

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 840155 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 840155

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D277/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 16.01.1984

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 16.01.1984

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.07.1984

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

17.01.1983 US 458684

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Schnur, Rodney Caughren, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Aldoosi-reduktaasia inhiboivia 5-(2- alkoksifenyyli)-tiazolidiindioneja.

Aldos-reduktas inhibiterande 5-(2- alkoksifenyl)-tiazolidindioner.

Menetelmä aldoosi-reduktaasia inhiboivien terapeuttisesti käyttökelpoisten aryylitiatsolidiinidioni-johdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää uusien 5-(2-alkoksife-
nyyli)tiatsolidiinidionien ja niiden farmaseuttisesti
hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jotka ovat käyt-
tökelpoisia veren sokeripitoisuutta alentavina aineina,
aldooosi-reduktaasi-inhibiittoreina ja terapeuttisina ai-
10 neina kroonisten sokeritautikomplikaatioiden hoitamisek-
si.

Laajalle levinneestä insuliinin käytöstä ja monilu-
kuisten synteettisten veren sokeripitoisuutta alentavien
aineiden, kuten sulfonyyliurea-yhdisteiden (esim. kloori-
15 propamidin, tolbutamidin, asetohexamidin) ja biduaniidien
(esim. fenformiinin) saatavuudesta huolimatta parempien
veren sokeripitoisuutta alentavien aineiden etsiminen jat-
kuu. Viime aikoina ponnistukset on suunnattu sokeritau-
din tiettyjen kroonisten komplikaatioiden, kuten sokeri-
20 tautikaihien, hermosairauden ja verkkokalvosairauden tor-
jumiseen. Sellaiset pyrkimykset ovat antaneet aiheen ke-
hittää aldoosi-reduktaasi-inhibiittoreita; yhdisteitä,
jotka ehkäisevät aldoosi-reduktaasi-entsyymin aktiivisuut-
ta, mikä ensisijaisesti säätelee aldoosien pelkistymistä
25 vastaaviksi polyoleiksi. Tällä tavalla estyy tai vähenee
galaktitolin ei-toivottu kasautuminen galaktoseemisten po-
tilaiden mykiöön ja sorbitolin kasautuminen erilaisten
sokeritautipotilaiden mykiöön, munuaisiin ja ulompaan her-
morunkoon.

30 Viitteinä, joissa selostetaan aldoosi-reduktaasi-
inhibiittoreita, mainittakoon:
US-patenttijulkaisu 3 821 383 - 1,3-dioksi-1H-bents[d,e]-
isokinoliini-2(3H)-etikkahappo ja sitä lähellä olevat
yhdisteet;

US-patenttijulkaisu 4 200 642 - spiro-oksatsolidiini-2,4-dionit; ja

US-patenttijulkaisut 4 117 230, 4 130 714, 4 147 797, 4 210 756, 4 235 911 ja 4 282 229, joissa kussakin selostetaan tiettyjä spiro-hydantoiineja.

BE-patenttijulkaisuissa 889 757 ja 889 758 veren sokeripitoisuutta alentavina aineina selostetaan 5-(substituoitu fenyyli)oksatsolidiini-2,4-dioneja.

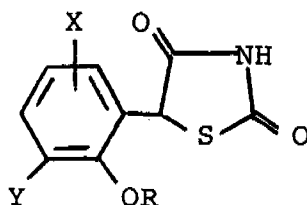
EP-patenttihakemuksessa 33 617 selostetaan tiettyjä 5-(disubstituoitu fenyyli)tiatsolidiini-2,4-dioneja, jotka osoittautuvat aktiivisiksi kroonisten sokeritautikomplikaatioiden kontrolloimiseksi.

EP-patenttihakemuksessa 8203 on paljastettu erilaisia 5-(4-alkoksibentsyyli)tiatsolidiini-2,4-dioneja, joilla on veren rasvapitoisuutta vähentäviä ja veren sokeripitoisuutta vähentäviä vaikutuksia.

Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 30 (1982), ss. 3601-3616 tiedottavat tiatsolidiini-2,4-dionien, joiden 5-asemassa on 1 tai 2 substituenttia, kuten fenyyli, heteryyli tai alkyyli, veren sokeripitoisuutta alentavista ja runsasrasvaisuutta vähentävistä ominaisuuksista. Monia samoista yhdisteistä on kuvattu JP-patenttihakemuksessa 57 028 073.

Nyt on keksitty, että tietyt kaavan IV mukaiset 5-(2-alkoksifenyyli)tiatsolidiinidionit ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia veren sokeripitoisuutta alentavina aineina, aldoosi-reduktaasi-inhibiittoreina ja terapeuttisina aineina kroonisten sokeritautikomplikaatioiden estämiseksi ja/tai lievittämiseksi.

Tämä keksintö koskee menetelmää yhdisteiden, joiden kaava on



(IV)

ja niiden emässuolojen valmistamiseksi farmakologisesti hyväksyttävien kationien kanssa, jossa kaavassa R on alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, X on fluori, kloori tai bromi ja Y on vety, kloori, alempi alkyyli tai alempi alkoksi.

