

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 924848 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 924848

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D471/10
C07D311/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.10.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.10.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.04.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

28.10.1991 DE 4135473

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bayer Aktiengesellschaft**, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Heine, Hans-Georg**, Germany, SAKSA, (DE)

2 • **Schohe-Loop, Rudolf**, Germany, SAKSA, (DE)

3 • **Glaser, Thomas**, Germany, SAKSA, (DE)

4 • **De Vry, Jean Marie Viktor**, Germany, SAKSA, (DE)

5 • **Dompert, Wolfgang**, Germany, SAKSA, (DE)

6 • **Sommermeier, Henning**, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Triaspirodekanoni-metyylikromaaneja

Triaspirodekanon-metylkromaner

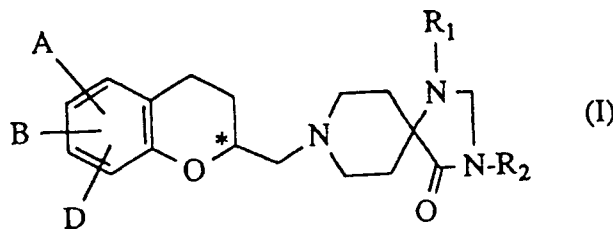
Triatsaspirodekanoni-metyylikromaaneja

Täsmällisyys

Keksintö koskee uusia 1,3,8-triatsaspiro(4,5)dekan-4-oni-2-metyylikromaaneja, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti lääkeaineina keskushermoston sairauksien torjumiseksi.

DE 2 165 276:n perusteella tunnetaan 1,3,8-triatsaspiro[4,5]dekan-4-oni-substituoituja 2-metyylibentsofuranyylejä. Lisäksi US-patentissa 3 826 835 selostetaan 8-bentsofuryylimetyyli-1,3,8-triatsaspiro(4,5)dekaaneja hermojännitystä laukaisevina aineina.

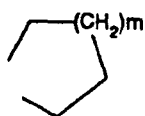
Keksintö koskee 1,3,8-triatsaspiro(4,5)dekan-4-oni-2-metyylikromaaneja, joiden yleiskaava (I) on



20 jossa A, B ja D ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, halogeenia, syaania, atsidoa, nitroa, difluorimetyyliä, trifluorimetyyliä, difluorimetoksia, trifluorimetoksia, hydroksia tai karboksia, tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, alkenyyliä, asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, joissa kulloinkin on enintään 8 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $-NR^3R^4$, $-NR^5-L-R^6$ tai $-OR^7$, joissa R^3 , R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 8 hiiliatomia, fenyylä tai bentsyyliä, L merkitsee $-CO-$ tai $-CO_2-$ ryhmää, R^6 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 8 hiiliatomia tai bentsyyliä, tai merkitsee aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, jossa mahdollisesti on substituenttina halogeeni, hydroksi, nitro, syaani, trifluorimetyyli,

35

trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli tai alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, R⁷ merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkenyyliä, joissa kulloinkin on enintään 8 hiiliatomia, joissa mahdollisesti on substituenttina sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia tai fenyylili tai A:lla on jokin edellä mainituista merkityksistä ja B ja D yhdessä muodostavat 5 - 7-jäsenisen, tyydytetyn, osittain tyydytetyn tai aromaattisen karbosyklisen ryhmän tai heterosyklisen ryhmän, jossa on enintään 2 heteroatomia sarjasta S, N tai O, jolloin näissä mahdollisesti voi olla enintään 2 karbonylifunktiota renkaassa ja joissa mahdollisesti on substituenttina enintään 2 samanlaista tai erilaista suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, hydroksia, sykloalkyyliä. jossa on 3 - 6 hiiliatomia, fenyyliliä, halogeenia, syaania, nitroa tai spiromaisesti tähde, jonka kaava on



jossa m merkitsee lukua 1 tai 2, ja R¹ ja R² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, tai fenyyliliä tai bentsoyliä, joissa mahdollisesti on enintään 3 samanlaista tai erilaista substituenttia sarjasta halogeeni, hydroksi, syaani, difluorimetyyli, difluorimetoksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli tai alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 8 hiiliatomia, mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suoloja.

Tämän keksinnön puitteissa ensisijaisina pidetään fysiologisesti vaarattomia suoloja. Substituoitujen 1,3,8-triatsaspiro(4,5)dekan-4-oni-2-metyylikromaanien fysiologisesti vaarattomina suoloina voivat olla keksinnön mukaisten aineiden suolat mineraalihappojen, karboksyylihap-

pojen tai sulfonihappojen kanssa. Erityisen ensisijaisia ovat esim. suolat kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, toluenisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, naftaliinidisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, maitohapon, viinihapon, sitruunahapon, fumaarihapon, maleiinihapon tai bentsoehapon kanssa.

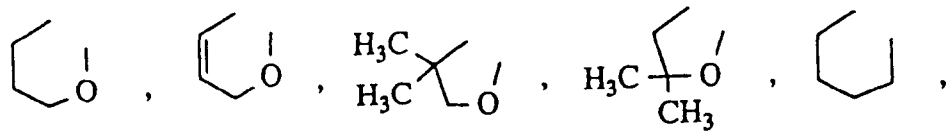
Tämän keksinnön puitteisiin sisältyvät lisäksi yksiarvoisten metallien, kuten alkalimetallien suolat ja ammoniusuolat. Ensisijaisia ovat kalium- ja ammoniumsuo-

