(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 922308 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 922308

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D237/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.12.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.05.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.05.1992**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **15.12.1989 PCT/US1989/005637**

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Pfizer Inc.,** 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Mylari, Banavara Lakshmana,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Substituoituja oksoftalatsinyylietikkahappoja ja niiden anologeja

Substituerade oxoftalazinylättikssyror och deras analoger

Substituoituja oksoftalatsinyylietikkahappoja ja niiden analogeja

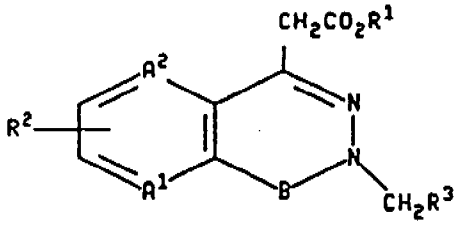
Keksinnön tausta

Tämä keksintö koskee uusia substituoituja oksoftalatsinyylietikkahappoja, joiden aldoosireduktaasia inhibioiva aktiivisuus on edullista hoidettaessa kroonisia komplikaatioita, jotka aiheutuvat sokeritaudista, kuten sokeritautikaiheja, verkkokalvosairautta ja hermosairautta, farmaseuttisia yhdistelmiä, jotka sisältävät sellaisia yhdisteitä ja menetelmää sellaisten yhdisteiden käyttämiseksi.

Aldoosireduktaasi-inhibiittorien käyttö diabeteskomplikaatioiden hoidossa tunnetaan eurooppalaisen patenttijulkaisun nro 222 576 perusteella, julkaistu toukokuun 20 päivänä 1987, jossa paljastetaan heterosyklisiä oksoftalatsinyylietikkahappoja.

Yhteenveto keksinnöstä

Keksinnön mukaisesti varataan yhdiste, jonka kaava on



(I)

jossa A^1 ja A^2 ovat itsenäisesti N tai CH; on kovalenssisidos tai C=O; R^1 on vety tai C_{1-6}-alkyyli; R^2 on vety, fluori kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi tai C_{1-4}-alkyylitio;

R^3 on $-\overset{\overset{X}{\|}}{C}-\overset{\overset{Y}{|}}{N}-R^4$ tai $-\overset{\overset{H}{|}}{N}-\overset{\overset{X}{\|}}{C}-R^4$

joissa R^4 on fenyyli, jossa on mahdollisesti itsenäisesti substituenttina yksi tai kaksi fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, trifluorimetyylitio-, C_{1-4}-alkyyli-, C_{1-4}-alkoksi-, C_{1-4}-alkyylitio-, C_{1-4}-alkyylisulfinyyli-, C_{1-4}-alkyylisulfonyyli- tai nitroryhmää; edellyttäen, että kun R^4 on disubstituoitu fenyyli, substituentit ovat fenyylissä asemissa 3 ja 4, tai 3 ja 5, tai 2 ja 5; X on happi tai rikki; Y on vety; tai Y muodostaa indoliryhmän fenyylin ortoasemassa olevan hiilen kanssa R^4:ssä; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä emässuola kun R^1 on vety; edellyttäen, että kun B on kovalenssisidos, A^1 ja A^2 ovat kumpikin CH.

Keksinnön ensisijaisessa suoritusmuodossa A^1 ja A^2 ovat kumpikin CH. Toisessa ensisijaisessa suoritusmuodossa B on C=O. Vielä muussa ensisijaisessa suoritusmuodossa R^4 on fenyyli, jossa on substituenttina ainakin yksi kloori, bromi tai trifluorimetyyli.

Tämä keksintö koskee myös aldoosireduktaasi-aktiivisuutta inhibioivaa yhdistelmää, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä aldoosireduktaasi-aktiivisuutta tehokkaasti inhibioivan määrän seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa. Ensisijaiset yhdistelmät sisältävät ensisijaisia edellä selostettuja kaavan I mukaisia yhdisteitä.

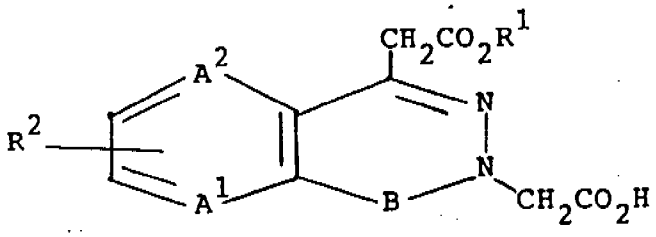
Keksinnön piiriin sisältyy edelleen menetelmä sokeritautipotilaan kuten eläimen tai ihmisen hoitamiseksi sokeritautiin liittyvien komplikaatioiden osalta, johon menetelmään sisältyy kaavan I mukaisen yhdisteen tehoavan määrän anto potilaalle. Ensisijaisiin menetelmiin sisältyy ensisijaisen edellä selostetun kaavan I mukaisen yhdisteen anto.

Yksityiskohtainen selostus keksinnöstä

Termi "alkyyli" aina R^1:n, R^2:n, R^3:n jne. määritelmien yhteydessä käytettynä merkitsee tyydytettyjä yksivalenssisia suoraketjuisia tai haarautuneita alifaat-

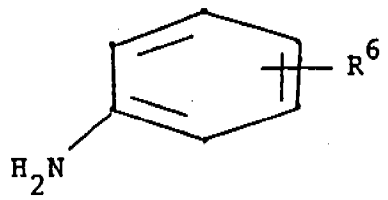
tisia hiilivetyradikaaleja kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, t-butyylia, jne.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^3 on $-C(=X)-NYR^4$, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka kaava on



(II)

jossa A^1, A^2, B ja R^2 ovat edellä kaavaan I viitaten määriteltyjä, ja R^1 on C_{1-6}-alkyyli, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on

