

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 882121 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **882121**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D403/04
C07D403/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.05.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.05.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.11.1988**

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

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

08.05.1987 DE P_3715273.4

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Astra Pharma Aktiengesellschaft, Weismullerstrasse 45, Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Engel, Jürgen, Alzenau, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

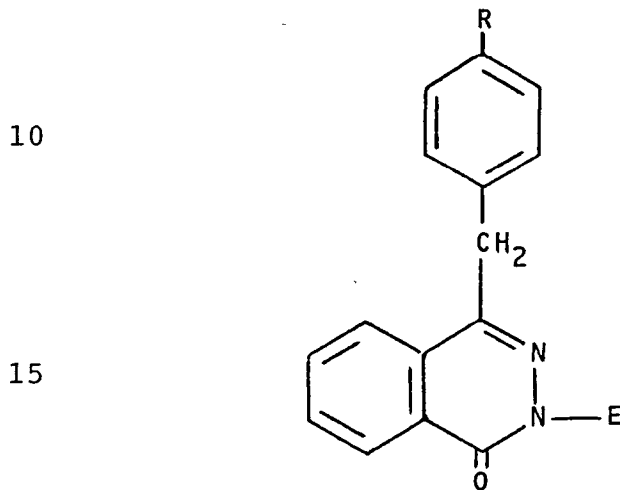
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia 4-bentsyyli-1-(2H) -ftalatsinonijohdannaisia, joissa on aminohappotähde.

Nya 4-bensyl-1-(2H) -ftalazinonderivat innehållande en aminosyrarest.

Uusia 4-bentsyyli-1-(2H)-ftalatsinonijohdannaisia, joissa on aminohappotähde

DE-patenttijulkaisun 2 164 058 kohteena ovat emäksisesti substituoidut 4-bentsyyli-1-(2H)-ftalatsinonijohdannaiset, jotka ovat kaavaa



20 jossa R on vety- tai halogeeniatomi, trifluorimetyyliryhmä tai alempi alkyyli- tai alkoksiryhmä ja E on 4-perhydroatsepinyyli-, N-metyyli-4-perhydroatsepinyyli-, 3-kinuklidyyli-, 3-tropanyyli-, 3-nortropanyyli-, N-metyyli-3-pyrrolidinyyli- tai N-metyyli-2-pyrrolidinyylimetyyli-
25 tähde sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Näillä yhdisteillä on antihistamiinivaikutus.

Tämän lisäksi keksinnön mukaisilla kaavan I yhdisteillä on seuraavat yllättävät vaikutukset: ne vaikuttavat antiastmaattisesti, antiallergisesti, PAF-antagonistisesti (PAF = platelet activating factor, verihiutaleita aktivoiva tekijä eli välittäjä, joka mm. laukaisee astma-
30 kohtauksen) sekä leukotrieeniä estävästi.

Seuraavassa selvennetään keksinnön kannalta olennaiset tekijät.
35

Tähde R_1 on olennaisesti fenyyliin 4-asemassa.

Kaavassa I esiintyvät alkyyliryhmät, alkoksiryhmät, alkyyliaminoryhmät, alkanoyyliaminoryhmät, alkanoyylioksiryhmät, alkanoyylimerkaptoryhmät tai aivan yleisesti ottaen alkanoyyliryhmät voivat olla suoria tai haurautuneita. Sama koskee myös alkyyli- ja alkyylioksiryhmiä (=alkoksiryhmiä), mikäli nämä muodostavat osan muista monijäsenisistä ryhmistä (esim. monoalkyyli- tai dialkyyliaminoryhmän, alkanoyyliaminoryhmän, alkoksikarbonyyliryhmän, aminoalkyyli- tai alkyylioksiryhmän ja vastaavien ryhmien muodossa).

Halogeeniatomit ovat erityisesti kloori ja fluori. Alkyyli- ja alkoksiryhmissä sellaisinaan tai osina muista monijäsenisistä ryhmistä on 1 - 4, edullisesti yksi tai kaksi hiiliatomia. Alkanoyyliryhmissä, kuten alkanoyyliaminoryhmissä, alkanoyylioksiryhmissä tai alkanoyylimerkaptoryhmissä on erityisesti 2 - 4, edullisesti 2 - 3 hiiliatomia.

R_3 on esim. C_{1-6} -alkyyli- tai alkoksi-ryhmä, joka on 1-, 2-, 3-, 4-, 5- tai 6-asemassa (numerointi alkaa aina kohdasta, jossa alkyylitähde liittyy molekyylin loppuosaan), amino-ryhmä (erityisesti 3- tai 4-asemassa), merkapto- tai hydroksiryhmä (erityisesti 1- tai 2-asemassa), amino- C_{2-4} -alkyyli- tai alkoksi-ryhmä, amino- C_{2-4} -alkoksiryhmä, karboksiryhmä, C_{1-6} -alkoksikarbonyyliryhmä, ureidoryhmä tai guanidiny-ryhmä. Esim. ryhmä $-CO-CH(NR_4R_5)-R_3$ tai $-CO-CH(NR_4R_6)-R_3$ pohjautuu seuraaviin aminohappoihin: asparagiinihappo (DL-muoto), asparagiini, α -aminovoihappo, leusiini, isoleusiini, asparagiinihappoetyyliesteri (L-muoto), sitrulliini ($H_2N-CO-NH-(CH_2)_3-CH(NH_2)-CO_2H$) (L-muoto), ornitii- ni (L-muoto), arginiini, 4-tialysiini ($H_2N-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH(NH_2)-DOOH$), 2,6-diaminoenantyylihappo (ϵ -metyylilysiini), 4-oksalyysiini ($H_2N-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH(NH_2)-COOH$), glysiini, N-metyyliglysiini, N,N-dimetyyliglysiini, proliini, hydroksiproliini, alaniini, β -alaniini, 3,4-dihydroksife-nyylialaniini, fenyylialaniini, tyrosiini, tryptofaani,

kysteini, homokysteini (DL-muoto), metioniini, penisilamiini, lysiini (erityisesti L-lysiini), valiini, valii-nimetyyliesteri (L-muoto), treoniini, histidiini, seriini, homoseriini, glutamiinihappo, glutamiini, α,β -diaminopro-
 5 pionihappo, sarkosiini, etioniini, α,γ -diaminovoihappo (L-muoto), α -aminoadipiinihappo (L-muoto).