Tämän keksinnön puitteissa keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla erilaisissa stereoisomeerimuodoissa. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat stereoisomeerimuodoissa, jotka suhtautuvat toisiinsa joko, kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit), tai eivät suhtaudu toisiinsa, kuten kuva ja peilikuva (diastereomeerit). Keksintö koskee sekä antipodeja että myös raseemimuotoja samoin kuin diastereomeeriseoksia. Raseemimuodot voidaan muuttaa samoin kuin diastereomeerit tunnetulla tavalla stereoisomeerisesti yhtenäiseksi osiksi [vrt. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

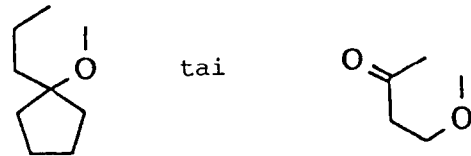
Ensisijaisia ovat yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A, B ja D ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, bromia, syaania, trifluorimetyyliä, difluorimetoksia, trifluorimetoksia tai hydroksia, tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, alkenyyliä, asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $-NR^3R^4$, $-NR^5-L-R^{65}$ tai $-OR^7$, joissa R^3 , R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 6 hiiliatomia, L merkitsee $-CO-$ tai $-SO_2-$ ryhmää, R^6 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 6 hiiliatomia tai bentsyyliä, tai merkitsee fenyyliä, jossa on mahdollisesti substituenttina fluori, kloori,

bromi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, hydroksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli tai alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 4 hiiliatomia, R⁷ merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkenyyliä, joissa on enintään 6 hiiliatomia, joissa mahdollisesti on substituenttina syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai fenyyli, tai A:lla on jokin edellä mainituista merkityksistä ja B ja D yhdessä muodostavat tähteen, jonka kaava on

10



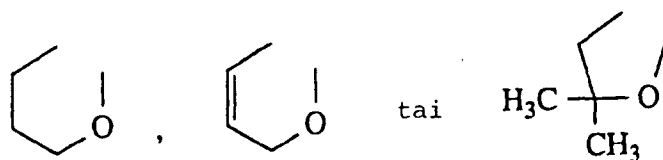
15



R¹ ja R² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 6 hiiliatomia, tai merkitsevät fenyyliä tai bentsyyliä, joissa mahdollisesti on enintään 2 samanlaista tai erilaista substituenttia sarjasta fluori, kloori, bromi, hydroksi, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli tai alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, mahdollisesti isomeerimuodossa tai niiden suolat.

E erityisen ensisijaisia ovat yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa A, B ja D ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, bromia, syaania, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai hydroksia, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkenyyliä, joissa kulloinkin on enintään 4 hiiliatomia, kaavan -NR²R³ tai -OR⁶ mukaista ryhmää, joissa R² ja R³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 4

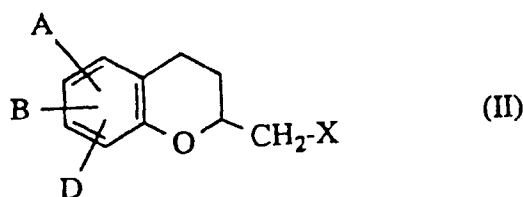
hiiliatomia, R^6 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkenyyliä, joissa on enintään 4 hiiliatomia, joissa on mahdollisesti substituenttina syklopropyyli tai fenyyli, tai A:lla on jokin edellä esitetyistä merkityksistä ja B ja D muosotavat yhdessä tähteen, jonka kaava on



10 R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 4 hiiliatomia, tai merkitsevät fenyyliä tai bentsyyliä, joissa mahdollisesti on substituenttina fluori, kloori, bromi, hydroksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli tai
15 alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 4 hiiliatomia mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

Aivan erityisen ensisijaisia ovat yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A, B, D merkitsevät vetyä tai metoksia, R^1 fenyyliä ja R^2 vetyä.
20

Lisäksi keksittiin menetelmä yleiskaavan (I) mukaisten keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yleiskaavan (II) mukaisten yhdisteiden
25

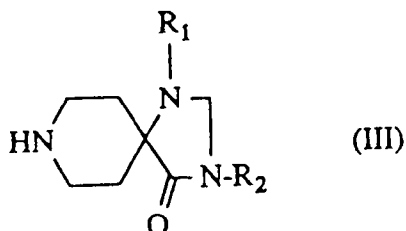


30

jossa A:lla, B:llä ja D:llä on edellä mainittu merkitys ja X merkitsee hydroksia tai tyypillistä poistuvaa ryhmää, kuten tosyylioksia, mesyylioksia, klooria tai bromia, annetaan reagoida inerteissä liuottimissa emäksen ja mahdol-

lisesti katalyytin läsnä ollessa yleiskaavan (III) mukais-
ten yhdisteiden kanssa

5

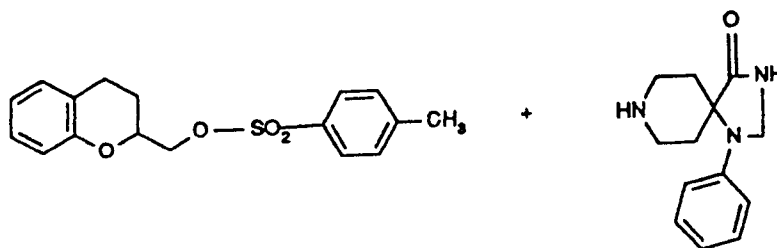


10

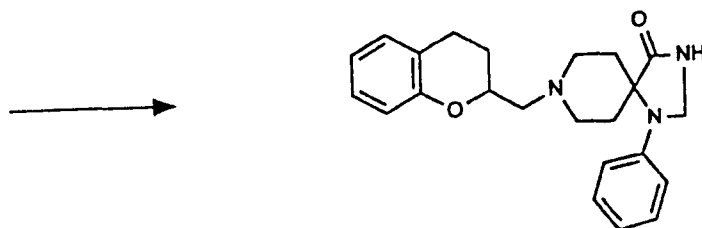
jossa R¹:llä ja R²:lla on edellä mainittu merkitys, ja mah-
dollisesti substituentteja A, B ja D vaihdellaan tavallisten
menetelmien mukaisesti.

