



C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
 Patent- och registerstyrelsen
 Patent no. 414101 10.09.1989

(51) Kv.Ik.4/Int.Cl.4 C 07 D 205/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	833126
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.09.83
(23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag	01.09.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	03.03.84
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	02.09.82
USA(US) 414101 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) A. H. Robins Company, Incorporated, 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia, USA(US)

(72) George Joseph Wright, Midlothian, Virginia,
Lina Chen Teng, Richmond, Virginia, USA(US)

(74) Berggren Oy Ab

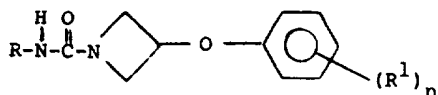
(54) Menetelmä farmakologisesti aktiivisen N-formyyli- tai N-hydroksimetyyli-3-fenoksi-1-asetidiinikarboksiamidin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av en farmakologiskt aktiv N-formyl- eller N-hydroximetyl-3-fenoksi-1-azetidinkarboxamid

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee N-formyyli- ja N-hydroksimetyyli-3-fenoksi-1-asetidiini-karboksiamideja, joilla on kaava 1, jossa kaavassa R on formyyli tai hydroksimetyyli ja R¹ on valittu ryhmästä vety, fluori, alempi alkyyl, alempi alkoksi, trifluorimetyyli, asetyyli, N-formyylikarboksiamido ja N-hydroksimetyylikarboksiamido, joilla yhdisteillä on kouristuksia estävä aktiivisuus. Keksintö koskee myös menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

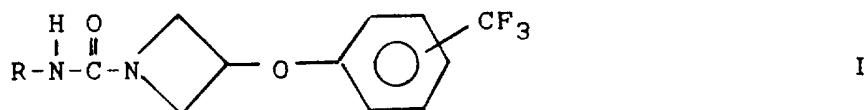
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser N-formyl- och N-hydroximetyl-3-fenoksi-1-azetidinkarboxiamider med formeln 1, i vilken formel R betecknar formyl eller hydroximetyl och R¹ betecknar väte, fluor, en lägre alkyl, lägre alkoxi, trifluormetyl, acetyl, N-formylkarboxiamido eller N-hydroximetylkarboxiamido, vilka föreningar har antikonvulsiv aktivitet. Uppfinningen avser också förfarande för framställning av dessa föreningar.



Menetelmä farmakologisesti aktiivisen N-formyyli- tai N-hydroksimetyyli-3-fenoksi-1-atsetidiinikarboksimidinin valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien N-formyyli- ja N-hydroksimetyyli-3-fenoksi-1-atsetidiinikarboksimidien valmistamiseksi, joilla on kouristusta estävä aktiivisuus eläimissä ja jotka ovat tehokkaita käsiteltäessä epilepsiaa ihmisissä. Näillä yhdisteillä on kaava:



jossa R on formyyli tai hydroksimetyyli.

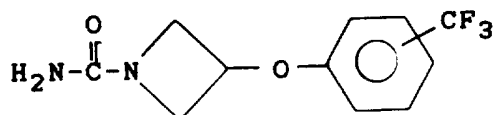
US-patenttijulkaisusta 4 226 861 tunnetaan N-alempi alkyyli-3-fenoksi-1-atsetidiinikarboksimideja, joilla on kouristusta estävä aktiivisuus ja jotka ovat käyttökelpoisia käsiteltäessä epilepsiaa.

