(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 860180 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 860180

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07D213/18
C07D239/26

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.01.1986**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.01.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.07.1986**

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

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

16.01.1985 CH 187/85

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**F Hoffmann-La Roche & Co,** Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Cassal, Jean-Marie,** Mulhouse, RANSKA, (FR)
2 •**Edenhofer, Albrecht,** Switzerland, SVEITSI, (CH)
3 •**Ramuz, Henri,** Birsfelden, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Polycykliska salter.

Polysyklisiä suoloja

Tämä keksintö koskee uusia polysyklisiä suoloja, menetelmää niiden valmistamiseksi ja näihin suoloihin perustuvia lääkkeitä.

Näillä suoloilla on kaava

$$A^- \; XN^+-CH_2-(Y)_n-(CH_2)_p-(Z)_q-L-(T)_r-M \qquad I$$

jossa
A^- on vahvan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon anioni,
XN^+ on substituenteilla R^1, R^2 ja R^3 substituoitu pyridinium, pyrimidinium, tiatsolium tai imidatsolium,
n, q ja r ovat 1 tai 0 ja p on kokonaisluku välillä 1-15,
Y on ryhmä CH_2, C(H,OH) tai C(O),
Z on O, S, CH_2, C(O), NQ^1, SO_2, C(O)O, OC(O), $C(O)N(Q^1)$ tai $N(Q^1)C(O)$,
L on substituentilla R^4 substituoitu p-fenyleeni ja
M on substituenteilla R^5 ja R^6 substituoitu fenyyli,
T merkitsee jotakin symbolille Z annetuista merkityksistä tai on $C(CH_3)_2$, C_2H_4, $C(Q^2)=C(Q^3)$, C≡C, $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, CH_2O tai OCH_2,
R^1 on ryhmä Ar, Ar-C_{1-4}-alkyyli, ArO tai ArC(O),
Ar on substituenteilla R^7, R^8 ja R^9 substituoitu fenyyli,
R^2 ja R^3 ovat H, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi tai C_6H_5,
jolloin imidatsoliumryhmän XN^+ 2-asemassa olevan N-atomin täytyy olla substituoitu ryhmällä Ar, Ar-C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}alkyyli, R^4-R^9 ovat H, halogeeni, CF_3, NO_2, Cn, C_{1-4}-(alkyyli, alkoksi, alkyylitio, tai alkyylisulfonyyli), $SO_2N(R,Q)$, $C(O)N(Q^4, Q^5)$, $C(O)Q^4$, $C(O)OQ^4$ tai $OC(O)Q^4$,
R, Q, Q^1, Q^2 ja Q^3 ovat H tai C_{1-4}-alkyyli ja
Q^4 ja Q^5 ovat C_{1-4}-alkyyli.

Tässä mainitut C_{1-4}:llä merkityt ryhmät ovat haarautumattomia tai haarautuneita. Esimerkkejä näistä ovat metyyli, etyyli, isopropyyli, metoksi, metyyli-

tio ja metyylisulfonyyli. Esimerkkejä vahvojen orgaanisten tai epäorgaanisten happojen anioneista ovat C_{1-4}-alkyyli- tai fenyylisulfonyylioksi, tosyylioksi ja Cl^-, Br^-, J^-, ClO_4^-, $SO_4^=$, $PO_4^=$ ja NO_3^-.

Kaavan I mukaiset suolat voivat olla hydratoituneita. Hydratointi voi tapahtua valmistusmenetelmän aikana tai vähitellen kaavan I mukaisen, aluksi vedettömän suolan hygroskooppisten ominaisuuksien seurauksena. Kaavan I mukaiset suolat voivat edelleen sisältää yhden tai useamman asymmetrisen C-atomin ja ne voivat siten olla optisesti aktiivisina enantiomeereinä, diastereomeereinä tai niiden seoksina, esim. rasemaatteina.

Edullisia kaavan I mukaisia suoloja ovat ne, joissa XN^+ on para-asemassa R^1:llä substituoitu pyridinium, varsinkin suolat, joissa A^- on Cl^- tai Br^-; XN^+ on p-fenyyli- tai p-bentsoyylipyridinium; p on luku 1, 2, 8 tai 11; q on 1; n ja r ovat 1 tai 0; Y on CHOH; Z on O, S, NH tai C(O)NH; R^4, R^5 ja R^6 ovat H; tai R^4 on CH_3; R^5 on F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, OCH_3 tai SO_2CH_3 $(T)_r$:ään nähden para-asemassa; ja T on C(O), O, S, SO_2, CH_2, C_2H_4, NH, $C(O)CH_2$ tai NHC(O).