Keksinnön mukaista menetelmää voidaan valaista esi-
merkiksi seuraavan kaavion avulla:

15



20



25

Liuottimiksi soveltuvat tavalliset liuottimet, jot-
ka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näitä ovat ensisijai-
sesti alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli tai
isopropanoli, tai eetterit, kuten dietyylieetteri, diok-
saani, tetrahydrofuraani, glykolidimetyylieetteri tai bu-
tyylimetyylieetteri, tai ketonit kuten asetoni tai buta-
noni, tai amidit kuten dimetyyliformamidi tai heksametyy-
lifosforihappotriamidi, tai dimetyylisulfidi, asetonitrii-
li, etikkaesteri, tai halogeenihiilivedyt, kuten metylee-

35

nikloridi, kloroformi tai tetrakloorimetaani, tai pyridiini, pikoliini tai N-metyylipiperidiini. Samoin voidaan käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Ensisijainen on dimetyyliformamidi.

5 Emäksiksi soveltuvat tavalliset epäorgaaniset emäkset. Näitä ovat ensisijaisesti alkalihydroksidit, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidi, tai alkalikarbonaatit, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti, tai alkali-
10 alialkoholaatit kuten esimerkiksi natrium- tai kaliummetanolaatti, tai natrium- tai kaliumetanolaatti, tai orgaaniset amiinit, kuten trietyyliamiini, pikoliini tai N-metyylipiperidiini, tai amidit kuten natriumamidi tai litiumdiisopropyyliamidi, tai metalliorgaaniset yhdisteet, kuten butyyllitium tai fenyyllitium. Ensisijaisia ovat natrium- ja kaliumkarbonaatti ja trietyyliamiini.

Emästä käytetään määrin 0,6 moolia - 5 moolia, ensisijaisesti 0,7 moolia - 2 moolia moolia kohden yleiskaavan (II) mukaista yhdistettä laskien.

20 Reaktio suoritetaan yleensä lämpötila-alueella 0 °C - 150 °C, ensisijaisesti alueella +20 °C - +110 °C.

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, kohotetussa tai alennetussa paineessa (esim. 0,5 - 5 baaris-
sa). Yleensä työskennellään normaalipaineessa.

25 Katalyyteiksi soveltuvat tavallisesti alkalimetallihalogenidit, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumjodidi. Ensisijainen on natriumjodidi.

Katalyyttiä käytetään yleensä määrin 0,05 - 1,0 moolia, ensisijaisesti 0,1 - 0,5 moolia moolia kohden yleiskaavan (II) mukaisia yhdisteitä laskien.

30 Yleiskaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti [vrt. US 4 957 928; Farmaco, Ed. Sci. 42 (11), 805 - 13; Eur. J. Med. Chem. 22(6), 539 - 44; EP 252 005; EP 199 400; Eur. J. Med. Chem.- Chim. Ther. 20(2), 117 -
35 20; Nouv. J. Chim. 6(3), 149 - 154].

Samoin tunnettuja ovat myös yleiskaavan (III) mukaiset yhdisteet [vrt. US 3 826 835];[CAS, 1021-25-6].

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää vaikutusaineina lääkeaineissa. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erityisen suuri yhtymistaipumus aivojen tyyppiä 5-HT₁ oleviin 5-hydroksi-tryptamiini-reseptoreihin. Niillä on myös suuri yhtymistaipumus D₂-tyyppiä oleviin dopamiinireseptoreihin.

10 Keksinnön mukaisilla aineilla osoittautuu yllättäen olevan edullinen vaikutus keskushermostoon ja niitä voidaan käyttää ihmisten ja eläinten terapeuttiseen hoitoon.

Tämän keksinnön yhteydessä selostetut yhdisteet ovat siten vaikuttavia aineita sairauksien torjumiseksi, joissa ovat tunnusomaisia serotoninergisen ja dopaminergisen systeemin häiriöt, erityisesti reseptorien yhteydessä, aineiden omatessa suuren affiniteetin 5-hydroksitryptamiiniin (5-HT₁-tyyppiin) ja/tai dopamiiniin (D₂-tyyppiin). Ne soveltuvat sen vuoksi keskushermoston sairauksien, kuten tuska-, jännitys- ja depressiotilojen, keskushermostovälitteisten seksuaalisten toimintahäiriöiden ja unihäiriöiden hoitoon, samoin kuin sairaalloisten ravinto-, nautinto- ja kiihotusaineiden ottamishäiriöiden säännöstelemiseksi. Edelleen ne soveltuvat havaitsemisvajauksen lieventämiseen, oppimis- ja muistitoiminnan parantamiseen ja Alzheimer-sairauden hoitoon. Ne soveltuvat myös mielisairauksien (esim. jakomielitaudin, kiihkomielisyyden) torjumiseen. Tunnettuihin hermojännitystä laukaiseviin aineisiin verrattuna niiden sivuvaikutusteho on vähäinen.

30 Edelleen nämä vaikutusaineet soveltuvat sydän-verisuonijärjestelmän modulointiin. Ne vaikuttavat myös perusteellisesti aivojen verenkiertoon ja ovat siten vaikuttavia aineita migreenin torjumiseksi.

35 Ne soveltuvat myös aivokudoskuoliotapahtuman (Apoplexia cerebri) seurausten, kuten halvauskohtauksen, aivojen verettömyyden torjumiseen. Sen lisäksi yhdisteitä

voidaan käyttää akuuttisen Schädel-Hirn-Trauma'n hoitoon. Samoin keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää kiputilojen torjumiseen.

