



FI00093108B



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT 93108
C (15) Patentöi myönnetty
Patent meddelat 27 02 1988
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5
C 07D 277/82
(21) Patentihakemus - Patentansökning 895983
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 14.12.89
(24) Alkuperä - Löpdag 14.12.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 16.06.90
(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 15.11.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
15.12.88 FR 8816548 P 13.07.89 FR 8909484 P

(71) Hakija - Sökande

1. Rhone-Poulenc Sante, 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Audiau, Francois, 9 Rue Guérin, 94220 Charenton Le Pont, France, (FR)
2. James, Claude, 31 Bis Avenue Gambetta, 75020 Paris, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

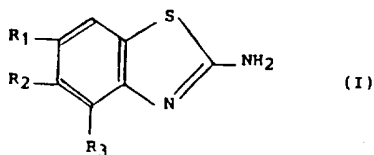
Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten 2-bentsotiatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av som läkemedel användbara 2-benzotiazolinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 50551 (A 61K 31/425), EP A 282971 (A 61K 31/425)

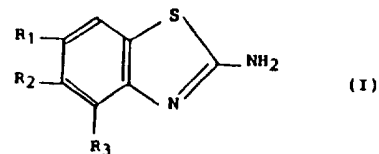
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee yhdisteiden valmistusta, joiden kaava on:



joko R_1 esittää polyfluorialkoksi-, 2,2,2-trifluorietyyli-, pentafluorietyyli-, tert-butyyli-, trimetyylisilyyli- tai trifluoritiometyyliradikaalia ja R_2 ja R_3 esittävät vetyatomia, tai R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia, R_2 esittää vetyatomia ja R_3 esittää alkyyli-, amino-, alkoksi-, fenyyli-, fenyylialkyyli-, dime-tyyliamino- tai dialkyyliaminotioalkyyli-radikaalia, tai R_1 esittää polyfluorialkok-siradikaalia, R_2 esittää aminoryhmää ja R_3 esittää vetyatomia paitsi 6-trifluorime-toksi-2-bentsotiatsoliamiinissa. Kaavan (I) mukaiset uudet yhdisteet ja niiden suolat ovat käyttökelpoisia lääkeaineina.

Uppfinningen avser framställningen av fö-reningar med formeln (I),

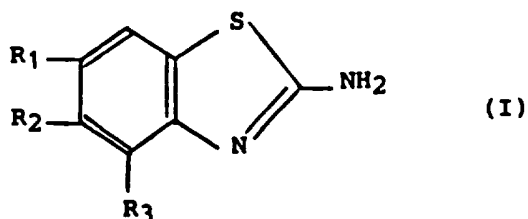


vari antingen R_1 betecknar en polyfluoral-koxi-, 2,2,2-trifluoretyl-, pentafluor-etyl-, tert.butyl-, trimetylsilyl- eller trifluortiometylradikal och R_2 och R_3 be-tyder en väteatom, eller R_1 betecknar en polyfluoralkoxiradikal, R_2 är en väteatom och R_3 är en alkyl-, amino-, alkoxi-, fen-nyl-, fenylalkyl-, dimetylamino- eller dialkylaminotioalkylradikal, eller R_1 be-tecknar en polyfluoralkoxiradikal, R_2 är en aminogrupp och R_3 är en väteatom, med undantag av 6-trifluormetoksi-2-bensotia-zolamin. De nya föreningarna med formeln (I) och deras salt är användbara som läke-medel.

Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten 2-bentsotiatsoliini-
 johdannaisena valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen,
 5 lääkeaineina käyttökelpoisten yhdisteiden ja niiden epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa muodostettujen suolojen valmistamiseksi

10



15 jossa

R_1 esittää polyfluorialkoksi-, 2,2,2-trifluorietyyli-, pentafluorietyyli-, tert.-butyyli- tai trimetyyllisilyliradikaalia ja R_2 ja R_3 esittävät vetyatomia, tai

20 R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia, R_2 esittää vetyatomia ja R_3 esittää alkyyli-, amino- tai fenyylialkyyli-
 liradikaalia, tai

R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia, R_2 esittää aminoryhmää ja R_3 esittää vetyatomia

25 lukuunottamatta 6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliini,

jolloin alkyyli- ja alkoksiosat tai alkyyli- ja alkoksiradikaalit sisältävät 1 - 4 hiiliatomia suoraketjuisena tai haaroittuneena.

30 Parhaita polyfluorialkoksiradikaaleja ovat pentafluorietoksi-, 2,2,2-trifluorietoksi-, 1,1,2,2-tetrafluorietoksi-, trifluorimetoksi- ja 2,2,3,3,3-pentafluoripropoksiradikaalit.

35 Ellei toisin mainita, alkyyli- ja alkoksiosat tai alkyyli- ja alkoksiradikaalit sisältävät 1 - 4 hiiliatomia suoraketjuisena tai haaroittuneena.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, paitsi 6-trifluoritiometyyli- ja 6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliamiini, ovat uusia.

5 6-trifluoritiometyyli-2-bentsotiatsoliamiini on kuvattu julkaisussa Zh. Obshch. Khim., 22, 2216 (1952) (Chem. Abst. 47, 4771 c) ja 33(7), 2301 (1963), mutta mitään farmakologista ominaisuutta ei mainittu tälle yhdisteelle.

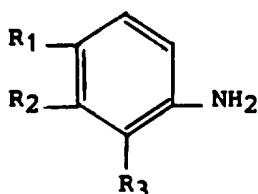
10 Läheistä tekniikan tasoa edustavat myös julkaisut EP 50 551 ja EP 282 971.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa

R_1 esittää polyfluorialkoksi-, tert.-butyyli-, 2,2,2-trifluorietyyli- tai pentafluorietyyliradikaalia ja R_2 ja R_3 esittävät vetyatomia, tai

15 R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia, R_2 esittää vetyatomia ja R_3 esittää alkyyli- tai fenyylialkyyli- radikaalia, voidaan valmistaa saattamalla bromi ja alkalimetallitiosyanaatti reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on:

20



(II)

25 jossa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä.

Tämä reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa liuottimessa, kuten etikkahapossa, noin 20 °C:n lämpötilassa. Alkalimetallitiosyanaattina käytetään mieluiten kalliuntiosyanaattia.

30 Kaavan (II) mukaisia amiineita voidaan valmistaa soveltamalla tai käyttämällä menetelmiä, joita on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem., 29, 1 (1964); Beilsteinissa 12,1166, US-patenteissa nro 3 920 444, 2 436 100, DE-patenteissa nro 3 195 926, 2 606 982, EP-patentissa 205 821 ja esimerkeissä.

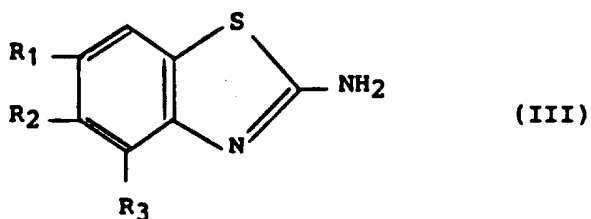
35

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 esittää trimetyylisilyyliradikaalia ja R_2 ja R_3 esittävät vetyatomia, voidaan valmistaa saattamalla klooritrimetyylisilaani reagoimaan N,N-bistrimetyylisilyyli-2-bentsotiatsoliamiinin 6-asemassa litiumilla substituoidun johdannaisen kanssa, joka on valmistettu saattamalla butyyllitium ja klooritrimetyylisilaani reagoimaan 6-bromi-2-bentsotiatsoliamiinin kanssa ja hydrolysoimalla N,N-bistrimetyylisilyyliryhmä.

Nämä reaktiot suoritetaan erottamatta litiumia sisältävää johdannaista inertissä liuottimessa, kuten heksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai näiden liuottimien seoksessa lämpötilassa, joka on $-70\text{ }^\circ\text{C}$:n ja seoksen kiehumispisteen välillä.

