

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 762060 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762060

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.07.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.07.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.01.1977**

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

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

23.07.1975 DE 2532868

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kampe, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Stach, Kurt, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Thiel, Max, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Bartsch, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Dietmann, Karl, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

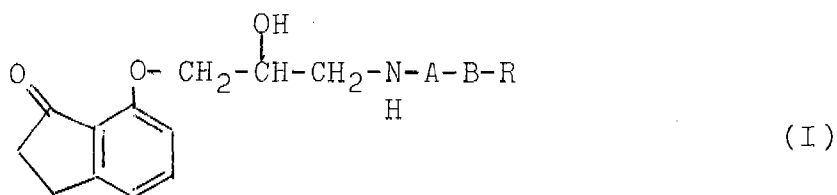
Indanonin uudet aminopropanolijohdannaiset ja niiden valmistusmenetelmä

Nya aminopropanolderivat till indanon och förfarande för framställning av dessa

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., Mannheim-Waldhof, Saksan Liittotasavalta

Indanonin uudet aminopropanoli-johdannaiset ja niiden valmistusmenetelmä - Nya aminopropanol-derivat till indanon och förfarande för framställning av dessa

Kyseessä oleva keksintö koskee uusia indanonin aminopropanoli-johdannaisia, joiden yleinen kaava on I



jossa

A merkitsee alkyleenijäännöstä,

B merkitsee rikkiatomia tai valenssiviivaa,

R merkitsee alempaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyylijäännöstä tai fenyyliiryhmää

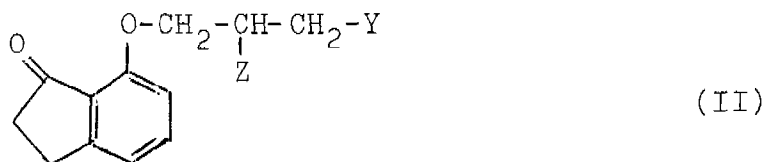
niiden farmakologisesti sopivia suoloja, niiden valmistusmenetelmiä, samoin kuin farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Alkyleenijäännökset A ovat etupäässä haarautuneita ja ne voivat sisältää 2-6 hiiliatomia, etupäässä 2-4 hiiliatomia. Alkyylijäännökset R voivat sisältää 1-4 hiiliatomia.

Uudet yhdisteet samoin kuin niiden farmakologisesti sopivat suolat vaikuttavat estävästi adrenergisiin β -reseptoreihin ja soveltuvat sen vuoksi sydän- ja verenkiertosairauksien hoitoon ja ennakolta ehkäisyyn.

Uusien yhdisteiden valmistus on tunnettu siitä, että annetaan tunnetulla tavalla joko

a) yhdisteen, jonka yleinen kaava on II



jossa

Y merkitsee reaktiokkyistä jäännöstä ja

Z merkitsee hydroksyyli ryhmää tai yhdessä Y:n kanssa myös happiatomia,

reagoida yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa

A ja B merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty ja

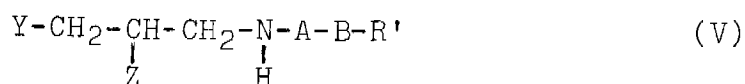
R' tarkoittaa vetyä tai on sama kuin R,

tai

b) annetaan yhdisteen, jonka kaava on IV

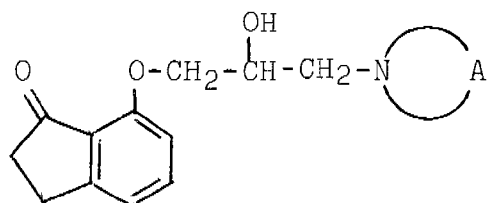


reagoida yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on V



jossa Y, Z, A, B ja R' merkitsevät samaa kuin edellä on mainittu, tai tai

c) siinä tapauksessa, että B esittää rikkiatomia, annetaan yhdisteen, jonka yleinen kaava on VI



(VI),

jossa A merkitsee samaa kuin edellä on ilmoitettu reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleinen kaava on VII

HS-R'

(VII),

jossa R' merkitsee samaa kuin edellä on ilmoitettu, ja siinä tapauksessa, että R' merkitsee vetyä, suoritetaan jälkeensä rikkiatomin alkylointi.

Menetelmien a, b tai c mukaan valmistettuja yhdisteitä, joiden yleinen kaava on I, voidaan jälkeensä muuttaa mahdollisesti farmaseuttisesti sopiviksi suoloikseen.