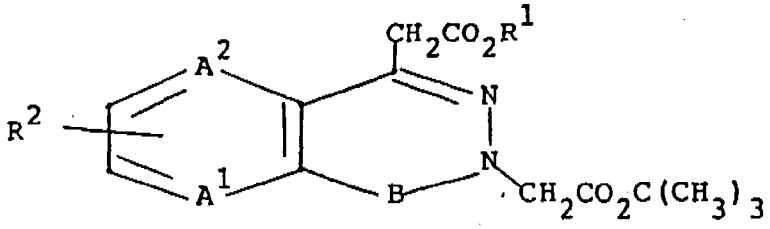


(III)

jossa R^6 on yksi tai kaksi fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, trifluorimetyylitio-, C_{1-4}-alkyyli-, C_{1-4}-alkoksi-, C_{1-4}-alkyylitio-, C_{1-4}-alkyylisulfinyyli-, C_{1-4}-alkyylisulfonyyli- tai nitroryhmää, edellyttäen, että kun R^6 on disubstituentti, substituentit ovat kaavan III mukaisessa aniliinijohdannaisessa asemissa 3 ja 4, tai 3 ja 5, tai 2 ja 5. Tämä kondensointireaktio tapahtuu menetelmäolosuhteissa, jotka ovat tavanomaisia peptidisidosten muodostamiseksi kytkettäessä karboksyylihappoa ja amiinia. Täten reaktio suoritetaan tavallisesti kytkentäaineen kuten isobutyyliklooriformiaatin, disykloheksyylikarbodi-imidin tai vedettömän meripihkahappoimidin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti reak-

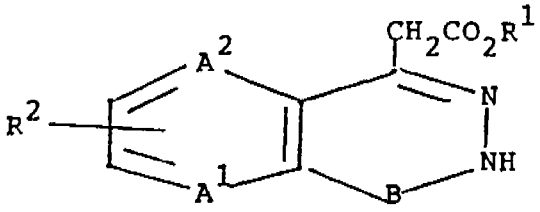
tion suhteen inertissä liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat halogeenihiilivetyliuottimet kuten kloroformi tai metyleenikloridi. Reaktio voidaan suorittaa rajoissa noin 20 - noin. 60 °C olevissa lämpötiloissa, tavallisesti noin huoneenlämpötilassa.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa yhdisteistä, joiden kaava on



(IV)

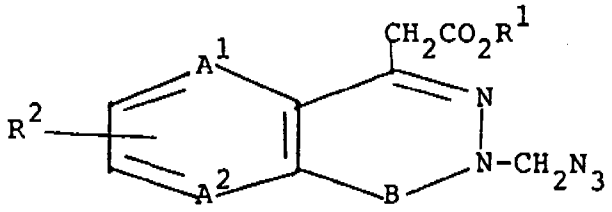
hydrolysoimalla hapolla kuten väkevällä rikkihapolla tai trifluorietikkahapolla. Kaavan IV mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa yhdisteistä, joiden kaava on



(V)

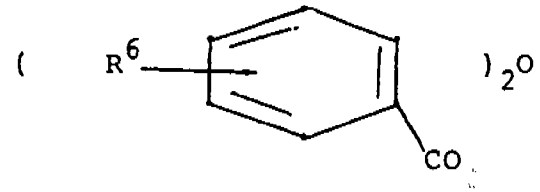
joissa A^1, A^2, B ja R^2 ovat edellä kaavaan I viitaten määriteltyjä, ja R^1 on C_{1-6}-alkyyli, antamalla reaktion tapahtua yhdisteen $HalCH_2CO_2C(CH_3)_3$ kanssa, jossa Hal on kloori, bromi tai jodi. Tämä reaktio tapahtuu emäksen läsnäollessa. Sopivia emäksiä ovat alkalimetalli-t-butylaatti kuten kalium-t-butylaatti, alkalimetallihydridi kuten natriumhydridi, tai alkalimetallikarbonaatti kuten kaliumkarbonaatti. Reaktio suoritetaan liuottimen kuten dimetyyliasetamidin, asetonin tai diglyymin läsnäollessa. Reaktiolämpötila on rajoissa noin huoneenlämpötila - noin 100 °C.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^3 on $-NH-C(=Y)-R^4$ voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka kaava on



(VI)

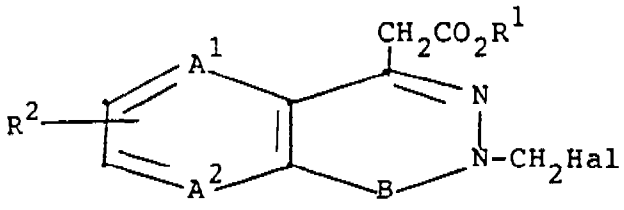
jossa A^1, A^2, B ja R^2 ovat edellä määriteltyjä ja R^1 on C_{1-6}-alkyyli, reagoida anhydridiyhdisteen kanssa, jonka kaava on



(VII)

jossa R^6 on edellä kaavaan III viitaten määritelty. Reaktio suoritetaan tavallisissa hydrausolosuhteissa vetypaineiden ollessa rajoissa ympäristön paine - noin 50 psi. Sopivia hydrauskatalyyttejä ovat palladium, platina ja Raney-nikkeli. Sopivia liuottimia ovat reaktio-olosuhteissa inertit liuottimet kuten tetrahydrofuraani, etyyliasetaatti tai etikkahappo.

Kaavan VI mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka kaava on



(VIII)

jossa A^1, A^2, B ja R^2 ovat edellä kaavaan I viitaten määriteltyjä, R^1 on C_{1-6}-alkyyli, ja Hal on kloori, bromi tai jodi, reagoida natriumatsidin tai C_{1-4}-alkyyliammoniumatsidien kanssa. Yleensä reaktio suoritetaan liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa tai 1-metyylipyrrolidinonissa. Reaktiolämpötilat ovat rajoissa noin huoneenlämpötila - noin 60 °C.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^3 on $-C(=Y)-NY-R^4$, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa antamalla kaavan V mukaisen yhdisteen reagoida kaavan:

$ZH_2C-\overset{\overset{X}{\|}}{C}-\overset{\overset{Y}{|}}{N}-R^4$ (IX) mukaisen yhdisteen kanssa,

jossa Z on kloori, bromi, jodi C_{1-4}-tioalkyyli, tai C_{1-4}-alkyylisulfonyyli, ja X, Y ja R^4 ovat edellä kaavaan I viitaten määriteltyjä. Tämä reaktio suoritetaan yleensä emäksen läsnäollessa. Spesifisiä reaktio-olosuhteita ovat reaktio natriumhydrosulfidin kanssa dimetyyliformamidissa tai diglymessä, tai alkalimetalli-C_{1-4}-alkoholaatin, kuten natriummetylaatin kanssa C_{1-4}-alkanolissa, dimetyyliformamidissa tai diglymessä. Reaktio tapahtuu yleensä välillä noin huoneenlämpötila - noin 100 °C.

