

C 07 D 233

Ans.nr.: 3699/83

Indleveret: 12 aug 1983

Løbedag: 12 aug 1983

Alm. tilgængelig: 18 mar 1984

Prioritet: 17 sep 1982 DK 4170/82

HANS *BUNDGAARD; Hørsholm, DK, ERIK
*FALCH; Vedbæk, DK, CLAUS SELCH *LAR-
SEN; Lejre, DK, THOMAS J. *MIKKELSON;
Lawrence, US.

Opfinder: Samme.

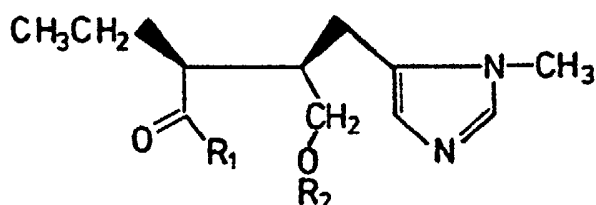
Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbu-
reau

Fremgangsmåde til fremstilling af pilo-
carpinderivater

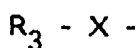
SAMMENDRAG

3699-83

Der fremstilles forbindelser med den almene formel I



hvor R_1 er en gruppe med den almene formel II



II

hvor R_3 er alkyl; phenyl; phenyl substitueret med halogen, lavere alkyl, hydroxy, lavere alkoxy eller phenoxy; phenyl-lavere alkyl, hvor phenylgruppen kan være substitueret med halogen, lavere alkyl, hydroxy, lavere alkoxy eller phenoxy; eller phenyl-lavere alkenyl, hvor phenylgruppen kan være substitueret med halogen, lavere alkyl,

hydroxy, lavere alkoxy eller phenoxy; og X er oxygen eller svovl;
 eller R_1 er en gruppe med den almene formel III



hvor R_4 har samme betydning som R_3 ; eller R_4 er en gruppe med den almene formel IV



hvor R_7 har samme betydning som R_3 ; eller R_7 er en aromatisk 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring indeholdende ét eller to heteroatomer valgt fra klassen bestående af nitrogen, oxygen og svovl; og hvor R_5 og R_6 er ens eller forskellige og hver er hydrogen eller har samme betydning som R_3 ; eller R_1 er en gruppe med den almene formel V



hvor R_8 er polyhalogeneret lavere alkyl eller en gruppe med den almene formel VI



eller R_1 er en gruppe med den almene formel VII



Fortsettes

hvor R_{10} og R_{11} sammen med det nabostillede nitrogenatom danner en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring, der, udover nitrogenatomet, kan indeholde ét eller to yderligere heteroatomer valgt fra klassen bestående af nitrogen, oxygen og svovl; eller

R_1 er en gruppe med den almene formel VIII

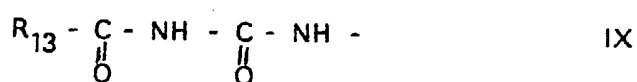


hvor R_{13} er en gruppe med den almene formel II; eller R_{13} er en gruppe med den almene formel VIIa



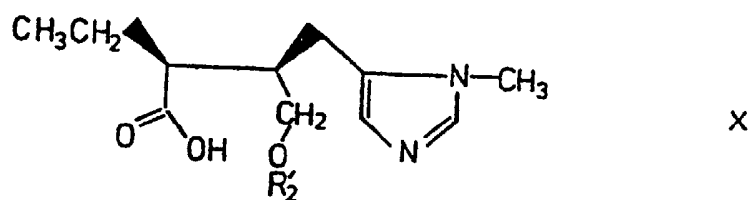
hvor R_{16} og R_{17} er ens eller forskellige og hver er hydrogen eller har den samme betydning som R_3 ; eller R_{13} er en gruppe med den almene formel VII;