Valmistusmenetelmän mukaisesti menetelmätuotteiden sisältämät hydroksi-, merkapto- ja/tai primaariset tai sekundaariset aminoryhmät voidaan alkyloida tai asyloida.

10 Alkylointi tapahtuu esim. antamalla reagoida kaa-voja $MHal$, $ArSO_2OM$ ja $SO_2(OM)_2$ olevien yhdisteiden kanssa, joissa Hal on halogeeniatomi (erityisesti kloori, bromi tai jodi) ja Ar on aromaattinen tähde (esim. valinnaisesti yhdellä tai useammalla alempi alkyylitähdeellä substi-
 15 tuoitu fenyyli- tai naftyyli-tähde) ja M on C_{1-6} -alkyyli-tähde, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-tähde, halogeenifenyyli- C_{1-4} -alkyyli-tähde tai amino- C_{1-6} -alkyyli-tähde, jossa aminoryh-mä on suojattu. Esimerkkejä ovat p-toluolisulfonihappo-
 20 C_{1-6} -alkyyliesterit, C_{1-6} -dialkyylisulfaattit, C_{1-6} -al-kyylihalogenidit ja vastaavat. Yllä mainituissa yhdisteis-sä alkyyliryhmä voi olla suora tai haarautunut. Alkylointi- ja asylointireaktio suoritetaan valinnaisesti lisää-mällä tavanomaisia happoa sitovia aineita, kuten alkali-
 25 hydroksideja, alkalikarbonaatteja, alkalivetykarbonaat-teja, maa-alkalikarbonaatteja, alkaliasetaatteja, tertiaa-risia amiineja (esim. trialkyyliamiineja, kuten trietyyli-amiinia), pyridiiniä tai myös alkalihydridejä lämpötilas-sa $0 - 200^{\circ}C$, edullisesti $40 - 140^{\circ}C$ inerteissä liuottimissa tai suspendointiaineissa. Liuottimia tai dispergoin-
 30 tiaineina tulevat kysymykseen esim. aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, alifaattiset ketonit, kuten asetoni, metyylietyyliketoni, halogenoidut hiilivedyt, kuten kloroformi, hiilitetrakloridi, kloori-bentseeni, metyleenikloridi, alifaattiset eetterit, kuten
 35 butyylietteri, sykliset eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi,

tertiaariset happoamidit, kuten dimetyyliformamidi, N-metyylipyrrolidoni, heksametyylifosforihappotriamidi, alifaattiset alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, amyylialkoholi, tert-butanoli, sykloalifaattiset hiilivedyt, kuten sykloheksaani ja vastaavat. Voidaan myös

 5 käyttää mainittujen liuottimien ja veden seoksia. Usein toimitaan käytetyn liuottimen tai dispergointiaineen palautuslämpötilassa. Usein käytetään alkylointireaktiokomponenttien ylimäärää. Alkylointi voi myös tapahtua tetra-

 10 alkyyliammoniumsuolojen (erityisesti halogenidien) läsnä ollessa yhdistelmänä alkalihydroksidien kanssa lämpötilassa $0 - 100^{\circ}\text{C}$, edullisesti $20 - 80^{\circ}\text{C}$ aproottisessa liuotuksessa tai myös kloroformissa tai metyleenikloridissa. Aproottisina liuottimina tulevat erityisesti kysymykseen

 15 tertiaariset amidit (dimetyyliformamidi, N-metyylipyrrolidoni, heksametyylifosforihappotriamidi), dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, dimetoksietaani, asetoni, tetrahydrofuraani.

Asyloinnissa liitetään esim. C_{2-6} -alkanoyyliryhmä,

 20 C_{1-6} -alkyylikarbonyyliryhmä, valinnaisesti yhdellä tai kahdella C_{1-6} -alkyyliähteellä substituoitu karbamoyyliryhmä tai ryhmä $-\text{CO}-\text{CH}(\text{NR}_4\text{R}_6)-\text{R}_3$. Tällöin toimitaan siinänsä tunnettuun tapaan edullisesti käyttäen vastaavia halogenideja (esim. karb- C_{1-6} -alkoksihalogenideja, C_{2-6} -

 25 alkanoyylihalogenideja), vastaavia anhydridejä tai myös käyttäen vastaavia happoja tunnettujen kondensaatioaineiden (ks. esim. menetelmä a) läsnä ollessa. Reaktiolämpötila on esim. $30 - 120^{\circ}\text{C}$.

Alkylointi ja asylointi voidaan vaihtoehtoisesti

 30 suorittaa siten, että alkyloitavasta tai asyloitavasta yhdisteestä valmistetaan ensin alkaliyhdiste (esim. natrium-, kalium- tai myös litiumsuola) antamalla sen reagoida inertissä liuotuksessa, kuten dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, bentseenissä tai tolueenissa alkali-

 35 metallin, alkalihydridin tai alkaliamidien (erityisesti natriumin tai natriumyhdisteiden) tai butyyllitiumin

kanssa lämpötilassa 0 - 150°C ja lisätään sitten alkylointiaine.

Mainittujen alkylointi- ja asylointiaineiden asemesta voidaan myös käyttää muita kemiassa tavanomaisia, vastaavia aineita (ks. esim. myös L.F. ja Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, vol. 1, s. 1303 - 1304 ja vol. 2, s. 471).

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyissä lähtöaineissa voi olla hydroksiryhmiä, merkaptoryhmiä, karboksiryhmiä, aminoryhmiä tai C₁₋₆-alkyyliaminoryhmiä, jotka on suojattu tavanomaisilla suojaryhmillä.

Kysymykseen tulevat tällöin tavanomaiset suojaryhmät, jotka pilkkoutuvat helposti hydrolysoimalla tai hydrogenolysoimalla ja jotka voidaan pilkkoa reaktion aikana tai sen jälkeen. Kysymykseen tulevat tällöin suojaryhmät, jotka on kuvattu esim. teoksessa J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, 1973, s. 43 - 143 ja 183 - 215.

