



- C (45) Patentti myönnetty
Patent beviljat 09 11 1987
(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 405/12, 311/30

SUOMI-FINLAND

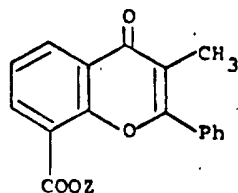
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

- (21) Patentihakemus - Patentansökning 822493
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 13.07.82
(23) Alkuperä - Giltighetsdag 13.07.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 18.01.83
(44) Nähtäväksipäivä ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.07.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 17.07.81
Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 8122158
Toteennäytetty-Styrkt

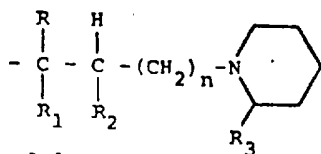
- (71) Recordati S.A., Corso S. Gottardo 54, Chiasso, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Dante Nardi, Milano, Alberto Tajana, Milano, Renzo Pennini, Milano,
Pietro Cazzulani, Casal Pusterlengo (Milano), Gabriele Graziani,
Arese (Milano), Silvano Casadio, Milano, Italia-Italien(IT)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-metyyliflavoni-8-
-karboksyylihapoestereiden valmistamiseksi - Förfarande för framställ-
ning av nya, terapeutiskt användbara 3-metylflavon-8-karboxylsyrastrar
(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee kaavan I mukaisen 3-metyylifla-
voni-8-karboksyylihapoesterin tai sen farma-
seuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistus-
ta



(I)

jossa kaavassa Z on N-metyylipiperidyyli, tropyyli
tai kinuklidyyli tai kaavan II mukainen ryhmä



(II)

n = 0, 1

R = H, Ph, C₁-C₄ alkyyli
R₁ = H, C₁-C₄ alkyyli
R₂ = H, OH
R₃ = H, C₁-C₄ alkyyli

tai $\begin{matrix} R & R \\ | & | \\ -C- & -C- \\ | & | \\ R_1 & R_2 \end{matrix} = C_4-C_6\text{-syklo-alkyyli}$

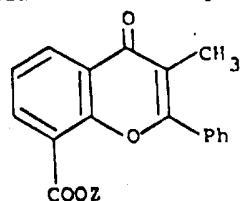
jossa n on 0 tai 1, R on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia
sisältävä alkyyli-ryhmä tai fenyyli, R₁ on vetyatomi
tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, R₂ on
vetyatomi tai hydroksiryhmä, tai R, R₁ ja R₂ muodos-
tavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne

ovat kiinnittyneet, sykloalkyyllirenkaan, jossa on 4-6 hiiliatomiä ja R_3 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomiä sisältävä alkyyyliryhmä.

Kaavan I mukainen yhdiste toimii lihasrelaksanttina ja kalsiumsalpaajana. Sillä on myös puuduttava ja anti-inflammatorinen vaikutus.

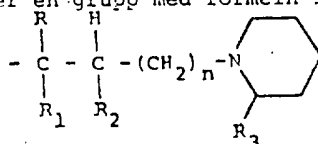
(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till framställningen av en 3-metyylflavon-8-karbonsyraester med formeln I



(I)

eller farmaceutiskt godtagbara salt därav, varvid Z i formeln är N-metylpiperidyl, tropyl eller kinuklidyl eller en grupp med formeln II



(II)

