



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

72976

C (45) *[illegible]*
[illegible]

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 451/06

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	831233
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	13.04.83
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	13.04.83
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	27.10.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.04.87
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	26.04.82
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 3215490.9 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Rolf Banholzer, Ingelheim am Rhein, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

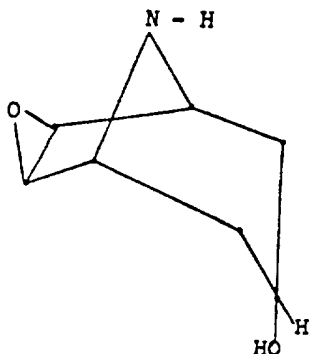
(74) Leitzinger Oy

(54) Norskopiinin käyttö - Användning av norskopin

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on norskopiini, joka on sopiva välituote valmistettaessa arvokkaita farmaseuttisia aineita (esim. spas-molyttisesti ja bronkolyttisesti tehokkaita 6,11-dihydro-dibentso-/b,e/-tiepiini-11-N-alkyyli-norskopiinieettereitä).

Tämä yhdiste voidaan valmistaa norkopolamiinista hydrogenolysoimalla kompleksisilla hydrideillä. Reaktio suoritetaan parhaiten natriumboorihydridillä etanolissa huoneenlämpötilassa.



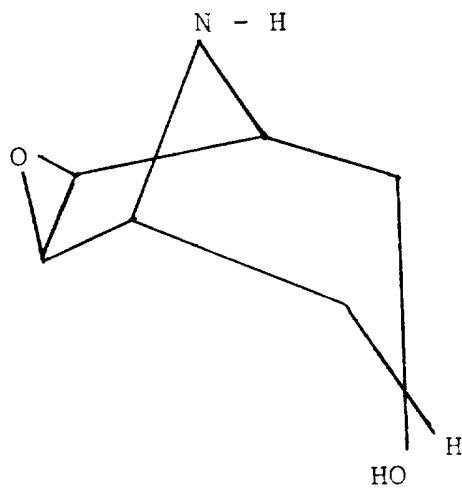
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser norskopin, som är en lämplig mellanprodukt vid framställning av värdefulla farmaceutiska ämnen (t.ex. spasmolytiskt och bronkolytiskt effektiva 6,11-dihydro-dibenzo-/b,e/-tiepin-11-N-alkyl-norskopinetrar).

Denna förening kan framställas från norkopolamin genom hydrogenolysering med komplexa hydrider. Reaktionen utföres företrädesvis med natriumborhydrid i etanol vid rumstemperatur.

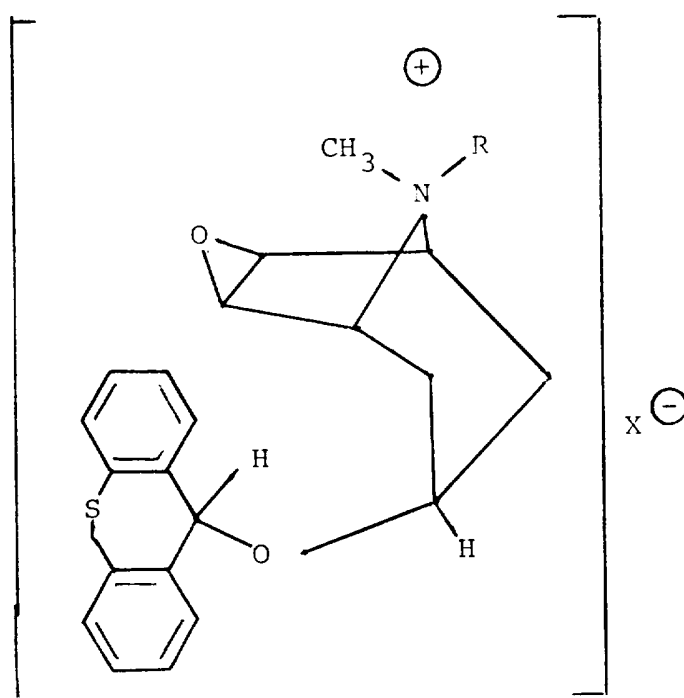
Norskopiinin käyttö - Användning av norskopin

Keksinnön kohteena on norskopiinin, jonka kaava on



(I)

käyttö, valmistettaessa uusia yleiskaavan II mukaisia 6,11-dihydro-dibentso[b,e]-tiepiini-11-N-alkyyli-norskopiini-eettereitä

