



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

77846

C
(45) Patenti on myöntöön tullut
Patentti - Julkaisu 15.10.1989

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 125/06

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 834799
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 27.12.83
(23) Alkupaivä - Giltighetsdag 27.12.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 29.06.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.01.89

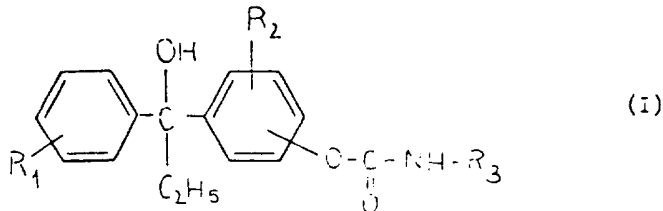
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 28.12.82

Unkari-Ungern(HU) 4191/82 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., 19-21 Gyömrői ut., Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Edit Toth, Budapest, Jozsef Törley, Budapest, Laszlo Szporny, Budapest, Sandor Görög, Budapest, Istvan Hajdu, Budapest, Andrea Maderspach, Budapest, György Hajos, Budapest, Andras Javor, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Seppo Laine Ky
- (54) Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten karbamylioksibentshydroli-johdannais-ten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara karbamyloxibenzhydroli-derivat
- (57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan (I)



mukaisten karbamylioksibentshydrolijohdannaisten valmistamiseksi, jossa kaavassa

- R₁ on vety, halogeeni, trihalometyyli, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyl tai 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi,
R₂ on vety tai R₃-NH-COO-ryhmä,
R₃ on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyl, korkeintaan 7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai fenyyl, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla.

Menetelmän avulla valmistettavilla, kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on antilipeminen aktiivisuus, ja niitä voidaan siitä syystä käyttää terapiassa hyperlipemian ja sepelvaltimosairauksien hoidossa. Keksinnön piiriin kuuluu lisäksi menetelmä niitä aktiivisena aineosana sisältävien farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya karbamyloxibensenhydrolderivat med formel (I),

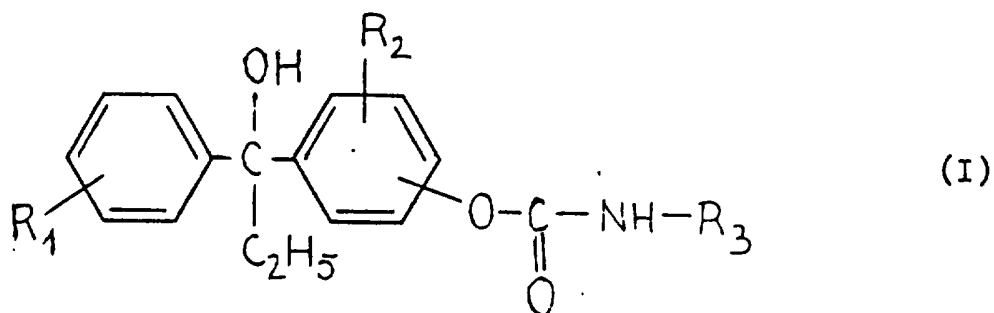
vari

- R₁ är väte, halogen, trihalometyl, alkyl med 1 - 4 kolatomer eller alkoxi med 1 - 4 kolatomer,
R₂ är väte eller en R₃-NH-COO-grupp,
R₃ är alkyl med 1 - 6 kolatomer, cykloalkyl med högst 7 kolatomer eller fenyyl, som valbart är substituerad med en halogen eller flera.

Föreningarna med formel (I), vilka framställs enligt förfarandet, uppvisar antilipem aktivitet och de kan därför användas i terapi för behandling av hyperlipemi eller kronära sjukdomar. Uppfinningen avser dessutom ett förfarande för framställning av farmaceutiska preparat innehållande nämnda föreningar.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten karbamyylioksi-
bentshydrolijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö liittyy uusiin, terapeuttisesti käyttökelpoisiin
karbamyylioksi-bentshydrolijohdannaisiin. Etenkin keksinnön
kohteena on menetelmä kaavan (I)



mukaisten karbamyylioksi-bentshydroli-johdannaisten valmista-
miseksi, jossa kaavassa

- R_1 on halogeeni, trifluorimetyyli tai metoksi,
 R_2 on vety tai R_3 -NH-COO-ryhmä,
 R_3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, syklo-
 heksyyli tai fenyyli, joka on valinnaisesti subs-
 tituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla.

Uusilla yhdisteillä on antilipeeminen (rasvaverisyyden estä-
vä) aktiivisuus.

Tässä käytetty käsite "halogeeni" käsittää kaikki halogeenit
ja se voi olla fluori, kloori, bromi tai jodi, mieluummin
fluori tai kloori.

Käsite "alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita
alifaattisia hiilivetyryhmiä, esim. metyyliä, etyyliä, n-
tai isopropyyliä, n-, sek- tai tert-butyylia jne.

Samankaltaisen rakenteen omaavia yhdisteitä on esitetty esimer-
kiksi seuraavissa viitejulkaisuissa:

C.A. 22, 410¹; 35, 1781²; 40, 4712⁵; 42, P 1015 b; 47, 9548
e; 50, 12390 c; 50, 2509 i; 55, 17915 e; 55, 15413 b; 75, P

103682 b; 76, P 119921 k; 82, 16477 g; 90, 52927 b. Missään näistä julkaisuista ei ole kuitenkaan mainintaa esitettyjen yhdisteiden farmaseuttisesta aktiivisuudesta.

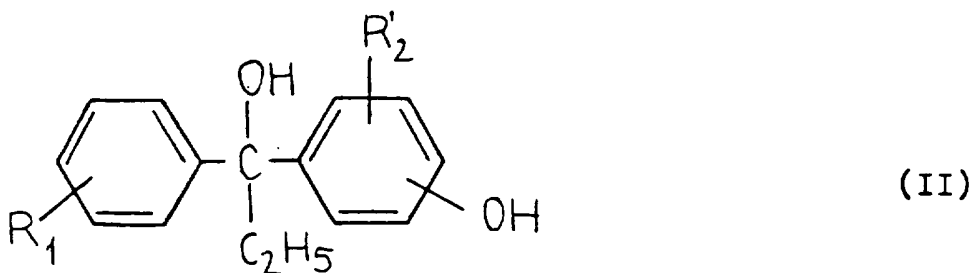
GB-patenttijulkaisussa 1,478,185 on edelleen esitetty bentshydroleja, joiden toisessa (vasemmanpuoleisessa) bentseenirenkaassa on substituenttejä. Mainituissa julkaisussa esitetyt yhdisteet vaikuttavat maksan polyfunktionaalisen mikrosomaalisen oksidaasi-entsyymin muodostumiseen, jolloin toiset yhdisteistä indusoivat sen kun taas toiset estävät sen.

