempia sukupuolia olevilla Hann.-Wistar-rotilla, jotka painoivat 160 - 180

g, 10 eläimen ryhmissä. eläimille annettiin yksi ainoa 2000 mg/kg:n oraalinen annos testiyhdistettä ja niitä tarkkailtiin sitten 14 päivää. Tämän jakson aikana 40% eläimistä menehtyi, s.o. yhdisteen $LD_{50}$ on yli 2000,0 mg/kg; eli sen toksisuus on alhainen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden keskushermoston aktiivisuuksia tutkittiin seuraavilla menetelmillä: sähköshokki (Swinyard, E.A., Brown, W.C., Goodman, L.S.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952)), metratsoli-spasmi (Everett, G.M., Richards, R.K.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 (1944)), tiosemikarbatsidi-spasmi (Da Venzo, J.P., Greig, M.E., Cormin, M.A.: Amer.J. Physiol. 201, 833 (1961)), strykniini-spasmi (Kerley, T.L., Richards, A.G., Begley, R.W., Abreu, B.B., Wesver, L.C.: J.Pharmacol. Exp. Ther. 132, 360 (1961)), nikotiini-spasmi (Stone, C.A., Mecklenburg, K.L., Torhans, M.L.: Int. Pharmacodyn. 117, 419 (1958)), pyörivän tangon testi (Kinnard, W.C., Carr, C.J.: J. Pharmacol. Expt. Ther. 121, 354 (1957)), fysostigmiinin letaliteettiä estävä vaikutus (Nose, T., Kojima, M. Europ. J. Pharmacol. 10, 83 (1970)), johimbiinin tehostusvaikutus (Quinton, R.M.: Brit. J. Pharmacol. 21, 51 (1963)) ja analgeettinen aktiivisuus (Bianchi, G., Franscheschini, J. Pharm. Chemother. 9, 280 (1954)). Yllä olevissa testeissä keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuivat tehottomiksi jopa 120 mg/kg:n annoksessa.

Keksinnön mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan käyttää terapiassa farmaseuttisten koostumusten muodossa, jotka valmistetaan valmisteiksi, jotka sopivat oraaliseen, rektaaliseen ja/tai parenteraaliseen käyttöön. Oraaliseen käyttöön valmistetaan tabletteja, rakeita tai kapseleita. Oraaliset valmisteet sisältävät apuaineena esim. laktoosia tai tärkkelystä, täyteaineena tai granuloinnin apuaineena esim. gelatiiniä, karboksimetyyliselluloosaa, polyvinyylipyrrolidonia tai tärkkelyskumia, hajotusaineena esim. perunatärkkelystä tai mikrokiteistä selluloosaa, ultra-amylopektiiniä tai formaldehydikaseiinia jne. Valmis-

teet voivat sisältää myös kiinnitysaineita ja voiteluaineita, kuten talkkia, kolloidista piihappoa, stearііnia, kalsium- tai magnesiumstearaattia jne.

Tabletit valmistetaan esimerkiksi märkägranuloinnin ja tätä seuraavan puristamisen avulla. Aktiivisen aineosan ja apuaineen ja valinnaisesti hajotusaineen osan seos granuloidaan vesipitoisen, alkoholisen tai vesipitois-alkoholisen täyteaineiden liuoksen kanssa sopivassa laitteessa ja granulaatti kuivataan. Hajotusaineen loppuosa, voiteluaine, kiinnittymistä estävä aine ja valinnaiset lisäaineet lisätään sitten rakeisiin ja seos puristetaan tableteiksi. Haluttaessa tabletit voidaan varustaa jakoviivalla, joka helpottaa niiden ottamista. Tabletit voidaan valmistaa myös aktiivisen aineosan ja sopivien lisäaineiden seoksesta suoraan puristamalla.