Kaavan IX mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa hyvin tunnetuin asylointimenetelmin kaavan $NHYR_4$ mukaisesta yhdisteestä, jossa Y ja R_4 ovat edellä määriteltyjä, halogeeniasetyylikloridin kanssa, jossa halogeeni on kloori, bromi tai jodi, tai (C_{1-4})-alkyylitioasetyylikloridin, tai (C_{1-4})-alkyylisulfonyyliasetyylikloridin kanssa. Reaktio tapahtuu yleensä tertiäärisen amiinin kuten trietyyliamiinin läsnäollessa.

Kaavan mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on vety, voidaan valmistaa vastaavista kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R^1 on C_{1-6}-alkyyli normaalin hydrolyysin avulla. Täten hydrolyysi tapahtuu tavallisissa lämpötiloissa ja hapon tai emäksen kuten epäorgaanisen hapon, esimerkiksi kloorivetyhapon, tai alkalimetallihydroksidin tai -karbo-

naatin kuten natrium- tai kaliumhydroksidin tai -karbonaatin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan veden ja liuottimen, esimerkiksi 1 - 4 hiiliatomisen alkanolin kuten metanolin tai dioksaanin läsnäollessa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on vety, voidaan esteröidä tavallisin menetelmin kuten antamalla vastaavan happokloridin, -bromidin tai -anhydridin reagoida R_1H:n kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on C_{1-6}-alkyyli.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on rikki, voidaan valmistaa rikittämällä vastaavia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on happi, tunnetuin menetelmin, esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua fosforipentasulfidin, P_4S_{10}, tai Lawesson'in reagenssin kanssa aromaattisessa liuottimessa kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, pyridiinissä tai kinoliinissä. Reaktiolämpötilat ovat yleensä rajoissa noin 50 °C - noin käytetyn liuottimen kiehumislämpötila.

Yhdisteiden (I), joissa R_1 on vety, farmaseuttisesti hyväksyttäviä emäsadditiosuoloja voidaan muodostaa tavallisin menetelmin farmaseuttisesti hyväksyttävien kationien kanssa. Täten näitä suoloja voidaan helposti valmistaa käsittelemällä kaavan I mukaista yhdistettä halutun farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin vesiliuoksen kanssa ja haihduttamalla muodostunut liuos kuiviin, ensisijaisesti vakuumissa. Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaisen yhdisteen alempialkyylialkoholiliuosta voidaan sekoittaa halutun metallin alkoholaatin kanssa ja liuos haihdutetaan sen jälkeen kuiviin. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationeja tähän tarkoitukseen ovat, näihin rajoittumatta, alkalimetallikationit kuten kalium ja natrium, ammonium tai vesiliukoiset amiiniadditiosuolat kuten N-metyyliglukamiini (meglumine), alempialkanoliammonium- ja muut emässuolat orgaanisten amiinien kanssa, jotka ovat farmaseut-

tisesti hyväksyttäviä, ja maa-alkalimetallikationit, kuten kalsium ja magnesium.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia entsyymin aldoosireduktaasin inhibiittoreina hoidettaessa sokeritaudin kroonisia komplikaatioita kuten sokeritautikaiheja, verkkokalvosairautta ja hermosairautta. Näissä patenttivaatimuksissa ja selityksessä käytettynä hoidolla tarkoitetaan sekä sellaisten tilojen estämistä että lievittämistä. Yhdistettä voidaan antaa hoidon tarpeessa olevalle kohteelle erilaisia tavanomaisia antoteitä, anto suun kautta, parenteraalisesti tai paikallisesti mukaan lukien. Yleensä näitä yhdisteitä annetaan suun kautta tai parenteraalisesti annosten ollessa valillä noin 0,5 ja 25 mg hoidettavan kohteen kehon painon kiloa kohden päivässä, ensisijaisesti noin 1,0 - 10 mg/kg. kuitenkin voi esiintyä jonkinverran vaihtelua annoksen osalta riippuen hoidettavan kohteen tilasta. Annosta vastaava henkilö määrää joka tapauksessa sopivan yksilölliselle kohteelle annettavan annoksen.

Keksinnön uusia yhdistettä voidaan antaa yksin tai yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa, joko yhtenä tai useina annoksina. Sopivia farmaseuttisia kantajia ovat inertit kiinteät laimentimet tai täyteaineet, steriili vesiliuos ja erilaiset orgaaniset liuottimet. Farmaseuttisia yhdistelmiä, jotka on muodostettu yhdistämällä uudet kaavan I mukaiset yhdisteet ja farmaseuttisesti hyväksyttävät kantajat, annetaan sitten helposti erilaisina annostemuotoina kuten tabletteina, jauheina, pastilleina, siirappeina, injektoitavina liuoksina ja näiden kaltaisissa muodoissa. Nämä farmaseuttiset yhdistelmät voivat haluttaessa sisältää muita aineosia kuten mausteita, sideaineita, apuaineita ja näiden kaltaisia aineita. Täten suun kautta antoa varten voidaan käyttää tabletteja, jotka sisältävät erilaisia apuaineita

kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja kalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten hajoittavien aineiden kuten tärkkelyksen, algiinihapon ja tiettyjen silikaattikompleksien kanssa, yhdessä sitovien aineiden kuten polyvinyylipyrrolidonin, ruokosokerin, gelatiinin ja akaasian kanssa. Lisäksi liukuaineet kuten magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki ovat usein käyttökelpoisia tabletointitarkoituksiin. Samantyyppisiä kiinteitä yhdistelmiä voidaan myös käyttää täyteaineina pehmeissä tai kovaksi täytetyissä gelatiinikapseleissa. Ensisijaisia aineita tähän tarkoitukseen ovat laktoosi tai maitosokeri ja suurimolekyylipainoiset polyetyleeniglykolit. Kun suun kautta tapahtuvaan antoon halutaan saada vesisuspensioita tai eliksiirejä siinä oleva oleellinen aktiivinen aineosa voidaan yhdistää erilaisten makeutus- tai mausteaineiden, värjäävän aineen tai väriaineiden kanssa ja haluttaessa emulgointi- tai suspendointiaineiden kanssa, yhdessä laimentimien kuten veden, etanolin, propyleeniglykolin, glyseriinin ja niiden yhdistelmien kanssa.