Esimerkkejä tällaisista edullisista suoloista ovat:
1-[2-hydroksi-3-[p-(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi,
1-[12-(p-fenetyylifenoksi)dodekyyli]-4-fenyylipyridiumkloridi,
1-[3-[p-[(p-kloorifenyyli)tio]fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiumkloridi,
1-[3-[p-(p-syaanibentsoyyli)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi ja
1-[9-(p-fenetyylifenoksi)nonyyli]-4-fenyylipyridiniumbromidi.

Kaavan I mukaisia suoloja voidaan valmistaa siten, että

a) kationia XN^+ vastaava substituoitu aromaattinen amiini XN saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

$G\text{-}CH_2\text{-}(Y)_n\text{-}(CH_2)_p\text{-}(Z)_q\text{-}L\text{-}(T)_r\text{-}M$ II

jossa G on poistuva ryhmä tai muodostaa hydroksimetyleeniryhmän Y kanssa epoksidin, tai

b) pyryliumsuola, jolla on kaava

$A'^-\ X'O^+$ III

jossa A'^- on anioni BF_4^-, ClO_4^- tai PF_6^- ja $X'O^+$ on ryhmillä R^1, R^2 ja R^3 substituoitu pyrylium, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava

$H_2N\text{-}CH_2\text{-}(Y)_n\text{-}(CH_2)_p\text{-}(Z)_q\text{-}L\text{-}(T)_r\text{-}M$ IV

jossa XN^+, n, p, q, r, Y, Z, T, L ja M tarkoittavat samaa kuin edellä, ja saadun suolan anioni A'^- korvataan anionilla A^-.

Esimerkkejä kaavan II mukaisissa yhdisteissä olevista poistuvista ryhmistä G ovat kloori, bromi, jodi, mesyylioksi, fenyylisulfonyylioksi ja tosyylioksi. Amiinin XN reaktio poistuvan ryhmän sisältävän kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa voidaan toteuttaa lämpötilassa, joka on korkeintaan reaktioseoksen palautustislauslämpötila ja edullisesti noin 80°C tai huoneenlämpötila riippuen kulloinkin käytettävistä reaktiokomponenteista, mahdollisesti liuottimessa kuten aromaattisessa hiilivedyssä, esim. tolueenissa tai bentseenissä, tai dimetyyliformamidissa (DMF) tai asetonitriilissä.

Amiinin XN reaktio epoksidin II kanssa voidaan saattaa tapahtumaan liuottimessa kuten vedessä ja dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa (THF) happamessa väliaineessa (pH < 8), tarkoituksenmukaisesti anionia A^- vastaavan hapon läsnäollessa lämpötilassa, joka on korkeintaan reaktioseoksen palautustislauslämpötila, edullisesti 70°C.

Pyryliumsuolan III reaktio amiinin IV kanssa voidaan saattaa tapahtumaan 0°C:n ja huoneen lämpötilan välisessä lämpötilassa mahdolliseti liuottimessa kuten tolueenissa tai DMF:ssä.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa $(Z)_q$ on ryhmä Z', joka on O, S, $N(Q^1)$ tai OC(O), voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jolla on kaava

$$G\text{-}CH_2\text{-}(Y)_n\text{-}(CH_2)_p\text{-}G' \qquad V$$

jossa G' on poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan

$$HZ'\text{-}L\text{-}(T)_r\text{-}M \qquad VI$$

mukaisen yhdisteen kanssa.

Siten voidaan kaavan II mukaisen halogenidin kuten bromidin, jossa $(Z)_q$ on esimerkiksi happi, valmistamiseksi saattaa kaavan V mukainen dibromidi reagoimaan kaavan VI mukaisen fenolin kanssa emäksen kuten natriumhydroksidin läsnäollessa liuottimessa kuten etanolissa kuumentamalla esimerkiksi 80°C:seen. Vastaavan, kaavan II mukaisen epoksidin valmistamiseksi voidaan kaavan V mukainen klooriepoksidi, esimerkiksi epikloorihydriini saattaa reagoimaan kaavan VI mukaisen fenolin kanssa emäksen kuten piperidiinin läsnäollessa korotetussa lämpötilassa. Kaavan II mukaisen epoksidin valmistamiseksi, jossa $(Z)_q$ on esimerkiksi ryhmä NH, voidaan kaavan V mukainen klooriepoksidi saattaa reagoimaan kaavan VI mukaisen aniliinijohdannaisen kanssa kaliumkarbonaatin läsnäollessa korotetussa lämpötilassa esimerkiksi kuumentamalla palautusjäähdyttäen.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa Y on hydroksimetyleeni, Z on happi ja G on mesyylioksi, fenyylisulfonyylioksi tai tosyylioksi, voidaan valmistaa vastaavista kaavan II mukaisista dioleista, joissa G on OH. Näitä dioleja voidaan valmistaa saattamalla vastaava kaavan VI mukainen fenoli reagoimaan 3-tosyylioksi-1,2-propaanidioliasetonidin kanssa ja lohkaisemalla saatu dioksolaani, esimerkiksi siten kuin esimerkissä 7 on kuvattu.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa $(Z)_q$ on S, voidaan hapettaa esimerkiksi m-klooriperbentsohapon tai vetyperoksidin ja etikkahapon avulla vastaaviksi kaavan II mukaisiksi yhdisteiksi, jotka sisältävät sulfonyyliryhmän $(Z)_q$.

