

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752157 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 752157

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.07.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.07.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.01.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

29.07.1974 US 492454

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • G. D. Searle & Co., P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Yonan, Peter K, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

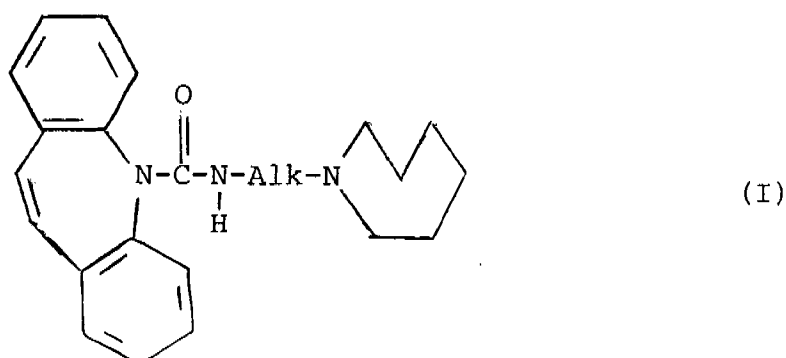
Tapa valmistaa N-(heksametyleeniminoalkyyli)-5H-dibens-(b,f)-atsepiini-5-karboksiamiideja

Sätt att framställa N-(hexametyleniminoalkyl)-5H-dibens-(b,f)-azepin-5-karboxamider

G.D. Searle & Co.
P.O. Box 5110
Chicago, Illinois 60680
U.S.A.

N-(heksametyyleeni-iminoalkyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksi-
amidien valmistusmenetelmä. - Sätt att framställa N-(hexametylen-
iminoalkyl)-5H-dibens/b,f/azepin-5-karboxamider.

Oheisen keksinnön kohteena on ryhmä N-(heksametyyleeni-iminoalkyyli)-
5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamideja, ja tarkemmin sanoen ryhmä
yhdisteitä, joiden yleiskaava on

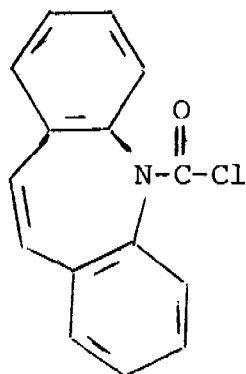


jossa Alk on alempi alkyleeniryhmä, jossa on 2-6 hiiliatomia. Esimerk-
kejä tällaisista alemmista alkyleeniryhmistä ovat etyleeni, propyleeni,
trimetyyleeni ja 1,4-pentyleeni.

Keksinnön tavoitteen kannalta vastaavat kaavan (I) mukaisia yhdistei-
tä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditio- ja kvartääriset
ammoniumsuolat. Tällaisia happoadditiosuoloja voidaan saada monista

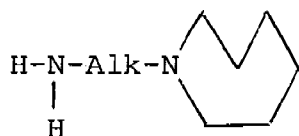
erilaisista orgaanisista ja epäorgaanisista hapoista, joista mainittakoon rikkihappo, fosforihappo, suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, sulfamiinihappo, sitruunahappo, maitohappo, maleiinihappo, meripihkahappo, viinihappo, kanelihappo, etikkahappo, bentsoehappo, glukonihappo, askorbiinihappo ja saman tapaiset hapot. Samalla tavoin voidaan ^{tern}kvartääriset ammoniumsuolat saada joukosta erilaisia rikkihapon, halogeenivetyhappojen ja aromaattisten sulfonihappojen orgaanisista estereistä. Tällaisia estereitä ovat metyylikloridi, metyylibromidi, etyylikloridi, propyylikloridi, butyylikloridi, isobutyylikloridi, bentsyylikloridi ja -bromidi, fenetyylibromidi, naftyylimetyylikloridi, dimetyylisulfaatti, metyylibentseenisulfo-naatti, etyyli-tolueenisulfonaatti, etyleenikloorihydriini, propyleenikloorihydriini, allyylibromidi, metallyylibromidi ja krotyyli-bromidi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan tarkoituksenmukaisesti valmistaa saattamalla yhdiste, jonka kaava on