6-bromi-2-bentsotiatsoliamiinia voidaan valmistaa käyttämällä Beilsteinissa, 27,184, kuvattua menetelmää.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia ja joko R_2 esittää aminoryhmää ja R_3 vetyatomia tai R_2 esittää vetyatomia ja R_3 aminoryhmää, voidaan valmistaa pelkistämällä johdannainen, jonka kaava on:



jossa R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia ja joko R_2 esittää nitrororyhmää ja R_3 vetyatomia tai R_2 esittää vetyatomia ja R_3 nitrororyhmää.

Tämä pelkistäminen suoritetaan yleensä raudan ja kloorivetyhapon avulla alkoholissa, kuten etanolissa tai metanolissa liuottimen kiehumislämpötilassa.

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa nitraamalla vastaava 6-polyfluorialkoksi-2-bentsotiatsoli-amiini ja erottamalla nämä kaksi yhdistettä.

5 Tämä nitraus suoritetaan yleensä sulfotyyppihapposeoksen avulla noin 0 °C:n lämpötilassa.

6-polyfluorialkoksi-2-bentsotiatsoliamiinia voidaan valmistaa käyttämällä ja soveltamalla menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa Zh. Obshch. Khim. 33, 2301 (1963).

10 Erilaisilla edellä kuvatuilla menetelmillä valmistettuja reaktioseoksia käsitellään klassisten fysikaalisten tai kemiallisten menetelmien mukaisesti (haihdutus, uutto, tislauk, kiteytys, kromatografia, suolan muodostus...)

15 Vapaan emäksen muodossa esiintyvät kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan haluttaessa muuttaa happoadditiosuoloiksi epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, kuten alkoholilla, ketonilla, eetterillä tai klooratulla liuotimella.

20 Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Nämä yhdisteet vaikuttavat glutamaatin aiheuttamiin kouristuksiin ja ovat siten hyödyllisiä hoidettaessa ja ehkäistäessä kouristusilmiöitä, skitsofreniahäiriöitä ja etenkin skitsofrenian vajaamielisyyssmuotoja, unihäiriöitä, aivojen iskemiaan liittyviä ilmiöitä sekä neurologisia tautitiloja, joissa glutamaatti voi olla syyppää, kuten Alzheimerin taudissa, Huntingtonin taudissa, lateraalises-

25 sa amyotrofisessa skleroosissa ja olivo-ponto-cerebellum-atrofiassa.

30 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vaikutus glutamaatin aiheuttamiin kouristuksiin on määritetty I.P. LAPININ kuvaamalla tekniikalla, J. Neural. Transmission, vol. 54, 229 - 238 (1982); glutamaatin injektio aivokammionsisäisesti suoritettiin tekniikalla, jonka ovat kuvanneet R.

35

CHERMAT ja P. SIMON, J. Pharmacol. (Paris), vol.6, 489 - 492 (1975). Niiden LD₅₀ on pienempi tai yhtäsuuri kuin 10 mg/kg i.p.

5 Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on vähäinen toksisuus. Niiden LD₅₀ on suurempi kuin 60 mg/kg i.p. hiirillä.

Erityisen mielenkiintoisia ovat seuraavat yhdisteet:

10 6-pentafluorietoksi-2-bentsotiatsoliamiini,
6-tert-butyyli-2-bentsotiatsoliamiini,
6-trifluorimetoksi-2,5-bentsotiatsolidiamiini,
6-trifluorimetoksi-2,4-bentsotiatsolidiamiini.

15 Lääkinnälliseen käyttöön voidaan käyttää kaavan (I) mukaisia yhdisteitä sellaisenaan tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suoloina eli ei-toksisina käyttöannoksina.

20 Esimerkkeinä näistä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista voidaan mainita happoadditiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, kuten hydrokloridi, sulfaatti, nitraatti, fosfaatti, asetaatti, propionaatti, sukkiinaatti, bentsoaatti, fumaraatti, malaatti, oksalaatti, metaanisulfonaatti, isetionaatti, teofyllinasettaatti, salisyylaatti, fenolftalinaatti ja metyleeni-bis-β-oksinaftoaatti.

25 Seuraavat esimerkit osoittavat, kuinka keksintö voidaan toteuttaa käytännössä.

Esimerkki 1

30 Liuokseen, jossa on 4,8 g 4-pentafluorietoksianiiliinia 35 cm³:ssä etikkahappoa, lisätään argonvirran alla 8,15 g kaliumtiosyanaattia ja sekoitetaan 10 minuutin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Näin saatuun liuokseen kaadetaan tipottain 35 minuutin aikana liuos, jossa on 1,1 cm³ bromia 10 cm³:ssä etikkahappoa 22 - 42 °C:n lämpötilassa; sitten sekoitetaan 20 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan veden ja jään seokseen 35 (250 cm³), se tehdään emäksiseksi kaikkiaan 50 cm³:llä 28-%:ista ammoniakkaa ja uutetaan 2 kertaa kaikkiaan

250 cm³:llä etyyliasettaattia. Dekantoinnin jälkeen orgaaninen liuos pestään tislattulla vedellä, kunnes pH on 8, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan 50 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 5 2,7 kPa). Saatu yhdiste (6,3 g) puhdistetaan silikageelipylväskromatografiolla (650 g, raekoko: 0,063 - 0,200 mm) eluoimalla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seoksella (50 - 50 tilavuuksina) ja kiteytetään uudelleen 400 cm³:stä kiehuvaa sykloheksaania. Näin saadaan 3,25 g 6-pentafluorietoksi-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 156 °C:ssa. 10

4-pentafluorietoksianiliinia voidaan valmistaa W.-A. SHEPPARDIN kuvaamalla menetelmällä, J. Org. Chem., 29,1 (1964).

Esimerkki 2

15 Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöainena 14,9 g 4-tert-butyyliaaniliinia, 38,8 g kaliumtiosyanaattia ja 5,1 cm³ bromia 150 cm³:ssä etikkahappoa. Kun on puhdistettu silikageelipylväskromatografiolla (700 g, raekoko: 0,063 - 0,200 mm) eluoimalla sykloheksaani-etyyliasettaatti-seoksella (40 - 60 tilavuuksina) ja kiteytetty 20 uudelleen 450 cm³:stä kiehuvaa sykloheksaania, saadaan 12,2 g 6-tert-butyyl-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 146 °C:ssa.

4-tert-butyyliaaniliinia voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu teoksessa Beilstein 12, 1166. 25

Esimerkki 3

Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöainena 4-(2,2,2-trifluorietoksi)aniliinia, kaliumtiosyanaattia ja bromia etikkahapossa, jolloin saadaan 6-(2,2,2-trifluorietoksi-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 134 °C:ssa. 30

4-(2,2,2-trifluorietoksi)aniliinia voidaan valmistaa US-patentissa nro 3 920 444 kuvatulla menetelmällä.