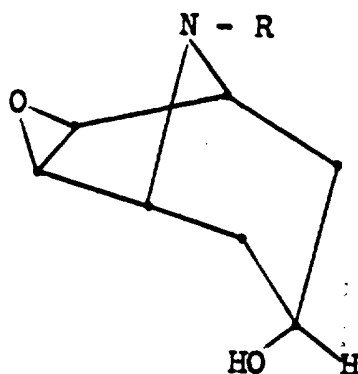


(II)

jossa R on suoraketjuinen tai haarautunut 1-10 hiiliatominen alkyyli-ryhmä ja $X^{(-)}$ on farmakologisesti vaaraton anioni kuten halogeeniatomi tai orgaaninen sulfonihapporyhmä.

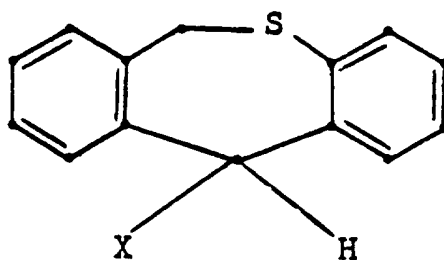
Nämä aineet ovat arvokkaita farmaseuttisia aineita, joilla on hyvin tasapainoitunut suhde antikolinergisen ja antihistamiinisen vaikutuksen välillä. Ne sopivat sen vuoksi erityisen hyvin käytettäväksi bronklyytteinä. Näitä aineita on kuvattu saksalaisessa patenttijulkaisussa P 32 11 185,1.

Norskopiinin jatkokäsittely edellämainitunlaisen yleiskaavan II mukaisiksi norskopiinieettereiksi voi tapahtua siten, että ensin valmistetaan (esim. N-alkyloimalla normaaliin tapaan alkyylihaloginideilla) yleiskaavan III mukaiset N-alkyylinorskopiinit



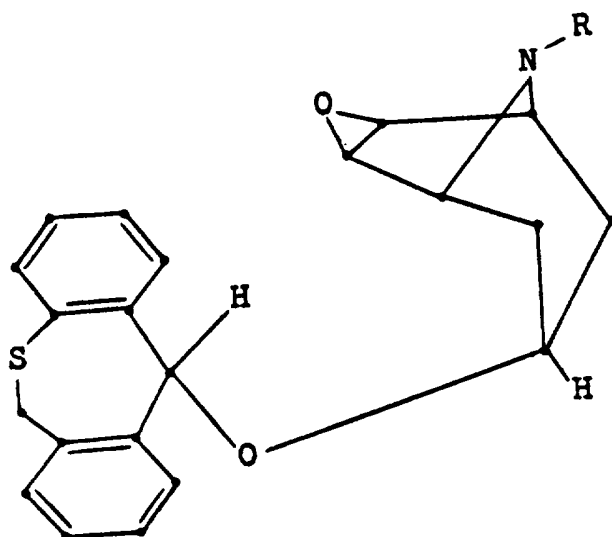
III

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä; nämä taas saatetaan reagoimaan yleiskaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa



IV

jossa X on helposti lohkaistavissa oleva ryhmä (esim. halogeeniatomi), yleiskaavan V mukaisiksi tertiäärisiksi yhdisteiksi



V

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, ja jälkimmäiset muunnetaan tavanomaisten yleiskaavan VI mukaisten kvaternisointiaineiden kanssa

R - X

VI

jossa R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, yleiskaavan II mukaisiksi kvartäärisuoloiksi. Yleiskaavan II mukaisiksi yhdisteiksi tapahtuvan jatkokäsittelyn yksityiskohtien suhteen viitataan jo mainittuun saksalaiseen patenttijulkaisuun P 32 11 185,1.

Norskopiinin valmistus tapahtuu siten, että norskopolamiini tai sen suola käsitellään sopivilla kompleksisilla metallihydrideillä (parhaiten huoneenlämpötilassa tai alennetuissa lämpötiloissa) liuottimessa. Erityisen sopivia ovat metalliboorihydridit ja näistä taas natriumboorihydridi (NaBH_4). Periaatteessa myös litiumalanaatti on sopiva; sivureaktioiden välttämiseksi on tällöin kuitenkin käytettävä 0°C ja alhaisempia lämpötiloja.