(II)

kosketukseen sopivien heksametyleen-iminoalkyyliamiinien kanssa, joiden kaava on

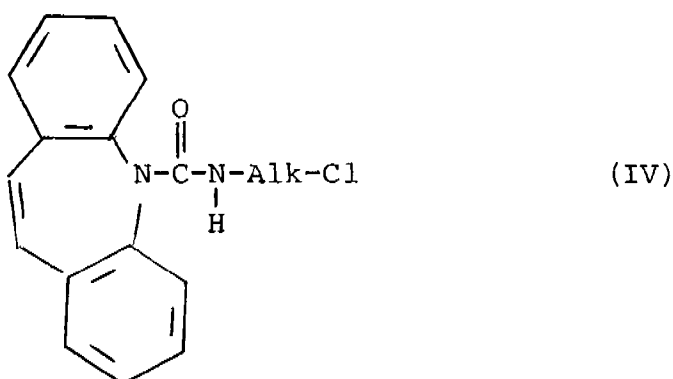


(III)

jossa Alk tarkoittaa samaa kuin edellä. Reaktioaineiden laadusta riippuen on mahdollista suorittaa tämä reaktio liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Tavallisesti on kuitenkin suositeltavaa käyttää inerttiä liuotinta. Erityisen käyttökelpoinen liuotin on kloroformi; muita mahdollisia liuottimia ovat aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni ja tolueni, halogenoidut hiilivetyt, kuten metyleenikloridi ja hiilitetrakloridi, ketonit, kuten asetonit ja 2-butanoni ja eetterit, kuten etyyli-eetteri, tetrahydrofuraani

ja dioksaani. Reaktio tapahtuu happoakseptorin läsnäollessa. Mainittuna happoakseptorina voi toimia kaavan (III) mukaisen amiinireaktioaineen ylimäärä, tai vaihtoehtoisesti reaktioseokseen voidaan lisätä erillistä happoakseptoria, esimerkiksi tertiääristä amiinia (esimerkiksi N-metyylimorfoliini, trimetyyliamiini tai parhaiten trietyyliamiini). Aika ja lämpötila eivät ole kriittisiä tekijöitä. Reaktiolämpötilaa voidaan vaihdella huoneen lämpötilasta refluksointilämpötilaan asti, ja tyypilliset reaktioajat ovat 1 - 5 tuntia.

Vaihtoehtoinen tapa oheisten yhdisteiden valmistamiseksi on se, että yhdiste, jonka kaava on



saatetaan kosketukseen sopivan sekundäärisen amiinin kanssa, jonka kaava on



jossa Alk tarkoittaa samaa kuin edellä. Tämä reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, parhaiten ketonissa (esimerkiksi 2-butanoni tai aseton). Muita mahdollisia liuottimia ovat aromaattiset hiilivedyt (esimerkiksi bentseeni ja tolueeni), korkealla kiehuvat eetterit (esimerkiksi dioksaani), alemmat alkanolit (esimerkiksi metanoli ja etanoli), dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi. Aika ja lämpötila eivät ole kriittisiä. Reaktiolämpötilat voivat vaihdella huoneen lämmöstä noin 100°C asti. Aika vaihtelee muutamasta tunnista useisiin vuorokausiin riippuen kulloinkin käytetystä lämpötilasta. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia farmakologisten ominaisuuksiensa ansiosta. Erityisesti ne ovat aktiivisia antiarymetrisinä aineina. Siten ne palauttavat normaalin sydämen lyöntirytmin eläimissä, kun sydämen rytmi on tullut epäsäännölliseksi.