Esimerkki 4

-70 °C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa on 6,8 g 35 6-bromi-2-bentsotiatsoliamiinia 100 cm³:ssä vedetöntä tet-

rahydrofuraania, lisätään argonvirran alla ja sekoittaen 46 cm³ 1,6M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa. Liuoksen lämpötilan annetaan sitten nousta 0 °C:seen ja siihen lisätään liuos, jossa on 9,3 cm³ klooritrimetyylisilaania 10 cm³:ssä vedetöntä tetrahydrofuraania. Kun liuoksen lämpötila on noussut noin 20 °C:seen, sitä pidetään kiehumispisteessä pystyjäähdyttäjän alla 1 tunti 30 minuuttia. Sitten jäähdytetään noin -10 °C:seen ennen kuin lisätään 19 cm³ samaa n-butyylilitiumliuosta ja annetaan lämpötilan nousta noin 0 °C:seen. Saatuun kirkkaanpunaiseen liuokseen lisätään liuos, jossa on 4,7 cm³ klooritrimetyylisilaania 10 cm³:ssä vedetöntä tetrahydrofuraania ja annetaan liuoksen lämpötilan nousta noin 20 °C:seen. Sitten kuunnennetaan kiehumispisteessä pystyjäähdyttäjän alla 4 tuntia 30 minuuttia. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 °C:seen, reaktioseos kaadetaan 100 cm³:iin vettä pitämällä lämpötila alle 25°C ja liuos tehdään emäksiseksi ammoniakilla. Alempi vesifaasi uutetaan 4 kertaa kaikkiaan 200 cm³:llä dikloorimetaania, orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Saatu oranssinvärinen öljy (10,1 g) kromatografoidaan 2 kertaa silikageelipylväällä eluoimalla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (40 - 60 tilavuuksina). Näin saadaan talteen 0,55 g kiinteätä valkoista ainetta, joka hienonnetaan 10 cm³:ssä petrolieetteriä (40 - 65 °C), jolloin saadaan sentrifugoinnin ja alennetussa paineessa suoritetun kuivauksen jälkeen (2 tuntia 50°C:ssa 1 mmHg; 0,13 kPa) 0,45 g 6-trimetyylisilyyli-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 140 °C:ssa.

6-bromi-2-bentsotiatsoliamiinia voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu kirjassa BEILSTEIN 27, 184.

Esimerkki 5

Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöainena 3,85 g 4-trifluoritiometyylianiiliniä, 7 g kaliumtio-

syanaattia ja 1 cm³ bromia 30 cm³:ssä etikkahappoa. Tummanruskea raakatuote liuotetaan 250 cm³:iin etikkahappoa 80 °C:ssa ja saatua liuosta käsitellään 0,4 g:lla aktiivihieletä ja suodatetaan; suodos jäädytetään noin 5 10 °C:seen, laimennetaan 150 cm³:llä vettä ja tehdään emäkseiteksi 400 cm³:llä 28-%:ista ammoniakkia. Saatua sakkaa sentrifugoidaan, kuivataan ilmassa ja kiteytetään uudelleen seoksesta, jossa on 250 cm³ sykloheksaania ja 30 cm³ isopropyylisulfaattia. Näin saadaan 2,9 g 6-trifluorimetyyli-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 155 °C:ssa. 10

4-trifluorimetyyliamiinia voidaan valmistaa US-patentissa nro 2 436 100 kuvatulla menetelmällä.

Esimerkki 6

Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 15 0,65 g 4-trifluorimetyyli-2-metyyliamiinia, 1,3 g kaliumtiosyanaattia ja 0,35 cm³ bromia 12 cm³:ssä etikkahappoa. Kun on puhdistettu silikageelipylväällä (200 g; raekoko: 0,063 - 0,200 mm) eluoimalla sykloheksaani-etyyliasetateilla (50 - 50 tilavuuksina), saatua kiinteää aine (0,65 g) hienonnetaan 20 cm³:ssä sykloheksaania, sentrifugoidaan ja kuivataan 60 °C:ssa alennetussa paineessa (1 mmHg; 0,13 kPa), jolloin saadaan 0,6 g 4-metyyli-6-trifluorimetyyli-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 20 162 °C:ssa.

4-trifluorimetyyli-2-metyyliamiinia voidaan valmistaa DE-patentissa nro 3 195 926 kuvatulla menetelmällä.

Esimerkki 7

Kuumennetaan pystyjäädyttäjän alla 2 tuntia kiehumispisteessä seosta, jossa on 7,2 g 6-trifluorimetyyli-30 5-nitro-2-bentsotiatsoliamiinia, 25 cm³ vettä, 8,7 g rautajauhetta ja 1,1 cm³ väkevää kloorivetyhappoa (d = 1,19). Kun liuos on jäähtynyt noin 20 °C:seen, se tehdään emäkseiteksi 10 cm³:llä 28-%:ista ammoniakkia ja uutetaan 4 kertaa kaikkiaan 350 cm³:llä etyyliasetateilla. Orgaaninen liuos 35 haihdutetaan 50°C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg;

2,7 kPa). Saatu yhdiste (6,4 g) puhdistetaan silikageeli-pylväskromatografiolla (800 g, raekoko: 0,063 - 0,200 mm) eluoimalla etyyliasettaatti-sykloheksaaniseoksella (90 - 10 tilavuuksina) ja kiteytetään uudestaan 320 cm³:stä tolueenia. Näin saadaan 4 g 6-trifluorimetoksi-2,5-bentsotiatsolidiamiinia, joka sulaa 175 °C:ssa.

6-trifluorimetoksi-5-nitro-2-bentsotiatsoliamiinia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: 11,7 g:aan -1 °C:seen jäädytettyä 6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliamiinia lisätään tipottain mekaanisesti sekoittaen sulfotyppihapposeosta, joka on jäädytetty noin 5 °C:seen ja valmistettu käyttämällä lähtöaineina 20 cm³ väkevää rikkihappoa (d = 1,83) ja 10 cm³ väkevää typpihappoa (d = 1,42). Lisäyksen aikana (25 minuuttia) reaktioseoksen lämpötila pidetään alle 5 °C:ssa ja lisäyksen loputtua sekoitusta jatketaan 30 minuutin ajan 0 - 2 °C:ssa. Reaktiotuote kaadetaan sitten veden ja jään seokseen (150 cm³) ja se tehdään emäksiseksi 75 cm³:llä 28-%:ista ammoniakkia. Saatu keltainen sakka sentrifugoidaan, joka on 6-trifluorimetoksi-5-nitro-2-bentsotiatsoliamiinin ja 6-trifluorimetoksi-4-nitro-2-bentsotiatsoliamiinin seos. Silikageeli-pylväskromatografian jälkeen (1 kg; raekoko: 0,062 - 0,200 mm) eluoituna sykloheksaani-etyyliasettaattiseoksella (60 - 40 tilavuuksina) saadaan 9,45 g 6-trifluorimetoksi-5-nitro-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 260 °C:ssa ja 0,9 g 6-trifluorimetoksi-4-nitro-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 260 °C:n yläpuolella [Rf = 0,28; silikageeli-ohutlevykromatografia, liuotin: sykloheksaani-etyyliasettaatti (50 - 50 tilavuuksina)]. 6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliamiinia voidaan valmistaa menetelmällä, jonka L.M. YAGUPOLSKII työtovereineen ovat kuvanneet, Zh. Obshch. Khim. 33, 2301 (1963).

Esimerkki 8

Tehdään kuten esimerkissä 7 käyttämällä lähtöaineina 6-trifluorimetoksi-4-nitro-2-bentsotiatsoliamiinia,

rautajauhetta, väkevää kloorivetyhappoa ja 50-%:ista etanolia vedessä (til/til). Silikageelipylväskromatografian jälkeen eluoituna sykloheksaani-etyyliasetatiseoksella (10 - 90 tilavuuksina) saadaan talteen valkoista kiinteätä ainetta (1,5 g), joka kiteytetään uudelleen 130 cm³:stä tolueneen, jolloin saadaan 1 g 6-trifluorimetoksi-2,4-bentsotiatsolidiamiinia, joka sulaa 206 °C:ssa.

Esimerkki 9

Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 4-(1,1,2,2-tetrafluorietoksi)aniliinia, 18,5 g kaliumtiosyanaattia, 2,4 cm³ bromia ja 80 cm³ etikkahappoa. Silikageelipylväskromatografian jälkeen (1 kg; raekoko: 0,062 - 0,200 mm) eluoituna sykloheksaani-etyyliasetatiseoksella (50 - 50 tilavuuksina) sekä uudelleenkiteyttämisen jälkeen 22 cm³:stä tolueneen saadaan 2 g 6-(1,1,2,2-tetrafluorietoksi-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 161 °C:ssa. 4-(1,1,2,2-tetrafluorietoksi)aniliinia voidaan valmistaa W.A. SHEPPARDin kuvaamalla menetelmällä, J. Org. Chem. 29,1 (1964).

