(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 781966 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 781966

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.06.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.06.1978**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.12.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

29.06.1977 US 811011

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Merck & Co Inc.,** 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Woltersdorf, Jr., Otto William,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **De Solms, Susan Jane,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Cragoe, Jr., Edward Jethro,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä amiloridin ja muiden uusien 6-substituoitujen johdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av amilorid och andra nya 6-substituerade derivat

Merck & Co. Inc., 126 E. Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, Yhdysvallat

Menetelmä amiloridin ja muiden uusien 6-substituoitujen johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av amilorid och andra nya 6-substituerade derivat

Keksintö koskee uutta menetelmää N-amidiino-3,5-diamino-6-substituoitu-2-pyratsiinikarboksamidin, erityisesti N-amidiino-3,5-diamino-6-kloori-2-pyratsiinikarboksamidin, joka kaupallisesti tunnetaan amiloridina, valmistamiseksi. Keksintöön sisältyy myös muutamia uusia N-amidiino-3,5-diamino-6-substituoitu-2-pyratsiinikarboksamideja. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia, koska niillä on diureettisia ja natriumin eritystä lisääviä ominaisuuksia. Ne eroavat useimmista tunnetuista, tehokkaista diureettisista aineista kuitenkin siinä, että keksinnön yhdisteet selektiivisesti lisäävät natrium-ionien erittymistä aiheuttamatta kaliumionien erittymisen lisääntymistä. Kaliumin menetys, jonka aiheuttavat tunnetut virtsan eritystä lisäävät aineet, johtaa vaikeaan lihasheikkouteen.

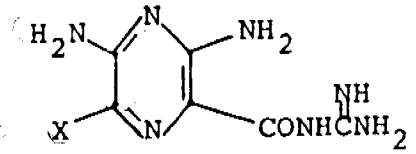
Koska tämän keksinnön yhdisteet eivät aiheuta kaliumin poistumista, niillä on tämä huomattava etu virtsan eritystä lisäävinä aineina. Kuten virtsan eritystä lisääviä aineita, niitä voidaan käyttää hoidettaessa turvotusta, verenpainetautia ja muita tauteja, jotka ovat tunnetusti herkkiä tälle hoidolle.

Joissakin tapauksissa saattaa olla toivottavaa valmistaa suola näistä yhdisteistä käyttämällä farmaseuttisesti hyväksyttävää happoa ja nämä suolat ovat harkinnan arvoisia ja on sisällytetty keksintöön ja patenttivaatimusten piiriin.

Keksinnön tuotteet voidaan antaa ihmiselle tai eläimille pillereinä, tabletteina, kapseleina, eliksiireinä, injektoitavina valmisteina ~~ja~~ yms. ja voivat sisältää yhden tai useampia keksinnön yhdisteitä farmaseuttisen formulaation ainoana välttämättömänä aktiivisena aineosana tai, kuten yllä on mainittu, uudet yhdisteet (uusi yhdiste) voidaan yhdistää farmaseuttisiin formulaatioihin muiden diureettisten aineiden tai, todellakin, muiden hoitoaineiden kanssa.

Keksinnön yhdisteiden suotuisat käyttöannokset ovat 5 mg/päivä - 750 mg/päivä tai hiukan korkeampi tai alhaisempi annos lääkärin arvion mukaisesti, mieluummin pienempinä määrinä 2-4 kertaa päivässä.

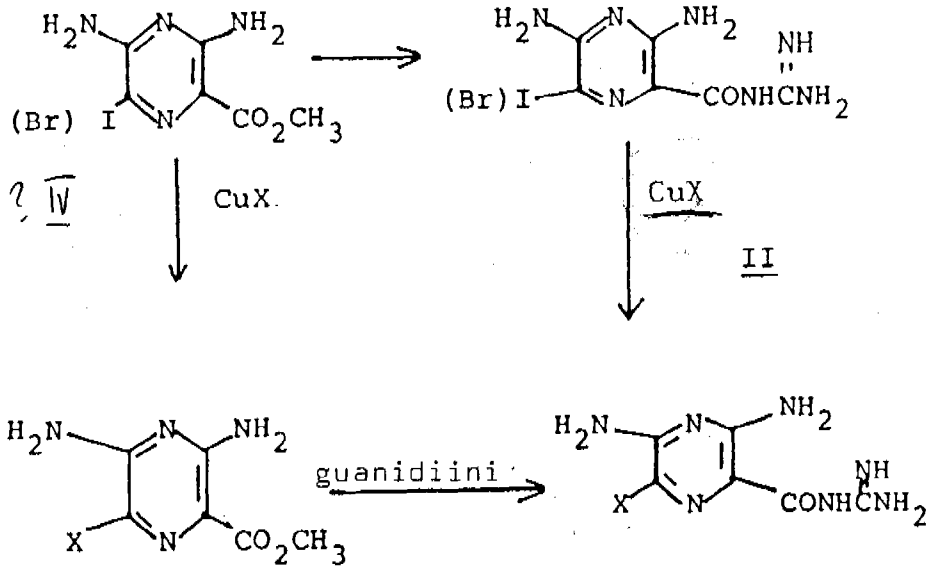
Nimenomaiset yhdisteet, joita voidaan valmistaa keksinnön menetelmän mukaisesti, on kuvattu seuraavassa kaavan I avulla



I

jossa X on Cl (tämä olisi amiloride), CN, CH_3S, CF_3S tai C_2H_5S.

Uusi menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty seuraavassa reaktiokaaviossa:



III I

Yleisesti valmistusmenetelmä, jonka on kuvattu alkavan yhdisteistä IV ja päättyvän yhdisteeksi II ja yhdisteeksi I, koskee N-amidiino-5-diamino-6-jodi-(tai bromi)-2-pyratsiinikarboksamidia, joka on esitetty kaavassa II ja kuvataan aiemmassa tutkimuksessa, erityisesti US-patentissa 3 318 813, CuX-suolojen kanssa, jolloin X on sama kuin aiemmin on määritelty.

Tämä reaktio voi tapahtua liuottimessa, erityisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa ja mielellään heksametyylifosfonamidissa tai dimetyyliformamidissa. Reaktion lämpötila ei ole kriittinen ja reaktio voidaan suorittaa missä tahansa lämpötila-alueella 25-100°C. Reaktioajan pituus, jossa reaktio suoritetaan, ei myöskään ole kriittinen ja reaktio voidaan suorittaa missä tahansa ajassa 0,1 - 10 tunnin välillä.

Reaktiotuotteen, joka on N-amidiino-3,5-diamino-6-X-2-pyratsiinikarboksamidi, eristäminen reaktioseoksesta suoritetaan tunnetuilla menetelmillä, kuten lisäämällä murskattua jäätä ja vettä reaktioseokseen toivotun tuotteen saostamiseksi.

Keksinnön yhdisteiden vaihtoehtoiseen valmistustapaan sisältyy CuX:n reaktio, jolloin X on, kuten yllä on määritelty,

alempi alkyyli(metyyli)-3,5-diamino-6-jodi-(tai bromi)-pyratsinoaatti, josta vuorostaan, samanlaisissa reaktio-olosuhteissa kuin yllä on esitetty ensimmäiselle reaktiolle, muodostuu alempi alkyyli-3,5-diamino-6-substituoitu pyratsinoaatti. Tämä on edellä esitetty reaktiokaaviossa reaktiona IV:stä III:een. Yhdistettä IV on kuvattu kirjallisuudessa erityisesti US-patentissa 3 313 813. Alempi alkyyli-3,5-diamino-6-X-pyratsinoaatti (yhdiste III) voi sitten reagoida guanidiinin kanssa, jolloin muodostuu haluttu tuote, yhdiste I. Viimeksi mainittu reaktio suoritetaan mieluummin vedettömissä olosuhteissa, ilman liuotinta tai liuottimen, kuten metanolin, etanolin, isopropyylialkoholin tai muiden liuottimien läsnäollessa. Reaktio saatetaan suorittaa huoneen lämpötilassa tai kuumentamalla höyryhauteella yhden minuutin ajan tai aina kahteen tuntiin saakka tai kauemmin. Haluttu tuote saadaan tavallisesti jäähdytetystä reaktioseoksesta jauhamalla se hienoksi veden kanssa. Puhdistaminen suoritetaan muuttamalla tuote suolaksi, joka voidaan uudelleen kiteyttää, tai emäkseksi, joka voidaan regeneroida lisäämällä alkalia vesiliuosta.

Seuraavat esimerkit valaisevat, mutta eivät rajoita keksinnön eri koostumusten valmistamista.

Esimerkki 1

N-amidiino-3,5-diamino-6-syano-2-pyratsiinikarboksamidi

N-amidiino-3,5-diamino-6-jodi-2-pyratsiinikarboksamidin hydrokloridia (3,50 g, 0,01 moolia), kuparisyanidia (2,15 g, 0,024 moolia) ja heksametyylifosforiamidia (30 ml) yhdistetään ja kuumennetaan 100°C:ssa 15 minuutin ajan. Sen jälkeen, kun reaktioseos on jäähdytetty ympäristön lämpötilaan, reaktioseokseen lisätään natriumsyanidin vesiliuosta (100 ml), sekoitetaan 25°C:ssa puolen tunnin ajan ja kiinteä sakka kootaan suodattamalla imussa, pestään vedellä ja sitten kloroformilla. Liuottamalla tuote kiehuvaan veteen (50 ml), käsittelemällä sitä 6 N HCl:lla ja jäähdyttämällä se, saadaan 1,43 g N-amidiino-3,5-diamino-6-syano-2-pyratsiinikarboksamidia, sp. > 350°C.

$C_7H_8N_8O \cdot HCl \cdot 1/2\ H_2O$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 31,65 H 3,79 N 42,18 Cl 13,35

Määritetty: C 31,36 H 3,58 N 41,26 Cl 13,29

Esimerkki 2

Metyyli-3,5-diamino-6-syano-2-pyratsinoaattihemihydraatti

Metyyli-3,5-diamino-6-jodo-2-pyratsinoaattia (370 mg, 0,0012 moolia), kuprosyanidia (215 mg, 0,0024 moolia) ja heksametyylifosforiamidia (10 ml) yhdistetään ja kuumennetaan 100°C:ssa 15 minuutin ajan. 25°C:seen suoritetaan jäähdyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisätään natriumsyanidin vesiliuosta, sekoitetaan 25°C:ssa yhden tunnin ajan ja uutetaan $CHCl_3$:lla. $CHCl_3$-kerros pestiin laimealla NaCN-liuoksella, sitten vedellä ja kuivattiin ($MgSO_4$). $CHCl_3$:n haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyt öljy käsiteltiin heksaanilla, jolloin saatiin 75 mg metyyli-3,5-diamino-6-syano-2-pyratsinoaattihemihydraattia, joka sulaa 284-285°C:ssa.

$C_7H_7N_5O_2 \cdot 1/2\ H_2O$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 41,59 H 3,99 N 34,64

Määritetty: C 42,81 H 3,99 N 34,09

Esimerkki 3

N-amidiino-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsiinikarboksamidi

Vaihe A: Metyyli-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsinoaatti

Metyyli-3,5-diamino-6-jodi-2-pyratsinoaattia (3,70 g, 0,0012 moolia), kuprotrifluorimetyylimerkaptidiä (5,09 g, 0,0025 moolia) ja heksametyylifosforiamidia (100 ml) yhdistetään ja kuumennetaan 100°C:ssa 15 minuutin ajan. Reaktioseos lisätään murskatun jään ja veden seokseen ja uutetaan $CHCl_3$:lla, $CHCl_3$-kerros pestään vedellä, kuivataan ($MgSO_4$) ja konsentroidaan sen jälkeen, jolloin saadaan kullanruskea öljy. Öljy liuotetaan eetteriin, uutetaan useita kertoja vedellä, kuivataan ($MgSO_4$), jonka jälkeen se konsentroidaan öljyksi, joka jähmettyy survottaessa sitä butyylikloridin kanssa, jolloin saadaan 1,26 g metyyli-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsinoaattia, sp. 151-155°C.

$C_7H_7F_3N_4O_2S$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 31,35 H 2,63 N 20,89 S 11,95

Määritetty: C 31,04 H 2,67 N 19,65 S 11,95

Vaihe B: N-amidiino-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsiinikarboksamidihydraatti

Guanidiinihydrokloridia (3,34 g, 0,035 moolia) lisätään sekoittaen 25°C:ssa natriummetoksidin (1,67 g, 0,032 moolia) liuokseen metanolissa (20 ml). 15 minuutin kuluttua lisätään metyyli-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsinoaattia (1,85 g, 0,007 moolia) ja seosta kuumennetaan höyryhauteella 15 minuutin ajan. Reaktioseokseen lisätään murskatun jään ja veden seosta (20 ml), jotta 390 mg N-amidiino-3,5-dioamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsiinikarboksamidia, sp. 195°C, saostuu.

$C_7H_8F_3N_7OS \cdot H_2O$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu:	C 26,84	H 3,22	F 18,19
Määritetty:	C 27,09	H 3,18	F 17,49

Esimerkki 4

Vaihe A: Metyyli-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsinoaatti

Metyyli-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsinoaatti valmistetaan metyyli-3,5-diamino-6-jodi-2-pyratsinoaatista pääasiallisesti saman menetelmän mukaan kuin on kuvattu esimerkissä 3, vaiheessa A, paitsi että liuottimena käytetään dimetyyliformamidia.

Esimerkki 5

Vaihe A: Metyyli-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsinoaatti

Metyyli-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsinoaattia valmistetaan metyyli-3,5-diamino-6-jodi-2-pyratsinoaatista pääasiallisesti saman menetelmän mukaisesti kuin on kuvattu esimerkissä 3, vaiheessa A, paitsi että bis(trifluorimetyylitio)-elohopeaa ja kuparia käytetään kuprotrifluorimetyylitiomerkaptidin tuottamiseksi *in situ*.

Esimerkki 6

Vaihe A: N-amidiino-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsiinikarboksamidi

N-amidiino-3,5-diamino-6-trifluorimetyylitio-2-pyratsiinikarboksamidi valmistetaan N-amidiino-3,5-diamino-6-jodi-2-pyratsii-

karboksamidin hydrokloridista pääasiallisesti esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttäen kuprosyanidin tilalla trifluorimetyylitiokuparia.

Esimerkki 7

N-amidiino-3,5-diamino-6-metyylitio-2-pyratsiinikarboksamidihydrokloridihydraatin valmistaminen

Vaihe A: Metyyli-3,5-diamino-6-metyylitiopyratsinoaatti

Metyyli-3,5-diamino-6-jodipyratsinoaatin (14 g, 0,048 moolia) ja kuprometyylimerkaptidin (12 g, 0,108 moolia) liuosta heksametyylifosforiamidissa (100 ml) kuumennetaan höyryhauteella sekoittaen 1 - 1/2 tunnin ajan, seos kaadetaan jääveteen (0,5 l), uutetaan kloroformilla, pestään vedellä, kuivataan $MgSO_4$:n päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Tähteen käsittely heksaanilla liuottaa 2,0 g metyyli-3,5-diamino-6-metyylitiopyratsinoaattia, joka sulaa 158-60°C:ssa silikageelikromatografialla suoritetun puhdistamisen jälkeen; eluenttina 50 % bentseenietyyliasetaatti.

$C_7H_{10}N_4O_2S$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 39,25 H 4,70 N 26,16

Määritetty: C 40,16 H 4,93 N 26,58

Vaihe B: N-amidiino-3,5-diamino-6-metyylitio-2-pyratsiinikarboksamidihydrokloridin hydraatti

Guanidiinihydrokloridia (1,5 g, 0,016 30 moolia) lisätään natriummetoksidin (0,75 g, 0,014 moolia) liuokseen metanolissa (25 ml), sekoitetaan viiden minuutin ajan ja natriumkloridi poistetaan suodattamalla. Guanidiiniliuos haihdutetaan 5 ml:ksi, käsitellään sitten metyyli-3,5-diamino-6-metyylitiopyratsinoaatilla (0,6 g, 0,0028 moolia), kuumennetaan höyryhauteella viiden minuutin ajan, käsitellään vedellä (10 ml) ja tehdään happameksi suolahapolla, jolloin saadaan 0,6 g N-amidiino-3,5-diamino-6-metyylitio-2-pyratsiinikarboksamidihydrokloridin hydraattia, joka sulaa 170°C:ssa.

$C_7H_{11}N_7OS \cdot HCl \cdot H_2O$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 28,42 H 4,77 N 33,15 Cl 11,98

Määritetty: C 28,62 H 4,44 N 32,91 Cl 12,11

Esimerkki 8

N-amidiino-3,5-diamino-6-fenyylitio-2-pyratsiinikarboksamidin hemihydraatin valmistaminen

Vaihe A: Metyyli-3,5-diamino-6-fenyylitiopyratsinoaatti

Metyyli-3,5-diamino-6-jodi-pyratsinoaatin (3,5 g, 0,012 moolia) ja kuprofenyylimerkaptidin (2,3 g, 0,013 moolia) seosta heksametyylifosforiamidissa (18 ml) kuumennetaan höyryhauteella 10 minuutin ajan ja suodatetaan. Suodos kaadetaan 300 ml:aan vettä ja metyyli-3,5-diamino-6-fenyylitiopyratsinoaatti eroaa ja se sulaa 210°C:ssa 2-propanolista suoritetun toistokiteytyksen jälkeen.

$C_{12}H_{12}N_4O_2S$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu: N 20,28 H 4,38

Määritetty: N 20,17 N 4,40

Vaihe B: N-amidiino-3,5-diamino-6-fenyylitio-2-pyratsiinikarboksamidin hemihydraatti

Guanidiinihydrokloridia (5,2 g, 0,055 moolia) lisätään natriummetoksidin (2,7 g, 0,50 moolia) liuokseen metanolissa (40 ml), sekoitetaan viiden minuutin ajan ja siitä poistetaan natriumkloridi suodattamalla. Guaniidiliuos haihdutetaan 20 ml:n tilavuuteen, käsitellään sitten metyyli-3,5-diamino-6-fenyylitiopyratsinoaatilla (2,5 g, 0,009 moolia), kuumennetaan höyryhauteella kymmenen minuutin ajan ja kaadetaan veteen (200 ml), jolloin saadaan 2,2 g N-amidiino-3,5-diamino-6-fenyylitio-2-pyratsiinikarboksamidin hemihydraattia, joka sulaa 238°C:ssa metanolilla suoritetun pesun jälkeen.

$C_{12}H_{13}N_7OS \cdot 1/2\ H_2O$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 46,14 H 4,52 N 31,39

Määritetty: C 46,15 H 4,59 N 31,41

Esimerkki 9

N-amidiino-3,5-diamino-6-kloori-2-pyratsiinikarboksamidin valmistaminen

N-amidiino-3,5-diamino-6-jodi-2-pyratsiinikarboksamidia (1,61 g, 0,005 moolia) kuprokloridia (1,19 g, 0,012 moolia) ja heksametyylifosforiamidia (15 ml) kuumennetaan 100°C:ssa 10 minuu-

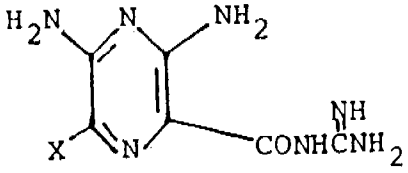
tin ajan. Seos jäähdytetään 25°C:seen, lisätään sitten natriumsyanidin vesiliuokseen ja uutetaan $CHCl_3$:lla. Haihduttamalla $CHCl_3$ ja jauhamalla öljymäinen jäännös heksaanin kanssa, saadaan N-amidiino-3,5-diamino-6-kloori-2-pyratsiinikarboksamidi, sp. 241°C.

$C_6H_8ClN_7O$:n alkuaineanalyysi:

Laskettu:	C 31,38	H 3,51	N 42,70	Cl 15,44
Määritetty:	C 31,59	H 3,43	N 42,85	Cl 15,42.

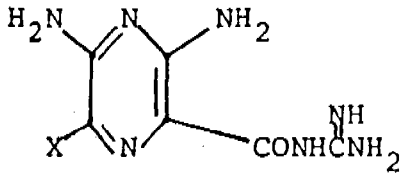
Patenttivaatimukset:

1. Seuraavan kaavan mukainen yhdiste,

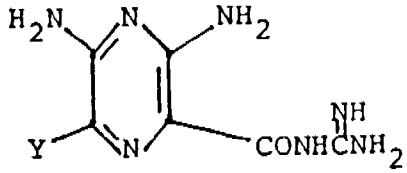


jossa kaavassa X on CN, CH_3S, CF_3S tai C_6H_5S.

2. Menetelmä seuraavan kaavan mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



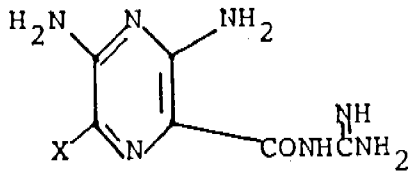
jossa kaavassa X on Cl, CN, CH_3S, CF_3S tai C_6H_5S, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen reaktion



CuX:n kanssa, jolloin X on sama kuin edellä on määritelty ja Y on J tai Br.

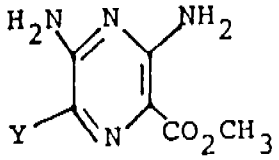
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan heksametyylifosforiamidi- tai dimetyyliformamidiliuottimessa 25-100°C:ssa.

4. Seuraavan kaavan mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmä,

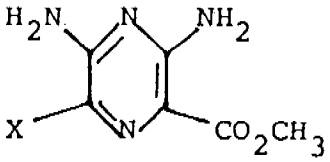


t u n n e t t u siitä, että

a) seuraavan kaavan mukainen yhdiste



reagoi CuX:n kanssa, jolloin X on Cl, CN, CH_3S, CF_3S, tai C_6H_5S ja Y on J tai Br, tuottaakseen seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen



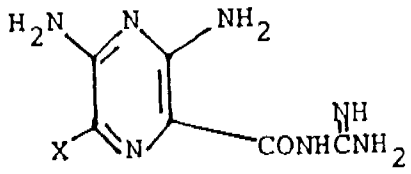
jossa X on sama kuin on edellä määritelty ja

b) vaiheessa a) saatu tuote reagoi guanidiinin kanssa toivottujen yhdisteiden tuottamiseksi.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheen a) mukainen reaktio suoritetaan heksametyylifosforiamidin tai dimetyyliformamidin läsnäollessa 25-100°C:ssa.

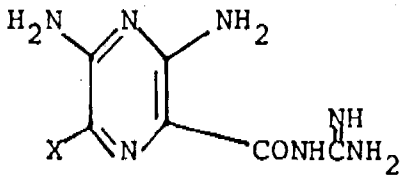
Patentkrav:

1. Förening med formeln

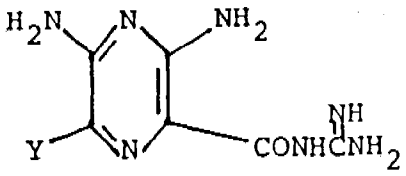


vari X är CN, CH_3S, CF_3S eller C_6H_5A.

2. Förfarande för framställning av föreningar med formeln



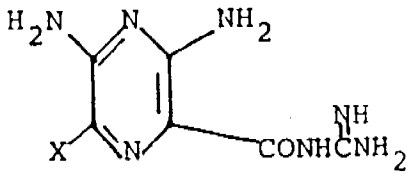
vari X är Cl, CN, CH_3S, CF_3S eller C_6H_5S, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med formeln



med CuX, vari X är som ovan definierats och Y är J eller Br.

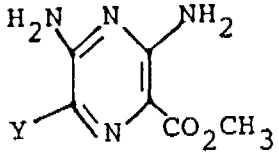
3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i lösningsmedlet hexametylfosforamid eller dimetylformamid vid 25-100°C.

4. Förfarande för framställning av föreningar med formeln

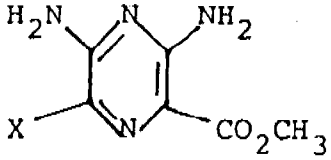


k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) reagerar en förening med formeln



med CuX, vari X är Cl, Cn, CH_3S, CF_3S eller C_6H_5S och Y är J eller Br, för alstrande av en förening med formeln



vari X är som ovan definierats, och

b) reagerar produkten fran steg a) med guanidin för erhållande av de önskade föreningarna.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen i steget a) utföres i närvaro av hexametylfosforamid eller dimetylformamid vid 25-100°C.

Hak. n:o 781966

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

1849/73

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 3313813

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

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

The Chemistry of the Cyano Group, toim. Z. Rappoport, Interscience Publ., Belfast 1970, s. 82-3

Kirk-Othmer's Encyclopaedia of Chemical Technology (1st. Ed.), Vol. 4, s. 676

21.6.83 Liina Viitke

Allekirjoitus