Affiniteetti 5-HT₁-reseptoriin

5 Taulukossa 1 esitetään esimerkkinä keksinnön mukaisten yhdisteiden suuri affiniteetti 5-hydroksitryptamiini-reseptorien alatyyppeihin 1. Ilmoitettujen arvojen yhteydessä kyseessä ovat tiedot, jotka määritettiin vasikan aivoturso-kalvopreparaattien reseptorisidostutkimusten
10 perusteella. Radioaktiivisesti merkittynä ligandina käytettiin tähän tarkoitukseen ³H-serotoniinia.

Taulukko [A]

	Yhdiste esimerkissä	K ₁ (nmoolia/l)
	1	2
15	2	1,5
	4	1

Affiniteetti 5-HT_{1A}-reseptoriin

[W.U. Dompert et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1985), 328, 467 - 470].

20 Tässä kokeessa määritetään ³H-Ipsapiron'in sitoutuminen 5-HT_{1A}-reseptoreihin vasikan aivotursokalvoissa. Todettiin, että keksinnön mukaiset yhdisteet kilpailevat sitoutumisesta radioligandien kanssa ja estävät tätä.

Taulukko [B]

	Yhdiste esimerkissä	K ₁ (nmoolia/l)
25	5	1
	6	1

Dopamiini D₂-reseptorikoe

Tämä koe suoritetaan seuraavan kirjallisuuskohdan mukaisesti: Imafuku J. (1987), Brain Research 402; 331 -
30 338.

Tällöin määritetään selektiivisen D₂-reseptori-antagonistin ³H-Sulpirid'in sitoutuminen rotan aivojuoviosta saatuihin kalvoihin. Yhdisteet, jotka sitoutuvat dopamii-

ni-D₂-reseptoreihin, estävät konsentraatiosta riippuen ³H-Sulpirid'in sitoutumisen.

Taulukko [C]

	Yhdiste esimerkissä	K _i (nmoolia)
5	1	0,2
	2	0,3
	3	0,6

Tämän keksinnön piiriin kuuluvat myös farmaseuttiset valmisteet, jotka inerttien, toksittomien, farmaseuttisesti sopivien apu- ja kantaja-aineiden ohella sisältävät yhtä tai useampaa kaavan (I) mukaista vaikutusainetta, sekä menetelmä näiden valmisteiden valmistamiseksi.

Kaavan (I) mukaisia vaikutusaineita on oltava näissä valmisteissa konsentraatioin 0,1 - 99,5 paino-%, ensisijaisesti 0,5 - 95 paino-% koko seoksesta.

Kaavan(I) mukaisten vaikutusaineiden ohella farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää myös muita farmaseuttisia vaikutusaineita.

Edellä esitettyjä farmaseuttisia valmisteita voidaan valmistaa tavallisella tavalla tunnetuin menetelmin, esimerkiksi apu- tai kantaja-aineen tai apu- tai kantaja-aineiden kanssa.

Yleensä on osoittautunut edulliseksi antaa kaavan (I) mukaista vaikutusainetta tai vaikutusaineita kokonaismäärin noin 0,01 mg/kg - noin 100 mg/kg, ensisijaisesti kokonaismäärin noin 0,1 mg/kg - 5 mg/kg kehon painoa joka 24 tunnin kuluttua, mahdollisesti useampien yksittäisten annosten muodossa toivotun tuloksen saavuttamiseksi.

Kuitenkin voi mahdollisesti olla edullista poiketa mainituista määristä riippuen nimittäin hoidettavan potilaan lajista ja kehon painosta, yksilöllisestä suhtautumisesta lääkkeeseen, sairauden lajista ja vakavuudesta, valmisteiden lajista ja aplikoinnista, sekä ajankohdasta tai aikavälistä, jolloin anto tapahtuu.

Kulloinkin esitetyt R_f -arvot saatiin selville - mikäli toisin ei ole huomautettu - ohkokromatografoimalla silikageelillä (Alufolie, Kieselgel 60 F 254, Fa. E. Merck). Ainetäplien visualisointi tapahtui tarkastelemalla UV-valomalla tai ruiskuttamalla 1-%:isella kaliumpermanganaattiliuoksella.

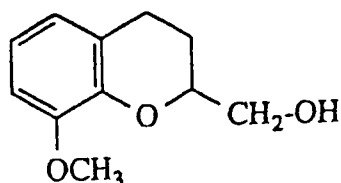
Flash-kromatografointi suoritettiin tuotteella Kieselgel 60, 0,040 - 0,064 mm, Fa. E. Merck (katso Still et al., J.Org.Chem. 43, 2923, 1978; yksinkertaisempien erotusongelmien osalta katso julkaisua Aldrichimica Acta 18, 25, 1985). Eluointi liuottingradientein merkitsee: alkaen puhtaista, polaarittomista liuotinseoskomponenteista joukkoon sekoitetaan enenevin määrin polaarisia liuotinseoskomponentteja kunnes haluttu tuote eluoituu (DC-kontrolli).

Kaikkien tuotteiden yhteydessä liuotin tislattiin lopuksi pois noin 0,1 torr:n vakuuissa. Suoloja säilytettiin tämän paineen alaisena yön ajan kaliumhydroksidin ja/tai fosforipentoksidin päällä.