Esimerkki 10

Liuokseen, jossa on 2,1 g 4-(2,2,2-trifluorietyyli)aniliinia 25 cm³:ssä etikkahappoa, lisätään 2,3 g kaliumtiosyanaattia ja sekoitetaan 10 minuuttia noin 20 °C:n lämpötilassa. Näin saatuun liuokseen kaadetaan tiptaitain 35 minuutin aikana liuos, jossa on 0,6 cm³ bromia 30 cm³:ssä etikkahappoa noin 20 - 35 °C:n välillä. Sitten sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan veden ja jään seokseen (150 cm³), liuos tehdään emäksiseksi 35 cm³:llä 28-%:ista ammoniakkia ja uuteen 3 kertaa kaikkiaan 170 cm³:llä etyyliasetatiseoksella. Dekantoinnin jälkeen orgaaninen liuos pestään tislattulla vedellä, kunnes pH on 8, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan 50 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Kun on puhdistettu ensimmäisellä silikageelipylväällä eluoimalla sykloheksaanin ja

etyyliasetaatin seoksella (50 - 50 tilavuuksina), saadaan beigenväristä kiinteää ainetta (1,7 g), joka sulaa 175 °C:ssa ja joka kromatografoidaan silikageelipylväessä käyttämällä eluointiin tällä kertaa dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin seosta (50 - 50 tilavuuksina). Näin saadaan talteen 0,8 g 6-(2,2,2-trifluori)etyyli-2-bentsotiat-soliamiinia, joka sulaa 186 °C:ssa.

4-(2,2,2-trifluorietyyli)aniliinia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa on 3,8 g 4-(2,2,2-trifluorietyyli)nitrobentseeniä 20 cm³:ssä etanolia, lisätään 0,17 g 10-%:sesti palladoitua hiiltä ja kaadetaan tipottain 20 minuutin aikana sekoittaen liuos, jossa on 1,8 cm³ hydratsiinihydraattia 10 cm³:ssä etanolia; seosta kuumennetaan sitten pystyjäähdyttäjän alla 15 minuuttia ja annetaan lämpötilan laskea noin 20 °C:seen. Katalysaattori suodatetaan, suodos konsentroidaan puoleen alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), lisätään 30 cm³ vettä ja uutetaan kaikkiaan 200 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaninen liuos kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, haihdutetaan alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa) ja haihdutusjäännös (2,7 g) puhdistetaan silikageelipylväs-kromatografialla eluoimalla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (70 - 30 tilavuuksina). Näin saadaan 2,3 g 4-(2,2,2-trifluorietyyli)aniliinia keltaisena öljynä, joka käytetään suoraan seuraavassa rengasrakenteen muodostuksessa.

4-(2,2,2-trifluorietyyli)aniliinia voidaan valmistaa menetelmillä, joita ovat kuvanneet S.A. FUQUA työtovereineen, *J. Org. Chem.*, 30, 1027 (1965), L.M. YAGUPOLSKII työtovereineen, *Synthesis*, (11), 932 (1980), I. KUMADAKI työtovereineen, *J. Org. Chem.*, 53, 3637 (1988).

Esimerkki 11

Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöainena 14,6 g 4-pentafluorietyylianiinia, 14 g kaliumtiosyanaattia ja 3,6 cm³ bromia 150 cm³:ssä etikkahappoa. Sili-

kageelipylväskromatografian jälkeen eluoituna sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (50 - 50 tilavuuksina) saadaan keltaista kiinteätä ainetta (17 g), joka muutetaan hydrokloridiksi saattamalla se reagoimaan kloorivetyhappoisen etyylicetteriliuoksen kanssa. Saatu sakka (16 g) kiteytetään uudestaan seoksesta, jossa on 100 cm³ asetonia ja 60 cm³ etanolia: Näin saadaan 3,8 g 6-pentafluorietyyli-2-bentsotiatsoliamiinin hydrokloridia, joka sulaa 191 °C:ssa.

10 4-pentafluorietyylianiiliinia voidaan valmistaa DE-patentissa nro 2 606 982 kuvatulla menetelmällä.

Esimerkki 12

Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 2 g 2-dimetyyliamino-4-trifluorimetoksianiliinia, 3,5 g kaliumtiosyanaattia liuotettuna 30 cm³:iin etikkahappoa ja 15 1,45 g (0,47 cm³) bromia. Sekoitusta jatketaan 12 tunnin ajan tässä lämpötilassa. Seos haihdutetaan kuiviin 80 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 100 cm³:iin vettä ja pH säädetään 9 - 20 10:een väkevällä natriumhydroksidilla (10N). Kun on uutettu kaksi kertaa 50 cm³:llä etyyliasetaattia, pesty yhdistetyt faasit kaksi kertaa 20 cm³:llä vettä, kuivattu vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettu kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), 25 eristetään öljy, joka puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelipylväessä typpivirran alla keskinkertaisessa paineessa (0,5 - 1,5 baaria) dikloorimetaani-metanoli-seoksella (99 - 1 tilavuuksina). Eristetään kiinteä aine, joka liuotetaan 30 cm³:iin etyylicetteriä ja siihen lisätään 30 kloorivetyhappoista (6,2N) eetteriä, kunnes täydellinen saostuminen tapahtuu. Näin eristetään 0,7 g 4-dimetyyliamino-6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliamiinia dihydrokloridina, joka sulaa 184 °C:ssa.

35 2-dimetyyliamino-4-trifluorimetoksianiliinia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: 2,9 g 2-dimetyyliami-

asetanilidia lisätään 0 °C:n lämpötilassa voimakkaasti sekoittaen 755 cm³ väkevää rikkihappoa (10N). Noin 20 °C:ssa suoritettun 2 tunnin sekoittamisen jälkeen lisätään 10 °C:n lämpötilassa 1 tunnin aikana seos, jossa on 5 245 cm³ väkevää rikkihappoa (10N) ja 64 cm³ väkevää typpihappoa (11N). Reaktioseosta sekoitetaan 12 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Tähän liuokseen lisätään noin 5 °C:ssa 2,5 litraa vettä. Näin muodostunut ruskea kiinteä aine puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelipylväessä typpivirran alla keskinkertaisessa paineessa (0,5 - 1,5 baaria) eluoimalla dikloorimetaanilla. Näin eristetään 11,8 g 2-nitro 4-trifluorimetoksiasetanilidia, joka sulaa 63 °C:ssa.

4-trifluorimetoksiasetanilidia voidaan valmistaa 15 W.A. SHEPPARDin kuvaamalla menetelmällä, J. Org. Chem., 29(1), 1, 1964.

Esimerkki 13

Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 4 g 2-(3-dimetyyliamino)tioetyyli-4-trifluorimetoksi-20 aniliinia, 5,5 g kaliumtiosyanaattia liuotettuna 50 cm³:iin etikkahappoa ja 2,28 g (0,73 cm³) bromia. Sekoitusta jatketaan 12 tuntia tässä lämpötilassa. Seos haihdutetaan kuiviin 80 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 10 cm³:iin vettä ja 25 liuoksen pH säädetään 9 - 10:een väkevällä natriumhydroksidilla (10N). Kun on uutettu kaksi kertaa 50 cm³:llä etyyliasetaattia, pesty yhdistetyt faasit kaksi kertaa 50 cm³:llä vettä, kuivattu vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettu kuiviin 40 °C:ssa alennetussa 30 paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelipylväessä typpivirran alla keskinkertaisessa paineessa (0,5 - 1,5 baaria) eluoimalla 40 cm³:llä isopropyylieetteriä. Näin saadaan 3,2 g 4-(3-dimetyyliamino)tioetyyli-6-trifluorimetoksi-2-bentsotiat-35 soliamiinia, joka sulaa 123 °C:ssa.

