

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 905192 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 905192

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07D213/74  
C07D213/89

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 22.10.1990

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 22.10.1990

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.04.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

24.10.1989 US 425713

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Allen, Richard Charles**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 •Klein, Joseph Thomas**, Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**3 •Effland, Richard Charles**, Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

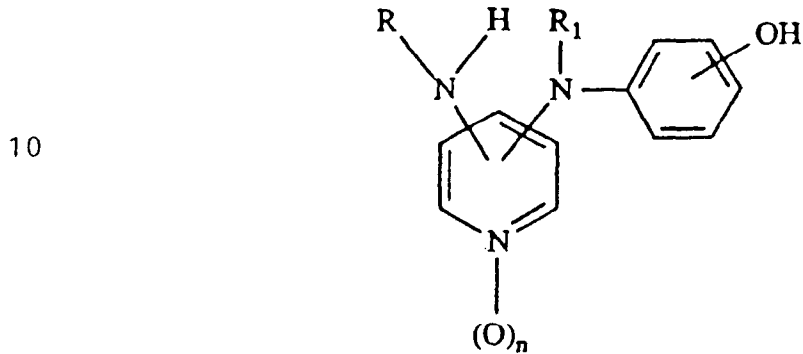
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Aminopyridinyliaminofenolit ja vastaavat yhdisteet, menetelmä ja välituotteet niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkkeinä**

**Aminopyridinylaminofenoler och motsvarande föreningar, förfarande och mellanprodukter för deras framställning och deras användning som läkem edel**

Aminopyridinyyliaminofenolit ja vastaavat yhdisteet, menetelmä ja välituotteet niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkkeinä

5 Tämän keksinnön kohteena ovat yhdisteet, joilla on kaava I



jossa

(I)

R on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli;

20 R<sub>1</sub> on vety, alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli; ja

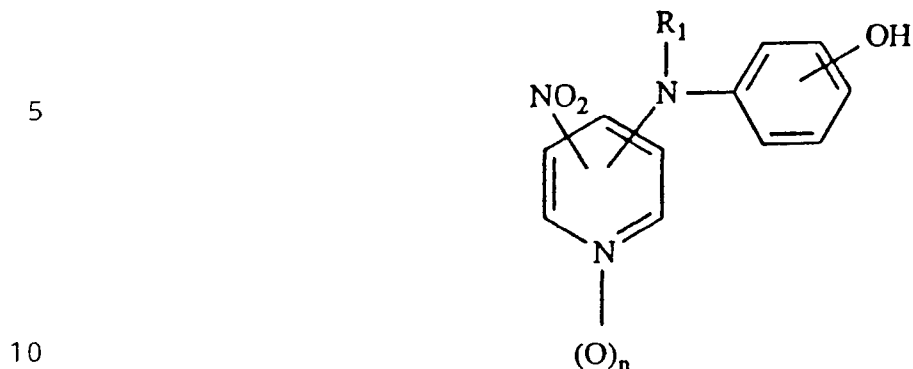
n on 0 tai 1,

25 jotka yhdisteet ovat hyödyllisiä paikallisina tulehdusta vastustavina aineina erilaisten ihotautien hoidossa, kuten esimerkiksi ulkoisten ihotautien (esim.päivetyksen, ihon valoherkkyyden, nokkosihottuman, kosketusihottuman, allergisen ihottuman), endogeenisten ihotulehdusten (esim. luontaisten liikaherkkyysihotulehduksen, tali-ihottuman, nummulaaristen ihottuman), ihotulehdusten, joilla on tuntematon aiheuttaja (esim. yleisen hilseihottuman) ja muiden ihohäiriöiden, joissa on tulehdustekijä (esim. psoriasis), hoidossa.

30

Tämän keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa n ja R<sub>1</sub> ovat kuten edellä on määritetty, jotka ovat hyödyllisiä samoissa ihotulehdus-  
35 sovellutuksissa kuten edellä on mainittu ja niitä voidaan

käyttää myös suoraan edeltäjämolekyyleinä yhdisteille,  
joilla on kaava I



## (II)

Jollei muuta ilmoiteta, seuraavat määritykset  
15 ovat voimassa läpi julkaisun ja liitettyjen vaatimusten.