Kaavan II mukainen yhdiste, jossa $(Z)_q$ on ryhmä $N(Q^1)C(O)$, voidaan valmistaa siten, että amiini, jolla on kaava

$$G\text{-}CH_2\text{-}(Y)_n\text{-}(CH_2)_p\text{-}N(H,Q^1) \qquad VII$$

saatetaan reagoimaan happokloridin kanssa, jolla on kaava

$$Cl\text{-}C(O)\text{-}L\text{-}(T)_r\text{-}M \qquad VIII$$

esimerkiksi samalla tavalla kuin on esitetty amiinin XN ja poistuvan ryhmän sisältävän kaavan II mukaisen yhdisteen reaktion yhteydessä.

Kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa $(Z)_q$ on ryhmä $C(O)O$ tai $C(O)N(Q^1)$, valmistamiseksi voidaan happo, jolla on kaava

$$G\text{-}CH_2\text{-}(Y)_n\text{-}(CH_2)_p\text{-}COOH \qquad IX$$

tai sen funktionaalinen johdannainen, esimerkiksi happokloridi tai happoanhydridi, esteröidä sinänsä tunnetulla tavalla fenolilla, jolla on kaava

$$HO\text{-}L\text{-}(T)_r\text{-}M \qquad X$$

tai saattaa reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava

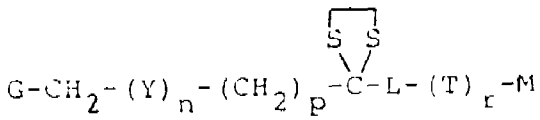
$$(H,Q^1)N\text{-}L\text{-}(T)_r\text{-}M \qquad XI$$

Siten voidaan esimerkiksi kaavan IX mukaisen hapon kloridi, esimerkiksi 3-klooripropionyylikloridi, saattaa reagoimaan kaavan XI mukaisen amiinin kanssa liuottimessa kuten kloroformissa natriumhydroksidiliuoksen läsnäollessa kaavan II mukaiseksi amidiksi, jossa $(Z)_q$ on ryhmä CONH.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa $(Z)_q$ on karbonyyli- tai metyleeniryhmä, voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi siten, että aldehydi, jolla on kaava

$$HC(O)-L-(T)_r-M \qquad XII$$

saatetaan reagoimaan 1,3-propaaniditiolin ja butyylilitiumin kanssa, saatu litiumsuola saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen halogenidin kanssa, jossa G' on halogeeni, ja saatu tioketaali, jolla on kaava



$$G-CH_2-(Y)_n-(CH_2)_p-C(S\,S)-L-(T)_r-M \qquad XIII$$

muutetaan vastaavaksi kaavan II mukaiseksi ketoniksi, jossa $(Z)_q$ on karbonyyli, elohopea(II)sulfaatin ja metanolin avulla tai vastaavaksi kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $(Z)_q$ on metyleeni, hydraamalla Raney-nikkelin läsnäollessa.

Kaavan III mukaisia pyryliumsuoloja voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla esimerkiksi lähtien vastaavista α- tai γ-pyroneista tai vastaavista 1,5-diketoneista tai 1,5-dialdehydeistä.

Kaavan IV mukaiset amiinit voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi saattamalla kaavan II mukainen halogenidi reagoimaan ftaalimidikaliumin kanssa dimetyyliformamidissa ja saadun ftaalimidin reaktiolla hydratsiinihydraatin kanssa etanolissa.

Kaavan I mukaisilla suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ne estävät varsinkin kolesterolin ja sappisuolojen intestinaalista resorptiota enterohepaattisessa verenkierrossa. Tämän vuoksi niitä voidaan käyttää sairauksien kuten suuren kolesterolipitoisuuden, arteroskleroosin ja liikalihavuuden hoitoon ja ennaltaehkäisyyn.

