(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 912499 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 912499

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D498/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.05.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.05.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.11.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

25.05.1990 US 529082

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated,** Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Effland, Richard Charles,** Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Davis, Larry,** Sergeantsville, NJ 08557, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

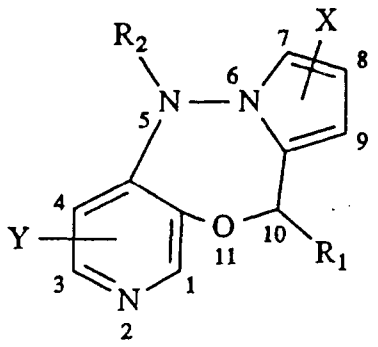
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Pyrido/3,4-b/pyrrolo/1,2-e//1,4,5/oksadiatsepiineja ja niille läheisiäanalogeja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkkeinä

Pyrido/3,4-b/pyrrolo/1,2-e//1,4,5/oxadiazepiner och därmed närbesläktade analoger, förfarande för deras framställning och deras användning som läkemedel

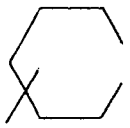
Pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiineja ja niille läheisiä analogeja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkkeinä

Esillä oleva keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava I



(I)

jossa
X on vety, halogeeni tai alempi alkyyli;
Y on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli;
R_1 on vety, alempi alkyyli, aryyli, aryyli-alempi alkyyli, di-alempi alkyyli-amino alkyyli tai



N-R_3, jolloin R_3 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli; ja
R_2 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli;
jotka yhdisteet ovat käyttökelpoisia analgeettisina aineina.

Ellei toisin ole mainittu tai osoitettu, käytetään seuraavia määritelmiä koko selityksessä ja oheisissa patenttivaatimuksissa.

Termi alempi alkyyli tarkoittaa suoraa tai haarautunutta alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia. Esimerkkejä mainitusta alemmasta alkyylistä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, iso-propyyli, n-butyyli, iso-butyyli,

sek-butyyli, t-butyyli ja suoraketjuiset ja haarautuneet pentyyli ja heksyyli.

Termi halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Termi aryyli tarkoittaa kussakin tapauksessa ei-substituoitua fenyyliryhmää, joka on substituoitu 2:lla tai 3:lla substituenttiryhmällä, joista jokainen on riippumattomasti alempi alkyyli, halogeeni, nitro, alempi alkoksi, hydroksi tai trifluorimetyyli.

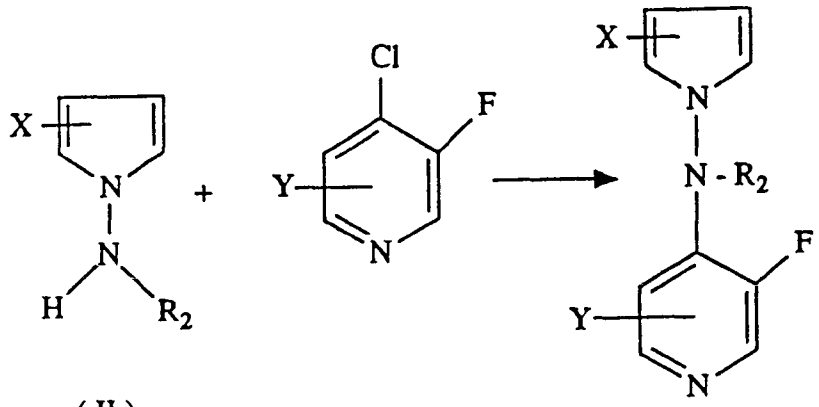
Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan käyttämällä seuraavassa esitettyä synteesikaaviota.

Syntesikaavio

Jälempänä esitetyssä synteesivaiheiden selostuksessa ovat symbolien X, Y, R_1, R_2 ja R_3 määritelmät sellaisia kuin edellä on esitetty ellei toisin ole mainittu tai osoitettu.