Haluttaessa tabletit voidaan muuntaa rakeiksi käyttämällä suoja- ja makuaineita ja pigmenttejä, jotka ovat yleisesti tunnettuja farmaseuttisten koostumusten valmistuksesta, esim. sokeria, selluloosajohdannaisia (metyyli- tai etyyliselluloosaa, natriumkarboksimetyyliselluloosaa jne.), polyvinyylipyrrolidonia, kalsiumfosfaattia, kalsiumkarbonaattia, elintarvikepigmenttejä, elintavikeöljylakkoja, aromiaineita, rautaoksidipigmenttejä jne.

Kapselit valmistetaan täyttämällä aktiivisen aineosan ja lisäaineiden seos sopiviin kapseleihin.

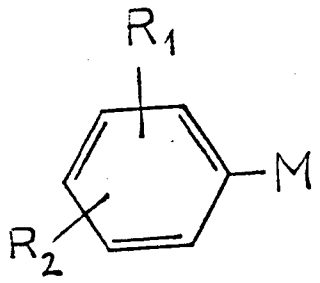
Rektaaliseen käyttöön tarkoitetut koostumukset valmistetaan suppositorioiksi, jotka sisältävät aktiivisen aineosan lisäksi kantoainemassaa, rasvaa suppositorioita varten. Sopivia kantoaineita ovat kasvirasvat, esim. kovetetut kasviöljyt, 12 - 18 hiiliatomia sisältävien rasvahappojen triglyseridit, mieluummin Witepsol (rekisteröity tavaramerkki). Aktiivinen aineosa jaetaan homogeenisesti sulatettuun kantoainemassaan ja suppositoriot valmistetaan valamalla.

Parenteraaliseen käyttöön valmistetaan injektiovalmisteita. Injektioliuoksen valmistamiseksi aktiivinen aineosa liuote-

taan tislattuun veteen ja/tai erilaisiin orgaanisiin liuottimiin, esim. glykolieettereihin, valinnaisesti liuotusapuaineiden, esim. polyoksietyleenisorbitaanimonolauraatin, -mono-oleaatin tai -monostearaastin (Tween 20, Tween 60, Tween 80) läsnäollessa. Injektioliuokset voivat sisältää erilaisia lisäaineita, esim. säilöntäaineita, kuten bentsyylialkoholia, p-oksi-bentsoehappometyyli- tai propyyliesteriä bentsalkoniumkloridia tai fenyylielohopeaboraattia jne., antioksidantteja, kuten askorbiinihappoa, tokoferolia, natriumpyrosulfaattia ja valinnaisesti kompleksinmuodostajia metallien pienien määrien sitomiseksi, kuten etyleenidiamiinitetra-asetaattia, puskuriaineita pH-arvon säätämiseksi ja valinnaisesti paikallisia puudutusaineita, kuten lidokaiinia. Injektioliuokset suodatetaan, täytetään ampullehin ja steriloidaan.

Päivittäinen annos on potilaan tilasta riippuen 0,1 - 300,0 mg/kg, mieluummin 2,0 - 160 mg/kg, joka annetaan mieluummin useammissa pienemmissä yksiköissä.

Keksinnön mukaisesti 3-trifluorimetyyli- ja 2,5-dimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli valmistetaan siten, että a) 4'-hydroksi-propiofenoni saatetaan reagoimaan kaavan (I)



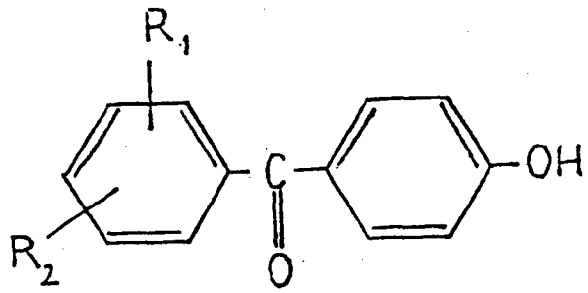

(I)

mukaisen organometallisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa

$R_1$ on vety ja
$R_2$ on 3-trifluorimetyyli, tai
$R_1$ on 2-metyyli ja
$R_2$ on 5-metyyli ja

