

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771097 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771097

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.04.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.04.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.10.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

12.04.1976 GB 14811

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Science Union et Cie, Societe, 14, Rue du Val D'Or, Suresnes, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Regnier, Gilbert, France, RANSKA, (FR)

2 • Canevari, Roger, France, RANSKA, (FR)

3 • Poignant, Jean-Claude, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

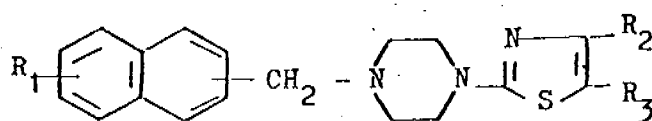
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien naftyyli johdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya naftylderivat

Menetelmä uusien naftyylijohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya naftylderivat

Tämä keksintö koskee menetelmää naftyylijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



ja niiden happoadditiosuolojen, erityisesti fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa vetyatomia, halogeeniatomia, kulloinkin 1-5 hiiliatomia sisältävää alkyyli- tai alkoksiradikaalia, ja R_2 ja R_3 , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, kumpikin tarkoittaa vetyatomia, 1-5 hiiliatomia sisältävää alkyyli- tai fenyyliradikaalia, tai R_2 ja R_3 yhdessä tarkoittavat $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}-$ radikaalia, jolloin ne tiatsolyyliradikaalin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat bentsotiatsolyyliradikaalin.

Halogeeniatomina R_1 voi olla esimerkiksi kloori-, fluori- tai

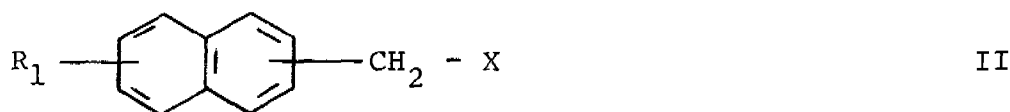
bromiatomi.

Alkyyliiradikaalina R_1 , R_2 ja R_3 voi olla esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli- tai pentyyliiradikaali, ja alkoksiradikaalina R_1 voi olla esimerkiksi metoksi-, etoksi-, propoksi-, butoksi- tai pentyylioksiradikaali.

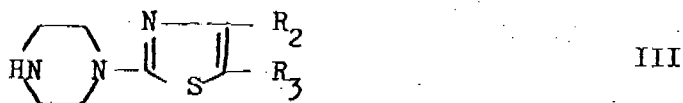
Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ne valmistettiin seuraavien keksinnön mukaisten menetelmien mukaan:

Tämä keksintö koskee menetelmää yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä tunnetaan siitä, että joko

a) kondensoidaan yhdiste, jonka yleinen kaava on



jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on kloori- tai bromiatomi, N-monosubstituoidun piperatsiinin kanssa, jonka yleinen kaava on

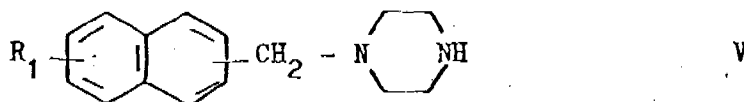


jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

b) kondensoidaan yhdiste, jonka yleinen kaava on



jossa R_2 , R_3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, N-monosubstituoidun piperatsiinin kanssa, jonka yleinen kaava on



jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä.

Edellämainitut kondensaatiot suoritetaan edullisesti liuoksessa polaarisisessa liuottimessa, esimerkiksi alkoholissa, kuten butanolitai isoamyylialkoholissa, tai alifaattisessa amidissa, kuten dime-tyyliformamidissa, tai ei-polaarisessa liuottimessa, esimerkiksi

aromaattisessa hiilivedyssä, kuten ksyleenissä. On edullista suorittaa menetelmä 115-160°C:n lämpötilassa reaktion aikana muodostuneen halogeenivedyn akseptorin läsnäollessa, esimerkiksi karboni-hapon alkalimetallisuolan, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa, tai orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa; haluttaessa voidaan käyttää ylimäärin kaavan III tai V mukaista N-monosubstituoitua piperatsiinia, jolloin ylimäärä toimii akseptorina.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, ^{siis} joka tunnetaan siitä, että saatetaan seos, jossa on aldehydiä, jonka yleinen kaava on



