



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGKNINGSSKRIFT 78475

C (45) Patenttihallitus
Patentti- ja rekisterihallitus
Toukok. 10.1988
(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 265/36, 263/58, 267/14,
413/12

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	822985
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	30.08.82
(24) Alkuperäisyys - Giltighetsdag	30.08.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	02.03.83
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.04.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	01.09.81

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 3134590.5 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim/Rhein, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

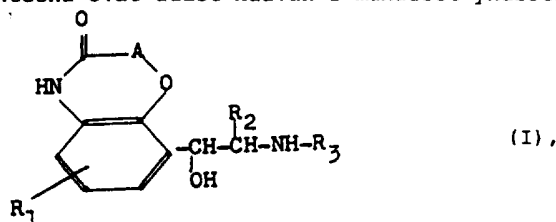
(72) Kurt Schromm, Ingelheim/Rhein, Anton Mentrup, Mainz-Kastel, Ernst-Otto Renth, Ingelheim/Rhein, Armin Fügner, Gau-Algesheim, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita bentsoheterosyklisiä yhdisteitä - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla benso-heterocykliska föreningar

(57) Tiivistelmä

Kuvauksen kohteena ovat uudet kaavan I mukaiset yhdisteet



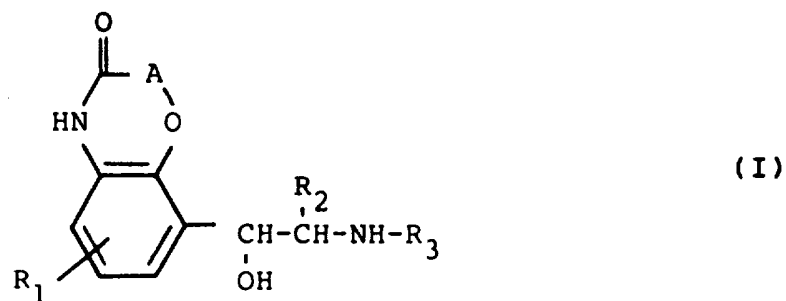
jossa A, R₁, R₂ ja R₃ on määritelty keksinnön kuvauksessa, uusien yhdisteiden valmistus ja käyttö lääkeaineiden tehoaineina ja myös lääkeaineiden välituotteina. Uudet yhdisteet sopivat ennen kaikkea astman, bronkiitin, heinäkuumeen, kardiovaskulaaristen häiriöiden hoitoon ja kohdun lihasten relaxointiin.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya föreningar med formeln I, där A, R₁, R₂ och R₃ definierats i uppfinningens beskrivning, framställning och användning av nya föreningar som effektivämnen för läkemedel samt som mellanprodukter för läkemedel. De nya föreningarna lämpar sig framför allt för skötseln av astma, bronkitis, höfeber, kardiovaskulära störningar samt för relaxation av uterus-muskulatur.

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita bentsoheterosyklisiä yhdisteitä - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla benso-heterocycliska föreningar

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita bentsoheterosyklisiä yhdisteitä, joiden kaavan I on

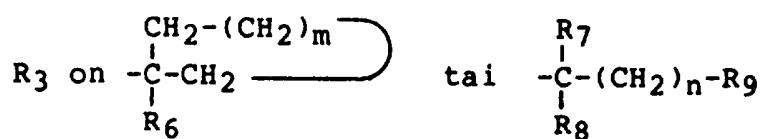


jossa

A on yksinkertainen sidos, ryhmä = $\begin{array}{l} \text{R}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

R₁ on OH, O-asyyli tai kloori,

R₂ on vety, metyyli tai etyyli,



(II)

(III)

m 2, 3 tai 4,

n 1, 2 tai 3,

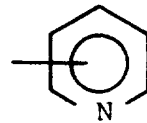
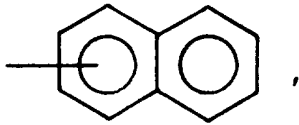
R₄ on vety, alempialkyyli,

R₅ on vety, alempialkyyli ja lisäksi, mikäli R₄ on vety, fenyylä,

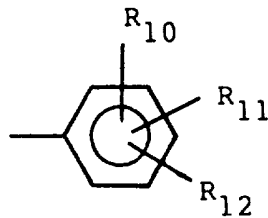
R₆, R₇ ja R₈ ovat riippumatta toisistaan vety tai metyyli,

R₉ on vety, Ar, OAr, NH-CO-Ar

Ar on



tai



(IV)

R₁₀, R₁₁, R₁₂ (jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia), ovat vety, hydroksi, metyyli, metoksi, halogeeni, metyleeni-dioksi, NH-R₁₃, CONH₂,

R₁₃ on vety, asyyli tai alempialkyyli-sulfonyyli; rasemaatteina, enantiomeereina ja mahdollisesti diastereomeerisina antipodipareina, kulloinkin vapaina emäksinä tai myös happoadditiosuoloina.