M edustaa alkalimetallia, mieluummin litiumia, natriumia tai kaliumia tai MgX-ryhmää, jossa
X on halogeeni, tai

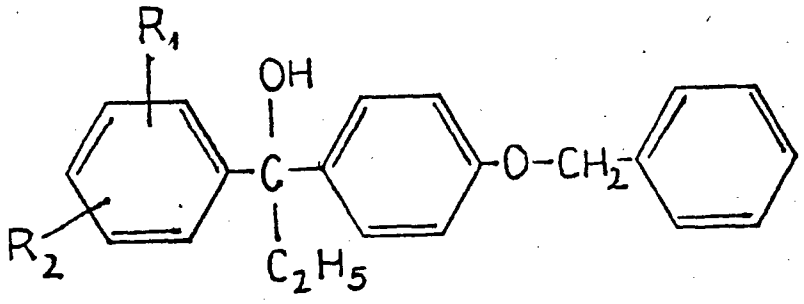
b) kaavan (II)




(II)

mukainen bentsofenoni, jossa kaavassa $R_1$ ja $R_2$ merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan organometallisen yhdisteen kanssa, joka sisältää etyyliryhmän, mieluummin etyylimagnesiumhalidin tai etyylilitiumin kanssa, tai

c) pelkistetään kaavan (III)




(III)

mukainen yhdiste, jossa kaavassa $R_1$ ja $R_2$ merkitsevät samaa kuin yllä.

Lähtöyhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien avulla.

Kaavan (I) mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi valmistamalla Grignard-lähtöaineet vastaavista substituoiduista aryylihalideista tunnetuilla menetelmillä (ks. esim. M.S. Kharash, et al.: Grignard reactions of nonmetallic substances, Prentice-Hall. Inc. (1954) ss. 5 - 90), kun taas alkalimetalliorgaaniset yhdisteet voidaan valmistaa noudattaen julkaisussa Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, XIII/1, ss. 134 - 159 ja 389 - 405 (1970) esitettyä menetelmää.

Kaavan (II) hydroksiketonit voidaan syntetisoida esimerkiksi Fries-reaktiolla (A.H. Blatt: The Fries reaction in organic reactions, Ip. 342). Kaavan (III) mukainen lähtöyhdiste voidaan saada aikaan saattamalla 4-bentsyylioksi-propiofenoni reagoimaan vastaavien substituoitujen fenylimagnesiumhalidien kanssa esimerkiksi noudattamalla menetelmää, jonka ovat esittäneet M.S. Kharash et al. (Grignard reactions of nonmetallic substances, Prentice-Hall Inc. (1954) ss. 138 - 143).

Keksinnön mukaisen menetelmän muunnelman a) erään parhaimpana pidetyn suoritusmuodon mukaisesti 4-hydroksi-propiofenoni saatetaan reagoimaan kaavan (I) mukaisen organometallisen yhdisteen vähintään kahden mooliekvivalentin kanssa kuivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa, mieluummin inertin kaasun atmosfäärissä. Organometallisena yhdisteenä käytetään mieluummin sopivasti substituoitua fenyylilitiumia, etenkin sopivasti substituoitua fenyylimagnesiumhalidia, kuten fenyylimagnesiumkloridia tai -bromidia. Reaktio suoritetaan aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten heksametyylifosforiamidissa, dimetyylisulfoksidissa, alifaattisissa tai sykloalifaattisissa eettereissä, kuten dietyylieetterissä, dibutyylieetterissä, etyleeniglykolidimetyylieetterissä, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, alifaattisissa tai aromaattisissa hiilivedyissä, kuten ligroiinissä, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä tai näiden liuottimien seoksessa. Inerttinä kaasuna käytetään esimerkiksi typpeä tai argonia. Reaktiolämpötila voi vaihdella -70°C:n ja liuottimen kiehumispisteen välillä, ja mieluummin se on -40...100°C. Tuote eristetään reaktioseoksesta tunnetuilla menetelmillä. Reaktioseos hajotetaan esimerkiksi mineraalihapon tai orgaanisen hapon laimealla vesiliuoksella, esimerkiksi rikkihapon, kloorivetyhapon, etikkahapon vesiliuoksella tai mieluummin ammoniumkloridin vesiliuoksella, ja tuote erotetaan. Haluttaessa tuote voidaan puhdistaa esim. kromatografialla tai uudelleenkiteytyksellä.