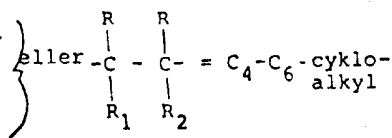
$n = 0, 1$

$R = H, Ph, C_1-C_4$ alkyl

$R_1 = H, C_1-C_4$ alkyl

$R_2 = H, OH$

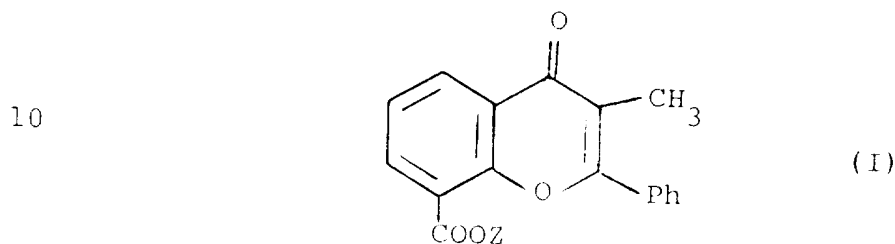
$R_3 = H, C_1-C_4$ alkyl



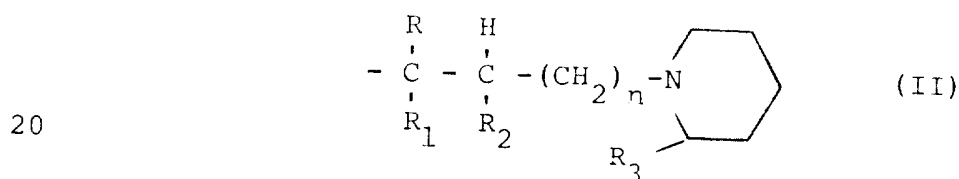
vari n är 0 eller 1, R betecknar en väteatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en fenylgrupp, R_1 betecknar en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, R_2 betecknar en väteatom eller en hydroxigrupp; eller R , R_1 och R_2 tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, betecknar en cykloalkylring med 4-6 kolatomer, och R_3 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer. Föreningen med formeln I har muskelrelaxerande och kalsiumblockerande aktivitet. Den har även anestetiskt och anti-inflammatoriskt aktivitet.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihappestereiden valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihappestereiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



15 jossa Z merkitsee N-metyylipiperidyyliä, tropyyliä tai kinuklidyyliä tai ryhmää, jolla on yleinen kaava (II)



jossa n on 0 tai 1, R merkitsee vetyatomia, alkyliryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia tai fenyliryhmää,

25 R_1 merkitsee vetyatomia tai alkyliryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia,

R_2 merkitsee vetyatomia tai hydroksiryhmää tai

R, R_1 ja R_2 muodostavat sykloheksyyliryhmän yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, ja

30 R_3 merkitsee vetyatomia tai alkyliryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, edellyttäen, että R, R_1 , R_2 ja R_3 eivät

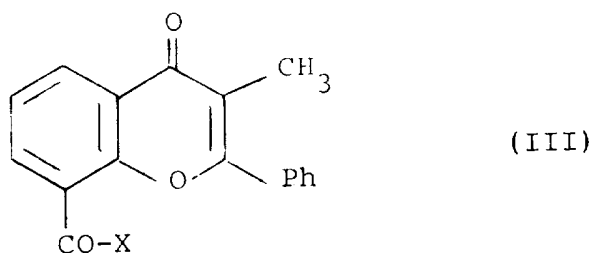
kaikki samanaikaisesti merkitse vetyä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

35 Tiedetään, että tietyillä 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihapon estereillä on hyvä spasmolyyttinen aktiivisuus (katso US-patenttijulkaisu 2 921 070). Niiden toimintaa saatetaan kuitenkin parantaa lisäämällä niiden stabiliteettia fysiologisessa pH:ssa.

Uusilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on havaittu voimakasta sileää lihasta relaksoivaa, kalsiumia salpaavaa, paikallisesti puuduttavaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Ne ovat huomattavan kestäviä fysiologisessa pH:ssa, niin että lääkkeen puoliintumisaika on voimakkaasti pidentynyt. On edelleen havaittu, että uusilla estereillä on lisääktiivisuuksia, kun taas niiden toksisuus on vähentynyt tai, enintään se on muuttumaton, kun verrataan tunnettuihin yhdisteisiin.

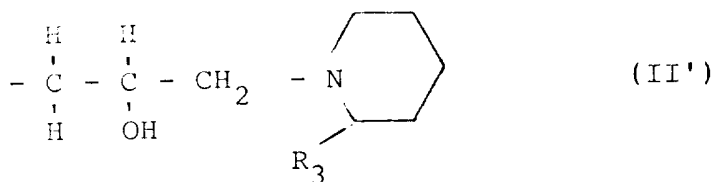
Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

a) 3-metyyliflavoni-8-karboksylihappohalogenidi, jolla on yleinen kaava (III)

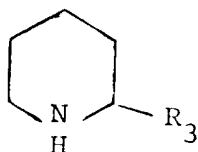


jossa X on halogeeniatomi, edullisesti klooriatomi, kondensoidaan yleisen kaavan ZOH mukaisen aminoalkoholin kanssa, jolloin Z merkitsee samaa kuin edellä, tai

b) yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z merkitsee ryhmää, jolla on yleinen kaava (II')



jossa R_3 merkitsee vetyatomia tai alkyyliryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, yhdiste, jolla on yleinen kaava (IV)



(IV)

5 jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoi-
maan 2,3-epoksipropyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaa-
tin kanssa katalyysaattorin, edullisesti trietyyliamiinin
läsnaollessa, ja
haluttaessa saatu tuote muutetaan happoadditiosuolaksi.