Vaihe A

Kaavan II mukaisen yhdisteen annetaan reagoida 4-kloori-3-fluoripyridiinin kanssa kaavan III mukaisen yhdisteen saamiseksi.



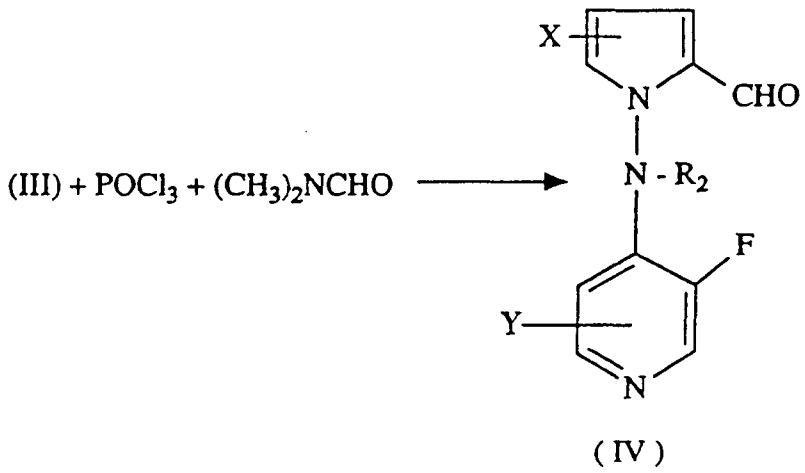
(II) (III)

Mainittu reaktio suoritetaan tyypillisesti alkoholiliuottimissa, kuten metanolissa, etanolissa, isopropanolissa

jne, tai polaarisessa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, heksametyylifosforiamidissa tai dimetyylisulfoksidissa, välillä noin 20 °C - 150 °C olevassa lämpötilassa.

Vaihe B

Yhdisteen III annetaan reagoida fosforioksikloridin ja dimetyyliformamidin kanssa kaavan IV mukaisen yhdisteen saamiseksi.

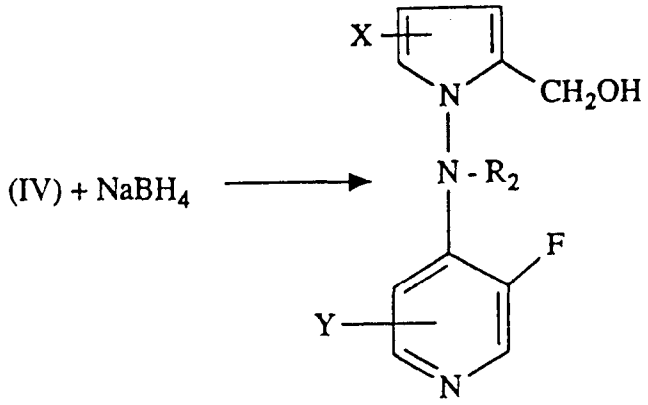


(IV)

Mainittu reaktio voidaan suorittaa sellaisissa olosuhteissa, joita tavallisesti on käytetty Vilsmeier'in reaktioiden suorittamiseksi. Tyypillisesti se suoritetaan sopivissa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä, välillä noin 20 - 100 °C olevassa lämpötilassa.

Vaihe C

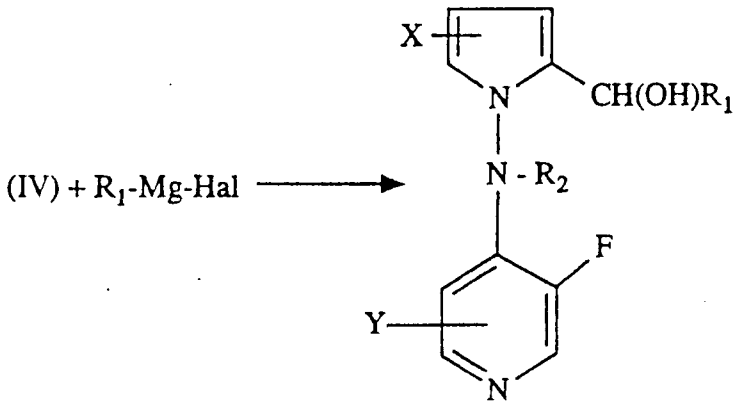
Yhdiste IV pelkistetään natriumboorihydridin avulla tällä alalla tavanomaisena tunnetulla tavalla kaavan V mukaisen yhdisteen saamiseksi.