Kolestrolin intestinaalisen resorption estyminen voidaan osoittaa eläinkokeilla seuraavasti:

Pääkalloapinoille annetaan tutkittavia aineita yhdessä proteiinia, tärkkelystä, trioleiinia ja [26-^{14}C]-kolesterolia sisältävän rehun kanssa oraalisesti. Tämän jälkeen otetaan uloste talteen 2,5 vuorokauden ajan. Ulosteesta mitattu annetun ja erittyneen radioaktiivisen kolesterolin välinen ero katsotaan resorboituneen kolesterolin mitaksi. Kolesteroliresorptio (CHORES) ilmoitetaan prosentteina ennen lääkitystä mitatusta vertailuarvosta. Seuraavassa taulukossa on esitetty tulokset, jotka on saatu muutamilla edustavilla keksinnön mukaisilla tuotteilla. Kullekin kokeessa käytetylle yhdisteelle on taulukossa annettu käytetty annos (µmol/kg p.o.) sekä kulloinkin mitattu kolesteroliresorptio (CHORES) prosentteina esijakson kolesteroliresorptiosta. Lisäksi taulukko sisältää tiedot tutkittujen yhdisteiden toksisuudesta (toksisuus hiirille annetun kerta-annoksen jälkeen).

Taulukko

Kaavan I mukainen yhdiste esimerkistä nro	Annos µmol/kg p.o.	CHORES % esijakson arvosta	Toksisuus mg/kg p.o.
1	30	31	5000
2A)e)	30	45	5000
2A)o)	30	44	5000
4A)d)	30	47	
4A)e)	30	39	

Keksinnön mukaisia tuotteita voidaan käyttää lääkkeinä esimerkiksi farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Farmaseuttisia valmisteita käytetään oraalisesti esimerksiksi tabletteina, lakkatabletteina, rakeina, kova- ja pehmeägelatiinikapseleina, liuoksina, emulsioina tai suspensioina.

Farmaseuttisten valmisteiden aikaansaamiseksi keksinnön mukaisia tuotteita voidaan jatkokäsitellä yhdessä farmaseuttisesti inerttien, epäorgaanisten tai orgaanisten kantajien kanssa. Tällaisina kantajina voidaan tablettien, lakkatablettien, rakeiden ja kovagelatiinikapselien valmistamiseksi käyttää esim. laktoosia, maissitärkkelystä, talkkia, steariinihappoa tai sen suoloja. Pehmeägelatiinikapseleiden valmistukseen sopivat kantoaineiksi esim. kasviöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja nestemäiset polyolit; tehoaineen ominaisuuksista riippuen ei pehmeägelatiinikapselien ollessa kyseessä kuitenkaan tarvita ylipäänsä mitään kantoaineita. Liuosten ja siirappien valmistamiseksi kantajiksi sopivat esim. vesi, polyolit, sakkaroosi, inverttisokeri ja glukoosi.

Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää lisäksi vielä säilöntäaineita, liukenemisen edistäjiä, stabilointiaineita, kostututaineita, emulgaattoreita, makeuttimia, väriaineita, aromiaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskuria, pinnoitteita tai antioksidantteja. Ne voivat sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Kuten aikaisemmin mainittiin, ovat keksinnön kohteena myös lääkkeet, jotka sisältävät kaavan I mukaista suolaa; edelleen myös menetelmä tällaisten lääkkeiden valmistamiseksi; tälle menetelmälle on tunnusomaista, että yksi tai useampi keksinnön mukainen yhdiste ja mahdollisesti yksi tai useampi muu terapeuttisesti arvokas aine saatetaan galeeniseen antomuotoon.

Annostus voi vaihdella laajalla alueella ja se on luonnollisesti kussakin yksittäistapauksessa sovitettava yksilöllisten olosuhteiden mukaisesti. Yleensä lienee orgaalisessa annossa vuorokausiannos mitoitettava noin 50 mg:sta noin 3 g:aan, edullisesti noin 200 mg:sta noin 1 g:aan.

Esimerkki 1

Liuokseen, jonka muodostivat 2,06 g (6,88 mmol) 4-(2,3-epoksipropoksi)-4'-nitrobentsofenonia, 50 ml dioksaania ja 25 ml vettä, lisättiin 1,06 g (6,88 mmol) 4-fenyylipyridiiniä ja sekoitettiin 70°C:ssa pH:ssa alle 8 lisäten 1N HCl. Kun seosta oli sekoitettu 70°C:ssa 18 tuntia, se jäähdytettiin 20°C:seen, lisättiin 300 ml vettä ja uutettiin kolmesti 200 ml:lla kloroformia. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin asetonista. Saatiin 1-[2-hydroksi-3-[p-(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi 50 %:n saannoin, sp. 240°C.