Julkaisussa CA 96 (1982) 28204a on puolestaan käsitelty yhdisteen 4-(2'-dietyyliamino)etoksi- α -etyyli-bentshydroli metabolismia rotan virtsassa ja sapessa.

Esillä oleva keksintö koskee bentshydriylijohdannaisia, joissa rengasyhdistelmän molemmat bentseenirenkaat ovat substituoidut. Mikään substituentteista ei kuitenkaan ole emäksinen eetteriryhmä tai sen kemiallinen ekvivalentti. Ne eroavat siten rakenteeltaan selvästi tunnetuista yhdisteistä.

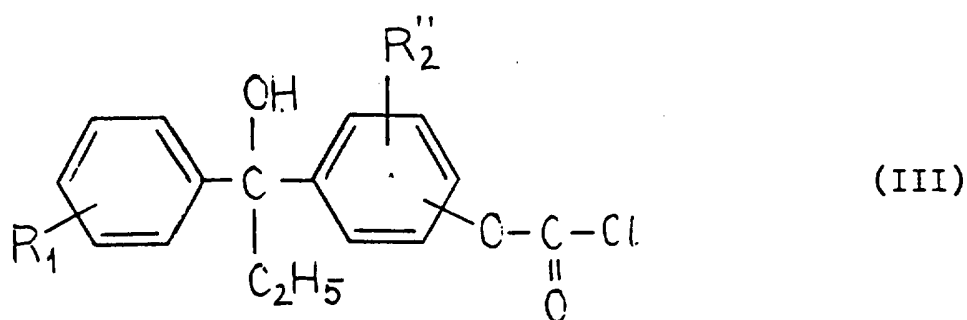
Keksinnön mukaiset uudet kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä:

a) esteröidään kaavan (II)



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 merkitsee samaa kuin yllä ja R_2 on vety tai hydroksi, karbamiinihapon reaktio-kykyisellä johdannaisella, tai

b) saatetaan kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan fosgeenin kanssa ja saatetaan edelleen saatu kaavan (III)



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 merkitsee samaa kuin yllä ja R_2'' on vety tai kloorikarbonyylioksiyryhmä, reagoimaan kaavan (IV)



mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R_3 merkitsee samaa kuin yllä, edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa.

Menetelmän muunnelman a) mukaisesti karbamiinihapon reaktio-
kykyisenä johdannaisena käytetään esimerkiksi kaavan (V)



mukaisia karbamiinihappohalideja, jossa kaavassa R_3 merkitsee samaa kuin yllä ja X on halogeeni, edullisesti karbamiinihappoklorideja tai kaavan (VI)



mukaisia isosyanaatteja, jossa kaavassa R_3 merkitsee samaa kuin yllä.

Menetelmän muunnelman a) erään parhaimpana pidetyn suoritusmuodon mukaisesti kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan (VI) mukaisen isosyanaatin kanssa, edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, epäorgaanisen tai tertiäärin orgaanisen emäksen läsnäollessa. Orgaanisena liuottimena käytetään esimerkiksi alifaattisia hiilivetyjä, kuten dikloorimetaania, kloroformia, alifaattisia karboksyy-

lihaponitriilejä, esim. asetonitriiliä, alifaattisia tai alisyklisiä eettereitä, kuten di-isopropyylieetteriä, dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, doiksaania, alifaattisia tai aromaattisia hiilivetyjä, kuten ligroiiniä, bentseeniä, tolueenia, ksyleeniä, tertiäärisen emäksen ylimäärä, esim. pyridiinin tai trietyyliamiinin ylimäärä tai näiden liuottimien seosta.

Reaktiota kiihdytetään olennaisesti epäorgaanisilla tai tertiäärisillä orgaanisilla emäksillä, mistä syystä reaktio suoritetaan edullisesti tällaisten emästen läsnäollessa. Epäorgaanisena emäksenä käytetään edullisesti alkalimetallikarbonaatteja, esim. kaliumkarbonaattia, tertiäärisenä orgaanisena emäksenä esimerkiksi pyridiiniä, trietyyliamiinia, 4-(dimetyyliamino)-pyridiiniä, trietyylenidiamiinia jne. vähintään katalyyttisenä määränä.

Reaktiolämpötila voi vaihdella laajalla alalla ja yleensä se on 10...140°C:n, edullisesti 20...100°C:n välillä.

Kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä käytetään yleensä vähintään ekvimolaarisena määränä suhteessa kaavan (II) mukaisissa yhdisteissä läsnäolevaan fenoliseen hydroksyyliiniryhmään (-ryhmiin); kuitenkin on parempi käyttää ylimäärää.

Reaktion tuote voidaan eristää tunnetuilla menetelmillä, esim. uuttamalla, haihduttamalla, suodattamalla ja se voidaan puhdistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi kiteyttämällä.

Menetelmän muunnelman b) erään parhaimpana pidetyn suoritusmuodon mukaisesti kaavan (II) mukainen yhdiste sekoitetaan alkalimetallihydroksidin vesiliuokseen, esim. natrium- tai kaliumhydroksidin liuoksen kanssa ja reaktioseosta käsitellään inertissä orgaanisessa liuottimessa olevalla fosgeenin liuoksella. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi bentseeniä, tolueenia, eetteriä. Alkalimetallihydroksidia ja fosgeenia käytetään yleensä ekvimolaarisena määränä suhteessa kaavan (II) mukaisessa vastaavassa yhdisteessä esiinty-

vään fenoliseen hydroksyyli-ryhmään (-ryhmiin). Reaktio on eksoterminen. Fosgeenin orgaanisessa liuottimessa oleva liuos lisätään kavan (II) mukaisen yhdisteen natrium- tai kaliumsuolaan voimakkaasti sekoittaen ja jäähdyttäen. Reaktiolämpötila voi vaihdella -30°C :sta $+30^{\circ}\text{C}$:seen ja sopivimmin se on -10°C :n ja $+25^{\circ}\text{C}$:n välillä. Reaktion tuotteena saatu kaavan (III) mukainen kloroformiaatti voidaan eristää ja puhdistaa tunnetuilla menetelmillä tai se voidaan saattaa edelleen reagoimaan kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa ilman puhdistusta. Reaktio suoritetaan edullisesti orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi aromaattisissa hiilivedyissä, kuten bentseenissä, tolueenissa tai alifaattisissa tai alisyklisissä eettereissä, kuten dietyylieetterissä, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, mutta reaktio voidaan suorittaa myös vesipitoisessa väliaineessa.