(V)

Vaihe D

Yhdisteen IV annetaan reagoida Grignard'in reagentin kanssa, jolla on kaava R_1-Mg-Hal, jossa Hal on kloori tai bromi, tällä alalla tavanomaisena tunnetulla tavalla kaavan VI mukaisen yhdisteen saamiseksi.

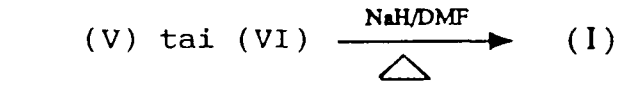


(VI) ($R_1 \neq H$)

Vaihe E

Yhdisteen V tai VI annetaan syklisoitua käyttämällä apuna voimakasta emästä, kuten natriumhydroksidia, yhdisteen I saamiseksi. Tyypillisesti tämä reaktio suoritetaan

sopivassa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, välillä noin 25 - 130 °C olevassa lämpötilassa.



Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia analgeettisina aineina niiden kyvyn vuoksi lievittää kipua nisäkkäillä. Yhdisteiden aktiviteetti osoitetaan hiirillä suoritetussa, 2-fenyyli-1,4-bentsokinonilla aikaansaadussa vääntelehtimiskokeessa (PQW-koe), joka on standardikoe kipulääkkeille [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)].

Fenyylikinonilla hiirissä aikaansaadun vääntelehtimisen (PQW) ehkäiseminen

Hiirille annetaan liuosta, joka sisälsi 0,125 % fenyyli-p-bentsokinonia 5 %:isessa etyylialkoholiliuoksessa (10 ml/kg, ip). Tämä aiheuttaa luonteenomaisen "vääntelehtimisen", joka ilmenee yhden tai useamman jalan sisäänpäin tapahtuvana kiertymisenä samalla kun vartalo kiertyy ja kääntyy, vatsan seinämä vetäytyy sisään, selkä menee notkolle ja selkä köyristyy. Kaikkiaan käytetään aikavaste kokeeseen 28 urospuolista CD-1 Charles River-hiirtä (18 - 30 g). Eläimet saavat ruokaa ja vettä mielin määrin niiden ollessa eläinhäkeissä ennen kokeen suoritusta. Yhdisteitä käytetään kokeissa 20 mg/kg, sc, ja niitä käytetään tislatun veden kanssa, ja mikäli ne ovat liukenemattomia, lisätään yksi tippa Tween-80, erästä pinta-aktiivista ainetta. Yhdisteitä annetaan niin, että annoksen tilavuus on 10 ml/kg.

Kahdellekymmenelle hiirelle (viidelle ryhmää kohti) annetaan koeyhdistettä eri suuruisin esikäsittelyajoin (esim. 15, 30, 45 ja 60 min) ennen fenyylikinonin ruiskuttamista. Vertailueläimet (kaksi ryhmää kohti) saavat samansuuruisen tilavuuden liuotinta. Fenyylikinonin antamisen jälkeen hiiret pannaan erikseen yhden litran vetoi-

siin laboratoriolaseihin ja annetaan viiden minuutin pituisen ajan kulua. Tämän jälkeen hiiriä tarkkaillaan 10 minuutin ajan ja vääntelehtimisten lukumäärä merkitään muistiin kunkin eläimen kohdalta. Prosentuaalisen ehkäisyn laskemiseen tarkoitettu yhtälö on seuraavanlainen.

