(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 922983 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 922983

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D403/12
C07D239/28

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.06.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.06.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.12.1992**

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

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

27.06.1991 FR 9107937

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Synthelabo,** 22, Avenue Galilee 92350 Le Plessis-Robinson, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **George, Pascal,** France, RANSKA, (FR)
2 • **Froissant, Jacques,** France, RANSKA, (FR)
3 • **Tixidre, Arlette,** France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

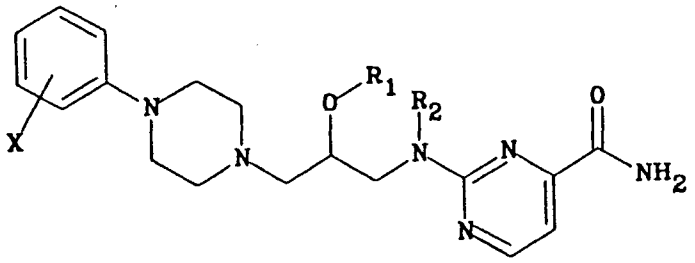
Pyrimidiini-4-karboksamidijohdannaisia, niiden valmistus ja terapeuttinen käyttö

Pyrimidin-4-karboxamidderivat, framställning av dessa och terapeutisk användning av dessa

Pyrimidiini-4-karboksamidijohdannaisia, niiden valmistus ja terapeuttinen käyttö

Esillä oleva keksintö koskee pyrimidiini-4-karboksamidijohdannaisia, niiden valmistusta ja terapeuttista käyttöä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden yleinen kaava on:



(I)

jossa

X on yksi tai useampi seuraavista valittu atomi ja/tai ryhmä: vety, fluori, kloori, metoksi ja syklopropyyli,

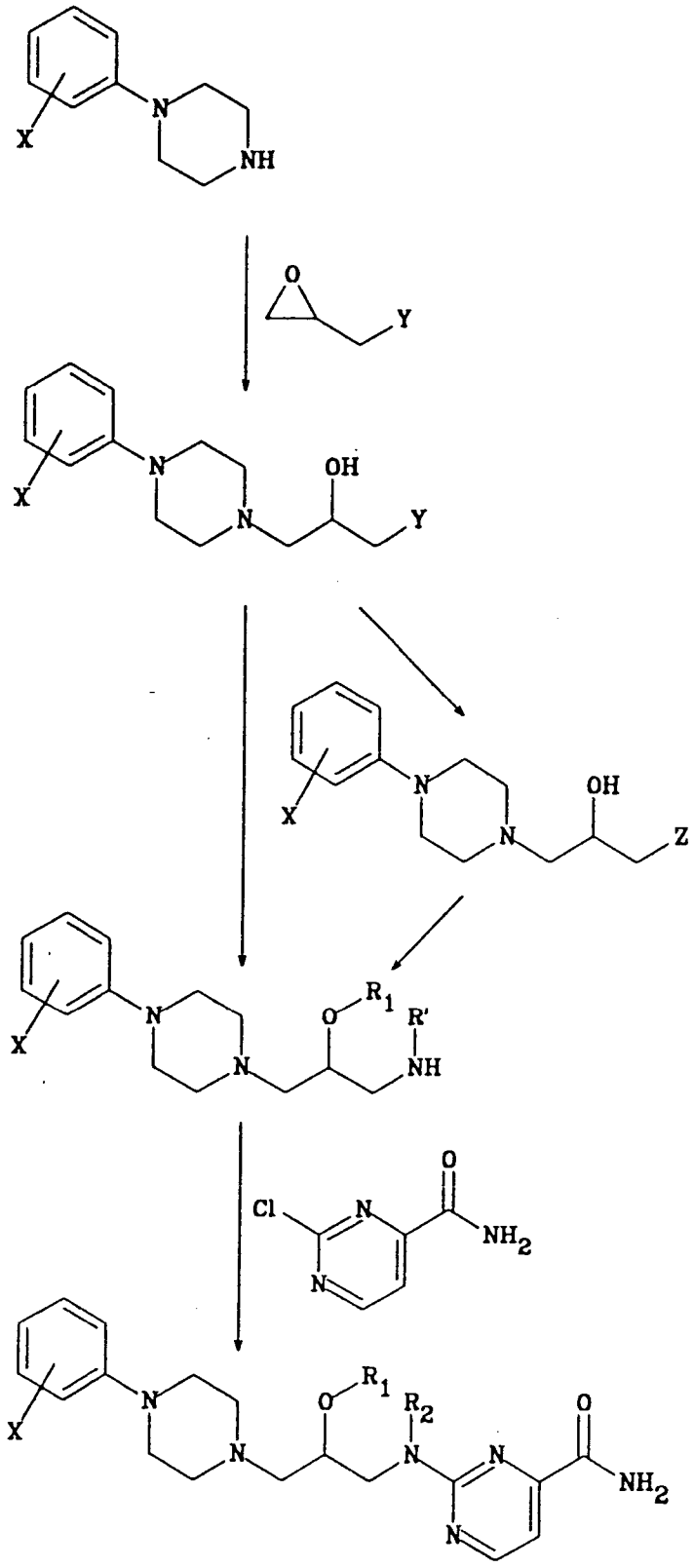
R_1 on vetyatomi tai C_{1-3}-alkyyliryhmä, ja

R_2 on vetyatomi tai metyyliryhmä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä rasemaatteina tai enantiomeereinä, vapaina emäksinä tai farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostettuina additiosuoloina.