10 Menetelmässä a) 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihap-
pohalogenidi on edullisesti 3-metyyliflavoni-8-karboksyy-
lihappokloridi (III, $X=Cl$), ja se on tunnettu yhdiste
(katso US-patenttijulkaisu nro 2 921 070). Se valmiste-
taan helposti, siten että vastaava happo reagoi tionyy-
15 likloridin tai fosforitrikloridin kanssa. Happo valmiste-
taan standardimenetelmin, jotka on tarkoitettu flavonien
valmistamiseen.

Kondensaatio suoritetaan liuottimen läsnäollessa
tai ilman liuotinta. Jos se suoritetaan ilman liuotinta,
20 reagoivia aineita kuumennetaan yhdessä lämpötilassa, joka
on $140-200^{\circ}C$, ja käytetään 3-metyyliflavoni-8-karboksyyli-
hapon ylimäärää. Jos se suoritetaan liuottimen läsnäolles-
sa, reagoivia aineita käytetään yleisesti ekvimolaarisis-
sa suhteissa, lämpötila saattaa olla $0^{\circ}C$:sta liuottimen
25 palautusjäähdytyslämpötilaan ja happoa sitova aine (halo-
geenivetyakseptori) saattaa olla valinnaisesti läsnä. So-
piviin liuottimiin kuuluvat kaikki inertit orgaaniset
liuottimet, erityisesti dimetyyliformamidi, eetterit ja
halogenoidut hiilivedyt. Aromaattiset hiilivedyt, kuten
30 esim. bentseeni ja tolueeni, ovat myös käyttökelpoisia,
erityisesti kun reaktio suoritetaan palautusjäähdytysläm-
pötilassa. Hapon sitoja saattaa olla jokin tällaisissa
kondensaatioissa tavanomaisesti käytetty aine, esim. or-
gaaniset emäkset, kuten tiretyyliamiini ja epäorgaaniset
35 emäkset, kuten alkalimetallihydroksidit ja alkalimetalli-
karbonaatit.

Menetelmässä b) toisena lähtöaineena käytetty 2,3-epoksipropyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaatti on uusi yhdiste, mutta se voidaan valmistaa kondensoimalla 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihappohalogenidi (edullisesti kloridi) 2,3-epoksi-1-propanolin kanssa. Reaktio voidaan suorittaa orgaanisen liuottimen läsnäollessa, kuten esim. jonkin aiemmin mainitun liuottimen tai nitriilin, kuten esim. asetonitriilin, läsnäollessa. Katalysaattori voi olla orgaaninen emäs, kuten esim. trietyyliamiini.

Reagoivia aineita käytetään yleensä ekvimolaarisia määriä ja lämpötila on alueella 20-80°C. Reaktio suoritetaan edullisesti 40-60°C:ssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa yllä kuvatulla menetelmällä saaduista emäksistä esteristä tavanomaisin menetelmin, kuten esim. lisäämällä happoa sopivaan liuottimeen liuotettuun vapaaseen emäkseen. Sopiviin happoihin kuuluvat halogeeni-, fosfori-, typpi-, alkyylisulfoni- ja aryylisulfonihapot, yksija kaksiemäksiset karboksyylihapot, hydroksikarboksyylihapot sekä 1,5-naftaleenidisuflonihappo. Eristäminen ja puhdistus suoritetaan tavanomaisesti.

Kaavan I mukaisilla uusilla aktiivisilla yhdisteillä on voimakas sileää lihasta relaksoiva ja kalsiumia salpaava vaikutus. Ne ovat myös hyviä puudutteita ja anti-inflammatorisia aineita. Kuten edellä on todettu, niiden stabiliteetti fysiologisessa pH:ssa on kuitenkin mielenkiintoisin seikka, kun verrataan samanlaisiin flavoni-johdannaisiin. Stabiliteettia tutkittiin 37°C:ssa mahanestettä jäljittelyolosuhteissa /United States Pharmacopoeia 20 (1980) 11057 sekä fosfaattipuskurissa (pH 7,4) määrittämällä spektrodensitometrisesti 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihappo, joka muodostuu mahdollisessa hydrolyysissä. Vertailuaineeksi valittiin 2-piperidinoetyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaattihydrokloridi (flavoksaatti), joka on paras estereistä, jotka on esitetty US-patenttijulkaisussa 2 921 070.