Mainitun reaktion liuottimena tulee kysymykseen ennenkaikkea etanoli. Korkeammat alkoholit ja muut orgaaniset liuottimet (esim. eetterit) ovat vähemmän hyviä, koska lähtöyhdisteinä parhaiten

käytetyt norskopolamiinisuolat ovat niihin niukkaliukoisia. Myös metanoli sopii huonommin, koska se esim. natriumboorihydridin kanssa reagoi erittäin nopeasti jo 0°C:ssa, joten tämän reagenssin käyttömäärät tulevat tarpeettoman suuriksi. Hydrogenolyysi voi tapahtua myös vedessä, kun esim. pH säädetään arvoon noin 6-7. Norskopiini voidaan myöhemmin kuitenkin eristää vaivalloisemmin vedestä kuin etanolista.

Lähtötuotteena käytetyn norskopolamiinin valmistus voi tapahtua patenttijulkaisujen DE-AS 1 670 257 ja 1 670 258 mukaisesti.

Seuraava esimerkki selventää keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

Esimerkki

Norskopiini tai norskopiini- hydrokloridi

32,6 g (0,1 moolia) norskopolamin-hydrokloridia suspendoidaan 350 ml:aan etanolia ja suspensioon lisätään 20°C:ssa ja koko ajan sekoittaen 3,78 g (0,1 moolia) natriumboorihydridiä kuutena eränä kulloinkin 20 minuutin välein. Annetaan reagoida vielä 12 tuntia. Tämän ajan kuluttua hydrogenolyysi on tapahtunut loppuun. Typpikaasun alla johdetaan tämän jälkeen -5 - -10°C:ssa kloorivetykaasua, kunnes reaktio on hapan. Kloorivety pestään pois liuoksesta 1,5 litralla eetteriä. Kuivaamisen jälkeen hienojakoiseksi hierretyt kiteet suspendoidaan 2 litraan metyleenikloridia, kuumennetaan kiehuvaan ja lisätään kiehuvaan metyleenikloridiin ammoniakki emäksen sitomiseksi, kunnes reaktio on täydellinen. Orgaanisen suolan erottamisen jälkeen metyleenikloridi tislataan pois alipaineessa 30°C:ssa.

Norskopiini kiteytyy värittöminä kiteinä. Sulamispiste 198-202°C (hajoaa).

Saanto: 12,0 g (85,7 % teoreettisesta).

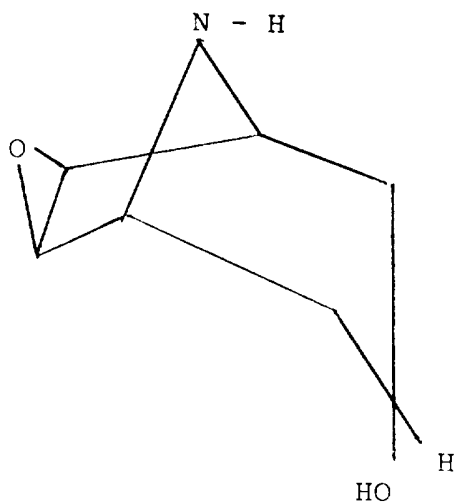
Hydrokloridi voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Värittömiä kiteitä (etanoli), sulamispiste 292-293°C (hajoaa), muuntumispiste noin 205°C.

Tuote vahvistetaan täksi yhdisteeksi alkuaineanalyysien ja spektrien avulla.

72976

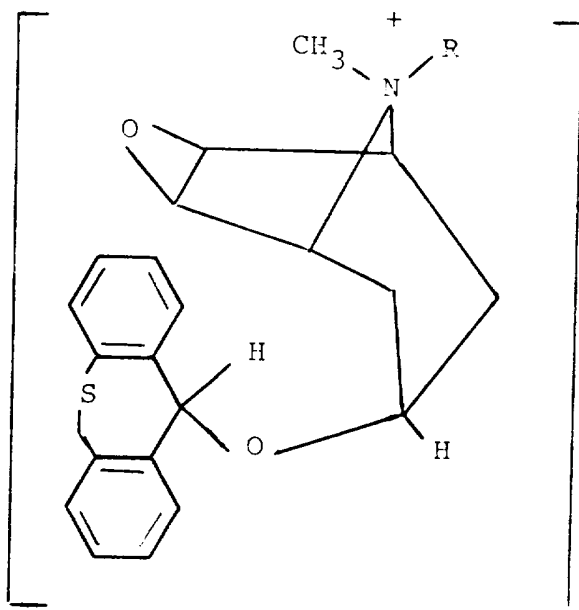
Patenttivaatimus

Norskopiinin, jonka kaava on



(I)

käyttö yleiskaavan (II)