Keksinnön mukaan yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavan kaavion 1 menetelmän mukaan. Yleisen kaavan (II) mukainen piperatsiini, jossa X määritellään kuten edellä, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen epoksidireagenssin kanssa, jossa Y on ftalimidoryhmä. Reaktio suoritetaan proottisessa liuottimessa kuten alifaattisessa alkoholissa, esimerkiksi propan-2-olissa, lämpötilassa 20 - 100 °C.

Kaavio 1



Tällöin saadaan 1-aminopropan-2-olijohdannainen, jonka yleinen kaava on (IVa) ja jota käsitellään hydratsiinihydraatilla proottisessa liuottimessa kuten alifaattisessa alkoholissa, esimerkiksi etanolissa, lämpötilassa 20 - 80 °C, ja sitten kloorivetyhapon vesiliuoksella lämpötilassa 80 - 100 °C amiinihydrokloridin saamiseksi, jonka yleinen kaava on (V), tavanomaisissa olosuhteissa substituoidun ftalimidin muuttamiseksi amiiniksi. Sitten yhdiste, jonka yleinen kaava on (V), jossa R' on vety, saatetaan reagoimaan 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidin kanssa, jonka kaava on (VI), aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa, emäksen, esimerkiksi kaliumkarbonaatin, läsnä ollessa lämpötilassa 20 - 60 °C yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_1 ja R_2 ovat kumpikin vetyatomi.

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on metyyliryhmä, saadaan käsittelemällä yleisen kaavan (V) mukaista aminoalkoholia, jossa R' on vety, alkyyliformiaatilla, esimerkiksi etyyliformiaatilla, lämpötilassa 40 - 60 °C. Näin saadaan yleisen kaavan (V) mukainen formyylijohdannainen, jossa R' on formyyliryhmä, joka pelkistetään litiumaluminiumkaksoishydridin läsnä ollessa inertissä eetterityypin liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa lämpötilassa 20 - 60 °C.

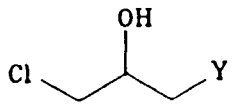
Viimemainittu saatetaan sitten reagoimaan kaavan (VI) mukaisen 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidin kanssa edellä kuvattuun tapaan.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on C_{1-3}-alkyyliryhmä, yleisen kaavan (IVa) mukainen yhdiste muutetaan yleisen kaavan (IVb) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X määritellään kuten edellä ja Z on amiininsuojaryhmä ja muu kuin ftalimidoryhmä, esimerkiksi trifenyylimetyyliryhmä, poistamalla ensin suojaryhmä yleisen kaavan (IVa) mukaisesta yhdisteestä käyttämällä hydratsiinihydraattia ja sitten suojaamalla näin vapautettu

amiini käyttäen trifenyylimetaanikloridia emäksisissä olosuhteissa esimerkiksi trietyyliamiinin läsnä ollessa aproottisessa liuottimessa kuten dikloorimetaanissa lämpötilassa 20 - 40 °C. Sitten yleisen kaavan (IVb) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan C_{1-3}-alkyylihalogenidin kanssa emäksen kuten natriumhydridin läsnä ollessa aproottisessa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa lämpötilassa 20 - 50 °C.

Poistamalla suojaryhmä näin saadun yhdisteen amiinifunktiosta esimerkiksi käyttäen kaasumaista kloorivetyhappoa proottisessa liuottimessa kuten metanolissa lämpötilassa 20 - 65 °C saadaan yleisen kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa R_1 on C_{1-3}-alkyyliryhmä ja R' on vetyatomi.

Kaavion 1 mukaisen menetelmän muunnoksessa käytetään kaavan (III) mukaisen epoksidin asemesta alkoholia, jonka kaava on (III'):



(III')

jossa Y määritellään kuten edellä. Reaktio yleisen kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan tällöin ksyleenin kaltaisessa liuottimessa palautusjäähdytyslämpötilassa.

Yleisen kaavan (III) mukaista lähtöepoksidia on kaupallisesti saatavana.

Kaavan (VI) mukainen 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidi voidaan valmistaa käyttämällä lähtöaineena 2-klooripyrimidiini-4-karbonitriiliä, jota käsitellään kaasumaisella kloorivetyhapolla muurahaishapossa ja joka mainittu nitriili sinänsä valmistetaan menetelmällä, jota kuvataan julkaisussa J. Het. Chem. 1 (1964) 130 - 133.

Kaavan (III') mukainen lähtöyhdiste voidaan saada käyttämällä lähtöaineena kaavan (III) mukaista yhdistettä, jonka epoksidirengas avataan käyttämällä kloorivetyhappoa.

Haluttaessa saada optisesti puhdas yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan esimerkiksi käyttää tavanomaista menetelmää diastereoisomeerien fraktioivaksi kiteyttämiseksi, kun ensin on valmistettu yleisen kaavan (I) (jossa R_1 on vetyatomi) mukaisen yhdisteen esteri tai karbamaatti käyttämällä optisesti puhdasta happoa.

Voidaan niinikään käyttää kaavion 1 mukaista menetelmää optisesti puhtaan yleisen kaavan (III') mukaisen yhdisteen yhteydessä, joka on eristetty esimerkiksi entsymaattisella menetelmällä.

