

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 750026 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 750026

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.01.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.01.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 22.07.1975

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

21.01.1974 CH 767/74

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Cermol S.A.**, Evionnaz (VS), Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Baum, L.**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • **Szabo, S.**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

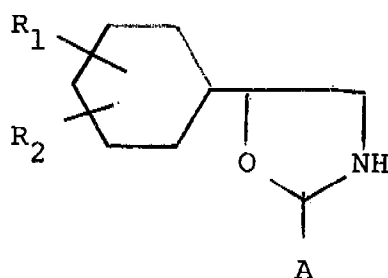
**Uusien 2,5-disubstituoitujen oksatsolidinien valmistusmenetelmä**

**Förfarande för framställning av nya 2,5-disubstituerade oxazolidiner**

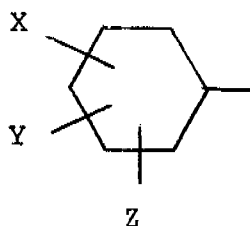
Cermol S.A.  
1902 Evionnaz (VS)  
Sveitsi

Uusien 2,5-disubstituoitujen oksatsolidinien valmistusmenetelmä. -  
Förfarande för framställning av nya 2,5-disubstituerade oxazolidiner..

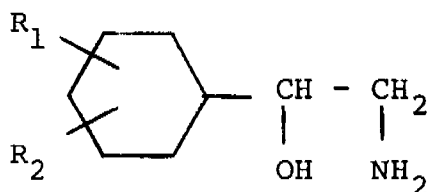
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa uusia 2,5-disubstituoituja oksatsolidineja, joilla on hyödyllinen farmakologinen vaikutus ihmislääketieteessä ja joiden kaava on



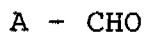
jossa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat identtisiä tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai hydroksiradikaalia; A on alempi alkyyli-  
radikaali, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butyyli tai isobutyyli, tai aryyli-  
radikaali, jonka kaava on



jossa X, Y, Z ovat identtisiä tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliradikaalia tai hydroksi- tai alempi alkoksiradikaalia, tunnettu siitä, että 2-amino-1-fenyylietanoli, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan aldehydin kanssa, jonka kaava on



Kondensaatio suoritetaan parhaiten aromaattisissa hiilivedyissä refluksioimalla ja aseotrooppisesti tislamalla reaktion aikana muodostunut vesi. Tähän toimenpiteeseen tarvittava aika on 1 - 10 tuntia. Raakatuote voidaan kylmäpuristaa ja kiteyttää uudelleen.

#### Esimerkki 1

#### 2-(2'-hydroksifenyyli)-5-(4"-hydroksifenyyli)-oksatolisidini

Sekoittimella, lämpömittarilla ja aseotrooppisella erotuslaitteella varustettuun pyöreäpohjaiseen 200 ml:n pulloon laitetaan 15,3 g (0,1 moolia) 2-amino-1-(4'-hydroksifenyyli)etanolia, 12,2 g (0,1 moolia) salisyylihappoaldehydiä ja 80 ml kuivaa bentseeniä.

Tätä refluksoidaan 3 tuntia, jona aikana erotetaan 1,8 ml vettä. Jäähdyttämisen jälkeen suodatetaan ja kuivataan tyhjiössä 50°C:ssa. Saadaan 25 g raakatuotetta; sulamispiste 148-150°C. Saanto: 97 %.

Kiteyttämällä uudelleen 75 ml:sta etanolia saadaan 21,5 g 2-(2'-hydroksifenyyli)-oksatsolidinia. Sulamispiste: 155-157°C. Saanto: 83,5 %.

## Esimerkki 2

### 2-(2'-hydroksifenyyli)-5-(3",4"-dihydroksifenyyli)-oksatolisidini

Noudattamalla esimerkin 1 menetelmää kuumennetaan 6 tuntia 16,9 g (0,1 moolia) 2-amino-1-(3',4'-dihydroksifenyyli)etanolia ja 12,2 g (0,1 moolia) salisyylihappoaldehydiä 80 ml:ssa kuivaa bentseeniä. Tänä aikana erotetaan 1,1 ml vettä. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatetaan. Kuivataan tyhjiössä 50°C:ssa. Saadaan 23,5 g raakatuotetta. Sulamispiste 151-152°C.