2-(3-dimetyyliamino)tioetyyli-4-trifluorimetoksi-
aniliinia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: 4,7 g 6-
trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliamiinia ja 14 g kalium-
hydroksidia liuotettuna 25 cm³:iin vettä kuumennetaan pys-
tyjäähdyttäjän alla kiehumislämpötilassa 12 tunnin ajan
5 sekoittaen. Liuos jäädytetään sitten noin 20 °C:n läm-
pötilaan ja lisätään 2,9 g etyyli-2-klooridimetyyliamiinin
hydrokloridia. Liuosta pidetään 50 °C:n lämpötilassa 3
tunnin ajan ja jäädytetään sitten noin 20 °C:n lämpöti-
10 laan. Lisätään 50 cm³ vettä ja uutetaan kaksi kertaa
50 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset faasit yhdiste-
tään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja
konsentroidaan kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa
(20 mmHg; 2,7 kPa). Saatu jäännös puhdistetaan flash-kro-
15 matografialla silikageelipylväässä typpivirran alla kes-
kinkertaisessa paineessa (0,5 - 1,5 baaria) eluoimalla di-
kloorimetaani-metanoliseoksella (95 - 5 tilavuuksina).
Näin saadaan 4 g 2-(3-dimetyyliamino)tioetyyli-4-tri-
fluorimetoksaaniliinia.

20 6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliamiinia voidaan
valmistaa L.M.YAGUPOLSKIIn ja työtovereiden kuvaamalla
menetelmällä, Zh. Obshch. Khim. 33, 2301 (1963).

Esimerkki 14

25 Liuokseen, jossa on 2,65 g 4-(2,2,3,3,3-pentafluo-
ripropoksi)aniliinia 25 cm³:ssä etikkahappoa, lisätään
4,27 g kaliumtiosyanaattia ja sekoitetaan 10 minuuttia
noin 20 °C:n lämpötilassa. Näin saatuun liuokseen kaade-
taan tipottain 35 minuutin aikana liuos, jossa on 0,56 cm³
bromia 5 cm³:ssä etikkahappoa, noin 22 - 35 °C:n lämpöti-
30 lassa, sitten sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:n lämpöti-
lassa. Reaktioseos kaadetaan veden ja jään seokseen
(150 cm³), tehdään emäksiseksi 35 cm³:llä 28-%:ista ammo-
niakkia ja uutetaan 3 kertaa kaikkiaan 170 cm³:llä etyyli-
asetaattia. Dekantoinnin jälkeen orgaanista liuosta pes-

nesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan 50 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Saatu yhdiste (3,2 g) puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (1 kg; raekoko: 0,062 - 0,200 mm) eluoimalla sykloheksaani-etyyliasetatiseoksella (50 - 50 tilavuuksina) sekä uudelleenkiteyttämällä 15 cm³:stä tolueenia. Näin saadaan 1,27 g 4-(2,2,3,3,3-pentafluoripropoksi)-2-bentso-

tiatsoliamiinia, joka sulaa 147 °C:ssa. 4-(2,2,3,3,3-pentafluoripropoksi)aniliinia voidaan valmistaa EP-patentissa nro 205 821 kuvatulla menetelmällä.

Esimerkki 15

Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 3,3 g 2-metoksi-4-trifluorimetoksianiliinia, 6,2 g kaliumtiosyanaattia liuotettuna 50 cm³:iin etikkahappoa ja 2,54 g (0,8 cm³) bromia. Sekoitusta pidetään yllä 12 tuntia tässä lämpötilassa. Seos haihdutetaan kuiviin 80 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 10 cm³:iin vettä ja sen pH säädetään 9 - 10:een väkevällä natriumhydroksidilla (10N). Kun on uutettu kaksi kertaa 50 cm³:llä etyyliasetattia, pesty yhdistetyt faasit kaksi kertaa 50 cm³:llä vettä, kuivattu vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettu kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään 3,6 g 4-metoksi-6-trifluorimetoksi-2-bentso-

tiatsoliamiinia, joka sulaa 195 °C:ssa. 2-metoksi-4-trifluorimetoksianiliinia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: 3,9 g N-(2-metoksi-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia, 40 cm³ väkevää kloorivetyhappoa (12N) liuotettuna seokseen, jossa on 120 cm³ vettä ja 120 cm³ dioksaania, kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 12 tunnin ajan. Kun liuos on neutraloitu väkevällä natriumhydroksidilla (10N) pH 11:een ja uutettu kaksi kertaa 100 cm³:llä etyyliasetattia, eristetään

3,3 g 2-metoksi-4-trifluorimetoksaniliinia ruskeana öljynä.

N-(2-metoksi-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
5 2,25 g:aan 50-%:ista natriumhydridiä vaseliiniöljyyn dispergoituna ja liuotettuna 20 cm³:iin tetrahydrofuraania lisätään noin 20 °C:ssa 10,8 g N-(2-hydroksi-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia liuotettuna
10 100 cm³:iin tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitetaan 1 tunti noin 20 °C:ssa ja siihen lisätään sitten 6,64 g metyylijodidia. Liuosta sekoitetaan 12 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa. Kun on lisätty 150 cm³ vettä, uutettu 200 cm³:llä etyyliasetaattia, kuivattu orgaaninen faasi vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroitua alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään öljy,
15 joka puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelipylvässä typpivirran alla keskinkertaisessa paineessa (0,5 - 1,5 baaria) eluoimalla sykloheksaani-etyylisasetaattiseoksella (95 - 5 tilavuuksina). Näin eristetään 3,9 g N-(2-
20 metoksi-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia öljynä.

N-(2-hydroksi-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
25 26,1 g:aan N-(4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia liuotettuna 200 cm³:iin tetrahydrofuraania lisätään sekoittaen 0 °C:ssa 30 minuutin aikana 86 cm³ n-butyylilitiumia (1,6M heksaanissa). Seosta sekoitetaan 0 °C:ssa 3 tunnin ajan. Sitten lisätään 86 cm³ tributyyliboraattia 15 minuutin aikana ja sekoitetaan 0 °C:ssa vielä
30 15 minuutin ajan. Kun on lisätty 320 cm³ kloorivetyhappoa (1N) noin 20 °C:ssa, sekoitusta jatketaan 12 tuntia. Kun on uutettu 100 cm³:llä etyylietteriä, konsentroitua kuiviin 20 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), saatu jäännös liuotetaan 200 cm³:iin tetrahydrofuraania. Noin
35 20 °C:n lämpötilassa siihen lisätään seos, jossa on 110 cm³

hapetettua vettä (110 tilavuutta, 30 %) ja 10 cm³ kyllästettyä natriumkarbonaattiliuosta. Sitten tätä liuosta kuumennetaan 50 °C:ssa 1 tunti. Jäähdytetty reaktioseos liuotetaan 100 cm³:iin etyyliasetaattia. Tämä orgaaninen faasi, joka on pesty kaksi kertaa 100 cm³:llä natriumtiosulfaattia ja sitten 100 cm³:llä vettä, konsentroidaan kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Näin eristetään 7,8 g N-(2-hydroksi-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia, joka sulaa 172 °C:ssa.

10 N-(4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: 53,1 g:aan 4-trifluorimetoksianiliinia, joka on liuotettu 300 cm³:iin tolueenia, lisätään noin 5 °C:n lämpötilassa sekoittaen 36,2 g pyvaloyylikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 48 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa. Näin eristetään 39 g N-(4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia, joka sulaa 108 °C:ssa.