Reaktiolämpötila voi vaihdella -5°C :n ja $+50^{\circ}\text{C}$:n välillä ja mieluummin se on 0°C :n ja $+25^{\circ}\text{C}$:n välillä. Reaktio suoritetaan sellaisen emäksen läsnäollessa, joka pystyy sitomaan reaktiossa muodostuneen hapon. Tätä tarkoitusta varten käytetään sopivimmin epäorgaanisia tai tertiäärisiä orgaanisia emäksiä tai kaavan (IV) mukaisen amiinin ylimäärää. Kun reaktio on päättynyt, tuote eristetään esimerkiksi kaatamalla reaktioseos veteen ja eristämällä tuote liuotinuutolla. Orgaaninen faasi pestään halogeenista vapaaksi, kuivataan, liuotin tislataan pois ja jäännös kiteytetään uudelleen.

Keksinnön mukaisilla kaavan (I) yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Etenkin niillä on antilipeeminen aktiivisuus ja siitä syystä niitä voidaan käyttää terapiassa hyperlipemian, koronaaristen tautien jne. hoitamiseksi.

Veressä lipidit ovat sitoutuneet proteiineihin. Lipoproteiinit jakautuvat neljään ryhmään lipidipitoisuuden ja elektroforeettisen liikkuvuuden mukaisesti:

kylomikronit, hyvin alhaisen tiheyden omaavat lipoproteiinit (VLDL), alhaisen tiheyden omaavat lipoproteiinit (LDL) ja korkean tiheyden omaavat lipoproteiinit (HDL).

Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että seerumin lipoproteiinitason kasvu on eräs patogeeninen tekijä arterioskleroosin kehityksessä, jolla on tärkeä merkitys kardiovaskulaarisissa taudeissa. Koska useimmissa hyperlipoproteinemioissa (tyypit IIA, IIB ja IV) havaitaan kolesterolirikkaan LDL:n ja triglyseridirikkaan VLDL:n kasvua, näitä kahta lipoproteiinityyppiä pidetään aterogeenisinä. Toisaalta monet julkaisut ja epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että HDL-tason kasvu helpottaa kolesterolin yhteytystä perifeerisistä kudoksista, sen kuljetusta maksaan, sen metabolismia ja eliminointia organismista (G.J. Miller et al.: Lancet, 1 (1975) 16 - 19; N.E. Miller et al.: Lancet, 1 (1977) 965 - 968). Siten HDL:n katsotaan olevan anti-arterioskleroositekijä. Uuspien tutkimustulosten mukaisesti uuden ja aktiivisen yhdisteen ei odoteta yksinkertaisesti vähentävän kolesterolitasoa, vaan pikemminkin vähentävän aterogeenisten lipoproteiinien (LDL ja VLDL) määrää erityisesti ja mikäli mahdollista lisäävän HDL:n osuutta, mikä helpottaa kolesterolin eliminointia. Lisäksi yhdiste ei saa olla haitallinen maksalle ja sillä ei saa olla mitään maksan painoa kasvattavaa vaikutusta.

Keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden aktiivisuutta tutkittiin seuraavilla testeillä.

a) Kolesterolitesti rotilla

Testit suoritettiin koiraspuolisilla Wistar-rotilla, jotka painoivat 140 - 160 g. Kahdeksan eläimen ryhmiä syötettiin 7 päivän ajan "LATI rat food" nimisellä aineella, joka sisälsi 1,5% kolesterolia, 0,5% koolihappoa ja 5% kovetettuja rasvoja. Eläimille annettiin ruokaa ja vettä vapaasti koko testin ajan. Ensimmäisenä kolmena päivänä eläimille ei annettu mitään farmaseuttista käsittelyä, mutta neljännestä päivästä lähtien ne käsiteltiin neljä kertaa testiyhdisteiden 30 ja 100 mg/kg oraalisilla annoksilla. Kahdeksantena päivänä sen jälkeen, kun eläimet olivat paastonneet 18 tuntia, eläinten annettiin vuotaa kuolleiksi. Verinäytteet sentrifugoitiin ja

seerumista määriteltiin kolesterolin koko määrä (Tlatkis, A., Zak, B., Boyle, A.J., J. Lab. Clin. Med. 41, 486 (1953)), ja hepariinia saostavien lipoproteiinien määrä (HPL), joka sisälsi VLDL:n ja LDL:n koko määrän (Schurr, P.E., Schultz, J.R., Day, C.E.: Atherosclerosis Drug Discovery, julk. C.E. Day, Plenum Press, New York, 215 - 229 (1975)).

b) Testit normolipideemisillä rotilla

Testit suoritettiin koiraspuolisilla Wistar-rotilla, jotka painoivat 140 - 160 g. Kuuden eläimen ryhmälle annettiin "LATI rat food" nimistä ainetta. Ruoka ja vesi annettiin vapaasti koko testin ajan. Eläimet käsiteltiin testiyhdisteidⁿ 100 mg/kg:n oraalisilla annoksilla viiden päivän ajan. Viimeinen käsittely suoritettiin kaksi tuntia ennen eläinten tappamista, ja eläimet olivat paastonneet 18 tuntia ennen kuolemaansa. Rottien annettiin sitten vuotaa kuolleeksi reisisilaskimon kautta. Verinäytteet sentrifugoitiin ja seerumista määritettiin hepariinia saostavien lipoproteiinien määrä (kuten testissä a)). Hepariinia saostavat lipoproteiinit erotettiin sitten ja emäliuoksesta määritettiin HDL:n kolesterolikonsentraatio (Warnick, G.R. et al.: J. Lipid. Res., 19 (1) 65 (1978)).

Vertailuyhdisteenä käytettiin klofibraattia (Miscleron^R), jota käytetään laajalti terapiassa.