Tällaisen menetelmän perusperiaate on, että optisesti puhdas alkoholi ja vastaava asetaatti, jolla on vastakkainen konfiguraatio, erotetaan esimerkiksi kromatografisesti silikageelikolonnissa.

Ensimmäisen muunnoksen mukaan raseeminen kaavan (III') mukainen yhdiste asetyloidaan kemiallisesti käyttämällä esimerkiksi asetanhydridiä, minkä jälkeen hydrolysoidaan vain toinen näin saadun raseemisen asetaatin kahdesta enantiomeeristä entsyymin läsnä ollessa, minkä jälkeen erotetaan asetaatti, jota ei ole hydrolysoitu. Saadaan optisesti puhdas alkoholi ja optisesti puhdas asetaatti, jonka konfiguraatio on vastakkainen ja joka voidaan haluttaessa sekin hydrolysoida kemiallisesti alkoholin toisen enantiomeerin saamiseksi.

Toisen muunnoksen mukaan raseeminen kaavan (III') mukainen yhdiste asetyloidaan stereospesifisesti entsyymin läsnä ollessa, joka katalysoi vain toisen enantiomeereistä esteröitymistä, käyttämällä esimerkiksi vinyyliasetaattia. Kuten edellä saadaan optisesti puhdas alkoholi ja optisesti puhdas asetaatti, jonka konfiguraatio on vastakkainen ja joka voidaan haluttaessa sekin hydrolysoida kemiallisesti alkoholin toisen enantiomeerin saamiseksi.

Näillä kahdella muunnoksella voidaan saada käytetystä entsyymistä riippuen valoa vasemmalle kiertävä sekä valoa oikealle kiertävä enantiomeeri kaavan (III') mukaisesta yhdisteestä ja sen asetaatista, jonka konfiguraatio on vastakkainen.

Käyttökelpoisia entsyymejä ovat esimerkiksi entsyymit 30 AY valmistajalta Amano™ ("Lipase P"), Lipolase 100 valmistajalta Novo Nordisk™, valmistajan Sigma™ lampaanhaima-asetonijauhe, valmistajan Sigma™ kaniininmaksaesteraasi, Palatase A 750 valmistajalta Novo Nordisk™, Lipase OF valmistajalta Sepracor™, Lipase Type I vehnänalkioista valmistajalta Sigma™, Pig Liver Esterase valmistajalta Biocatalysts™ ja edullisesti Pig Liver Esterase valmistajalta Sigma™, Lipoprotein Lipase valmistajalta Amano™, sianhaima-asetonijauhe valmistajalta Sigma™, sianmaksa-asetonijauhe valmistajalta Sigma™.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat muutamien keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Alkuainemikroanalyysit sekä IR- ja nmr-spektrit vahvistavat saatujen yhdisteiden rakenteen.

Yhdisteiden numerot, jotka esitetään sulkeissa esimerkkien otsikoissa, vastaavat jäljempänä esitetyssä taulukossa käytettyjä.

Esimerkki 1 (yhdiste nro 3)

(±)-2-[[3-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, hydrokloridi

1.1. (±)-2-[2-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

Liuokseen, jossa on 9,98 g (41,7 mmol) 1-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsiinia 150 ml:ssa propan-2-olia, lisätään 8,13 g (40 mmol) N-(2,3-epoksipropyyli)ftalimidiä ja seosta kuumennetaan liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa 3,5 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan rea-

goida yön yli ympäristön lämpötilassa. Sakka otetaan talteen suodattamalla, se pestään metanolilla ja kuivataan alipaineessa. Saadaan kiinteä aine, joka sulaa 136 - 138 °C:ssa ja jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

1.2. (±)-α-(aminometyyli)-4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsiini-1-etanoli

Yhdisteen 1.1. liuokseen 300 ml:ssa etanolia lisätään 2,5 ml, tai 2,58 g (48,4 mmol), hydratsiinihydraattia, minkä jälkeen seosta kuumennetaan liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa 3,5 tunnin ajan. Liuos jäähdytetään, liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa ja jäännökseen lisätään 70 ml vettä ja 10 ml 36-%:ista kloorivetyhappoa, minkä jälkeen reaktioseosta kuumennetaan 1 tunnin ajan 100 °C:ssa ja se jätetään sitten yöksi ympäristön lämpötilaan. Veteen liukenematon ftaalihappohydratsidi poistetaan suodattamalla, suodos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään etyyliasetaattia sekä 30-%:ista NaOH-liuosta pH:hon ≥ 8. Seosta uutetaan useaan kertaan etyyliasetaatilla, saadut orgaaniset faasit yhdistetään ja kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotin alipaineessa eroon haihduttamalla saadaan 9,9 g öljyä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

1.3. (±)-2-[[3-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, hydrokloridi

Liuokseen, jossa on 4,75 g (15,84 mmol) yhdistettä 1.2. 150 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 1,6 g (10,15 mmol) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidia ja 2,4 g (17,36 mmol) kaliumkarbonaattia. Seosta sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 24 tunnin ajan, minkä jälkeen sitä keitetään palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan. Sitä konsentroidaan alipaineessa, minkä jälkeen siihen lisätään vettä ja saatu reaktiotuote uutetaan dikloorimetaaniin.

Saatu orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan sitten alipaineessa kuiviin. Saadaan öljy, jota puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti: ensin dikloorimetaani, sitten etyyliasetaatti ja sitten etyyliasetaatti/metanoli, 98:2 → 85:15). Eristetyksi saadaan 1,45 g öljyä, joka kiteytyy ja joka sitten uudelleenkiteytetään asetonitriilistä.