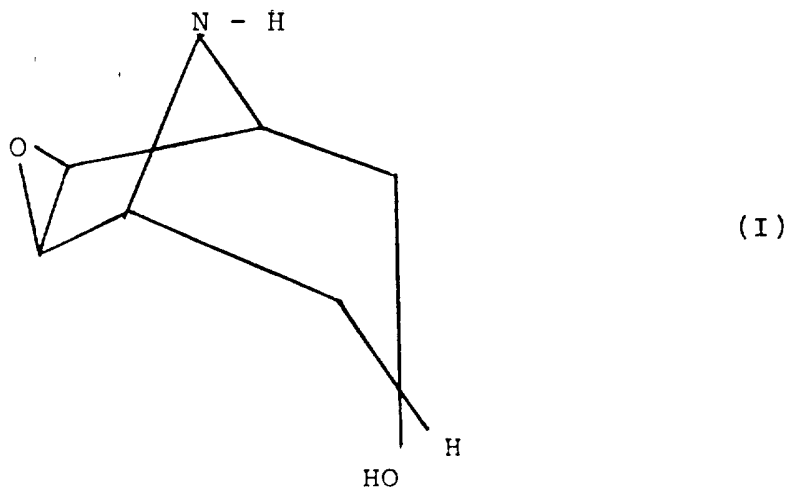
X⁻

(II)

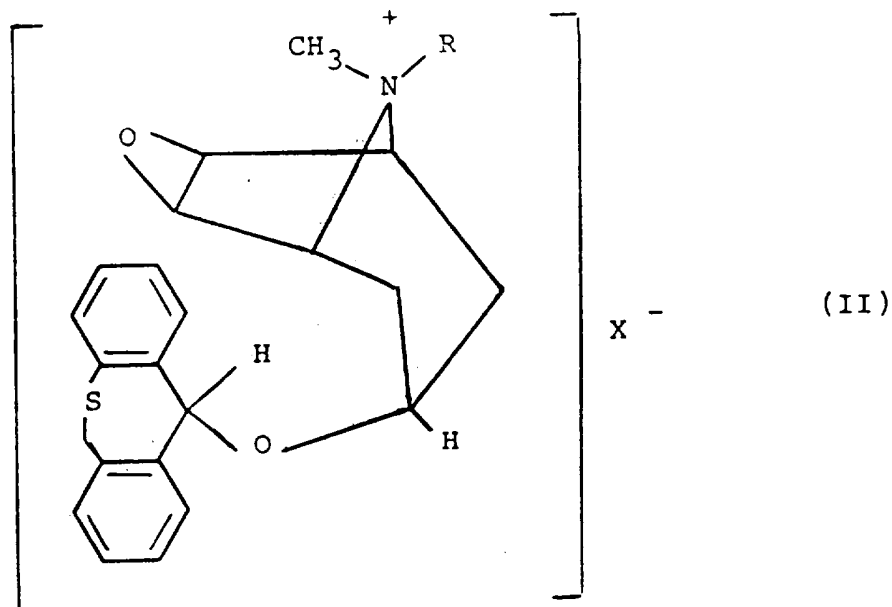
jossa R on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyyliryhmä, jossa on 1 - 10 hiiliatomia, ja x(-) on farmakologisesti vaaraton anioni kuten halogeeniatomi tai orgaaninen sulfonihapporyhmä, mukaisten farmaseuttisten tehoaineiden valmistuksessa.

Patentkrav

Användning av norskopin med formeln



vid framställning av farmaceutiskt effektiva ämnen med den allmänna formeln (II)



där R är en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 10 kolatomer, och X(-) är en farmakologiskt ofarlig anjon, såsom t.ex. en halogenatom eller en organisk sulfonsyragrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 33 394 (C 07 D 451/08).
 Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 469 781 (C 07 D 491/14).
 Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Chemical Abstracts, vol. 94 (1981),
 59 168 e: T'ai-wan K'o Hsueh, vol. 34 (1980), p. 181-185 ja Formula Index,
 p. 375 F.