Parenteraalista antoa varten voidaan käyttää kaavan I mukaisten uusien yhdisteiden liuoksia seesami- tai maapähkinäöljyssä, vesipitoisessa propyleeniglykolissa tai steriilissä vesiliuoksessa. Sellaisten vesiliuosten tulisi olla tarvittaessa sopivasti puskuroituja ja laimennusneste säädetty ensin isotooniseksi riittävällä suola- tai glukoosimäärällä. Nämä erikoiset vesiliuokset soveltuvat erityisesti annettaviksi laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti, ihonalaisesti ja vatsaontelonsisäisesti. Tässä yhteydessä käytettäviä steriilejä vesipitoisia väliaineita on helposti saatavissa alan asiantuntijain tuntemin normaalein teknillisin menetelmin.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ei voida käyttää edullisesti ainoastaan parenteraaliseen antoon tarkoitettujen vesipitoisten farmaseuttisten yhdistelmien valmistamiseen edellä selostetulla tavalla, vaan erityisemmin

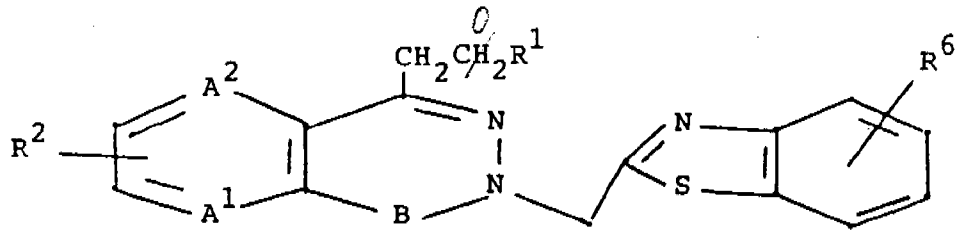
farmaseuttisten yhdistelmien valmistamiseen, jotka soveltuvat käytettäviksi silmäliuoksina. Sellaiset silmäliuokset ovat pääasiallisesti mielenkiintoisia sokeritautikaihien hoitamiseksi antamalla paikallisesti ja sellaisten tilojen käsittely tällä tavalla on tämän keksinnön ensisijaisena suoritusmuotona. Täten sokeritautikaihien hoitamiseksi tämän keksinnön yhdisteitä annetaan silmään silmävalmisteena, jota on valmistettu tavallisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti, katso esimerkiksi julkaisua "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15 th Edition, sivuja 1488 - 1501 (Mack Publishing Co., Easton, Pa). Silmävalmiste sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa konsentraatioin noin 0,01 - noin 1 paino-%, ensisijaisesti noin 0,05 - noin 0,5 %, farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuoksessa, suspensiossa tai voiteessa. Eräitä konsentraatiovariaatioita voi ilmetä tarpeen vaatiessa, riippuen käytettävästä erityisestä yhdisteestä, hoidettavan kohteen tilasta ja näiden kaltaisista seikoista, ja käsittelystä vastaava henkilö määrää sopivimman konsentraation yksityistä potilasta varten. Silmävalmiste on ensisijaisesti steriilin vesiliuoksen muodossa, joka sisältää haluttaessa lisäaineosia, esimerkiksi antiseptisiä aineita, puskureita, jänteytysaineita, antioksidantteja ja stabilisaattoreita, ionittomia kostutus- tai selkeytysaineita, viskositeettia lisääviä aineita ja näiden kaltaisia aineita. Sopivia antiseptisiä aineita ovat bentsalkoniumkloridi, bentsethoniumkloridi, klooributanoli, thimerosal ja näiden kaltaiset aineet. Sopivia puskureita ovat boorihappo, natrium- ja kaliumbikarbonaatti, natrium- ja kaliumboraatti, natrium- ja kaliumkarbonaatti, natriumasetaatti, natriumbifosfaatti ja näiden kaltaiset aineet määrin, jotka riittävät pitämään pH:n välillä noin 6 - 8, ensisijaisesti välillä noin 7 ja 7,5. Sopivia jänteytysaineita ovat dekstraani 40, dekstraani 70, dekstroosi glyseriini, kaliumkloridi, propylee-

niglykoli, natriumkloridi ja näiden kaltaiset aineet siten, että silmäliuoksen natriumkloridi-ekvivalentti on rajoissa 0,9 + tai - 0,2 %. Sopivia antioksidantteja ja stabilisaattoreita ovat natriumbisulfiitti, natriummetabisulfiitti, natriumtiosulfiitti, tiourea ja näiden kaltaiset aineet. Sopivia kostutus- ja selkeytysaineita ovat polysorbaatti 80, polysorbaatti 20, poloxamer 282 ja tyloxapol. Sopivia viskoosisuutta lisääviä aineita ovat dekstraani 40, dekstraani 70, gelatiini, glyseriini, hydroksietyyliselluloosa, hydroksimetyylipropyyliselluloosa, lanoliini, metyyliselluloosa, vaseliini, polyetyleeniglykoli, polyvinyylialkoholi, polyvinyylipyrrolidoni, karboksimetyyliselluloosa ja näiden kaltaiset aineet. Silmävalmiste annetaan paikallisesti hoidon tarpeessa olevan potilaan silmään tavallisin menetelmin, eslmerkiksi tippojen muodossa tai kylvettämällä silmää silmäliuoksessa.

Tämän keksinnön yhdisteiden aktiivisuus kroonisten sokeritautikomplikaatioiden hoitoaineina voidaan määrittää muutamin tavallisin biologisin tai farmakologisin kokein. Sopivia kokeita ovat (1) mitata niiden kyky ehkäistä eristetyn aldoosireduktaasin entsyymiaktiivisuutta; (2) mitata niiden kyky vähentää tai ehkäistä sorbitolin keräytymistä akuuttisesti streptotsotosinoitujen, se on sokeritautisten rottien lonkkahermoon ja linsseihin; (3) mitata niiden kyky palauttaa jo kohonneet sorbitoliarvot kroonisesti streptotsotosiinilla sokeritautisiksi tehtyjen rottien lonkkahermossa ja linsseissä; (4) mitata niiden kyky estää tai inhibioida galaktitolin muodostumista akuuttisesti maitosokeriveristen rottien linsseissä; (5) mitata niiden kyky viivyttää kaihin muodostumista ja vähentää linssien samentumisen ankaruutta kroonisesti maitosokeriverisillä rotilla; (6) mitata niiden kyky estää sorbitolin keräytymistä ja kaihin muodostumista eristetyissä glukoosilla inkuboiduissa rotan linsseissä; ja (7)

mitata niiden kyky vähentää jo kohonnutta sorbitolimäärää glukoosilla haudutetuissa eristetyissä rotan linsseissä.

