



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU UTLÄGGNINGSSKRIFT 69837

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 26.5.86

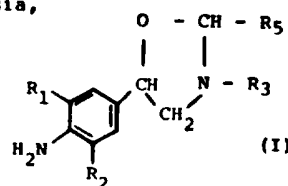
(51) Kv.lk.4/Int.Cl.4 C 07 D 263/04

(21) Patentihakemus — Patentansökning	812795
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	08.09.81
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	10.12.73
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	08.09.81
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.12.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	18.12.72
08.09.73, 12.10.73, 02.11.73 Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 2261914.3, P 2345442.4, P 2351281.4, P 2354961.3	

- (71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, 7950 Biberach an der Riss, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Günther Engelhardt, Biberach/Riss, Johannes Keck, Biberach/Riss, Gerd Krüger, Biberach/Riss, Klaus-Reinhold Noll, Warthausen-Oberhöfen, Helmut Pieper, Biberach/Riss, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä farmakologisesti arvokkaan 4-amino-fenyylisatsolidiinin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdeful 4-amino-fenyloxazolidin och dess syraadditionssalter
- (62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 3770/73 (patentti 62052) -
Avdelad från ansökan 3770/73 (patent 62052)

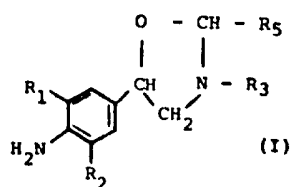
(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää 4-amino-fenyylisatsolidiinin valmistamiseksi, joilla on kaava (I), jossa R_1 on vety-, fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi tai syanoryhmä, R_2 on fluoriatomi, suora tai haarautunut alkyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, hydroksialkyyli-, aminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli-, tri-fluorimetyyli-, alkoksi-, nitro-, syano-, karboksi-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmä, R_3 on vetyatomi, suora tai haarautunut alkyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, hydroksialkyyli-, sykloalkyyli-, sykloalkyylialkyyli-, alkenyyli-, alkinyyli- tai mahdollisesti substituoitu aralkyliryhmä ja R_5 on vetyatomi tai suora tai haarautunut alkyliryhmä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Kaavan I mukaisilla yhdistellä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, analgeettisen, uterusspasmolyyttisen ja poikkiraitaiseen lihaskistoon vaikuttavan antispastisen vaikutuksen lisäksi erityisesti β_2 -mineettinen ja/tai β_1 -salpaava vaikutus.



(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 4-amino-fenyloxazolidin med formeln (I) där R_1 är en väte-, fluor-, klor-, brom-, eller jodatomb eller en cyanogrupp, R_2 är en fluoratom, en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1-5 kolatomer, en hydroxialkyl-, aminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, trifluormetyl-, alkoxy-, nitro-, cyano-, karboxi-, karbalkoxi- eller karbamoylgrupp, R_3 en väteatom, en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1-6 kolatomer, hydroxialkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, alkenyl-, alkinyl- eller en eventuellt substituerad aralkylgrupp och R_4 är en väteatom eller en rak eller förgrenad alkylgrupp, samt deras fysiologiskt acceptabla syraadditionssalter. Föreningarna med formel I har värdefulla farmakologiska egenskaper, förutom analgetisk, uterusspasmolytisk och på tvärrandad muskulatur verkande antispastisk verknin g har de särskilt β_2 -minetisk och/eller β_1 -blockerande verknin g.

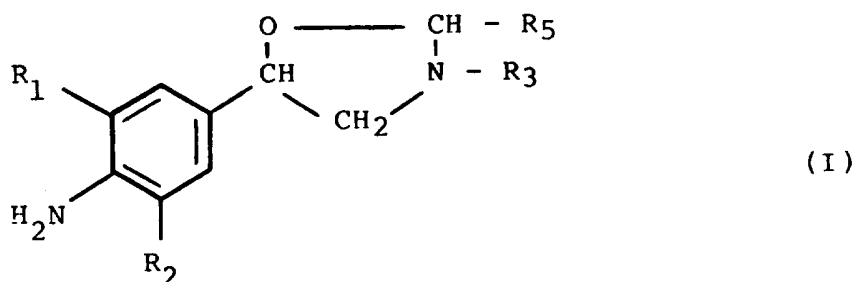


69837

Menetelmä farmakologisesti arvokkaan 4-amino-fenyyli-
 oksatsolidiinien ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi -
 Förfarande för framställning av farmakologiskt värdeful
 4-amino-fenyloxazolidin och dess syraadditionssalter.

Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta 3770/73
 Avdelad ur patentansökningen 3770/73

Oheisena keksinnön kohteena on menetelmä farmakologisesti
 arvokkaiden 4-amino-fenyylioksatsolidiinien valmistamiseksi,
 joilla on kaava



jossa

R_1 on kloori- tai bromiatomi,

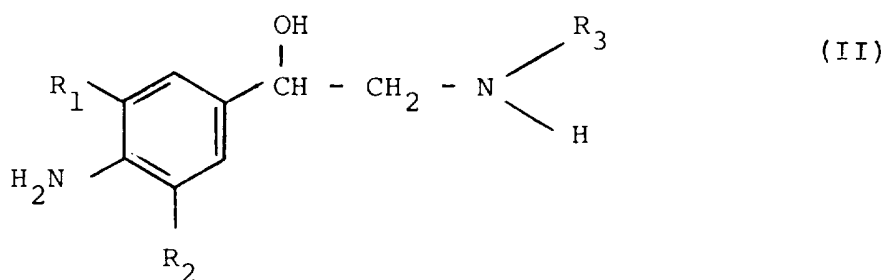
R_2 on fluoriatomi tai trifluorimetyyliryhmä,

R_3 on tertiäärinen butyyliryhmä ja

R_5 on vetyatomi tai C_{1-3} alkyyli-ryhmä, sekä niiden
 fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
 valmistamiseksi.

Edellä olevan yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, analgeettisen, uterus spasmodiittisen ja poikkiraitaiseen lihaksistoon vaikuttavan antispastisen vaikutuksen lisäksi erityisesti β_2 -mineettinen ja/tai β_1 -salpaava vaikutus, jolloin etusijalla on jompi kumpi vaikutus riippuen yhdisteiden substituutiosta. d(+)-yhdisteillä on erityisesti selektiivinen vaikutus β_1 -reseptoreihin ja l(-)-yhdisteet vaikuttavat ensi sijassa β_2 -reseptoreihin.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että 4-amino-fenyyl-etanoliamiini, jonka kaava on



jossa

R_1 ja R_3 on edellä määritelty, saatetaan reagoimaan aldehydin kanssa, jonka kaava on



jossa

R_5 on vetyatomi tai suora tai haarautunut alkyyliryhmä, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste mahdollisesti muunnetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa.

Reaktio kaavan III mukaisen aldehydin kanssa tapahtuu tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten etanolissa, bentseenissä, tolueenissa tai dioksaanissa ja vettä poislohkaisevissa olosuhteissa, esimerkiksi vedettömän kupari(II)-sulfaatin läsnäollessa, lämpötiloissa aina käytetyn liuottimen kiehumislämpötilaan asti, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 20° ja 100°C . Se voidaan kuitenkin suorittaa myös ilman liuotinta. Reaktio suoritetaan erityisen edullisesti kuitenkin käyttämällä vedenerotinta ja liuottimen, kuten bentseenin tai tolueenin mukana ollessa.

Saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan haluttaessa muuntaa epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloikseen käyttämällä 1, 2 tai 3 ekvivalenttia kyseessä olevaa happoa. Happoina ovat osoittautuneet sopiviksi esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo, maleiinihappo ja fumaarihappo.

Lähtöaineina käytetyt yhdisteet saadaan kirjallisuudesta, esim. belgialaisesta patenttijulkaisusta 808 743, tunnetuilla menetelmillä.

Kuten edellä on jo mainittu, on yleiskaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti β_2 -mineettinen ja/tai β_1 -salpaava vaikutus, jolloin etusijalla on jompi kumpi vaikutus riippuen niiden substituuтиosta. d(+)-yhdisteillä on erityisesti selektiivinen vaikutus β_1 -reseptoreihin ja l(-)-yhdisteet vaikuttavat ensi sijassa β_2 -reseptoreihin.

Esimerkiksi tutkittiin yhdisteen vaikutus β -reseptoreihin:

A-5-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-3-tert.-butyyli-oksatsolidiini-dihydrokloridi.

β_2 -mineettinen vaikutus tutkittiin Konzett-Rössler'in koejärjestelyssä i.v. aplikaation jälkeen vastakkaisvaikutuksena narkotisoitujen marsujen yskänpuuskiin, jotka oli laukaistu antamalla i.v. 20 γ /kg asetyyliholiinia. Eri annoksilla saaduista prosentuaalisesta yskänpuuskien pienenemisestä määritettiin graafisesti ekstrapoloimalla ED₅₀-arvo (kts. taulukko I).

Aineen akuutti toksisuus määritettiin 10 hiiren ryhmissä. Litchfield'in ja Wilcoxon'in menetelmän mukaisesti laskettiin LD₅₀-arvo, jolla annoksella yhdistettä annettaessa laskimonsisäisesti kuoli 50 % eläimistä 14 päivän kuluessa (kts. taulukko II).