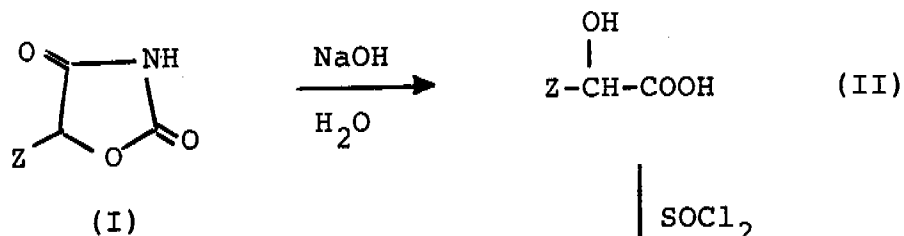
Ensisijaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa X on fluori tai kloori, Y on vety tai metyyli ja R on metyyli.

Koska kaavan IV mukaisten yhdisteiden tiatsolidiinidionirenkassa on hapan vetyatomi, tavanomaisin menetelmien voidaan muodostaa suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien kationien kanssa. Täten näitä suoloja voidaan valmistaa helposti käsittelemällä kaavan IV mukaista yhdistettä halutun farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin vesiliuoksen kanssa ja haihduttamalla saatu liuos kuiviin, ensisijaisesti vakuumissa. Vaihtoehtoisesti kaavan IV mukaisen yhdisteen liuos alemmassa alkanolissa voidaan sekoittaa halutun metallin alkoholaatin kanssa ja sen jälkeen liuos haihdutetaan kuiviin. Sopivia tähän tarkoitukseen farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationeja ovat (niihin kuitenkin rajoittumatta) kalium, natrium, ammonium, kalsium ja magnesium, aluminium, bentsatiini, piperatsiini, N-metyyliglukamiini ja prokaiini.

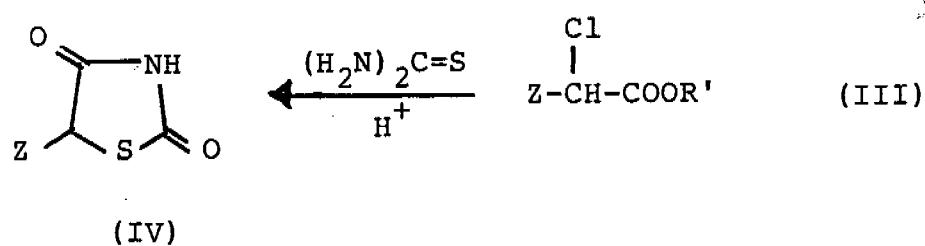
Kaavan IV mukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa farmaseuttisia yhdistelmiä, jotka sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja kaavan IV mukaista yhdistettä määrinä, jotka tehoavat veren liikasokerisuuden ja sokeritautiin liittyvien komplikaatioiden hoitamiseksi, sokeritautikaihit, sokeritautiin liittyvä hermosairaus ja verkkokalvosairaus mukaan lukien. Ensisijaisia sellaisissa farmaseuttisissa yhdistelmissä käytettäviä yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa on edellä määritellyjä ensisijaisia substituentteja.

Uusia yhdisteitä (IV) valmistetaan seuraavan reaktiosarjan mukaisesti:

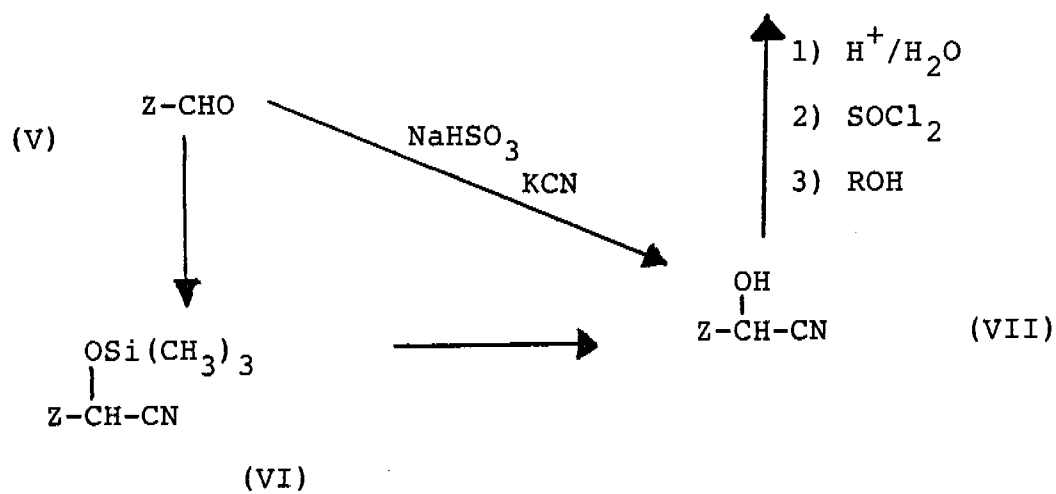
5



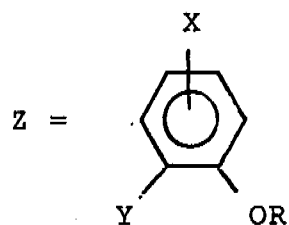
10



15



20



25

$\text{R}^1 = (\text{C}_{1-4})\text{-alkyl}$

30

Suosittelavaan menetelmään sisältyy sopivan α -(2-alkoksifenyyli)- α -kloorietikkahappoalkyyliesterin (III) reaktio tioureaan kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuotuksessa, esim. etanolissa, isopropanolissa tai sulfolaanissa lämpötilan ollessa 75°C tai korkeampi. Näin valmistettu 5-(2-alkoksifenyyli)-2-iminotiatsolidin-4-oni hydrolysoidaan sitten laimealla hapon vesiliuoksella, kuten 2 - 6-n kloorivetyhapolla liuotuksessa, kuten etanolissa, yhdisteen (IV) valmistamiseksi, joka eristetään tunnetuin menetelmin.