$$\frac{(\bar{X} \text{ vääntelyä vertailuryhmässä}) - (\bar{X} \text{ vääntelyä lääkeryhmässä})}{\bar{X} \text{ vääntelyä vertailuryhmässä}} \times 100\ \%$$

Ajanjakso, jonka kuluessa tapahtuu prosentuaalinen maksimiehkäisy, katsotaan huipputehon ajaksi. Annos-vastetulos säilytetään kiinnostavien yhdisteiden osalta eli niiden osalta, jotka ehkäisevät vääntelehtimisen 70 %:isesti tai vielä enemmän. Annos-vastetutkimus suoritetaan samalla tavalla kuin aika-vastetutkimus, paitsi että tutkitaan 10 eläintä ryhmää kohti lääkkeen aktiviteetin huipputehon ajalta. Käytetään 50 eläintä jaettuna neljän lääkeryhmän ja yhden liuotinta saaneen vertailuryhmän kesken. Hiirille annetaan normaalisti neljä annosta lääkettä, kulloinkin kaksinkertainen määrä edelliseen annokseen verrattuna. ED_{50} lasketaan tietokoneella lineaarisen regressioanalyysin avulla.

Tulokset tästä kokeesta tämän keksinnön mukaisille eräille yhdisteille ja vertailuyhdisteelle esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1

Yhdiste	Väänтelehtimisten ehkäisy %:eissa @ 20 mg/kg, s.c.
5-metyyli-5H,10H-pyrido[3,4-b]-pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini	58 %
5-metyyli-10-(1-metyyli-4-piperidinyyli)-5H,10H-pyrido[3,4-b]-pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini	47 %
Pentatsosiini	50 %*

*)annoksen ollessa 1,3 mg/kg, s.c.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden tehokkaita määriä voidaan antaa potilaalle jollakin sopivalla tavalla, esimerkiksi oraalisesti kapseleissa tai tableteissa, parenteraalisesti steriilien liuosten tai suspensioiden muodossa ja joissakin tapauksissa suonensisäisesti steriilien liuosten muodossa. Vapaina emäksinä olevista lopputuotteista, vaikkakin ne ovat sellaisenaan tehokkaita, voidaan valmistaa valmisteita ja niitä voidaan antaa niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen muodossa, jolloin tarkoituksena on saavuttaa stabiliteettia, helpottaa kiteyttämistä, parantaa liukoisuutta tai näiden kaltaisista syistä.

Happoja, jotka ovat käyttökelpoisia tämän keksinnön mukaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, ovat epäorgaaniset hapot, kuten kloorivety-, bromivety-, rikki-, typpi-, fosfori- ja perkloorihappo, samoin kuin orgaaniset hapot, kuten viini-, sitruuna-, etikka-, meripihka-, maleiini-, fumaari- ja oksaalihappo.