Taulukko I

Aine	β_2 -mineettinen vaikutus			kesto aika minuuteissa
	n_1	n_2	ED ₅₀ γ /kg i.v.	
A	5	4	6,7	> 110

n_1 = Eläinten määrä/annos;

n_2 = ED₅₀-arvoa laskettaessa huomioitujen annosten määrä.

Taulukko II

Aine	LD ₅₀ mg/kg i.v.
A	27,2

n_1 = Eläinten määrä/annos

n_2 = Annosten määrä

69837

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä.

Esimerkki 1

5-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-3-tert.-
butyyli-1,3-oksatsolidiini

1,35 g 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyli-amino-etanolia liuotetaan 30 ml:aan bentseeniä ja lisätään 1,2 ml 40 %:sta vesipitoista formaldehydiliuosta. Haihdutetaan normaalipaineessa puoleen tilavuuteen, lisätään noin 35 ml bentseeniä ja keitetään refluksoiden 5 tuntia. Sen jälkeen lisätään vielä 1,5 ml formaldehydiliuosta ja toistetaan kuvattu menettely vielä kolme kertaa. Haihdutetaan tyhjiössä kuiviin, liuotetaan eetteriin ja suodatetaan liukenemattomat hiutaleet pois. Suodos säädetään heikosti happameksi eetteripitoisella suolahapolla ja saostunut tuote kiteytetään hiertämällä. Erotetaan imulla ja kiteytetään uudelleen asetoni/eetteristä. Edellä mainitun yhdisteen saatu hydrokloridi sulaa 163-165°C:ssa (hajoaa).

Esimerkki 2

5-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-3-tert.-butyyli-
oksatsolidiini

Dihydrokloridin sulamispiste: 64-178°C (hajoaa).
Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 1-(4-amino-3-bromi-5-fluorifenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista ja 40 %:sesta formaldehydiliuoksesta.

69837

Esimerkki 3

2-etyyli-5-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-3-tert.-
butyyli-oksatsolidiini

5 g 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyli-amino-etanolia liuotetaan 100 ml:aan bentseeniä. Tähän lisätään 5 g propionaldehydiä ja kuumennetaan 6 tuntia refluksointilämpötilassa ja käyttäen vedenerotinta. Tämän jälkeen lisätään uudelleen 5 g propionaldehydiä ja kuumennetaan edelleen 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja jäännös käsitellään kromatograafisesti kromatografiapylväässä, joka on täytetty 50 g:lla piihappogeeliä. Tällöin käytetään eluointiaineena bentseeniä. Ainetta sisältävät eluaatit yhdistetään ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin, jolloin mainittu yhdiste saostuu vaahtona.

Rakenne osoitetaan NMR-spektrillä (CDCl₃):

0,7 - 1,8 ppm multiplletti [14 protonia, -C(CH₃)₃ ja -CH₂-CH₃];

2,5 - 2,95 ja 3,1 - 3,7 pm 2 multipllettia
[2 protonia Ar-CH-CH₂-N<];

4,0 - 4,3 ppm singletti [2 protonia NH₂];

4,4 - 5,2 ppm multiplletti
[2 protonia, Ar-CH-CH₂-N< ja -O-CH-CH(CH₃)₂];
N

6,8 - 7,35 ppm multiplletti [2 aromaattista protonia].

69837

Esimerkki 4

5-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-3-tert.-butyyli-2-isopropyli-oksatsolidiini

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista ja isobutyraldehydistä. Amorfinen aine; rakenne osoitetaan NMR-spektrillä (CDCl₃)

0,85 - 1,2 ppm multiplletti

【15 protonia, -C(CH₃)₃ ja >CH-CH(CH₃)₂】;

1,5 - 1,85 pm multiplletti 【1 protoni, >CH-CH(CH₃)₂】;

2,5 - 2,9 ja 3,2 - 3,7 ppm multipllettia

【2 protonia, Ar-CH-CH₂-N】;

3,9 - 4,2 ppm singletti 【2 protonia, NH₂】;

4,4 - 4,9 ppm multiplletti

【2 protonia, Ar-CH-CH₂-N ja -O-CH-CH(CH₃)₂】;

N
|
A

6,8 - 7,3 ppm multiplletti 【2 aromaattista protonia】.

Esimerkki 5

5-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-3-tert.-butyyli-oksatsolidiini

Dihydrokloridin sulamispiste: 164-178°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista ja formaldehydistä.