FI-patenttihakemuksesta 832 956 tunnetaan substituomattomia 3-fenoksi-1-atsetidiinikarboksimideja, joilla on pidemmän aikaa kestävä kouristusta ja epilepsiaa estävä vaikutus ja joissa ei esiinny lihaksia rentouttavia sivuvaikutuksia tehokkaina kouristusta estävinä annoksina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden on todettu olevan metaboliitteja sellaisten eläinten verenkierrrossa, joita on käsitelty edellä mainituilla N-metyylianalogeilla ja niillä on pidempiaikainen vaikutus verenkierrrossa ja pidempiaikainen kouristusta estävä vaikutus.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia johtuen niiden farmakologisesta vaikutuksesta keskushermostoon.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jolla on kaava:



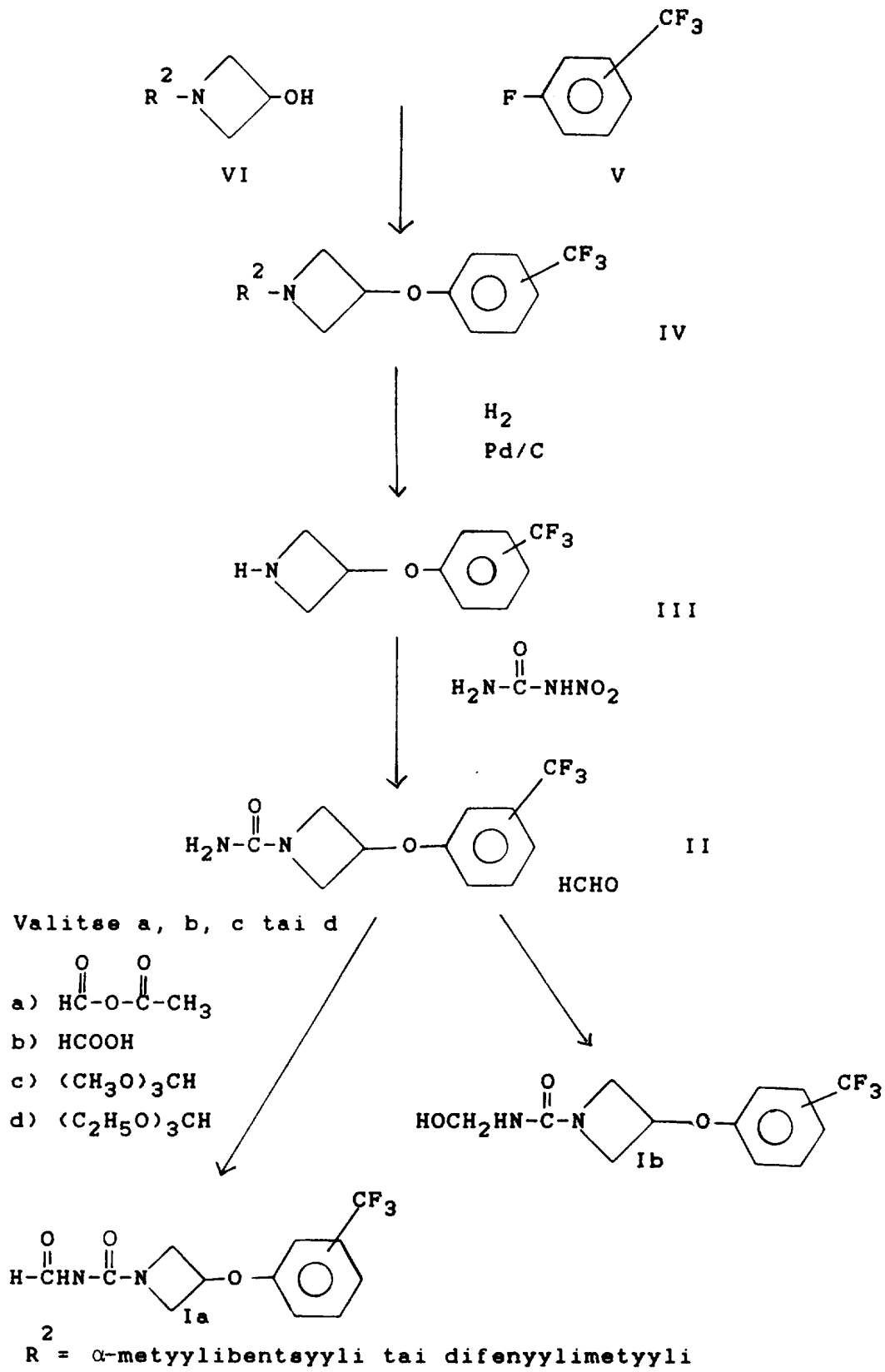
II

saatetaan reagoimaan jonkin seuraavan reagenssin kanssa

- a) formaldehydi
- b) muurahaishappo tai sen suola
- c) metyyliortoformaatti
- d) etyyliortoformaatti, tai
- e) etikkahappo-muurahaishappoanhydridi.