Esillä olevan keksinnön mukaisia aktiivisia yhdisteitä voidaan antaa oraalisesti, esimerkiksi inertisen laimennusaineen tai syötävän kantaja-aineen kanssa, tai ne voidaan sulkea gelatiinikapseleihin, tai ne voidaan puristaa tableteiksi. Lääkkeen oraalista antamista varten voidaan keksinnön mukaisiin aktiivisiin yhdisteisiin sisällyttää eksipienttejä ja niitä voidaan käyttää tablettien, lääkenappien, kapselien, eliksiirien, suspensioiden, siirappien, öylättien, purukumin ja näiden kaltaisessa muodossa. Näiden valmisteiden tulee sisältää vähintään 0,5 % aktiivisia yhdisteitä, mutta määrä voi vaihdella riippuen kyseisestä muodosta ja se voi olla sopivasti välillä 4 % - noin 70 % yksikön painosta. Tällaisissa koostumuksissa olevan aktiivisen yhdisteen määrä on sellainen, että saavutetaan sopiva annostus. Esillä olevan keksinnön mukaisia edullisia koostumuksia ja valmisteita valmistetaan niin, että oraalinen annostusyksikkömuoto sisältää 1,0 - 300 mg aktiivista yhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit, lääkenapit ja näiden kaltaiset voivat sisältää myös seuraavia aineksia: sideainetta, kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia; eksipienttiä, kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajottavaa ainetta, kuten algiinihappoa, Primogel'ia, maissitärkkelystä ja näiden kaltaisia; voiteluainetta, kuten magnesiumstearaattia tai Sterotex'ia; liukastusainetta, kuten kolloidista piidioksidia; ja makeutusainetta, kuten sakkaroosia tai sakkariinia voidaan lisätä tai maustetta, kuten piparminttua, metyylisalisylaattia tai appelsiinimaustetta. Jos annostusyksikkömuoto on kapseli, se voi sisältää, edellä olevia tyyppejä olevien aineiden lisäksi, nestemäistä kantaja-ainetta, kuten rasvaöljyä. Toiset annostusyksikkömuodot voivat sisältää muita erilaisia aineita, jotka muuttavat annostusyksikön fysikaalista muotoa, esimerkiksi päällysteinä. Tällöin voidaan tabletit tai pillerit päällystää sokerilla, sellakalla tai muilla

enteerisillä päällystysaineilla. Siirappi voi sisältää aktiivisten yhdisteiden lisäksi sakkaroosia makeutusaineena sekä määrättyjä säilöntäaineita, väriaineita, värjääviä ja maustavia aineita. Näiden eri koostumusten valmistukseen käytettyjen aineiden tulee olla farmaseuttisesti puhtaita eivätkä ne saa olla myrkyllisiä käytetyissä määrissä.

Lääkkeen parenteraalista antamista varten voivat keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet sisällyttää liuokseen tai suspensioon. Näiden valmisteiden tulee sisältää vähintään 0,1 % aktiivista yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella välillä 0,5 - noin 30 % valmisteen painosta. Aktiivisen yhdisteen määrä tällaisissa koostumuksissa on sellainen, että saavutetaan sopiva annostus. Esillä olevan keksinnön mukaisia edullisia koostumuksia ja valmisteita valmistetaan niin, että parenteraalinen annostusyksikkö sisältää 0,5 - 100 mg aktiivista yhdistettä.

Liuokset ja suspensiot voivat sisältää myös seuraavia komponentteja: steriiliä laimennusainetta, kuten ruiskeisiin soveltuvaa vettä, ruokasuolaliuosta, rasvaöljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyserolia, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; bakteereja tappavia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliparabeenejä; hapetuksenestoaineita, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia; kelaatinmuodostavia aineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; puskuriaineita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja sekä aineita tonisiteetin säätämiseksi, kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalinen valmiste voidaan sulkea kertakäyttöruiskuihin tai useita annoksia sisältäviin lääkepulloihin, jotka on valmistettu lasista tai muovista.

Esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat: 5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini; 5-metyyli-5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini;

5-metyyli-10-(1-metyyli-4-piperidinyyli)-5H,10H-pyrido-[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini;
5-metyyli-10-(4-piperidinyyli)-5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini;
5-metyyli-10-(1-bentsyyli-4-piperidinyyli)-5H,10H-pyrido-[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini;
5-metyyli-10-(1-fenyylietyyli-4-piperidinyyli)-5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini;
5-metyyli-10-(N,N-dimetyyliaminopropyyli)-5H,10H-pyrido-[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini; ja
5-metyyli-10-fenyyli-5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e]-[1,4,5]oksadiatsepiini.

Seuraavat esimerkit esitetään tämän keksinnön valaisemiseksi.