Lähtöaineina käytettäviä α -(2-alkoksifenyyli)- α -kloorietikkahappoalkyyliestereitä (III) valmistetaan hydrolysoimalla sopivaa 5-(2-alkoksifenyyli)oksatsolidiini-2,4-dionia (I) alkalisisä olosuhteissa sopivassa liuotuksessa, kuten etanolissa kiehumislämpötilassa tai sitä lähellä olevassa lämpötilassa. Hydrolyysireaktio on tavallisesti tapahtunut täydellisesti 2 - 4 tunnin kuluessa. α -(2-alkoksifenyyli)- α -hydroksietikkahappo (II) otetaan talteen tekemällä reaktioseos happameksi ja uuttamalla haluttu tuote esimerkiksi etyyliasetaatilla.

Näin saadun hapon (II) annetaan sitten reagoida tionyylikloridin tai fosforioksikloridin kanssa vastaavan α -kloorietikkahappokloridijohdannaisen valmistamiseksi, joka esteröidään sitten antamalla sen reagoida sopivan (C_{1-4})-alkoholin kanssa, jolloin saadaan yhdistettä (III).

Monia 5-(2-alkoksifenyyli)oksatsolidiini-2,4-dioni-reagensseja on selostettu BE-patenttijulkaisussa 889 757.

Vaihtoehtoisesti α -(2-alkoksifenyyli)- α -kloorietikkahappoalkyyliestereitä valmistetaan sopivasta bentsaldehydistä (V). Menetelmään sisältyy bentsaldehydin muuttaminen ~~nyaani~~syanihydriiniksi (VII) vetysulfiitti-adduktin kautta, jonka annetaan reagoida syanidin kanssa kaksifaasisessa veden ja orgaanisen liuotuksen seoksessa. Tämän menetelmän muunnoksessa aldehydi muutetaan ensin trimetyylisilyylisyaanihydriiniksi (VI) antamalla sen reagoida trimetyyli-

silyylikarbonitriilin kanssa siten, että läsnä on katalyyttinen määrä Lewis-happoa, esim. sinkkijodidia. Aldehydin ollessa kiinteätä ainetta käytetään yleensä reaktion suhteen neutraalia liuotinta (esim. metyleenikloridia tai eetteriä), mutta sen käyttö on valinnaista aldehydin ollessa nestettä. Reaktiolämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä, reaktion tapahtuessa mukavasti alemmassa lämpötilassa (esim. 0 - 25°C:ssa) ja sen annetaan edistyä huoneen lämpötilassa tuntien tai päivien ajan reaktion loppuun saattamisen näin vaatiessa. Trimetyylisilyylieetteri hydrolysoidaan sitten syaanihydriiniksi (VI), tarkoituksenmukaisesti alennetussa lämpötilassa (esim. 0°C:ssa) kaksifaasisessa vahvan hapon vesiliuoksen ja orgaanisen liuottimen seoksessa.

Syaanihydriini (VII) hydrolysoidaan tarkoituksenmukaisesti vastaavaksi hydroksihapoksi antamalla sen reagoida ylimäärin käytettävän väkevän kloorivetyhapon kanssa muurahaishapossa, yleensä liuotinseoksen kiehumislämpötilassa. Samalla tavalla trimetyylisilyylisyaanihydriini voidaan hydrolysoida suoraan hydroksihapoksi edellä esitetyn muurahaishappo-menetelmän avulla. Hydroksihappo eristetään tunnetuin menetelmin. Se muutetaan α -kloorietikkahappo-alkyyliesteriksi (III) menetelmän mukaisesti, jota on selostettu edellä yhdisteen (II) muuttamiseksi yhdisteeksi (III).

Edellä mainituissa synteeseissä tarvittavia aldehydejä (V) on laajalti saatavissa joko kaupallisina tuotteina tai kirjallisuuden mukaisin menetelmin, kuten BE-patenttijulkaisussa 889 737 selostetuilla menetelmillä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia aldoosi-reduktaasi-entsyymien inhibiittoreina hoidettaessa (ennalta ehkäistäessä ja lievitetessä) sokeritautisten kroonisia komplikaatioita, kuten sokeritautikaiheja, verkkokalvosairautta ja hermosairautta.

Niitä annetaan yksinään tai yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa yksittäisinä tai moninkertaisina annoksina hoidon tarpeessa olevalle potilaalle erilaisia tavanomaisia antoteitä, mukaan lukien
 5 annot suun kautta, parenteraalisesti ja paikallisesti, silmään tapahtuva anto mukaan lukien. Yleensä näitä yhdisteitä annetaan suun kautta tai parenteraalisesti annosten ollessa välillä noin 0,25 - 25 mg hoidettavan potilaan kehon painokiloa kohti päivässä, ensisijaisesti noin 1,0-
 10 10 mg/kg.