Tulokset on esitetty taulukossa I. Tässä taulukossa ja seuraavissa taulukoissa numerot, jotka tarkoittavat aktiivisia yhdisteitä, viittaavat aktiivisiin yhdisteisiin esimerkeissä, jotka esitetään seuraavana, ja jotka kuvaavat näiden yhdisteiden valmistusta.

Taulukko I
Stabiliteettikoe, pH 7,4

10	Aktiivinen yhdiste	1 tunti		3 tuntia	
	1	100		100	
	2	100		100	
	3	40		30	
15	4	68		34	
	5	96		91	
	6	100		100	
	7	44		25	
	8	85		70	
20	9	88		87	
	10	100		100	
	11	100		100	
	12	100		100	
	13	100		100	
25	(flavoksaatti)	22		10	

Uusien estereiden LD₅₀ määritettiin hiirellä sekä i.p. että per os, käyttäen menetelmiä, joita on kuvannut C.S. Weil (Biometrics, 8, 249, 1952). Saadut tulokset on esitetty taulukossa II.

Taulukko IILD₅₀ mM/kg

5	Aktiivinen		
	yhdiste	i.p.	per os
	1	0,56	1,86
	2	0,16	0,69
	3	0,5	0,85
10	7	0,58	3,10
	8	-	2,16
	9	0,19	1,08
	10	0,15	0,85
	11	0,36	0,77
15	12	0,42	0,95
	13	0,12	0,50
	flovaksaatti	0,90	1,89

- 20 Kalsiumia salpaava aktiivisuus testattiin marsun depolaroiduilla paksusuolennauhoilla Ferrarin ja Carpeno-
don kuvaaman menetelmän mukaisesti (Arch. Int. Pharmacodyn., 174, 223, 1968). Marsun paksusuolennauhojen annettiin stabiloitua Tyrode-liuoksessa, jossa ei ollut C^{++} :a. Sitten se pestiin K_2SO_4 -Ringer-liuoksella ja tämän jälkeen perfusoiitiin KNO_3 -Ringerillä. Hauteeseen lisättiin
- 25 $CaCl_2$:n kumulatiiviset konsentraatiot, siten että testattava lääke oli mukana tai ilman sitä. Saadut tulokset on esitetty taulukossa III.

Taulukko III

73677

Kalsiumia salpaava aktiivisuus		
	Aktiivinen	ED ₅₀ (μM)
5	<u>yhdiste</u>	
	1	24
	2	16
	3	19
	5	8,6
10	6	7,5
	8	7,3
	9	26
	flavoksaatti	25
15	Kouristuksen vastainen aktiivisuus määritettiin Magnus-menetelmän mukaisesti (Pflügers.Arch.Gen.Physiol., 102, 123, 1904). Aikaansaatiin 30°C:ssa, Carbogemilla ilmastetussa Ringer-liuoksessa pidetyissä marsun sykkyrä-suolessa kaksi yhtä suurta BaCl ₂ -aktiivisuutta, jotka olivat konsentraatioalueella (1-4)x10 ⁴ M.	
20	Annettiin tutkittavaa lääkettä, ja minuutti myöhemmin annettiin BaCl ₂ :a sama konsentraatio. Supistuksen inhibitio havaittiin. Tulokset on esitetty taulukossa IV.	

Taulukko IV

	Aktiivinen <u>yhdiste</u>	<u>ED₅₀ (μM)</u>
5	1 .	4
	2	6,2
	3	9,7
	4	6,7
	5	2,4
10	6	3,4
	8	2,7
	9	4
	12	4,3
	13	2,1
15	14	7,7
	flavoksaatti	5,6

- Uusien flavoni-johdannaisten sileää lihasta relaxoivaa aktiivisuutta tutkittiin marsun eristetyn virtsajohtimen spontaanin liikkuvuuden perusteella.
- 20 Koe suoritettiin Trendelemburgin menetelmän mukaisesti (Arch.Exp.Path.Pharmak., 81, 55, 1917). Virtsajohtimen annettiin stabiloitua Tyrode-liuoksessa, siten että yläosa oli suljettu ja sisäosa oli yhdistetty paineensiirtojärjestelmään. Lääkkeet annettiin kumulatiivisesti ja
- 25 mitattiin virtsajohtimen spontaanit kehämäiset että pitkänomaiset supistumat. Saadut tulokset on esitetty taulukossa V.