Sulamispiste: 141 - 142 °C.

Hydrokloridi valmistetaan 1,43 g:sta (3,39 mmol) emästä, joka on liuotettu 10 ml:aan dikloorimetaania ja 34 ml:aan kloorivetyhapon 0,1 N liuosta propan-2-olissa. Liuos haihdutetaan alipaineessa kuiviin ja jäännös uudelleenkiteytetään asetonista, jolloin saadaan 1,4 g hydrokloridia.

Sulamispiste: 231 - 235 °C (hajaantuu).

Esimerkki 2 (yhdiste nro 5)

(±)-2-[[3-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli)-2-hydroksipropyyli]metyyliamino]pyrimidiini-4-karboksamidi, hydrokloridi

2.1. (±)-N-[3-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]formamidi

Liuosta, jossa on 5,15 g (17,01 mmol) yhdistettä 1.2. 50 ml:ssa etyyliformiaattia, kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilassa 5 tunnin ajan, minkä jälkeen etyyliformiaattiylimäärä poistetaan haihduttamalla alipaineessa.

Saadaan öljyinen jäännös, jota puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti: etyyliasetaatti/metanoli, ensin 99:1 ja sitten 90:10). Eristetyksi saadaan 5,10 g öljyä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

2.2. (±)-α-[(metyyliamino)metyyli]-4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsiini-1-etanoli

0,5 litran pyöröpohjakolviin mitataan peräkkäin 0,9 g (23,7 mmol) litiumaluminiumhydridiä, 20 ml kuivaa

tetrahydrofuraania ja tipoittain liuos, jossa on 5,10 g (15,55 mmol) yhdistettä 2.1. 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilassa 5 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä ympäristön lämpötilaan ja se hydrolysoidaan lisäämällä NaOH:n vesiliuosta. Saatu tuote uutetaan dietyylieetteriin, ja saadut orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 4,54 g öljyistä jäännöstä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

2.3. (±)-2-[[3-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli)-2-hydroksipropyyli]metyyliamino]pyrimidiini-4-karboksamidi, hydrokloridi

0,5 litran pyöröpohjakolviin mitataan peräkkäin 4,5 g (14,33 mmol) yhdistettä 2.2., 2 g (12,6 mmol) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidia, 2,4 g (17,36 mmol) kaliumkarbonaattia ja 200 ml asetonitriiliä, ja seosta sekoitetaan 32 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa.

Se haihdutetaan alipaineessa kuiviin, jäännökseen lisätään vettä ja seosta uutetaan dikloorimetaanilla. Saatu orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistetaan alipaineessa haihduttamalla. Jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti: dikloorimetaani/metanoli, 99:1 → 85:15). Jäännös kiteytetään asetonitriilistä, jolloin saadaan 1,48 g kiinteää ainetta.

Sulamispiste: 135 - 136 °C.

Hydrokloridi valmistetaan käyttäen lähtöaineena 1,48 g (3,4 mmol) emästä liuotettuna 10 ml:aan dikloorimetaania, 1 ml:aan metanolia ja 34 ml:aan kloorivetyhapon 0,1 N liuosta propan-2-olissa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään asetonista, jolloin saadaan 1,32 g kiinteää valkoista ainetta.

Sulamispiste: 231 - 235 °C (hajaantuu).

Esimerkki 3 (yhdiste nro 2b)

(+)-2-[[3-[4-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti

3.1. (-)-2-(3-kloori-2-hydroksipropyyli)-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

4 g (0,009 mol) 1-kloori-3-(1,3-diokso-1H(2H)-isoindol-2-yyli)prop-2-yyliasetaattia liuotetaan 50 ml:aan t-butyylimetyylieetteriä, ja liuokseen lisätään 200 ml fosfaattipuskuria (kaliumdivetyfosfaatti ja kaliumvetyfosfaatti, 0,01 M, pH = 7,2) ja sitten 0,4 g sianmaksa-asetonijauhetta, minkä jälkeen seosta sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 18 tunnin ajan pitäen pH 7,2:ssa lisäämällä 1 N NaOH-liuosta pH-staatin avulla.

Seos suodatetaan, orgaaninen faasi erotetaan ja pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, se kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa. Jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa eluoiden sykloheksaani/etyyliasetaatti-seoksella, 70:30.

Saadaan 1,5 g valoa oikealle kiertävää enantiomeeriä runsaasti sisältävää alkoholia sekä 1,64 g valoa vasemmalle kiertävää puhdasta asetaattia.

Asetaatin sulamispiste: 88 - 90 °C.

Kiertoteho: $[\alpha]_D^{20}$ = -17,8° (c = 0,78, EtOH).

Enantiomeeriylimäärä: ee = 90 %.

Asetaatti hydrolysoidaan kemiallisesti käyttämällä 10 ekvivalenttia kuivaa kloorivetyhappoa (asetyylikloridi + metanoli) 24 tunnin ajan, ja eristetyksi saadaan 1,03 g valoa vasemmalle kiertävää kemiallisesti puhdasta alkoholia.

Sulamispiste: 76 - 78 °C.

Kiertoteho: $[\alpha]_D^{20}$ = -29° (c = 0,315, EtOH).

Enantiomeeriylimäärä: ee = 90 % (kiraalinen HPLC).