Lähtöyhdisteitä

Esimerkki I

2-hydroksimetyyli-8-metoksikromaani



59,0 g (0,25 moolia) 8-metoksikromaani-2-karboksyylihappoetyyliesteriä lisätään 525 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofurania tunnin kuluessa tiputtamalla 20 °C:ssa sekoittaen suspensioon, jossa on 9,5 g (0,25 moolia) litiumaluminiumhydridiä 525 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä. Erää sekoitetaan yön ajan ja sen jälkeen lisätään jäähdyttämällä tiputtamalla peräkkäin 9,5 ml vettä, 9,5 ml 15-%:ista

natronlipeää ja 28,4 ml vettä. Orgaaninen faasi dekantoidaan pois ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 2 kertaa uudelleen dikloorimetaani/petrolieetteristä.

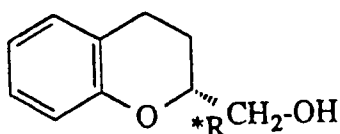
Saanto: 38,0 g (87 %).

5 Sp.: 57 - 58 °C.

Esimerkki II

(2R)-2-hydroksimetyylikoromaani

10



15

Liuokseen, jossa on 22,1 g (0,124 moolia) (2R) koromaani-2-karboksyylihappoa (ee = 98,3 %) 210 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania argonin suojaamana lisätään tiiputtamalla 30 minuutin kuluessa 0 °C:n sisälämpötilassa 164 ml 1-molaarista boraanin tetrahydrofuraaniliuosta. Jäähdytys poistetaan ja erää sekoitetaan sen jälkeen 4 tuntia. Sisälämpötila kohoaa tänä aikana 34 °C:seen. Tämän jälkeen lisätään tiiputtamalla jäällä jäähdyttäen 1/1-seosta, jossa on tetrahydrofuraania ja vettä. Sen jälkeen kun on lisätty 40,7 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja voimakkaasti sekoittaen, tetrahydrofuraaniliuos dekantoidaan pois ja haihdutetaan kuiviin vesivakuumissa. Lyhytkaulaisesta pullosta tislattaessa saadaan 18,8 g väritöntä 2R-hydroksimetyylikromaania, jonka sp. on 77 - 78 °C/0,15 mbaaria.

20

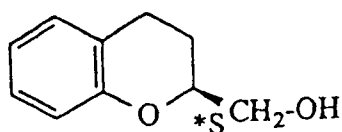
25

ee > 99%.

Esimerkki III

30

(2S)-2-hydroksimetyylikromaani



35

Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin II ohjeen mukaisesti (2S)-2-kromaani-2-karboksyylilihaposta.

ee > 99%

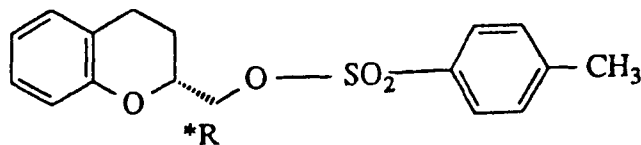
Kp.: 79 - 81 °C/0,15 mbaaria.

5

Esimerkki IV

(2R)-2-tosyylioksimetyyli-kromaani

10



15

Seokseen, jossa on 12,8 g (0,78 moolia) (2R)-2-hydroksimetyyli-kromania (Esimerkki II) 50 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä lisätään sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen annoksittain 15,63 g 4-tolueenisulfokloridia. Yön seisottamisen jälkeen erä kaadetaan jääveteen ja uutetaan dietyylieetterillä. Eetterifaasi pestään 2 kertaa 5-%:isella jääkylmällä suolahapolla ja sen jälkeen kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vesivakuumissa. Saadaan 22,4 g yhtenäistä 2R-2-hydroksimetyyli-kromaanin 4-tolueenisulfonihappoesteriä.

20

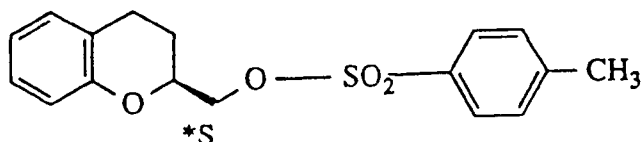
$R_f = 0,6$ (tolueeni/etikkaesteri 3:1) Öljy, $[\alpha]_D^{25} 51,1$ (c = 1, CHCl_3) $F \text{ } ^\circ\text{C} = 61,5 - 64,5$ (dikloorimetaani/petrolieetteristä).

25

Esimerkki V

(2S)-2-tosyylioksimetyyli-kromaani

30



Otsikon yhdistettä valmistetaan esimerkin IV ohjeen mukaisesti esimerkistä III.

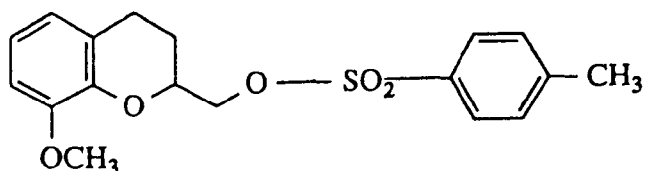
35

$R_f = 0,6$ (tolueeni/etikkaesteri 3:1) Öljy.

Esimerkki VI

8-metoksi-2-tosyylioksimetyylikromaani

5



Sp.: 115 - 117 (dikloorimetaanista)