Lähtöaineena käytetty epoksidi (sp. 120-122°C) valmistettiin analogisesti esimerkin 2B)a) kanssa.

Esimerkki 2

2A) analogisesti esimerkin 1 kanssa valmistettiin:

2Aa) 1-[3-[p-(p-fluoribentsoyyli)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 234°C

2Ab) 1-[3-[p-(p-klooribentsoyyli)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 220°C

2A)c) 1-[3-[p-(p-bromibentsoyyli)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 180°C

2A)d) 1-[3-[p-(p-anisoyyli)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 207°C

2A)e) 1-[3-[p-(p-syaanibentsoyyli)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 245°C

2A)f) 1-[3-[(1-bentsoyyli-o-tolyyli)oksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 192°C

2A)g) 1-[3-(p-bentsoyylifenoksi)-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 201°C

2A)h) 1-[3-[p-(metyylisulfonyyli)bentsoyyli]fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridinumkloridi, sp. 148°C

2A)i) 1-[3-[p-(p-klooribentsoyyli)anilino]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 248°C

2A)j) 1-[3-[[p-(p-klooribentsoyylifenyyli]tio]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 229°C

2A)k) 1-[3-(p-bentsyylifenoksi)-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 220°C

2A)l) 1-[3-[p-(p-kloorifenoksi)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 208°C

2A)m) 1-[3-(p-anilinofenoksi)-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 216°

2A)n) 1-[2-hydroksi-3-[p-[(p-nitrofenyyli)tio]fenoksi]-propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 234°C

2A)o) 1-[3-[p-[(p-kloorifenyyli)tio]fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 187°C

2A)p) 1-[3-[p-[(p-bromifenyyli)sulfonyyli]fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 223°C

2A)q) 1-[3-[p-(p-klooribentsamido)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, 216°C

2A)r) 1-[2-hydroksi-3-(p-fenasyylifenoksi)propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 249°C

2A)s) 1-[3-(4-bifenyylioksi)-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 204°C

2B)a) Yllä mainitun esimerkin 2A)f) tuotteen valmistuksessa lähtöaineena käytetty epoksidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

10,6 g 4-hydroksi-3-metyylibentsofenonia, 50 g epikloorihydriiniä ja 3 tippaa piperidiiniä kuumennettiin 12 tuntia höyryhauteella. Reaktioliuoksesta poistettiin epikloorihydriiniylimäärä alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 20 ml:aan kloroformia, lisättiin 20 ml 3N natriumhydroksidiliuosta ja ravisteltiin huoneenlämmössä. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäisestä jäännöksestä kiteytyi 4-(2,3-epoksipropoksi)-3-metyylibentsofenoni, jolla etanolista uudelleenkiteytettynä oli sulamispiste 56-58°C.

2B)b) Analogisesti esimerkin 2B)a) kanssa valmistettiin seuraavat esimerkeissä 2A)e) - 2A)r) lähtöaineina käytetyt epoksidit:

p-[p-(2,3-epoksipropoksi)bentsoyyli]bentsonitriili, sp. 100-101°C, esimerkki 2A)e),

4-(2,3-epoksipropoksi)-4'-(metylisulfonyyli)bentsofenoni, sp. 165-167°C, esimerkki 2A)h),

4-kloori-4'-[(2,3-epoksipropyyli)tio]bentsofenoni, sp. 94-95°C, esimerkki 2A)j),

1-[p-(bentsyylioksi)fenoksi]-2,3-epoksipropaani, sp. 113-114°C (metanoli), esimerkki 2A)k),

1-[p-(p-kloorifenoksi)fenoksi]-2,3-epoksipropaani, sp. 49-52°C (etyyliasetaatti-petrolieetteri), esimerkki 2A)l),

2,3-epoksipropyyli-p-(p-nitrofenyylitio)fenyylieetteri, sp. 96-99°C (metanoli-kloroformi), esimerkki 2A)n),

1-[p-(p-kloorifenyylitio)fenoksi]-2,3-epoksipropaani, sp. 61-62°C (isopropyylieetteri), esimerkki 2A)o),

p-[(p-bromifenyyli)sulfonyyli]fenyyli-2,3-epoksipropyylieetteri, sp. 126-128°C (isopropanoli), esimerkki 2A)p),

p-kloori-4'-(2,3-epoksipropoksi)bentsanilidi, sp. 181°C (isopropanoli), esimerkki 2A)q),

4'-(2,3-epoksipropoksi)-2-fenyyliasetofenoni, sp. 85-86°C (isopropanoli), esimerkki 2A)r).