Sopivia farmaseuttisia kantajia ovat neutraalit kiinteät laimentimet tai täyteaineet, steriilit vesiliuokset ja erilaiset orgaaniset liuottimet. Farmaseuttisia yhdistelmiä, jotka on muodostettu yhdistämällä uusia kaa-
 15 van I mukaisia yhdisteitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia, on siten helppo antaa erilaisina annosmuotoina, kuten tabletteina, jauheina, pastilleina, siirappeina, injektoitavina liuoksina ja näiden kaltaisina valmisteina. Haluttaessa nämä farmaseuttiset yhdistelmät
 20 voivat sisältää lisäaineita, kuten mausteita, sideaineita, täyteaineita ja näiden kaltaisia aineita. Täten suun kautta tapahtuvaa antoa varten voidaan käyttää tabletteja, jotka sisältävät erilaisia täyteaineita, hajaantumista edistäviä aineita, sideaineita ja luistoaineita. Saman-
 25 tyyppisiä kiinteitä yhdistelmiä voidaan käyttää myös täyteinä pehmeissä ja kovissa gelatiinikapseleissa. Ensisijaisia tähän tarkoitukseen käytettäviä aineita ovat laktoosi tai maitosokeri ja suurimolekyyllipainoiset polyetyleeniglykolit. Haluttaessa saada suun kautta annettavia
 30 vesisuspensioita tai eliksiirejä, niissä oleva oleellinen aineosa voidaan yhdistää erilaisten makeutus- tai mausteaineiden kanssa yhdessä laimentimien, kuten veden, etanolin, propyleeniglykolin, glyseriinin ja niiden yhdistelmien kanssa.

Parenteraaliseen antoon voidaan käyttää kaavan I mukaisen yhdisteen liuoksia seesam- tai maapähkinäöljyssä, vesipitoisia propyleeniglykoliliuoksia tai steriiliä vesiliuosta. Sellaisten vesiliuosten on oltava tarvittaessa
 5 sopivasti puskuroituja ja nestemäisen laimentimen on oltava ensin riittävällä määrällä suolaliuosta tai glukoosia isotooniseksi tehtyä. Nämä tietyt vesiliuokset soveltuvat erityisesti annettaviksi laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti, ihonalaisesti ja vatsaontelon sisäisesti. Tässä
 10 yhteydessä käytettäviä steriilejä vesipitoisia väliaineita saadaan helposti alan asiantuntijain tuntemilla tavallisilla menetelmillä.

Silmässä käytettävät, erityisesti sokeritautikaihien hoitoon soveltuvat valmisteet sisältävät kaavan I
 15 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa konsentraatioina noin 0,1 - noin 5 paino-%, edullisesti noin 0,5 - noin 2 %, farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuoksessa, suspensiossa tai voiteessa. Silmässä käytettävät valmisteet, jotka on valmistettu tavanomaisen
 20 farmaseuttisen käytännön mukaisesti, ovat ensisijaisesti steriilin vesiliuoksen muodossa, joka haluttaessa sisältää muita aineosia, esimerkiksi suoja-aineita, puskureita, jänteittäviä aineita, antioksidantteja ja stabilisaattoreita, ionittomia kostutus- tai selkeytysaineita, viskositeettia lisääviä aineita ja niiden kaltaisia. Käytettävästä
 25 antotiestä riippumatta tässä spesifisoituja konsentraatio-rajvoja voi olla tarpeen jonkin verran muunnella käytettävästä tietystä yhdisteestä ja hoidettavan kohteen tilasta riipuen. Annostuksesta vastuussa oleva henkilö määrittää yksilöllisen potilaalle sopivan annoksen.
 30

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus kroonisten sokeritautikomplikaatioiden kontrollointiin käytettävänä aineina voidaan määrittää monin standardin mukaisin biologisin tai farmakologisin kokein. Sopivia
 35 kokeita ovat

- 1) mitata niiden kyky ehkäistä eristetyn aldoosi-reduktaasin entsyymiaktiivisuutta,
- 2) mitata niiden kyky vähentää tai ehkäistä sorbitolin kertymistä akuutisti streptotsotosiiniksi saatettujen (so. sokeritautisten) rottien lonkkahermoon,
- 3) mitata niiden kyky palauttaa ennalleen kohonneet sorbitolipitoisuudet streptotsotosiinilla kroonisesti sokeritautisiksi saatettujen rottien lonkkahermossa ja mykiössä,
- 4) mitata niiden kyky ehkäistä tai inhiboida galaktitolin muodostuminen akuutisti galaktoseemisten rottien mykiössä, ja
- 5) mitata niiden kyky estää kaihin muodostuminen ja vähentää mykiön samentumisen vakavuutta kroonisesti galaktoseemisillä rotilla.

Sopivia koemenetelmiä on selostettu US-patenttijulkaisussa 3 821 383 ja siinä mainituissa viitteissä.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat helposti sovellettavissa kliiniseen käyttöön sokeritautia ehkäisevinä aineina. Tämän kliinisen käytön edellyttämä hypoglykeemisen aktiivisuuden määrittäminen suoritetaan seuraavalla glukosinsieto-koemenetelmällä.

Puhtaita albiino-urosrottia pidettiin ravinnotta noin 18 - 24 tuntia, sitten ne punnittiin, numeroitiin ja sijoitettiin 5:n tai 6:n rotan ryhmiin, kuten tarpeelliseksi katsottiin. Kuhunkin eläinryhmään annostettiin sitten vatsaontelon sisäisesti glukosia (g/kg) ja suun kautta joko vettä (kontrolli) tai yhdistettä (tavallisesti väliltä 0,1 - 100 mg/kg valittuina määrinä). Veren glukosipitoisuudet (mg/100 ml) mitattiin hännän verinäytteistä 3 tunnin aikana sekä kontrolliryhmästä että käsitellyistä ryhmistä. Ekvivalenttisena 0-hetkenä veren glukosipitoisuudet kontrolliryhmässä ja käsitellyissä ryhmissä, ts. veren glukosipitoisuuden alenemis-% ajankohdina 0,5, 1, 2 ja 3 tuntia laskettiin seuraavasti:

[Kontrolliryhmän veren glukoosi] -

[Käsitellyn ryhmän veren glukoosi]

x 100

[Kontrolliryhmän veren glukoosi]

5

Kliinisesti käyttökelpoisilla hypoglykeemisillä aineilla ilmenee aktiivisuutta tässä kokeessa. Veren glukoosin alentuminen 9 % tai enemmän kuvaa yleensä statistisesti merkittävää hypoglykeemistä aktiivisuutta tässä kokeessa.