Taulukko 1

Kolesterolitesti

Yhdiste	Annos p.o. mg/kg	kolesteroli		Seerumin triglyseridi		HPL A ₆₈₀ ×10 ³	
		mg%	muutos%	mg%	muutos%	muutos%	muutos%
Kontrolli	-	546,3	-	132,0	-	871,3	-
A	30	347,7	-36,4	85,4	-35,3	838,3	-3,8
	100	382,0	-30,1	64,3	-51,2	773,3	-11
B	30	445,2	-18,5	82,1	-37,8	741,7	-14,9
	100	325,7	-40,3	76,7	-41,9	662,5	-24,0
Klofib- raatti	100	457,9	-16,2	101,6	-23,0	1019,4	+17,0

A = 3-(trifluorimetyyli)-4'-(N-propyylikarbamyylioksi)- α -
etyyli-bentshydroli

B = 3-(trifluorimetyyli)-4'-(N-butyli-karbamyylioksi)- α -
etyyli-bentshydroli

Taulukko 2

Normolipideeminen testi

Yhdiste	Annos p.o. mg/kg	HPL		HDL-kolesteroli	
		A ₆₈₀ ×10 ³	muutos%	mg%	muutos%
Kontrolli	-	125,0	-	41,8	-
A	100	103,0	-27,6	68,8	+64,6
B	100	86,6	-30,7	56,8	+36
Klofib- raatti	100	111,0	-11,2	35,7	-14,6

Kuten nähdään yllä olevista taulukkojen arvoista, kaavan (I) mukaisten testiyhdisteiden kolesteroli- ja triglyseriditasoa vähentävä aktiivisuus on parempi kuin klofibraatin aktiivisuus. Keksinnön mukaiset yhdisteet muuttavat lipoproteiinien kolesterolipitoisuuden jakelua, ne näet vähentävät aterogee-

nisten lipoproteiinien määrää, samalla kun ne lisäävät HDL:n kolesterolipitoisuutta, mikä sa aikaan kolesterolin eliminoinnin organismista, 64,6 ja vastaavasti 36%:lla. Tämä uusien yhdisteiden vaikutus on täysin erilainen kuin klofibraatin, jonka tiedetään vähentävän kaikkia lipoproteiinifraktioita, mukaanlukien HDL:n, vaikka olisi toivottavaa lisätä viimeksi mainitun määrää (K. Müller; Abstracts of Sixth Int. Symp. on Drugs Affecting Lipid Metabolism, Philadelphia, PA, 64 (1977)).

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden eräs toinen etu klofibraattiin verrattuna on se, että niillä ei ole maksaa haittaavaa vaikutusta; ne eivät lisää maksan painoa 100 mg/kg:n annoksessa päin vastoin kuin klofibraatti, joka lisää painoa 16 - 20%:lla kontrollieläimissä, joille annettiin sama annos.

Keksinnön mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan käyttää terapiassa farmaseuttisten koostumusten muodossa, jotka on valmistettu valmisteiksi, jotka sopivat oraaliseen, rektaaliseen ja/tai parenteraaliseen käyttöön. Oraaliseen käyttöön valmistetaan tabletteja, rakeita tai kapseleita. Oraaliset valmisteet sisältävät apuaineena esim. laktoosia tai tärkkelystä, täyteaineena tai granuloinnin apuaineena esim. gelatiiniä, karboksimeetyyliselluloosanatriumia, metyyliiselluloosaa, polyvinyylipyrrolidonia tai tärkkelyskumia, hajotusaineena esim. perunatärkkelystä tai mikrokiteistä selluloosaa, ultra-amylopektiiniä tai formaldehydikaseiinia jne. Valmisteet voivat sisältää myös kiinnityksaineita ja voiteluaineita, kuten talkkia, kolloidista piihappoa, steariinia, kalsium- tai magnesiumstearaattia jne.

Tabletit valmistetaan esimerkiksi märkägranuloinnin ja tätä seuraavan puristamisen avulla. Aktiivisen aineosan ja apuaineen ja valinnaisesti hajotusaineen osan seos granuloidaan vesipitoisen, alkoholisen tai vesipitoisalkoholisen täyteaineen liuoksen kanssa sopivassa laitteessa ja granulaatti kuivataan. Hajotusaineen loppuosa, voiteluaine,

kiinnittymistä estävä aine ja valinnaiset muut lisäaineet lisätään sitten rakeisiin ja seos puristetaan tableteiksi. Haluttaessa tabletit varustetaan jakoviivalla, joka helottaa niiden ottamista. Tabletit voidaan valmistaa myös aktiivisen aineosan ja sopivien lisäaineiden seoksesta suoraan puristamalla.

Haluttaessa tabletit voidaan muuntaa rakeiksi käyttämällä suoja-aineita, makuaineita ja pigmenttejä, jotka ovat yleisesti tunnettuja farmaseuttisten koostumusten valmistuksesta, esim. sokeria, selluloosajohdannaisia (metyyli- tai etyylliselluloosaa, karboksimetyylliselluloosanatriumia jne), polyvinyylipyrrolidonia, kalsiumfosfaattia, kalsiumkarbonaattia, elintarvikepigmenttejä, elintarvikeöljylakkoja, aromiaineita, rautaoksidipigmenttejä jne.

Kaapelit valmistetaan täyttämällä aktiivisten aineosien ja lisäaineiden seos sopiviin kapseliin.

Rektaaliseen käyttöön koostumukset valmistetaan suppositorioiksi, jotka sisältävät aktiivisen aineosan lisäksi kantoainemassaa, rasvaa suppositorioita varten. Sopivia kantoaineita ovat kasvirasvat, esim. kovetetut kasviöljyt, 12 - 18 hiiliatomia sisältävien rasvahappojen triglyseridit, mieluummin Witepsol (rekisteröity tavaramerkki). Aktiivinen aineosa jaetaan homogeenisesti sulatettuun kantoainemassaan ja suppositoriot valmistetaan valamalla.