2B)c) Esimerkin 2A)i) tuotteen valmistuksessa lähtöaineena käytetty epoksidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

23,2 g 4-kloori-4'-aminobentsofenonia, 92 g epikloorihydriiniä ja 7 g kaliumkarbonaattia kuumennettiin 15 tuntia palautusjäähdyttäen. Epikloorihydriiniylimäärä haihdutettiin tyhjiössä, kiinteä jäännös jakouutettiin veteen ja kloroformiin. Orgaanisesta faasista saatiin 4-kloori-4'-[(2,3-epoksipropyyli)amino]bentsofenoni, joka uudelleenkiteytettiin kahdesti metanolista, sp. 128-129°C.

Esimerkki 3

Liuosta, jonka muodostivat 3 g (9,39 mmol) 1-(3-bromipropoksi)-4-(2-fenetyyli)bentseeniä ja 5 g 4-fenyylipyridiiniä 60 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin 24 tuntia 100°C:ssa ja jäähdytettiin sitten 20°C:seen. Kun oli suodatettu ja uudelleenkiteytetty metyleenikloridi/asetonista, saatiin 1-(3-(p-fenyylifenoksi)propyyli)-4-fenyylipyridiniumbromidi 70 %:n saannoin, sp. 128°C.

Lähtöaineena käytetty bromidi valmistettiin seuraavasti:

1,4 g p-(2-fenetyyli)fenolia liuotettuna 10 ml:aan etanolia lisättiin liuokseen, jonka muodosti 0,282 g natriumhydroksidia 10 ml:ssa etanolia. Kun oli lisätty 1,44 ml 1,3-dibromipropaania, seosta kuumennettiin 2 tuntia 80°C:ssa, annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin kiertohaihduttimessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä metyleenikloridin avulla. Saatiin väritön öljymäinen jäännös, 1-(3-bromipropoksi)-4-(2-fenetyyli)bentseeni.

Esimerkki 4

4A) Analogisesti esimerkin 3 kanssa valmistettiin:

4A)a) 3-fenyylipyridiinistä

1-(3-(p-fenetyylifenoksi)propyyli)-3-fenyylipyridiniumbromidi, sp. 155°C,

4A)b) 4-fenyylipyrimidiinistä

1-(3-(p-fenetyylifenoksi)propyyli)-4-fenyylipyrimidiniumbromidi, sp. 169°C

4A)c) 4-bentsoyylipyridiinistä 4-bentsoyyli-1-(3-(p-fenetyylifenoksi)propyyli)pyridiniumbromidi, sp. 161°C

4A)d) 9-brominonyyli-p-fenetyylifenyylieetteristä (sp. 31°C)

1-(9-(p-fenyylietyylifenoksi)nonyyli)-4-fenyylipyridiniumbromidi, sp. 147°C

4A)e) 12-bromidodekyyli-p-fenetyylifenyylieetteristä (sp. 50-51°C)

1-(12-(p-fenetyylifenoksi)dodekyyli)-4-fenyylipyridiniumbromidi, sp. 120°C

4A)f) 1-[p-(3-bromipropoksi)fenyyli]-2-fenyyli-1-etanonista (sp. 120°C)

4-fenyyli-1-[3-[p-(fenasetyyli)fenoksi]propyyli]-pyridiniumbromidi, sp. 189°C

4A)g) 4-(3-bromipropoksi)bentsofenonista (sp. 75-76°C metanolissa)

1-[3-(p-bentsoyylifenoksi)propyyli]-4-fenyylipyridiniumbromidi öljynä

4A)h) 4-(3-bromipropoksi)-4-klooribentsofenonista (sp. 73-75°C metanolissa)

1-[3-[p-(p-klooribentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumbromidi, sp. 211°C

4A)i) 4-(3-klooripropionamido)bentsofenonista

1-[2-[(p-bentsoyylifenyyli)karbamoyyli]etyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 251°C

4A)j) 1-(3-bromipropoksi)-4-(p-kloorifenoksi)bentseenistä (kp. 155-160°C 0,08 torrin paineessa)

1-[3-[p-(p-kloorifenoksi)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumbromidi, sp. 172°C

4A)k) 4-(3-bromipropoksi)-4'-nitrobentsofenonista

1-[3-[p-(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumbromidi, sp. 222°C