Keksinnössä "alempi alkyylä" tarkoittaa 1 - 4 hiiliatomista alkyyliryhmää "halogeeni" fluoria, klooria, bromia ja jodia, parhaiten fluoria ja klooria, "asyyli" mahdollisesti haarautuneen alifaattisen karboksyylihapon, jossa on enintään 6 hiiliatomia, mahdollisesti substituotua ryhmää tai mahdollisesti substituotua bentsoyyliryhmää.

Keksinnön eräessä parhaana pidetyssä suoritusmuodossa

A on yksinkertainen sidos $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ tai $=\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$,

R_1 on OH tai O-asyyli sivuketjuun nähden m- tai p-asemassa,

R_2 on H, CH_3 tai C_2H_5 ,

R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä ryhmät II ja III,

m on 2 tai 3,

n on 1, 2 tai 3,

R_6 , R_7 , R_8 on vety tai metyyli,

R_9 on H, Ar, NH-CO-Ar,

Ar on kaavan IV mukainen ryhmä, 2-pyridyyli tai 4-pyridyyli,

R_{10} on H, OH, CH_3 , yhdessä ryhmän R_{11} kanssa myös metyleeni-dioksi,

R_{11} on H, OH, CH_3 , yhdessä ryhmän R_{10} kanssa myös metyleeni-dioksi,

R_{12} on H,

R_{13} on asetyyli tai metaanisulfonyyli.

Erityisen hyvänä pidetään niitä yhdisteitä, joissa

A on $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ tai $-\text{CH}_2-$

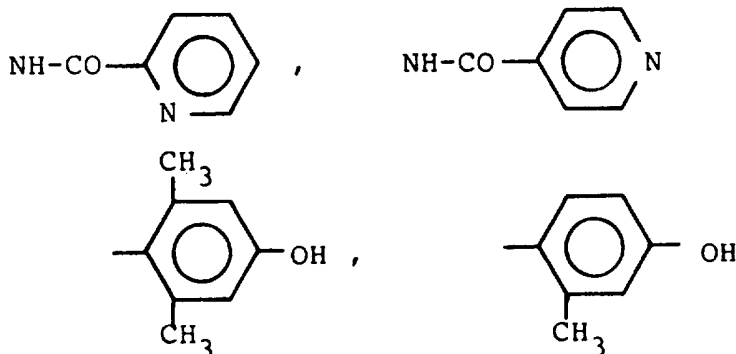
R_1 on OH sivuketjuun nähden p- tai m-asemassa,

R_2 on H, CH_3 tai C_2H_5 ,

R₃ on isopropyyli, tert.-butyyli, syklopentyyli, 1-metyyli-syklopentyyli tai kaavan III mukainen ryhmä,
n on 1 tai 2,

R₇, R₈ on vety tai metyyli,

R₉ on fenyyli, 4-hydroksifenyyli, 2-pyridyyli, 4-pyridyyli, 2-hydroksifenyyli,



Saksalaisessa hakemusjulkaisussa 28 33 140 kuvataan yhdisteitä, joissa hakemuksemme substituenttia R₉ vastaava ryhmä aina on typpiatomilla sidottu heterosyklinen ryhmä. Hakemustamme lähinnä oleva yhdiste on sivun 31 kolmas yhdiste, sivun 32 ensimmäinen yhdiste, sivun 43 neljäs yhdiste ja sivun 44 toinen yhdiste. Näillä tunnetuilla yhdisteillä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan hakemuksessamme kuvattujen yhdisteiden etuja. Keksinnön mukaan valmistetuilla yhdisteillä on ennenkaikkea parempi resorptiosuhde (eli oraalisen ja suonensisäisen annostuksen vaikutuksen suhde) jonka lisäksi yhdisteillä on ainoastaan vähäinen sydämen lyöntitaajuutta nostava vaikutus.