Parenteraaliseen käyttöön valmistetaan injektiovalmisteita. Injektioliuoksen valmistamiseksi aktiivinen aineosa liuotetaan tislattuun veteen ja/tai erilaisiin orgaanisiin liuottimiin, esim. glykolieettereihin, valinnaisesti liuotusapua-aineiden, esim. polyoksietyleenisorbitaanimonolauraatin, -mono-oleaatin tai -monostearaatin (Tween 20, Tween 60, Tween 80) läsnäollessa. Injektioliuokset voivat sisältää myös erilaisia lisäaineita, esim. säilöntäaineita, kuten bentsyylialkoholia, p-oksi-bentsoehappometyyli- tai -propyyliesteriä, bentsalkoniumkloridia tai fenyylielohopeaboraattia

jne., antioksidantteja, kuten askorbiinihappoa, tokoferolia, natriumpyrosulfaattia ja valinnaisesti kompleksinmuodostajia metallin pienien määrien sitomiseksi, kuten etyleenidiamiini-tetra-asettaattia, puskuriaineita pH-arvon säätämiseksi ja valinnaisesti paikallisia puudutusaineita, kuten lidokaiinia. Injektioliuokset suodatetaan, täytetään ampulleihin ja steriloidaan. Päivittäinen annos on riippuen potilaan tilasta 100 - 2500 mg, mieluummin 200 - 1000 mg, joka annetaan mieluummin useammissa pienemissä annoksissa.

Keksintöä selitetään lähemmin seuraavien esimerkkien avulla, joiden tarkoituksena ei ole kuitenkaan rajoittaa keksinnön piiriä.

Esimerkki 1

3-trifluorimetyyli-4'-(N-butyli-karbamyylioksi)-
α-etyyli-bentshydroli

8,9 g 3-trifluorimetyyli-4'-hydroksi-α-etyyli-bentshydrolia, 3,3 g *n*-butyyli-isosyanaattia ja 0,06 ml trietyyliaminiä 45 ml:ssa kuivaa bentseeniä kuumennetaan 50°C:seen sekoittaen ja reaktioseos pidetään samassa lämpötilassa vielä tunnin ajan. Reaktion edistymistä seurataan ohutkerroskromatografialla. Kun reaktio on päättynyt, seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, bentseeniliuosta ravistellaan 5%:sen kaliumhydroksidiliuoksen kanssa ja se pestään neutraaliksi vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja liuotin tislataan pois alenettussa paineessa. Kiinteä jäännös kiteytetään etyyliasetaatin ja *n*-heksaanin seoksesta. Saadaan 11,4 g aiottua yhdistettä, joka sulaa 99 - 100°C:ssa.

Analyysi yhdisteelle C₂₁H₂₄F₃NO₃:

Laskettu:	C 63,78%,	H 6,12%,	F 14,41%,	N 3,54%;
Löydetty:	C 63,85%,	H 6,30%,	F 14,60%,	N 3,47%.

Esimerkki 24-kloori-4'-(N-butylyli-karbamoyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli

7,9 g 4-kloori-4'-hydroksi- α -etyyli-bentshydrolia, 3,3 g *n*-butyyli-isosyanaattia ja 0,3 ml trietyyliamiinia liuotetaan 40 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania sekoittaen 25°C:ssa ja liuoksen annetaan seistä tässä lämpötilassa 20 tuntia. Kun reaktio on päättynyt, tetrahydrofuraani tislataan pois alennetussa paineessa, jäänös liuotetaan eetteriin, eetteriliuosta ravistetaan natriumhydroksidin 5%:sen vesiliuoksen kanssa ja pestään neutraaliksi vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja eetteri tislataan pois tyhjössä. Jäännöksen kiteytys *n*-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta tuottaa 9,3 g aiottua yhdistettä, joka sulaa 78 - 79°C:ssa.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{24}ClNO_3$:

Laskettu: C 66,38%, H 6,68%, Cl 9,80%, N 3,87%;

Löydetty: C 66,48%, H 6,74%, Cl 9,72%, N 3,98%.

Esimerkki 33-trifluorimetyyli-2',4'-bis(N-butylyli-karbamoyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli

6,2 g 3-trifluorimetyyli-2',4'-dihydroksi- α -etyyli-bentshydrolia, 4,4 g butyyli-isosyanaattia ja 0,06 g 4-dimetyyliamino-pyridiiniä 40 ml:ssa diklorimetaania keitetään palautusjäähdyttäen 60 minuuttia. Reaktioseos jäähdytetään ja orgaaninen faasi uutetaan kaliumhydroksidin 5%:sella vesiliuoksella ja pestään neutraaliksi vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja liuotin tislataan pois alennetussa paineessa. Jäännöksen kiteytys tolueenista tuottaa 8,7 g lopputuotetta, joka sulaa 110 - 111°C:ssa.

Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{33}F_3N_2O_5$:

Laskettu: C 61,16%, H 6,51%, F 11,16%, N 5,49%;

Löydetty: C 61,33%, H 6,64%, F 11,28%, N 5,65%.

Esimerkki 44-fluori-4'-(N-propyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli

12,3 g 4-fluori-4'-hydroksi- α -etyyli-bentshydrolia, 4,68 g n-propyyli-isosyanaattia ja 0,7 g vedetöntä, jauhattua kaliumkarbonaattia 61 ml:ssa asetonitriiliä, joka sisältää 15 μ l etanolin 50%:sta vesiliuosta, keitetään palautusjäähdyttään sekoittaen. Kun reaktio on päättynyt, reaktioseos jäädytetään huoneenlämpötilaan, kaliumkarbonaatti suodatetaan pois ja asetonitriili tislataan pois alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan bentseeniin, bentseeniliuosta ravistellaan natriumhydroksidin 5%:sen vesiliuoksen kanssa ja pestään neutraaliksi vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, ja bentseeni tislataan pois alennetussa paineessa. Jäännöksen kiteytys etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta tuottaa 13,6 g aiottua yhdistettä, joka sulaa 107 - 108°C:ssa.

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₂₂FNO₃:

Laskettu: C 68,86%, H 6,69%, F 5,73%, N 4,23%;

Löydetty: C 68,71%, H 6,84%, F 5,90%, N 4,33%.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa olennaisesti esimerkeissä 1 - 4 esitetyllä tavalla valitsemalla sopivat lähtömateriaalit.

3-trifluorimetyyli-4'-[N-(3,4-dikloorifenyyli)-karbamyyli]- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 58 - 59°C

Analyysi yhdisteelle C₂₃H₁₈F₃NO₃:

Laskettu: C 57,04%, H 3,75%, F 11,77%, Cl 14,64%, N 2,89%;

Löydetty: C 57,23%, H 3,88%, F 11,63%, Cl 14,64%, N 3,14%.