Mikäli tällaisia suojaryhmiä ei pilkota menetelmäreaktiossa, pilkkominen tapahtuu reaktion jälkeen. Valmistusmenetelmästä johtuen tällaiset lähtöyhdisteet sisältävät useinkin tällaisia suojaryhmiä.

Nämä suojaryhmät ovat esim. solvolyyttisesti helposti pilkkoutuvia asyyliryhmiä tai hydraamalla pilkkoutuvia suojaryhmiä. Solvolyyttisesti pilkkoutuvat suojaryhmät pilkootaan esim. saippuoimalla laimeilla hapoilla (esim. etikkahapolla, perkloorihapolla, suolahapolla, rikkihapolla, muurahaishapolla, trifluorietikkahapolla) tai emäksisillä aineilla (potaskalla, soodalla, alkalivesiliuoksilla, alkalialkoholiliuoksilla, NH₃:lla) lämpötilassa -50 - 150°C, erityisesti 0 - 100°C. Hydraamalla pilkkoutuvat ryhmät, kuten aryylialkyyliähteet (bentsyyliähte) tai aralkyylikarboxyliähteet (karbobentsoksiähte) pilkootaan sopivasti hydraamalla katalyyttisesti tavanomaisten hydrauskatalyyttien (jalometallikatalyyt-

tien), erityisesti palladiumkatalyyttien tai myös platinakatalyyttien (platinaoksidin) tai Raney-nikkelin läsnä ollessa liuottimessa tai suspendointiaineessa valinnaisesti kohotetussa paineessa (esim. 1 - 50 baaria) lämpötilassa 20 - 150°C, erityisesti 30 - 100°C, edullisesti 40 - 80°C. Tällaisten suojaryhmien pilkkomisen liuottimina tai suspendointiaineina tulevat kysymykseen esim. vesi, alemmat alifaattiset alkoholit, sykliiset eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, alifaattiset eetterit, halogeenihiilivedyt, dimetyyliformamidi jne. sekä näiden aineiden seokset. Hydrogenolysoimalla pilkkoutuvi-

10 na suojaryhminä tulevat kysymykseen esim. bentsyyli-
 α-fenyylieetterit, bentsyyli-
 α-fenyylieetterit, joiden bentseeniydin on substituoitu (p-bromi- tai p-nitrobentsyyli-
 15 karbobentsoksi-
 täre, erityisesti karbobentsti-
 täre (jolloin tällaisten täreiden bentseeniydin voi myös olla substituoitu, esim. ryhmällä NO₂), tert-butyylioksi-
 karbo-
 nyyli-
 täre. Hydrolyyttisesti pilkkoutuvien täreiden esi-
 merkkejä ovat ftalyyli-
 20 täre, trityyli-
 täre, p-tolueni-
 sulfonyyli-
 täre, tert-butyylioksi-
 karbo-
 nyyli-
 täre, tert-butyyli-
 metyleeni-
 täre ja vastaavat sekä
 alempi alkanoyyli-
 25 täre, kuten asetyyli-
 täre, propionyli-
 täre, trifluoriasetyyli-
 täre, formyylitäre ja vas-
 taavat.

25 Jos lähtöaineet sisältävät vapaita karboksiryhmiä, on usein sopivaa esteröidä nämä ennalta esim. bentsyyli-
 alkoholilla tai muulla alemmalla alifaattisella alkoho-
 lilla (1 - 6, erityisesti 1 - 3 hiiliatomia). Lopputuot-
 teista tällaiset esteriryhmät voidaan pilkkoa emäksillä,
 30 esim. alkalini-
 alkuksella (esim. KOH:n metanoli-
 liuoksella) tai valinnaisesti myös mineraalilipoilla, ku-
 ten suolahapolla tai rikkihapolla alkoholi- tai vesi-
 al-
 koholiliuoksena lämpötilassa 20 - 100°C tai hydrogenoly-
 soimalla.

35 Erityisesti tulevat kysymykseen peptidisynteesissä tavanomaiset suojaryhmät ja tässä synteesissä tavanomai-

set pilkkomismenettelyt. Tässä viitataan mm. teokseen Jesse P. Greenstein ja Milton Winitz "Chemistry of Amino Acids", New York, 1961, John Wiley and Sons, Inc., vol. 2, esim. s. 883 ja seuraavat. Kysymykseen tulevat myös
5 karbalkoksisiryhmät (esim. pienimolekyyliset).

Keksinnönmukaisissa yhdisteissä on kiraliakeskus 7-jäsenisessä renkaassa sekä useimmissa tapauksissa muita asymmetrisiä hiiliatomeja aminohappo-osassa A. Niinpä kaavan I yhdisteet saadaan yleensä rasemaatteina tai dia-
10 stereomeereinä. Tällaiset rasemaatit voidaan sinänsä tunnettuun tapaan erottaa optisesti aktiivisiksi isomeereikseen tai enantiomeereikseen esim. jakokiteyttämällä rasemisten yhdisteiden I suolat optisesti aktiivisten happojen tai optisesti aktiivisten emästen avulla tai myös
15 erottamalla rasemaatit kromatografisesti (ks. esim. Angewandte Chemie 92/1 (1980) s. 14). Mutta on myös mahdollista käyttää ennalta optisesti aktiivista lähtöainetta, jolloin lopputuotteena saadaan vastaava optisesti aktiivinen muoto. Jos mukana on muita asymmetrisiä hiili-
20 atomeja, saadaan diastereomeerisiä seoksia. Ne voidaan erottaa tähän sopivien menettelyjen avulla.

Käsiteltävänä oleva keksintö käsittää siten myös rasemaatit ja diastereomeeriset muodot sekä vastaavat optiset aktiiviset, oikealle ja vasemmalle kiertävät muodot.

25 Menetelmäolosuhteista ja lähtöaineista riippuen saadaan kaavan I lopputuotteet vapaassa muodossa tai suolajensa muodossa. Suolat voidaan muuttaa sinänsä tunnettuun tapaan esim. emäksillä, hapoilla tai ioninvaihtimilla jälleen emäksiksi. Jälkimmäisistä voidaan saada suo-
30 loja antamalla niiden reagoida orgaanisten tai epäorgaanisten happojen tai emäksisten yhdisteiden, erityisesti sellaisten kanssa, jotka ovat sopivia terapeuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi.