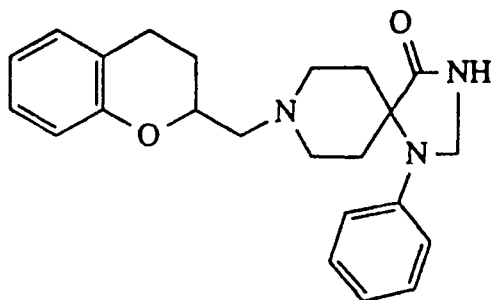
Valmistusesimerkkejä

10

Esimerkki I

8-(kroman-2-yylimetyyli)-1-fenylyli-1,3,8-triatsaspiro(4,5)dekan-4-Oni

15



20

Seosta, jossa on 31,8 g (0,1 moolia) 2 tosylioksimetyylikromaania, 7,1 g (0,07 moolia) vedetöntä natriumkarbonaattia ja 23,1 g (0,1 moolia) 1-fenylyli-1,3,8-triatsaspiro[4,5]dekan-4-onia 240 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia (DMF) sekoitetaan 6 tuntia 110 °C:ssa ja kaadetaan sen jälkeen jäihin (500 g). Sen jälkeen kun on uutettu etikkahappoetyyliesterillä (5 x 100 ml), orgaaniset uutteen pesty vedellä, kuivattu vedettömällä natriumsulfaattilla ja orgaaninen faasi haihdutettu kuiviin vesivakuumissa saadaan 65,7 g liuotinpitoista kiteistä raakatuotetta, joka kiteytetään 2 kertaa uudelleen etikkahappoetyyliesteristä ja saadaan 20,6 g otsikon yhdistettä, jonka sp. on 192 - 193,5 °C.

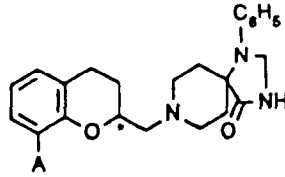
30

Saanto: 55 % teoreettisesta.

Esimerkin 1 ohjeen mukaisesti valmistetaan taulukossa I esitettyjä esimerkkejä:

35

Taulukko I



5

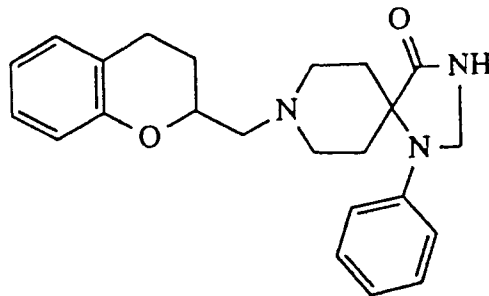
Esim. nro	A	*	J.p.	ee (%)	α (D) ^o
2	-OCH ₃	R,S	169-172	—	—
3	H	S	170,5-172	>98	+56,0 (c=1, THF)
4	H	R	171-173	>98	-52,5 (c=1, THF)

10

Esimerkki 5

15

8-(kroman-2-yyylimetyyli)-1-fenyyli-1,3,8-triatsa(4,5)dekan-4-oni-HCl-suola



x HCl

20

25

3,34 g (0,01 moolia) 8-(kroman-2-yyylimetyyli)-1-fenyyli-1,3,8-triatsaspiro(4,5)dekan-4-onia liuotetaan 100 ml:aan dietyylieetteriä lisäämällä 20 ml dikloorimeetaania ja sekoittaen lisätään 6,9 ml 1,45-norm. klooriveytyhapon eetteriliuosta jäällä jäähdyttäen. 2 tunnin kuluttua sakka suodatetaan erilleen, pestään dietyylieetterillä ja kuivataan öljypumppuvakuumissa 60 °C:ssa. Saadaan 3,4 g otsikon yhdistettä, jonka sp. on 238 - 240 °C (Kap).

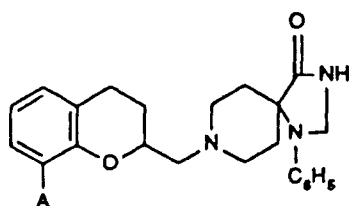
30

35

Esimerkin 5 ohjeen mukaisesti valmistetaan taulukossa 2 esitetyjä yhdisteitä:

Taulukko 2

5



x HCl

10

Esim. nro

A

F°C

6

-OCH₃

250-252

7

H

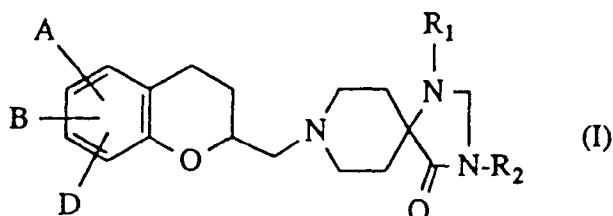
250-254

Rakenne kohdalla C - 2: R

Patenttivaatimukset:

1. Triatsaspirodekanoni-metyylikromaanit, joiden yleiskaava on

5



10

jossa A, B ja D ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, halogeenia, syaania, atsidoa, nitroa, difluorimetyyliä, trifluorimetyyliä, difluorimetoksia, trifluorimetoksia, hydroksia tai karboksia, tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, alkenyyliä, asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, joissa kulloinkin on enintään 8 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $-NR^3R^4$, $-NR^5-L-R^6$ tai $-OR^7$, jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 8 hiiliatomia, fenyyliliä tai bentsyyliä, L merkitsee $-CO-$ tai $-SO_2-$ ryhmää, R^6 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 8 hiiliatomia tai bentsyyliä, tai akryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, jossa mahdollisesti on substituenttina halogeeni, hydroksi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli tai alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, R^7 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkenyyliä, joissa kulloinkin on enintään 8 hiiliatomia, joissa mahdollisesti on substituenttina sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia tai fenyylili, tai A:lla on jokin edellä mainituista merkityksistä ja B ja D yhdessä muodostavat 5 - 7-jäsenisen tyydytetyn, osittain tyydyttymättömän tai aromaattisen karbosyklisen tai heterosyklisen ryh-

15

20

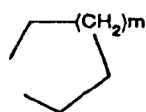
25

30

35

män, jossa on enintään 2 heteroatomia sarjasta S, N tai O, jolloin näiden renkaassa on mahdollisesti voi olla enintään 2 karbonyylifunktiota ja joissa mahdollisesti on substituenttina enintään 2 samanlaista tai erilaista suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, hydroksia, sykloalkyyliä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, fenyylä, halogeenia, syaania, nitroa tai spiromaisesti tähde, jonka kaava on