Taulukko V

Eristetyn virtsanjohtimen supistuksenvastainen aktiivisuus ($ED_{50}/\mu M$)

5

	Aktiivinen yhdiste	kehämäiset supistumat	pitkänomaiset supistumat
	1	8,5	6,9
	5	12	2,8
10	6	5,3	2,5
	8	5	2,5
	12	20	9

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

15

Esimerkki 1

Seokseen, joka sisälsi 7,86 g 3-(2-metyylipiperidino)propanolia, 40 ml vedetöntä dimetyyliformamidia ja 10,5 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, lisättiin 14,9 g 3-metyyliflavoni-8-karboksylihappokloridia. Seosta kuumennettiin 60°C:ssa 8 tunnin ajan samalla sekoittaen, sitten se kaadettiin 500 ml:aan jäävettä. Täten muodostunut saostuma uutettiin dietyylieetterillä, pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin poistettiin haihduttamalla, ja yhdiste, ruskeana, öljymäisenä jäännöksenä, muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi (1) lisäämällä isopropanolissa olevaa kloorivetyä. 3-(2-metyylipiperidino)propyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaatin hydrokloridi sulaa 185-187°C:ssa.

25

Esimerkki 2

30

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 5,75 g 3-hydroksi-N-metyylipiperidiiniä ja 10,4 g vedetöntä kaliumkarbonaattia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 14,9 g 3-metyyliflavoni-8-karboksylihappokloridia. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 20 tunnin ajan, se kaadettiin jääveteen ja täten muodostunut saostuma uutettiin etyyliasetaatilla. Uute neutraloi-

35

tiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin poistettiin haihdutamalla ja jäännös liuotettiin isopropanoliin. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin kloorivetyä isopropanolissa. Hydrokloridi (11) pestiin dietyylieetterillä ja kiteytettiin isopropanolista. Haluttu N-metyyli-3-piperidyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaatin hydrokloridi sulaa 228-229°C:ssa. Vapaa emäs kiteytettiin heksaanista, sulamispiste 90-93°C.

Esimerkki 3

10 Sekoitettuun seokseen, joka oli jäähdytetty 10-15°C:ssa ja sisälsi 12,8 g 3-hydroksikinuklidiinia, 240 ml dimetyyliformamidia ja 20 g trietyyliamiinia, lisättiin 30-40 minuutin kuluessa 29,8 g 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihappokloridia. Lämpötilan annettiin 15 nousta 20-25°C:een, seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan, ja sitten se kaadettiin jääveteen. Täten muodostunut saostuma erotettiin, pestiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella, sitten vedellä ja kuivattiin. Jäännös kromatografoitiin piihappogeeli-pylväässä käyttäen eluentina etyyliasetaatti:metanolia (7:3 tilavuussuhdetta) ja kloroformi:metanoliseosta (87:13 tilavuussuhdetta). Saatiin 11,25 g haluttua yhdistettä, sulamispiste 180-181°C. Vapaa emäs muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi 25 si (13) lisäämällä kloorivetyä, joka oli etanolissa. 3-kinukledyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaatin hydrokloridi kiteytyi etanolista, sulamispiste 302-305°C.

Esimerkki 4

30 Liuokseen, jossa oli 4,6 g cis-2-piperidinosykloheksanolia 100 ml:ssa vedetöntä bentseeniä ja jota sekoitettiin ja pidettiin 20-25°C:ssa, lisättiin 7,5 g 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihapon kloridia 15 minuutin kuluessa. Seosta palautusjäähdytettiin 18 tunnin ajan, sitten se jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. 35 Täten muodostunut tuote poistettiin suodattamalla, pestiin etyyliasetaailla, kuivattiin ja kiteytettiin etano-

lista. Cis-2-piperidinosykloheksyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaatin hydrokloridi (8) sulaa 258-259°C:ssa. Trans-muoto (14) saatiin samalla tavalla käyttämällä lähtöaineina trans-2-piperidinosykloheksanolia. Sen hydrokloridi sulaa 222-225°C:ssa. Käytettäessä 1,1-dimetyyli-2-piperidinoetanolia cis-2-piperidinosykloheksanolin asemasta valmistettiin 1,1-dimetyyli-2-piperidinoetyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaatti. Yhdiste eristettiin suoraan hydrokloridinaan (5), jonka sulamispiste on 203-207°C. Tästä suolasta erotettiin vapaa emäs. Se sulii 103-105°C:ssa. Sen lisäksi on valmistettu seuraavat suolat:

	Nitraatti	sp. 179°C (hajoten)
	Sulfaatti	sp. 208°C (hajoten)
15	Fosfaatti	sp. 175-176°C (hajoten)
	Maleaatti	sp. 144-148°C
	p-tolueenisulfonaatti	sp. 149-152°C

Käyttäen 1,1-dimetyyli-2-(2-metyylipiperidino)etanolia cis-2-piperidinosykloheksanolin asemasta saatiin 1,1-dimetyyli-2-(2-metyylipiperidino)etyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaattia (6). Tämä yhdiste, hydrokloridina, sulaa 194-195°C:ssa.

Vapaa emäs erotettiin suolastaan ja sen sulamispiste oli 78-80°C. Valmistettiin myös seuraavat suolat:

25	Hydrobromidi	sp. 209°C
	Nitraatti	sp. 170°C (hajoten)
	Sulfaatti	sp. 184-188°C
	Maleaatti	sp. 147-149°C
	p-tolueenisulfonaatti	sp. 157-159°C

30 Esimerkki 5

Seosta, jossa oli 8,9 g tropiinihydrokloridia ja 22,5 g 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihappokloridia kuumennettiin 4 tunnin ajan 170-175°C:ssa tyypikehän alla. Kun reaktio oli päättynyt, lisättiin lisää 7,5 g flavonijohdannaista ja kuumennettiin jälleen 11 tunnin ajan samassa lämpötilassa. Jäähdytyksen jälkeen tuote hienon-

nettiin, lietettiin veteen ja sitä sekoitettiin 6 tunnin ajan. Koko määrä poistettiin suodattamalla ja liuokseen lisättiin natriumhydroksidiliuosta. Saostuma sentrifugoitiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Haluttua yhdistettä, tropyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaattia
5 käsiteltiin kloorivedyllä etanolissa vastaavan hydrokloridin (12) tuottamiseksi, sulamispiste $276-278^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 6

21,3 g 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihapon kloridia lisättiin hitaasti, 4 tunnin kuluessa 20°C :ssa, sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5,55 g 2,3-epoksi-1-propanolia ja 8,34 g trietyyliamiinia 165 ml:ssa vedetöntä bentseeniä. Seoksen annettiin seisoa $20-25^{\circ}\text{C}$:ssa 20 tunnin ajan ja sitten lisättiin vettä 60 ml. Koko erää sekoitettiin 15 minuutin ajan, ja kerrokset erotettiin.
15 Orgaaninen kerros pestiin ja kuivattiin, liuotin poistettiin haihduttamalla ja saatiin 18,95 g 2,3-epoksipropyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaattia, sp. $103-105^{\circ}\text{C}$.

Seosta, jossa oli 16,8 g 2,3-epoksipropyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaattia, 100 ml asetonitriiliä, 5,5 ml piperidiiniä ja 7 ml trietyyliamiinia, kuumennettiin 60°C :ssa 12 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla, ja ruskea, öljymäinen jäännös pestiin kahdesti 75 ml:lla bentseeniä. Täten muodostunut 2-hydroksi-
20 3-piperidinopropyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaatti muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi (7) tavallista menettelyä käyttäen. Sp. $187-189^{\circ}\text{C}$.

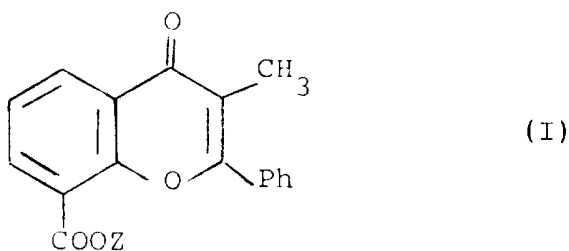
Esimerkki 7

Esimerkissä 2 kuvatun menetelmän mukaisesti valmistettiin seuraavat 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihapon esterit sopivista lähtöaineista.
30 (2) 1-metyyli-3-piperidinopropyli, erotettu hydrokloridinsa hydraattina, sp. $161-168^{\circ}\text{C}$;
(10) 1-metyyli-4-piperidyli, sulamispiste $103-105^{\circ}\text{C}$;
35 (3) 1-metyyli-2-piperidinoetyli, erotettu hydrokloridinsa hydraattina, sp. $218-220^{\circ}\text{C}$;