Esimerkki 16

20 Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 1,4 g 2-fenyyli-4-trifluorimetoksianiliinia, 2,1 g kaliuntiosyanaattia liuotettuna 15 cm³:iin etikkahappoa ja 0,88 g (0,28 cm³) bromia. Sekoitusta pidetään yllä 12 tuntia tässä lämpötilassa. Seos haihdutetaan kuiviin 80 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 10 cm³:iin vettä ja sen pH säädetään 9-10:een väkevällä natriumhydroksidilla (10N). Kun on uutettu kaksi kertaa 100 cm³:llä etyyliasetaattia, pesty yhdistetyt orgaaniset faasit kaksi kertaa 50 cm³:llä vettä, kuivattu vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettu kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään 1,1 g 4-fenyyli-6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 168 °C:ssa.

35 2-fenyyli-4-trifluorimetoksianiliinia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: 1,2 g N-(2-fenyyli-4-trifluorimetoksifenyyli)asetamidia, 50 cm³ natriumhydroksidia (2N)

liuotettuna 50 cm³:iin dioksaania, kuumennetaan pystyjähdyttäjän alla 12 tuntia. Kun on lisätty 50 cm³ vettä, uutettu kaksi kertaa 100 cm³:llä etyyliasettaattia ja haidutettu kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään 1,4 g 2-fenyyli-4-trifluorimetoksi-

5 aniliinia oranssinvärisenä öljynä.

N-(2-fenyyli-4-trifluorimetoksifenyyli)asetamia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: seokseen, jossa on 1,5 g N-(2-bromi-4-trifluorimetoksifenyyli)asetamia,

10 0,2 g tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia 10 cm³:ssä toluenia, lisätään tipottain typen alla ja 25 °C:ssa 0,74 g dihydroksifenyyliboraania liuotettuna 2,5 cm³:iin metanolia. Tämä liuos kuumennetaan 80 °C:seen ja siihen lisätään 5 cm³ 2M natriumkarbonaattiliuosta. Seosta sekoi-

15 tetaan 6 tuntia 80 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen, kun on uutettu kaksi kertaa 10 cm³:llä etyyliasettaattia, kuivattu orgaaniset faasit magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettu kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään öljy, joka puhdistetaan flash-kroma-

20 tografialla silikageelipylväässä typpivirran alla keskinertaisessa paineessa (0,5 - 1,5 baaria) eluoimalla sykloheksaani-etyyliasetattiseoksella (75 - 25 tilavuuksina). Näin eristetään 1,3 g N-(2-fenyyli-4-trifluorimetoksife-

25 nyyli)asetamia, joka sulaa 94 °C:ssa.

N-(2-bromi-4-trifluorimetoksifenyyli)asetamia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: seokseen, jossa on 11 g 4-trifluorimetoksiasetanilidia liuotettuna 110 cm³:iin etikkahappoa ja joka on kuumennettu 55 °C:seen, lisätään 8 g (2,8 cm³) bromia. Reaktioseosta kuumennetaan 6 tuntia

30 55 °C:ssa, jäähdytetään ja siihen lisätään 1 litra veden ja jään seosta. Näin eristetään suoraan 14 g N-(2-bromi-4-trifluorimetoksifenyyli)asetamia, joka sulaa 123 °C:ssa.

4-trifluorimetoksisasetanilidia voidaan valmistaa W.A. SHEPPARDin kuvaamalla menetelmällä, J. Org. Chem., 29(1), 1 (1964).

Esimerkki 17

5 Tehdään kuten esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 1,5 g 2-bentsyyli-4-trifluorimetoksianiliinia, 2,1 g kaliumtiosyanaattia liuotettuna 15 cm³:iin etikkahappoa ja 0,88 g (0,28 cm³) bromia. Sekoitusta pidetään yllä 12 tun-
10 80 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 10 cm³:iin vettä ja sen pH säädetään 9 - 10:een väkevällä natriumhydroksidilla (10N). Kun on uutettu kaksi kertaa 100 cm³:llä etyyliasetaattia, pesty yhdistetyt orgaaniset faasit kaksi kertaa 50 cm³:llä vettä,
15 kuivattu vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettu kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään 1,3 g 4-bentsyyli-6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatsoliamiinia, joka sulaa 175°C:ssa.

2-bentsyyli-4-trifluorimetoksianiliinia voidaan
20 valmistaa seuraavalla tavalla: 1,7 g N-(2-bentsyyli-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia, 22 cm³ väkevää kloorivetyhappoa (12N) liuotettuna 35 cm³:iin vettä, kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 12 tuntia. Kun liuos on neutraloitu väkevällä (10N) natriumhydroksidilla,
25 kunnes pH on 11, ja uutettu kaksi kertaa 50 cm³:llä etyyliasetaattia ja haihdutettu kuiviin 40 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään 1,5 g 2-bentsyyli-4-trifluorimetoksianiliinia oranssinvärisenä öljynä.

N-(2-bentsyyli-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
30 seokseen, jossa on 1,1 g natriumhydridiä 50-%:isena dispersiona vaseliiniöljyssä liuotettuna 24 cm³:iin rikkihiiltä, lisätään tipottain 11 g N-(2-hydroksifenyyli)tert-butyylikarboksiamidia liuotettuna 96 cm³:iin rikkihiiltä noin 30 - 34°C:n lämpötilas-
35

sa. Liuos jätetään 1 tunniksi 25 °C:seen ja siihen lisätään tipottain 42,6 g (19 cm³) metyylijodidia. Koko seosta sekoitetaan 25 °C:ssa yli yön. Kun liuokseen on lisätty 150 cm³ kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, uutettu sitä 5 100 cm³:llä dikloorimetaania, kuivattu vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidu alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään 3,4 g keltaista öljyä. Tämä öljy liuotetaan suoraan 25 cm³:iin tolueenia, jossa on 0,07 g atsobisisobutyronitriiliä ja koko seos kuumentetaan 10 80 °C:seen. Siihen lisätään tipottain typen alla 8 cm³:iin tributyylisannihydridiä. Liuos jätetään 45 minuutiksi 80 °C:seen. 30 °C:ssa alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa) tapahtuneen haihduttamisen jälkeen saatu jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelipylväessä typpivirran alla keskinkertaisessa paineessa 15 (0,5 - 1,5 baaria) eluoimalla sykloheksaani-etyyliasetatitiseoksella (95 - 5 tilavuuksina). Näin eristetään 1,7 g N-(2-bentsyyli-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylisamboksimidia, joka sulaa 88 °C:ssa.

20 N-(2-hydroksifenyylimetyyli-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylisamboksimidia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: 15,7 g:aan N-(4-trifluorimetoksi)tert-butyylisamboksimidia, joka on liuotettu 75 cm³:iin tetrahydrofuraania, lisätään sekoittaen 0 °C:ssa 30 minuutin 25 aikaa 75 cm³ n-butyylilitiumia (1,6M heksaanissa). Seosta sekoitetaan noin 0 °C:n lämpötilassa 3 tuntia. Sitten lisätään 7 g (6,7 cm³) bentsaldehydiä ja koko seoksen annetaan seistä 12 tuntia 25 °C:ssa. Kun on lisätty 200 cm³ vettä, uutettu kaksi kertaa 100 cm³:llä etyyliasetaattia, 30 kuivattu magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidu alennetussa paineessa (20 mmHg; 2,7 kPa), eristetään 14,1 g N-(2-hydroksifenyylimetyyli-4-trifluorimetoksifenyyli)tert-butyylisamboksimidia, joka sulaa 140 °C:ssa.

35 Lääkekoostumukset sisältävät ainakin yhtä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sellaisen yhdisteen suolaa

puhtaana tai valmisteena, jossa siihen on sekoitettu muita farmaseuttisesti sopivia yhdisteitä, jotka voivat olla inerttejä tai fysiologisesti vaikuttavia. Näitä lääkkeitä voidaan käyttää oraalisesti, parenteraalisesti rektaalisesti tai ulkoisesti.