3.2. (+)-2-[3-[4-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

1,03 g (0,004 mol, ee = 90 %) (-)-2-(3-kloori-2-hydroksipropyyli)-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia ja 0,84 g (0,004 mol) 1-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsiinia liuotetaan 10 ml:aan ksyleeniä ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen hivenmäärien natriumjodidia läsnä ollessa 12 tunnin ajan.

Liuotin poistetaan haihduttamalla ja jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti: sykloheksaani/etyyliasetaatti, 60:40). Eristetään 0,62 g kiinteää valkoista ainetta.

Sulamispiste: 126 - 130 °C.

Kiertoteho: $[\alpha]_D^{20}$ = +41,5° (c = 0,26, EtOH).

3.3. (+)-2-[[3-[4-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti

3.3a. 0,62 g (0,00145 mol) (+)-2-[3-[4-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia liuotetaan 40 ml:aan etanolia, joka sisältää 0,15 ml (0,003 mol) hydratsiinihydraattia, ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen 4 tunnin ajan. Seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös lietetään 10 ml:aan vettä ja 2,5 ml:aan konsentroitua kloorivetyhappoa. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 1,5 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä ja liukenematon aines poistetaan suodattamalla. Suodokseen lisätään NaOH:n 30-%:ista vesiliuosta pH:hon ≥ 8, minkä jälkeen seosta uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivaamalla ja haihduttamalla sitten liuotin eroon saadaan 0,41 g keltaista öljyä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

3.3b. Liuokseen, jossa on 0,41 g (0,0014 mol) edeltävää yhdistettä 10 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 0,241 g (0,00153 mol) 2-klooripyrimidiini-4-kar-

boksamidia ja 0,347 g (0,0025 mol) kaliumkarbonaattia sekä 1 kide natriumjodidia. Seosta kuumennetaan 50 °C:ssa 5 tunnin ajan argon-suojakaasussa. Liuotin haihdutetaan eroon ja jäännös lietetään etyyliasetaattiin, liete pestään vesiliuoksella, saatu orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan 0,76 g tuotetta öljynä, jota puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti: dikloorimetaani/metanoli, 97:3).

Saadaan 0,5 g emästä.

Fumaraatin valmistamiseksi 0,5 g emästä (0,00123 mol) liuotetaan kuumassa 20 ml:aan etanolia ja saatuun liuokseen lisätään 0,143 g (0,00123 mol) fumaarihappoa liuotettuna 8 ml:aan etanolia. Liuos konsentroidaan 90 %:n tilavuuteen alkuperäisestä ja jäännökseen lisätään etyyliasetaattia, kunnes tapahtuu saostuminen. Liukenematon aines suodatetaan eroon ja jäännös lietetään kuumassa metanoliin luuhiilen läsnä ollessa. Suodatuksen jälkeen yhdiste kiteytyy ja saadaan 0,325 g neutraalia fumaraattia.

Sulamispiste: 163 - 167 °C.

Kiertoteho: $[\alpha]_D^{20}$ = +10,5° (c = 0,53, EtOH).

Esimerkki 4 (yhdiste nro 2a)

(-)-2-[[3-[4-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti

4.1. (+)-2-(3-kloori-2-hydroksipropyyli)-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

1,5 g (0,00626 mol) alkoholia, joka sisältää valoa oikealle kiertävää enantiomeeriä runsaasti ja joka saatiin esimerkissä 3.1., asetyloidaan käyttämällä 3,77 g (0,0438 mol) vinyyliasetaattia, kun läsnä on 3,167 g (0,0313 mol) trietyyliamiinia ja 0,8 g Lipase P -valmistetta, 25 ml:ssa tetrahydrofuraania 4 päivän ajan ympäristön lämpötilassa.

Puhdistamalla kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti: heksaani/etyyliasetaatti, 70:30) saadaan

lopulta eristetyksi 1,02 g valoa oikealle kiertävää kemiallisesti puhdasta alkoholia.

Kiertoteho: $[\alpha]_D^{20}$ = +26,2° (c = 0,31, EtOH).

Enantiomeeriylimäärä: ee = 85 % (kiraalinen HPLC).

4.2. (-)-2-[3-[4-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

1,02 g (0,004 mol, ee = 85 %) (+)-2-(3-kloori-2-hydroksipropyyli)-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia ja 0,84 g (0,004 mol) 1-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsiinia liuotetaan 10 ml:aan ksyleeniä ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen, kun läsnä on hivenmääriä natriumjodidia, 12 tunnin ajan.

Liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa ja jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti: dikloorimetaani/metanoli; 90:10), jolloin saadaan 1,3 g keltaista kiinteää ainetta, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

4.3. (-)-2-[[3-[4-(5-fluori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-hydroksipropyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti

4.3a. 1,3 g edeltävää yhdistettä liuotetaan 40 ml:aan etanolia, ja liuosta keitetään palautusjäähdyttäen 1,5 tunnin ajan, kun läsnä on 0,157 g (0,003 mol) hydratsiinihydraattia. Seos haihdutetaan alipaineessa kuiviin ja jäännökseen lisätään 20 ml vettä ja 5 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 1,5 tunnin ajan, minkä jälkeen se jäähdytetään, liukenematon aines poistetaan suodattamalla ja suodokseen lisätään 30-%:ista NaOH-liuosta pH:hon ≥ 8. Orgaaninen faasi dekantoidaan eroon, se kuivataan ja liuotin poistetaan alipaineessa haihduttamalla, jolloin saadaan 0,35 g keltaista öljyä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