Tällaisten suolojen happoina tulevat kysymykseen
35 esim. halogeenivetyhapot, rikkihappo, fosforihapot, typpi-
happo, perkloorihappo, alifaattiseen, alisykliseen

aromaatiseen tai heterosykliseen sarjaan kuuluvat orgaaniset mono-, di- tai trikarboksyylihapot sekä sulfonihapot. Näiden esimerkkejä ovat muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini-, glukoni- tai palorypälehapo, fenyylietikka-, bentsoe-, p-aminosalisylihapo, embonihapto, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, etyleenisulfonihapto, halogeenibentseenisulfoni-, tolueenisulfoni-, naptaleenisulfonihapto tai sulfaniilihapto tai myös 8-klooriteofylliini.

Keksinnönmukaiset yhdisteet sopivat farmaseuttisten koostumusten valmistukseen. Farmaseuttiset koostumukset tai lääkkeet voivat sisältää yhtä tai useampaa keksinnönmukaista yhdistettä. Farmaseuttisten valmistaiden valmistuksessa voidaan käyttää tavanomaisia kantaja- ja apuaineita.

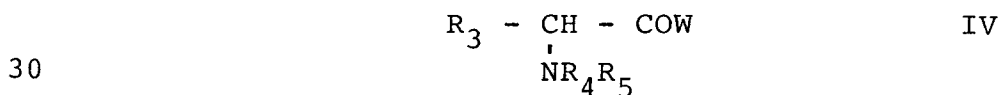
Menetelmä toteutetaan lämpötilassa 0 - 130°C, edullisesti 40 - 100°C inerteissä liuottimissa tai suspensiointiaineissa. Liuottimina tai dispergointiaineina tulevat kysymykseen esim. valinnaisesti kloorilla tai bromilla substituoidut aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, klooribentseeni, pyridiini, pienimolekyyliset alifaattiset ketonit (esim. 3 - 6 hiiliatomia), kuten asetoni, metyylietyyliketoni, halogenoidut hiilivedyt, kuten kloroformi, hiilitetrakloridi, klooribentseeni, metyleenikloridi, pienimolekyyliset alifaattiset eetterit (esim. 4 - 10 hiiliatomia), kuten dimetoksietaani, butyylietteri, tyydyttyneet syklist eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi, tertiaariset haptoamidit, kuten dimetyyliformamidi, tetrametyyliurea. N-metyylipyrrolidini, heksametyylifosforihaptootriamidi, asetonitriili, pienimolekyyliset alifaattiset alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, amyylialkoholi, tert-butanoli, sykloalifaattiset hiilivedyt, kuten sykloheksaani, pieni-

molekyylliset tyydyttyneet kloori- ja fluorihiilivedyt, joissa on 1 - 5 hiiliatomia, jolloin yksittäiset hiiliatomit voivat olla yksin- tai moninkertaisesti (2 - 3-kertaisesti) substituotua kloorilla ja/tai fluorilla, esim. kloroformi, metyleenikloridi. Voidaan myös käyttää mainittujen liuottimien ja veden seoksia. Usein toimitaan käytetyn liuottimen tai dispergointiaineen palautuslämpötilassa.

Valinnaisesti voidaan myös toimia siten, että yhdisteestä II valmistetaan ensin alkaliyhdiste (esim. natrium-, kalium- tai myös litiumsuola) antamalla sen reagoida inertissä liuottimessa, kuten dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, bentseenissä tai toluenissa alkalimetallin, alkalihydridin tai alkaliamidin (erityisesti natriumin tai natriumyhdisteiden) tai butyyllilitiumin kanssa lämpötilassa 0 - 150°C ja annetaan sitten reagoida yhdisteen III (esim. vapaan happohalogenidin muodossa) kanssa.

Jos käytetään kaavan III vapaata happoa, on sopivaa aktivoida se kondensointiaineilla, kuten disykloheksyylikarbodiimidillä, rikkihapoke-bisalkyyliamidilla (esim. yhdisteellä $SO/N(CH_2)_2/2$), N,N'-karbonyylidiimidatsoleilla jne. (Organic Reactions, vol. 12, 1962, s. 205 ja 239.)

Jos keksinnönmukaisessa menetelmässä käytetään kaavan III happoa, jossa on aktivoitu karboksyyli-ryhmä, se valitaan edullisesti yhdisteistä, jotka ovat yleistä kaavaa



jossa R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät, kuten yllä ja W on halogeeniatomi, kaavaa $-OR'$, $-SR'$ oleva ryhmä tai kaavaa $-OCO-R''$ oleva ryhmä, jolloin R' on C_{1-6} -alkyyli-tähde tai ryhmässä $-OR'$ tai $-SR'$ myös fenyylitähde, nitrorryhmillä, C_{1-4} -alkoksiryhmillä, C_{1-4} -alkyyli-ryhmillä tai halogeeni-

atomeilla (kloori, fluori, bromi) substituoitu fenyyli-
 tähde, syaanimetyylitähde tai karboksimeetyylitähde ja R"
 on suora tai haarautunut C₁₋₆-alkyyli-
 tähde, C₁₋₆-alkoksi-
 tähde, fenoksitähde tai karbobentsoksitähde tai myös täh-
 5 de R₃-CH(NR₄R₅)-.

Jos W on halogeeniatomi, se on edullisesti kloori,
 bromi tai jodi, jos R' tai R" on alkyylitähde tai alk-
 oksitähde, nämä ovat edullisesti pienimolekyylisiä ja
 niissä on 1 - 4 hiiliatomi.

10 Usein ja erityisesti kun W (kaava IV) on halogee-
 niatomi tai ryhmä -OCOR, on eduksi lisätä happoa sitovia
 aineita, kuten alkalihydroksideja, alkalikarbonaatteja,
 alkalivetykarbonaatteja, alkaliasetaatteja, maa-alkali-
 karbonaatteja, trialkyyliamiineja, dialkyyliamiineja, py-
 15 ridiiniä ja vastaavia tai myös ylimäärin yhdistettä II.
 Tällöin happoa sitovaa ainetta voidaan samanaikaisesti
 käyttää liuottimena yksinään tai seoksena muiden tavan-
 omaisten aineiden kanssa (esimerkkinä pyridiini). On tar-
 koin neutraloitava ja poistettava reagoimatta jäänyt läh-
 20 töaine III tai IV, erityisesti jos se on happokloridi.
 Usein on eduksi puhdistaa reaktiotuote kromatografoimalla
 silikageelillä eluoiden esim. kloroformin ja etanolin
 seoksella (etanolipitoisuus esim. 4 %) valinnaisesti am-
 moniakkilisäyksen kera.