10

Keksinnön mukaisten yhdisteiden edullisten te-
apeuttien ominaisuuksien osoittamiseksi rakenteeltaan
läheisiin tunnettuihin yhdisteisiin nähden suoritettiin
vertailukoe, jossa määritettiin aldoosireduktaasi-aktiivi-
15 suus (ARI) julkaisussa Journal of Biological Chemistry,
Vol. 240, 877 (1965) kuvatun Haymen et al.:n menetelmän
mukaisesti keksinnön mukaisella yhdisteellä [yhdiste (1),
joka on suoritusesimerkin 1 mukainen yhdiste] ja EP-paten-
tin 0033 617 esimerkin 9 mukaisella yhdisteellä [yhdiste
20 (2)]. Hypoglykeeminen aktiivisuus määritettiin glukoosin
siedettävyydestin (GCT) mukaisesti käyttämällä normaaleja
urospuolisia albiinorottia. Eläimiä paastotettiin 18 - 24
tunnin ajan. Ne punnittiin, numeroitiin ja rekisteröitiin
5 - 6-jäsenisiin ryhmiin. Jokaiseen eläinryhmään annostet-
25 tiin vatsaontelon sisäisesti glukoosia (1 mg/kg) ja suun
kautta vettä (kontrolli) tai testattavia yhdisteitä.

					% glukoosin aleneminen kont- rolleihin nähden tietyn ajan (min) kuluttua glukoosin non jälkeen (1 g). Lääkeannos 5 mg/kg p.o.				
5	OR	Y	X	ARI IC ₅₀					
					0 min	45 min	90 min	135 min	
10	(1)	OCH ₃	H	6-Cl	10 ⁻⁶	6,8	19,7	1,6	2,6
	(2)	H	3-OC ₂ H ₅						
			4-OC ₄ H ₉	10 ⁻⁷	-11,7*	4,8	2,1	-0,8	

*) tilastollisesti merkittävä tason $p = 0,05$ yläpuolella
 15 (negatiivinen merkki osoittaa, että glukoositaso on nous-
 sut kontrolliin verrattuna)

Yhdisteitä annetaan kliinisesti nisäkkäille, ih-
 minen mukaan lukien, joko suun kautta tai parenteraalises-
 20 ti. Suun kautta anto on ensisijainen tapa, jolloin vältty-
 tään mahdolliselta kivulta ja ruiskutusärsytykseltä. Kui-
 tenkin tapauksissa, jolloin potilas ei voi niellä lääket-
 tä, tai absorptio suun kautta annettuna on heikentynyt,
 kuten taudin tai muun epänormaalisuuden vuoksi, on oleel-
 25 lista, että lääke annetaan parenteraalisesti. Kummankin
 tavan yhteydessä annostus on rajoissa noin 0,25 - noin 25
 mg potilaan kehon painokiloa kohti päivässä, edullisesti
 noin 1,0 - noin 10 mg kehon painokiloa kohti päivässä an-
 nettuna yhtenä tai jaettuna annoksena.

30 Reaktioita, joita käytetään tämän keksinnön mukais-
 ten yhdisteiden valmistamiseen, voidaan yleensä valvoa
 standardin mukaisin ohutkerroskromatografisin menetelmin
 käyttäen kaupallisesti saatavia levyjä. Sopivia eluenteja
 ovat tavalliset liuottimet, kuten kloroformi, etyyliase-
 35 taatti tai heksaani tai niiden sopivat yhdistelmät, jotka

erottavat lähtöaineet, tuotteet, sivutuotteet ja eräissä tapauksissa välituotteet. Näiden alalla hyvin tunnettujen menetelmien käyttäminen mahdollistaa seuraavassa yksityiskohdittain esitettyjen spesifisten esimerkkien metodiikan parantamisen edelleen esim. valitsemalla optimaalisemmat reaktioajat ja lämpötilat, menetelmien ollessa apuna optimaalisten menetelmien valinnassa.

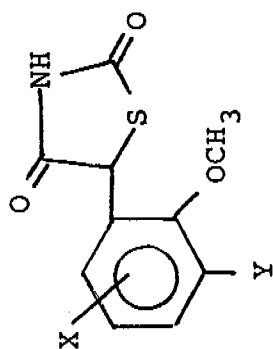
Seuraavissa esimerkeissä ei ole pyritty optimoimaan esitetyn reaktion saantoja.

10 Esimerkki 1

5-(6-kloori-2-metoksifenyyli)-tiatsolidiini-2,4-dioni

Seosta, jossa oli metyyli- α -kloori- α -(6-kloori-2-metoksifenyyli)asetaatia (1,37 g, 5,5 mmol), tioureaa (0,84 g, 10,0 mmol) ja etanolia (10 ml), kiehutettiin 16 tuntia. Seokseen lisättiin väkevää suolahappoa (4 ml) ja kiehuttamista jatkettiin vielä 16 tuntia. Lisättiin vielä 2 ml väkevää suolahappoa ja seosta kiehutettiin vielä 16 tuntia. Keltainen liuos jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan ja kaadettiin 150 ml:aan vettä. Otsikon tuote eristettiin uuttamalla vesipitoinen seos etyyliasetaatilla (2 x 150 ml). Uute pestiin vedellä (1 x 50 ml) ja suolaliuoksella (1 x 50 ml), kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa ruskeaksi öljyksi (0,19 g). Trituroitaessa öljyä heksaanissa (50 ml) saatiin kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etanoli/-vesi-seoksesta (1:1) valkeana kiinteänä aineena; 0,0719 g. Sp. 195 - 197°C.

