



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

70011

C (45) Patentti myönnetty
Patent mottelat 12 09 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 261/10

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	810838
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	18.03.81
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	18.03.81
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	20.09.81
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.01.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	19.03.80
Unkari-Ungern(HU) 637/80	
Toteennäytetty-Styrkt	

(71) E GY T Gyógyszervegyészeti Gyár, Kereszturi ut 30-38, Budapest X,
Unkari-Ungern(HU)

(72) Rezső Bognár, Debrecen, István Pelyvás Ferenczik, Debrecen,
Ferenc Sztaricskai, Debrecen, Zoltán Györgydeák, Debrecen,
Jozsef Szegi, Debrecen, Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-metyyli-4-
-halogeeni-5-amino-oksimetyyli-isoksatsolien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara
3-metyl-4-halogen-5-aminooksimetyl-isoxazoler

(57) Tiivistelmä

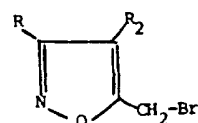
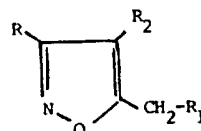
Keksintö koskee uusia yleistä kaavaa (I) olevia isoksatsoli-
johdannaisia ja niiden happoadditiosuoloja

jossa R on C₁-C₄-alkyyli- tai fenyyliryhmä, R₂ on halogeeni-
atomi tai (C₁-C₄-alkoksi)-karbonyyliryhmä, R₁ on kaavaa -CH(NH₂)-
OOH oleva ryhmä tai guanyylitio-, bis-(C₁-C₄-alkoksikarbonyyli-
C₁-C₄-alkanoyyliamido)-metyyli-, amino-oksi-, karbamoyyliamino-
oksi-, guanidino- tai ftalimido-oksi-ryhmä tai ryhmä, joka on
yleistä kaavaa -NR₃R₄, jossa R₃ on vetyatomi tai C₁-C₄-alkyyli-,
C₃-C₆-sykloalkyyli-, ω-halogeeni-(C₁-C₄-alkyyli)-, di-(C₁-C₄-
alkyyli)-amino-(C₁-C₄-alkyyli)- tai 2,6-dihalogeenibentsyyli-
tai p-aminofenyylisulfonyyliryhmä, joka jälkimmäinen ryhmä voi
olla N-substituoitu C₁-C₄-alkanoyyliryhmällä ja R₄ on vetyatomi
tai C₁-C₄-alkyyli-ryhmä tai R₃ ja R₄ ovat yhdessä 2,6-dihalo-
geenibentsylideeniryhmä tai R₃ ja R₄ muodostavat yhdessä viereisen
typpiätoimin kanssa 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, jossa valin-
naisesti voi lisäheteroatomina olla happi sillä edellytyksellä,
että jos R on metyyli ja R₁ on guanyylitio-ryhmä R₂ voi olla vain
kloori.

Yleistä kaavaa (I) olevat uudet yhdisteet voidaan valmistaa
lähtöaineista, jotka ovat yleistä kaavaa (II)

jossa R ja R₂ vastaavat ylläolevaa.

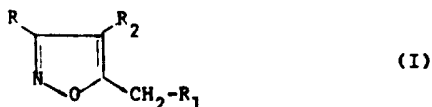
Yleistä kaavaa (I) olevilla yhdisteillä on arvokkaita
verenpainetta alentavia, tulehduksen vastaisia ja kuumetta
alentavia vaikutuksia ja niitä voidaan edullisesti käyttää
hoidossa.



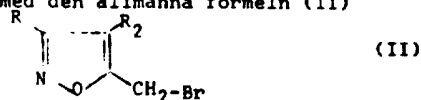
(II)