Esimerkki 1

N-(3-fluori-4-pyridinyyli)-N-metyyli-1H-pyrroli-1-amiini

25 ml:aan isopropanolia lisättiin peräkkäin 4-kloori-3-fluoripyridiiniä (4,0 g), muutamia tippoja HCl:n eetteriliuosta ja liuos, joka sisälsi N-metyyliaminopyrrolia (3,0 g) 20 ml:ssa isopropanolia.

Seosta hämmennettiin palautustislausolosuhteissa (100 °C) 4 tuntia, kaadettiin 100 ml:aan vettä ja hämmennettiin muutamia minuutteja. pH säädettiin arvoon 10 Na_2CO_3:lla, ja seos uutettiin eetterillä (2x). Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin (kyllästetty NaCl, vedetön $MgSO_4$).

Suodatuksen jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin 7 g öljyä, joka eluoitiin piihappogeelipylvään läpi 10 %:isella etyyliasetaatti/dikloorimetaaniliuoksella HPLC:n (high pressure liquid chromatography) avulla. Toivotut fraktiot yhdistettiin ja väkevöitiin paksuksi öljyksi (2,6 g), joka liuotettiin eetteriin ja hapotettiin pH-arvoon 1 maleiinihapon eetteriliuoksella. Saatu sakka koottiin ja kuivattiin, jolloin saatiin

3,5 g tuotetta, sp 155 - 158 °C (hajoaa). Tämä aine kiteytettiin etanoli/eetteri(1:10-seoksesta), jolloin saatiin 2,3 g tuotetta, sp. 157 - 158 °C.

Analyysi:

Lasketut arvot kaavalle C_{10} $H_{10}FN_3 \cdot C_4H_4O_4$

54,72 % C, 4,59 % H, 13,68 % N

Saadut arvot: 54,65 % C, 4,58 % H, 13,62 % N

Esimerkki 2

1-(3-fluori-4-pyridinyylimetyyliamino)-1H-pyrroli-2-karboksialdehydi

14 ml:aan kylmää dimetyyliformamidia lisättiin fosforioksikloridia (18 ml) tipottain 15 minuutin kuluessa. Saatu tahdasta hämmennettiin ympäristön lämpötilassa 10 minuuttia ja sen jälkeen lisättiin liuos, joka sisälsi N-(3-fluori-4-pyridinyyli)-N-metyyli-1H-pyrroli-1-amiinia (15,8 g) 100 ml:ssa dikloorietaania.

Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty 90 °C:ssa 2 tuntia, kaadettiin se liuokseen, joka sisälsi $NaOCOCH_3 \cdot 3H_2O$ (50 g) 150 ml:ssa vettä. Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty 5 minuuttia, säädettiin pH arvoon 8 Na_2CO_3:lla, ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3x). Orgaaninen kerros pestiin vedellä (2x) ja kuivattiin (kyllästetty NaCl, vedetön $MgSO_4$).

Suodatuksen jälkeen liuottimet poistettiin haihduttamalla, jolloin jäljelle jäi 16 g öljyä, joka eluoitiin piihappogeelipylvään läpi etyyliasetaatilla HPLC:tä käyttäen. Toivotut fraktiot yhdistettiin ja väkevöitiin paksuksi öljyksi, joka jähmettyi jäähdytettäessä kiinteäksi aineeksi, 12,8 g, sp. 69 - 70 °C.

Analyysi:

Lasketut arvot kaavalle $C_{11}H_{10}FN_3O$:

60,27 % C, 4,60 % H, 19,17 % N

Saadut arvot: 60,08 % C, 4,59 % H, 19,12 % N

Esimerkki 3

1-(3-fluori-4-pyridinyylimetyyliamino)-1H-pyrroli-2-metanoli

Kylmään liuokseen, joka sisälsi 1-(3-fluori-4-pyridinyylimetyyliamino)-1H-pyrroli-2-karboksialdehydiä (5,0 g) 100 ml:ssa etanolia, lisättiin $NaBH_4$ (2,0 g). Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty 5 °C:ssa yhden tunnin ajan ja sen jälkeen ympäristön lämpötilassa vielä tunnin ajan, väkevöitiin seos öljyksi, jota hämmennettiin 100 ml:n kanssa vettä 5 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin (kyllästetty NaCl, vedetön $MgSO_4$).