Oheisten yhdisteiden antiarymetrinen käyttökelpoisuus käy selvästi ilmi standarditestin tuloksista, jossa testissä on tutkittu niiden kykyä vaimentaa ventrikulaarinen takykardia, joka on indusoitu akonitiinilla eristetyssä kaniinin sydämessä. Toimintatapa on oleellisesti sama kuin se, jota Lucchesi /J. Pharmacol. Exp. Therap., 137, 291 (1962)/ on kuvannut muunneltuna tietyssä kohden seuraavasti: Sydämet saadaan täysikasvuisista, kumpaakin sukupuolta olevista albinokaniineista ja läpihuuhdellaan Anderson'in ja Craver'in /J. Pharmacol. Exp. Therap., 93, 135 (1948)/ mukaisesti tehdyssä laitteessa. Läpihuuhteluliuoksen koostumus on sama kuin Lucchesi'n, mutta tilavuus on nostettu 200 ml:ksi ja lämpötila laskettu arvoon 28°C. Akonitiinia (tavallisesti nitraattina) annetaan heti, kun sydämen lyönnit ovat säännöllisiä ja EKG-kuvio on normaali, jolloin annos valitaan siten, että se ainakin kaksinkertaistaa nopeuden. Tyypillisesti injisoidaan 0,05 ml 0,1-prosenttista akonitiininitraattia fysiologisessa suolaliuoksessa. EKG-kuvio rekisteröidään 5 minuutin välein ventrikulaarisen takykardian alkamisesta, kunnes kaksi peräkkäistä lukemaa osoittaa nopeuden vakiintuneen. Läpihuuhdeltu neste, joka on otettu talteen tänä aikana, otetaan pois ja korvataan tuoreella liuoksella q.s. 200 ml. Välittömästi stabiloitumisen jälkeen läpihuuhteluliuokseen sekoitetaan 2 mg yhdistettä, joka on liuotettu tai suspendoitu 1 ml:aan fysiologista suolaliuosta. 10 minuutin kuluttua lisätään sama määrä ja vielä 10 minuutin kuluttua kaksi kertaa niin suuri määrä kuin ensimmäisellä kerralla. Yhdisteen loppukonsentraatio läpihuuhteluliuoksessa on siten 40 mg/l. EKG-rekisteröintiä jatketaan 5 minuutin välein koko tämän ajan ja sen jälkeen 10 minuuttia. Yhdistettä pidetään antiarytmisenä, jos se jonain hetkenä lähimmän 30 minuutin aikana ensimmäisestä antamisesta ainakin puolessa, vähintään kahdesta kokeesta pienentää 50 % tai enemmän sitä nopeutta, joka rekisteröitiin 10 minuutin kuluttua takykardian alkamisesta. N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidi ja N-(3-heksametyyleeni-iminopropyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidi ovat eräitä niistä keksinnön mukaisista yhdisteistä, jotka ovat osoittautuneet erityisen aktiivisiksi tässä kokeessa.

Seuraavassa on annettu eräs toinen koe, joka valaisee oheisten keksintöjen antiarymetristä käyttökelpoisuutta:

Sydämen ja verenkierron toiminnan seuraamiseksi yhdistetään fysio-
 graafiin sekarotuisia koiraspuolisia koiria. Kokeen alussa annetaan
 laskimonsisäisesti ensin annos, jossa on 40 ug/kg ouabaiinia suola-
 liuoksessa. Tämän jälkeen annetaan 30 minuutin kuluttua annos, jossa
 on 20 ug/kg ouabaiinia ja 15 minuutin välein annos, jossa on 10 ug/kg
 ouabaiinia, ~~ja 15 minuutin välein annos, jossa 10 ug/kg ouabaiinia,~~
 kunnes ventrikulaarinen arytmia alkaa ja säilyy 20 minuuttia. Sen
 jälkeen annetaan koeyhdisteen suolaliuos annoksen ollessa 5 mg/kg.
 Jos sydämen toiminta ei palaudu normaaliksi koeyhdistettä annetaan
 edelleen 5 mg/kg annoksissa 15 minuutin välein, kunnes sydämen
 toiminta tulee normaaliksi tai kunnes annettu koeyhdisteen kokonais-
 määrä on 20 mg/kg. Kokeissa käytetään kahta koiraa. Yhdistettä pide-
 tään antiarymetrisenä, jos se saa aikaan palautumisen normaaliin
 sydämen toimintaan 15 minuutin kuluessa tai pidempänä aikana puolessa
 määrässä tai suuremmassa määrässä testattuja koiria annoksen ollessa
 20 mg/kg tai pienempi. Eräs toinen tässä kokeessa aktiiviseksi osoit-
 tautunut yhdiste on N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/-
 atsepin-5-karboksamidimetjodidi.

Keksintö käy ilmi täydellisemmin seuraavista esimerkeistä, ~~jotka~~
~~on annettu vain keksinnön valaisemiseksi~~. Seuraavissa esimerkeissä
 on lämpötilat annettu Celsius-asteina ja aineiden määrät paino-osina
 ellei toisin ole ilmoitettu. Paino-osien ja tilavuusosien välinen
 suhde on sama ^{kuin} gramman ja millilitran.

Esimerkki 1

Liuos, joka sisälsi 6,0 osaa 5H-dibents/b,f/atsepin-5-karbonyyli-
 kloridia 70 osassa kloroformia, lisättiin tipottain 30 minuutin
 aikana lämpimään liuokseen, joka sisälsi 4,0 osaa 2-heksametyyleeni-
 iminoetyyliamiinia 14,5 osassa trietyyliamiinia ja 210 osassa klo-
 roformia. Seosta refluksoitiin 90 minuuttia ja jäähdytettiin. Sen
 jälkeen käsiteltiin väriä poistavalla hiilellä, kuivatettiin vedettö-
 mällä kalsiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatu kiinteä
 aine kiteytettiin kloroformin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin
 saatiin N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-
 karboksamidia, sulamispiste noin 157 - 159°C.