25 Mainittujen karboksyyli-ryhmän aktivointiaineiden
 asemesta voidaan käyttää muita kemiassa tavanomaisia,
 kemiallisesti vastaavia aineita. Tällaiset aineet ja me-
 nettelyt on kuvattu kirjallisuudessa esim. seuraavasti:
 L.F. ja Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis",
 30 John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, vol. 1, s.
 1303 - 1304 ja vol. 2, s. 471; Jakubke, Jeschkeit,
 "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Akademie-Verlag, Berlin,
 1982, 2. painos, s. 158 - 183. Yllä mainitut kirjalli-
 suuskohdat ja niiden mainittujen sivujen mukainen sisäl-
 35 tö on liitetty tähän patenttihakemukseen viitteinä.

Kaavan II lähtöyhdisteet, jotka eivät ole tunnettuja, voidaan saada DE-patenttijulkaisun 2 164 058 tai DE-hakemusjulkaisun 3 530 793 mukaan. Vastaavien lähtöaineina käytettyjen 2-fenasetyylilibentsoehappojen fenasetyyliähteessä on tähde R_1 ja valinnaisesti R_2 . Yleensä valmistetaan sopivasti ensin vastaava yhdiste II, jonka 7-jäsenisen renkaan tyyppiin on liittynyt metyyliiryhmä, joka pilkotaan karbetoksilyhdisteen välityksellä, kuten on kuvattu DE-hakemusjulkaisun 3 530 793 esimerkeissä.

5 Lähtöyhdisteet II, joiden 7-jäsenisen renkaan tyyppiin on liittynyt metyyliiryhmä, voidaan myös valmistaa DE-hakemusjulkaisun 2 164 058 mukaan.

Astmakokeissa nukuttamattomilla marsuilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä on osoittautunut olevan hyvä antiastmaattinen ja antiallerginen vaikutus. Yllä mainituissa kokeissa on esim. annoksella 3 mg/kg kehonpainoa marsulle annettuna saavutettu suojavaikutus allergista astmaa vastaan.

Yllä mainitussa eläinkokeessa pienin vaikuttava annos on esim. 0,3 mg/kg suun kautta ja 0,1 mg/kg laskimoon.

Vaikutuksen saavuttamiseksi (eläinkoe kuten yllä) yleisannostusalue on esim. 0,1 - 30 mg/kg, erityisesti 1,0 - 10,0 mg/kg suun kautta ja 0,1 - 10 mg/kg, erityisesti 0,3 - 5,0 mg/kg laskimoon.

25 Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutustapa on verrattavissa tunnetun lääkeaineen dinatriumkromoglysiinihapon vaikutustapaan, mutta on erojakin, erityisesti seuraavat: vaikutus suun kautta annettuna, voimakkaampi vaikutus, vaikutuksen pidempi kesto. Keksinnön mukaisten yhdisteiden indikaatioina tulevat kysymykseen esim. allerginen nuha, keuhkoahdistustauti.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät yleensä 0,1 - 30 mg, edullisesti 0,3 - 10 mg keksinnön mukaisia vaikuttavia komponentteja.

35 Antomuotona voi olla esim. tabletti, kapseli, rakeet, puikko, voide, hyytelö, kauneusvoide, puuteri, siro-

te jauhe, aerosoli tai nestemuoto. Nestemäisinä käyttömuotoina tulevat esim. kysymykseen öljy- tai alkoholi- tai vesiliuokset sekä suspensiot ja emulsiot. Edullisia käyttömuotoja ovat tabletit, jotka sisältävät 1 - 10 mg tai
 5 liuokset, jotka sisältävät 1 - 10 paino-% vaikuttavaa ainetta.

Keksinnönmukaisten vaikuttavien komponenttien yksittäisannos voi olla esim.

a) suun kautta annettaessa lääkemuo-
 10 dossa 0,1 - 30 mg, erityisesti 1 - 10 mg,

b) parenteraalisti annettaessa lääkemuo-
 dossa (esim. ruiskeena laskimoon tai lihakseen) 0,1 - 10 mg, erityisesti 0,3 - 5,0 mg,

c) inhaloitavissa lääkemuo-
 15 dossa (liuokset tai aerosolit) 1 - 10 mg, erityisesti 3 - 5 mg (annokset on kaikissa tapauksissa laskettu vapaaksi emäkseksi),

d) peräsuoleen tai kohtuun annettavassa lääkemuo-
 dossa 0,5 - 50 mg, edullisesti 1 - 30 mg,

e) paikallisesti iholle tai limakalvoille käytet-
 20 tävässä lääkemuo- dossa (esim. liuosten, lotioiden, emulsioiden, voiteiden jne. muodossa) 1 - 10 mg, edullisesti 3 - 5 mg.

Voidaan suositella antoa, jossa annetaan kolmasti päivässä 1 - 2 tablettia, joka sisältää 1 - 10 mg vaikut-
 25 tavaa ainetta tai laskimoruiskeena 1 - 2 kertaa päivässä yksi ampulli, jonka tilavuus on 1 - 10 ml ja joka sisältää 0,3 - 5,0 mg ainetta. Annettaessa suun kautta päivittäinen minimiannos on esim. 1 mg; suun kauttaannon päivittäinen maksimiannos ei saa ylittää 30 mg.

30 Koirien ja kissojen hoidossa suun kautta annettava yksittäisannos on yleensä n. 0,5 - 30 mg/kg kehonpainoa; parenteraaliannos on n. 0,1 - 10 mg/kg kehonpainoa.