Suodatuksen jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin jäljelle jäi öljy, joka eluoitiin piihappogeelipylvään läpi etyyliasetaatilla käyttäen HPLC-järjestelmää. Toivotut fraktiot yhdistettiin ja väkevöitiin öljyksi, joka jähmettyi seistessään, jolloin saatiin 4,0 g tuotetta, sp. 84 - 86 °C.

Analyysi:

Lasketut arvot kaavalle $C_{11}H_{12}FN_3O$:

59,72 % C, 5,47 % H, 18,99 % N

Saadut arvot: 59,92 % C, 5,51 % H, 18,87 % N

Esimerkki 4

5-metyyli-5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e]-[1,4,5]oksadiatsepiini

Liuokseen, joka sisälsi 1-(3-fluori-4-pyridinyylimetyyliamino)-1H-pyrroli-2-metanolia (4,4 g) 75 ml:ssa dimetyyliformamidia (DMF), lisättiin NaH (0,92 g).

Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty 80 °C:ssa 2 tuntia, se jäähdytettiin, kaadettiin 200 ml:aan jäävettä, hämmennettiin 5 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin (kyllästetty NaCl, vedetön $MgSO_4$).

Suodatuksen jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin jäljelle jäi kiinteätä ainetta (4,0 g), sp. 130 °C, joka aine eluoitiin piihappogeelipylvään läpi

etyyliasetaatilla HPLC-järjestelmää käyttäen. Toivottu fraktio väkevöitiin kiinteäksi aineeksi 3,0 g (sp. 138 - 139 °C), joka kiteytettiin uudelleen eetteri/heksaanit-(1:1)-seoksesta, jolloin saatiin 2,3 g kiteitä, sp. 138-139 °C.

Analyysi:

Lasketut arvot kaavalle $C_{11}H_{11}N_3O$:

65,65 % C, 5,51 % H, 20,88 % N

Saadut arvot: 65,53 % C, 5,52 % H, 20,88 % N

Esimerkki 5

[1-(3-fluori-4-pyridinyylimetyyliamino)-α-(1-metyyli-4-piperidinyyli)]1H-pyrroli-2-metanoli

Suspensioon, joka sisälsi magnesiumlastuja (1,7 g) 25 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, joka sisälsi 4-kloori-1-metyylipiperidiiniä (9,5 g) 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. (Reaktio saatettiin alulle muutamilla tipoilla dibromietaania ja kuumentamalla). Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty palautustislausolosuhteissa yhden tunnin ajan, seos jäähdytettiin ja sen jälkeen siihen lisättiin samalla voimakkaasti hämmentäen liuos, joka sisälsi 1-(3-fluori-4-pyridinyylimetyyliamino)-1H-pyrroli-2-karboksialdehydiä (7,3 g) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania.

Sen jälkeen kun seostas oli hämmennetty ympäristön lämpötilassa vielä tunnin ajan, kaadettiin se jääkylmään NH_4Cl-liuokseen, hämmennettiin 5 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x). Orgaaninen kerros pestiin vedellä (2x) ja kuivattiin (kyllästetty NaCl, vedetön $MgSO_4$).

Suodatuksen jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin jäljelle jäi paksua öljyä, 7,0 g, joka eluoitiin piihappogeelipylvään läpi 50 %:isella metanoli/-dikloorimetaani-seoksella HPLC-järjestelmää käyttäen. Toivotut fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi, 4,0 g, sp. 138 - 140 °C. Tämä aine kiteytettiin uudelleen heksaani/eetteri(1:1)-seoksesta, jolloin saatiin 3,5 g kiinteätä ainetta, sp. 147 - 148 °C.