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till nya isoxazolderivat med den allmänna formeln (I) och syraadditionssalt därav



vari R betecknar en C₁₋₄-alkyl- eller fenylgrupp,
 R₂ är en halogenatom eller en (C₁₋₄-alkoxi)-karbonylgrupp,
 R₁ är en grupp med formeln -CH(NH₂)-COOH, eller en guanyl-
 tio-, en bis-(C₁₋₄-alkoxikarbonyl-C₁₋₄-alkanoylamido)-metyl-,
 en amino-oxi-, en karbamoylamino-oxi, en guanidino-oxi, en
 ftalimido-oxi-grupp eller en grupp med den allmänna formeln
 NR₃R₄, vari R₃ står för en väteatom eller en C₁₋₄-alkyl-,
 C₃₋₆-cykloalkyl-, ω-halogen-(C₁₋₄-alkyl), di-(C₁₋₄-alkyl)-
 amino-(C₁₋₄-alkyl)-, 2,6-dihalogenbensylgrupp eller en
 p-amino-fenyl-sulfonylgrupp, vilken kan vara N-substitue-
 rad med en C₁₋₄-alkanoylgrupp, och
 R₄ står för en väteatom eller C₁₋₄-alkylgrupp, eller R₃
 och R₄ tillsammans betecknar en 2,6-dihalogen-bensyliden-
 grupp, eller R₃ och R₄ bildar tillsammans med närliggande
 kväve atomen en 6-komponentig heterocyklisk ring, vilken
 eventuellt kan innehålla en syreatom som ytterligare hete-
 roatom, med villkor att ifall R betecknar metyl och R₁ står
 för en guanyl-tiogrupp, R₂ endast kan beteckna klor.
 De nya föreningarna med formeln (I) kan framställas från
 utgångsmaterialet med den allmänna formeln (II)



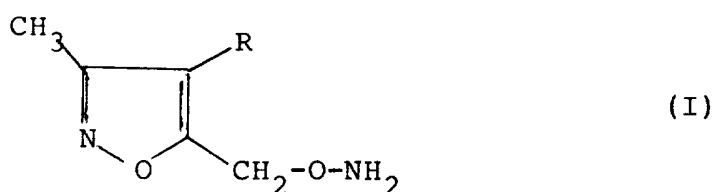
vari R och R₂ har ovan angivna betydelse.

Föreningarna med den allmänna formeln (I) har värdefulla
 hypotensiva, antiinflammatoriska och antipyretiska aktivi-
 teter och kan med fördel användas inom terapin.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-metyyli-4-halogeeni-5-amino-oksimetyyli-isoksatsolien valmistamiseksi.

- 5 Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten yleisen kaavan (I) mukaisten 3-metyyli-4-halogeeni-5-amino-oksimetyyli-isoksatsolien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

10



- 15 jossa kaavassa R on kloori tai bromi.

Tunnetusti voidaan 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolia käyttää kasvinsuojeluaineena (Merck Index, 9. (1961), s. 123). Epätäydellisesti tyydyttyneitä, kasvainten estoaineina käytettyjä isoksatsolijohdannaisia on kuvattu julkaisuissa Tetra-

20 hedron Letters 2549 (1973) ja J. Antib. 28A, 91 (1975).

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on mm. verenpainetta alentava sekä tulehduksen vastainen ja kuumetta alentava vaikutus. Edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa halogeeni on kloori.

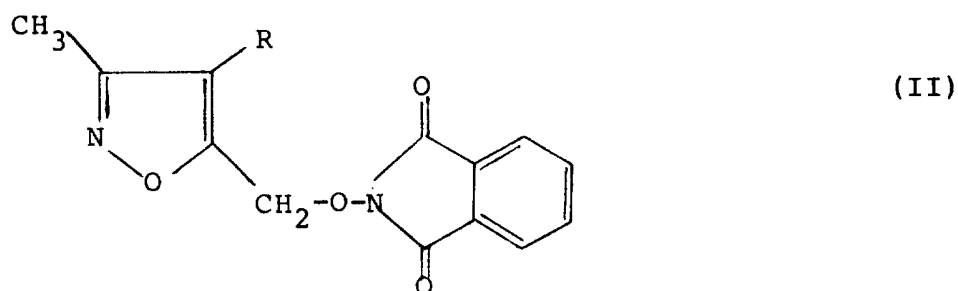
25

Yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan valmistaa farmaseuttisesti hyväksyttävien epä-

30 organisten tai orgaanisten happojen kanssa (esim. kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori-, viini-, fumaari-, maleiini- ja sitruunahappo etc).