Reaktiokykyisiä jäännöksiä Y kaavojen II ja V mukaisissa yhdisteissä ovat varsinkin happojäännökset, esimerkiksi halogeenivetyhappojen ja sulfonihappojen happojäännökset.

Lähtöaineena käytetty kaavan IV mukainen yhdiste on kuvattu esimerkiksi teoksessa "Organic Preparations and Procedures int. 5 (2), 65-70 (1973)".

Keksinnön mukaiset menetelmät suoritetaan tarkoituksen mukaisesti jossakin reaktio-olosuhteissa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi tolueenissa, dioksaanissa, etyleeniglykolidimetyyli-eetterissä, etanolissa, n-butanolissa tai dimetyyliformamidissa, mahdollisesti käyttäen jotakin happoa sitovaa ainetta. Reaktio voidaan suorittaa myös reaktiokomponenttien sekoittamisen jälkeen siten, että annetaan aineiden jäädä huoneenlämpöön, tai kuumentamalla niitä.

Kaavan IV mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan V mukaisten aineiden kanssa tapahtuu menetelmän b) mukaan tarkoituksenmukaisesti hapetto-

massa tilassa ja mukana on tällöin happoakseptori. Mutta voidaan lisätä myös kaavan IV mukaisen hydroksiyhdisteen alkalisuolaa.

S-alkylointi - siinä tapauksessa, että R¹ merkitsee kaavoissa III, V ja VII vetyä - suoritetaan samoin tarkoituksenmukaisesti edellä mainitunlaisissa liuottimissa hapettomassa tilassa tavallisten S-alkyloimisaineiden avulla.

Kun yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan farmakologisesti vaarattomiksi suoloikseen, annetaan niiden reagoida, etupäässä jossa-kin orgaanisessa liuottimessa ekvivalentin määrän kanssa jotakin epäorgaanista tai orgaanista happoa, esimerkiksi suolahappoa, bromivetyhappoa, fosforihappoa, rikkihappoa, etikkahappoa, sitruunahappoa, maleiinihappoa, bentsoehappoa ym.

Kun valmistetaan lääkkeitä, niin aineet I sekoitetaan tunnetulla tavalla sopivien farmaseuttisten kantaja-aineiden, aromi-, maku- ja väriaineiden kanssa ja muotoillaan esimerkiksi tableteiksi tai drageiksi, tai ne suspendoidaan tai liuotetaan veteen tai öljyyn, kuten esimerkiksi oliiviöljyyn lisäten vastaavia apuaineita.

Keksinnön mukaisia uusia aineita I ja niiden suoloja voidaan antaa lääkkeeksi nestemäisessä tai kiinteässä muodossa enteraalisesti tai parenteraalisesti. Injektioväliaineena tulee kyseeseen etupäässä vesi, joka sisältää injektiooliuoksissa tavanmukaisia lisäaineita kuten stabiloimisaineita, liukenemistä edistäviä tai puskuraineita. Tällaisia lisäaineita ovat esimerkiksi tartraatti- ja sitraattipuskurit, etanoli, kompleksin muodostajat (kuten etyleenidiamiini-tetraetikkahappo ja niiden ei-toxiset suolat), suurimolekyyliset polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskositeetin säätelyyn. Kiinteitä kantaja-aineita ovat esimerkiksi tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyyliiselluloosa, talkki, hienojakoisiksi dispergoitunut piihapot, suurempimolekyyliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvisrasvat ja kiinteät suurimolekyyliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykolit), oraalisesti annettaviksi tarkoitettut valmisteet voivat sisältää haluttaessa maku- ja makeutusaineita.

Tämän patenttihakemuksen mukaan parhaina pidettyjä, seuraavissa esimerkeissä mainittujen yhdisteiden lisäksi, ovat seuraavat:

7-(2-hydroksi-3-sek.-butyyliamino-propoksi)-indanoni-1
 7-(2-hydroksi-3-tert.-pentyyliamino-propoksi)-indanoni-1
 7-/2-hydroksi-3-(1-metyylimerkapto-isopropyliamino)-propoksi7-
 indanoni-1.

Seuraavat esimerkit valaisivat keksintöä lähemmin.