Termi alempi alkyyli tarkoittaa suoraa tai haara-  
rautunutta alkyyli-ryhmää, jossa on 1-6 hiiliatomia.  
Esimerkkejä mairitusta alemmasta alkyylistä ovat metyyli,  
etyyli, n-propyyli, iso-propyyli, n-butyyli, iso-butyyli,  
20 sek-butyyli, t-butyyli ja suora ja haarautunut pentyyli-  
ja heksyyli-  
ketju.

Termi halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bro-  
mia tai jodia.

Termi aryyliryhmä tarkoittaa fenyyliryhmää, joka on  
25 valinnaisesti monosubstituoitu alemmalla alkyyllillä,  
alemmalla alkoksilla, halogeenilla tai trifluorimetyyli-  
ryhmällä.

Läpi julkaisun ja läpi liitettyjen patenttivaati-  
musten annettu kemiallinen kaava tai nimi käsittää  
30 kaikki stereo-, optiset, geometriset ja tautomeeriset  
isomeerit, kun tällaisia isomeerejä esiintyy.

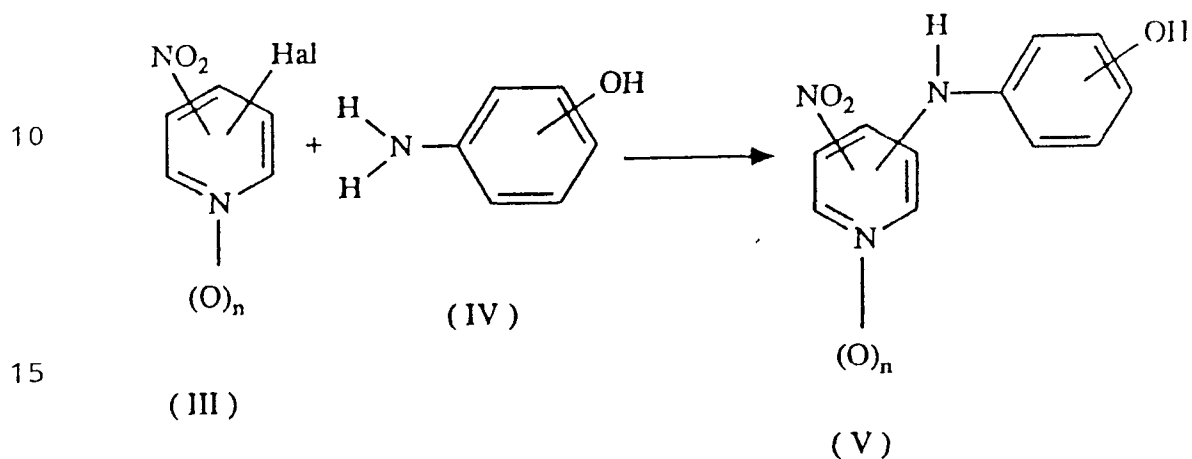
Tämän keksinnön yhdisteet valmistetaan käyttäen  
yhtä tai useampaa seuraavassa kuvattua valmistusvaihetta.

Läpi julkaisun ja valmistusvaiheiden merkinnät  
35 n, R ja R<sub>1</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty,  
jollei muuta ilmoiteta, ja muilla merkinnöillä on vas-

taavat määritykset kuten on määritetty niiden ensiesiintymisen yhteydessä, jollei muuta ilmoiteta.

Vaihe A

5 Kaavan III mukainen yhdiste, jossa Hal on F tai Cl, edullisesti F, saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa antamaan yhdiste, jolla on kaava IV

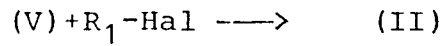


20 Tämä reaktio toteutetaan tavallisesti sopivassa liuottimessa, kuten etanolissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai N-metyylipyrrolidonissa lämpötilassa, joka on n. 0-150 °C.

25 3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidi, joka kuuluu ryhmään yhdisteitä, joilla on kaava III, esitetään julkaisussa Talik ja Talik, Roczniki Chemii, Osa 38,777 (1964). 4-kloori-3-nitropyridiini, joka myös kuuluu ryhmään yhdisteitä, joilla on kaava III, esitetään julkaisussa Talik ja Talik, Roczniki Chemii, osa 43,923 (1969).