Saksalainen hakemusjulkaisu 20 05 134 kuvaa yhdisteitä, joissa sivuketju on eri asemassa kuin hakemuksemme mukaisissa yhdisteissä. Tämän lisäksi uusissa yhdisteissä on aina kaksi substituenttia aromaattisessa renkaassa. Tämän lisäksi ryhmä



myöskään R_3 (kaava III) vastaa tunnettujen yhdisteiden merkityksiä. Hakemuksessamme kuvatut yhdisteet eroavat vähintään kolmessa kohdin viitejulkaisusta, joka näin ollen ei voi olla lähellä hakemuksessamme kuvattua valmistusmenetelmää. Tämän lisäksi mainitaan julkaisussa yhdisteille erilainen käyttöala kuin hakemuksessamme.

Saksalainen hakemusjulkaisu 24 29 253 kuvaa yhdisteitä, jossa sivuketju on eri asemassa kuin hakemuksemme mukaisissa yhdisteissä. Ilmeisesti tässä on suuri vaikutus yhdisteiden farmakologisiin ominaisuuksiin, sillä viitejulkaisujen mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia verenpaineen ja verenkiertohäiriöiden käsittelyyn.

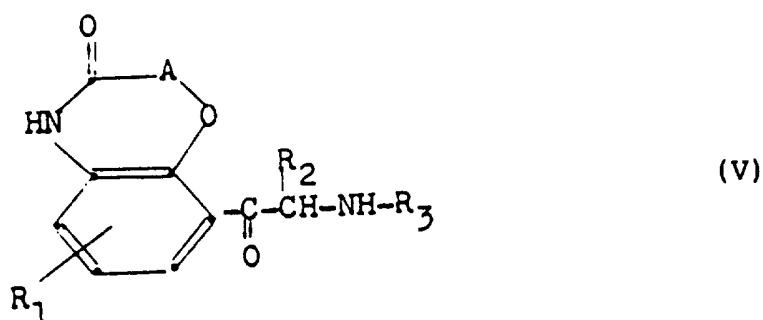
Saksalainen hakemusjulkaisu 26 09 645 kuvaa yhdisteitä, joissa ryhmä $Q-C_nH_{2n}$ - vastaa ryhmää R_3 esillä olevassa hakemuksessa. Kuten viitejulkaisujen kaavoista IIa ja IIb ilmenee, ryhmä Q tarkoittaa typpiä sisältävän heterorenkaan. Tämän lisäksi ei myöskään esimerkeissä ole minkäänlaista viittausta keksinnön mukaisiin substituointeihin.

CA 90, 54156 (Smith Kline) kuvaa yhdisteitä, joista yhdiste II ilmeisesti ainoastaan on yhdisteen I muunnos. Yhdisteessä II aromaattisessa renkaassa (a) sivuketju on toisessa asemassa kuin hakemuksessa kuvatuissa yhdisteissä ja (b) ei sisällä lisäsubstituentteja kuten hakemuksessamme kuvatut yhdisteet. Lisäksi julkaisussa ei mainita mitään yhdisteiden tehokkuudesta.

CA 93, 132 488 (Merck) kuvaa bentsimidatsolijohdannaisia, jonka bentseenirenkaassa ei ole lisäsubstituentteja.