Kaavan I mukaisilla yndisteillä, joissa R^3 on $-C(=X)NYR^4$, on käyttöa välituotteina valmistettaessa bentsotiatsolyyliyhdisteitä, joiden kaava on



XI

antamalla reaktion tapahtua natriumhydridin kanssa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa. Kaavan XI mukaiset yhdisteet on paljastettu eurooppalaisessa patenttijulkaisussa EP 222 576. Täten eurooppalaisen patenttijulkaisun mukaisesti R^6:ssa voi olla yksi tai kaksi fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, trifluorimetyylitio-, C_{1-4}-alkyyli-, C_{1-4}-alkoksi-, C_{1-4}-alkyylitio-, C_{1-4}-alkyylisulfinyyli-, C_{1-4}-alkyylisulfonyyli- tai nitroryhmää.

Tätä keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein. On selvää kuitenkin, että keksintö ei rajoitu näiden esimerkkien spesifisiin yksityiskohtiin. Protonin ydinmagneettiset resonanssispektrit (NMR) mitattiin liuosten osalta deuterokloroformissa ($CDCl_3$) ja piikkien asemat on ilmoitettu miljoonasosina (ppm) tetrametyylisilaanista alaspäin. Piikkien muodot on ilmoitettu seuraavasti: s, singletti; d, dubletti; t, tripletti; q, kvartetti; m, multipletti; br, leveä.

Esimerkki 1

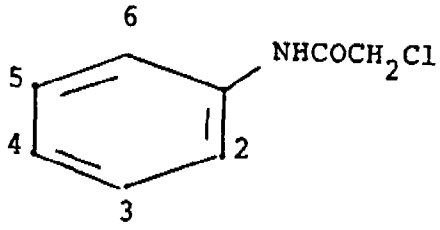
A. 2'-bromi-5'-trifluorimetyyli-2-kloori-asetanilidi

Liuokseen, jossa oli 2-bromi-5-trifluorimetyylianiliinia (10,0 g) metyleenikloridissa (100 ml) lisättiin trietyyliamiinia ja liuos jäähdytettiin 0°C:seen. Tähän

liuokseen lisättiin hitaasti kloriasetyylikloridia ja reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan yön aikana. Liuos konsentroitiin ja muodostunut kiinteä aine uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin ensin 10 %:sella HCl:llä (2 x 2 ml), sitten vedellä (12 x 25 ml) ja kerättiin talteen, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (saanto 10,2 g). ^{1}HNMR (250 MHz, $CDCl_3$): 4,22 (s, 2H), 7,26 (d, J=8Hz, 1H), 7,66 (d, J=8Hz, 1Hz), 8,68 (s, 1H), 9,02 (br s, 1H).

Edellä esitetyn mukaisesti valmistettiin taulukon 1 yhdisteitä.

Taulukko 1



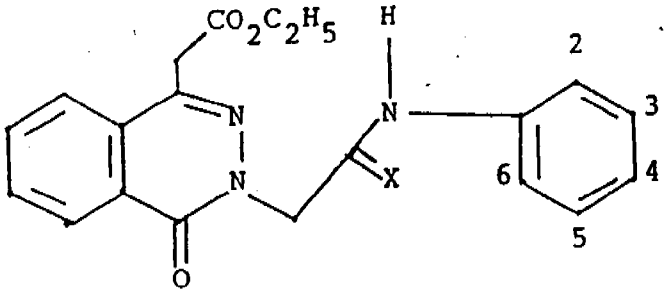
Nro	Substituentti	Sp. tai NMR
1	2Br,3CF_3, 5CF_3	139,5-140°C
2	3CF_3	^{1}HNMR(250 MHz, $CDCl_3$): 4,10 (s,2H), 7,26 (m, 1H), 7,36 (m, 1H) 7,50 (M, 1H), 8.2 (br s, 1H)
3	3Cl	^{1}HNMR(250 MHz, $CDCl_3$): 4,12 (s,2H), 7,06 (m,1H), 7,18 (m, 1H) 7,32 (m, 1H), 8,2 (br s, 1H)
4	4Cl	167-168°C
5	3F	119-120°C
6	4CF_3	153-154°C
7	3CF_3, 5CF_3	85-86°C

B. 3-[2-[N-[2-bromi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli]-amino]-2-oksoetyyli]-3,4-dihydro-4-okso-1-ftalatsiinietikkahappoetyyliesteri

Liuokseen, jossa oli etyyli-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaatti (3,36 g) ja kalium-t-butylaattia (1,62 g) dimetyyliformamidissa (15 ml) lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 2'-bromi-5'-trifluorimetyyli-2-klooriasetanilidia (4,55 g) dimetyyliformamidissa (15 ml). Sen jälkeen kun muodostunutta liuosta oli sekoitettu yön ajan huoneenlämpötilassa se kaadettiin veteen (50 ml) ja muodostunut valkea sakka koottiin talteen ja kuivattiin ilmassa (saanto 4,3 g; sp. 160 °C).

Esimerkki 2

Esimerkin 1B mukaisesti valmistettiin taulukon 2 yhdisteitä (X=O)



Taulukko 2

Nro	X	Rengas-substituentti	Sp. °C
1	O	2Br, $3CF_3$, $5CF_3$	195-197
2	O	$3CF_3$	143
3	O	3Cl	157-158
4	O	4Cl	232-233
5	O	3F	180-181
6	O	$4CF_3$	196-197
7	O	$3CF_3$, $5CF_3$	206-207
9	O	$2CF_3$	208-209
10	O	2Cl	200-201
11	O	2Br, 4OMe, $5CF_3$	215-216
12	S	2Br, $3CF_3$, $5CF_3$	121-122
14	S	$3CF_3$	109-110
15	S	3Cl	109-111

Esimerkki 3

3-[2-[N-[2-bromi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli]amino]-2-oksoetyyli]-3,4-dihydro-4-okso-1-ftalatsiinietikkahappo

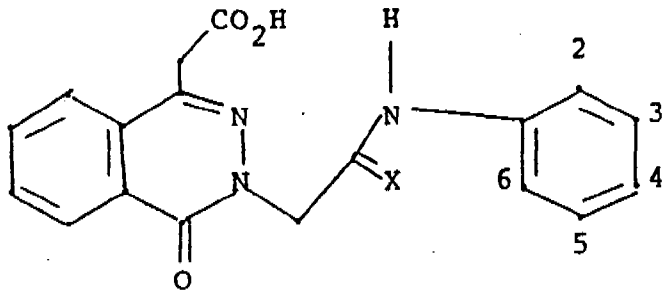
Liuokseen, jossa oli 3-[2-[N-[2-bromi-5-tri(fluorimetyyli)fenyyli]amino]-2-oksoetyyli-3,4-dihydro-4-okso-

1-ftalatsiinietikkahappoetyyliesteriä (1,0 g) (esimerkin 1 lopputuotetta) dioksaanissa (10 ml) lisättiin 20 %:sta KOH:n vesiliuosta (2 ml) ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Seos konsentroitiin vakuumissa, konsentraatti laimennettiin vedellä (20 ml) ja sitten tehtiin happameksi väkevällä HCl:llä (5 ml). Muodostunut valkea sakka kerättiin talteen ja kuivattiin ilmassa (0,7 g; sp. 200 - 202 °C).