Kun edellä käytetty 2-heksametyyleeni-iminoetyyliamiini korvattiin ekvivalenttimäärällä 3-heksametyyleeni-iminopropyyliamiinia ja toistettiin oleellisesti aikaisempi menettely, saatiin N-(3-heksametyyleeni-iminopropyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia, sulamispiste noin 92-94°C.

Esimerkki 2

Liuos, joka sisälsi 2,0 osaa 2-kloorietyyli-isosyanaattia noin 14 osassa kloroformia, lisättiin annoksittain 50-60°C:ssa 5,0 osaan 5H-dibents/b,f/atsepiinia 27 osassa kloroformia. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ja siitä poistettiin liuotin alipaineessa. Jäännös hajotettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin kiinteänä aineena N-(2-kloorietyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia.

Kun edellä käytetty 2-kloorietyyli-isosyanaatti korvattiin ekvivalenttimäärällä 3-klooripropyyli-isosyanaattia, saatiin N-(3-klooripropyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia.

Esimerkki 3

Seosta, joka sisälsi 3,0 osaa esimerkissä 2 valmistettua N-(2-kloorietyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia ja 4,3 osaa heksametyyleeni-imiiniä noin 40 osassa 2-butanonia, kuumennettiin 20 tuntia 65°C:ssa. Seosta käsiteltiin sen jälkeen väriä poistavalla hiilellä, kuivattiin vedettömällä kalsiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatua kiinteä aine kiteytettiin kloroformin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saatiin N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia, sulamispiste noin 157-159°C.

Kun N-(2-kloorietyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidi korvattiin edellä olevassa menetelmässä ekvivalenttimäärällä N-(3-klooripropyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidilla, saatiin N-(3-heksametyyleeni-iminopropyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia, sulamispiste noin 92-94°C.

Esimerkki 4

3,0 osaa N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia, joka oli liuotettu 54,0 osaan metyylijodidia, asetettiin painekolviin ja lämmitettiin 2 tuntia 65°C:ssa. Reaktio-seokseen lisättiin etyylietteriä ja kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin etanolin ja etyylietterin seoksesta. Saatu tuote oli N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidi-metjodidia, sulamispiste noin 239 - 241°C.

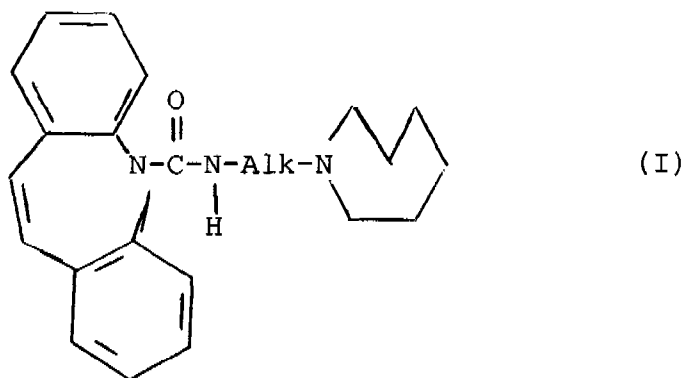
Edellä oleva menetelmä toistettiin käyttämällä ekvivalenttimäärä N-(3-heksametyyleeni-iminopropyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia edellä käytetyn N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidin asemesta, jolloin saatiin N-(3-heksametyyleeni-iminopropyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidimetjodidia. Tämän tuotteen sulamispiste on noin 219 - 221°C sen jälkeen, kun se on kiteytetty etanolin ja 2-propanolin seoksesta.