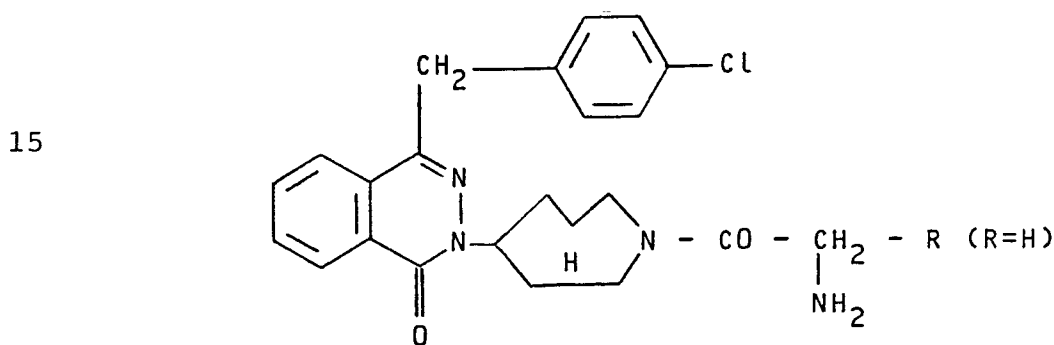
Hevosten ja nautojen hoidossa suun kautta annettava yksittäisannos on yleensä n. 0,5 - 30 mg/kg; parenteraaliannos on n. 0,1 - 10 mg/kg kehonpainoa (annokset
 35 on kaikissa tapauksissa laskettu vapaaksi emäkseksi).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden akuuttitoksisuus hiiressä (ilmaistuna arvolla LD₅₀ mg/kg, menetelmä lähteen Miller ja Tainter, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 57 (1944) 261 mukaan) on esim. annettaessa suun kautta
5 250 - 1 000 mg/kg.

Lääkeaineita voidaan käyttää ihmislääkinnässä, eläinlääkinnässä sekä maataloudessa yksinään tai seoksena muiden farmakologisesti vaikuttavien aineiden kanssa.

Esimerkki 1

10 4-(p-klooribentsyyli)-2-[heksahydro-1-glysyliatsepin-4-yyli]-1-(2H)-ftalatsinoni



Liukseen, jossa oli 5,26 g (0,03 mol) N-tert-butylioksidikarbonyyliglyserolia 50 ml:ssa dioksaania, lisättiin sekoittaen huoneen lämpötilassa 5 g (0,031 mol) 1,1-karbonyylidiimidatsolia. Kun oli sekoitettu 60 mi-
25 nuuttia, lisättiin tiputtaen huoneen lämpötilassa liuos, jossa oli 11 g (0,03 mol) 4-(p-klooribentsyyli)-2-[heksahydroatsepin-4-yyli]-1-(2H)-ftalatsinonia (= desmetyyliatselastiini) liuotettuna 80 ml:aan dioksaania ja seosta sekoitettiin neljä tuntia 40 - 50°C:ssa. Ohutkerroskromatografian mukaan reaktioseos sisälsi vielä n. 20 % reagoimatta jäänyttä desmetyyliatselastiinia. Siksi liuotettiin vielä 1,1 g N-tert-butylioksidikarbonyyliglyserolia 20 ml:aan dioksaania, lisättiin 1 g karbonyylidiimidatsolia ja seos lisättiin 10 minuutin sekoittamisen jälkeen
35 reaktioseokseen ja muodostunutta seosta sekoitettiin vielä muutama tunti (esim. 2 tuntia) 40°C:ssa. Tämän jälkeen

liuotin poistettiin kiertohaihduttimessa, jäännökseen lisättiin vettä ja uutettiin kolmasti eetterillä. Sitten eetteriliuos pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös liuotettiin 50 ml:aan isopropanolia, liuos hapotettiin 5 - 10 ml:lla suolahapon isopropanoliliuosta ja kuumennettiin n. neljä tuntia vesihauteella (butyylioksikarbonyylisuojarahmian pilkkomiseksi).

Tämän jälkeen jäähdytettiin jäissä, jolloin reaktiotuote erkani öljynä. Öljymäiseen jäännökseen lisättiin dietyylieetteriä, hierrettiin voimakkaasti, jäännös eristettiin imulla, siihen lisättiin suolahapon isopropanoliliuosta, haihdutettiin kuiviin, jäännökseen lisättiin 50 ml asetonia ja haihdutettiin uudelleen kuiviin pyöröhaihduttimessa. Näin saatu kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen 25 ml:sta aktiivihieltä sisältävää isopropanolia, pestiin eetterillä ja kuivattiin 50°C:ssa kuivauspistoolissa. Hydrokloridin sp. 187°C, saanto 2,3 g.

Taulukon 1 yhdisteet valmistettiin yllä kuvatun esimerkin mukaisesti. Yhdisteet ovat esimerkissä 1 kuvattua yleistä kaavaa.

Valmistus ja työstö tapahtui esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Kaikkissa tapauksissa annettiin 0,03 moolia suojattua aminohappoa (esim. N-tert-butyylioksikarbonyyliamino-happoa) reagoida 0,025 - 0,03 moolin kanssa 4-(p-klooribentsyyli)-2-heksahydroatsepin-4-yyli-1-(2H)-ftalatsinonia (= desmetyyliatselastiini) liuottimessa (dikloorimetaani, dioksaani). Jos liuottimena oli dikloorimetaani, tapahtui reaktio palautuslämpötilassa. Tällöin lisättiin heti vettä (esim. 100 ml) reaktion päätyttyä, orgaaninen faasi eristettiin ja pestiin vedellä ja liuotin poistettiin.

Aminohapon suojarahma pilkottiin esim. kuumentamalla suolahapon isopropanoliliuoksen kera; kesto 1 - 4 tuntia.

Esimerkissä 2 lisättiin suojaryhmän pilkkomisen jälkeen saatuun tuotteeseen (hydrokloridiin) vettä epäpuh-
tauksien poistamiseksi, ravisteltiin dietyylieetterin ke-
ra ja hydrokloridisuola uutettiin lopuksi vesiliuoksesta
5 dikloorimetaanilla. Dikloorimetaanin poistamisen jälkeen
saatu jäännös puhdistettiin kumentamalla lyhyesti di-iso-
propyylieetterissä ja kiteyttämällä ensin aktiivihiiiltä
sisältävästä isopropanolista ja sitten aktiivihiiiltä si-
sältävästä metanolista.