4-kloori-4'-(N-etyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 91 - 92°C

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₂₀ClNO₃:

Laskettu: C 64,76%, H 6,04%, Cl 10,62%, N 4,20%;

Löydetty: C 64,88%, H 6,13%, Cl 10,85%, N 4,35%.

3-kloori-4'-(N-propyyli-karbamylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 81 - 82°C

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{22}ClNO_3$:

Laskettu: C 65,60%, H 6,37%, Cl 10,19%, N 4,03%;

Löydetty: C 65,64%, H 6,44%, Cl 10,38%, N 4,23%.

2-metoksi-4'-(N-metyyli-karbamylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 111 - 112°C

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{21}NO_4$:

Laskettu: C 68,55%, H 6,71%, N 4,44%;

Löydetty: C 68,63%, H 6,58%, N 4,57%.

3-trifluorimetyyli-4'-(N-propyyli-karbamylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 95 - 96°C

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{22}F_3NO_3$:

Laskettu: C 62,98%, H 5,81%, F 14,95%, N 3,67%;

Löydetty: C 63,12%, H 5,74%, F 15,17%, N 3,55%.

3-kloori-4'-(N-etyyli-karbamylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 82 - 83°C

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{20}ClNO_3$:

Laskettu: C 64,76%, H 6,04%, Cl 10,62%, N 4,20%;

Löydetty: C 64,66%, H 6,12%, Cl 10,44%, N 4,23%.

2-metoksi-4'-(N-propyyli-karbamylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 105 - 106°C

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{25}NO_4$:

Laskettu: C 69,94%, H 7,34%, N 4,08%;

Löydetty: C 70,12%, H 7,51%, N 4,23%.

4-kloori-4'-(N-metyyli-karbamylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 84 - 85°C

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{18}ClNO_3$:

Laskettu: C 63,85%, H 5,67%, Cl 11,09%, N 4,38%;

Löydetty: C 64,01%, H 5,78%, Cl 11,15%, N 4,43%.

3-kloori-4'-(N-metyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 93 - 94°C

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{18}ClNO_3$:

Laskettu: C 63,85%, H 5,67%, Cl 11,09%, N 4,38%;

Löydetty: C 63,67%, H 5,74%, Cl 11,20%, N 4,23%.

3-trifluorimetyyli-2',4'-bis(N-propyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 123°C

Analyysi yhdisteelle $C_{24}H_{29}F_3N_2O_5$:

Laskettu: C 59,74%, H 6,06%, F 11,81%, N 5,81%;

Löydetty: C 59,65%, H 6,18%, F 11,93%, N 5,87%.

2-metoksi-4'-(N-etyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 121 - 122°C

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{23}NO_4$:

Laskettu: C 69,28%, H 7,04%, N 4,25%;

Löydetty: C 69,43%, H 7,10%, N 4,44%.

3-trifluorimetyyli-2'-(N-butyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 84 - 85°C

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{24}F_3NO_3$:

Laskettu: C 63,78%, H 6,12%, F 14,41%, N 3,54%;

Löydetty: C 63,77%, H 6,07%, F 14,23%, N 3,71%.

3-trifluorimetyyli-4'-(N-metyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 158 - 159°C

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{18}F_3NO_3$:

Laskettu: C 61,18%, H 5,13%, F 16,13%, N 3,96%;

Löydetty: C 61,30%, H 5,18%, F 16,33%, N 4,11%.

3-kloori-4'-(N-butyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 84 - 85°C

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{24}ClNO_3$:

Laskettu: C 66,38%, H 6,68%, Cl 9,80%, N 3,87%;

Löydetty: C 66,27%, H 6,81%, Cl 9,87%, N 3,78%.

3-triluorimetyyli-4'-(N-etyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 110 - 11°C

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{20}F_3NO_3$:

Laskettu: C 62,12%, H 5,49%, F 15,52%, N 3,81%;

Löydetty: C 62,17%, H 5,66%, F 15,68%, N 3,74%.

3-trifluorimetyyli-2'-(N-propyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 49 - 50°C

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{22}F_3NO_3$:

Laskettu: C 62,98%, H 5,81%, F 14,95%, N 3,67%;

Löydetty: C 62,81%, H 5,96%, F 15,14%, N 3,76%.

3-trifluorimetyyli-4'-(N-fenyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 91 - 92°C

Analyysi yhdisteelle $C_{23}H_{20}F_3NO_3$:

Laskettu: C 66,50%, H 4,85%, F 13,72%, N 3,37%;

Löydetty: C 66,66%, H 5,03%, F 13,49%, N 3,44%.

3-trifluorimetyyli-4'-(N-sykloheksyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 89 - 90°C

Analyysi yhdisteelle $C_{23}H_{26}F_3NO_3$:

Laskettu: C 65,54%, H 6,22%, F 13,52%, N 3,32%;

Löydetty: C 65,73%, H 6,18%, F 13,74%, N 3,47%.

4-fluori-4'-(N-butyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 104 - 105°C

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{24}FNO_2$:

Laskettu: C 69,54%, H 7,00%, F 5,50%, N 4,05%;

Löydetty: C 69,73%, H 7,11%, F 5,45%, N 4,18%.

2-metoksi-4'-(N-tert-butyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 102 - 103°C

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{27}NO_4$:

Laskettu: C 70,56%, H 7,61%, N 3,92%;

Löydetty: C 70,71%, H 7,53%, N 4,14%.

3-trifluorimetyyli-4'-(N-tert-butyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli, sulamispiste 130 - 131°C

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{24}F_3NO_3$:

Laskettu: C 63,78%, H 6,12%, F 14,41%, N 3,54%;

Löydetty: C 63,77%, H 6,22%, F 14,57%, N 3,58%.

Esimerkki 5

4-kloori-4'-(N-propyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli

Liukseen, jossa on 5,25 g 4-kloori-4'-hydroksi- α -etyyli-bentshydrolia 15,2 ml:ssa 5 paino-%:sta vesipitoista natriumhydroksidiliuosta, lisätään tipoittain voimakkaasti sekoittaen 0°C:ssa liuos, jossa on 1,98 g fosgeenia 12 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta sekoitetaan vielä kaksi tuntia, sitten se lämmitetään huoneenlämpötilaan ja faasit erotetaan. Orgaanista faasia ravistellaan kaliumhydroksidin 5%:sen vesiliuoksen kanssa ja pestään neutraaliksi vedellä. Tolueeniliuos kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja liuotin tislataan pois tyhjössä. Jäännös liuotetaan 40 ml:aan kuivaa eetteriä ja liuos lisätään tipoittain 0 - 5°C:n lämpötilassa liukseen, jossa on 2,36 g propyyliaminiä 20 ml:ssa kuivaa eetteriä. Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Eetteriliuos pestään kloridi-ionista vapaaksi vedellä, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja eetteri tislataan pois tyhjössä. Jäännöksen kiteytys n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta tuottaa aiotun yhdisteen. Sulamispiste: 71 - 72°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{22}ClNO_3$:

Laskettu: C 65,60%, H 6,37%, Cl 10,19%, N 4,03%;

Löydetty: C 65,54%, H 6,32%, Cl 10,35%, N 4,21%.