69837

Esimerkki 6

5-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyvli)-3-tert.-
butyyli-2-metyyli-oksatsolidiini

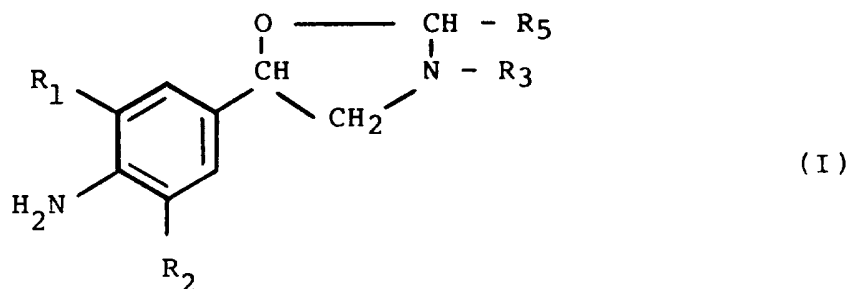
Hydrokloridin sulamispiste: 199-202°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyvli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista ja asetaldehydistä.

69837

Patenttivaatimus

Menetelmä farmakologisesti arvokkaiden 4-amino-fenyyli-oksatsolidiinien valmistamiseksi, joilla on kaava



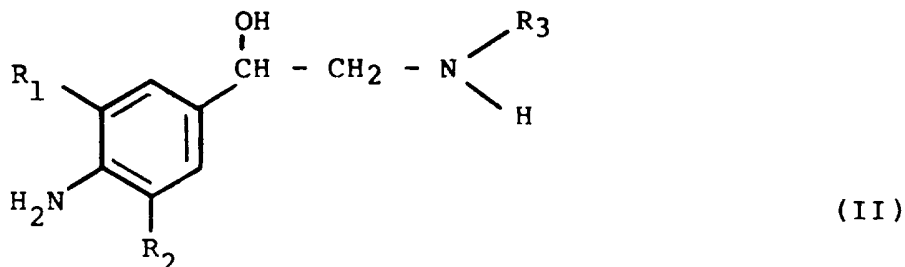
jossa

R₁ on kloori- tai bromiatomi,

R₂ on fluori- tai trifluorimetyyli-ryhmä,

R₃ on tertiäärinen butyyli-ryhmä ja

R₅ on vetyatomi tai C₁-3 alkyyli-ryhmä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 4-amino-fenyylietanoli-amiini, jonka kaava on



jossa

R₁ ja R₃ on edellä määritelty, saatetaan reagoimaan aldehydin kanssa, jonka kaava on



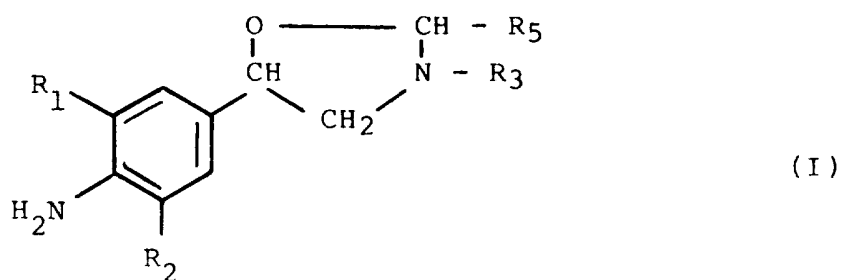
jossa

R₅ on edellä määritelty, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste mahdollisesti muunnetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa.

Patentkrav

69837

Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla
4-amino-fenyl-oxazolidin med formeln I



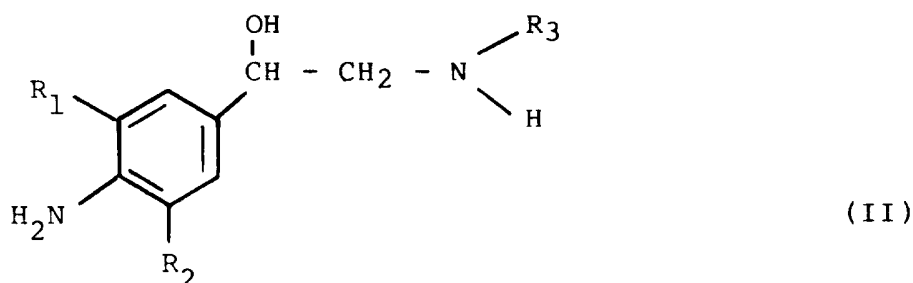
där

R₁ är en klor- eller bromatom,

R₂ är en fluoratom eller en trifluormetylgrupp,

R₃ är en tertiär butylgrupp och

R₅ är en väteatom eller en C₁₋₃ alkylgrupp, samt deras
fysiologiskt acceptabla syraadditionssalter, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att 4-amino-fenyletanolamin med
formeln II



där

R₁ och R₃ är ovan definierade, omsättes med en aldehyd med
formeln



där

R₅ är ovan definierad, och den erhållna föreningen med formeln
(I) eventuellt överföres till ett fysiologiskt acceptabelt
syraadditionssalt med en oorganisk eller organisk syra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—