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan siten, että yleisen kaavan (II) mukaisten 3-metyyli-4-halogeeni-5-(ftalimido-oksimetyyli)isoksatsolien annetaan reagoida hydratsiinihydraatin kanssa,

35



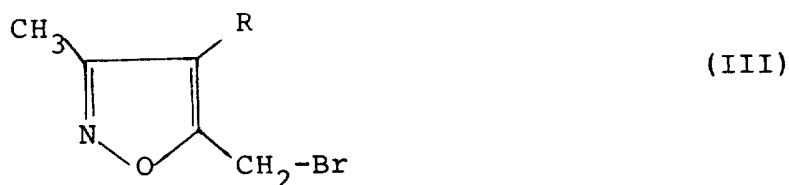
10 ja näin saatu tuote muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa. Tähän tarkoitukseen käytetään edullisesti kloorattuja hiilivetyjä (esim. dikloorimetaania, dikloorietaania tai kloroformia). Reaktiolämpötila voi vaihdella n. 20°C:sta reaktioseoksen kiehumpisteeseen. Lopputuote muutetaan edullisesti hydro-

15 kloridikseen kloorivetyhapolla.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa tunnettuun tapaan happoadditiosuoloiksi antamalla niiden reagoida n. yhden mooliekvivalentin kanssa happoa sopivassa liuottimessa. Näin saadut yhdisteet voidaan eristää sinänsä tunnetuin menetelmin. Lähtöaineena käytettyjä yleisen kaa-

20 van (II) mukaisia yhdisteitä valmistetaan antamalla yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden reagoida N-hydroksiftalimidin kanssa.



30 Alkyyliasemassa olevan bromiatomin reaktiivisuuden ansiosta yleisen kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat hyvin reaktiokkyisiä.

Yleisen kaavan (III) mukaiset 3-substituoidut 4-halogeeni-5-bromimetyyli johdannaiset voidaan valmistaa seura-

35 vasti:

Annetaan asetyyliasetonin reagoida sulfuryylikloridin kanssa ja näin saatu 3-klooriasetyyliasetoni muutetaan 3,5-dimetyyli-4-kloori-isoksatsoliksi antamalla reagoida hydrok-syyliamiinin kanssa. Vastaava bromijohdannainen
 5 valmistetaan bromaamalla 3,5-dimetyyli-isok-satsoli typpihapon läsnäollessa. Annettaessa 3,5-dimetyyli-4-halogeni-isoksatsolin reagoida N-bromisukkiini-imidin kanssa saadaan melkein yksinomaan vastaava 3-metyyli-4-halo-geeni-5-bromietyyli-isoksatsoli.

10 Kymmenesosa 3-metyyli-4-bromi-5-amino-oksimetyyli-isok-satsolin LD₅₀-annoksesta (288 mg/kg. määritettiin ruiskuttamalla hiiren laskimoon) aiheutti ruiskutettuna kissan valtimoon voimakkaan ja lyhytaikaisen verenpainetta alentavan vaikutuksen.

Uusilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä on lisäksi
 15 tulehduksen vastainen ja kuumetta alentava vaikutus. Tuleh-duksen vastainen vaikutus määritettiin seuraavasti: rotille annettiin kymmenesosa LD₅₀-annoksesta 3-metyyli-4-bromi-5-amino-oksimetyyli-isoksatsoli 288 mg/kg. ja 3-metyyli-4-kloori-5-amino-oksimetyyli-isoksatsoli : 185 mg/kg. määritetty ruiskutta-
 20 malla hiiren valtimoon) ja määritettiin ödeeman esto, joka oli aiheutettu ruiskuttamalla paikallisesti 0,05 mg/3 mg dekstraania. Seuraava taulukko on tiivistelmä saaduista tuloksista:

	<u>Keksinnön mukainen yhdiste</u>	<u>Ödeeman prosentuaalinen esto</u>
25	kloorijohdannainen	38

Keksinnön mukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät tehoaineena yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseutti-sesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa sekä sopivaa reagoima-
 30 tonta, myrkytöntä, kiinteätä tai nestemäistä farmaseuttista kantajaa.

Kantajina voidaan käyttää farmasiassa tavanomaisia kan-tajia, esim. kalsiumkarbonaattia, magnesiumtearaattia, vettä, polyalkyleeniglykolia, tärkkelystä, jne. Yllä mainittu
 35 farmaseuttinen koostumus voidaan formuloida tunnettuun tapaan kiinteään (esim. tableteiksi, kapseleiksi, rakeiksi, peräpui-koiksi, emulsioiksi jne) muotoon.