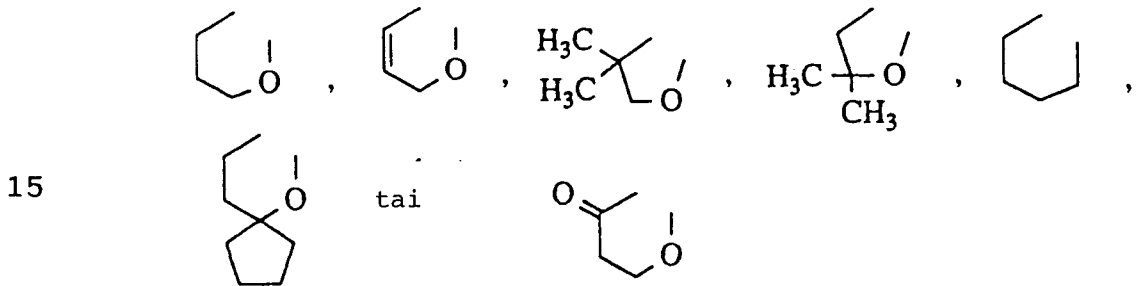
10



jossa m merkitsee lukua 1 tai 2, ja R^1 ja R^2 ovat samantyyppisiä tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, tai merkitsevät fenyylä tai bentsyyliä, joissa mahdollisesti on enintään 3 samanlaista tai erilaista substituenttia sarjasta halogeeni, hydroksi, syaani, difluorimetyyli, difluorimetoksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli tai alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 8 hiiliatomia, mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset triatsaspirodekanonimetyyli-kromaanit, joissa A, B ja D ovat samantyyppisiä tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, bromia, syaania, trifluorimetyyliä, difluorimetoksia, trifluorimetoksia tai hydroksia, tai merkitsevät suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, alkenyyliä, asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, tai merkitsevät ryhmää, jonka kaava on $-NR^3R^4$, $-NR^5-L-R^{65}$ tai OR^7 , joissa R^3 , R^4 ja R^5 ovat samantyyppisiä tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 6 hiiliatomia, L merkitsee $-CO-$ tai $-SO_2-$ ryhmää, R^6 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 6 hiiliato-

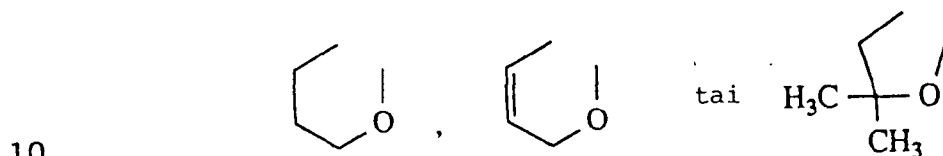
= mia tai bentsyyliä, tai femerkitsee fenyylä, jossa mah-
 dollisesti on substituentina fluori, kloori, bromi, tri-
 fluorimetyyli, trifluorimetoksi, hydroksi tai suoraketjuin-
 5 loinkin enintään 4 hiiliatomia, R⁷ merkitsee suoraketjuis-
 ta tai haarautunutta alkyylä tai alkenyyliä, joissa on
 enintään 6 hiiliatomia, joissa mahdollisesti on substi-
 tuenttina syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai
 fenyylä. tai A:lla on jokin edellä mainitusta merkityksis-
 10 tä ja B ja D yhdessä muodostavat tähteen, jonka kaava on



R¹ ja R² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät ve-
 tyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyylä, jossa
 20 on enintään 6 hiiliatomia, tai merkitsevät fenyylä tai
 bentsyyliä, joissa mahdollisesti on enintään 2 samanlaista
 tai erilaista substituenttia sarjasta fluori, kloori, bro-
 mi, hydroksi, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi
 tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyylä tai alkoksi,
 25 joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, mahdollisesti
 isomeerimuodossa ja niiden suolat.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset triatsaspirode-
 kanoni-metyylikromaanit, joissa A, B ja D ovat samanlaisia
 tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, bro-
 30 mia, syaania, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai
 hydroksia, suoraketjuista tai haarautunutta alkyylä tai
 alkenyyliä, joissa kulloinkin on enintään 4 hiiliatomia,
 ryhmää, jonka kaava on -NR²R³ tai -OR⁶, joissa R² ja R³ ovat
 35 samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suora-
 ketjuista tai haarautunutta alkyylä, jossa on enintään 4

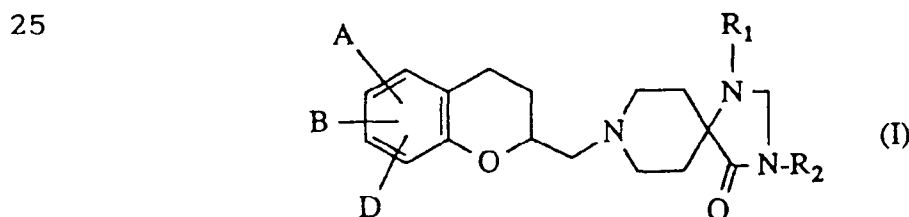
hiiliatomia, R^6 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkenyyliä, joissa on enintään 4 hiiliatomia, jossa mahdollisesti on substituenttina syklopropyyli tai fenyylä, tai A:lla on jokin edellä mainituista merkityksistä ja B ja D muodostavat yhdessä tähteen, jonka kaava on



R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 4 hiiliatomia, tai merkitsevät fenyylä tai bentsyyliä, joissa mahdollisesti on substituenttina fluori, kloori, bromi, hydroksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen alkyylä tai alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 4 hiiliatomia, mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

20 4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset triatsaspirodekaknonimetyylikromaanit sairauksien hoitamiseksi.