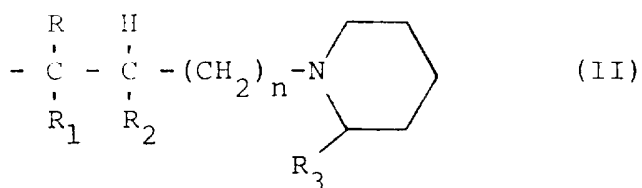
- (4) 1-fenyyli-2-piperidinoetyyli(hydrokloridi), jonka sulamispiste on 219-221^oC; ja
- (9) 2-piperidinometyyli sykloheksyyli, hydrokloridina, sp. 235-237^oC.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihappestereiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



jossa Z merkitsee N-metyylipiperidyyliä, tropyyliä tai kinuklidyyliä tai ryhmää, jolla on yleinen kaava (II)



jossa n on 0 tai 1, R merkitsee vetyatomia, alkyyliryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia tai fenyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai fenyyliä,

R₁ merkitsee vetyatomia tai alkyyliryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia,

R₂ merkitsee vetyatomia tai hydroksiryhmää tai

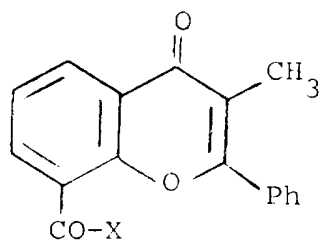
R, R₁ ja R₂ muodostavat sykloheksyyliä yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, ja

R₃ merkitsee vetyatomia tai alkyyliryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, edellyttäen, että R, R₁, R₂ ja R₃ eivät

kaikki samanaikaisesti merkitse vetyä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) 3-metyyliflavoni-8-karboksyylihappohalogenidi, jolla on yleinen kaava (III)

73677

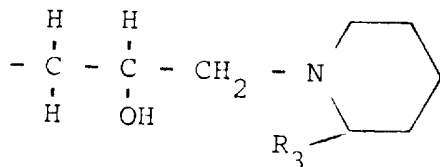


(III)

5

jossa X on halogeeniatomi, edullisesti klooriatomi, kondensoidaan yleisen kaavan ZOH mukaisen aminoalkoholin kanssa, jolloin Z merkitsee samaa kuin edellä, tai

b) yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z merkitsee ryhmää, jolla on yleinen kaava (II')

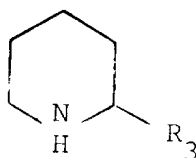


(II')

15

jossa R_3 merkitsee vetyatomia tai alkyyli-ryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, yhdiste, jolla on yleinen kaava (IV)

20



(IV)

jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan 2,3-epoksipropyyli-3-metyyliflavoni-8-karboksylaatin kanssa katalysaattorin, edullisesti trietyyliaminin läsnäollessa, ja haluttaessa saatu tuote muutetaan happoadditiosuolaksi.

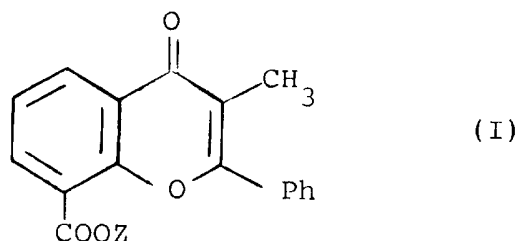
2. Patenttivaatimuksen 1 kohdan a) mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että aminoalkoholia kuumennetaan ylimäärän kanssa flavoni-johdannaisista 140-200°C:ssä, liuottimen poissaollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 kohdan a) mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että aminoalkoholi saatetaan reagoimaan ekvimolaarisen määrän kanssa flavoni-johdannaisista liuottimen läsnäollessa, lämpötilassa, joka on

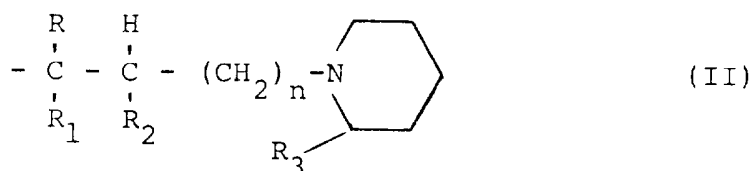
0°C:sta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan, mahdollisesti hapon sitojan läsnäollessa.

