

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 920857 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **920857**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D261/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.02.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.02.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.08.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

26.02.1991 JP 3-30739

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Mitsui Chemicals Inc., 2-5 Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Tanada, Hideki, Japan, JAPAN, (JP)

2 • Sakai, Kazuya, Japan, JAPAN, (JP)

3 • Kajiya, Seitaro, Japan, JAPAN, (JP)

4 • Ohto, Norio, Japan, JAPAN, (JP)

5 • Horikomi, Kazutoshi, Japan, JAPAN, (JP)

6 • Mizuchi, Akira, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Ruska & Co Oy, Runeberginkatu 5, 00100 Helsinki

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

Optisesti aktiivinen aminoketonijohdannainen ja menetelmä sen valmistamiseksi

Optiskt aktivt aminoketonderivat och förfarande för framställning av det

Menetelmä optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)buturyyli]isoksatsolin valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)buturyyli]isoksatsolin valmistamiseksi. Yhdiste vaikuttaa sentraalisen lihasrelaksantin tavoin.

10 Alalla tunnetaan entuuudestaan yleisesti menetelmien optisen resoluution suorittamiseksi sellaiselle yhdisteelle, joka vaikuttaa sentraalisesti vaikuttavan lihasrelaksantin tavoin, vaatimia tekniikoita, jotka perustuvat optisen resoluution aikaan saavan reagenssin käyttöön. Esimerkiksi, japanilaisessa julkisessa patenttihakemuksessa No. 40779/1978 on esitetty
15 sellainen tekniikka, joka käsittää dl-tolperisonin muuntamisen kahdeksi diastereomeerisuolakseen käyttämällä hyväksi optisesti aktiivista asetyylifenyyliglysiiniä resoluutioreagenssina, näiden kahden mainitun diastereomeerisuolan erottamisen toisistaan niiden liukoisuuksien eron perusteella, ja tämän jälkeen tapahtuvan optisesti aktiivisen tolperisonin talteen ottamisen. Lisäksi, japanilaisissa julkisissa patenttihakemuksissa No:t 225367/1988 ja 131171/1989 on esitetty tekniikka, joka käsittää dl-2-metyyli-1-(4-trifluorimetyylifenyyli)-3-pyrrolidino-1-propaanin erottamisen
20 käyttämällä hyväksi optisesti aktiivista asetyylifenyyliglysiiniä tai optisesti aktiivista hydroksibutaanidikarboksyylihappoa resoluutioreagenssina, ja tämän jälkeen tapahtuvan optisesti aktiivisen 2-metyyli-1-(4-trifluorimetyylifenyyli)-3-pyrrolidino-1-propaanin eristämisen.

30 Tämän keksinnön keksijät ovat tehneet sen uuden ja yllättävän havainnon, että 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)buturyyli]isoksatsoli vaikuttaa sentraalisesti toimivan lihasrelaksantin tavoin, ja ovat aiemmin tehneet tätä mainittua keksintöä koskevan patenttihakemuksen (japanilainen julkinen patenttihakemus No. 157375/1991). Sittemmin, aiheetta käsittelevät tutkimukset ovat jatkuneet, ja näiden tuloksena on tehty se havainto, että (+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)buturyyli]isoksatsoli on huomattavasti
35

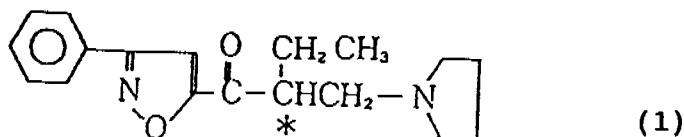
tehokkaampi sentraalisesti vaikuttava lihasrelaksantti kuin, mitä aineen raseeminen muoto on. Tavanomaisin menetelmin ei kuitenkaan voida tehokkaasti suorittaa 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin optista resoluutiota.

Tämän keksinnön kohde saa aikaan (+)-muotoa olevaa 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]oksatsolia tehokkaan optisen resoluution avulla, ja edelleen tämän keksinnön kohteena on saada aikaan erinomaisen edullinen sentraalinen lihasrelaksantti.

Aiemmin edellä mainittujen ongelmien ratkaisemiseksi tämän keksinnön keksijät ovat todenneet, että optisesti aktiivinen sulfonihappo, erityisesti optisesti aktiivinen 10-kamferisulfonihappo, on erittäin tehokas resoluution aikaan saava reagenssi, ja tämä perustuu tähän mainittuun seikkaan.

Seuraavassa selitetään tätä keksintöä ja sen edullisia suoritustapoja lähemmin.

Tämä keksintö saa aikaan (+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolia, jolla on kaavan (1) mukainen rakenne



ja menetelmän optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin ja sen suolan valmistamiseksi, joka mainittu menetelmä käsittää seuraavassa mainittu suoritusvaiheet, joiden mukaisesti annetaan 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin reagoida optisesti aktiivisen sulfonihapon kanssa, erityisesti optisesti aktiivisen 10-kamferisulfonihapon kanssa, jossakin liuottimessa, pääsääntöisesti kiteytetään toinen edellä

esitetyn mukaisesti tuotteeksi saatavista kahdesta diastereomeerisistä suolasta pois mainitusta liuottimesta resoluution aikaan saamiseksi ja demineralisoidaan mainitut vastaavat diastereomeeriset suolat optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin eristämiseksi.