Menetelmän muunnelman b) parhaimpana pidetyn suoritusmuodon mukaisesti kaavan (II) mukainen bentsofenoni saatetaan reagoimaan etyylimagnesiumhalidin tai etyylilitiumin vähintään kahden mooliekvivalentin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, mieluummin inertin kaasun atmosfäärissä. Etyylimagnesiumhalidina käytetään reaktiossa mieluummin etyylimagnesiumjodidia tai -bromidia. Reaktiota jatketaan liuottimessa ja menetelmän muunnelman a) yhteydessä esitetyissä lämpötiloissa, esimerkiksi typen tai argonin atmosfäärissä ja tuote eristetään yllä esitetyllä tavalla.

Menetelmän muunnelman c) mukaisesti kaavan (III) mukainen yhdiste pelkistetään. Bentsyyliryhmän pelkistyksen avulla suoritettava lohkaisu suoritetaan mieluummin katalyyttisen hydrauksen avulla. Katalysaattorina käytetään metalleja, kuten ruteniumia, palaadiumia, platinaa, nikkeliä, rautaa, kuparia, kobolttia, kromia, sinkkiä, molybdeeniä, wolframia jne. ja näiden metallien oksideja ja sulfideja. Katalysaattorit voidaan valmistaa pelkistämällä niiden vakaat oksidit vedyllä suoraan reaktioastiassa. Tämä menetelmä on erityisesti sopiva hienosti jakautuneen platina- tai palladiumkatalysaattorin valmistamiseksi. Katalyyttinen hydraus voidaan suorittaa myös sellaisen katalysaattorin läsnäollessa, joka on saostettu kantoaineen, esim. hiilen, piidioksidin, alumiinin tai maa-alkalimetallien sulfiittien tai karbonaattien päälle. Vaihtoehtoisesti pelkistys voidaan suorittaa Raney-nikkelikatalysaattorin läsnäollessa. Katalyyttinen hydraus suoritetaan edullisesti palladiumin, etenkin hiilen päällä olevan palladiumin tai Raney-nikkelin läsnäollessa, orgaanisessa liuottimessa, joka on inertti reaktio-olosuhteissa. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi alempia alifaattisia alkoholeja, eettereitä, estereitä, alifaattisia, sykloalifaattisia tai aromaattisia hiilivetyjä tai näiden liuottimien seoksia. Hydraus voidaan suorittaa atmosfäärin paineessa tai korkeammassa paineessa, mieluummin alle 506,6 kPa:ssa, 20°C:n ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä olevassa lämpötilassa. Pelkistys suoritetaan mieluummin huoneenlämpötilassa, atmosfäärin paineessa, kunnes vedyn yhteytys on päättynyt. Katalysaattori suodatetaan sitten pois ja haluttaessa tuote puhdistetaan esim. tislaamalla tai kiteyttämällä.