4.3b. Liuokseen, jossa on 0,35 g (0,0012 mol) edellä saatua yhdistettä 20 ml:ssa N,N-dimetyyliformami-

dia, lisätään 0,207 g (0,00132 mol) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidia ja 0,273 g (0,0021 mol) kaliumkarbonaattia sekä 1 kide natriumjodidia. Seosta kuumennetaan 50 °C:ssa 5 tunnin ajan argon-suojakaasussa. Liuotin poistetaan alipaineessa haihduttamalla, jolloin saadaan öljy, jota puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti:dikloorimetaani/metanoli, 97:3). Eristetyksi saadaan 0,290 g emästä, josta valmistetaan fumaraatti liuottamalla se 10 ml:aan etanolia kuumassa lisäten 0,083 g (0,00072 mol) fumaarihappoa liuotettuna 4 ml:aan etanolia. Liuos haihdutetaan alipaineessa 90 %:n tilavuuteen alkuperäisestä ja jäännökseen lisätään etyyliasetaattia, kunnes tapahtuu saostuminen. Kiinteä aine suodatetaan eroon ja kuivataan.

Sulamispiste: 161 - 163 °C.

Kiertoteho: $[\alpha]_D^{20}$ = -8,25° (c = 0,57, EtOH).

Esimerkki 5 (yhdiste nro 7)

(±)-2-[[3-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metoksipropyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi

5.1. (±)-α-(trifenyylimetyyliaminometyyli)-4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsiini-1-etanoli

Liuokseen, jossa on 5,89 g (±)-α-(aminometyyli)-4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsiini-1-etanolia (puhtausaste 90 %, tai 0,020 mol) 150 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään 3 ml tai 2,175 g (0,0215 mol) trietyyliamiinia. Seos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään 6 tunnin aikana liuos, jossa on 5,45 g (0,0195 mol) trifenyylimetyylikloridia liuotettuna 150 ml:aan dikloorimetaania. Seoksen annetaan reagoida 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se jätetään yöksi seisomaan. Seokseen lisätään natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, orgaaninen faasi dekantoidaan eroon, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja poistetaan liuotin haihduttamalla. Jäännökseen lisätään asetonitriiliä, jolloin tuote kiteytyy

kylmässä ja saadaan 8,55 g vaaleanruskeaa kiinteää ainetta.

Sulamispiste: 170,5 - 172,5 °C.

5.2. (±)-3-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metoksipropanamiini

5.2a. Lietteeseen, jossa on 1 g 60 - 65-%:ista natriumhydridilietettä öljyssä (0,025 - 0,027 mol), joka on edeltäpäin pesty pentaanilla, 25 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 3 g (0,0055 mol) (±)-α-(trifenyylimetyylaminometyyli)-4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsiini-1-etanolia, 1 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 3,42 g (0,0241 mol) metyylijodidia. Seosta kuumennetaan 45 - 50 °C:ssa 4 tunnin ajan, minkä jälkeen se jäähdytetään ja siihen lisätään metanolia tipoittain. Liuottimet poistetaan alipaineessa haihduttamalla ja jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentti: ensin sykloheksaani, sitten sykloheksaani/dikloorimetaani, 50:50). Eristetään 1,5 g yhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

5.2b. Kuivaa kaasumaista kloorivetyhappoa virratetaan 10 minuutin ajan liuokseen, jossa on 2,9 g (0,052 mol) edellä saatua yhdistettä 80 ml:ssa metanolia. Seoksen annetaan reagoida 0,5 tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin poistetaan alipaineessa haihduttamalla. Jäännökseen lisätään vettä ja dikloorimetaania sekä 30-%:ista NaOH-liuosta, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja poistetaan liuotin alipaineessa, jolloin saadaan 1,7 g kiinteää ainetta, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

5.3. (±)-2-[[3-[4-(5-kloori-2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-2-metoksipropyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi

70 ml:aan asetonitriiliä lisätään peräkkäin 1,65 g (0,0052 mol) edellä saatua yhdistettä, 0,81 g (0,0051 mol) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidia, 0,85 g (0,0061 mol)

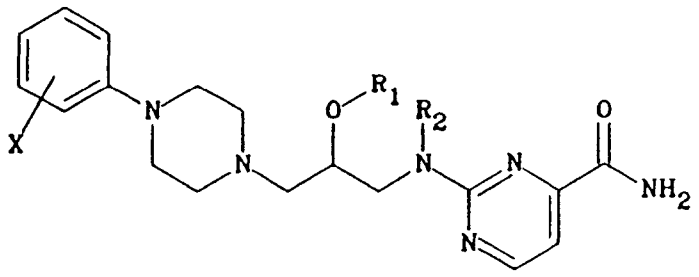
kaliumkarbonaattia ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen 7 tunnin ajan.

Seoksen annetaan jäähtyä, minkä jälkeen se haihdutetaan kuiviin. Jäännökseen lisätään vettä ja dikloorimetaania, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja liuotin poistetaan alipaineessa haihduttamalla. Jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa (eluentit: dikloorimetaani, sitten dikloorimetaani/etyyliasetaatti, 50:50, sitten dikloorimetaani/metanoli, ensin 99:1, sitten 90:10). Saadaan eristetyksi 0,81 g kellertävää kiinteää ainetta.