Tämän keksinnön mukainen valmistusmenetelmä voidaan suorittaa esimerkiksi seuraavalla tavalla menetellen. Tällöin 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin annetaan reagoida optisesti aktiivisen 10-kamferisulfonihapon kanssa jossakin sopivassa liuottimessa, jotta saataisiin aikaan kahdenlaisia diastereomeerisiä suoloja, ja tämän jälkeen mainittua liuotinta väkevöidään tai jäähdytetään, tai voidaan lisätä sellaista toista liuotinta, joka toimii liukoisuutta vähentävästi, niukkaliukoisen diastereomeerisuolan kiteyttämiseksi ja kiinteän aineen erottamiseksi näin menetellen. Tuotteiksi saatavat optisesti aktiiviset 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin suolat ja optisesti aktiivinen 10-kamferisulfonihappo demineralisoidaan käyttämällä hyväksi jotakin sopivaa emästä optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin erottamiseksi.

Liuottimelle, jota voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisesti, ei ole asetettu mitään erityisiä rajoituksia, kunhan mainittu liuotin on sellainen, joka kykenee liuottamaan 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolia ja optisesti aktiivista 10-kamferisulfonihappoa, sallii diastereomeeristen suolojen muodostumisen, kykenee liuottamaan niukkaliukoisen ja helppoliukoisen diastereomeerisuolan huoneen lämpötilan ja kiehumispisteensä välisellä lämpötila-alueella ja joka tekee mahdolliseksi niukkaliukoisen diastereomeerisuolan kiteytymisen väkevöitäessä, jäähdytettäessä tai toista liuotinta lisättäessä. edullisiin esimerkkeihin käyttökelpoisista liuottimista kuuluvat muunmuassa ketonit, kuten muunmuassa esimerkiksi asetoni, metyylietyyliketoni ja metyyli-isobutyryliketoni, samoin kuin muunmuassa alkoholit, kuten muunmuassa esimerkiksi metanoli, etanoli, propanoli ja

isopropanoli, ja erityisen edullisiin esimerkkeihin käyttökelpoisista liuottimista kuuluvat muunmuassa alkyylasetaatit, kuten muunmuassa esimerkiksi metyyliasetaatit, etyyliasetaatit ja butyyliasetaatit. Mainituista kaikkein edullisin resoluution saannon kannalta on etyyliasetaatit.

Mainitussa tapauksessa käytettävän liuottimen määrä voi vaihdella laajalla välillä 1,0 - 50 kertaa (tilavuus/massa) 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin määrään verrattuna, ja se on edullisesti välillä 1- 30 kertaa (tilavuus/massa) mainittu määrä.

Mitään erityistä rajoitusta 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin ja optisesti aktiivisen 10-kamferisulfonihapon määrien suhteelle ei ole asetettu, kunhan se vain on 1 tai useampia ekvivalenttia viimeksi mainittua ekvivalenttia ensin mainittua kohti. Tämä mainittu suhde on kuitenkin edullisesti 1,5 - 3 ekvivalenttia, vielä edullisemmin 2 ekvivalenttia viimeksi mainittua ekvivalenttia ensin mainittua kohden. Tässä edellä mainitussa tapauksessa silloin, kun käytetään D-10-kamferisulfonihappoa, (-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolikiertyy niukkaliukoisena diastereomeerisuolana, ja kun käytetään L-10-kamferisulfonihappoa, (+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolikiertyy niukkaliukoisena diastereomeerisuolana.

Mitään erityistä rajoitusta sille lämpötilalle, jossa diastereomeerisuola voidaan muodostaa, ei ole asetettu, mutta tämä mainittu lämpötila on edullisesti huoneen lämpötilan ja 50 asteen (°C) lämpötilan välillä. Kiteyttämisaika on noin 1 - 50 tuntia, edullisesti noin 2 - 30 tuntia.

Edelleen, kiteyttämislämpötilan tulisi olla kulloinkin kyseessä olevan liuottimen kiehumispisteen alapuolella tai vähemmän, ja se on erityisen edullisesti lämpötilavälillä -10 - 40 astetta (°C).

Esimerkkeihin edellä mainituista muista liuottimista, jotka voivat vähentää liukoisuutta, kuuluvat muunmuassa heksaani ja eetterit.

- 5 Edellä selitetyllä tavalla aikaan saadun diastereomeerisuolan demineralisointi voidaan edullisesti suorittaa lämpötilassa, joka on välillä 0 - 30 astetta ($^{\circ}\text{C}$), muunmuassa esimerkiksi natriumvetykarbonaatin, kaliumvetykarbonaatin, natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, laimean natriumhydroksidin, 10 laimean kaliumhydroksidin tai ammoniakin läsnäollessa. Käytettävän emäksen määrän tulisi olla 2 ekvivalenttia tai enemmän ekvivalenttia mainittua diastereomeerisuolaa kohden.

- Optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin eristäminen resoluutioliuoksesta 15 voidaan suorittaa uuttamalla tämä ei-hydrofiilisellä liuottimella kuten muunmuassa esimerkiksi eetterillä, alkyyliasetaattiesterillä, kloroformilla, metyleenikloridilla tai heksaanilla, ja tislaamalla tämän jälkeen mainittu liuotin 20 pois.

- Optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolodinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin konversio hapon additiosuolaksi voidaan saada aikaan liuottamalla optisesti aktiivinen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli 25 muunmuassa johonkin eetteriin, alkyyliasetaattiin, kloroformiin, metyleenikloridiin tai heksaaniin, lisäämällä 1 ekvivalentti tai enemmän, edullisesti 1 - 10 ekvivalenttia, mineraalihappoa, kuten muunmuassa esimerkiksi vetykloridihappoa, typpihappoa ja rikkihappoa, tai orgaanista happoa, kuten 30 muunmuassa esimerkiksi etikkahappoa, oksaalihappoa, bentseenisulfonihappoa tai metaanisulfonihappoa, ja tislaamalla tämän jälkeen liuotin pois ja hapon ylimäärä pois tai keräämällä kiteytynyt optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin suola talteen 35 suodattamalla. Vaihtoehtoisesti, edellä selitetty konversio hapon additiosuolaksi voidaan saada aikaan uuttamalla edellä mainittu orgaanisessa liuottimessa oleva optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatso-

lin liuos edellä mainitulla mineraalilihapolla tai edellä mainitulla orgaanisella hapolla, uuttamalla näin aikaan saatua vesiliuosta uudelleen sellaisella orgaanisella liuottimella, kuten muunmuassa esimerkiksi kloroformilla, johon hapon additiosuola liukenee, tislamalla mainittu liuotin pois mainitusta liuoksesta tai lisäämällä jotakin orgaanista liuotinta, kuten muunmuassa esimerkiksi eetteriä, alkyyliasetattiesteriä tai heksaania, johon mainittu optisesti aktiivisen 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin additiosuola hapon kanssa on niukkaliukoinen, mainitun hapon additiosuolan kiteyttämiseksi, sekä keräämällä kiteet talteen suodattamalla.

Optisesti aktiiviset yhdisteet, joita voidaan valmistaa edellä selitettyä menetelmää käyttäen, ovat:

(+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli ja sen suolat sekä

(-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli ja sen suolat.

Kullekin asianomaisen lääkehoidon tarpeessa olevalle potilaalle annettava annos tämän keksinnön mukaista aminoketonijohdosta on välillä 5 - 1000 mg, edullisesti 10 - 300 mg, aikuisikäiselle päivässä, riippuen hoidettavista oireista ja antotavasta. Kulloinkin kyseeseen tuleva lääkkeen annosmuoto voi olla muunmuassa esimerkiksi kapseli, tabletti, rae, siirappi ja jauhe, jotka on tarkoitettu peroraalisesti annettavaksi, ja injektio ja puikkilo, jotka voidaan antaa peroraalisesti tai parenteraalisesti. Esimerkkeihin kulloinkin kyseeseen tulevien lääkkeiden sisältämiin apuaineisiin kuuluvat muunmuassa esimerkiksi täyteaineet(, kuten muunmuassa esimerkiksi laktoosi, maissitärkkelys, sokeri, sorbitoli ja kalsiumfosfaatti), sideaineet(, kuten muunmuassa esimerkiksi siirappi, arabikumi, gelatiini, sorbitoli, polyvinyylipyrrolidiini ja hyrdoksipropyyliiselluloosa), päällystysaineet(, kuten muunmuassa esimerkiksi magnesiumstearaatti, talkki, polyetyleeniglykoli ja silika), rakeistusaineet(, kuten muunmuassa esimerkiksi perunatärkkelys ja karboksimeyyliiselluloosa), sekä liukasteet(, kuten muunmuassa esimerkiksi

natriumlauryylisulfaatti). Näitä mainittuja apuaineita voidaan käyttää tarpeen mukaan riippuen kulloinkin kyseessä olevasta lääkkeen annosmuodosta.

- 5 Seuraavassa selitetään tätä keksintöä edelleen yksityiskoh-
taisemmin esimerkkien ja vertailuesimerkkien avulla.

Vertailuesimerkki 1

[3-fenyyli-5-butyryyli-isoksatsoli]

10

10 g (0,082 moolia) bentsaldoksiimia ja 9 g (0,092 moolia) 1-heksiini-3-olia liuotettiin 50 ml:aan dikloorimetaania. Näin aikaan saatua liuosta jäähdytettiin jäissä ja 58 g (0,1 moolia) 12 % natriumhypokloriitin vesiliuosta lisättiin tähän
15 mainittuun liuokseen pisaroittain samalla, kun liuoksen lämpötila pidettiin välillä 15 - 25 astetta (°C). Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin 3 tunnin ajan pitäen samalla liuoksen lämpötila 15 - 25 asteen (°C) välillä.

20

49 g (0,079 moolia) mainittua 12 % natriumhypokloriitin vesiliuosta lisättiin pisaroittain mainittuun reaktioliuokseen. Mainitun reaktioliuoksen lämpötila jäähdytettiin 10 asteeseen (°C), ja tähän lisättiin pisaroittain pyridiinihydrokloridin vesiliuosta(, joka oli valmistettu 2,8 ml:sta 6 N
25 vetykloridihappoa ja 1,3 ml:sta pyridiiniä,) 20 minuutin aikana. Reaktioliuosta sekoitettiin 70 minuutin ajan, ja siihen lisättiin tämän jälkeen pisaroittain 49 g (0,079 moolia) mainittua 12 % natriumhypokloriitin vesiliuosta.