Keksinnön mukaan uudet yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

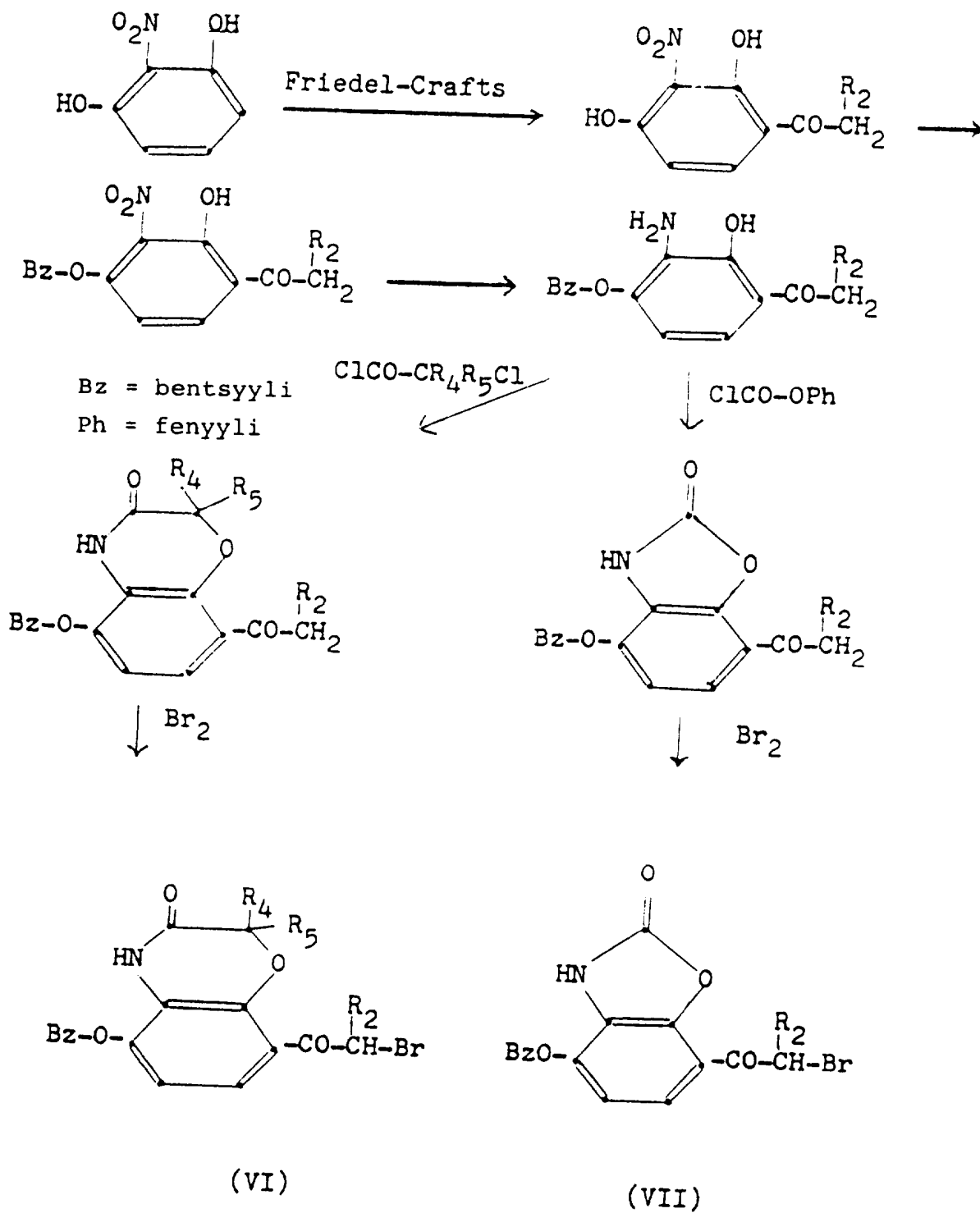
a) Pelkistetään kaavan V mukaiset yhdisteet