Kiinteinä valmisteina oraaliseen annostukseen voidaan käyttää tabletteja, pillereitä, jauheita (gelatiinikapseleita, kapseleita) tai rakeita. Näissä valmisteissa keksinnön mukainen vaikuttava aine on sekoitettu yhteen tai useampaan inerttiin laimentimeen, kuten tärkkelykseen, selluloosaan, sakkaroosiin, laktoosiin tai piimaahan. Nämä valmisteet voivat sisältää myös muitakin aineita kuin laimentimia, esimerkiksi yhtä tai useampaa liukuainetta, kuten magnesiumstearaattia tai talkkia, väriainetta, päällystettä (pillerit) tai kiillotinta.

Nestemäisinä valmisteina oraaliseen annostukseen voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä liuoksia, suspensioita, emulsioita, siirappeja ja lääkesiirappeja, jotka sisältävät inerttejä laimentimia, kuten vettä, etanolia, glyserolia, kasviöljyä tai paraffiiniöljyä. Nämä valmisteet voivat sisältää muitakin aineita kuin laimentimia, esimerkiksi vaahdottajia, makeutusaineita, sakeutusaineita, makuaineita tai stabilaattoreita.

Parenteraaliseen annostukseen tarkoitettuja steriileitä valmisteita voivat olla mieluiten vesiliuokset, suspensiot tai emulsiot. Liuottimena tai kantajana voidaan käyttää vettä, propyleeniglykolia, polyetyleeniglykolia, kasviöljyä, erityisesti oliiviöljyä, injektoitavia orgaanisia estereitä, esimerkiksi etyylioleaattia, tai muita sopivia orgaanisia liuottimia. Valmisteet voivat myös sisältää lisäaineita, erityisesti vaahdottajia, isotoniseksi tekeviä liuoksia, emulgaattoreita, dispersantteja ja stabilisaattoreita. Sterilointi voidaan tehdä usealla tavalla, esimerkiksi aseptisella suodatuksella, lisäämällä valmisteeseen sterilioivia aineita, säteilyttämällä tai

kuumentamalla. Niitä voidaan myös valmistaa kiinteinä steriileinä valmisteina, jotka voidaan liuottaa käyttöhetkellä steriiliin veteen tai muuhun steriiliin injektoitavaan aineeseen.

5 Rektaaliseen annostukseen tarkoitettuja valmisteita ovat suppositorit tai rektaalikapselit, jotka sisältävät vaikuttavan aineen lisäksi täyteaineita, kuten kaakaovoi-
ta, puolisynteettisiä glyseridejä tai polyetyleeniglyko-
leita.

10 Ulkoiseen annostukseen tarkoitettuja valmisteita voivat olla esimerkiksi voiteet, salvat, lotionit, silmä-
voiteet, suuvedet, nenätipat tai aerosolit.

 Ihmisten terapiakäytössä keksinnön mukaiset valmis-
teet ovat erityisen hyödyllisiä hoidettaessa tai ehkäis-
15 täessä kouristusilmiöitä, skitsofreniahäiriöitä ja etenkin
skitsofrenian vajaamielisyysmuotoja, unihäiriöitä, aivojen
iskemiaan liittyviä ilmiöitä sekä neurologisia tautitilo-
ja, joissa glutamaatti voi olla syyppää, kuten Alzheimerin
taudissa, Huntingtonin taudissa, lateraalissa amyotrofi-
20 sessa skleroosissa ja olivo-ponto-cerebellumatrofiassa.

 Annokset riippuvat halutusta vaikutuksesta, hoidon
kestosta ja käytettävästä annostustavasta; ne ovat yleens-
sä 30 - 300 mg päivässä suun kautta aikuisella kerta-an-
noksen ollessa 10 - 100 mg vaikuttavaa ainetta.

25 Yleensä lääkäri määrää sopivan annostuksen hoidet-
tavan potilaan iän, painon ja muiden tekijöiden perus-
teella.

 Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaisia
valmisteita.

30 **Esimerkki A**

 Valmistetaan tavanomaisella tekniikalla kapseleita,
joissa on 50 mg vaikuttavaa ainetta ja seuraava koostumus:

	-6-pentafluorietoksi-2-bentsotiatsoliamiinia.....	50 mg
	-selluloosaa.....	18 mg
	-laktoosia.....	55 mg
	-kolloidista piimaata.....	1 mg
5	-natriumkarboksimeetyylitärkkelystä.....	10 mg
	-talkkia.....	10 mg
	-magnesiumstearaattia.....	1 mg

Esimerkki B

10 Valmistetaan tavanomaisella tekniikalla tabletteja, joissa on 50 mg vaikuttavaa ainetta ja joiden koostumus on seuraava:

	-6-tert-butyyl-2-bentsotiatsoliamiinia.....	50mg
	-laktoosia.....	104mg
15	-selluloosaa.....	40mg
	-polyvidonia.....	10mg
	-natriumkarboksimeetyylitärkkelystä.....	22mg
	-talkkia.....	10mg
	-magnesiumstearaattia.....	2mg
20	-kolloidista piimaata.....	2 mg
	-hydroksimeetyyliselluloosan, glyseriinin, titaanioksidin seosta (72-3,5-24,5)....	kunnes tabletin paino on kaikkiaan 245 mg

Esimerkki C

25 Valmistetaan injektoitava liuos, joka sisältää 10 mg vaikuttavaa ainetta ja jonka koostumus on seuraava:

	-6-trimetyylisilyyli-2-bentsotiatsoliamiinia.....	10 mg
	-bentsoehappoa.....	80 mg
30	-bentsyylialkoholia.....	0,06 cm ³
	-natriumbentsoaattia.....	80 mg
	-95 % etanolia.....	0,4 mg
	-natriumhydroksidia.....	24 mg
	-propyleeniglykolia.....	1,6 cm ³
35	-vettä.....	ad.....4 cm ³

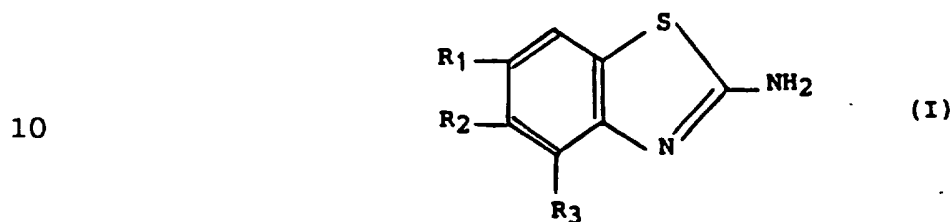
Seuraavassa taulukossa esitetyistä vertailukoetu-
loksista ilmenee keksinnön mukaisten yhdisteiden edullinen
terapeuttinen vaikutus julkaisusta EP 282 971 tunnettuihin
yhdisteisiin nähden (koemenetelmät on kuvattu edellä si-
vuilla 4 ja 5). Tuloksista havaitaan erityisesti, että
5 keksinnön mukaisilla yhdisteillä on korkeampi terapeutti-
nen indeksi kuin vertailuyhdisteillä. Korkea terapeuttisen
indeksin arvo kuvaa tehokasta antiglutamaattivaikutusta,
joka on suhteellisen myrkytön.