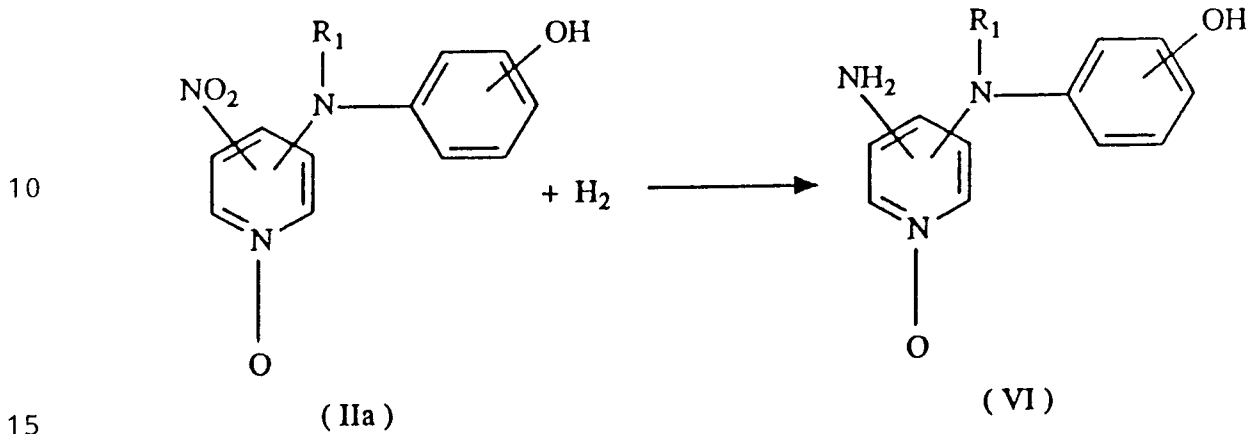
Vaihe B

30 Yhdiste V saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R<sub>1</sub>-Hal, jossa R<sub>1</sub> on alempi alkyyli tai alempi alkylikarbonyyli ja Hal on bromi tai kloori, alalla tunnetulla rutiinimenetelmällä antamaan yhdiste, jolla on kaava II



Vaihe C:

5 Kaavan IIa yhdiste hydrataan selektiivisesti antamaan yhdiste, jolla on kaava VI



Tämä selektiivinen hydraus suoritetaan tavallisesti sopivan katalyytin, kuten Pd/C tai PtO<sub>2</sub>:n avulla ja sopivassa väliaineessa, kuten etanolissa lämpötilassa n. 20 - 100 °C.

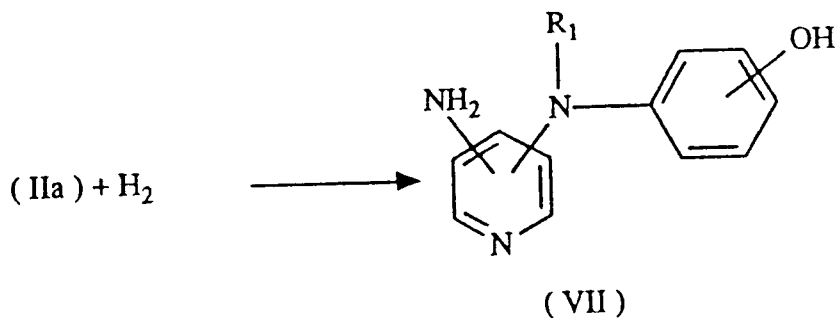
20

Vaihe D:

Yhdiste IIa hydrataan katalyyttisesti samalla tavalla kuin edeltävässä vaiheessa C on kuvattu, paitsi että käytetään edullisesti pitempää reaktioaikaa ja korkeampaa reaktiolämpötilaa, antamaan yhdiste, jolla on

25 kaava VII

30



Yhdisteen II käyttämisen asemesta edeltävässä reaktiossa voidaan käyttää myös yhdistettä VI ja hydraus suoritetaan pääosin samalla tavalla kuin edellä on kuvattu antamaan yhdiste VII.

5

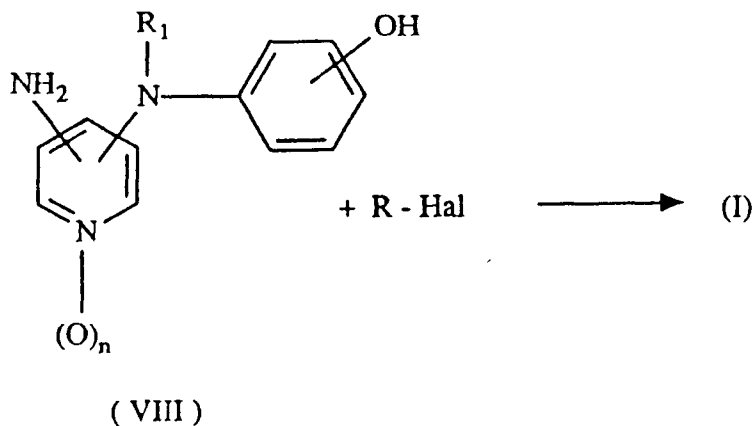
Vaihe E

Kaavan VIII mukainen yhdiste, joka on saatu vaiheesta C tai D, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R-Hal, jossa R on alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli ja Hal on bromi tai kloori, alalla tunnetulla rutiinimenetelmällä, antamaan yhdiste, jolla on kaava I