10 Esimerkissä 3 liuotettiin suojaryhmän pilkkomisen
jälkeen saatu epäpuhdas tuote 50 ml:aan vettä, ravistel-
tiin kahdesti tert-butyylimetyylieetterin kera, tuote muu-
tettiin vesiliuoksessa emäkseksi NH_3 :lla ja tuote uutet-
tiin dikloorimetaanilla. Eristetty emäs liuotettiin
15 50 ml:aan asetonia ja muutettiin hydrokloridiksi 2,8 ml:lla
suolahapon isopropanoliliuosta (5N HCl). Asetoni poistet-
tiin, jäännös liuotettiin absoluuttiseen etanoliin, etano-
li poistettiin ja näin saatu hydrokloridi kuumennettiin
100 ml:ssa isopropyylieetteriä kiehuvaan, isopropyylieet-
20 teri poistettiin dekantoimalla ja tuote kuivattiin.

Esimerkissä 4 suolahapon isopropanoliliuosta si-
sältävään reaktioliuokseen lisättiin suojaryhmän pilkko-
misen jälkeen 100 ml dietyylieetteriä ja jäähdytettiin
-20°C:seen. Reaktiotuote erottui öljynä. Kun oli käsitel-
25 ty aktiivihiiilellä isopropanolissa ja etanolissa ja pois-
tettu liuotin, jäännökseen lisättiin vettä, emäs vapautet-
tiin NH_3 :lla ja uutettiin eetterillä, eetteri poistet-
tiin, emäs liuotettiin 50 ml:aan asetonia ja hydroklori-
di valmistettiin lisäämällä 2,4 ml suolahapon isopropano-
30 liliuosta. Isopropanoli poistettiin ja jäännös kuumennet-
tiin 100 ml:ssa di-isopropyylieetteriä kiehuvaan ja hyd-
rokloridisuola eristettiin imusuodattamalla jäähtymisen
jälkeen ja kuivattiin vakuumissa 60°C:ssa.

Taulukko 1

Esimerkki nro	R	HCl-suolan sp. °C	Aminohappolähtöyhdiste	Reaktioväliaine	Saanto
2	-CH ₃	163	BOC-L-alaniini	CH ₂ Cl ₂ (yht. 110 ml)	7,45 g
3	-CH ₃ (CH ₃) ₂	146	BOC-L-valiini	CH ₂ Cl ₂ (yht. 115 ml)	5,7 g
4	-CH ₂ -C ₆ H ₅	154	BOC-L-fenyylialaniini	CH ₂ Cl ₂ (yht. 100 ml)	5,4 g

BOC = tert-butylioksidikarbonyyli

Farmaseuttisten valmisteiden esimerkkejä

Tabletteja, jotka sisältävät 4 mg esimerkin 1 mukaista yhdistettä

40 g esimerkin 1 mukaista vaikuttavaa ainetta,

- 5 460 g laktoosia, 150 g maissitärkkelystä ja 10 g Aerosilia seulottiin (seulan silmäkoko 0,8 mm), sekoitettiin ja rakeistettiin 200 g:n kera 5-%:ista gelatiinivesiliuosta leijukerroksena. Kuiva raemassa, 242 mg mikrokiteistä selluloosaa, 80 g maissitärkkelystä ja 8 g magnesiumstea-
- 10 raattia seulottiin (seulan silmäkoko 0,8 mm), sekoitettiin homogeeniseksi ja seoksesta puristettiin tavalliseen tapaan tabletteja, joiden kappalepaino oli 100 mg ja läpimitta 6 mm. Yksi tabletti sisälsi 4 mg vaikuttavaa ainetta.

Kapseleita, jotka sisältävät 8 mg esimerkin 2 mukaista yhdistettä

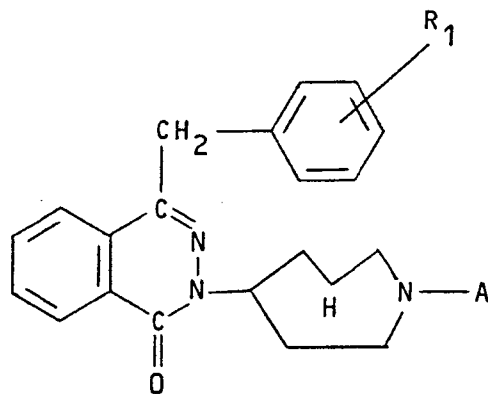
- 15 80 g esimerkin 2 mukaista vaikuttavaa ainetta, 50 g maissitärkkelystä, 1 040 g kalsiumfosfaattidihydraattia ja 10 g erittäin puhdasta piidioksidia (Aerosil) seulottiin (seulan silmäkoko 0,8 mm), homogenoitiin ja rakeistettiin leijukerroksena 200 g:n kera 10-%:ista gelatiinivesiliuosta. 200 g maissitärkkelystä ja kuiva raemassa
- 20 seulottiin (seulan silmäkoko 0,8 mm) ja seos annosteltiin tavalliseen tapaan 140 mg sisältäviin kovagelatiinikapselisiin. Yksi kapseli sisälsi 8 mg vaikuttavaa ainetta.

Patenttivaatimukset:

1. Yhdisteitä, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavaa

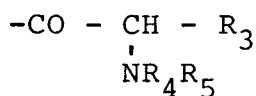
5

10

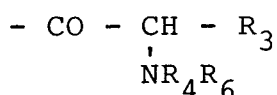


15 jossa R_1 ja R_2 ovat vety, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi ja tähte A on ryhmä