Taulukossa esitettyjä yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla sopivasta metyyli- α -kloori- α -(2-alkoksifenyyli)asetatti-reagenssista.



Esim.	Reagenssi Z-CH(Cl)COOCH ₃		Tuote			
	Z.	GMgS	X	Y	GMgS	Sp. (°C)
2	6-F-2-OCH ₃ -C ₆ H ₃	1,19	6-F	H	0,0723	127,0-128,5
3	5-Cl-2-OCH ₃ -C ₆ H ₃	1,00	5-Cl	H	0,3018	237-238
4	5-Cl-2-OCH ₃ -3-CH ₃ -C ₆ H ₂	0,92	5-Cl	CH ₃	0,032	160-163

Esimerkki 5

Esimerkkien 1 - 4 tuotteiden suoloja valmistetaan liuottamalla mainittu yhdiste veteen, jossa on mooliekvivalenttimäärinä natriumhydroksidia, ja sen jälkeen seos kylmäkuivataan. Tällä tavalla tiatsolidiinidionin haluttua alkalimetallisuolaa saadaan amorfisena jauheena, joka liukenee helposti veteen.

Valmistus AMetyyli- α -kloori- α -(6-kloori-2-metoksifenyyli)asettaatti

Seosta, jossa oli 5-(6-kloori-2-metoksifenyyli)oksaatsolidiini-2,4-dionia (2,20 g, 9,10 mmol), natriumhydroksidin vesiliuosta (5,4 ml 6-n, 32,3 mmol) ja etanolia (6 ml), lämmitettiin 90°C:ssa öljyhauteessa 24 tuntia, minkä jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa 48 tuntia. Musta reaktioseos kaadettiin sitten 150 ml:aan vettä ja vesipitoisen seoksen pH säädettiin arvoon 2 lisäämällä 1-n hydrokloridia. Uutettaessa happameksi tehty vesiliuos dietyyllieetterillä (2 x 150 ml), pesemällä sen jälkeen yhdistetty uute suolaliuoksella (2 x 200 ml), kuivaamalla magnesiumsulfaatilla ja haihduttamalla kuivattu uute kuiviin, saatiin ruskeata öljyä. Trituroimalla öljy heksaanin kanssa (2 x 100 ml) saatiin 0,69 g kullanruskeata kiinteätä ainetta; sp. 139,5 - 142°C; otsikon yhdisteen happomuotoa. Lisää happoa eristettiin uuttamalla happameksi tehtyä vesiliuosta etyyliasetaatilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin suolaliuoksella (1 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin öljyksi. Trituroitaessa öljy heksaanin (2 x 100 ml) kanssa saatiin valkeata kiinteätä ainetta (0,75 g).

Yhdistetyn happotuotteen (1,40 g, 6,46 mmol) annettiin reagoida tionyylikloridin (5 ml) kanssa 30°C:ssa 5 tuntia, minkä jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi imettiin pois vakuuissa. Lisättiin metanolia (5 ml) ja punaista liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 10

minuuttia. Sitten lisättiin vettä (50 ml) ja saatu liuos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Uutteet yhdistettiin, pestiin peräkkäin 5-%:isella natriumvetykarbonaattiliuoksella (2 x 50 ml), vedellä (1 x 50 ml) ja suolaliuoksella (1 x 50 ml) ja sitten kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Konsentroimalla kuivattu uute saatiin otikon tuotetta ruskeana öljynä (1,37 g). Sitä käytettiin sellaisenaan.

Edellä esitetyin menetelmin sopivasta 5-(2-alkoksifenyyli)oksatsolidiini-2,4-dionista valmistettiin seuraavat yhdisteet ruskeina öljyinä; niitä käytettiin suoraan puhdistamatta esimerkkien 2 ja 3 5-(2-alkoksifenyyli)-tiatsolidiini-2,4-dionien valmistamiseen:

metyyli- α -kloori- α -(6-fluori-2-metoksifenyyli)asetaatte ja metyyli- α -kloori- α -(5-kloori-2-metoksifenyyli)asetaatte.

Valmistus B

2-metyyli-4-kloorianisoli

Suspensioon, jossa oli 2-metoksi-5-klooribentsaldehydiä (34,5 g, 0,202 mol) bis-(2-hydroksietyyli)-eetterissä (225 ml), lisättiin hydratsiinihydraattia (17,7 g, 0,353 mol) ja seosta lämmitettiin 125°C:ssa öljyhauteessa 15 minuuttia. Sitten se jäähdytettiin 50°C:seen ja lisättiin kaliumhydroksidijauhetta (15,5 g, 85-%:ista, 0,24 mol). Seosta lämmitettiin 165°C:n lämpöisessä öljyhauteessa 30 minuuttia. Jäähdyttyään huoneen lämpötilaan se kaadettiin veteen (600 ml) ja vesiliuos tehtiin happameksi lisäämällä 6-n hydrokloridia. Uuttamalla hapanta liuosta hiilitetrakloridilla (4 x 100 ml), pesemällä yhdistetyt uutteet sen jälkeen suolaliuoksella (1 x 100 ml), kuivamalla magnesiumsulfaatilla ja haihduttamalla kuiviin vakuuissa, saatiin kirkasta viskoosista öljyä, joka kiteytyi lisättäessä pieni tilavuusmäärä petrolieetteriä ja jäähdyttämällä jäähauteessa. Valkeat kiteet suodatettiin erilleen ja kuivattiin vakuuissa. Saanto 24,7 g (78 %); sp. 35 - 37°C.