Yleisen kaavan (I) yhdisteiden päiväannos riippuu useista tekijöistä (esim. ko. yhdisteen aktiivisuudesta potilaan tilasta jne), ja se on aina laskettava lääkärin ohjeiden mukaan.

- 5 Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaisten yhdisteiden ja lähtöaineina käytettyjen yleisen kaavan (II) ja (III) mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Valmistus 1

- 10 3-metyyli-4-halogeeni-5-bromimetyyli-isoksatsolien valmistus (kaavan (III) mukainen yhdiste)

- Liuotettiin 0,1 moolia vastaavaa 3,5-dimetyyli-4-halogeeni-isoksatsolia 150 ml:aan vedetöntä hiilitetrakloridia, sitten lisättiin 0,5 g bentsoyyliperoksidia ja liuos kuumentettiin kiehuvaaksi. Sitten lisättiin pieninä annoksina 1,5
15 tunnin aikana 0,12 moolia N-bromisukkiini-imidiä ja seosta keitettiin 4-5 tuntia. Liuoksen jäädyttämisen jälkeen saostunut sukkiini-imidi poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäljelle jäi siirappimainen 3-metyyli-4-halogeeni-5-bromimetyyli-isoksatsoli (n. 90-100%), jota jatko-
20 käsiteltiin ilman lisäpuhdistusta.

Valmistus 2

- 25 3-metyyli-4-kloori(bromi)-5-(ftalimido-oksimetyyli)-isoksatsolin valmistus (kaavan (II) mukainen yhdiste)

- Liuotettiin 0,1 moolia 3-metyyli-4-kloori(bromi)-5-bromimetyyli-isoksatsolia 120 ml:aan vedetöntä N,N-dimetyyli-formamidia, sitten lisättiin 0,11 moolia N-hydroksiftalimidiä ja 0,11 moolia trietyyliamiinia ja seosta seisoitettiin vesihauteella, jonka lämpötila oli 100°C. Sitten se jäädytettiin, laimennettiin vedellä ja saostuneet kiteet eristettiin suodattamalla, pestiin kylmällä vedellä ja kiteytettiin uudelleen.
30

Kloorijohdannainen

Saanto: 89%

Sp.: 152-153°C

Uudelleenkiteytys: etanolista

5 Analyysi: laskettu C 53,54% H 3,10% N 9,57% Cl 12,11%
 saatu C 53,08% H 2,99% N 9,58% Cl 12,15%

Bromijohdannainen

10 Saanto: 90%

Sp.: 154-156°C

Uudelleenkiteytys: etanolin ja veden seoksesta

Analyyysi: laskettu C 46,31% H 2,59% N 8,31% Br 23,7%

15 Saatu: C 47,0% H 2,59% N 8,25% Br 23,67%

Esimerkki 1

3-metyyli-4-kloori(bromi)-5-amino-oksimetyyli-isoksatsolihydrokloridin valmistus

20 Liuotettiin 0,14 moolia 3-metyyli-4-kloori(bromi)-5-(ftalimido-oksimetyyli)-isoksatsolia 500 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania tai dikloorietaania, sitten lisättiin 60 g 98%:ista hydratsiinihydraattia ja liuosta sekoitettiin 16-20 tuntia huoneenlämpötilassa. Saostunut ftaloyylihydratsidi

25 suodatettiin erilleen, pestiin dikloorietaanilla ja yhdistetty suodos ja pesuneste haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 200 ml:aan vedetöntä eetteriä, liuos kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, vedettömällä vetykloridilla. Saostunut tuote eristettiin suodattamalla pestiin vedettömällä eetterillä ja kiteytettiin uudelleen.