Esimerkki 4

Esimerkin 3 mukaisesti valmistettiin taulukon 3 (X=O) yhdisteitä.

Taulukko 3



Nro	X	Rengas-substituentti	Sp. °C
1	O	2Br, $3CF_3$, $5CF_3$	216-217
2	O	$3CF_3$	182-183
3	O	3Cl	204,5
4	O	4Cl	209-210
5	O	3F	202-203
6	O	$4CF_3$	201-202
7	O	$3CF_3$, $5CF_3$	275(d)
9	O	ei mitään	203
10	O	2CF	208-209 (haj)
11	O	2Cl	192-193 (haj)
13	S	$3CF_3$	168-169 (haj)
14	S	3Cl	179,5-180,5

Esimerkki 5

3-[2-[N-[2-bromi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli]amino]-2-tioksoetyyli]-3,4-dihydro-4-okso-1-ftalatsiinietikkahappoetyyliesteri

Seosta, jossa oli 1-ftalatsiinietikkahappoa, 3-[N-[2-bromi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli]amino]-2-oksoetyyli]-3,4-dihydro-4-oksoetyyliesteri (4,7 g), (esimerkin 1 lopputuote) fosforipentasulfidia (4,5 g) ja bentseeniä (50 ml) lämmitettiin kunnes suurin osa ensiksi mainitusta lähtöaineesta oli kulunut TLC-tarkkailun perusteella määritettynä. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä metyleenikloridin ollessa eluenttina (saanto 1,3 g; sp. 160 °C).

Esimerkki 6

3-[2-[N-[2-bromi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli]amino]-2-tioksoetyyli]-3,4-dihydro-4-okso-1-ftalatsiinietikkahappo

Tätä yhdistettä valmistettiin esimerkin 3 mukaisesti lähtemällä 1-ftalatsiinietikkahappo-3-[2-[N-[2-bromi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli]amino]-2-tioksoetyyli]-3,4-dihydro-4-okso-etyyliesteristä (0,15 g) (esimerkin 5 lopputuote). Otsikon yhdisteen sp. oli 176 - 177 °C (saanto 0,12 g).

Esimerkki. 7

Esimerkin 6 mukaisesti valmistettiin taulukon 3 (X=S) yhdisteitä.

Esimerkki 8

Etyyli-3-(5-trifluorimetyylibentsotiatsol-2-yylimetyyli)-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaatti

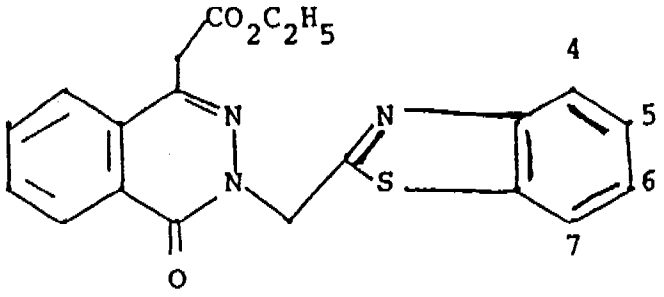
Liuokseen, jossa oli 1-ftalatsiinietikkahappoa, 3-[2-[N-[2-bromi-5-trifluorimetyyli)fenyyli]amino]-2-tioksoetyyli]-3,4-dihydro-4-oksoetyyliesteriä (1,3 g) (esimerkin 5 lopputuotetta) 1-metyylipyrrolidinonissa (8 ml) lisättiin varovaisesti natriumhydridiä (0,13 g) ja

sitten lämmitettiin 140 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin sitten jäävteen (20 ml), jossa oli 10 %:sta kloorivetyhappoa (2 ml). Muodostunut raaka sakka suodatettiin erilleen ja kuivattiin ilmassa (saanto 1,15 g). Osa tästä kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin otsikon tuotetta, sp. 131 - 132 °C.

Esimerkki 9

Esimerkin 8 mukaisesti valmistettiin taulukon 4 yhdisteitä.

Taulukko 4



Substituentti	Sp. °C
$5CF_3$, $7CF_3$	120-121
$5CF_3$, $6OCH_3$	212-214

Esimerkki 10

A. Etyyli-2-atsidometyyli-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaatti

Seosta, jossa oli etyyli-2-bromimetyyli-4-okso-3-I-ftalatsin-1-yyliasetaattia (2,0 g), natriumatsidia (0,4 g), asetonia (20 ml), vettä (2 ml) ja katalyyttinen määrä kaliumjodidia (10 mg) sekoitettiin huoneen lampötilassa 4 tuntia. Seos konsentroitiin vakuumissa liuottimien poistamiseksi ja saatiin otsikon tuotetta valkeana kiinteänä aineena (1,7 g).

B. 3,4-dihydro-4-okso-3-[N-[3-(trifluorimetyyli)-bentsoyyli]amino]metyyli-1-ftalatsiinietikkahappo-etyyliesteri

Liuokseen, jossa oli etyyli-2-atsidometyyli-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaattia (1,0 g) ja 3-trifluorimetyylibentsoehappoanhydridiä (2,52 g) etyyliasetaatissa (50 ml) lisättiin palladium/hiili-katalyyttiä (80 mg) ja seosta hydrattiin 50 psi:n paineessa 2 tuntia. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kirkkaaksi öljyksi, joka muuttui kiinteäksi paikoillaan ollessaan, jolloin saatiin otsikon tuote (saanto 1,6 g; ^{1}HNMR (250 MHz, $CHCl_3$): 1,2 (t, J=9 Hz, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,15 (q, J=9Hz, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,4-8,4 (m, 7H).