Esimerkki 5

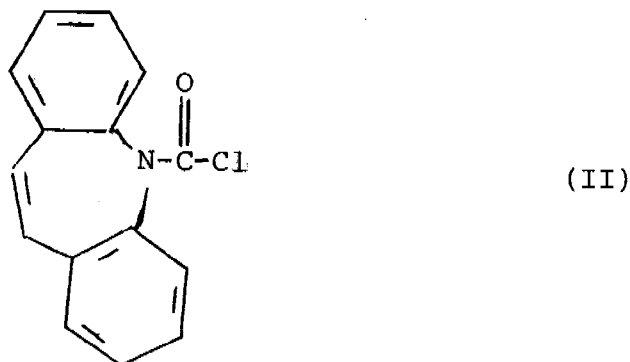
12,5 osaa N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidia liuotettiin 119 osaan etanolia ja lisättiin ylimäärä väkevää suolahappoa 2-propanolissa. Seosta lämmitettiin ja lisättiin 355 osaa etyylietteriä. Jäähdytettäessä muodostuneet kiteet kiteytettiin uudelleen etanolin ja etyylietterin seoksesta, jolloin saatiin N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidihydrokloridia, jonka sulamispiste on noin 207 - 209°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteiden, joiden yleiskaava on



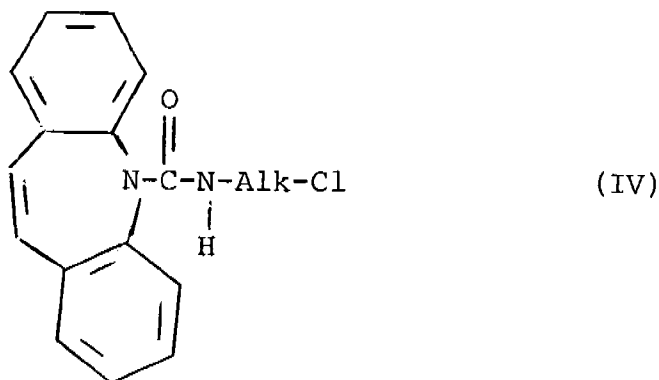
valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdiste, jonka yleiskaava on



saatetaan reagoimaan sopivan heksametyyleeni-iminoalkyyliamiinin kanssa, jonka kaava on



jossa Alk on alempi alkyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia; tai vaihtoehtoisesti yhdiste, jonka kaava on



jossa Alk tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan sopivan sekundäärisen amiinin kanssa, jonka kaava on



ja että sen jälkeen valinnan mukaan lisätään hyväksyttävää happoa vastaavan happosuolan muodostamiseksi tai lisätään orgaanista esteriä vastaavien kv^{tern}ääristen ammoniumsuolojen muodostamiseksi.

2. Menetelmä N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 5H-dibents/b,f/atsepin-5-karbonyylikloridi saatetaan kosketukseen 2-heksametyyleeni-iminoetyyliamiinin kanssa.

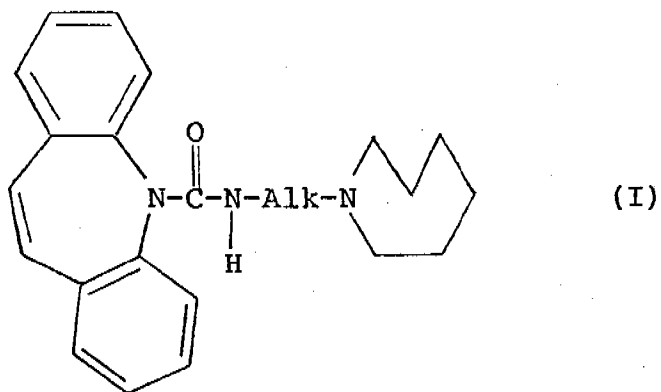
3. Menetelmä N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidimetjodidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 5H-dibents/b,f/atsepin-5-karbonyylikloridi saatetaan kosketukseen 2-heksametyyleeni-iminoetyyliamiinin kanssa, minkä jälkeen lisätään metyylijodidia.

4. Menetelmä N-(³/~~2~~-heksametyyleeni-iminopropyyli)-5H-dibents/b,f/-atsepin-5-karboksamidihydrokloridin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 5H-dibents/b,f/atsepin-5-karbonyylikloridi saatetaan kosketukseen ³/~~2~~-heksametyyleeni-iminopropyyliamiinin kanssa ja sen jälkeen lisätään suolahappoa.