10

15

20



(VIII)

Tämän keksinnön mukaiset kaavan I ja kaavan II yhdisteet ovat hyödyllisiä paikallisina aineina erilais-  
ten edellä mainitujen ihosairauksien hoidossa. Tämän keksinnön yhdisteiden dermatologinen aktiivisuus määritettiin seuraavien menetelmien avulla.

30

Dermatologiset koemenetelmät

Fosfolipaasi A<sub>2</sub>-indusoitu käpäläturvotus (PIPE)

35

Yhdisteiden kyky estää naja naja (käärmemyrkky) fosfolipaasi A<sub>2</sub>-indusoidun käpäläturvotuksesta urospuolisissa Wistar-rotissa (100-125 g) määritettiin. Pelkästään PLA<sub>2</sub> (3 yksikköä/käpälä) tai 0,1M kanssa testiyhdistettä injektoidiin rotan vasemman takakäpälän jalkapohja-

alueeseen. Välittömästi injektion jälkeen ja kaksi tuntia antamisen jälkeen kypälä upotettiin elohopeahauteeseen ja kypälän uppouma määritettiin ja taltioitiin muuttimella. (Standardi: hydrokortisoni  $ED_{50}=0,46$  M). Katso

5 Giessler, A.J. et al., Agents and Actions, Vol. 10, Trends in Inflammation Research (1981), s. 195

In vitro fosfolipaasi A<sub>2</sub> koe (PLA<sub>2</sub>)

Yhdisteen kyky moduloida PLA<sub>2</sub> aktiivisuutta (<sup>14</sup>C-dipalmitoyyli fosfotidyylikoliinin lohkeaminen

10 2-asemassa <sup>14</sup>C-palmitiinihapoksi) määritettiin tässä kokeessa. Reaktioseos sisälsi Tris-puskuria (25mM), pH 8,0, kalsiumkloridia (2,0mM), sarvikarjan seerumi-

albumiinia (0,5 mg), dipalmitoyylifosfotidyylikoliinia ( $8 \times 10^{-5}$  M), (<sup>14</sup>C-palmitoyyli)dipalmitoyylifosfotidyyli-

15 koliinia ( $6 \times 10^3$  cpm), sian pankreatiinin PLA<sub>2</sub> (3,2 yksikköä) ja testiyhdistettä. Reaktio toteutettiin 37 °C:ssa sekoittaen lämpökaapissa. Reaktio päätettiin ja sisäistä standardia lisättiin näytteen talteenoton määrittämiseksi. Näytteet pantiin C<sub>18</sub>pylväisiin, eluoitiin

20 etanolilla ja radiokatiivisuus määritettiin sitten (Standardi; kinakriini  $IC_{50}=3,5 \times 10^{-4}$  M). Katso Feyen, J.H.M., et al, Journal of Chromatography 259 (1983), sivut 338-340.

25 Dermatologiset aktiivisuudet joillekin tämän keksinnön yhdisteille on esitetty taulukossa 1.

Yhdiste	Taulukko 1	
	PIPE <sup>*</sup> (0,1 M)	PLA <sub>2</sub> <sup>*</sup> (0,01 M)
3-/(4-amino-3-pyridiini)amino/feneoli	52 %	35 %
4-/(4-amino-3-pyridiini)amino/fenolialaatti	62 %	35 %

35 <sup>\*</sup>ero turvotuksessa suhteessa kontrolliin

Esimerkkejä tämän keksinnön mukaisista yhdisteitä ovat:

- 3-/(4-nitro-3-pyridinyyli)amino/fenoli,N-oksidi;  
 4-/(4-nitro-3-pyridinyyli)amino/fenoli,N-oksidi;  
 5 3-/(4-amino-3-pyridinyyli)amino/fenoli;  
 4-/(4-amino-3-pyridinyyli)amino/fenoli;  
 3-/(3-nitro-4-pyridinyyli)amino/fenoli;  
 4-/(4-nitro-3-pyridinyyli)propyyliamino/fenoli,N-oksidi;  
 3-/(3-amino-4-pyridinyyli)amino/fenoli;  
 10 4-/(4-amino-3-pyridinyyli)propyyliamino/fenoli;  
 4-/(3-amino-4-pyridinyyli)bentsyyliamino/fenoli; ja  
 N-/(3-(4-hydroksifenyyli)amino-4-pyridinyyli)/asetamidi.