Esimerkki 11

3,4-dihydro-4-okso-3-[N-[3-(trifluorimetyyli)bentsoyyli]amino]metyyli]-1-ftalatsiinietikkahappo

Otsikon yhdistettä valmistettiin esimerkin 3 mukaisesti lähtemällä esimerkin 10B yhdisteestä (1,0 g) yhdisteen sp. oli 152 °C hajoten (saanto 0,35 g).

Esimerkki 12

A. 4-okso-1,3(4H)-ftalatsiinidietikkahappo-3-(1,1-dimetyyli-etyyli)-1-etyyliesteri

Liuokseen, jossa oli etyyli-4-okso-3-H-ftalatsin-1-yyliasetaattia (46,89 g) dimetyyliformamidissa (DMF) (200 ml) lisättiin kalium-t-butoksidia (24,7 g) ja 1,1-dimetyyli-etyyli-bromiasetaattia (42,9 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Seos jäähdytettiin jäävedellä (500 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä (2 x 200 ml) ja orgaaninen uute kuivattiin ja haihdutettiin sitten kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä värittömänä viskoosisena öljynä (saanto 64,0 g). ^{1}HNMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1,2 (t, J=6 Hz, 3H), 1,43 ls, 9H), 3,95 (s, 2H), 4,15 (q, J=6Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,7 (m, 3H), 8,4 (m, 1H).

B. 4-okso-1,3(4H)-ftalatsiinidietikkahappo-1-etyyliesteri

Esimerkin 12A yhdiste (64,0 g) liuotettiin väkevään rikkihappoon ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa tunnin ajan. Liuos kaadettiin varovaisesti jäille (600 g) ja saostunut kiinteä aine kerättiin talteen, pestiin vedellä (2 x 200 ml) ja kuivattiin sitten ilmassa. Raaka kiinteä aine kiteytettiin etyyliasetaatista (saanto 39,6 g; sp. 171 °C).

C. 3-[2-N-[fenyyli]amino]-2-oksoetyyli]-3,4-dihydro-4-okso-1-ftalatsiinietikkahappoetyyliesteri

Liuokseen, jossa oli isobutyylikloorifomiaattia (1,37 g) kloroformissa (5 ml), lisättiin esimerkin 12B (2,90 g) liuosta kloroformissa (20 ml) ja trietyyliamiinia (1,01 g) ja reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan 0 °C:ssa. Tähän liuokseen lisättiin aniliinia (0,93 g) ja lampötilan annettiin kohota huoneenlämpötilaan. Haihduttamalla kloroformi pois saatiin otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena (saanto 2,81 g; sp. 187 °C).

Esimerkki 13

A. Metyyli-3-(2,2-dietoksietyyli)-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaatti

Liuokseen, jossa oli kalium-t-butylaattia (5,91 g), metyyli-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaattia (10,91 g) ja DMF:a (50 ml) lisättiin bromiasetaldehydidietyyliasetaalia (10,Q3 g) ja reaktioseosta sekoitettlin huoneen lämpotilassa 48 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen, uutettiin etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattikerros otettiin talteen ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin pois saatiin kirkasta öljyä, josta paikoillaan ollessa muodostui valkeata kiinteätä ainetta (saanto 5,2 g. sp. 68 °C).

B. Etyyli-3-(5-trifluorimetyyli-1,2-dihydrobentsotiatsol-2-yylimetyyli)-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaatti

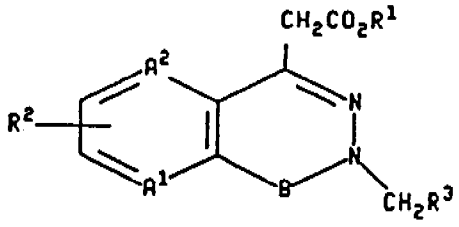
Seosta, jossa oli esimerkin 13A yhdistettä (0,52 g), 2-amino-5-trifluorimetyyli-bentseenitiolihydrokloridia (0,50 g) ja etanolia (5 ml) kiehutettiin 18 tuntia. Ylimääräinen etanoli haihdutettiin pois ja jäännös uutettiin metyleenikloridilla (2 x 10 ml). Metyleenikloridikerros pestiin ensin 1-norm. kloorivetyhapolla (5 ml) ja sitten vedellä (2 x 10 ml). Haihduttamalla metyleenikloridikerros kuiviin saatiin vaaleankeltaista kiinteätä ainetta. Kiinteä aine kromatografioitiin silikageelillä ja eluoitiin metyleenikloridi/etyyliasetaatti-seoksella 95:5. Eluentti haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta (0,3 g; sp. 134 °C).

C. Etyyli-3-(5-trifluorimetyylibentsotiatsol-2-yyli-metyyli)-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-3-(5-trifluorimetyyli-1,2-dihydrobentsotiatsol-2-yyli-4-okso-3H-ftalatsin-1-yyliasetaattia (44 mg) tetrahydrofuraanissa (5 ml) Lisättiin ferrikloridiheksahydraattia (30 mg) ja reaktioseosta sekoitettiin 14 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuos haihdutettiin kuiviin osiin jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen liukeneviin osiin. Etyyliasetaattikerros otettiin talteen, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (saanto 30 mg, sp. 133 °C).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen, jonka kaava on



(I)

jossa

A^1 ja A^2 ovat itsenäisesti N tai CH;

B on kovalenssisidos tai C=O;

R^1 on vety tai C_{1-6}-alkyyli;

R^2 on vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi tai C_{1-4}-alkyylitio;

R^3 on

$$-C(=X)-N(-Y)-R^4 \quad \text{tai} \quad -N(-H)-C(=X)-R^4$$

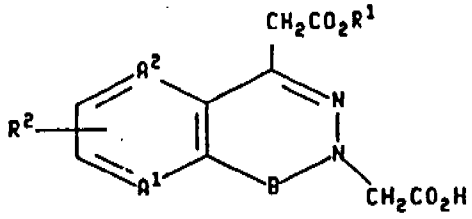
joissa R^4 on fenyyli, jossa on mahdollisesti itsenäisesti substituenttina yksi tai kaksi fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, trifluorimetyylitio-, C_{1-4}-alkyyli-, C_{1-4}-alkoksi-, C_{1-4}-alkyylitio-, C_{1-4}-alkyylisulfinyyli-, C_{1-4}-alkyylisulfonyyli- tai nitroryhmää; edellyttäen, että kun R^4 on disubstituoitu fenyyli, substituentit ovat fenyylissä asemissa 3 ja 4, tai 3 ja 5 tai 2 ja 5;

X on happi tai rikki;