Sulamispiste: 152,5 - 154 °C.

Seuraavassa taulukossa havainnollistetaan muutamien keksinnön mukaisten yhdisteiden kemiallisia rakenteita ja fysikaalisia ominaisuuksia.

Taulukko



(I)

N°	X	R_1	R_2	Suola	Sp. (°C)
1	3-Cl	H	H	HCl	249-250
2	5-F, 2-OCH_3	H	H	½fum	199,5-202,5
2a	$[\alpha]_D^{25}$ = -8,25° (c=0,57 ; H_2O)			fum	161-163
2b	$[\alpha]_D^{25}$ = +10,5° (c=0,53 ; H_2O)			½fum	163-167
3	5-Cl, 2-OCH_3	H	H	HCl	231-235 (haj.)
4	2-cC_3H_5	H	H	HCl	253-254
5	5-Cl, 2-OCH_3	H	CH_3	HCl	231-235 (haj.)
6	2-c-C_3H_5	H	CH_3	HCl	194-198
7	5-Cl, 2-OCH_3	CH_3	H	-	152,5-154
8	5-Cl, 2-OCH_3	nC_3H_7	H	-	147-148

Selitys

Yhdisteet 2a ja 2b ovat yhdisteen 2 valoa vasemmalle ja vastaavasti oikealle kiertävät enantiomeerit; sarakkeessa "X" "cC_3H_5" merkitsee syklopropyyliryhmää; kolonnissa "R_1" "nC_3H_7" merkitsee propyyliryhmää; sarakkeessa "Suola" "HCl" merkitsee hydrokloridia, "fum" merkitsee hapanta fumaraattia, "½fum" merkitsee neutraalia fumaraattia, ja "-" merkitsee yhdistettä emäsmuodossa; kolon-

nissa "sp. (°C)" "(haj.)" merkitsee sulamispistettä, jossa tapahtuu hajoaminen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuutta α_1-adrenaliinireseptoriantagonisteina virtsaelinjärjestelmän alaosassa on tutkittu.

Niiden aktiivisuutta in vitro tutkittiin kaniinin eristetyllä virtsaputkella.

Täysikasvuisen kaniinin virtsaputkirenkaita valmistetaan Uedan et al., Eur. J. Pharmacol. 103 (1984) 249 - 254, menetelmän mukaan, minkä jälkeen ne herkistetään noradrenaliinille ja määritetään pitoisuus-vastekuvaaja fenylefriinille tutkittavan yhdisteen läsnä ollessa ja puuttuessa.

Kunkin yhdisteen α_1-adrenaliiniantagonistiteho määritetään laskemalla pA_2, joka on logaritmin vastaluku antagonistin sille moolipitoisuudelle, jonka läsnä ollessa agonistin pitoisuus on kaksinkertaistettava saman vaikutuksen saamiseksi kuin sen (antagonistin) puuttuessa.

Yhdisteiden pA_2-arvot ovat suuruusluokkaa 5,5 - 9.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuutta in vivo on tutkittu tarkastelemalla niiden vaikutusta virtsaputken liian korkeaan jännitteeseen, joka on saatu aikaan stimuloimalla vatsan ala-keskiosahermon sympaattisia säikeitä nukutetussa kissassa.

Täysikasvuiset urospuoliset kissat nukutetaan natriumpentobarbitaalilla ja preparoidaan Theobaldin, J. Auton. Pharmac. 3 (1983) 235 - 239, menetelmän mukaan virtsaputken liian korkean jännitteen saamiseksi stimuloimalla vatsan ala-keskiosahermon sympaattisia säikeitä. Virtsaputken supistusvasteet vatsan ala-keskiosahermon stimuloinnille sähköllä merkitään muistiin ennen tutkittavien yhdisteiden antoa laskimonsisäisesti kasvaviva annoksina 1 - 1 000 µg/kg ja tämän jälkeen.

Kunkin yhdisteen α_1-adrenaliiniantagonistiteho määritetään laskemalla ID_{50}, joka annos inhiboi 50 % virtsaputken liian korkeasta jännitteestä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ID_{50}-arvot ovat suuruusluokkaa 0,01 - 1 mg/kg.

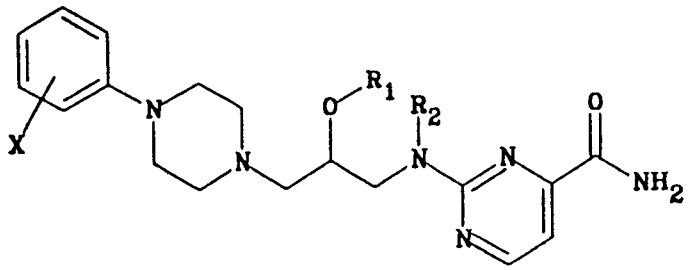
Kokeiden tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on in vitro virtsaelinjärjestelmän alaosan (virtsaputken) sileiden lihasten α_1-adrenaliiniagonistilla (fenylefriini) stimuloituihin α_1-adrenaliinireseptoreihin nähden antagonistiaktiivisuutta. In vivo ne inhiboivat virtsaputken sympaattista hermostoa stimuloimalla synnytettyä liian korkeaa jännitettä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan siten käyttää sellaisten sairauksien oireiden hoitoon, joihin liittyy α-adrenaliinijärjestelmän liian voimakasta aktiivisuutta virtsaelinjärjestelmän alaosissa, ja etenkin eturauhasen hyvälaatuisen liikakasvun, virtsaamishäiriön, tiheän virtsaamisen hoitoon.