Kaasukromatografian perusteella tämä raakatuote sisältää 25-35 % lähtöainetta. Tämä seos kiteytetään uudelleen 270 ml:sta etyyliasettaattia ja lähtöaine, so. 2-amino-1-(3',4'-hydroksifenyyli)etanoli (5,5 g) suodatetaan vielä kuumana. Saadaan 12 g 2-(2'-hydroksifenyyli)-5-(3",4"-dihydroksifenyyli)-oksatsolidinia. Sulamispiste 128-129°C. Saanto: 44 %.

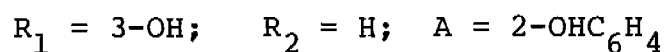
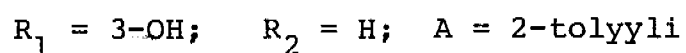
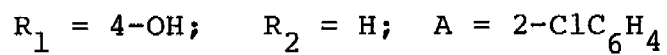
Edellä kuvatulla esimerkin 1 mukaisella menetelmällä voidaan valmistaa seuraavat tuotteet:

- 1) 2-fenyyli-5-(4'-hydroksifenyyli)-oksatolisidini. Sulamispiste 164-165°C. Kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista (Saanto: 92 %).
- 2) 2-(3'-hydroksifenyyli)-5-(4"-hydroksifenyyli)-oksatsolidini. Sulamispiste 154-155°C. Kiteytetään uudelleen isopropanolista. (Saanto: 80 %).
- 3) 2,5-bis-(4'-hydroksifenyyli)-oksatsolidini. Sulamispiste 149-150°C. Voidaan kiteyttää etanolista (saanto: 54 %).
- 4) 2-(3',4'-dimetoksifenyyli)-5-(4"-hydroksifenyyli)-oksatolisidini. Sulamispiste 157-158°C. Voidaan kiteyttää uudelleen etyyliasetaatista (saanto: 69 %).

- 5) 2-(3',4',5'-trimetoksifenyyli)-5-(4"-hydroksifenyyli)-oksatsolidini. Sulamispiste 170-171<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää uudelleen etanolista. (Saanto: 86 %).
- 6) 2-(3',4'-dioksimetyleenifenyyli)-5-(4"-hydroksifenyyli)oksatsolidini. Sulamispiste 170-172<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää uudelleen etanolista. (Saanto: 87 %).
- 7) 2-(2'-kloorifenyyli)-5-(4"-hydroksifenyyli)-oksatolisidini. Sulamispiste 143-144<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää uudelleen etanolista. (Saanto: 78 %).
- 8) 2-(2'-hydroksifenyyli)-5-(3"-hydroksifenyyli)-oksatolisidini. Sulamispiste 132-133<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää uudelleen etanolista. (Saanto: 77 %).
- 9) 2-(2',5'-dimetoksifenyyli)-5-(3"-hydroksifenyyli)-oksatolisidini. Sulamispiste 232-233<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää uudelleen etanolista. (Saanto: 84 %).
- 10) 2-(2'-kloorifenyyli)-5-(3"-hydroksifenyyli)-oksatsolidini. Sulamispiste 143-145<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää uudelleen etanolista. (Saanto: 67 %).
- 11) 2-(2',6'-dikloorifenyyli)-5-(3"-hydroksifenyyli)-oksatolisidini. Sulamispiste 149-151<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää uudelleen etanolista. (Saanto: 65 %).
- 12) 2-(2',4'-dihydroksifenyyli)-5-(3"-hydroksifenyyli)-oksatolisidini. Sulamispiste 173-175<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää etanolista. (Saanto: 40 %).
- 13) 2-tolyyli-5-(3'-hydroksifenyyli)-oksatsolidini. Sulamispiste 141-142<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää etanolista. (Saanto: 61 %).
- 14) 2-isobutyyli-5-(3'-hydroksifenyyli)-oksatsolidini. Sulamispiste 197-198<sup>o</sup>C. Voidaan kiteyttää uudelleen metanolista. (Saanto: 24 %).