Taulukko

Tutkitut yhdisteet	Antigluta- maattiaktii- visuus ED ₅₀	Toksisuus LD ₅₀	Terapeuttinen indeksi LD ₅₀ /ED ₅₀
Keksinnön mukaiiset yhdisteet Esimerkki nro			
1	2,5	120	48
2	4	130	32,5
3	6,5	160	24,6
4	5	ei-toksinen 80:ssa	> 16
5	8	120	15
6	6,5	130	20
7	3,1	147	47,4
8	2	ei-toksinen 80:ssa	> 80
9	8,5	ei-toksinen 160:ssa	> 18,8
10	8	ei-toksinen 160:ssa	> 20
11	2,5	55	22
14	7,5	ei-toksinen 160:ssa	> 21,3
17	10	ei-toksinen 160:ssa	> 16
Julkaisun EP 282 971 mukainen yhdiste Esimerkki 1 (isopropyyli) Yhdiste 9 (taulukko)	15 3,2	60 46	4 14,3

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten, lääkeaineina
 käyttökelpoisten yhdisteiden ja niiden epäorgaanisen tai
 5 orgaanisen hapon kanssa muodostettujen suolojen valmistamiseksi



jossa

15 R_1 esittää polyfluorialkoksi-, 2,2,2-trifluorietyyli-, pentafluorietyyli-, tert.-butyyli- tai trimetyylisilyyliradikaalia ja R_2 ja R_3 esittävät vetyatomia, tai

R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia, R_2 esittää vetyatomia ja R_3 esittää alkyyli-, amino- tai fenyylialkyyli-
 20 liradikaalia, tai

R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia, R_2 esittää aminoryhmää ja R_3 esittää vetyatomia

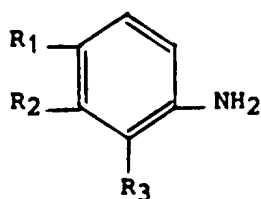
lukuunottamatta 6-trifluorimetoksi-2-bentsotiatso-
 liamiini,

25 jolloin alkyyli- ja alkoksiosat tai alkyyli- ja alkoksiradikaalit sisältävät 1 - 4 hiiliatomia suoraketjuisena tai haaroittuneena, t u n n e t t u siitä, että:

A - kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa

30 R_1 esittää polyfluorialkoksi-, 2,2,2-trifluorietyyli-, pentafluorietyyli- tai tert.-butyyli- tai fenyyli- ja R_2 ja R_3 esittävät vetyatomia, tai

R_1 esittää polyfluorialkoksiradikaalia, R_2 esittää vetyatomia ja R_3 esittää alkyyli- tai fenyylialkyyli-
 35 kaalia, saatetaan bromi ja alkalimetallitiosyanaatti reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on:



(II)

5

jossa R₁, R₂ ja R₃ merkitsevät samaa kuin edellä, tuote eristetään ja muutetaan mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

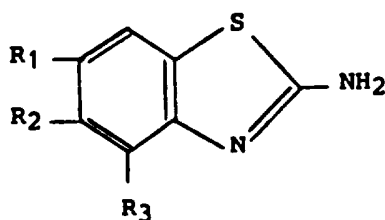
10

B - kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R₁ esittää trimetyylisilyyliradikaalia ja R₂ ja R₃ esittävät vetyatomia, saatetaan klooritrimetyylisilaani reagoimaan N,N-bistrimetyylisilyyli-2-bentsotiatsoliaminin 6-asemassa litiumilla substituoidun johdannaisen kanssa ja sitten tuote hydrolysoidaan ja eristetään ja muutetaan mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

15

C - kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R₁ esittää polyfluorialkoksiradikaalia ja R₂ esittää aminoryhmää ja R₃ vetyatomia tai R₂ esittää vetyatomia ja R₃ aminoryhmää, pelkistetään johdannainen, jonka kaava on:

20



(III)

25

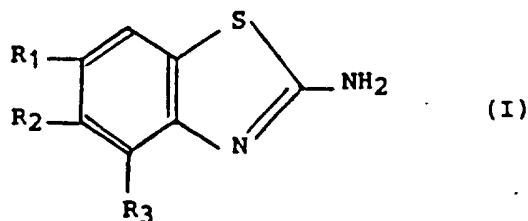
jossa R₁ esittää polyfluorialkoksiradikaalia ja R₂ esittää nitrororyhmää ja R₃ vetyatomia tai R₂ esittää vetyatomia ja R₃ nitrororyhmää, tuote eristetään ja muutetaan mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mu-
kainen yhdiste, jossa polyfluorialkoksiradikaali on penta-
fluorietoksi-, 2,2,2-trifluorietoksi-, 1,1,2,2-tetrafluo-
5 rietoksi-, trifluorimetoksi- tai 2,2,3,3,3-pentafluoripro-
poksiradikaali.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av föreningar med formeln (I), vilka är användbara som läkemedel, och salter därav med en oorganisk eller organisk syra,



där

R_1 står för en polyfluoralkoxi-, 2,2,2-trifluor-etyl-, pentafluoretyl-, tert.-butyl- eller trimetylsilylradikal och R_2 och R_3 står för en väteatom, eller

R_1 står för en polyfluoralkoxiradikal, R_2 står för en väteatom och R_3 står för en alkyl-, amino- eller fenylalkylradikal, eller

R_1 står för en polyfluoralkoxiradikal, R_2 står för en aminogrupp och R_3 står för en väteatom,

med undantag av 6-trifluormetoxi-2-benzotiazolamin, varvid alkyl- och alkoxidelarna eller alkyl- och alkoxiradikalerna innehåller 1 - 4 kolatomer i en rakkedjad eller förgrenad form,

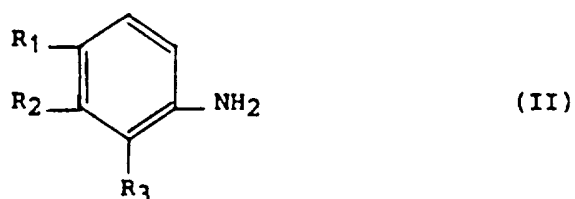
k ä n n e t e c k n a t därav, att

A - för framställning av föreningar med formeln (I), där

R_1 står för en polyfluoralkoxi-, 2,2,2-trifluor-etyl-, pentafluoretyl- eller tert.-butylradikal och R_2 och R_3 står för en väteatom, eller

R_1 står för en polyfluoralkoxiradikal, R_2 står för en väteatom och R_3 står för en alkyl- eller fenylalkylradikal,

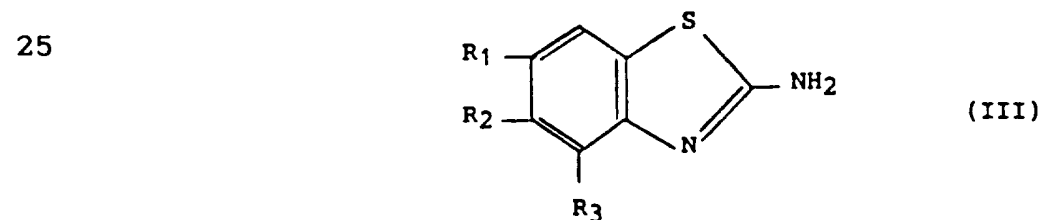
omsätts brom och ett alkalimetalltiocyanat med en amin, som har formeln:



10 där R_1 , R_2 och R_3 betecknar samma som ovan, produkten isoleras och eventuellt omvandlas till ett syraadditionssalt med en oorganisk eller organisk syra;

B - för framställning av föreningar med formeln (I), där R_1 står för en trimetylsilylradikal och R_2 och R_3 står för en väteatom, omsätts en klortrimetylsilan med ett derivat av N,N-bistrimetylsilyl-2-bensotiazolamin, som i 15 6-ställning är substituerad med litium, och sedan hydrolyseras och isoleras produkten, och den eventuellt omvandlas till ett syraadditionssalt med en oorganisk eller organisk syra;

20 C - för framställning av föreningar med formeln (I), där R_1 står för en polyfluoralkoxiradikal och R_2 står för en aminogrupp och R_3 en väteatom eller R_2 står för en väteatom och R_3 en aminogrupp, reduceras ett derivat, som har formeln:



30 där R_1 står för en polyfluoralkoxiradikal och R_2 står för en nitrogrupp och R_3 en väteatom eller R_2 står för en väteatom och R_3 en nitrogrupp, produkten isoleras och eventuellt omvandlas till ett syraadditionssalt med en oorganisk eller organisk syra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
formeln (I), där polyfluoralkoxiradikalen är en penta-
fluoretoxi-, 2,2,2-trifluoretoxi-, 1,1,2,2-tetrafluor-
5 etoxi-, trifluormetoxi- eller 2,2,3,3,3-pentafluorpropoxi-
radikal.