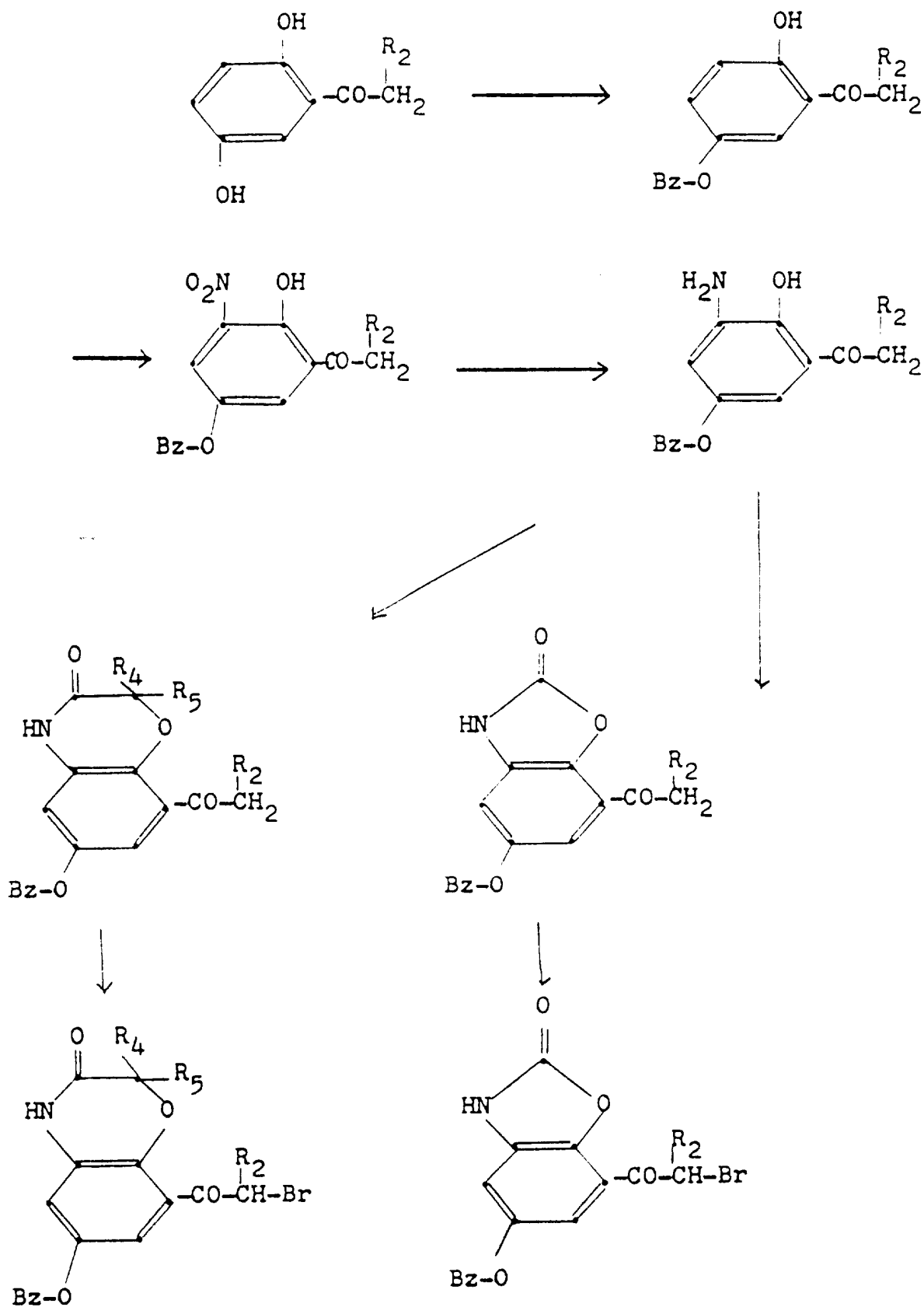
jossa A, R₁, R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin kuitenkin fenoliset OH-ryhmät voivat olla myös suojattu hydrogenolyttisesti lohkaistavissa olevalla ryhmällä.

Pelkistäminen suoritetaan reaktion olosuhteissa riittävän stabiilissa liuotuksessa, esim. alemmassa alkoholissa kuten etanolissa. Pelkistimeksi sopivat vety ja hydrauskatalyytit (kuten palladium, platina, raney-nikkeli) tai hydridit (kuten natriumboorihydridi tai diboraani). Valitsemalla pelkistin sopivasti (katalyyttinen pelkistäminen tai pelkistäminen hydrideillä) voidaan saada muodostumaan ensi sijassa erytro- tai treo- muotoa. Hydrogenolyttisesti lohkaistavissa olevat suojaryhmät, esim. bentsyyli tai substituoitu bentsyyli, joita mahdollisesti on sentraalisissa aminoryhmissä tai fenolisessa hydroksyyli-ryhmässä, poistetaan tavalliseen tapaan pelkistämisen aikana tai sen jälkeen.

Uudet, lähtöaineina käytettävät kaavan V mukaiset yhdisteet voidaan saada sinänsä tunnetuilla menetelmillä, kuten on esitetty seuraavassa reaktiokaaviossa:



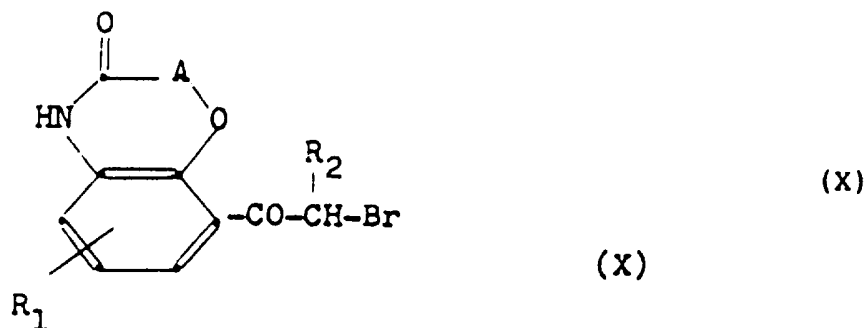
Vastaavat bromiketoneit, joissa on (suojattu) OH-ryhmä sivuketjuun nähden m- asemassa, voidaan saada seuraavasti