Tässä tarkoituksessa se voidaan antaa käyttöön kaikissa muodoissa, jotka sopivat annettaviksi ruoansulatuskanavan sisäisesti tai ulkopuolisesti, yhdistettyinä farmaseuttisiin täyteaineisiin, esimerkiksi tabletteina, rakeina, gelatiinikapseleina, kapseleina, liuoksina tai suspensioina, jotka voidaan juoda tai joita voidaan antaa ruiskeina, peräpuikkoina, jolloin annostukset lasketaan siten, että saadaan päiväannos 0,5 - 500 mg aktiivista ainetta.

Patenttivaatimukset:

1. Pyrimidiini-4-karboksamidijohdannainen, puhtaana enantiomeerinä tai enantiomeerien seoksena, t u n n e t t u siitä, että sen yleinen kaava on (I):



(I)

jossa

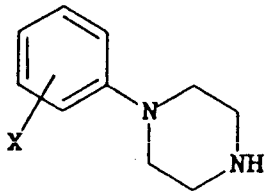
X on yksi tai useampi seuraavista valittu atomi ja/tai ryhmä: vety, fluori, kloori, metoksi ja syklopropyyli,

R_1 on vetyatomi tai C_{1-3}-alkyyliryhmä, ja

R_2 on vetyatomi tai metyyliryhmä,

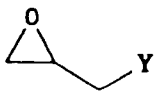
mukaan lukien sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostetut additiosuolat.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että piperatsiini, jonka yleinen kaava on (II):

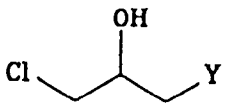


(II)

jossa X määritellään kuten edellä, saatetaan reagoimaan reagenssin kanssa, jonka kaava on (III) tai (III'):

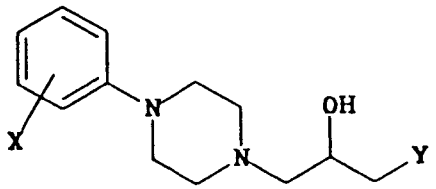


(III)



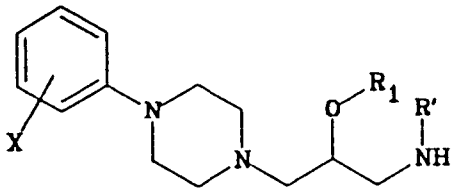
(III')

jossa Y on ftalimidoryhmä, minkä jälkeen haluttaessa saada loppuyhdiste, jonka kaavassa R_1 on vetyatomi, näin saatua johdannaista, jonka yleinen kaava on (IVa):



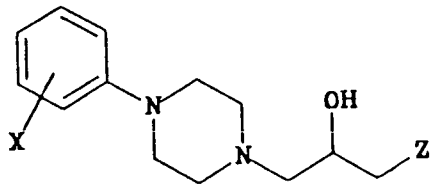
(IVa)

käsitellään hydratsiinihydraatilla ja sitten kloorivetyhapon vesiliuoksella hydrokloridin saamiseksi amiinista, jonka yleinen kaava on (V):



(V)

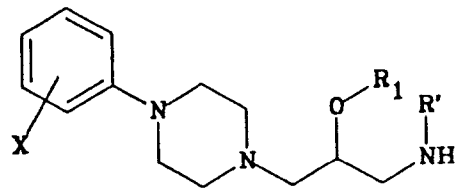
jossa R_1 ja R' ovat kumpikin vetyatomi,
tai haluttaessa saada loppuyhdiste, jonka kaavassa R_1 on C_{1-3}-alkyyliryhmä, yleisen kaavan (IVa) mukainen yhdiste muutetaan yhdisteeksi, jonka yleinen kaava on (IVb):



(IVb)

jossa X määritellään kuten edellä ja Z on trifenyylimetyyliryhmä, poistamalla ensin suojaryhmä yleisen kaavan (IVa) mukaisesta yhdisteestä käyttämällä hydratsiinihydraattia ja sitten suojaamalla näin vapautettu amiini käyttäen trifenyylimetaanikloridia, minkä jälkeen yleisen kaa-

van (IVb) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan C_{1-3}-alkyylihalogenidin kanssa emäksen läsnä ollessa, minkä jälkeen edelleen näin saadun yhdisteen amiinifunktiosta poistetaan suojaryhmä käyttäen kaasumaista kloorivetyhappoa proottisessa liuottimessa hydrokloridin saamiseksi amiinista, jonka yleinen kaava on (V):



(V)

jossa R_1 on C_{1-3}-alkyyliryhmä ja R' on vetyatomi, minkä jälkeen edelleen haluttaessa saada yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 on metyyliryhmä, yleisen kaavan (V) mukaista yhdistettä käsitellään alkyyliformiaatilla, minkä jälkeen yleisen kaavan (V) (jossa R' on formyyliryhmä) mukainen formyylijohdannainen pelkistetään litiumalumiiniumkaksoishydridin läsnä ollessa, ja lopuksi yleisen kaavan (V) (jossa R' on vetyatomi tai metyyliryhmä) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidin kanssa.

3. Lääke, t u n n e t t u siitä, että se käsittää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

4. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä yhdistettynä mihin tahansa sopivaan täyteaineeseen.