30

Saatu: C 30,02% H 3,99% N 14,06% Cl 17,77%
Cl⁻ 17,78%

10 Bromijohdannainen

Analyyysi: laskettu C 24,66% H 3,11% N 11,5% Cl⁻ 14,56%

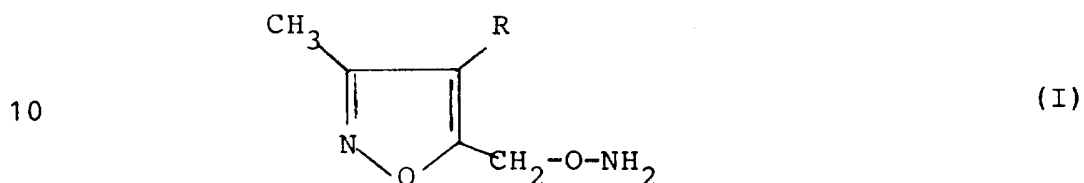
15 Br 32,80%

Saatu: C 25,11% H 3,08% N 11,37% Cl⁻ 14,50%
Br 32,72%

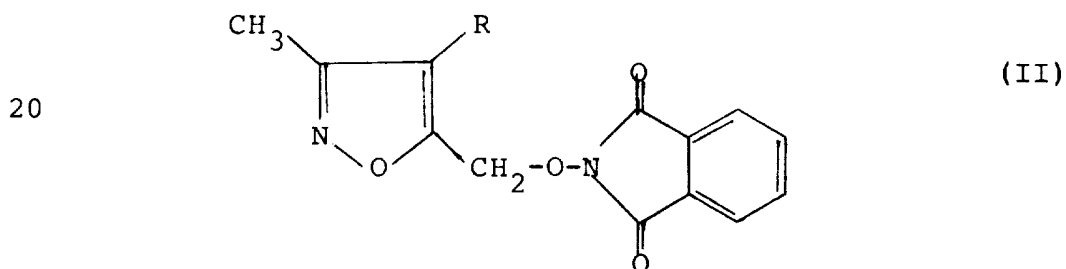
20

Patenttivaatimus

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
5 yleisen kaavan (I) mukaisten 3-metyyli-4-halogeeni-5-amino-
oksimetyyli-isoksatsolien ja niiden farmaseuttisesti hyväk-
syttävien suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R on kloori tai bromi,
t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan (II) mukaisten
15 3-metyyli-4-halogeeni-5-(ftalimido-oksimetyyli)isoksatsolien
annetaan reagoida hydratsiinihydraatin kanssa,



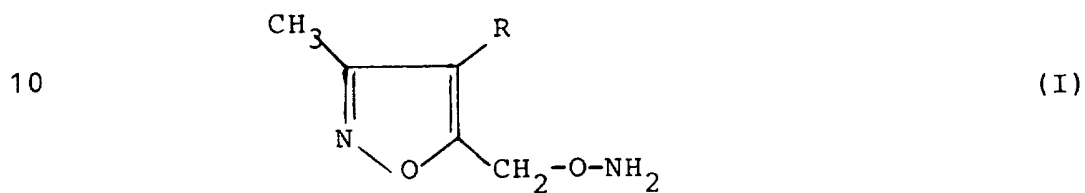
25 jossa kaavassa R merkitsee samaa kuin edellä, ja näin saatu
tuote muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi
happoadditiosuolaksi.

30

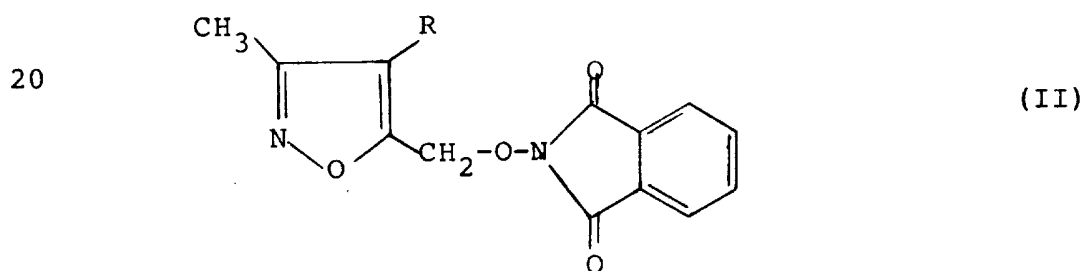
35

Patentkrav

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 3-metyl-4-halogen-5-aminooximetyl-isoxazoler med den allmänna formeln (I) och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



i vilken formeln R är klor eller brom,
 15 k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter 3-metyl-4-halogen-5-(ftalimidooximetyl)isoxazoler med den allmänna formeln (II) med hydrazinhydrat,



25 i vilken formel R har samma betydelse som ovan, och ifall önskvärt, omvandlar den så erhållna produkten till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

30 Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—