(VIII)

(IX)

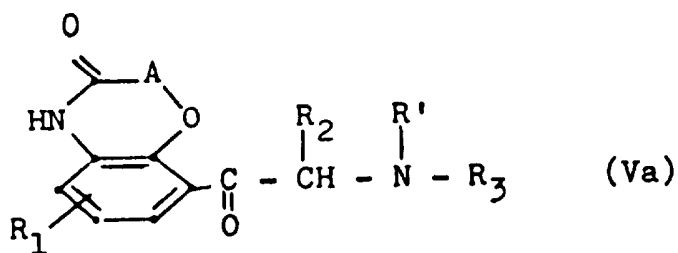
Näin tai muilla tavanomaisilla menetelmillä saadut kaavan X mukaiset bromiketoneit



jossa A, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin kuitenkin fenooliset OH-ryhmät voivat olla suojattu hydrogenolyttisesti lohkaistavissa olevilla ryhmillä kuten bentsyyllillä, voidaan saattaa reagoimaan kaavan XI mukaisten amiinien kanssa

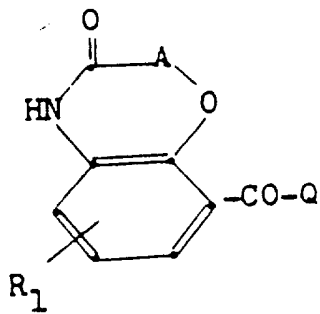


jossa R₃ tarkoittaa samaa kuin edellä ja R' on vety tai hydrogenolyttisesti lohkaistavissa oleva ryhmä kuten bentsyyli tai substituoitu bentsyyli, kaavan Va mukaiseksi yhdisteeksi



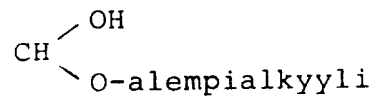
jossa A, R₁, R₂, R₃ ja R' tarkoittavat samaa kuin edellä. Reaktio tapahtuu sopivassa liuottimessa kuten asetonitriilissä, etyyliasetaatissa, happoa sitovan aineen kuten natriumkarbonaatin tai amiiniylimäärän läsnäollessa. Reaktiotuotteessa olevat suojaryhmät voidaan tämän jälkeen poistaa jatkoreaktiossa tai sen jälkeen.

b) Kaavan XII mukaiset fenyyli glyoksaalit tai puoliasetaalit

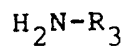


(XII),

jossa R_1 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q on



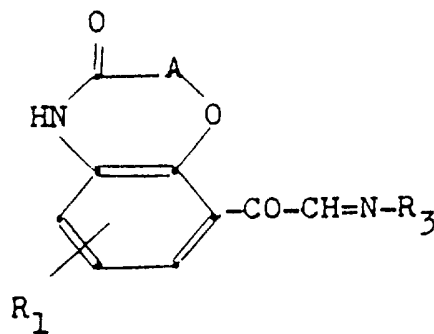
saatetaan reagoimaan kaavan XIII mukaisten amiinien kanssa



(XIII),

jossa R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä, pelkistävän aminoinnin olosuhteissa.

Komponenttien XII ja XIII asemesta voidaan pelkistää myös mahdollisesti välituotteina esiintyvät kaavan XIV mukaiset Schiffin emäkset



(XIV),

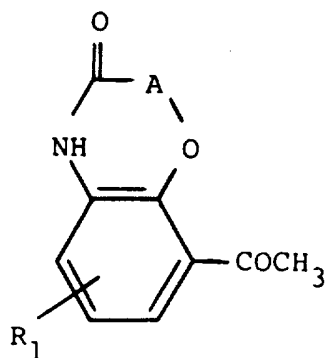
jossa A, R_1 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Pelkistiminä käytetään kompleksisia hydridejä, parhaiten natriumboorihydridiä, tai vetyä ja hydrauskatalyyttiä kuten platinaa, palladiumia, nikkeliä.

Lähtöaineissa olevat fenoliset hydroksiryhmät voivat olla suojattu tavanomaisilla hydrogenolyttisesti lohkaistavissa olevilla ryhmillä. Nämä suojaryhmät voidaan poistaa tavalliseen tapaan hydrogenolyttisesti pelkistämisen aikana tai sen jälkeen.

Saadaan lopputuotteita, joissa R_2 on vety.