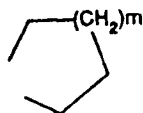
5. Menetelmä triatsaspirodekaknoni-metyylikromaanien valmistamiseksi, joiden yleiskaava on



30 jossa A, B ja D ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, halogeenia, syaanä, atsidoa, nitroa, difluorimetyyliä, trifluorimetyyliä, difluorimetoksia, trifluorimetoksia, hydroksia tai karboksia, tai merkitsevät suoraketjuista tai sivuketjuista alkyyliä, alkenyyliä, asyy-

35

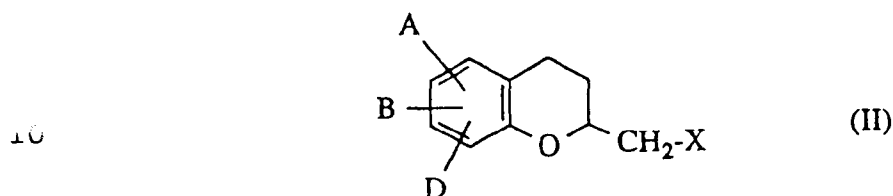
liä tai alkoksikarbonyyliä, joissa kulloinkin on enintään
 8 hiiliatomia, tai merkitsevät ryhmää, jonka kaava on
 $-NR^3R^4$, $-NR^5-L-R^6$ tai $-OR^7$, joissa R^3 , R^4 ja R^5 ovat samanlai-
 sia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, suoraketjuista tai
 5 haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään 8 hiiliatomia,
 fenyyliä tai bentsyyliä, L merkitsee $-CO-$ tai $-SO_2-$ ryhmää,
 R^6 merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä,
 jossa on enintään 8 hiiliatomia tai bentsyyliä, tai
 aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, jossa mahdollisesti
 10 on substituenttina halogeeni, hydroksi, nitro, syaani,
 trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai
 haarautunut alkyyli tai alkoksi, joissa on kulloinkin
 enintään 6 hiiliatomia, R^7 merkitsee suoraketjuista tai
 haarautunutta alkenyyliä, joissa kulloinkin on enintään 8
 15 hiiliatomia, joissa mahdollisesti on substituenttina syk-
 loalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia tai fenyyli, tai
 A:lla on jokin edellä mainituista merkityksistä ja B ja D
 yhdessä muodostavat 5 - 7-jäsenisen tyydytetyn, osittain
 tyydyttymättömän tai aromaattisen karbosyklisen tai hete-
 20 rosyklisen ryhmän, jossa on enintään 2 heteroatomia sar-
 jasta S, N tai O, jolloin näiden renkaassa mahdollisesti
 on enintään 2 samanlaista tai erilaista substituenttia
 sarjasta suoraketjuinen tai sivuketjuinen alkyyli tai al-
 koksi, joissa kulloinkin on enintään 6 hiiliatomia, hyd-
 25 roksi, sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, fenyyli,
 halogeeni, syaani, nitro tai spiromaaisesti tähde, jonka
 kaava on



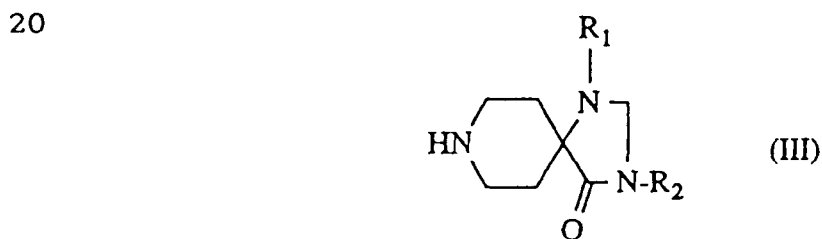
30

jossa m merkitsee lukua 1 tai 2, ja R^1 ja R^2 ovat samanlai-
 sia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista
 tai haarautunutta alkyyliä, tai merkitsevät fenyyliä tai
 bentsyyliä, joissa mahdollisesti on enintään 3 samanlaista
 35 tai erilaista substituenttia sarjasta halogeeni, hydroksi,

syaani, difluorimetyyli, difluorimetoksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli tai alkoksi, joissa kulloinkin on enintään 8 hiiliatomia, mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden, joiden yleiskaava (II) on



jossa A:lla, B:llä ja D:llä on edellä mainittu merkitys ja X merkitsee hydroksia tai tyypillistä poistuvaa ryhmää, kuten tosyylioksia, mesyylioksia, klooria tai bromia, annetaan reagoida inerteissä liuottimissa emäksen ja mahdollisesti katalyytin läsnä ollessa yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava (III) on kaava



25 jossa R¹:llä ja R²:lla on edellä mainittu merkitys, ja mahdollisesti muutetaan substituentteja A, B ja D tavallisien menetelmin.

30 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että työ suoritetaan lämpötilan ollessa 0 °C - + 150 °C.

7. Lääkeaine, joka sisältää vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista triatsaspirodekanoni-metyylikromania.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen lääkeaine sairauksien hoitamiseksi, joille on tunnusomaista serotonergisen ja dopaminergisen systeemin häiriöt.

5 9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten triatsaspirodekanonimetyylikromaanien käyttö lääkeaineiden valmistamiseen.

10 10. Menetelmä patenttivaatimuksen 7 mukaisen lääkeaineen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että triatsaspirodekanoni-metyylikromaanit mahdollisesti tavallisten apu- ja kantaja-aineiden avulla muutetaan sopivaan antomuotoon.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI 53 315 C07D471/10

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP _____

WO _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

14.08.95

Op.

Allekirjoitus