eller R_1 er en gruppe med den almene formel IX



og R_2 er hydrogen eller en gruppe med den almene formel IV; eller R_2 er en gruppe med den almene formel VI; eller salte deraf, ved at

a) der foretages omsætning af et salt af pilocarpinsyre såsom et metalsalt eller en forbindelse med den almene formel X, eller et salt deraf



hvor R'_2 er en gruppe R_2 med det forbehold, at R'_2 ikke kan være hydrogen; eller R'_2 er alkyl, især tert.butyl; phenyl; substitueret phenyl, især 2,4-dinitrophenyl; benzyl; benzyl substitueret i phenylgruppen med halogen, lavere alkyl, hydroxy, lavere alkoxy eller nitro, især 2-brombenzyl eller 2-nitrobenzyl; 4-toluensulfonyl; picolyl; tetrahydropyranyl; eller 1-benzyloxy-carbonylamino-2,2,2-trifluorethyl;

med en forbindelse med den almene formel XI



hvor R_{14} har samme betydning som R_3 ; eller R_{14} er en gruppe med den almene formel XII

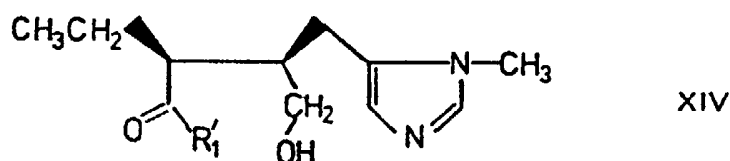


eller R_{14} er en gruppe med den almene formel XIII



og Z er hydroxy eller en fraspaltelig enhed; og der derefter, hvis R'_2 er forskellig fra R_2 , foretages fjernelse af R'_2 , og der derefter, hvis det ønskes, introduceres en ny gruppe R_2 , eller

b) der foretages omsætning af et salt såsom et metalsalt af pilocarpinsyre eller af en forbindelse med den almene formel XIV eller et syreadditionssalt deraf



enhed; med en forbindelse med den almene formel XVII med det forbehold, at R_1 i den almene formel XVII er forskellig fra R''_1 i den almene formel XVIII, og der derefter, hvis R'_2 er forskellig fra R_2 ,

foretages fjernelse af R'_2 og, hvis det ønskes, introduceres en ny gruppe R_2 ,

og at, hvis det ønskes, den resulterende forbindelse med den almene formel I omdannes til et salt deraf.

I den almene formel I er R_1 fortrinsvis phenyl-lavere alkoxy, hvori phenylgruppen eventuelt er substitueret, såsom benzyloxy, 2-phenylethoxy, 4-chlorbenzyloxy, 4-methylbenzyloxy og 4-tert.butylbenzyloxy, og R_2 er fortrinsvis hydrogen, acetyl, propionyl, butyryl eller benzoyl og salte deraf.

Særlig foretrukne forbindelser er sådanne, i hvilke R_1 er benzyloxy, 2-phenylethoxy, 4-chlorbenzyloxy, 4-tert.butylbenzyloxy eller 4-methylbenzyloxy, og R_2 er acetyl, propionyl, butyryl eller benzoyl, og salte deraf.

Der beskrives også i det væsentlige rene salte af pilocarpinsyre, der fremstilles ved hydrolysering af pilocarpin med en stærk base, såsom et alkalimetal- eller jordalkalimetallhydroxid i et vandigt medium ved en temperatur omkring 0°C .

Forbindelserne med den almene formel I er prodrugs af pilocarpin. Når de administreres ophthalmisk til et varmblodet dyr såsom et menneske vil forbindelser med den almene formel I, på grund af deres høje lipofilitet, trænge gennem cornea i langt større grad end pilocarpin selv, og de vil derefter omdannes til pilocarpin på en langsom og kontrolleret måde, hvorved det behov for hyppig administration og de deraf følgende bivirkninger såsom induceret myopia og miosis, der karakteriserer anvendelsen af pilocarpin, undgås.