Lähtöaineina käytetyt kaavan XII mukaiset yhdisteet voidaan saada kaavan XV mukaisista asetofenonjohdoksista



(XV),

jossa

R_1 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, hapettamalla seleeni-dioksidilla vesipitoisessa dioksaanissa. Klyoksaaleja tai puoliasetaaleja saadaan riippuen siitä kiteytetäänkö vedestä tai alemmista alkoholeista.

Kaavan XIII mukaiset amiinit ovat tunnettuja ja ne voidaan saada helposti tavanomaisilla menetelmillä.

Kohtien a) - b) mukaisesti saadut yhdisteet voidaan haluttaessa erottaa tavanomaisilla menetelmillä enantiomeereiksi, mahdollisesti myös diastereomeereiksi antipodipareiksi ja ensiksi saadut emäkset voidaan muuntaa happoadditiosuoloiksi, ensiksi saadut happoadditiosuolat emäksiksi tai suoloiksi muiden happojen kanssa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina. Niillä on mm. bronkolyyttinen, spasmolyyttinen ja antiallerginen vaikutus ja ne lisäävät siliaaritoimintaa ja heikentävät tulehduseksudatiivisia reaktioita. Niitä voidaan sen vuoksi käyttää kaikissa astman ja bronkiitin muodoissa, urtikariassa, konjunktiviitissa, heinäkuumeessa ja vilustumissairauksissa. Ne ovat edelleen kohdun lihasten relaksantteja ja sopivat estämään synnytysvaivoja. Yhdisteitä voidaan käyttää myös kardiovaskulaaristen häiriöiden, esim. korkean verenpaineen, perifeeristen verisuonsisairauksien ja arrytmioiden hoitoon. Muita havaittuja vaikutuksia ovat mahaerityksen estyminen ja keskushermostojärjestelmässä antidepressiivinen vaikutus.

Terapeuttinen ja profylaktinen annos riippuu sairauden laadusta ja vakavuudesta ja antamistavasta.

Aikuisille sopivat seuraavat annostukset annetuissa indikaatioissa.

Bronkolyyttinä annetut määrät ovat oraalisesti 0,05 - 5 mg, inhaloiden 0,01 - 1,0 mg ja subkutaanisti 0,02 - 0,5 mg.

Kohtukäytössä käytetään oraalisesti 10-50 mg tai infuusioliuoksena ampulleja (10 ml), jotka sisältävät 0,1-1 mg.

Verisuonien laajentamiseen käytetään oraalisesti 20-100 mg tai i.m.-injisointiin tarkoitettuja ampulleja, joissa määrä on 20-40 mg. Verenpainetta alentavia aineita annostellaan oraalisesti 200 mg-1,8 g.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät tehoaineita, farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja- aineita ja mahdollisesti muita terapeuttisia ainesosia.

Bronkolyyttejä voidaan siten yhdistää teofylliinien, parasympatolyyttien (esim. ipratropiumbromidi), sekretolyyttien (esim. bromheksiini), muskulotrooppisten spasmolyyttien (esim. papaveriini), kortikosteroidien ja antiallergeenisten aineiden kanssa. Kohturelaksanteilla ovat mahdollisia yhdistelmät kortikoidien kanssa.

Oraaliseen antamiseen sopivat kapselit, tabletit, liuokset ja suspensiot. Pulmonaalisessa antamistavassa viedään bronkiaali-alueelle ponnekaasujen avulla parhaiten kuivaa jauhetta, jonka hiukkashalkaisija on 0,5-7 μ . Parenteraalinen käyttö tapahtuu parhaiten steriileinä isotonisina vesiliuoksina. Paikalliseen käyttöön käytetään liuoksia, voiteita, salvoja, emulsioita ja suihkeita.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös lisäämään lihaa tuottavien eläinten, esim. sikojen, nautakarjan, lampaiden, kanojen, hanhien kasvunopeuden parantamiseen. Rehun hyväksikäyttö paranee huomattavasti ja lisäksi lihan laatu on parempi ja sen rasvapitoisuus alhaisempi kuin jos uusia yhdisteitä ei käytettäisi.