Valmistus C5-kloori-2-metoksi-3-metyyli-bentsaldehydi

Titaanitettrakloridia (21,6 g, 0,144 mol) lisättiin liuokseen, jossa oli 2-metyyli-4-kloorianisolia (9 g, 0,057 mol) metyleenikloridissa 0°C:ssa. Sitten lisättiin tiputtamalla 3 minuutin aikana 1,1-dikloorimetyyli-metyylietteriä (7,24 g, 0,063 mol) ja reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia. Reaktio sammutettiin lisäämällä reaktioseos kaatamalla varovaisesti veteen (600 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla (2 x 100 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros ja uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa vaalean-keltaiseksi kiinteäksi aineeksi (10,1 g).

Raaka tuote puhdistettiin kromatografoimalla 80 mm:n läpimittaisessa "flash"-kolonnissa, jossa oli täytteenä 10" (25,4 cm) 230 - 400 mesh'in (n. 0,070 - 0,037 mm) silikageeliä. Eluoimalla kolonni heksaani/etteriseoksella (90:10) saatiin otsikon tuotetta (3,65 g); sp. 92 - 94°C.

Valmistus D α -hydroksi-(2-metoksi-3-metyyli-5-klooribentsyyli)-syanidi

Liuokseen, jossa oli natriumvetysulfiittia (676 mg, 6,50 mmol) vedessä (6 ml) 60°C:ssa, lisättiin 5-kloori-2-metoksi-3-metyyli-bentsaldehydiä (10 g, 5,42 mmol). Seosta sekoitettiin tunnin ajan, jäähdytettiin 0°C:seen ja lisättiin etteriä (6 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia, jona aikana sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Eetterikerros erotettiin ja vesifaasi uutettiin eetterillä (2 x 50 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 970 mg (84 %) syaanihydryini-tuotetta, joka käytettiin suoraan vastaavan hapon valmistamiseen.

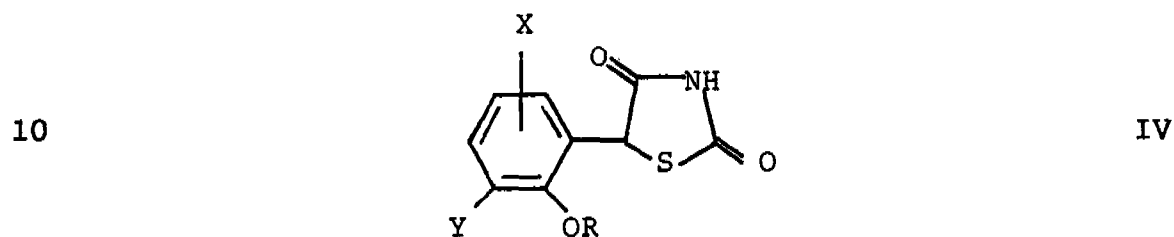
Valmistus E α -hydroksi- α -(5-kloori-2-metoksi-3-metyylifenyyli)-
etikkahappo

- Syaanihydriiniä (valmiste D, 970 mg, 4,58 mmol),
5 joka oli muurahaishapon (3,5 ml) ja väkevän suolahapon
(2,5 ml) liuoksessa, kiehutettiin yön ajan. Sitten se
kaadettiin veteen (50 ml), pH säädettiin arvoon 14 lisää-
mällä 6-n natriumhydroksidiliuosta ja sitten uutettiin
etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Emäksinen vesiliuos teh-
10 tiin happameksi pH-arvoon 1 lisäämällä 6-n hydrokloridia,
minkä jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml).
Yhdistetyt uutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja
haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kullanruskeata
kiinteätä ainetta, joka pestiin heksaanilla ja kuivattiin;
15 800 mg (73 %).

Se muutettiin metyyli- α -kloori- α -(5-kloori-2-metok-
si-3-metyylifenyyli)asetaatiksi valmistuksen A klooraus/-
esteröinti-menetelmällä. Tuotetta käytettiin suoraan esi-
merkin 4 tiatsolidiini-2,4-dionin valmistamiseen.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan IV mukaisten terapeuttisesti
käyttökelpoisten aryyliatiatsolidiinidioni-johdannaisten
5 ja niiden emäksisten suolojen valmistamiseksi farmaseutti-
sesti hyväksyttävien kationien kanssa,



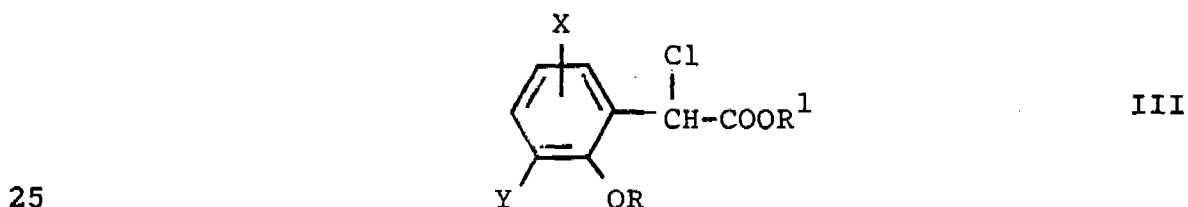
jossa

15 R on alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia;

X on fluori, kloori tai bromi; ja

Y on vety, kloori, alempi alkyyli tai alempi alkoksi,
t u n n e t t u siitä, että