20



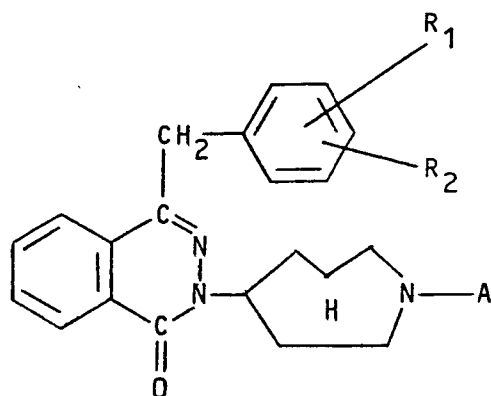
jossa R_3 on vety, fenyyli, indolyyli-(3)-metyylitähde, imidatsolyyli-(4)-metyylitähde tai C_{1-10} -alkyyli-ryhmä tai jossa R_3 on C_{1-10} -alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu
 25 karboksiryhmällä, C_{1-6} -alkoksykarbonyyli-ryhmällä, amino-karbonyyli-ryhmällä, hydroksiryhmällä, C_{1-6} -alkoksyryhmällä, C_{2-6} -alkanoyylioksyryhmällä, merkaptoryhmällä, C_{1-6} -alkyylioksyryhmällä, C_{2-6} -alkanoyylimerkaptoryhmällä, fenyyli-ryhmällä, hydroksifenyyli-ryhmällä, dihydroksifenyyli-ryhmällä, amino- C_{1-6} -alkyylioksyryhmällä, amino- C_{1-6} -
 30 alkylioksyryhmällä, aminoryhmällä, ureidoryhmällä ($\text{H}_2\text{NCONH-}$) tai guanidinyhmällä tai jossa R_3 on rakenneosan $=\text{CH}(\text{NHR}_4)$ kanssa pyrrolidin-2-yyli-ryhmä (proliini-ryhmä) tai 4-hydroksipyrrolidin-2-yyli-ryhmä, R_4 on vety,
 35 bentsyyli tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, R_5 on vety, bentsyyli, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, C_{2-6} -alkanoyli-ryhmä tai ryhmä



jossa R_3 ja R_4 merkitsevät, kuten yllä ja R_6 on vety,
5 bentsyyli tai C_{2-6} -alkanoyyli ja niiden fysiologisesti
hyväksyttäviä suoloja.

2. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, jotka
ovat kaavaa

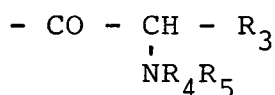
10



15

I

jossa R_1 ja R_2 ovat vety, fluori, kloori, bromi, tri-
20 fluorimetyyli, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkyyli tai tähde
A on ryhmä

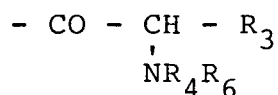


25

jossa R_3 on vety, fenyylitähde, indolyyli-(3)-metyyli-
tähde, imidatsolyyli-(4)-metyylitähde, C_{1-10} -alkyyli-
ryhmä tai jossa R_3 on C_{1-10} -alkyyli-ryhmä, joka on substituoi-
tu karboksiryhmällä, C_{1-6} -alkoksykarbonyyliryhmällä, ami-
30 nokarbonyyliryhmällä, hydroksiryhmällä, C_{1-6} -alkoksyryh-
mällä, C_{2-6} -alkanoyylioksyryhmällä, merkaptoryhmällä,
 C_{1-6} -alkyylioksyryhmällä, C_{2-6} -alkanoyylimerkaptoryhmällä,
fenyylioksyryhmällä, hydroksifenyyliryhmällä, dihydroksife-
nyylioksyryhmällä, amino- C_{1-6} -alkyylioksyryhmällä, amino- C_{1-6} -
35 alkylioksyryhmällä, aminoryhmällä, ureidoryhmällä
($\text{H}_2\text{NCONH-}$) tai guanidinoryhmällä tai jossa R_3 on rakenne-

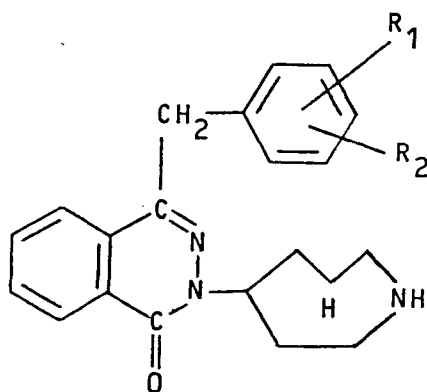
osan $=\text{CH}(\text{NHR}_4)$ kanssa pyrrolidin-2-yyli­tähde (proliini­
tähde) tai 4-hydroksipyrrolidin-2-yyli­tähde, R_4 on vety,
bentsyyli tai C_{1-6} -alkyyli­tähde, R_5 on vety, bentsyyli,
 C_{1-6} -alkyyli­tähde, C_{2-6} -alkanoyyli­tähde tai ryhmä

5



jossa R_3 ja R_4 merkitsevät, kuten yllä ja R_6 on vety,
10 bentsyyli tai C_{2-6} -alkanoyyli ja niiden fysiologisesti
hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t -
t u siitä, että annetaan yhdisteen, joka on yleistä kaa-
vaa

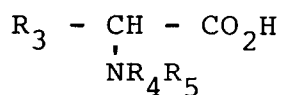
15



II

20

25 jossa R_1 ja R_2 merkitsevät, kuten yllä, reagoida hapon
kanssa, joka on yleistä kaavaa



30

jossa R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät, kuten yllä, jolloin karb-
oksi­ryhmä voi myös olla aktivoitu, jolloin sisältyvät
primaariset tai sekundaariset aminoryhmät, karboksi­ryh-
mät, hydroksi­ryhmät ja/tai merkaptoryhmät lähtöyhdistees-
35 sä III voivat olla suojattuja tavanomaisilla suojaryhmil-
lä, pilkotaan saatujen yhdisteiden mahdollisesti sisältä-

mät suojaryhmät, alkyloidaan tai asyloidaan mahdolliset vapaat hydroksiryhmät, merkaptoryhmät, primaariset tai sekundaariset aminoryhmät ja muutetaan valinnaisesti saadut yhdisteet suoloikseen.

5 3. Kaavaa I olevat yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että niitä käytetään terapeuttisesti vaikuttavina aineina.

 4. Lääkkeitä, t u n n e t u t siitä, että ne sisältävät yleistä kaavaa I olevaa yhdistettä ja tavanomaisia kantaja- tai laimennusaineita tai apuaineita.

10 5. Menetelmä lääkkeen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleistä kaavaa I olevasta yhdisteestä ja tavanomaisista farmaseuttisista kantaja-aineista ja/tai laimennusaineista tai muista apuaineista työstetään farmaseuttisia valmisteita tai ne saatetaan terapeuttisesti käyttökelpoiseen muotoon.

15 6. Yleistä kaavaa I olevien yhdisteiden käyttö lääkkeiden valmistamiseksi.