Esimerkki 1

7-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliamino-propoksi)-indanoni-1

14,0 g 7-(2,3-epoksi)propoksi-indanoni-1:tä liuotetaan 50 ml:an tert.-butyyliamiinia ja jätetään 5 päiväksi huoneenlämpöön. Tämän jälkeen haihdutetaan kuiviin, liuotetaan jäännös etikkaesteriin ja ravistellaan etikkaesterifaasi 1-n suolahapolla. Suolahappofaasi tehdään 2-n natronlipeällä alkaliseksi ja uutetaan eetteri/etikkaesterillä. Uute kuivataan, käsitellään aktiivihieillä ja valkosavella ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan eetteriin. Syntyneeseen liuokseen lisätään suolahappoa ja haihdutetaan taas kuiviin. Jäännös liuotetaan isopropanoliin ja lisätään eetteriä, jolloin sakka muodostuu hitaasti. Imusuodatetaan ja kuivataan ja saadaan 5,0 g (32 % teor.) 7-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliamino-propoksi)-indanoni-1:tä hydrokloridina, jonka sp. on 135-138°C.

Lähtöaineena käytettyä 7-(2,3-epoksi)propoksi-indanoni-1:tä saadaan seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 8,3 g 7-hydroksi-indanoni-1:tä ja 100 ml epikloori-hydriiniä kuumennetaan sen jälkeen kun siihen on lisätty joitakin tippoja piperidiiniä, 6-8 h kiehumispisteessä. Ylimääräinen epikloori-hydriini poistetaan vakuuissa ja jäännös kromatografoidaan piigeli-pylväässä (liuotin: metyleenikloridi/metanoli 97/3). Kun on haihdutettu fraktiot, joissa on yhdistettä, saadaan 8,7 g (~ 75 % teor.) 7-(2,3-epoksi)propoksi-indanoni-1:tä öljymäisenä jäännöksenä, jota voidaan käyttää tässä muodossa välittömästi eteenpäin.

Esimerkki 2

7-(2-hydroksi-3-isopropyliamino-propoksi)-indanoni-1

14,0 g raakaa 7-(2,3-epoksi)propoksi-indanoni-1:tä liuotetaan 100 ml:aan isopropyliamiinia ja jätetään 3 päiväksi huoneenlämpöön. Tämän jälkeen liuos haihdutetaan vakuuissa kuiviin ja jäännös joutuu kaksi kertaa happoerotteluun analogisesti esimerkin 1 kanssa. Näin

saatu emäs (4,0 g) liuotetaan 100 ml:aan eetteri/etikkaesteriä ja siihen lisätään 1,85 g bentsoehappoa. Saostuva sakka imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen isopropanolista. Lopuksi saadaan 2,1 g (13 % teor.) 7-(2-hydroksi-3-isopropyyliamino-propoksi)-indanoni-1:a bentsoaattina, sp. 160-161°C.

Esimerkki 3

7- $\sqrt{2}$ -hydroksi-3-(1-metyylimerkapto-2-metyyli-isopropyyliamino)-propoksi $\sqrt{7}$ -indanoni-1

8,7 g 7-(2,3-epoksi-propoksi)-indanoni-1:tä ja 6,2 g 1-metyylimerkapto-2-metyylipropyyliamiini-2:ta sekoitetaan 4 päivää huoneenlämmössä. Tämän jälkeen liuotetaan etikkaesteriin ja liuos pestään vedellä. Etikkaesterifaasi kuivataan, haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan isopropanoliin. Lisätään 3,1 g bentsoehappoa, jonka jälkeen ylimääräinen 1-metyylimerkapto-2-metyylipropyyli-amiini-2 kiteytyy bentsoaattina ja heitetään pois. Emäliuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan etikkaesteriin ja liuokseen lisätään hitaasti eetteriä. Muodostunut sakka kiteytetään isopropanolista uudelleen. Saadaan 4,3 g (22 % teor.) 7- $\sqrt{2}$ -hydroksi-3-(1-metyylimerkapto-2-metyyli-isopropyyliamino)-propoksi $\sqrt{7}$ -indanoni-1:tä bentsoaattina, sp. 107-109°C.