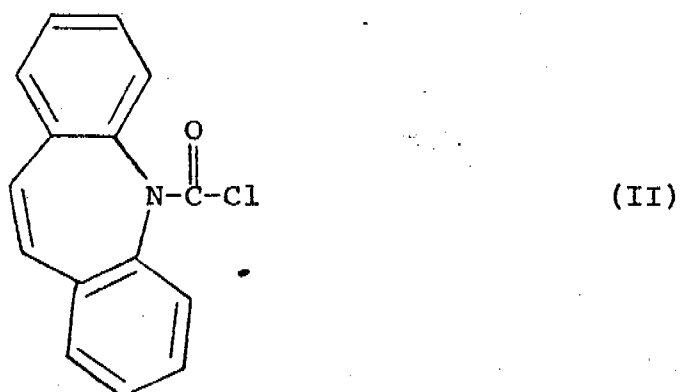
5. Menetelmä N-(2-heksametyyleeni-iminoetyyli)-5H-dibents/b,f/-
atsepin-5-karboksamidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
että N-(2-kloorietyyli)-5H-dibents/b,f/atsepin-5-karboksamidi
saatetaan kosketukseen heksametyyleeni-imiinin kanssa.

PATENTKRAV

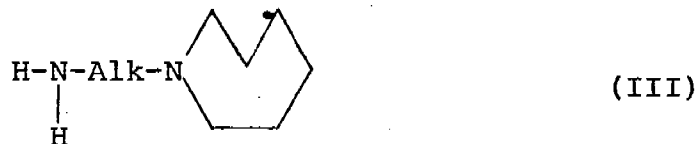
1. Sätt att framställa föreningar med den allmänna formeln



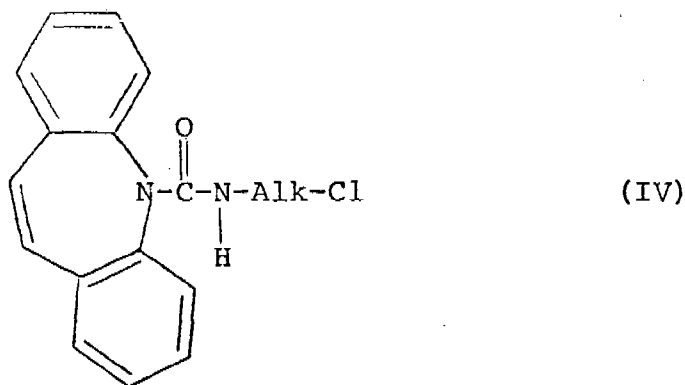
k ä n n e t e c k n a t därav att en förening med den allmänna formeln



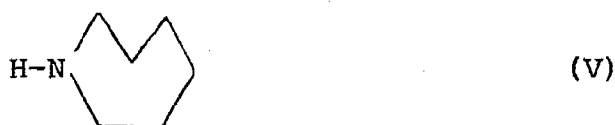
bringas att reagera med den lämpliga hexametyleniminoalkylaminen med formeln



där Alk är en lägre alkylen innehållande 2-6 kolatomer; eller alternativt att en förening med formeln



där Alk är såsom ovan definierats bringas att reagera med den lämpliga sekundära aminen med formeln



och att sedan valfritt en godtagbar syra tillsättes för att bilda det motsvarande syrasaltet eller en organisk ester tillsättes för att bilda de motsvarande kvartära ammoniumsalterna.

2. Sätt att framställa N-(2-hexametyleniminoetyl)-5H-dibens-[b,f]azepin-5-karboxamid, k ä n n e t e c k n a t därav, att 5H-dibens-[b,f]azepin-5-karbonylklorid bringas i kontakt med 2-hexametyleniminoetylamin.

3. Sätt att framställa N-(2-hexametyleniminoetyl)-5H-dibens-[b,f]azepin-5-karboxamidmetjodid, k ä n n e t e c k n a t därav, att 5H-dibens-[b,f]azepin-5-karbonylklorid bringas i kontakt med 2-hexametyleniminoetylamin följt av tillsättning av metyljodid.

4. Sätt att framställa N-(2-hexametyleniminopropyl)-5H-dibens-[b,f]azepin-5-karboxamidhydroklorid, k ä n n e t e c k n a t därav, att 5H-dibens-[b,f]azepin-5-karbonylklorid bringas i kontakt med 2-hexametyleniminopropylamin följt av tillsättning av saltsyra.

5. Sätt att framställa N-(2-hexametyleniminoetyl)-5H-dibens-[b,f]azepin-5-karboxamid, k ä n n e t e c k n a t därav, att N-(2-kloretyl)-5H-dibens-[b,f]azepin-5-karboxamid bringas i kontakt med hexametylenimin.

8.10

HAK. N:o 752157

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA P 2 965 638 (260-239; Geigy)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

28.9.1981

TVK

Allekirjoitus

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