Reaktiosarja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty kaaviossa I.

Kaavio I



Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistus on myös esitetty suomalaisessa patenttihakemuksessa n:o 832 956. Sellaisia kaavan IV mukaisia yhdisteitä, joissa R₂ on α -metyyllibentsyyli tai difenyyylimetyyli, valmistetaan saattamalla kaavan V ja VI mukaiset yhdisteet reagoimaan lämpötilassa aina 80-100 °C 2-5 tunnin kuluessa dimetyylliformamidissa. Kaavan III mukaisia yhdisteitä valmistetaan hajottamalla veden avulla kaavan IV mukaisia yhdisteitä tavallisesti alempi alkanoliliuottimien läsnäollessa, joista etanoli on edullisin. Vedyllä hajottamisnopeus riippuu jossain määrin ajasta ja lämpötilasta, jolloin korkeampi lämpötila yleensä pienentää sitä aikaa, joka tarvitaan täydellisen vedyn hajottamisen aikaansaamiseksi. Tyypilliset ajat vaihtelevat noin 3 tunnista noin 24 tuntiin lämpötiloissa 50-90 °C.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä valmistetaan saattamalla kaavan III mukaiset yhdisteet reagoimaan nitrourean kanssa liuoksessa, sopivasti etanolin ja metyleenikloridin tai asetonin seoksessa, huoneen lämpötilassa tavallisesti siksi, kunnes analyysi osoittaa, että reaktio on oleellisesti tapahtunut ja erottamalla haihduttamalla reaktioliuotin, jakamalla yhdiste veden ja orgaanisen liuottimen välillä ja erottamalla ja haihduttamalla orgaaninen liuotinkerros ja kiteyttämällä uudelleen.

Sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on formyylä, valmistetaan saattamalla kaavan II mukaiset yhdisteet reagoimaan muurahaishapon, kuten vapaan hapon tai sen suolan, etikkahappo-muurahaishappoanhydridin tai metyyli- tai etyyliortoformaatin kanssa, edullisesti etikkahappo-muurahaishappoanhydridin kanssa. Reaktioseoksessa käytetään sopivasti liuotinta, kuten metyleenikloridia. Kun etikkahappomuurahaishappoanhydridi on muurahaishapon lähde, käytetään lämpötiloja 10-60 °C tässä reaktiossa, edullisesti 20-30 °C, ja tuote voidaan erottaa haihduttamalla, jakamalla jäännös liuottimien, kuten metyleenikloridin ja veden välillä, erottamalla, kuivaamalla ja

haihduksella liuotinkerros kuiviin, hankaamalla jäännösetetterin kanssa, suodattamalla ja kuivaamalla samalla tavoin kuin esimerkissä 1.

Sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on hydroksimetyyli, valmistetaan saattamalla kaavan II mukainen yhdiste reagoimaan lämpimän formaldehydiliuoksen kanssa edullisesti lämpötilassa noin 60-70 °C. Tuote uutetaan liuottimella, kuten etterillä, ja käsitellään edelleen puhdistamista varten esimerkin 2 mukaisesti.

Menetelmä kouristusta estävän aktiivisuuden aikaansaamiseksi keksinnön mukaisten yhdisteiden avulla ja niiden vertailu aikaisemmin tunnettuihin yhdisteisiin perustuu sellaiseen arviointitekniikkaan, jossa käytetään metratsolia kouristusta aiheuttavana aineena ja jonka menetelmän on julkaissut Swinyard E.A. aikakausjulkaisussa EPILEPSIA 10: 107-119 (1969) ja J. PHARMAC. EXPTL. THERAP. 106: 319-330 (1952), kuten jäljempänä yksityiskohtaisemmin esitetään.