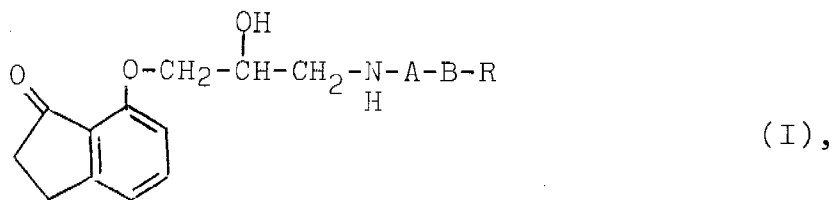
Esimerkki 4

7- $\sqrt{2}$ -hydroksi-3-(1-fenyylimerkapto-2-metyyli-isopropyyli-amino)-propoksi $\sqrt{7}$ -indanoni-1

14,0 g raakaa 7-(2,3-epoksi-propoksi)-indanoni-1:tä ja 7,2 g 1-fenyylimerkapto-2-metyyli-propyyliamiini-2:ta sekoitetaan huoneenlämmössä 3 päivää. Seos liuotetaan eetteri/etikkaesteriin ja orgaaninen faasi ravistellaan 1-n etikkahapolla. Etikkahappoinen liuos tehdään alkali-seksi ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan pieneen määrään etikkaesteriä ja siihen lisätään peräkkäin ensin 2,5 ml jääetikkaa ja sen jälkeen eetteriä, kunnes liuos alkaa sameta. Muodostunut sakka kiteytetään uudelleen etikkaesteristä, johon on lisätty akviitihiltä. Saadaan 7,5 g (30 % teor.) 7- $\sqrt{2}$ -hydroksi-3-(1-fenyylimerkapto-2-metyyli-isopropyyliamino)-propoksi $\sqrt{7}$ -indanoni-1:tä asetaattina, sp. 105-107°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa indanonin aminopropanoli-johdannaisia, joiden yleinen kaava on I



jossa

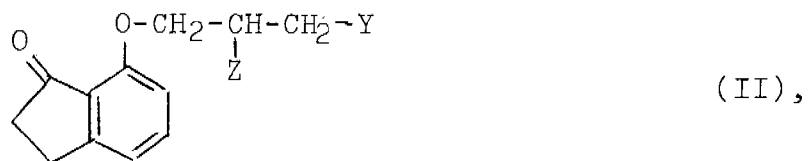
A merkitsee alkyleenijäännöstä,

B merkitsee rikkiatomia tai valenssiviivaa,

R merkitsee alempaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyylijäännöstä tai fenyyli ryhmää

samoin kuin niiden farmakologisesti sopivia suoloja, t u n n e t t u siitä, että annetaan tunnetulla tavalla joko

a) yhdisteen, jonka yleinen kaava on II



jossa

Y merkitsee reaktiokykyistä jäännöstä ja

Z merkitsee hydroksyyli ryhmää tai myös yhdessä Y:n kanssa happiatomia, reagoita yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa

A ja B merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty ja

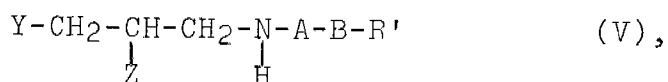
R' tarkoittaa vetyatomia tai samaa kuin R,

tai

b) annetaan yhdisteen, jonka kaava on IV

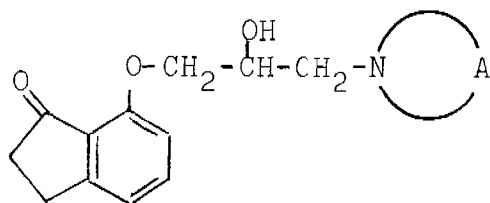


reagoita yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on V



jossa Y, Z, A, B ja R' merkitsevät samaa kuin edellä on ilmoitettu, tai

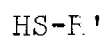
c) siinä tapauksessa, että B esittää rikkiatomia, annetaan yhdisteen, jonka yleinen kaava on VI



(VI),

jossa A merkitsee samaa kuin edellä

reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleinen kaava on VII



(VII),

jossa R' merkitsee samaa kuin edellä,

ja siinä tapauksessa, että R' merkitsee vetyatomia, alkyloidaan tämän jälkeen rikkiatomi ja muutetaan näin saadut yhdisteet, joiden yleinen kaava on I, mahdollisesti farmakologisesti sopiviksi suoliksi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland 14 2450658 , CO7 D 215/22

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA 1° 3649691 , CO7C 93/06Japani - Japan 14 7448649 ref. Chem. Abstracts 81:1203142

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chem. Abstracts vol. 85- (1976) ; Toyota , Chem.
Pharm. Bull. 1976, 24(3) s. 552-4Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

4.7.82

L. Helop

Allekirjoitus