4A)l) 4-(12-bromidodekyylioksi)-4'-nitrobentsofenonista

1-[12-[(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]dodekyyli]-4-fenyylipyridiniumbromidi, sp. 126-127°C

4A)m) 4-(3-bromipropoksi)-4'-trifluorimetyylibentsofenonista

1-[3-[p-(p-trifluorimetyylibentsoyyli)fenoksi]-propyyli]-4-fenyylipyridiniumbromidi, sp. 173-177°C

4B) Yllä mainitun esimerkin 4A)i) tuotteen valmistuksessa käytetty lähtöainekloridi valmistettiin seuraavasti:

3,95 g:aan p-aminobentsofenonia, joka oli liuotettu 100 ml:aan kloroformia, lisättiin 2,6 g 3-klooripropionyylikloridia, ja kun oli lisätty 26 ml 1N natriumhydroksidiliuosta, ravisteltiin huoneenlämmössä. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin peräkkäin vedellä, 1N HCl:llä ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Kun saatu öljy uudelleenkiteytettiin metanolista, saatiin 4-(3-klooripropionamido)bentsofenoni, sp. 135-136°C.

Esimerkki 5

Kun esimerkissä 3 saatu bromidituote suodatettiin voimakkaasti emäksisen, kloori-ioneilla kuormitetun styreeni-divinyylibentseeni-anioninvaihtimen (IRA 400) läpi, saatiin 1-[3-(p-fenetyylifenoksi)propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi 95 %:n saannoin, sp. 126°C.

Esimerkki 6

Analogisesti esimerkin 5 kanssa saatiin

6a) esimerkin 4A)h) bromidista 1-[3-[p-(p-klooribentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 196°C.

6b) esimerkin 4A)k) bromidista 1-[3-[p-(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 201-203°C,

6c) esimerkin 4A)l) bromidista 1-[12-(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]dodekyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 146°C,

6d) esimerkin 4A)m) bromidista 1-[3-[p-(p-trifluorimetyylibentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi, sp. 170-172°C.

Esimerkki 7

Esimerkin 3 kanssa analogisissa olosuhteissa saatettiin 9,5 g (20,15 mmol) (S)-2-hydroksi-3-[p-(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]propyyli-p-tolueenisulfonaattia reagoimaan 10 g:n kanssa 4-fenyylipyridiiniä 120 ml:ssa tolueenia, jolloin saatiin 4,6 g 1-[(R)-2-

hydroksi-3-[p-(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridia, sp. 238°C, $[\alpha]_D^{20}$ +43,8° (c 0,8 %, MeOH).

Lähtöainetosylaatti valmistettiin seuraavasti:

a) 1 g 4-hydroksi-4'-nitrobentsofenonia lisättiin 8 ml:aan DMF:ää, joka sisälsi 110 mg natriumhydridiä. Seosta kuumennettiin 30 minuuttia 40-50°C:ssa, sitten lisättiin 1,29 g (R)-3-tosyylioksi-1,2-propaanidioliasetonidia ja hiven NaI:tä ja kuumennettiin argonin alaisena 4 tuntia 150°C:ssa (öljyhaude). Jatkokäsittelyn ja puhdistamisen jälkeen saatiin 930 mg (64 %) 4-[[(S)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]-4'-nitrobentsofenonia, sp. 92-93°C, $[\alpha]_D^{20}$ +5,3° (c 1 %, MeOH).

b) 0,5 g:aan kohdassa a) saatua dioksolaania 5 ml:ssa THF:ää lisättiin 0,5 ml 25-%:ista suolahappoliuosta. Sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämmössä ja jatkokäsiteltiin, jolloin saatiin 420 mg (95 %) 4-[(R)-2,3-dihydroksipropoksi]-4'-nitrobentsofenonia, sp. 104-105°C, $[\alpha]_D^{20}$ -7,17° (c 0,6 %, MeOH).

c) 500 mg:aan kohdassa b) saatua diolia 7,5 ml:ssa metyleenidikloridia lisättiin 0,75 ml pyridiiniä ja 299 mg tosyylikloridia. Kun oli sekoitettu 24 tunnin ajan huoneenlämmössä ja jatkokäsitelty, saatiin 500 mg (67 %) haluttua tosylaattia, $[\alpha]_D^{20}$ +4,99° (c 0,8 %, MeOH).