Farmakologia: Menetelmä kouristusta estävän aktiivisuuden määräämiseksi

Suoritettiin vertailu N-formyyli-3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)-fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidin (esimerkki 1), N-hydroksimetyyli-3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-(atsetidiinikarboksiamidin (esimerkki 2) ja aikaisemmin tunnetun yhdisteen N-metyyli-3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidin (US-patenttijulkaisu 4 226 861, esimerkki 4) välillä käyttäen metratsolia kouristuksen aiheuttavana aineena ja Swinyard'in menetelmää (katso edellä mainittua viitettä) seuraavasti:

Täysikasvuiset naaraashiiret jaettiin mielivaltaisesti annostusryhmiin käyttäen menetelmää, jonka ovat esittäneet Steel R.G.D. ja Torrie J.H. (1960) kirjassa "Principles and Procedures of Statistics", McGraw-Hill Book Company Inc., e.

99-100 ja 428-431. Kukin hiiri identifioitiin hännässä olevalla värikoodilla. Koeyhdisteet annosteltiin suspensioina 0,5-%:ssa vesipitoisella metyyliiselluloosassa (10 ml/kg hiiren ruumiinpainoa) 15 min kuluessa suspension valmistamisesta. Metratsoli (pentyleenitetrasoli) valmistettiin liuoksena fysiologisessa suolaliuoksessa. Hiiriä ei pidetty paastolla ennen koetta. Kahdeksan hiirtä kokeiltiin kutakin annosta käyttäen.

Kullekin hiirelle annettiin yksi annos kokeiltavaa lääkeainetta 0,5-%:ssa vesipitoisessa metyyliiselluloosassa tai vertailuainetta (pelkästään 0,5-%:sta vesipitoista metyyliiselluloosaa) intraperitoneaalisesti. Puoli tuntia kokeiltavan yhdisteen annostelun jälkeen annettiin metratsolia (80 mg/kg S.C. suolaliuoksena) niskan takana olevaan ihopoimuun. Injektiot annettiin käyttäen 1 ml lasista tuberkuliiniruiskua, jossa oli sopivan kokoinen hypoderminen neula (27 viivaa liuoksia, 23 viivaa suspensioita). Kaikki injektiot annettiin niin, että niiden määrä oli 10 ml/kg hiiren ruumiinpainoa. Kutakin hiirtä tarkkailtiin 30 min. metratsolin injektoimisen jälkeen. Kynnysreaktion puuttuminen katsottiin suojaukseksi (vähintään 5 s pituinen 1-klooninen kouristusjako). Kouristusta estävät arvot laskettiin suojaprosentteina, so.

suojattujen hiirien määrä

_____ x 100 = suojaprosentti

kokeiltujen hiirien määrä

ED₅₀-arvo- ja potenssisuhde (95 %:n varmuusrajat) määrättiin tietokoneperusteisen analyysin avulla, jonka on kuvannut Fenney D.J. (1964) "Statistical Method in Biological Assay", 2. painos, New York, Hafner Publishing Co. Saadut tulokset on esitetty taulukossa A.

Taulukko A

Koeyhdiste	Annos i.p. mg/kg	Suojattu määrä Kokonaismäärä	Suoja-%
Esimerkki 1	100	8/8	100
Esimerkki 2	100	7/8	88
Tunnettu yhdiste	100	3/8	38

(US 4 226 861, esim. 4)

Valmistusmenetelmät 1 ja 2 kuvaavat kaavan II mukaisen yhdisteen valmistusta. Esimerkit 1 ja 2 kuvaavat 3-fenoksi-1-atsetidiinikarboksiamidien muuttamista niiden N-formyyli- ja N-hydroksimetyylijohtannaisiksi (kaava I).