30

Edellä selitetyn liuoksen lämpötila jäähdytettiin 10 asteeseen (°C) ja siihen lisättiin pisaroittain pyridiinihydrokloridin vesiliuosta(, joka oli valmistettu 1,4 ml:sta 6 N vetykloridihappoa ja 0,67 ml:sta pyridiiniä,) 10 minuutin aikana, minkä jälkeen sekoitusta jatkettiin 70 minuuttia. 49
35 g (0,079 moolia) mainittua 12 % natriumhypokloriittiliuosta lisättiin tämän jälkeen tähän näin aikaan saatuun liuokseen pisaroittain. Mainitun liuoksen lämpötila jäähdytettiin jälleen 10 asteeseen (°C), ja pyridiinihydrokloridin liuosta

ja 12 % natriumhypokloriitin vesiliuosta lisättiin vastaavalla tavalla.

100 ml 5 % natriumvetysulfiitin vesiliuosta lisättiin dikloorimetaanikerrokseen, joka saatiin erottamalla reaktioliuoksesta, minkä jälkeen pidettiin yllä sekoitusta 30 minuutin ajan. Reaktioliuoksesta erottamalla saatu dikloorimetaanikerros pestiin 100 ml:lla vettä ja 100 ml:lla 1 N vetykloridihapon vesiliuosta mainitussa järjestyksessä. Pestyä dikloorimetaanikerrosta kuumennettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin saostuma, ja tämä mainittu saostuma uudelleenkiteytettiin 40 ml:sta etanolia, jolloin saatiin 10,6 g (saanto 59,6 %) haluttua tuotetta.

Sulamispisteeksi määritettiin 89 - 90 astetta (°C).

15

Vertailuesimerkki 2

[3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridi]

20 g (93 millimoolia) 3-fenyyli-5-butyryyli-isoksatsolia ja 7,93 g (111 millimoolia) pyrrolidonia lisättiin 62 g:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 9,04 g (111 millimoolia) 37 % formaliinin vesiliuosta pitäen samalla liuoksen lämpötila välillä 20 - 30 astetta (°C). Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan pitäen samalla liuoksen lämpötila välillä 20 - 30 astetta (°C).

178 g etyyliisetaattia lisättiin edellä saatuun reaktioliuokseen. 150 g vettä lisättiin edelleen tähän mainittuun liuokseen, ja suoritettiin erottaminen ja uutto orgaanisen kerroksen saamiseksi. Tätä näin aikaan saatua orgaanista kerrosta jäädytettiin jäissä, ja siihen lisättiin 178 g 2 N vetykloridihapon vesiliuosta, minkä jälkeen suoritettiin erottaminen ja uutto. Näin aikaan saatua vesipitoista kerrosta uutettiin 180 g:lla kloroformia. Mainittua vesipitoista kerrosta uutettiin edelleen 120 g:lla kloroformia, ja näin saadut kloroformikerrokset yhdistettiin ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Mainittu natriumsulfaatti poistettiin suodattamalla, jolloin saatiin kloroformiliuos, ja tähän mainit-

tuun kloroformiliuokseen lisättiin pisaroittain 294 g etyyliasettaattia samalla sekoittaen. Mainittua liuosta jäähdytettiin jäässä kiteiden saostamiseksi, ja nämä mainitut kiteet kerättiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasettaatilla, ja lopuksi ne kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 20,8 g (saanto 67 %) haluttua väritöntä yhdistettä. Sulamispisteeksi määritettiin 151 - 153 astetta (°C).

Vertailuesimerkki 3

10 [3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidiinimetyyli)butyryyli]isoksatsoli]

125 g (0,37 moolia) 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridia lisättiin seokseen, joka sisälsi 400 ml vettä ja 300 ml etyyliasettaattia. Tähän näin saatuun liuokseen lisättiin edelleen 620 ml 6 % natriumvetykarbonaatin vesiliuosta pisaroittain samalla jäähauteella jäähdyttäen kiteiden saostamiseksi.

100 ml etyyliasettaattia lisättiin tähän mainittuun liuokseen saostuneiden kiteiden liuottamiseksi, minkä jälkeen suoritettiin erottaminen, jolloin saatiin etyyliasettaattia sisältävä kerros. Edellä saatua vesipitoista kerrosta uutettiin 500 ml:lla etyyliasettaattia, jolloin saatiin etyyliasettaattikerros. Nämä edellä mainitut orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja pestiin tämän jälkeen 250 ml:lla vettä ja 250 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Edellä mainittu etyyliasettaattiliuos kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla, ja natriumsulfaatti poistettiin suodattamalla. Näin menetellen saatua suodosta väkevöitiin, kunnes se oli kuivaa, alennetussa paineessa, jolloin saatiin 110 g (saanto 98,9 %) haluttua yhdistettä.

Sulamispisteeksi määritettiin 68 - 69 astetta (°C).

Esimerkki 1

35 [(+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridi]

(1) (+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli-L-10-kamferisulfonaatti

10 g (0,03 moolia) 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridia liuotettiin seokseen, joka sisälsi 60 ml vettä ja 70 ml etyyliasetaattia. Tähän näin saatuun liuokseen lisättiin pisaroittain 72 ml 6 %
5 natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Tätä reaktioliuosta sekoitettiin 10 minuutin ajan, minkä jälkeen suoritettiin erottaminen, jolloin saatiin orgaaninen kerros. Vesipitoista kerrosta uutettiin toistamiseen 60 ml:lla etyyliasetaattia, ja näin saatu orgaaninen kerros yhdistettiin aiemmin edellä
10 saadun orgaanisen kerroksen kanssa, ja tämä liuos kuivattiin tämän jälkeen vedettömän natriumsulfaatin päällä. Mainittu natriumsulfaatti poistettiin suodattamalla, ja näin saatuun suodokseen lisättiin 14,2 g (0,06 moolia) L-10-kamferisulfonihappoa $\{[\alpha]^{20}_D = 21^\circ (c = 2, \text{vesi})\}$, ja näitä sekoitettiin
15 30 minuutin ajan liukenemisen aikaan saamiseksi. Reaktioliuosta sekoitettiin 6 tunnin ajan jäähauteella jäähdyttäen kiteiden saostamiseksi, ja mainitut kiteet kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla, minkä jälkeen ne kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin haluttua
20 (+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli-L-kamferisulfonaattia.
Saanto (massa) 9,5 g.
Saanto (suhteellinen) 45 %.
Sulamispiste 115,8 - 116,3 astetta ($^\circ\text{C}$).
25 $[\alpha]^{20}_D = -14,4^\circ (c = 0,5, \text{etanoli})$.
Optinen puhtaus 98,7 % ee.

(2) (+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridi

30

9,4 g (12,3 millimoolia) (+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli-L-kamferisulfonaattia liuotettiin seokseen, joka sisälsi 54 ml vettä ja 54 ml etyyliasetaattia. 30 ml 10 % natriumkarbonaatin vesiliuosta
35 lisättiin tähän mainittuun liuokseen pisaroittain. Reaktioliuosta sekoitettiin 10 minuutin ajan, minkä jälkeen suoritettiin erottaminen, jolloin saatiin orgaaninen kerros. Näin saatua orgaanista kerrosta pestiin 15 ml:lla 10 % natriumkarbonaatin vesiliuosta ja 15 ml:lla vettä. 28 ml 2 N vetyklori-

dihapon vesiliuosta lisättiin tähän mainittuun orgaaniseen kerrokseen, minkä jälkeen suoritettiin erottaminen ja uutaminen, jolloin saatiin vesipitoinen kerros. Mainittua orgaanista kerrosta uutettiin 15 ml:lla mainittua 2 N vetykloridihapon liuosta toistamiseen, jolloin saatiin vesipitoinen kerros, ja tämä vesipitoinen kerros yhdistettiin aiemmin saadun vesipitoisen kerroksen kanssa. 17,6 ml kloroformia lisättiin mainittuihin yhdistettyihin vesipitoisiin kerroksiin, minkä jälkeen suoritettiin uutto, jolloin saatiin kloroformikerros. Mainittua vesipitoista kerrosta uutettiin 10 17,6 ml:lla kloroformia toistamiseen, ja tällöin saatu kloroformikerros yhdistettiin edellä saadun kloroformikerroksen kanssa. Näin saatu kloroformiliuos kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Mainittu natriumsulfaatti poistettiin tämän jälkeen suodattamalla, lisättiin 15 106 ml etyyliasetaatia pisaroittain mainittuun kloroformiliuokseen. Tätä liuosta sekoitettiin 3 tunnin ajan samalla jäällä jäähdyttäen. Saostuneet kiteet kerättiin talteen suodattamalla, minkä jälkeen ne pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 20 haluttua(+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridia.

Saanto (massa) 3,4 g.

Saanto (suhteellinen) 82 %.

Sulamispiste 158 - 159,5 astetta (°C).

25 $[\alpha]^{20}_D = + 29^\circ$ (c = 0,5, vesi).

Optinen puhtaus 99,9 % ee tai enemmän.

NMR (CDCl₃, δ_{ppm}): 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,77 - 1,83

(1 H, m), 1,88-1,97 (1 H, m), 1,98-2,11 (2 H, m), 2,11-2,23

(2 H, m), 2,70-2,78 (1 H, m), 2,79-2,95 (1 H, m), 3,33

30 (1 H, m), 3,47-3,64 (1 H, m), 3,68-3,71 (1 H, m), 3,83-3,87

(1 H, m), 4,33-4,38 (1 H, m), 7,48-7,50 (3 H, m), 7,76

(1 H, s), 7,87-7,90 (2 H, m).

Alkuaineanalyysi (C₁₈H₂₂N₂O₂·HCl)

laskettu C:64,57, H:6,92, N:8,37, Cl:10,59,

35 havaittu C:64,51, H:6,96, N:8,20, Cl:10,42.

Esimerkki 2

[(-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridi]

(1) (-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli-D-10-kamferisulfonaatti

10 g (33,3 millimoolia) 3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolia liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetattiin. 11,5 g (67 millimoolia) D-10-kamferisulfonihappoa $\{[\alpha]^{20}_D = +19,9^\circ (c = 2, \text{vesi})\}$ lisättiin edellä saatuun liuokseen, minkä jälkeen tätä sekoitettiin 30 minuuttia mainitun aineen liuottamiseksi. Tätä edellä saatua liuosta sekoitettiin 2 tunnin ajan jäissä jäähdyttämällä kiteiden saostamiseksi, ja nämä mainitut kiteet kerättiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin haluttua (-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli-D-kamferisulfonaattia.

Saanto (massa) 11,8 g.

Saanto (suhteellinen) 46 %.

Sulamispiste 120 - 121 astetta ($^\circ\text{C}$).

$[\alpha]^{20}_D = +17^\circ (c = 0,5, \text{etanoli})$.

Optinen puhtaus 96 % ee.

(2) (-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridi

7,0 g (9,2 millimoolia) (-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli-D-10-kamferisulfonaattia liuotettiin seokseen, joka sisälsi 40 ml vettä ja 40 ml etyyliasetattia. 22 ml 10 % natriumkarbonaatin vesiliuosta lisättiin tähän edellä saatuun liuokseen, minkä jälkeen sitä sekoitettiin 10 minuutin ajan. Mainitulle reaktioliuokselle suoritettiin erottaminen, jolloin saatiin orgaaninen kerros. Näin saatua orgaanista kerrosta pestiin 11 ml:lla 10 % natriumkarbonaatin vesiliuosta. Mainittua orgaanista kerrosta uutettiin 17 ml:lla 2 N vetykloridihapon vesiliuosta kahdesti ja näin saadut vesipitoiset kerrokset yhdistettiin tämän jälkeen. Tätä mainittua vesiliuosta uutettiin kahdesti 12 ml:lla kloroformia ja näin saadut kloroformikerrokset yhdistettiin. Tämä edellä saatu kloroformiliuos kuivattiin vedet-

tömän natriumsulfaatin päällä. Mainittu natriumsulfaatti poistettiin tämän jälkeen suodattamalla, ja mainittuun kloroformiliuokseen lisättiin pisaroittain 72 ml etyyliasetaattia. Tätä näin saatua liuosta sekoitettiin tämän jälkeen huoneen

5 lämpötilassa 1 tunnin ajan, ja sitä sekoitettiin edelleen 1 tunnin ajan jäissä jäähdyttämällä. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin haluttua (-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridia.

10 Saanto (massa) 2,5 g.

Saanto (suhteellinen) 81 %.

Sulamispiste 145 - 146 astetta (°C).

$[\alpha]^{20}_D = -27^\circ$ (c = 0,5, vesi).

Optinen puhtaus 99,85 % tai enemmän.

15 NMR (CDCl₃, δ_{ppm}): 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,77-1,82 (1 H, m), 1,88-1,98 (1 H, m), 2,06-2,14 (2 H, m), 2,14-2,24 (2 H, m), 2,71-2,73 (1 H, m), 2,81-2,88 (1 H, m), 3,32 (1 H, bd), 3,47 (1 H, bs), 3,61-3,64 (1 H, m), 3,66-3,69 (1 H, m), 4,34-4,40 (1 H, m), 7,48-7,52 (3 H, m), 7,75 (1 H, s),

20 7,89 - 7,91 (2 H, m).

Alkuaineanalyysi (C₁₈H₂₂N₂O₂·HCl):

laskettu C:64,57, H:6,92, N:8,37, Cl:10,59

havaittu C:64,65, H:6,79, N:8,03, Cl:10,81.

25 Esimerkki 3

[(+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolihydrokloridi]

30 54 ml vettä lisättiin suodokseen, joka saatiin, kun (-)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolid-10-kamferisulfonaatti otettiin talteen esimerkissä 2 (1), ja tähän lisättiin 45 ml 10 % natriumkarbonaatin vesiliuosta pisaroittain. Kun sekoitusta oli jatkettu 10 minuutin ajan, reaktioliuos erotettiin, jolloin saatiin orgaaninen kerros.

35 Näin saatua orgaanista kerrosta pestiin 20 ml:lla 10 % natriumkarbonaatin vesiliuosta, ja edelleen sitä pestiin 20 ml:lla vettä. Mainittuun orgaaniseen kerrokseen lisättiin 40 ml 2 N vetykloridihapon vesiliuosta, minkä jälkeen suoritettiin erottaminen ja uutto, jolloin saatiin vesipitoinen

kerros. Orgaanista kerrosta pestiin 30 ml:lla 2 N vetykloridihapon vesiliuosta toistamiseen, ja tämä näin saatu vesipitoinen kerros yhdistettiin tämän jälkeen aiemmin saatuihin vesipitoisiin kerroksiin. Tähän vesipitoiseen liuokseen

5 lisättiin 40 ml kloroformia, minkä jälkeen suoritettiin uutto, jolloin saatiin kloroformikerros. Mainittuun vesipitoiseen kerrokseen lisättiin 40 ml kloroformia, ja mainitulle liuokselle suoritettiin uutto, jolloin saatiin kloroformikerros, joka yhdistettiin aiemmin saadun kloroformikerroksen

10 kanssa. Näin menetellen saatu kloroformiliuos kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Mainittu natriumsulfaatti poistettiin suodattamalla, ja mainittuun kloroformiliuokseen lisättiin pisaroittain 240 ml etyyliasetaattia. Tätä näin menetellen saatua liuosta sekoitettiin 3 tuntia samalla

15 jäällä jäähdyttäen. Saostuneet kiteet kerättiin talteen suodattamalla, minkä jälkeen ne pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin tuotteeksi 4,5 g (optinen puhtaus 85 % ee) haluttua(+)-3-fenyylimetyleeni-5-[2-(1-pyrrolidinyl)metyleeni]isoksatsolihydrokloridia. 4,5 g tätä mainittua hydrokloridia liuotettiin 40 ml:aan kloroformiin. Tähän liuokseen

20 lisättiin 120 ml etyyliasetaattia pisaroittain, minkä jälkeen sekoitusta jatkettiin 3 tunnin ajan samalla jäissä jäähdyttäen. Saostuneet kiteet kerättiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin tuotteeksi haluttua (+)-3-fenyylimetyleeni-5-[2-(1-pyrrolidinyl)metyleeni]isoksatsolihydrokloridia.

25 Saanto (massa) 3,6 g.
Saanto (suhteellinen) 59 %.
Sulamispiste 158 - 159°.
 $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (c = 0,5, vesi).

30 Optinen puhtaus 99,5 % ee.

Esimerkki 4

Tämän esimerkin mukaisissa tutkimuksissa evaluoitiin tämän keksinnön mukaisten aineiden toimintaa sentraalisina lihasrelaksantteina.

35

Tämän keksinnön mukaisen optisesti aktiivisen aminoketonijohdoksen vaikutus sentraalisena lihasrelaksanttina, vaikutus

luurankolihashasten supistumisimpulssiin ja toksisuus varmistettiin seuraavien eläinkokeiden avulla.

1. Deserebraalisen jäykkyyden remissiovaikutus

5

Käyttämällä menetelmää, jonka on esittänyt Ono tutkimusryhmi-
neen [H. Ono et al., Gen. Pharmacol., 18, 57 (1987)], tutkit-
tiin tämän keksinnön mukaisen optisesti aktiivisen aminoke-
tonijohdoksen jäykkyyden remissiovaikutusta, joka mainittu
10 jäykkyys oli indusoitu radiotaajuusleesioin rottien aivoissa.

Seuraavassa on selitetty käytettyä koejärjestelyä.

15

Kukin käytetty urospuolinen (Wistar) laboratoriorotta (ruu-
miinpaino: 300 - 400 g) nukutettiin eetterillä ja kiinnitet-
tiin tämän jälkeen stereotaksiseen laitteeseen. Pellergrinon
stereotaksisen aivoatlaksen mukaisesti leesiogeneraattorin
(valmistaja Radionics Company) elektrodit lävistettiin seu-
raaviin kohtiin AP: 0, L: $\pm 1,5$, V: -3. Samalla kun elektrodien
20 kärkien lämpötila pidettiin 80 asteessa ($^{\circ}\text{C}$), annettiin
suurtaajuuksisen noin 25 mA:n vahvuisen virran kulkea 180
sekunnin ajan siten, että sekä vasemman puoleiset alueet että
oikeanpuoleiset alueet, jotka vastasivat aivorungon leikkaus-
ta colliculus superior'in ja colliculus inferior'in välillä,
25 vaihngoittuivat. Jäykistynyt rotta kiinnitettiin abdominaali-
seen asentoon, ja takaraajojen ojentajalihaksen kunkin ojen-
tumisrefleksin jännitys rekisteröitiin. Olettaen, että jänni-
tys ennen kuin lääkitystä oli annettu oli 100 %, jäykistymi-
sen inhibition suuruus prosentuaalisesti ilmaistuna on:

30

$$(100 - (A/B) \times 100),$$

missä A = jännitys lääkityksen jälkeen, B = jännitys ennen
lääkitystä.

35

Tutkitut yhdisteet annettiin intravenöosisesti annoksina,
jotka vastasivat 3 ja 6 mg/kg. Tulokset on koottu taulukkoon
1.

Taulukko 1.

	Tutkittu yhdiste	Annos (mg/kg, i.v.)	Jäykistymisen inhibitio (%)
5			
	1. (+)-muoto	3	59
		6	78
10	2. (-)-muoto	3	33
		6	53
	3. rasemaatti	3	56
15		6	65

2. Vaikutus luurankolihasien supistumisimpulssiin

20 Musculus triceps surae irroitettiin kustakin käytetystä Wistar-rotasta (9 - 10 viikon ikäisiä, japanilaisia rottia) näiden ollessa nukutettuina uretaanin ja α -kloraroosin seoksella. Kaikki muut lonkkahermon säikeet leikattiin irti paitsi sitä haaraa, joka kontrolloi musculus triceps surae'-

25 ta. Medulla spinalis'ille suoritettiin laminektomia, ja L6:n (ja sitä alemmien) juuret leikattiin pois. Seuraavaksi L4:n ja L5:n samalla puolella olevat taaimmaiset juuret leikattiin ja erotettiin sentraalisesta päästä, ja L4: ja L5:n etummaiset juuret leikattiin pois, jotta olisi voitu eliminoida ylemmän

30 keskuksen vaikutus. Musculus triceps surae'sta tuleva hermo-säie erotettiin vain L5:n taaimmaisesta juuresta. Musculus triceps surae'n perifeeraaliseen päähän kohdistettiin 20 g:n jännitys, ja kussakin tapauksessa hermoimpulssien taajuus rekisteröitiin. Olettaen, että ennen lääkitystä hermoimpulssien taajuus oli 100 %, on hermoimpulssien taajuus prosentuaalisesti ilmaistuna:

35

$$(100 - (A/B) \times 100)$$

40 missä A = hermoimpulssien taajuus suurimmalla inhibitiolla,
B = hermoimpulssien taajuus ennen lääkitystä.

Tutkitut yhdisteet annettiin intravenöosisesti annoksina, jotka vastasivat 6 ja 12 mg/kg. Tulokset on koottu taulukkoon 2.

5 Taulukko 2.

10	Tutkittu yhdiste sien	Annos	Hermostusimpuls-
		(mg/kg. i.v.)	taajuus (%)
15	1. (+)	6	28
		12	14
15	2. (-)	6	83
20	3. rasemaatti	6	46
		12	27

3. Akuutti toksisuus

25 Käytettiin urospuolisia ddy hiiriä (ruumiinpainot: 25 - 30 g). Kukin tutkituista yhdisteistä annettiin intraperitoneaalisesti, ja 72 tunnin kuluttua hiiriä tarkasteltiin sen selvittämiseksi, olivatko ne eläviä vai kuolleita.

30 50 %:n kuolleisuutta vastaavat LD₅₀-arvot (mg/kg) laskettiin. Tulokset on koottu taulukkoon 3.

Taulukko 3.

35	Tutkittu yhdiste	LD ₅₀ (mg/kg)
40	1. (+)-muoto	386
	2. (-)-muoto	760
	3. rasemaatti	445

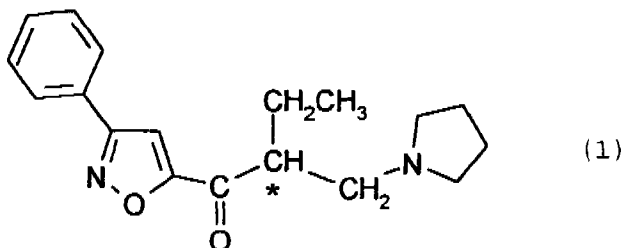
45

Sentraalisesti vaikuttavan lihasrelaksantin vaikutuksen (taulukko 1) perusteella, jota mainittua vaikutusta edustaa

deserebraalisen jäykkyyden remissiovaikutus, on ilmeistä, että (+)-muoto on huomattavasti erinomaisempi verrattuna rasemaattiin ja (-)-muotoon. Edelleen, luurankoli hasten supistumisimpulssin inhibitiovaikutus on erittäin tehokas lihassäikeen abnormaalin jännityksen relaksoija. Mainittu (+)-muoto on erinomaisempi vaikutukseltaan luurankoli hasten supistumisimpulssin inhiboimiseksi (taulukko 2) verrattuna rasemaattiin ja (-)-muotoon. Akuutin toksisuutensa suhteen mainittu (+)-muoto on pääsääntöisesti verrattavissa raseemi- seen muotoon. Tämän vuoksi, on aiheellista todeta, että (+)-3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsoli on hyvin edullinen sentraalisesti vaikuttava lihasrelaksantti.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (1) mukaisen, terapeuttisesti hyödyllisen aminoketonijohdannaisen (+)-muodon, (+)3-fenyyli-5-[2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)butyryyli]isoksatsolin valmistamiseksi,



tunnettu siitä että

(a) annetaan kyseisen aminoketonijohdannaisen raseemisen muodon reagoida liuottimessa optisesti aktiivisen sulfonihapon kanssa jolloin saadaan diastereomeerinen suola jolle on helposti suoritettavissa optinen resoluutio ja jossa aminoketonin moolisuhde optisesti aktiiviseen sulfonihappoon on 1:2;

(b) suoritetaan diastereomeerisen suolan optinen resoluutio jolloin saadaan aminoketonijohdannaisen ja optisesti aktiivisen sulfonihapon diastereomeerisen suolan (+)-muoto; ja

(c) vapautetaan aminoketonijohdannaisen (+)-muoto vaiheessa (b) saadusta suolasta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä että aminoketonijohdannaisen (+)-muoto edelleen muutetaan happoadditiosuolakseen.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä että optisesti aktiivinen sulfonihappo on 10-

kamferisulfonihappo.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen metod, **tunnettu** siitä että liuotin n alkyliasetat.

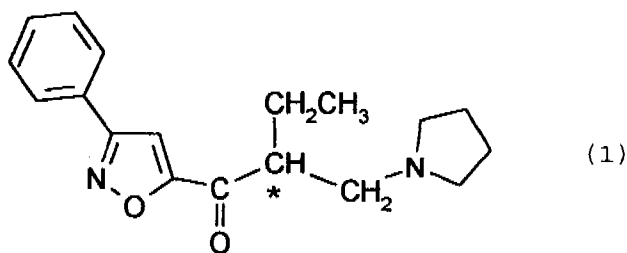
5

L15

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av (+)-formen av ett terapeutiskt användbart aminoketonderivat enligt formel (1),
 10 (+)3-fenyl-5-[2-(1-pyrrolidinylmetyl)butyryl]isoxazol,

15



kännetecknat därav, att

20

(a) den racemiska formen av nämnda aminoketonderivat bringas att reagera i ett lösningsmedel med en optiskt aktiv sulfonsyra, varvid ett diastereomert salt uppstår för vilket optisk resolution r lätt att utföra och i vilket förhållandet mellan aminoketon och optiskt aktiv sulfonsyra r 1:2;

25

(b) optisk resolution av nämnda diastereomera salt utförs, varvid (+)-formen av det diastereomera saltet av den optiskt aktiva sulfonsyran erhlls; och

(c) (+)-formen av aminoketonderivatet frigörs ur det i skede (b) erhållna saltet.

30

2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** därav att (+)-formen av aminoketonderivatet ytterligare överförs i ett

syraadditionssalt.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** därav att den optiskt aktiva sulfonsyran är 10-kamfersulfonsyra.

5

4. Förfarande enligt något av patentkrav 1-3, **kännetecknat** därav att lösningsmedlet är ett alkylacetat.