Y on vety; tai Y muodostaa indoliryhmän fenyylin ortoasemassa olevan hiilen kanssa R^4:ssä; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän emässuolan valmistamiseksi kun R^1 on vety;

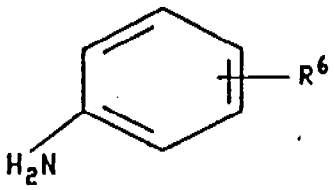
edellyttäen että kun B on kovalenssisidos, A^1 ja A^2 ovat kumpikin CH, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteen, jonka kaava on



(II)

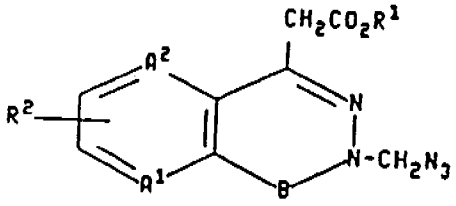
jossa A^1, A^2, B, R^1 ja R^2 ovat edellä määriteltyjä, annetaan reagoida aniliiniyhdisteen kanssa, jonka kaava on



(III)

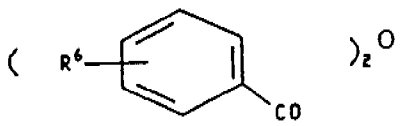
jossa R^6 on yksi tai kaksi fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, trifluorimetyylitio-, C_{1-4}-alkyyli-, C_{1-4}-alkoksi-, C_{1-4}-alkyylitio-, C_{1-4}-alkyylisulfinyyli-, C_{1-4}-alkyylisulfonyyli- tai nitroryhmää, edellyttäen, että kun R^6 on disubstituentti, substituentit ovat kaavan III mukaisessa aniliinissa asemissa 3 ja 4, tai 3 ja 5, tai 2 ja 5, tai

b) yhdisteen, jonka kaava on



(VI)

jossa A^1, A^2, B ja R^2 ovat edellä määriteltyjä ja R^1 on C_{1-6}-alkyyli, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



(VII)

jossa R^6 on edellä määritelty, ja kun X kaavassa I on rikki, rikitetään vastaava yhdiste, jossa X on happi.

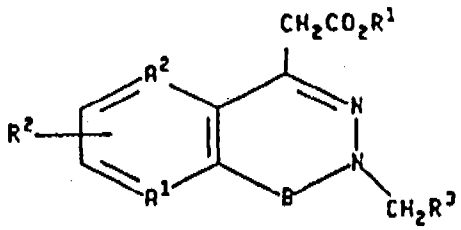
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A^1 ja A^2 ovat kumpikin CH.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että B on C=O.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^4 on fenyyli, jossa on substituenttina ainakin yksi kloori, bromi tai trifluorimetyyli.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln



(I)

vari

A^1 och A^2 självständigt är N eller CH;

B är en kovalent bindning eller C=O;

R^1 är väte eller C_{1-4}-alkyl;

R^2 är väte, fluor, klor, brom, trifluormetyl, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxi eller C_{1-4}-alkyltio;

R^3 är

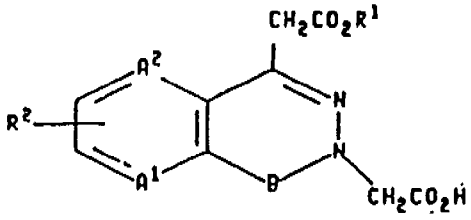
$$-\overset{\overset{X}{\|}}{C}-\overset{\overset{Y}{|}}{N}-R^4 \quad \text{eller} \quad -\overset{\overset{H}{|}}{N}-\overset{\overset{X}{\|}}{C}-R^4$$

vari R^4 är fenyl valfritt självständigt mono- eller disubstituerad med fluor, klor, brom, trifluormetyl, trifluormetyltio, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxi, C_{1-4}-alkyltio, C_{1-4}-alkylsulfinyl, C_{1-4}-alkylsulfonyl eller nitro; under förutsättning, att när R^4 är disubstituerad fenyl, sker substitutionen i 3- och 4-, eller 3- och 5-, eller 2- och 5-positionerna i fenylen;

X är syre eller svavel;

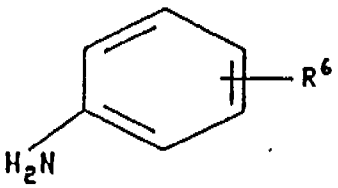
Y är väte; eller Y bildar en indolgrupp med kolatomen i fenylens ortoposition i R^4; eller ett farmaceutiskt godtagbart bassalt därav, när R^1 är väte; under förutsättning, att när B är en kovalent bindning, är A^1 och A^2 vardera CH, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter en förening med formeln



(II)

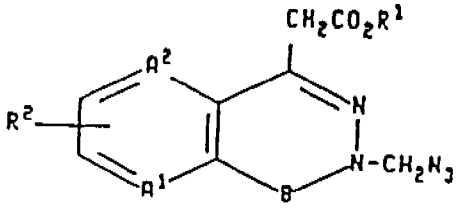
vari A^1, A^2, B, R^1 och R^2 är såsom ovan definierats, med en anilinförening med formeln



(III)

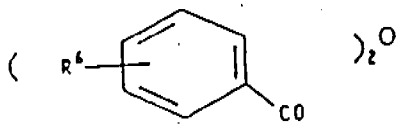
vari R^6 är en eller två av fluor, klor, brom, trifluormetyl, trifluormetyltio, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxi, C_{1-4}-alkyltio, C_{1-4}-alkylsulfinyl, C_{1-4}-alkylsulfonyl, eller nitro, under förutsättning, att när R^6 är en disubstituent, sker substitutionen i 3- och 4-, eller 3- och 5-, eller 2- och 5-positionerna i anilinet med formeln III, eller

b) omsätter en förening med formeln



(VI)

vari A^1, A^2, B och R^2 är såsom ovan definierats, och R^1 är C_{1-4}-alkyl med en anhydrid förening med formeln



(VII)

vari R^6 är såsom ovan definierats, och när X i formeln I är svavel, tiatiseras motsvarande förening, vari X är syre.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att A^1 och A^2 vardera är CH.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att B är C=O.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^4 är substituerad med åtminstone någon av klor, brom eller trifluormetyl.

Hak.n:o 922308

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

890929 (vast. EP-A- 331 314)

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

FI P 93 835 (EP-A- 295 051), P 87 355 (EP-A- 2225)
ja P 64 357 (EP-A- 2895)

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:

TVK

Allekirjoitus