Esimerkki 6

Keksinnön mukaiset uudet yhdisteet voidaan muuntaa seuraaviksi farmaseuttisiksi koostumuksiksi:

Tabletit

Yhden tabletin koostumus:

aktiivista aineosaa	100,0 mg
laktoosia	184,0 mg
perunatärkkelystä	80,0 mg
polyvinylipyrrolidonia	8,0 mg
talkkia	12,0 mg
magnesiumstearaattia	2,0 mg
aerosiiliä (kolloidista SiO ₂ :a)	2,0 mg
ultra-amylopektiiniä	12,0 mg

Yllä olevista aineosista valmistetaan 400 mg:n tabletteja märkägranuloinnin ja sitä seuraavan puristamisen avulla.

Aktiivinen aineosa: 3-(trifluorimetyyli)-4'-(N-propyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli.

Rakeet

Yllä esitetyt tabletit päällystetään kerroksella, joka on valmistettu sokerista ja talkista tunnetulla tavalla. Rakeet kiillotetaan mehiläisvahan ja karnaubavahan seoksella. Yhden rakeen paino: 500,0 mg.

Kapselit

Yhden kapselin koostumus:

aktiivista aineosaa	50,0 mg
laktoosia	100,0 mg
talkkia	2,0 mg
perunatärkkelystä	30,0 mg
selluloosaa (mikrokiteistä)	3,0 mg

Aktiivinen aineosa sekoitetaan perusteellisesti lisäaineiden kanssa, seos puristetaan 0,32 mm:n seulan läpi ja täytetään kovagelatiinikapseleihin n:o 4.

Aktiivinen aineosa: 3-(trifluorimetyyli)-4'-(N-butyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli.

Suppositoriot

Yhden suppositorion koostumus:

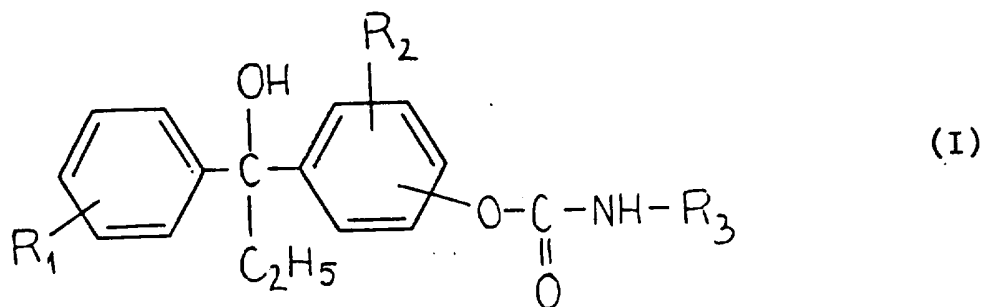
aktiivista aineosaa	100,0 mg
laktoosia	200,0 mg
perusainetta (esim. Witepsol H)	1700,0 mg

Perusaine sulatetaan ja jäädytetään sitten 35°C:een. Aktiivinen aineosa sekoitetaan perusteellisesti laktoosin kanssa ja seos homogenoidaan perusaineeseen homogenointilaitteessa. Saatu massa kaadetaan kylmiin muotteihin. Yksi suppositorio painaa 2000 mg.

Aktiivinen aineosa: 3-(trifluorimetyyli)-4'-(N-propyyli-karbamyylioksi)- α -etyyli-bentshydroli.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan (I)



mukaisten karbamyylioksibentshydroli-johdannaisten valmistamiseksi, jossa kaavassa

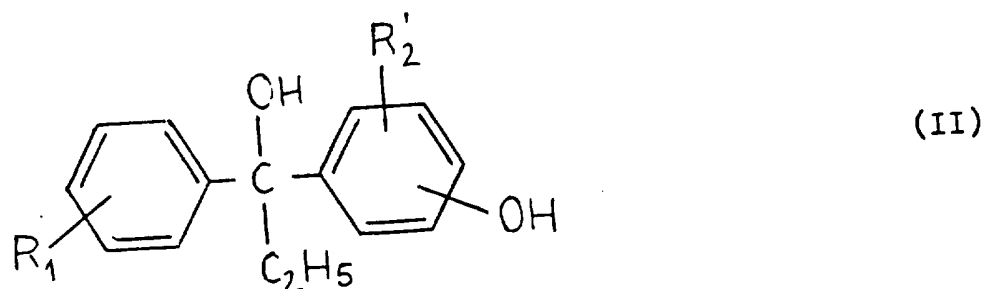
R_1 on halogeeni, trifluorimetyyli tai metoksi,

R_2 on vety tai R_3 -NH-COO-ryhmä,

R_3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, sykloheksyyli tai fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla,

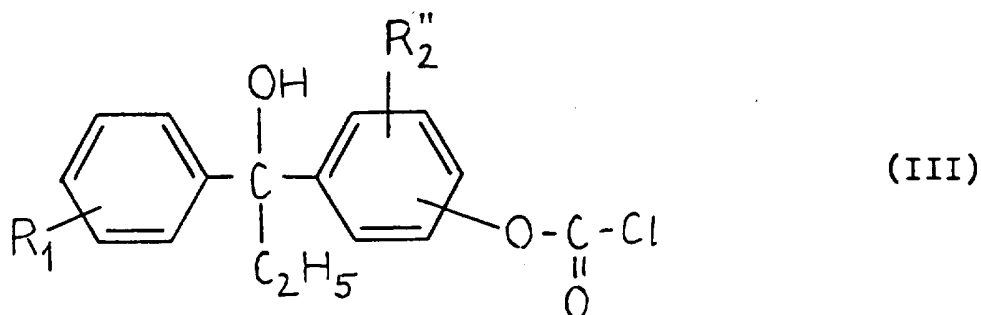
t u n n e t t u siitä, että

a) esteröidään kaavan (II)