Analyysi:

Lasketut arvot kaavalle $C_{17}H_{23}FN_4O$:

64,13 % C, 7,28 % H, 17,60 % N

Saadut arvot: 63,83 % C, 7,25 % H, 17,27 % N

Esimerkki 6

5-metyyli-10-(1-metyyli-4-piperidinyyli)-5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini

Suspensioon, joka sisälsi NaH (1,0 g) 25 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin liuos, joka sisälsi [1-(3-fluori-4-pyridinyylimetyyliamino)-α-(1-metyyli-4-piperidinyyli)]-1H-pyrroli-2-metanolia (6,0 g) 80 ml:ssa dimetyyliformamidia.

Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty 80 °C:ssa 10 tuntia, se jäähdytettiin, kaadettiin 200 ml:aan jäävettä, hämmennettiin 5 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (2x) ja kuivattiin (kyllästetty NaCl, vedetön $MgSO_4$).

Suodatuksen jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin jäljelle jäi 5,2 g öljyä, joka eluoitiin piihappogeelipylvään läpi 30 %:isella metanoli/dikloorimetaani-liuoksella HPLC-järjestelmää käyttäen. Toivotut fraktiot yhdistettiin ja väkevöitiin öljyksi (2,6 g), joka eluoitiin alumiinioksidipylvään läpi etyyliasetaatilla. Toivotut fraktiot yhdistettiin ja väkevöitiin öljyksi, 2,1 g, joka jähmettyi seistessään, sp. 38 - 40 °C.

Analyysi:

Lasketut arvot kaavalle $C_{17}H_{22}N_4O$:

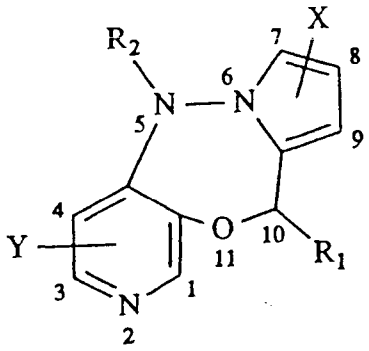
68,43 % C, 7,43 % H, 18,78 % N

Saadut arvot: 68,09 % C, 7,64 % H, 18,36 % N

43

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I



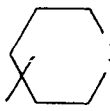
(I)

jossa

X on vety, halogeeni tai alempi alkyyli;

Y on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli;

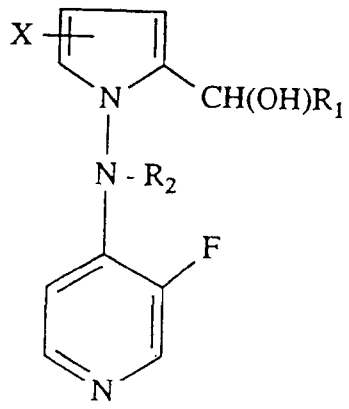
R_1 on vety, alempi alkyyli, aryyli, aryyli-alempi alkyyli, di-alempi alkyyli-amino alkyyli tai



$N-R_3$, jolloin R_3 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli; ja

R_2 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli;

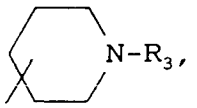
jonka menetelmän mukaan syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava VI



(VI)

jossa R_1, R_2 ja X ovat sellaisia kuin on määritelty, voimakkaan emäksen läsnäollessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa X ja Y ovat kumpikin vety, R_1 on vety tai



jolloin R_3 on alempi alkyyli ja R_2 on alempi alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa R_2 ja R_3 ovat kumpikin metyyli.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa valmistetaan 5-metyyli-5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuolaa.

5. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty yhdiste, joksi valmistetaan 5-metyyli-10-(1-metyyli-4-piperidinyyli)-5H,10H-pyrido[3,4-b]pyrrolo[1,2-e][1,4,5]oksadiatsepiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

6. Yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi, jolla on analgeettinen vaikutus.