## Farmakodynaamiset kokeet

1. Farmakodynaamiset kokeet koskevat yhdisteitä, joissa on seuraavat substituentit:



### 1.1 Akuutti toksisuus

Kokeet suoritettiin Wistar-rotilla, oraalisesti (P.O.), intraperitoneaalisesti (I.P.), ja laskimonsisäisesti (I.V.). Aktiiviset yhdisteet annettiin vesiliuoksena, johon oli lisätty 0,1 HCl.

Tulokset on annettu seuraavassa taulukossa I:

Taulukko I

| Tuotteet                                                                  | Antamistie                     |                                |                                |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                                           | DL <sub>50</sub> P.O.<br>mg/kg | DL <sub>50</sub> I.P.<br>mg/kg | DL <sub>50</sub> I.V.<br>mg/kg |
| $R_1 = 4\text{-OH}$<br>$R_2 = \text{H}$<br>$A = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ | 500                            | 62                             | 19                             |
| $R_1 = 3\text{-OH}$<br>$R_2 = \text{H}$<br>$A = 2\text{-OHC}_6\text{H}_4$ | 520                            | 92                             | 26                             |
| $R_1 = 3\text{-OH}$<br>$R_2 = \text{H}$<br>$A = 2\text{-tolyyli}$         | 320                            | 70                             | 18                             |

## 1.2 Sympatomimeettiset ominaisuudet

Tutkimus suoritettiin rotilla ja koirilla, jotka oli anestetisoitu Nembutaalilla. Tuotteet annettiin laskimonsisäisesti. Tulokset osoittavat, että keksinnön mukaiset yhdisteet aiheuttavat hyvin selvän arteriaalisen hypertension.

Seuraavassa taulukossa II on annettu arteriaalisen paineen kasvun  $DE_{50}$ -arvo:

Taulukko II

| Tuotteet                                                                  | $DE_{50}$ mg/kg |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| $R_1 = 4\text{-OH}$<br>$R_2 = \text{H}$<br>$A = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ | 0,8             |
| $R_1 = 3\text{-OH}$<br>$R_2 = \text{H}$<br>$A = 2\text{-OHC}_6\text{H}_4$ | 10              |
| $R_1 = 3\text{-OH}$<br>$R_2 = \text{H}$<br>$A = 2\text{-tolyyli}$         | 1,6             |

1.3. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on myös bronkolyyttinen aktiivisuus. Tämä osoitettiin kokeellisesti bronkospasmoilla, jotka aiheutettiin marsuilla histamiinin avulla.

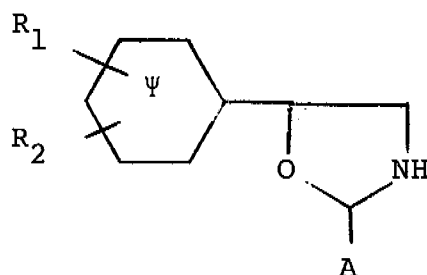
Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä seuraavissa indikaatioissa:

Erilaiset hypotensiotilat, yllirasistustilat, nääntymistilat, rakenteellinen heikkous, toipumisvaihe, herkkyyys säätilan vaikutuksille, äkkiheikentyminen, syncopia, shokki, myrkytys, reanimaatio, bronkokonstriktio, eri astmaattiset tilat, nasaalinen congestio.

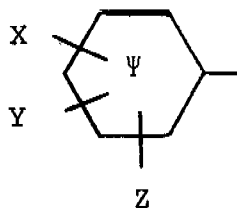
Päiväannos on noin 1 - 50 mg riippuen antamistavasta ja toksisuudesta.

## Patenttivaatimukset

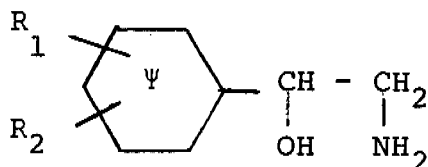
1. Menetelmä valmistaa uusia 2,5-disubstituoituja oksatsolidineja, joiden kaava on:



jossa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat identtisiä tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai hydroksiradikaalia; A on alempi alkyyliradikaali tai aryyli-  
radikaali, jonka kaava on:



jossa X, Y, Z ovat identtisiä tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliradikaalia tai hydroksi- tai alempi alkoxi-  
radikaalia, t u n n e t t u siitä, että 2-amino-1-fenyylietanoli, jonka kaava on:

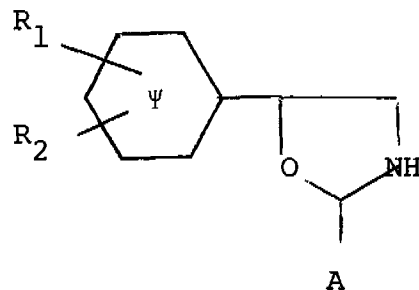


saatetaan reagoimaan aldehydin kanssa, jonka kaava on:

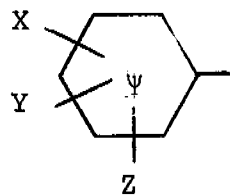


2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan aromaattisessa hiilivedyssä refluksoiden ja aseptrooppisesti tislaten muodostunut vesi.

3. Uudet 2,5-disubstituoidut oksatsolidinit, tunnettu siitä, että niiden kaava on:



jossa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat identtisiä tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai hydroksyyliä, ja A on alempi alkyyli tai aryyli, jonka kaava on:

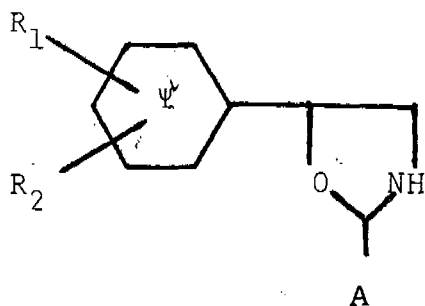


jossa X, Y ja Z ovat identtisiä tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä, hydroksyyliä tai alempaa alkoksia.

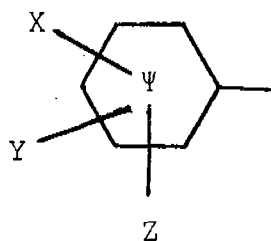
4. Lääke, tunnettu siitä, että se sisältää farmaseuttisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 3 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta.

Patentkrav

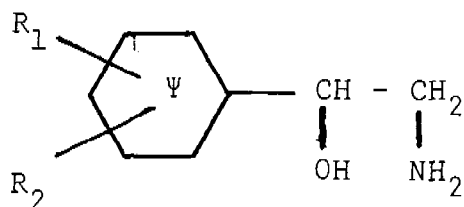
1. Förfarande för framställning av nya 2,5-disubstituerade oxazolidiner, vilkas formel är



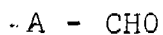
i vilken  $R_1$  och  $R_2$  är identiska eller olika och betyder väte eller en hydroksyradikal; A är en lägre alkylradikal eller arylradikal, vars formel är



i vilken X, Y, Z är identiska eller olika och betyder väte, halogen, en lägre alkylradikal eller hydroksy- eller lägre alkoxysradikal, k ä n n e c k n a t därav, att 2-amino-1-fenyletanol, vars formel är

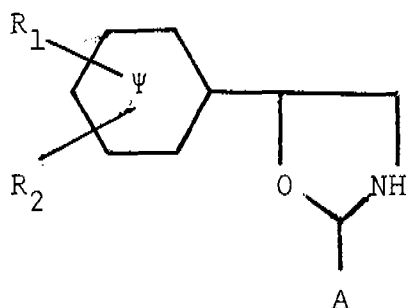


bringas att reagera med aldehyd, vars formel är

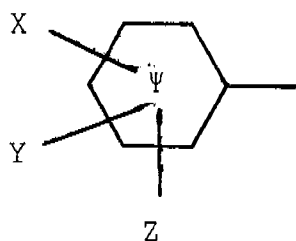


2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i aromatiskt kolväte under refluxering och aceotropisk destillering av det uppkomna vattnet.

3. Nya 2,5-disubstituerade oxazolidiner, k ä n n e t e c k n a d e därav, att deras formel är:



i vilken  $R_1$  och  $R_2$  är identiska eller olika och betyder väte eller hydroxyl, och A är lägre alkyl eller aryl, vars formel är:



i vilken X, Y och Z är identiska eller olika och betyder väte, halogen, lägre alkyl, hydroxyl eller lägre alkoxsy.

4. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en farmaceutiskt effektiv mängd av föreningen enligt patentkravet 3 och ett farmaceutiskt godkännbart bärämne.