20 1) α -2-alkoksifenyyli)- α -kloorietikkahappoalkyyli-
esterin III



jossa R, X ja Y ovat edellä määriteltäviä, ja R¹ on
(C₁₋₄)-alkyyli, saatetaan reagoimaan tioureaan kanssa reak-
tion suhteen neutraalissa liuottimessa lämpötilan ollessa
30 ainakin 75°C; ja

2) näin valmistettu 5-(2-alkoksifenyyli)-2-imino-
tiatsolidiini-4-oni hydrolysoidaan laimealla vesipitoisel-
la hapolla, jolloin saadaan yhdiste IV.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että vaiheen 1) reaktion suhteen
neutraali liuotin on etanoli, isopropanoli tai sulfolaani.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että vaiheen 2) laimea vesipitoinen happo on laimea kloorivetyhappo.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että X on fluori ja Y on vety.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
10 t u n n e t t u siitä, että R on metyyli, Y on vety ja X on 6-fluori.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että X on kloori ja Y on vety.

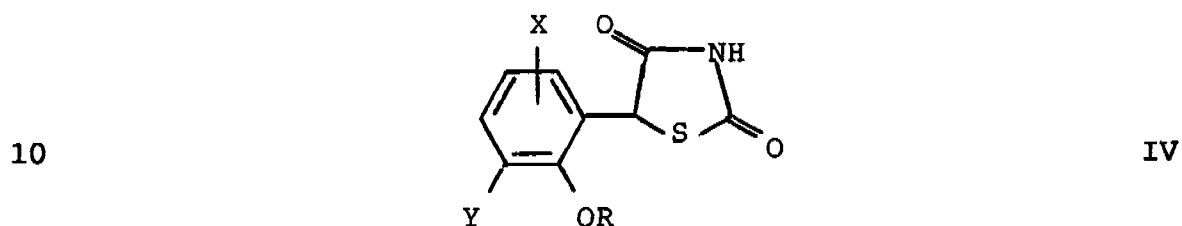
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että R on metyyli, Y on vety ja X on 6-kloori.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R on metyyli, Y on vety ja X on 5-kloori.

20 9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R on metyyli, Y on 3-metyyli ja X on 5-kloori.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara arytiazolidindionderivat med formeln IV och
5 basiska salter därav med farmaceutiskt godtagbara katjoner,



vari

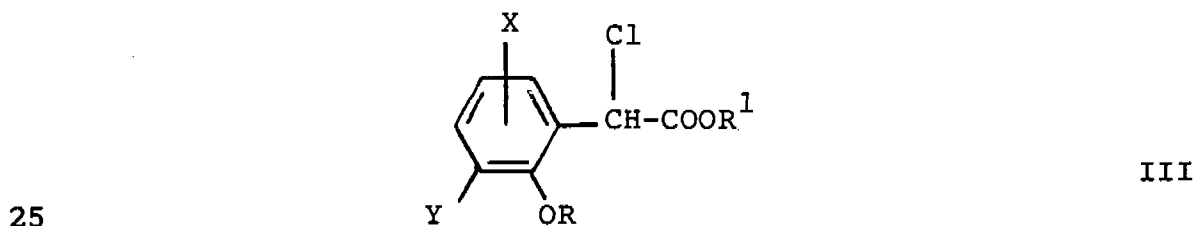
15 R är alkyl med 1 - 4 kolatomer;

X är fluor, klor eller brom; och

Y är väte, klor, lägre alkyl eller lägre alkoxi,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man

20 1) omsätter en α -(2-alkoxifenyl)- α -klorättiksyra-alkylester III



vari R, X och Y är som ovan definierats och R¹ är en (C₁₋₄)-alkyl, med tiourea i ett reaktionsinert lösningsmedel vid en temperatur av åtminstone 75°C, och

30 2) hydrolyserar den sålunda producerade 5-(2-alkoxifenyl)-2-iminotiazolidin-4-onen med utspädd, vattenhaltig syra för erhållande av föreningen IV.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det reaktionsinerta lösningsmedlet i steget 1) är etanol, isopropanol eller sulfolan.

35

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att den utspädda, vattenhaltiga
syran i steget 2) är utspädd klorvätesyra.

5 t e c k n a t därav, att X är fluor och Y är väte.

5. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R är metyl, Y är väte och X är
6-fluor.

10 t e c k n a t därav, att X är klor och Y är väte.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R är metyl, Y är väte och X är
6-klor.

15 t e c k n a t därav, att R är metyl, Y är väte och X är
5-klor.

9. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R är metyl, Y är 3-metyl och X
är 5-klor.

Hak.n:o 840155

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökning

~~833994 (CO7D 263/44) KOKA~~
833994 (CO7D 233/76)

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

FI P 77457 (CO7D 263/44)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen K ja P.

EP H 33617 (CORD 272/34)

WO _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

<u>Chemical Abstracts</u>	<u>97 (1982)</u>	<u>23774</u>
<u>- " -</u>	<u>97 (1982)</u>	<u>38920</u>
<u>- " -</u>	<u>98 (1982)</u>	<u>160624</u>

14.3.91

C. T. T.

Allekirjoitus