Keksintöä selostetaan lähemmin seuraavien havainnollistavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli

Grignard-lähtöaineen liuokseen, joka on valmistettu 11 g:sta magnesiumia ja 101,3 g:sta 3-bromibentseenitrifluoridia tetrahydrofuraanissa, lisätään 66 - 68°C:ssa liuos, jossa on 22,5 g 4-hydroksi-propiofenonia 405 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta keitetään edelleen tunnin ajan. Reaktion kehittymistä valvotaan ohutkerroskromatografialla. Kun reaktio on päättynyt, reaktioseos jäähdytetään 0°C:seen ja kaadetaan jääetikan ja jään seokseen. Orgaaninen faasi pestään neutraaliksi kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja liuotin tislataan pois alennetussa paineessa. Raa'an tuotteen uudelleenkiteytys etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta tuottaa 30,5 g otsikkoyhdistettä, sulamispiste 102,5 -103°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{15}F_3O_2$:

Laskettu: C 64,86%, H 5,10%, F 19,24%;
Löydetty: C64,89%, H 5,16%, F 18,93%.

Esimerkki 2

3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli

54,1 g 3-trifluorimetyyli-4'-bentsyylioksi-α-etyyli-bentshydrolia hydrataan 541 ml:ssa metanolia atmosfäärin paineessa 10%:sen palladiumhiilikatalysaattorin (27,1 g) läsnäollessa. Kun vedyn lasketun määrän yhteytys on pättynyt, katalysaattori suodatetaan pois ja liuotin tislataan alennetussa paineessa. Raa'asta tuotteesta poistetaan väri etyyliasetaatissa olevalla hiilellä ja se kiteytetään uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta. Saadaan 30,8 g otsikkoyhdistettä, sulamispiste 102,5 - 103°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{15}F_3O_2$:

Laskettu: C 64,86%, H 5,10%, F 19,24%;
Löydetty C 64,72%, H 5,13%, F 19,15%.

## Esimerkki 3

3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli

Etyylilitiumin eetteriliuokseen, joka on valmistettu 4,2 g:sta litiummetallia ja 32,7 g:sta etyylibromidia, lisätään tipoittain liuos, jossa on 20,0 g 3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-bentsofenonia 1000 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, sekoittaen argonin atmosfäärissä -30 - -40°C:ssa. Reaktioseoksen annetaan sitten lämmetä 0°C:seen ja sitä sekoitetaan tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos hajotetaan ammoniumkloridin 20%:sella vesiliuoksella jäähdyttäen. Vesifaasi uutetaan eetterillä, eetterifaasit yhdistetään ja pestään neutraaliksi vedellä. Seos kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännöksen kiteytys n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta tuottaa 9,5 g otsikkoyhdistettä, sulamispiste 102,5 - 103°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{15}F_3O_2$:

Laskettu: C 64,86%, H 5,10%, F 19,24%;
Löydetty: C 65,01%, H 5,03%, F 19,28%.

Samalla tavalla voidaan valmistaa 2,5-dimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli valitsemalla sopivasti lähtöaineet. Sulamispiste : 106 - 107°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{20}O_2$:

Laskettu: C 79,65%, H 7,86%;
Löydetty: C 79,80%, H 7,91%.

## Esimerkki 4

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa esimerkiksi seuraaviksi farmaseuttisiksi koostumuksiksi.

Tabletit

Yhden tabletin koostumus:

| | |
|---|---|
| aktiivista aineosaa | 100,0 mg |
| laktoosia | 184,0 mg |
| perunatärkkelystä | 80,0 mg |
| polyvinyylipyrrolidonia | 8,0 mg |
| talkkia | 12,0 mg |
| magnesiumstearaattia | 2,0 mg |
| aerosiiliä (kolloidista $SiO_2$:a) | 2,0 mg |
| ultra-amylopektiiniä | 12,0 mg |

Yllä olevista aineosista valmistetaan 400 mg tabletteja märkägranuloinnin ja tätä seuraavan puristamisen avulla.

Aktiivinen aineosa: 3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli.

Rakeet

Yllä olevat tabletit päällystetään kerroksella, joka on valmistettu sokerista ja talkista tunnetulla tavalla. Rakeet kiillotetaan mehiläisvahan ja karnaubavahan seoksella. Yhden rakeen paino: 500,0 mg.