jossa

R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, edellämainitun yleisen kaavan III mukaista N-monosubstituoitua piperatsiinia, alkyloivalle pelkistyksele alttiiksi käyttäen vetyä enintään 5 atmosfäärin paineessa, mieluummin käyttäen 2-5 atmosfäärin painetta, käyttämällä mukana pieniä määriä palladium-hiili-katalysaattoria, sopivassa liuotuksessa, kuten enintään 5 hiiliatomia sisältävässä alkoholissa tai etyyliasetaatissa.

Tällainen menetelmä suoritetaan edullisesti hydraamalla 2-5 atmosfäärin vetypaineessa pääasiassa ekvimolaarinen seos kaavojen III ja VI mukaisia yhdisteitä etyyliasetatin liuoksessa, käyttämällä mukana palladium-hiili-katalysaattoria 60-80°C:n lämpötilassa.

Näissä menetelmissä käytetyt lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne valmistetaan kirjallisuudessa vastaavanlaisille yhdisteille selitetyillä menetelmillä vastaavasti.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat heikkoja emäksiä, jotka voidaan muuttaa happoadditiosuoloiksi käsittelemällä hapoilla. Hapoista joita voidaan käyttää näiden additiosuolojen valmistamiseksi, voidaan mainita esimerkiksi: mineraalihappoina kloorivety-, bromivety-, rikki- ja fosforihapot, ja orgaanisina happoina: etikka-, propioni-, maleiini-, fumaari-, viini-, sitruuna-, oksaali-, bentsoe-, metaanisulfony- ja isetionihapot.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan puhdistaa fysikaalisin menetelmin, esimerkiksi tislamalla, kiteyttämällä tai kromatografoimalla tai kemiallisin menetelmin, esimerkiksi muodostamalla additiosuola,

ja sen jälkeen kiteyttämällä viimeainittu ja hajottamalla se alkalisella aineella.

Yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on arvokkaita farmakologisia ja terapeuttisia ominaisuuksia, erityisesti niillä on keskushermostoa stimuloivia anti-Parkinson- ja kardiovaskulaarisia ominaisuuksia. Niitä voidaan näin ollen käyttää lääkeaineina, erityisesti keskushermostossa esiintyvien häiriöiden, Parkinson-taudin ja kardiovaskulaaristen häiriöiden hoitoon.

Niiden myrkyllisyys on alhainen ja niiden LD₅₀ määritettynä hiiressä, intraperitoneaalisesti annettuina, on suurempi kuin 200 mg/kg.

Niiden neuroleptiset ominaisuudet määritettiin rotissa ja hiirissä tutkimalla stereotypiassa, motiliteetissa ja kiihtymystilassa esiintyviä muutoksia.

Hiiressä on keskimääräinen tehokas annos noin 50 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna. Tässä annoksessa havaittiin motiliteetin ja jännityksen aleneminen.

Keskushermostoa stimuloivat tai stereotypia-arvot määritettiin Quinton ja Haliwell'in menetelmän mukaan Nature 200 N^o 4902, s.178 (1963). Voitiin määrittää arvot aina 266:een 3 tunnin aikana annoksen ollessa 80 mg/kg i.p.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, jotka sisältävät yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa sekoitettuna tai yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantaja-aineen, kuten esimerkiksi tislatus veden, glukoosin, laktoosin, tärkkelyksen, tal-kin, magnesiumstearaatin, etyyliiselluloosan tai kaakaovoin kanssa.

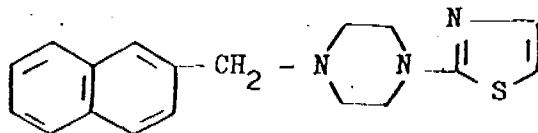
Täten saadut farmaseuttiset koostumukset ovat mieluummin yksiköannostusmuotoina, jolloin ne voivat sisältää 15-150 mg aktiivai-
netta.

Nämä farmaseuttiset valmisteet voivat olla tablettien, rakeiden, kapseleiden, suppositorioiden tai ruiskutettavien tai juotavien liuosten muodossa ja ne voidaan antaa oraalisesti, rektaalisesti tai parenteraalisesti annoksen ollessa 15-150 mg, 1-5 kertaa päivässä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä, jolloin sulamispisteet on määritetty kapillaariputkessa.

Esimerkki 1:

1-(2-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiini

Ensimmäinen menetelmä:

Liuokseen, jossa on 22,1 g (0,1 moolia) 2-bromimetyylinaftaleeniä 150 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin peräkkäin 10,7 g (0,101 moolia) kuivaa kaliumkarbonaattia ja 17,2 g (0,101 moolia) 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinia. Saatua suspensiota kuumennettiin 150°C:ssa 10 tuntia; sen jälkeen muodostunut suola suodatettiin pois ja dimetyyliformamidi haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatiin ruskea kiteinen jäännös, joka pestiin vedellä ja imusodatettiin. Jäljellä olevat 29 g kiteitä kiteytettiin uudestaan 150 ml:sta etanolia, jolloin saatiin 20 g 1-(2-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinia beige-värisinä kiteinä, sul.p. 83-84°C.

Toinen menetelmä:

Edellä selitetyllä tavalla, mutta lähtemällä 45,2 g:sta (0,2 moolia) 1-(2-naftyyylimetyyli)-piperatsiinia ja 12 g:sta (0,1 moolia) 2-klooritiatsolia 150 ml:ssa dietyyliformamidia 150°C:ssa, saatiin 17 g 1-(2-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinia beige-värisinä kiteinä, sul.p. 83-84°C.

Kolmas menetelmä:

Liuos, jossa oli 15,6 g (0,1 moolia) β-naftaldehydiä ja 16,9 g (0,1 moolia) 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinia 150 ml:ssa etyyliasettaattia, hydrattiin 5 atmosfäärin vetypaineessa käyttämällä mukana 2-5 g palladium-hiiltä, joka sisälsi 10 % palladiumia 50°C:n lämpötilassa. Kun teoreettinen määrä vetyä oli imeytynyt katalyysaattori suodatettiin ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa.

Saatiin 28 g kiteistä jäännöstä, joka kiteytettiin uudestaan 150 ml:sta etanolia, ja saatiin 18 g 1-(2-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinia beige-värisinä kiteinä, sul.p. 83-84°C.

Esimerkit 2-11:

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkissä 1 selitetyn menetelmän mukaan.

2. 1-(2-naftyyylimetyyli)-4-(4-metyyli-2-tiatsolyyli)-piperatsiini, sul.p. 75-76°C (vedetön etanoli), lähtemällä 2-bromimetyylinaftaleenista ja 1-(4-metyyli-2-tiatsolyyli)piperatsiinista, tai 1-(2-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 4-metyyli-2-klooritiatsolista, tai β -naftaldehydistä ja 1-(4-metyyli-2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

3. 1-(2-naftyyylimetyyli)-4-(4-fenyli-2-tiatsolyyli)-piperatsiini, lähtemällä 2-bromimetyylinaftaleenista ja 1-(4-fenyli-2-tiatsolyyli)-piperatsiinista, tai 1-(2-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 4-fenyli-2-kloori-tiatsolista tai β -naftaldehydistä ja 1-(4-fenyli-2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

4. 1-(2-naftyyylimetyyli)-4-(4,5-dimetyyli-2-tiatsolyyli)-piperatsiini, lähtemällä 2-bromimetyylinaftaleenista ja 1-(4,5-dimetyyli-2-tiatsolyyli)-piperatsiinista, tai 1-(2-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 4,5-dimetyyli-2-klooritiatsolista tai β -naftaldehydistä ja 1-(4,5-dimetyyli-2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

5. 1-(2-naftyyylimetyyli)-4-(2-bentsotiatsolyyli)-piperatsiini, lähtemällä 2-bromimetyylinaftaleenista ja 1-(2-bentsotiatsolyyli)-piperatsiinista, tai 1-(2-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 2-klooribentsotiatsolista, tai β -naftaldehydistä ja 1-(2-bentsotiatsolyyli)-piperatsiinista.

6. 1-(6-kloori-2-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiini, sul.p. 134-135°C (etanoli), lähtemällä 6-kloori-2-kloorimetyylinaftaleenista ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista, tai 1-(6-kloori-2-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 2-klooritiatsolista, tai 6-kloori- β -naftaldehydistä ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

7. 1-(6-metyyli-2-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiini, sul.p. 104-106°C (80% etanoli), lähtemällä 6-metyyli-2-bromimetyylinaftaleenista ja 1-(2-tiatsolyyli)piperatsiinista, tai 1-(6-metyyli-2-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 2-klooritiatsolista, tai 6-metyyli- β -naftaldehydistä ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

8. 1-(6-metoksi-2-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiini, sul.p. 146-148°C (vedetön etanoli), lähtemällä 6-metoksi-2-bromimetyylinaftaleenista ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista, tai 1-(6-metoksi-2-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 2-klooritiatsolista tai 6-metoksi- β -naftaldehydistä ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

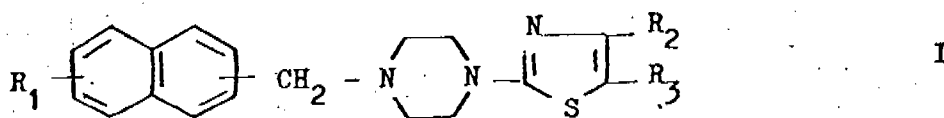
9. 1-(7-kloori-1-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiini, sul.p. 139-140°C (etanoli), lähtemällä 7-kloori-1-kloorimetyylinaftaleenista ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista, tai 7-kloori- α -naftaldehydistä ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

10. 1-(7-metyyli-1-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiini, sul.p. 101-103°C (80% etanoli), lähtemällä 7-metyyli-1-kloorimetyyli-naftaleenista ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista, tai 1-(7-metyyli-1-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 2-klooritiatsolistasta, tai 7-metyyli- α -naftaldehydistä ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

11. 1-(1-naftyyylimetyyli)-4-(2-tiatsolyyli)-piperatsiini, lähtemällä 1-bromimetyylinaftaleenista ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista, tai 1-(1-naftyyylimetyyli)-piperatsiinista ja 2-klooritiatsolistasta, tai α -naftaldehydistä ja 1-(2-tiatsolyyli)-piperatsiinista.

Patenttivaatimus:

Menetelmä naftyylijohdannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



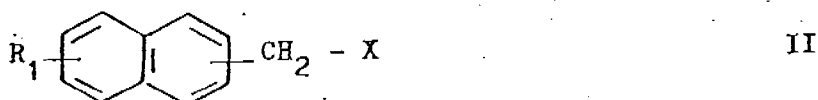
jossa

R_1 tarkoittaa vetyatomia, halogeeniatomia, 1-5 hiiliatomia sisältävää alkyyli- tai alkoksiradikaalia, ja

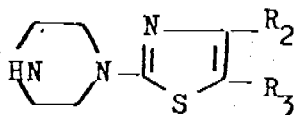
R_2 ja R_3 , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, kumpikin vetyatomia, 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaalia, tai fenyyliradikaalia, tai

R_2 ja R_3 yhdessä tarkoittavat $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ radikaalia, jolloin ne muodostavat tiatsolyyliradikaalin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, bentsotiatsolyyliradikaalin, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kondensoidaan yhdiste, jonka yleinen kaava on

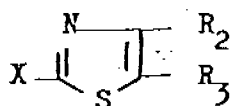


jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä; ja X on kloori- tai bromi-atomi, N-monosubstituoidun piperatsiinin kanssa, jonka yleinen kaava on



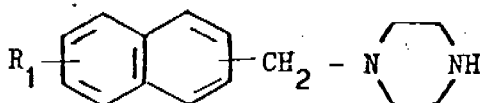
III

jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
b) kondensoidaan yhdiste, jonka yleinen kaava on



IV

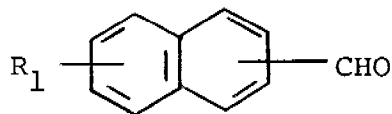
jossa R_2 , R_3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, N-monosubstituoidun piperatsiinin kanssa, jonka yleinen kaava on



V

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

c) ~~saatetaan seos~~ ^{saatetaan seos}, jossa on aldehydiä, jonka yleinen kaava on

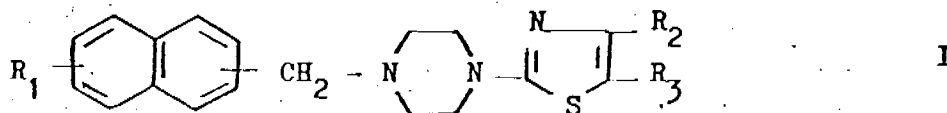


VI

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja edellämainitun yleisen kaavan III mukaista N-monosubstituoitua piperatsiinia, alkyloivalle pelkistykseksi, alttiiksi vedyllä enintään 5 atmosfäärin paineessa, käyttämällä mukana palladium-hiili-katalysointia ja haluttaessa käsitellään näin saadut naftyylijohtannaiset sopivilla hapoilla vastaavien additiosuolojen muodostamiseksi.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av naftylderivat med den allmänna formeln



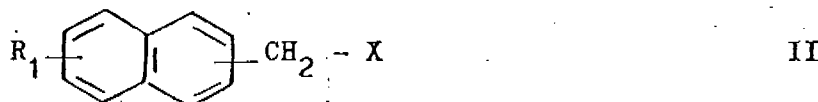
i vilken

R_1 betecknar en väteatom, halogenatom, en alkyl- eller en alkoxiradikal var och en med 1-5 kolatomer, och

R_2 och R_3 som är lika eller olika, vardera betecknar en väteatom, en alkylradikal med 1-5 kolatomer eller en fenylnradikal, eller

R_2 och R_3 tillsammans betecknar en $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ radikal för bildning med den tiazolylnradikal, till vilken de är bundna, av en benzotiazolylnradikal, och fysiologiskt acceptabla syra-additions-salter därav, att

a) man kondenserar en förening med den allmänna formeln

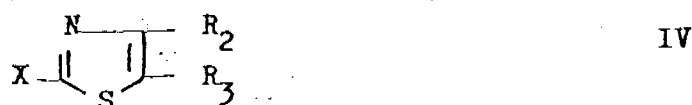


i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan, och X en klor- eller en bromatom, med en N-monosubstituerad piperazin med den allmänna formeln

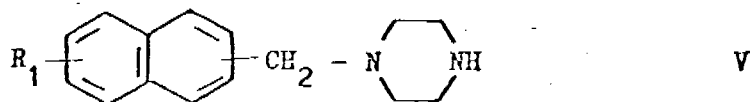


i vilken R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan, eller

b) man kondenserar en förening med den allmänna formeln



i vilken R_2 , R_3 och X betecknar detsamma som ovan, med en N-monosubstituerad piperazin med den allmänna formeln



i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan, eller

c) en blandning av en aldehyd med den allmänna formeln



i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan och en N-monosubstituerad piperazin med den ovan angivna allmänna formeln III, underkastas en alkylerande reduktion med väte vid ett tryck av högst 5 atmosfärer i närvaro av en palladium-kolkatalysator och, om så önskas, behandlas de så erhållna naftylderivatet med lämpliga syror för att bilda de motsvarande additionssalterna.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike L 2260853 (A61K 81/495)

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland H 2404058 (C07D 57/70)

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA P 3944557 (C07D 295/12)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

25.5.83
Kaan T. Elomaa

Allekirjoitus