- 5 4. Patenttivaatimuksen 1 kohdan b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä suoritetaan liuottimessa 20-80°C:ssa käyttäen ekvimolaarisia osuuk-
sia flavoni- ja piperidiini-johdannaisia.

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 3-metylflavon-8-karbonsyraestrar med den allmänna formeln (I)

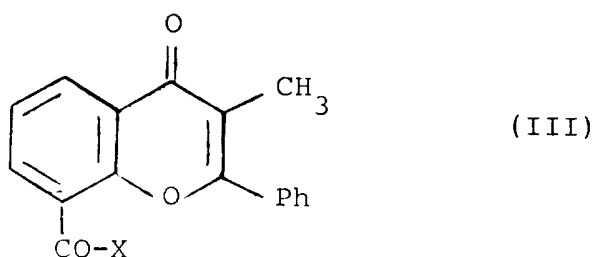


vari Z betecknar N-metylpiperidyl, tropyl eller kinuklidyl eller en grupp med den allmänna formeln (II)



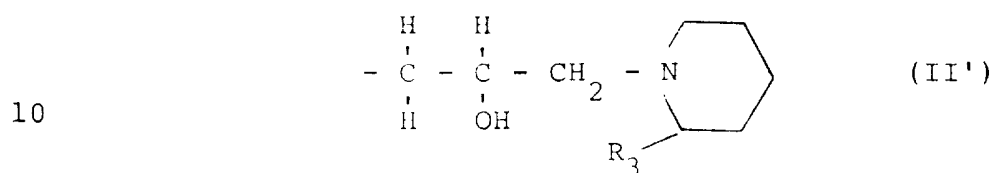
vari n är 0 eller 1, R betecknar en väteatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en fenylgrupp, R₁ betecknar en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, R₂ betecknar en väteatom eller en hydroxigrupp eller R, R₁ och R₂ tillsammans med de kolatomerna, vid vilka de är bundna, bildar en cyklohexylgrupp, och R₃ betecknar en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, under förutsättning, att R, R₁, R₂ och R₃ inte alla samtidigt betecknar väte, samt farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) kondenserar en 3-metylflavon-8-karbonsyrahalogenid med den allmänna formeln (III)

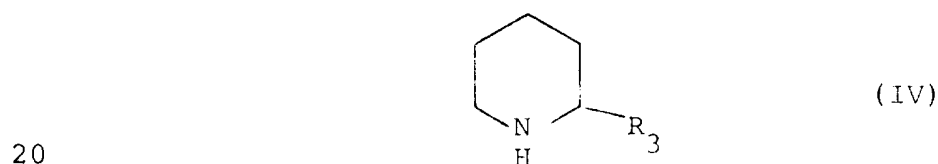


vari X betecknar en halogenatom, företrädesvis en kloratom, med en aminoalkohol med den allmänna formeln ZOH, varvid Z betecknar samma som ovan, eller

b) för framställning av föreningar med den allmänna formeln (I), vari Z betecknar en grupp med den allmänna formeln (II')



vari R₃ betecknar en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, omsätter en förening med den allmänna formeln (IV)



vari R₃ betecknar samma som ovan, med 2,3-epoxipropyl-3-metylflavon-8-karboxylat i närvaro av en katalysatorn, företrädesvis trietylamin, och
25 ifall önskvärt, omvandlar den erhållna produkten till ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt punkten a) av patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man uppvärmer aminoalkoholen med ett överskott av flavonderivatet vid
30 140-200°C i frånvaro av ett lösningsmedel.

3. Förfarande enligt punkten a) av patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter aminoalkoholen med en ekvimolar mängd av flavonderivatet i närvaro av ett lösningsmedel vid en temperatur av 0°C
35 till återflödestemperaturen hos lösningsmedlet, eventuellt i närvaro av ett syrabindande medel.

4. Förfarande enligt punkten b) av patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför förfarandet i ett lösningsmedel vid 20-80°C under användande av ekvimolara proportioner av flavon- och piperidinderivaten.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—