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 merkitsee samaa kuin yllä ja R_2' on vety tai hydroksi, karbamiinihapon reaktiokykyisellä johdannaisella, tai

b) saatetaan kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan fosgeenin kanssa ja saatetaan edelleen saatu kaavan (III)



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 merkitsee samaa kuin yllä ja R_2'' on vety tai kloorikarbonyylioksiyryhmä, reagoimaan kaavan (IV)



mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R_3 merkitsee samaa kuin yllä, edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että menetelmän muunnelmassa a) käytetään
karbamiinihapon reaktiokykyisenä johdannaisena kaavan (VI)



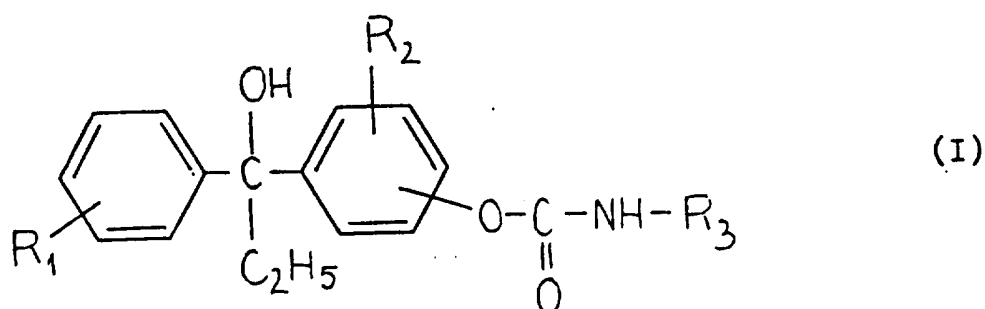
mukaista isosyanaattia, jossa kaavassa R_3 merkitsee samaa kuin yllä, ja haluttaessa epäorgaanisen tai tertiäärisen orgaanisen emäksen läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että menetelmän muunnelman b) mukaisesti
fosgeenin kanssa tapahtuva reaktio suoritetaan -30°C:n ja
 $+30^{\circ}\text{C:n}$, edullisesti -10°C:n ja $+25^{\circ}\text{C:n}$ välisessä lämpöti-
lassa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan
3-(trifluorimetyyli)-4'-(N-propyylikarbamylioksi)- α -etyyli-
bentshydroli tai
3-(trifluorimetyyli)-4'-(N-butylikarbamylioksi)- α -etyyli-
bentshydroli.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara karbamyloxibenshydrolderivat med formel (I),



vari

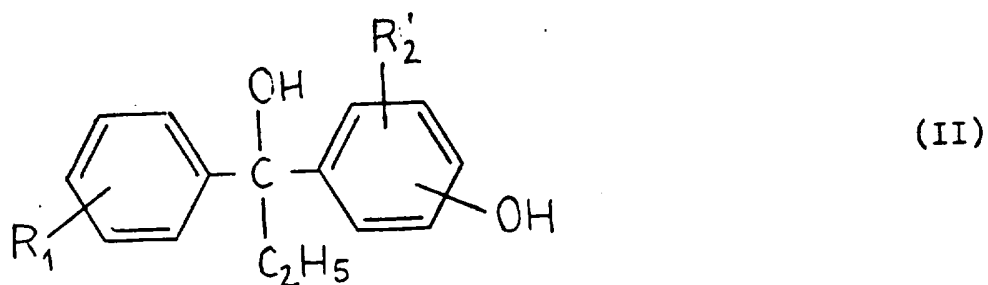
R_1 är halogen, trifluormetyl eller metoksi,

R_2 är väte eller en R_3 -NH-COO-grupp,

R_3 är alkyl med 1 - 6 kolatomer, cyklohexyl eller fenyl, som är valbart substituerad med en halogen eller flera,

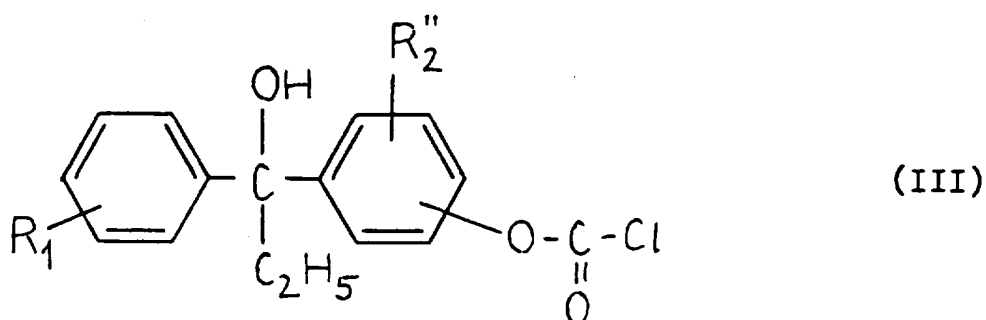
k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

a) man förestrar en förening med formeln (II),



vari R_1 har samma innebörd som ovan och R_2' är väte eller hydroxi, med ett reaktivt derivat av karbaminsyran, eller

b) man omsätter en förening med formeln (II) med fosgen och omsätter vidare den erhållna föreningen med formeln (III),



vari R_1 har samma innebörd som ovan och R_2' är väte eller en klorkarboxyloxigrupp, med en amin med formeln (IV),



vari R_3 har samma innebörd som ovan, företrädesvis i närvaro av ett ämne som binder syra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man i variant a) av förfarandet som reaktivt derivat av karbaminsyran använder en isocyanat med formeln (VI),



vari R_3 har samma innebörd som ovan och, om så önskas, i närvaro av en oorganisk eller tertiär organisk bas.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man enligt variant b) av förfarandet utför reaktionen med fosgen vid en temperatur mellan -30°C och $+30^\circ\text{C}$, företrädesvis mellan -10°C och $+25^\circ\text{C}$.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer

3-(trifluormetyl)-4'-(N-propylkarbamoyloxi)- α -etylbenshydrol eller

3-(trifluormetyl)-4'-(N-butylkarbamoyloxi)- α -etylbenshydrol.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
1 478 185 (C 07 C 31/14).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:
Chemical Abstracts Vol. 96 (1982), 28204a.