Esimerkki A

Sinänsä tunnetulla tavalla voidaan valmistaa tabletteja, joilla on seuraava koostumus:

	Määrä/tabletti
Kaavan I mukainen suola	200 mg
Mikrokiteinen selluloosa	155 mg
Maissitärkkelys	25 mg
Talkki	25 mg
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	20 mg
	425 mg

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä polysyklisten suolojen valmistamiseksi, joilla on kaava

$$A^- \; XN^+-CH_2-(Y)_n-(CH_2)_p-(Z)_q-L-(T)_r-M \qquad I$$

jossa
A^- on vahvan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon anioni,
XN^+ on ryhmillä R^1, R^2 ja R^3 substituoitu pyridinium, pyrimidinium, tiatsolium tai imidatsolium,
n, q ja r ovat 1 tai 0 ja p on kokonaisluku väliltä 1-15,
Y on ryhmä CH_2, C(H,OH) tai C(O),
Z on O, S, CH_2, C(O), NQ^1, SO_2, C(O)O, OC(O), $C(O)N(Q^1)$ tai $N(Q^1)C(O)$,
L on ryhmällä R^4 substituoitu p-fenyleeni,
M on ryhmillä R^5 ja R^6 substituoitu fenyyli,
T tarkoittaa symbolille Z mahdollisia merkityksiä tai on $C(CH_3)_2$,
R^1 on ryhmä Ar, Ar-C_{1-4}-alkyyli, ArO tai ArC(O),
Ar on ryhmillä R^7, R^8 ja R^9 substituoitu fenyyli,
R^2 ja R^3 ovat H, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi tai C_6H_5, jolloin imidatsoliumryhmän XN^+ 2-asemassa olevan N-atomin täytyy olla substituoitu ryhmällä Ar, Ar-C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkyyli,
R^4-R^9 ovat H, halogeeni, CF_3, NO_2, CN, C_{1-4}-(alkyyli, -alkoksi, -alkyylitio tai -alkyylisulfonyyli), $SO_2N(R,Q)$, $C(O)N(Q^4,Q^5)$, $C(O)Q^4$, $C(O)OQ^4$ tai $OC(O)Q^4$,
R, Q, Q^1, Q^2 ja Q^3 ovat H tai C_{1-4}-alkyyli ja
Q^4 ja Q^5 ovat C_{1-4}-alkyyli, t u n n e t t u siitä, että
a) kationia XN^+ vastaava aromaattinen amiini XN saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

$$G-CH_2-(Y)_n-(CH_2)_p-(Z)_q-L-(T)_r-M \qquad II$$

jossa G on poistuva ryhmä tai muodostaa hydroksimetyleeniryhmän Y kanssa epoksidin, tai

b) pyryliumsuola, jolla on kaava

A'^{-} $X'O^{+}$ III

jossa A'^{-} on anioni BF_4^-, ClO_4^- tai PF_6^- ja $X'O^+$ on ryhmillä R^1, R^2 ja R^3 substituoitu pyrylium, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava

$$H_2N\text{-}CH_2\text{-}(Y)_n\text{-}(CH_2)_p\text{-}(Z)_q\text{-}L\text{-}(T)_r\text{-}M \qquad IV$$

jossa XN^+, n, p, q, r, Y, Z, T, L ja M tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, ja saadun suolan anioni A'^- korvataan anionilla A^-.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on hydroksimetyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että XN^+ on p-asemassa ryhmällä R^1 substituoitu pyridinium.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A^- on Cl^- tai Br^-; XN^+ on p-fenyyli- tai p-bentsoyylipyridinium; p on luku 1, 2, 8 tai 11; q on luku 1; n ja r ovat 1 tai 0; Y on CHOH; Z on O, S, NH tai C(O)NH; R^4, R^5 ja R^6 ovat H; tai R^4 on CH_3; R^5 on F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, OCH_3 tai SO_2CH_3 para-asemassa ryhmään $(T)_r$ nähden; ja T on C(O), O, S, SO_2, CH_2, C_2H_4, NH, $C(O)CH_2$ tai NHC(O).

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, 1-[2-hydroksi-3-[p-(p-nitrobentsoyyli)fenoksi]propyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä jonkin seuraavista suoloista valmistamiseksi:

1-[12-(p-fenetyylifenoksi)dodekyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi,

1-[3-[p-[(p-kloorifenyyli)tio]fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi,

1-[3-[p-(p-syaanibentsoyyli)fenoksi]-2-hydroksipropyyli]-4-fenyylipyridiniumkloridi ja

1-[9-(p-fenetyylifenoksi)nonyyli]-4-fenyylipyridiniumbromidi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineyhdisteitä.

Hak.n:o 960140

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökning

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB -K- 704014 (Pharma-Chemisch)

NO

SE

US -P- 3839587 (A61K 27/00)

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

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus