



C (45) Patentti myönnetty
Patent mallelet 66 10 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 203/22

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning 800510
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 20.02.80
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 20.02.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 22.08.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 26.06.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 21.02.79
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2906603.3

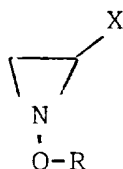
(71) Boehringer Mannheim GmbH., Mannheim-Waldhof, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Elmar Bosies, Weinheim, Wolfgang Kampe, Heddesheim, Max Thiel, Mannheim, Uwe Bicker, Lorsch, Dietmar Boerner, Lampertheim-Hüttenfeld, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten N-substituoitujen atsiridiini-2-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva N-substituerade aziridin-2-karboxylsyra-derivat

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä uusien farmaseuttisesti aktiivisten N-substituoitujen atsiridiini-2-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



(I)

jossa

X on nitriili- tai karbamoyyliryhmä ja

R on tyydytetty C₁-C₈-alkyylijäännös, joka voi olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C₁-C₈-alkoksikarbonyylillä, C₃-C₁₀-sykloalkyyllillä, fenoksilla tai fenyyllillä, joka vuorostaan mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, trifluorimetyylillä, nitriilillä, C₁-C₈-alkyyllillä tai C₁-C₈-alkoksilla; alkenyyli- tai alkynyylijäännös, joka sisältää 3-8 C-atomia, jolloin tyydyttämätön C-atomi ei ole sitoutunut happiatomiin; C₃-C₁₀-sykloalkyylijäännös tai tetrahydropyranyyli-, pyridinyylimetyyli-, pyrimidinyylimetyyli- tai 2-syan-1-atsiridinyyli-oksietyylijäännös, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

70702

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voivat sisältää asymmetriä hiiliatomeja ja ne voivat esiintyä cis-trans-isomeereina. Keksinnön kohteena on menetelmä kaikkien stereoisomeeristen muotojen sekä niiden seosten valmistamiseksi. Mahdollisesti suoritettava stereoisomeeristen muotojen erotus toteutetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Saksalaisista hakemusjulkaisuista 27 27 550, 26 56 323 ja 27 31 264 tunnetaan immunitteettia stimuloivia atsiridiini-2-karboksylihapojohdannaisia, joiden rengastyyppiä on asyloitu.

Nyt on yllättäen todettu, että kaavan I mukaisilla atsiridiini-2-karboksylihapojohdannaisilla, joissa rengastyyppiä on alkoksi-, aryylioksi- tai hetaryylioksi-substituentti, on huomattavasti parempi immunitetin stimuloimisvaikutus, ja lisäksi näillä yhdisteillä ei ole mainittavia sivuvaikutuksia. Nämä aineet soveltuvat tämän johdosta erinomaisesti erilaisien sairauksien käsittelyyn, jotka liittyvät immuunijärjestelmien heikentymiseen.

Lisäksi on eläinkokeissa todettu, että keksinnön mukaisilla aineilla on tehokkuutta pahanlaatuisia tuumoreita vastaan ja tämän johdosta ne soveltuvat lisäaineiksi pahanlaatuisten kasvaimien immunoterapiaan. Edelleen on todettu, että nämä aineet kykenevät myös pienentämään röntgen-säteiden ja sytostaattisten aineiden myrkyllisyyttä luuytimeen nähden tai kompensoimaan sen osaksi.

Kirjallisuudesta tunnetaan tiettyjä sellaisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on vety ja X on alkoksikarboonyyli- tai karbamoyyliryhmä (katso esim. Chem. Abstracts 81, 25 474 t ja 85, 192 460 z). Ilmoituksia näiden yhdisteiden farmakologisesta tehokkuudesta ei kuitenkaan esitetä kirjallisuuden näissä kohdissa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden immunitteettia stimuloiva vaikutus voidaan osoittaa:

1. leukosyyttien määrän kasvun perusteella edellä mainittujen aineiden oraalisen tai intravenöottisen annostelun jälkeen,
2. leukosyyttien muuttumisen kohoamisen perusteella, mitattuna radioaktiivisesti merkityn tymidiinin liittämisen avulla ihmisen lymfosyytteihin, hautomisen jälkeen edellä mainituilla aineilla (vertaa: K. Resch: "Praxis der Immunologie", julkaisija K.O. Vorländer Thieme-Verlag, Stuttgart 1976), ja
3. kokeellisen infektion avulla hiirissä.

Viimemainitussa tutkimuksessa on yllättäen todettu, että yleisen kaavan I mukaisten aineiden lisäännostelu jonkin tunnetun bakteriostaattisesti vaikuttavan kemoterapeuttisen aineen, esim. kloramfenikolin, lisäksi aikaansaa selvemmän terapeuttisen vaikutuksen kuin annosteltaessa pelkästään tätä bakteriostaattista kemoterapeuttista ainetta.

Näin ollen voidaan muodostaa lääkeaineita, jotka yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen ja sopivien kantaja- ja apuaineiden lisäksi sisältävät kemoterapeuttista ainetta, jolloin kemoterapeuttisilla aineilla ymmärretään kaupan olevia aineita, joilla on mikrobeja tappava vaikutus, kuten penisilliiniä, kefalosporiinia, sulfonamidia, aminoglykosidi-antibiootteja, tetrasykliiniä yms. Synergistinen vaikutus ilmenee selvästi esimerkiksi käytettäessä edellä esitettyä lääkeaineyhdistelmää, joka sisältää yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmään kuuluvaa immunitteettia stimuloivaa ainetta ja bakteriostaattisesti vaikuttavaa kemoterapeuttista ainetta, kloramfenikolia.

C₁₋₈-alkyyli- tai C₁₋₈-alkoksijäännökset voivat olla suora- ketjuisia tai haarautuneita ja ne sisältävät edullisesti 1-6 hiiliatomia. Edullisesti käytetään tällöin metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, n-butylyli-, sek.-butyyli-, tert.- butyyli-, n-pentyyli- ja n-heksyyli-ryhmiä ja vastaavia alkoksiryhmiä.

Alkenyyli- tai alkyylijäännökset ovat edullisesti vinyyli-, allyyli-, metyyliallyyli-, krotyyli-, 1-metyyli-2-propenyli-,

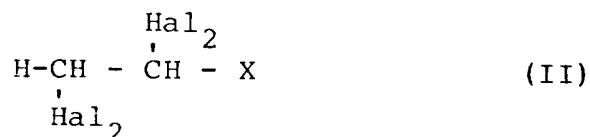
propargyyli, 2-butyinyyli, 1-metyyli-but-2-inyyli tai 3-pentinyyli.

Sykloalkyyli on edullisesti syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli.

Halogeenilla tarkoitetaan edellä olevassa keksinnössä fluoria, klooria tai bromia.

Kaavan 1 mukaiset yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava II



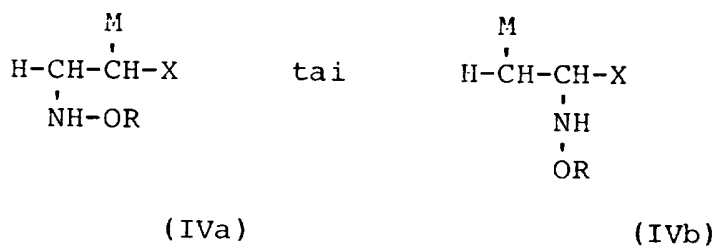
jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja Hal₁ ja Hal₂ ovat kloori tai bromi

saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiini-johdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava III



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

b) yhdiste, jolla on yleinen kaava IVa tai IVb tai tällaisen yhdisteen suola



joissa R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, ja M on kloori tai bromi tai OH-ryhmä,

saatetaan reagoimaan M-H-poislohkaisevan reagenssin kanssa, tai

c) yhdisteessä, jolla on yleinen kaava V



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_1 on alkyyliryhmä, muutetaan alkoksikarbonyyliryhmä $-COOR_1$ karbamoyyliryhmäksi $-CONH_2$, minkä jälkeen mahdollisesti jollakin edellä esitetyillä menetelmillä saatu yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa $X =$ karbamoyyli, muutetaan vastaavaksi nitriiliyhdisteeksi, ja mahdollisesti saatu yleisen kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmakologisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Menetelmissä a) ja b) lisätään halogeenivetyä lohkaisevaksi reagenssiksi emäksiä, ennen kaikkea tertiäärisiä amiineja, kuten trietyyliamiinia, trietanoliamiinia, diatsabisykloalkeenia yms. Tällöin voidaan käyttää alkoholeja, kuten metanolia, etanolia ja butanolia, mutta myös inerttisiä liuottimia, kuten metyleenikloridia, dioksaania, bentseeniä ja tolueenia. Erittäin hyvin voidaan lisätä myös liuottimia, kuten dimetyyli-formamidia tai dimetyylisulfoksidia. Tämän lisäksi voidaan käyttää muutamissa tapauksissa ennen kaikkea alkoholaatteja, kuten natriummetylaattia tai natriumetylaattia, vastaavassa alkoholissa. Edullista on käyttää menetelmässä b), ennen kaikkea kun ryhmä M tarkoittaa OH-ryhmää, vettä lohkaisevana aineena trifenyylifosfiinia hiilitetrakloridin ja trietyyliamiinin läsnäollessa, jolloin lisätään liuottimeksi tavallisesti metyleenikloridia tai kloroformia. Veden lohkaiseminen voidaan suorittaa kuitenkin myös rikkihappoa käyttäen.

Esteriryhmän muuttaminen amidi-ryhmiksi menetelmässä c) voidaan suorittaa käyttäen kaasumaista ammoniakkia orgaanisessa liuottimessa, edullisesti metanolissa tai etanolissa, tai vesipitoista ammoniakkia lämpötilassa $0-25^{\circ}\text{C}$. Haluttu amidi saostuu tai erotetaan reaktioseoksesta esim. patsaskromatografian avulla.

Karbamoyyliryhmän muuttamiseksi nitriiliryhmäksi käytetään kirjallisuudessa tunnettuja dehydrausaineita, jolloin käytetään ennen kaikkea trifenyylifosfiinin, hiilitetrakloridin ja trietyyliamiinin muodostamaa seosta. Liuottimena käytetään tavallisesti jotain halogenoitua hiilivetyä, kuten esim. metyleenikloridia tai kloroformia, tai myös asetonitriiliä. Haluttu nitriili erotetaan säännön mukaisesti tislaamalla reaktioseoksesta.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa tarvittavat lähtöaineet ovat tunnettuja aineita tai niitä voidaan valmistaa samalla tavoin kuin tunnettuja yhdisteitä näiden valmistusta kuvaavien menetelmien avulla.

Kaavan IVa mukaisia yhdisteitä voidaan saada esim. liittämällä O-substituoituja hydroksyyliamiini-johdannaisia aktivoituihin, edullisesti bromin avulla aktivoituihin, akryylihapojohdannaisiin tavanomaisia menetelmiä käyttäen.

Sellaisten farmaseuttisten tuotteiden valmistamiseksi, joilla on immunitettä stimuloiva vaikutus, sekoitetaan yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä sinänsä tunnetulla tavalla sopivien farmaseuttisten kantaja-aineiden kanssa ja muodostetaan esim. tableteiksi tai rakeiksi, tai lisäämällä myös vastaavia apuaineita veteen tai öljyyn, kuten esim. oliiviöljyyn, suspendoidaan tai liuotetaan näihin ja käytetään kapseleihin. Koska vaikuttava aine on hapon suhteen labiili, varustetaan valmisteet vasta alkalisisä ohutsuolen ympäristössä liukenevalla päällysteellä tai sekoitetaan vastaavan kantaja-aineen, kuten esim. korkeamman rasvahapon tai karboksimeyyliiselluloosan kanssa. Kiinteitä kantaja-aineita ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti, meyyliiselluloosa, talkki, helposti dispergoituvat piihapot, suurimolekyylliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvisrasvat ja kiinteät, suurimolekyylliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykoli), ja oraaliseen käyttöön tarkoitettut valmisteet voivat sisältää haluttaessa maku- ja makeutusaineita.

Injektioväliaineena käytetään edullisesti vettä, joka sisältää injektiooliuksissa tavanomaisia lisäaineita, kuten stabiloimisaineita, liukenemistä edistäviä aineita tai heikosti alkalista puskuria. Tällaisia lisäaineita ovat esim. dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, N-metyylipyrrolidoni, fosfaatti- ja karbonaattipuskuri, etanoli, kompleksin muodostajat (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo ja sen ei-myrkkylliset suolat), suurimolekyylliset polymeerit (kuten juokseva polyetyleenioksidi) viskositeetin säätämistä varten.

Sellaisten sairauksien estämiseksi, joihin liittyy immuunijärjestelmän heikkeneminen, käytetään yleisen kaavan I mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä 1-600 mg, edullisesti 50-500 mg, suuruisina yksittäisannoksina, jolloin näitä yksittäisannoksia voidaan antaa tarpeen mukaan kerran tai useammin vuorokaudessa.

Lääkeaineyhdistelmissä, joissa käytetään yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä yhdessä jonkin kemoterapeuttisen aineen kanssa, tulevat yleensä kysymykseen samat galeeniset valmisteet kuin edellä mainituissa yksittäisaineissa. Molemmat vaikuttavat aineet, immunitettia stimuloiva aine sekä kemoterapeuttinen aine, esiintyvät yleensä näissä valmistusmuodoissa suhteessa 10:1-1:10, jolloin on osoittautunut edulliseksi käyttää kummankin komponentin ekvimolaarisia suhteita.

Eräs sopiva valmiste sisältää esim. 100 mg kloramfenikolia kemoterapeuttisena aineena ja 33,3 mg 2-syan-1-etoksiatsiriidiiniä sekä sopivaa kantaja-ainetta, kuten tärkkelystä, ja valmistetaan 250 mg suuruisten tablettien muodossa, joita nautitaan yleensä kahdesti vuorokaudessa oraalisesti.

Koepöytäkirja

Leukosyyttien määrittäminen käyttäen oraalista yksittäistä annostelua rotille

Koejärjestely: Kokeessa käytettiin naaraspuolisia, täysikasvuisia Sprague-Dawley-rottia WIGA-firmalta (Gassner, Sulzfeld), joiden paino oli 180-200 g. Eläimiä pidettiin vakiolämpötilassa ($23 \pm 1^{\circ}\text{C}$), vakioilmankosteudessa ($55 \pm 5\%$) päivä/yö-rytmin ollessa 12 h. Eläimille annettiin SNIFF-rottapellettejä (Intermast, Soest) ja vettä ad libitum. Joka kerralla 10 rottaa sai yhdellä kertaa oraalisesti tutkimukseen tarkoitettua ainetta (liuotettuna 10 ml:aan 0,5-prosenttista tyloosiliuosta/ruumiinpainokilo) nielusondin avulla annosteltuna. Vertailua varten käsiteltiin joka kerralla 10 eläintä ainoastaan 10 ml:lla 0,5-prosenttista tyloosiliuosta/ruumiinpainokilo. Ennen annostelua eläimiä pidettiin paastolla ja retro-orbitaalista laskimopunoksesta otettiin heparinisoidun pistokapillarin (B 3095/2, Sherwood Med. Inc. St. Louis) avulla verta ja määritettiin leukosyytit "coulter counter"-laitteella tunnetulla tavalla.

70702

Neljäntenä päivänä otettiin eläimistä verta retro-orbitaalista laskimopunoksesta ja leukosyytit laskettiin. Yksittäisistä arvoista laskettiin keskiarvo. Koeryhmät arvioitiin ai-noastaan silloin, kun vertailuryhmät eivät osoittaneet mitään fysiologisia muutoksia. Taulukossa 1 on esitetty arvot verrat-tuina 1-karbamoyyli-2-syanatsiridiiniin (BA 1).

Seuraavat arvot osoittavat, että kaikki tutkitut aineet saavat aikaan merkittävän lisäyksen leukosyyttien määrässä ja siten ovat voimakkaasti immunogeenisiä.

Taulukko 1

Annos: 200 mg/kg, per os

Esimerkki n:o	Leukosyytit tuhatkertaisina ($\times 10^2$)	
	O-arvo	Maksimi (+ 4. päivä)
1, 2, 3, 6b	8,04	15,68
1a, 6e	7,29	16,53
1b, 6c	9,1	21,5
4	7,03	12,45
4a	8,23	12,88
4b	7,16	10,99
4d	6,84	10,84
6	7,48	11,59
6a	5,89	19,29
7a	6,6	12,9
7e	5,6	11,3
7g	6,6	10,3
7i	6,7	11,4
1-karbamoyyli-2-syanatsiridiini (vertailuaine) BA 1	8,9	9,5

2-syano-1-metoksiatsiridiinin (esimerkki 6a) synergistinen vaikutus kloramfenikolin kanssa

Koejärjestely: Joka kerralla infektoitiin 20 naaraspuolista NMRI-hiirtä *E. coli*lla (108) laimennettuna 1:60 siten, että 0,5 ml infektioliuosta annettiin vatsaontelon sisäisesti (mikro-organismimäärä = $5,4 \times 10^6$ mikro-organismia/eläin). Yhteensä infektoitiin 4 ryhmää. Ensimmäisen ryhmän muodostivat infektioverrokkit, toiselle ryhmälle annettiin 20 mg/kg kloramfenikolia oraalisesti, kolmannelle ryhmälle 10 mg/kg 2-syano-1-metoksiatsiridiiniä oraalisesti ja neljännelle ryhmälle 20 mg/kg kloramfenikolia + 10 mg/kg 2-syano-1-metoksiatsiridiiniä. Eläimet kontrolloitiin päivittäin kuolleisuuden suhteen. Kuten taulukosta 2 ilmenee, kuoli infektioverrokki-ryhmässä 4 päivän aikana kaikki eläimet, kun taas kloramfenikolilla käsiteltyjen eläinten ryhmässä 13 jäi eloon 20:stä, ja kloramfenikolilla + 2-syano-1-metoksiatsiridiinillä käsitellyssä ryhmässä 19 jäi eloon 20:stä. 2-syano-1-metoksiatsiridiinillä on vain vähäinen vaikutus (2 20:stä jäi eloon). Nämä kuolleisuusluvut (4 vrk:ssa) eivät muuttuneet enää 14 päivän aikana.

Taulukko 2

	Henkiinjääneiden määrä		
	1 päivä	4 päivää	14 päivää
Kloramfenikoli 20 mg/kg	13/20	13/20	13/20
2-syano-1-metoksiatsiridiini 10 mg/kg	2/20	2/20	2/20
Kloramfenikoli (20 mg/kg + 2-syano-1-metoksiatsiridiini (10 mg/kg)	20/20	19/20	19/20
Verrokkit	1/20	0/20	0/20

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan lähemmin keksinnön mukaisien yhdisteiden valmistusta.

Seuraavissa esimerkeissä kuvattujen yhdisteiden rakenne on varmistettu mikropolttoanalyysin sekä NMR- ja massaspektrien avulla.

70702

Esimerkki 12-syan-1-etoksiatsiridiini

2,29 g:aan 2-bromi-3-etoksiaminopropionitriili-hydrokloridia (sp. 97-100°C) 30 ml:ssa tolueenia lisätään 2,98 g trietanoliamiinia ja keitetään palautusjäähdyttäen 5 h. Tolueeni poistetaan sitten pyörivässä haihduttajassa, jäännöstä käsitellään eetterillä, se suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan vähäiseen määrään jääkylmää 2-n suolahappoa, uuteaan kolmasti eetterillä, eetterifaasi pestään neutraaliksi vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös tislataan tämän jälkeen.

Saanto: 0,6 g ($\hat{=}$ 53 % teor.) 2-syan-1-etoksiatsiridiiniä, $kp_{0,1}$: 38-40°C.

Analogisella tavalla saadaan

- a) 3-bentsyylioksiamino-2-bromipropionitriili-hydrokloridista (sp. 128-130°C) 1-bentsyylioksi-2-syanatsiridiini ($kp_{0,1}$: 113-115°C)
- b) 2-bromi-3-isopropoksiaminopropionitriili-hydrokloridista (sp. 100-104°C) 2-syan-1-isopropoksiatsiridiini ($kp_{0,1}$: 28-29°C).

Esimerkki 22-syan-1-etoksiatsiridiini

4,7 g:aan 2,3-dibromipropionitriiliä 10 ml:ssa etanolia lisätään tiptoittain samalla sekoittaen lämpötilassa 20°C liuos, jossa on 3,3 g trietanoliamiinia 10 ml:ssa etanolia. 1 tunnin kuluttua lisätään tiptoittain liuos, jossa on 1,8 g O-etyylihydroksyyliamiinia 10 ml:ssa etanolia, ja liuos, jossa on 3,3 g trietanoliamiinia 10 ml:ssa etanolia samanaikaisesti, ja keitetään 120 h samalla sekoittaen. Jäähdyttämisen jälkeen suoritetaan erotus imusuodattamalla, suodos haihdutetaan, jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, ravistetaan kahdesti jääkylmän 2-n suolahapon kanssa, pestään jäävedellä neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös tislataan.

Saanto: 0,44 g ($\hat{=}$ 17 % teor.) 2-syan-1-etoksiatsiridiiniä, $kp_{0,1}$: 38-40°C.

70702

Esimerkki 32-syan-1-etoksiatsiridiini

1,93 g:aan 2-bromi-3-etoksiaminopropionitriiliä (öljymäinen aine) 20 ml:ssa metyleenikloridia lisätään lämpötilassa 0°C 1,52 g diatsabisykloundekeenä, ja liuoksen annetaan seistä 48 h jäähdytyskaapissa. Tämän jälkeen haihdutetaan, jäännöstä sekoitetaan eetterin kanssa, se suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan pieneen määrään jääkylmää 2-n suolahappoa, uutetaan kolmasti eetterillä, eetterifaasi pestään vedellä neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös tislataan tämän jälkeen.

Saanto: 0,4 g ($\hat{=}$ 36 % teor.) 2-syan-1-etoksiatsiridiiniä, $kp_{0,1}$: 38-40°C.

Esimerkki 41-(4-klooribentsyylioksi)-2-syanatsiridiini

4,7 g:aan 2,3-dibromipropionitriiliä 10 ml:ssa etanolia lisätään tipoittain lämpötilassa 20°C samalla sekoittaen liuos, jossa on 3,3 g trietanoliamiinia 10 ml:ssa etanolia. 1 tunnin kuluttua imusuodatetaan, suodokseen lisätään liuos, jossa on 3,46 g 4-klooribentsyylioksiamiinia 20 ml:ssa etanolia, ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa yli yön. Tämän jälkeen haihdutetaan, jäännös liuotetaan 50 ml:aan metyleenikloridia ja siihen lisätään lämpötilassa 0°C 3,34 g diatsabisykloundekeenä. Liuoksen annetaan seistä 48 h jäähdytyskaapissa, haihdutetaan, jäännös sekoitetaan eetterin kanssa, imusuodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös lisätään piigee lipatsaaseen (100 g; elutoimisaine eetteri/ligroiini tilavuussuhde 1/1). Saatua tuotetta sekoitetaan sitten ligroiinin kanssa ja imusuodatetaan.

Saanto: 1,69 g ($\hat{=}$ 37 % teor.) 1-(4-klooribentsyylioksi)-2-syanatsiridiiniä, sp. 41-45°C.

Analogisella tavalla saadaan saatettaessa 2,3-dibromipropionitriili reagoimaan

- a) fenetoksiamiinin kanssa
2-syan-1-fenetoksiatsiridiini (öljymäinen aine),
- b) 2-metoksibentsyylioksiamiinin kanssa
2-syan-1-(2-metyyli bentsyylioksi)-atsiridiini (sp. 45-49°C),

- c) 3,4-dimetoksi-bentsyylioksiamiinin kanssa
2-syan-1-(3,4-dimetoksi-bentsyylioksi)-atsiridiini
(sp. 45-48°C),
- d) 2-fluoribentsyylioksiamiinin kanssa
2-syan-1-(3-fluoribentsyylioksi)-atsiridiini (kp_{0,1}:
138-140°C).

Esimerkki 5

1-etoksiatsiridiini-2-karboksiamidi

22 g 1-etoksiatsiridiini-2-karboksyylihappoetyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan etanoli/100 ml väkevää ammoniakkia ja annetaan seistä 3 h huoneen lämpötilassa. Liuos haihdutetaan ja puhdistetaan piigeeipatsaassa (200 g piigeeeliä; elutoimisaine asetoni/toluoli tilavuussuhde 1/1). Tuote voidaan kiteyttää uudelleen asetonista.

Saanto: 14,5 g ($\hat{=}$ 80 % teor.) 1-etoksiatsiridiini-2-karboksiamidia, sp. 50-54°C.

Analogisella tavalla saadaan

- a) 1-metoksiatsiridiini-2-karboksyylihappoetyyliesteristä
1-metoksiatsiridiini-2-karboksiamidi, sp. 83-86°C,
- b) 1-isopropoksiatsiridiini-2-karboksyylihappoetyyliesteristä
1-isopropoksiatsiridiini-2-karboksiamidi, sp. 118-120°C,
- c) 1-n-butoksiatsiridiini-2-karboksyylihappoetyyliesteristä
1-n-butoksiatsiridiini-2-karboksiamidi, sp. 64-67°C,
- d) 1-bentsyylioksiatsiridiini-2-karboksyylihappoetyyliesteristä
1-bentsyylioksiatsiridiini-2-karboksiamidi, sp. 87-90°C,
- e) 1-allyylioksiatsiridiini-2-karboksyylihappoetyyliesteristä
1-allyylioksiatsiridiini-2-karboksiamidi, sp. 57-60°C.

Tässä esimerkissä käytetyt lähtöaineet valmistettiin seuraavasti:

1-etoksiatsiridiini-2-karboksyylihappoetyyliesteri

69,6 g:aan 2,3-dibromipropionihappoetyyliesteriä 140 ml:ssa etanolia lisätään 40 g trietanoliamiinia 40 ml:ssa etanolia. 1 tunnin kuluttua lisätään tipoittain samanaikaisesti liuos, jossa on 16,3 g O-etyylihydroksyliamiinia 30 ml:ssa etanolia,

ja 40 g trietanoliamiinia 80 ml:ssa etanolia, ja sekoitetaan 12 h huoneen lämpötilassa. Sakka erotetaan imusuodattamalla ja suodosta kuumennetaan 20 h palautusjäähdyttäen. Sakka imusuodatetaan jälleen, suodos haihdutetaan ja puhdistetaan piigeelipatsaassa (100 g piigeeliä; eluutioaine asetoni/toluoli; tilavuussuhde 1/1). Saadaan keltaista öljyä, joka tislataan. Saanto: 25,5 g (= 60 % teor.) 1-etoksiatsiridiini-2-karboksyylihapoetyyliesteriä, $k_{p0,1}$: 38-40°C.

Samalla tavoin saadaan 2,3-dibromipropionihapoetyyliesteristä ja

- a) O-metyylihydroksyyliamiinista
1-metoksiatsiridiini-2-karboksyylihapoetyyliesteri,
 $k_{p0,2}$: 42°C,
- b) O-isopropylihydroksyyliamiinista
1-isopropoksiatsiridiini-2-karboksyylihapoetyyliesteri,
- c) O-n-butylihydroksyyliamiinista
1-n-butoksiatsiridiini-2-karboksyylihapoetyyliesteri
- d) O-bentsyylihydroksyyliamiinista
1-bentsyylioksiatsiridiini-2-karboksyylihapoetyyliesteri,
- e) O-allyylihydroksyyliamiinista
1-allyylioksiatsiridiini-2-karboksyylihapoetyyliesteri.

Esimerkki 6

1-allyylioksi-2-syanatsiridiini

Suspensioon, jossa on 6,9 g 1-allyylioksi-2-atsiridiinikarboksiamidia (valmistus katso esimerkkiä 5e) 110 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa 25,6 g trifenyylifosfiiniä, 14,8 g hiilitetrakloridia ja 9,8 g trietyyliamiinia. Sitten sekoitetaan 20 h, haihdutetaan pyörivässä haihduttajassa, jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, suodatetaan, suodos haihdutetaan ja öljymäinen jäännös lisätään piigeelipatsaaseen (100 g piigeeliä, elutoimisaine asetoni/toluoli tilavuussuhde 1/1).

Saadaan 2,6 g raakatuotetta, joka tislataan tämän jälkeen.

Saanto: 1,9 g ($\hat{=}$ 32 % teor.) 1-allyylioksi-2-syanatsiridiiniä
 $k_{p0,1}$: 58-59°C.

Analogisella tavalla saadaan

- a) 1-metoksiatsiridiini-2-karboksiamidista
(katso esimerkkiä 5a)
2-syan-1-metoksiatsiridiini ($k_{p0,1}$: 31-32°C),
- b) 1-etoksiatsiridiini-2-karboksiamidista
(katso esimerkkiä 5)
2-syan-1-etoksiatsiridiini ($k_{p0,1}$: 38-40°C),
- c) 1-isopropoksiatsiridiini-2-karboksiamidista
(katso esimerkkiä 5b)
2-syan-1-isopropoksiatsiridiini ($k_{p0,1}$: 28-29°C),
- d) 1-n-butoksiatsiridiini-2-karboksiamidista
(katso esimerkkiä 5c)
1-n-butoksi-2-syanatsiridiini ($k_{p0,1}$: 83-84°C),
- e) 1-bentsyylioksiatsiridiini-2-karboksiamidista
(katso esimerkkiä 5d)
1-bentsyylioksi-2-syanatsiridiini ($k_{p0,1}$: 113-115°C).

Esimerkki 7

Esimerkin 4 mukaisesti saadaan saatettaessa 2,3-dibromipropionitriili reagoimaan

- a) O-(2-bromietyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
1-(2-bromietoksi)-2-syanatsiridiini (öljymäinen aine)
- b) O-(2-hydroksietyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(2-hydroksietoksi)-atsiridiini (öljymäinen aine),
- c) O-(2-tetrahydropyranyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(2-tetrahydropyranyylioksi)-atsiridiini (öljymäinen aine),

- d) O-(2-fenoksietyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(2-fenoksietoksi)-atsiridiini (öljymäinen aine),
- e) 1,2-bis-(amiinioksi)-etaanin kanssa
1,2-bis-(2-syan-1-atsiridinyylioksi)-etaani (öljymäinen aine),
- f) O-(2-metyyli-2-propenyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(2-metyyli-2-propenylioksi)-atsiridiini
 $k_{pO,1}$: 65-67°C ,
- g) O-(3-propynyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(3-propynylioksi)-atsiridiini (öljymäinen aine),
- h) O-sykloheksyylihydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-sykloheksyylioksi-atsiridiini (öljymäinen aine),
- i) O-(4-syanbentsyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(4-syanbentsyylioksi)-atsiridiini, sp. 48-51°C
(ligroiini),
- k) O-(2-pyridyylimetyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(2-pyridyylimetoksi)-atsiridiini (öljymäinen aine),
- l) O-(etoksikarbonyylimetyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syanatsiridin-1-yyli-oksietikkahappoetyyliesteri
(öljymäinen aine),
- m) O-(4-metyyllibentsyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(4-metyyllibentsyylioksi)-atsiridiini, sp. 20°C,
- n) O-(3- $\alpha\alpha\alpha$ -trifluorimetyyllibentsyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(3- $\alpha\alpha\alpha$ -trifluorimetyyllibentsyylioksi)-atsiridiini
(öljymäinen aine),
- o) O-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
1-(5-kloori-2-metoksibentsyylioksi)-2-syanatsiridiini,
sp. 62-64°C,
- p) O-(4-metoksibentsyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(4-metoksibentsyylioksi)-atsiridiini, sp. 44-46°C,
- q) O-(2,4-diklooribentsyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(2,4-diklooribentsyylioksi)-atsiridiini, sp.
40-44°C,

70702

- r) O-(3,4-diklooribentsyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(3,4-diklooribentsyylioksi)-atsiridiini,
sp. 48-50°C,
- s) O-(pyrimidin-2-yyliimetyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(pyrimidin-2-yyliimetoksi)-atsiridiini,
- t) O-(pyrimidin-4-yyliimetyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa
2-syan-1-(pyrimidin-4-yyliimetoksi)-atsiridiini.

Esimerkki 8

Esimerkin 4 mukaisella tavalla saadaan saatettaessa 2,3-di-bromipropionitriili reagoimaan O-(3-fluoribentsyyli)-hydroksyyliamiinin kanssa 2-syan-1-(3-fluoribentsyylioksi)-atsiridiini (katso esimerkkiä 4d). Suoritettaessa patsaskromatografinen erottaminen piigeelein avulla (eluutioaine eetteri/ligroiini tilavuussuhde 1/1) voidaan molemmat invertomeerit erottaa, jolloin saadaan

- a) trans-2-syan-1-(3-fluoribentsyylioksi)-atsiridiini
(öljymäinen aine), ja
- b) cis-2-syan-1-(3-fluoribentsyylioksi)-atsiridiini
(öljymäinen aine).

Näitä invertomeerejä saadaan suhteessa 5:1 (trans/cis).
NMR-spektrissä saadaan niille yhtäläiset arvot.

70702

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten N-substituoitujen atsiridiini-2-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava

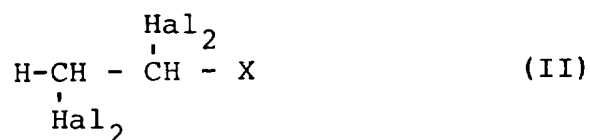


jossa

X on nitriili- tai karbamoyyliryhmä ja

R on tyydytetty $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyylijäännös, joka voi olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkoksikarbonyylillä, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -sykloalkyyllillä, fenoksilla tai fenyyllillä, joka vuorostaan mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, trifluorimetyylillä, nitriilillä, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyyllillä tai $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkoksilla; alkenyyli- tai alkynyylijäännös, joka sisältää 3-8 C-atomia, jolloin tyydyttämätön C-atomi ei ole sitoutunut happiatomiin; $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -sykloalkyylijäännös tai tetrahydropyranyyli-, pyridinyylimetyyli-, pyrimidinyylimetyyli- tai 2-syan-1-atsiridinyyli-oksietyylijäännös, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siittä, että

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava II



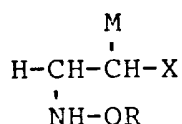
jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja Hal_1 ja Hal_2 ovat kloori tai bromi

saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiini-johdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava III



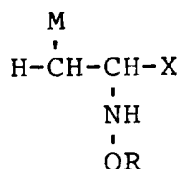
jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

b) yhdiste, jolla on yleinen kaava IVa tai IVb tai tällaisen yhdisteen suola



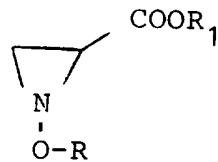
(IVa)

tai



(IVb)

joissa R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, ja M on kloori tai bromi tai OH-ryhmä, saatetaan reagoimaan M-H-poislohkaisevan reagenssin kanssa, tai c) yhdisteessä, jolla on yleinen kaava V



(V)

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_1 on alkyyliryhmä, muutetaan alkoksikarbonyyliryhmä $-COOR_1$ karbamoyyliryhmäksi $-CONH_2$, minkä jälkeen mahdollisesti jollakin edellä esitetyillä menetelmillä saatu yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa X = karbamoyyli, muutetaan vastaavaksi nitriiliyhdisteeksi, ja mahdollisesti saatu yleisen kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmakologisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
 - 2-syan-1-metoksiatsiridiini,
 - 2-syan-1-etoksiatsiridiini,
 - 2-syan-1-isopropoksiatsiridiini,
 - 1-(2-bromietoksi)-2-syanatsiridiini,
 - 1-allyylioksi-2-syanatsiridiini,
 - 2-syan-1-(3-propynylioksi)-atsiridiini,
 - 1-bentsyylioksi-2-syanatsiridiini,
 - 1-(4-klooribentsyylioksi)-2-syanatsiridiini,
 - 2-syan-1-(2-metyylibentsyylioksi)-atsiridiini,
 - 2-syan-1-(3-fluoribentsyylioksi)-atsiridiini,
 - 2-syan-1-(4-syanbentsyylioksi)-atsiridiini,
 - 2-syan-1-fenetoksiatsiridiini tai
 - 1,2-bis-(2-syan-1-atsiridinyylioksi)-etaani.

70702

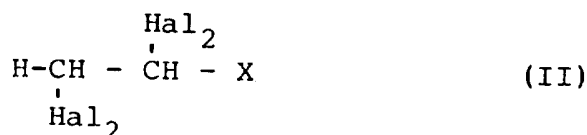
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva N-substituerade aziridin-2-karboxylsyra-derivat med den allmänna formeln I



vari

X betecknar en nitril- eller en karbamoyl-grupp och
 R betecknar en mättad C_1 - C_8 -alkylrest, som kan vara substituerad med halogen, hydroxi, C_1 - C_8 -alkoxikarbonyl, C_3 - C_{10} -cykloalkyl, fenoxi eller fenyl, vilken åter eventuellt är substituerad med en eller flera halogen, trifluormetyl, nitril, C_1 - C_8 -alkyl eller C_1 - C_8 -alkoxi; en alkenyl- eller alkynyl-rest med 3-8 C-atomer, varvid en omättad C-atom icke är bunden vid syreatomen; en C_3 - C_{10} -cykloalkyl-rest eller en tetrahydropyranyl-, pyridinylmetyl-, pyrimidinylmetyl- eller 2-cyan-1-aziridinyl-oxietyl-rest, samt deras farmakologiskt acceptabla salter,
 k ä n n e t e c k n a t av att man
 a) omsätter en förening med den allmänna formeln II

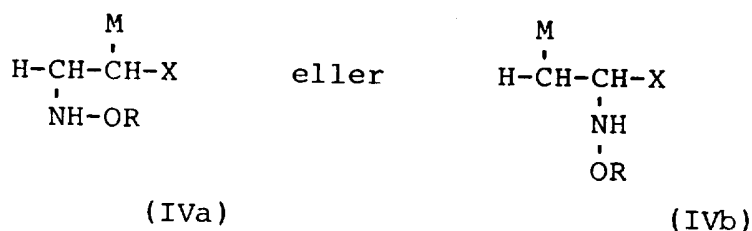


vari X har den ovan angivna betydelsen och Hal_1 och Hal_2 är klor eller brom,
 med ett hydroxylaminderivat med den allmänna formeln III



vari R har den ovan angivna betydelsen, eller

b) behandlar en förening med den allmänna formeln IVa eller IVb eller ett salt av en dylik förening



70702

i vilka R och X har de ovan angivna betydelserna och M är klor, brom eller en OH-grupp,
med ett M-H-avspjälkande reagens, eller
c) i en förening med den allmänna formeln V



vari R har den ovan angivna betydelsen och R_1 betecknar en alkylgrupp, omvandlar alkoxikarbonylgruppen $-COOR$, till en karbamoylgrupp $-CONH_2$ därpå eventuellt överför en enligt ovan anförda förfarande erhållen förening med den allmänna formeln I, vari X = karbamoyl till motsvarande nitrilförening, och eventuellt överför en så erhållen förening med den allmänna formeln I till ett farmakologiskt acceptabelt salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer

2-cyan-1-metoxiaziridin,
2-cyan-1-etoxiaziridin,
2-cyan-1-isopropoxiaziridin,
1-(2-brometoxi)-2-cyanaziridin,
1-allyloxi-2-cyanaziridin,
2-cyan-1-(3-propynyloxi)-aziridin,
1-bensyloxi-2-cyanaziridin,
1-(4-klorbensyloxi)-2-cyanaziridin,
2-cyan-1-(2-metylbensyloxi)-aziridin,
2-cyan-1-(3-fluorbensyloxi)-aziridin,
2-cyan-1-(4-cyanbensyloxi)-aziridin,
2-cyan-1-fenetoxiaziridin eller
1,2-bis-(2-cyan-1-aziridinyloxi)-etan.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Chemical Abstracts, vol. 77 (1972), 164799 h, Tetrahedron Lett. 1972 (38), 3995-8. Chemical Abstracts, vol 81 (1974), 25474 t, Izv. Akad. Nauk SSSR, ser. Khim. 1974 (2), 482.