Seuraavat esimerkit on esitetty keksinnön kuvauksiksi. Kaikki lämpötilat on annettu Celsiusasteina.

15 Esimerkki 1

3-/(4-nitro-3-pyridinyyli)amino/fenoli,N-oksidi

Liuosta, jossa oli 3-fluori-4-nitropyridiini-N-oksidi<sup>1</sup> (7 g) ja 3-aminofenolia (5 g) 250 ml:ssa etanolia, sekoitettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia ja sitten jäähdytettiin, laimennettiin eetterillä ja suodatettiin antamaan 11 g kiinteää ainetta, haj. 240<sup>o</sup>. 3 g kuivajauhettiin kuumassa metanolissa 1 tunti ja jäähdytettiin sitten, kerättiin ja kuivattiin antamaan 2,9 g kiinteää ainetta, haj. 257-258<sup>o</sup>.

25 <sup>1</sup>Talik ja Talik; Roczniki Chemii, 38.777 (1964)

Analyysi

Laskettu C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> :lle	53,45 %C	3,67 %H	17,00 %N
Havaittu:	53,28 %C	3,60 %H	16,94 %N

Esimerkki 2

30 4-/(4-nitro-3-pyridinyyli)amino/fenoli,N-oksidi

Liuosta, jossa oli 3-fluori-4-nitropyridiini-N-oksidi (7 g) ja 4-aminofenolia (5 g) 250 ml:ssa etanolia, sekoitettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia ja sitten jäähdytettiin, laimennettiin eetterillä ja suodatettiin antamaan 10,7 g kiinteää ainetta. Tätä kiinteää



ainetta kuivajauhettiin kuumassa metanolissa 1 tunti ja sitten jäädytettiin, kerättiin ja kuivattiin antamaan 10,5 g kiinteää ainetta, haj. 265°. 2,5 g:n osaa kuivajauhettiin kuumalla metanolilla 1 tunti ja jäädytettiin, kerättiin ja kuivattiin sen jälkeen antamaan 2,3 g kiinteää ainetta, haj. 275°.

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_9N_3O_4$ :lle:	53,45 %H	3,67 %H	17,00 %N
Havaittu:	52,97 %C	3,67 %H	16,90 %N

10 Esimerkki 3

3-/(4-amino-3-pyridinyyli)amino/7fenoli

Suspensiota, jossa oli 3-/(4-nitro-3-pyridinyyli)-amino/7fenoli, N-oksidia (6,2 g) 250 ml:ssa etanolia, jossa oli 0,6 g platinaoksidia, hydrattiin 60 psi:ssä (pau-  
naa/neliötuuma) 5 tuntia ja suodatettiin sitten seliitin läpi ja väkevöitiin 5 g:ksi öljyä. Tämä puhdistettiin liekkikromatografisesti (silika, 25-%:sta metanolia dikloorimetaanissa) antamaan 4,5 g kiinteää ainetta. Tämä uudelleenkiteytettiin asetonitriilistä antamaan 3,9 g kiteitä, sp. 174-176°. Tämä kiinteä aine uudelleen-  
kiteytettiin asetonitriilistä antamaan 3,2 g kiteitä, sp. 175-177°.

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_{11}N_3O$ :lle	65,66 %C	5,51 %H	20,89 %N
Havaittu:	65,56 %C	5,51 %H	20,95 %N

Esimerkki 4

4-/(4-amino-3-pyridinyyli)amino/7fenolimaleaatti

Suspensiota, jossa oli 4-/(4-nitro-3-pyridinyyli)-amino/7fenoli, N-oksidia (9 g) 250 ml:ssa etanolia, jossa oli 0,6 g platinoksidia, hydrattiin 60 psi:ssä 16 tuntia ja suodatettiin sitten seliitin läpi ja väkevöitiin 6 g:ksi kiinteää ainetta. Tämä puhdistettiin liekkikromatografisesti (silika, 25 % metanolia dikloorimetaanissa) antamaan 4 g kiinteää ainetta. Tämä puhdistettiin jälleen liekkikromatografisesti (silika, 25 % metanolia

dikloorimetaanissa) antamaan 2,9 g kiinteää ainetta, joka välittömästi muutettiin maleaattisuolaksi metanoli/eetterissä antamaan 3,2 g kiinteää ainetta, haj. 173°. Tämä kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanoli/eetteristä antamaan 2,7 g kiteitä, haj. 179-180°.