Kapselit

Yhden kapselin koostumus:

| | |
|---|---|
| aktiivista aineosaa | 50,0 mg |
| laktoosia | 100,0 mg |
| talkkia | 2,0 mg |
| perunatärkkelystä | 30,0 mg |
| selluloosaa (mikrokiteistä) | 8,0 mg |

Aktiivinen aineosa sekoitetaan perusteellisesti lisäaineiden kanssa, seos puristetaan 0,32 mm:n seulan läpi ja täytetään koviin gelatiinikapseleihin n:o 4.
Aktiivinen aineosa: 3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli.

Suppositoriot

Yhden suppositorion koostumus:

| | |
|---|---|
| aktiivista aineosaa | 100,0 mg |
| laktoosia | 200,0 mg |
| suppositorion perusainetta (esim. Witepsol) | 1700,0 mg |

Perusaine sulatetaan ja sitten se jäähdytetään 35°C:seen. Aktiivinen aineosa sekoitetan laktoosin kanssa ja seos homogenoidaan perusaineeseen sopivan laitteen avulla. Saatu massa täytetään kylmiin muotteihin. yksi suppositorio painaa 2000 mg.

Aktiivinen aineosa: 3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli.

Suspensio

Suspension 100 ml:n koostumus:

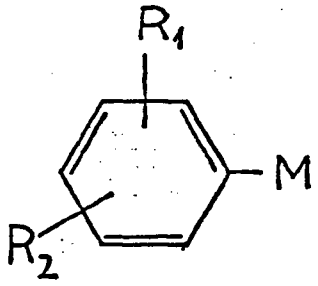
| | |
|---|---|
| aktiivista aineosaa | 1,0 g |
| natriumhydroksidia | 0,26 g |
| sitruunahappoa | 0,30 g |
| nipagiiniä (4-hydroksi-bentsoehappometyyli-esterinatriumsuolaa) | 0,10 g |
| Carbopol 940 (polyakryylihappoa) | 0,30 g |
| etanolia (96%) | 1,00 g |
| vadelma-aromia | 0,60 g |
| sorbiittia (70%:sta vesipitoista liuosta) | 72,00 g |
| tislattua vettä | ad 100,00 ml |

Nipagiinin ja sitruunahapon 20 ml:ssa tislattua vettä olevaan liuokseen lisätään Carbopol pieninä annoksina voimakkaasti sekoittaen ja liuoksen annetaan sitten seistä 10 - 12 tuntia. Tämän jälkeen lisätään natriumhydroksidin yllä mainitun määrän 1 ml:ssa tislattua vettä oleva liuos tipoittain, minkä jälkeen lisätään tipoittain sorbiitin vesipitoinen liuos ja etanolinen vadelma-aromin liuos sekoittaen. Aktiivinen aineosa lisätään sitten pieninä annoksina ja seos homogenoidaan. Suspensio täydennetään tislatulla vedellä 100 ml:aan ja suspensiosiirappi viedään kolloidimyllyn läpi.

Aktiivinen aineosa: 3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydroli.

Patenttivaatimus:

Menetelmä 3-trifluorimetyyli- tai 2,5-dimetyyli-4 -hydroksi--etyyli-bentshydrolin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että saatetaan 4'-hydroksipropiofenoni reagoimaan kaavan (I)




(I)

mukaisen organometallisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa
$R_1$ on vety ja $R_2$ on 3-trifluorimetyyli tai
$R_1$ on 2-metyyli ja $R_2$ on 5-metyyli ja
M edustaa alkalimetallia, mieluummin litiumia, natriumia kaliumia tai MgX-ryhmää, jossa
X on halogeeni.

Hak.n:o 834794

## Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI EP 63012, C07C 33/00

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

28.8.89 Heli

Allekirjoitus