Valmistusmenetelmä 1

3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidi
 Liuokseen, jossa oli 2,2 g (0,01 moolia) 3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ atsetidiiniä 45 ml:ssa metyleenikloridia ja 45 ml:ssa absoluuttista etyylialkoholia, lisättiin 7 g (0,066 moolia) nitroureaa ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 48 h. Seos suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin 75 ml:n metyleenikloridia ja 75 ml:n vettä kesken. Vesikerros uutettiin kolmasti 50 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuutteet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä käsiteltiin (pestiin) seoksella, jossa oli 1 ml metyleenikloridia ja 20 ml tolueenia ja suodatettiin. Sakka kiteytettiin uudelleen etanoli-vedestä, jolloin saatiin vaaleankeltaisia kiteitä. Nämä kiteet sekoitettiin 2 ml:n kanssa metyleenikloridia ja 20 ml:n kanssa tolueenia ja seosta kuumennettiin höyryhauteella 2 h. Seosta varastoitiin jäähdytyslaitteessa noin 72 h ja suodatettiin, jolloin saatiin 1,2 g tuotetta valkoisina kiteisinä neulasina, sp. 151-152 C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{11}N_2O_2F_3$: C 50,77; H 4,26; N 10,77
 todettu : C 50,72, H 4,25, N 10,74

Valmistusmenetelmä 23- $\sqrt{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidi

Seosta, jossa oli 30,6 g (0,141 moolia) 3- $\sqrt{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ atsetidiiniä ja 42 g (0,321 moolia) nitroureaa (80 %) 500 ml:ssa asetonia, sekoitettiin 5 vrk (5 vrk ei ehdottoman välttämätön, mutta sopiva aika) huoneen lämpötilassa. Seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjässä. Jäännös jaettiin 150 ml:n vettä ja 100 ml:n etyyliasetaatia kesken ja kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros pestiin 100 ml:lla etyyliasetaatia. Etyyliasetattikerrokset pestiin 75 ml:lla 5 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta ja tämän jälkeen 75 ml:lla vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjässä. Jäännösöljy kiteytettiin etyylialkoholi-etyyliasetaatista, jolloin saatiin 22 g (60 %) pääasiallisesti otsikossa mainittua yhdistettä. Kiteytettäessä kahdesti uudelleen etyylialkoholista saatiin 9,9 g valkoista kiteistä, kiinteätä ainetta, sp. 151-152,5 C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{11}N_2O_2F_3$: C 50,77; H 4,26; N 10,76
 todettu : C 50,90; H 4,29; N 10,71

Reimerkki 1N-formyyli-3- $\sqrt{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiini-karboksiamidi

Seosta, jossa oli 0,524 g (0,002 moolia) 3- $\sqrt{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidia ja 1,5 ml muurahais-happo-etikkahappoanhydridiä (valmistettu saattamalla natriumformaatti reagoimaan asetyylikloridin kanssa eetterissä lämpötilassa 23-27 C 5,5 h, suodattamalla ja haihduttamalla pois eetteri) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 54 h. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin 7 ml:n metyleenikloridia ja 2 ml vettä välillä. Metyleenikloridikerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä hangattiin eetterin kanssa ja seos suodatettiin, jolloin saatiin kiinteä, valkoinen suodatuskakku, joka painoi 0,398 g kuivaamisen jälkeen. Saatua kiinteätä ainetta sekoit-

tettiin eetterin lisämäärän kanssa 10 min. ja seos suodatettiin, jolloin saatiin 0,350 g (61 %) valkoista jauhetta, sp. 117,5-119 C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{11}N_2O_3F_3$: C 50,00; H 3,84; N 9,72
todettu : C 49,94; H 3,85; N 9,68

Esimerkki 2

N-hydroksimetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\sqrt{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidi

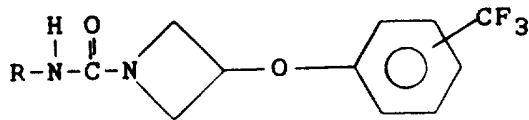
Seosta, jossa oli 0,639 g (0,0024 moolia) 3- $\sqrt{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\sqrt{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidia ja 6 ml 37-%:sta formaldehydiliuosta, kuumennettiin vesikylvyllä lämpötilassa 65 C 1 h, jona ajankohtana liukeneminen oli tapahtunut täydellisesti. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa noin 60 h. Reaktioseos jaettiin kahteen 15 ml:n sentrifugiputkeen, joista kumpikin uutettiin kolmasti eetterillä. Yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, väri poistettiin hiilen avulla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös, joka painoi noin 1,5 g, liuotettiin eetteriin ja pestiin viidesti 3 ml:n erällä vettä. Eetterikerros kuivattiin jälleen magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä haggattiin heksaanin ja eetterin kanssa, jolloin saatiin 0,213 g (30,5 %) valkoista jauhetta, sp. 113-115 C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{13}N_2O_3F_3$: C 49,66; H 4,51; N 9,65
todettu : C 49,59; H 4,52; N 9,54

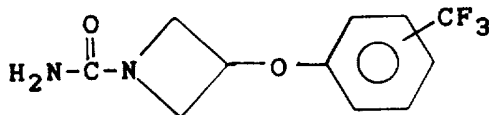
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmakologisesti aktiivisen N-formyyli- tai N-hydroksimetyyli-3-fenoksi-1-atsetidiinikarboksiamidin valmistamiseksi, jolla on kaava:



I

jossa R on formyyli tai hydroksimetyyli, tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on kaava:



II

saatetaan reagoimaan jonkin seuraavan reagenssin kanssa

- a) formaldehydi
- b) muurahaishappo tai sen suola
- c) metyyliortoformaatti
- d) etyyliortoformaatti, tai
- e) etikkahappo-muurahaishappoanhydridi.

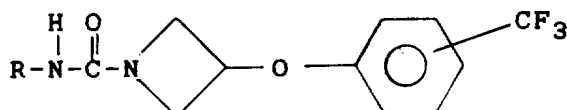
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-formyyli-3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)-fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-formyyli-3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)-fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidi saattamalla 3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidi reagoimaan etikkahappo-muurahaishappoanhydridin kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-hydroksimetyyli-3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidi saattamalla 3- $\bar{3}$ -(trifluorimetyyli)fenoksi $\bar{7}$ -1-atsetidiinikarboksiamidi reagoimaan formaldehydin kanssa.

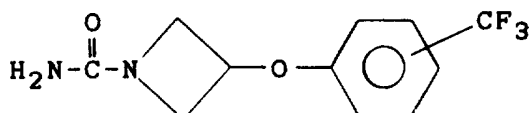
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmakologiskt aktiv N-formyl- eller N-hydroximetyl-3-fenoxi-1-azetidinkarboxamid med formeln:



I

vari R betecknar formyl eller hydroximetyl, kännetecknat av att en förening med formeln:



II

omsättes med ett av följande reagenser:

- a) formaldehyd
- b) myrsyra eller ett salt därav
- c) metylortoformat
- d) etylortoformat, eller
- e) ättiksyra-myrsyra-anhydrid.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer N-formyl-3- $\overline{\text{3}}$ -(trifluormetyl)fenoxi $\overline{\text{7}}$ -1-azetidinkarboxamid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer N-formyl-3- $\overline{\text{3}}$ -(trifluormetyl)fenoxi $\overline{\text{7}}$ -1-azetidinkarboxamid genom att omsätta 3- $\overline{\text{3}}$ -(trifluormetyl)fenoxi $\overline{\text{7}}$ -1-azetidinkarboxamid med ättiksyra-myrsyra-anhydrid.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer N-hydroximetyl-3- $\overline{\text{3}}$ -(trifluormetyl)fenoxi $\overline{\text{7}}$ -1-azetidinkarboxamid genom att omsätta 3- $\overline{\text{3}}$ -(trifluormetyl)fenoxi $\overline{\text{7}}$ -1-azetidinkarboxamid med formaldehyd.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 33 642 (C 07 d 25/00).
USA(US) 4 226 861 (C 07 D 205/04).