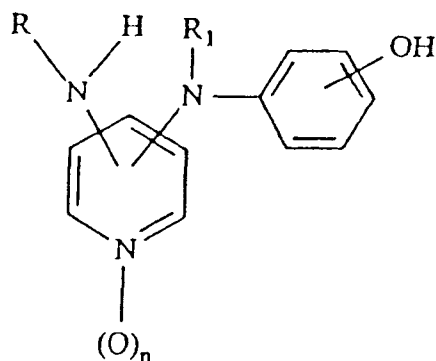
Analyysi:

Laskettu $C_{15}H_{15}N_3O_5$ :lle:	56,78 %C	4,77 %H	13,25 %N
havaittu:	56,78 %C	4,73 %H	13,29 %N

## Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi,  
jolla on kaava I

5



(I)

10

jossa

R on vety, alempi alkyyli, aryylialempi alkyyli  
tai alempi alkyylidikarbonyyli;

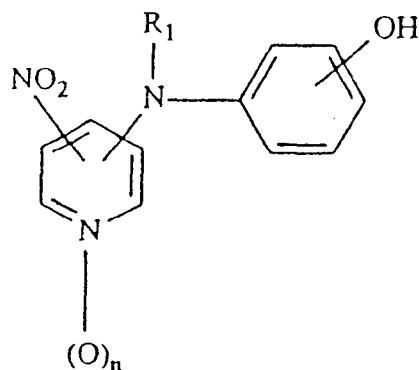
R<sub>1</sub> on vety, alempi alkyyli tai alempi alkyylidikarbonyyli; ja

n on 0 tai 1, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t -  
t u siitä, että

20

a) hydrataan katalyyttisesti yhdiste, jolla on kaava II

25



30

jossa R<sub>1</sub> ja n ovat kuten on määritetty, antamaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R<sub>1</sub> ja n ovat kuten on määritetty ja R on vety, ja b) saatetaan valinnaisesti saatu yhdiste reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R-Hal, jossa R on alempi alkyyli, aryylialempi alkyyli

35

tai alempi alkyylikarbonyyli, antamaan yhdiste, jolla on kaava I, jossa  $R_1$  ja  $n$  ovat kuten on määritetty ja  $R$  on kuten edellä on määritetty.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että  $R_1$  on vety,  $R$  on vety ja  $n$  on 0.

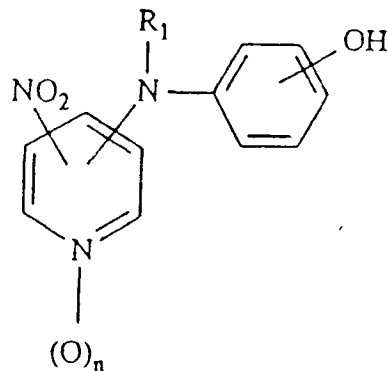
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 3-(4-amino-3-pyridinyyli)amino $\bar{7}$ fenoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 4-(4-amino-3-pyridinyyli)amino $\bar{7}$ fenoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

15 5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi, joka on hyödyllinen ihohäiriöiden hoidossa.

6. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava II

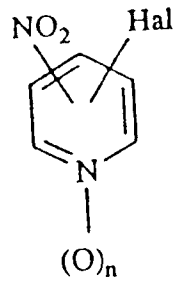
20



25

30 jossa

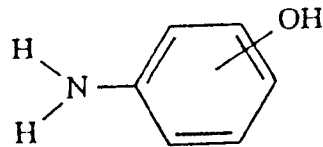
$n$  on 0 tai 1; ja  $R_1$  on vety, alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli, tunnettu siitä, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava



13

5

10 jossa Hal on fluori tai kloori, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



15

ja valinnaisesti saatetaan saatu yhdiste, jolla on kaava II, jossa  $R_1$  on vety, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava  $R_1$ -Hal, jossa  $R_1$  on alempi alkyyli tai alempi alkylikarbonyyli.

20

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että  $R_1$  on vety.

25