Furmulointiesimerkit:Tabletit

Tabletin koostumus:

keksinnön mukainen tehoaine	20 mg
kolloidaalinen piihappo	10 mg
maitosokeri	118 mg
perunatärkkelys	60 mg
polyvinyylipyrrolidoni	6 mg
Na- selluloosaglykolaatti	4 mg
magnesiumstearaatti	<u>2 mg</u>
	220 mg

Ampullit

Liukosen koostumus ampullia kohti:

keksinnön mukainen tehoaine	10 mg
sorbiitti	40 mg
tislattu vesi ad	10 ml

Lääkepuikot

Lääkepuikon koostumus:

keksinnön mukainen tehoaine	100 mg
lääkepuikkomassa (kaakaovoi)	<u>1600 mg</u>
	1700 mg

Inhalaatiojauhe

Kovakelatiini- pistokapselia kohti täytetään 0,5 mg keksinnön mukaista tehoainetta ja 19,5 mg laktoosia, jonka hiukkashalkaisija on välillä 0,5 ja 7 µm.

Farmakologisessa tutkimuksissa käytetään tavanomaisia koemenetelmiä ja koe-eläimiä tai elimiä. Farmakologisesti eroavat keksinnön mukaiset yhdisteet osittain hyvin selvästi indikaatioltaan saman-

laisista kaupallisista tuotteista. Hyvän vaikutusajan lisäksi niillä on esim. erityisen selvä selektiivisyys bronkolyysin ja sydämen lyöntitaajuuden lisäämisen välillä. Siten esim. esimerkin 1 mukaisella yhdisteellä on marsuilla sydämen lyöntitaajuuden kasvun ED_{50} i.v. / $\mu\text{g}/\text{kg}$ / yli kymmenen kertaa niin suuri kuin bronkolyysin ED_{50} i.v. / $\mu\text{g}/\text{kg}$ /, joka on vain 0,045 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Myös resorptiosuhde on yleensä suotuisa. Siten esim. taulukon 3 yhdisteen 7 resorptiokerroin $\frac{ED_{50} \text{ p.o.}}{ED_{50} \text{ i.v.}}$

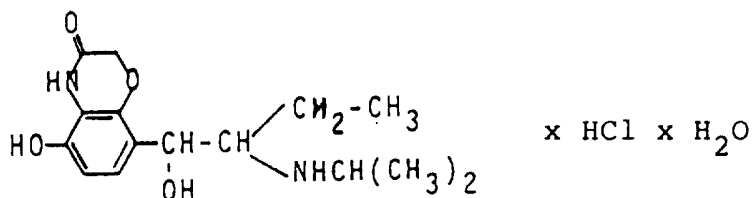
on vain 1,1, joten oraalinen vaikutus on käytännöllisesti katsoen yhtä suuri kuin intravenöösivaikutus. LD_{50} - arvot ovat, esim. hiirillä, niin paljon terapeuttisen annoksen yläpuolella, että terapeuttinen leveys on hyvä.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin sitä kuitenkin rajoittamatta, sillä reaktio-olosuhteita voidaan muuttaa huomattavasti tulokseen vaikuttamatta.

Liuottimesta, josta jäljempänä mainitut yhdisteet on kiteytetty riippuen sisältää vielä osa niistä tietyn määrän liuotinta kiteeseen sidottuna. Annetut sulamispisteet ovat korjaamattomia.

Menetelmä 1

Esimerkki 1

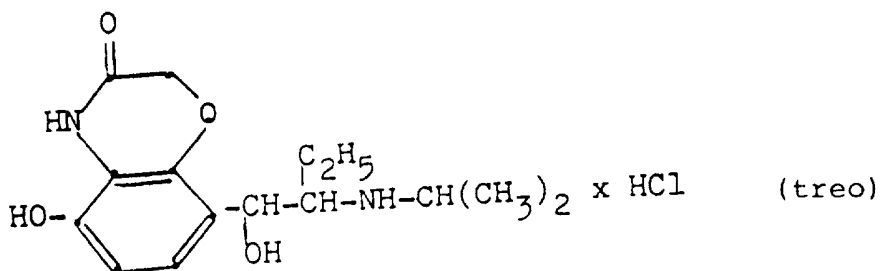


16,1 g 5'-bentsyylioksi-8'-(1-okso-2-bromi-butylyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-onia ja 7,5 g isopropyliamiinia sekoitetaan neljä tuntia 60°C :ssa 100 ml:ssa asetonitriiliä. Tehdään happameksi väkevällä suolahapolla ja lisätään 100 ml:aan vettä, jolloin 5'-bentsyylioksi-8'-(1-okso-2-isopropyliamino-butylyli)-2H-1,4-bents-

oksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridi (sulamispiste 229-232°C) saostuu. 6 g tätä yhdistettä debentseloidaan metanolissa lisäämällä katalyyttinä palladium- hiiltä 5'-hydroksi-8'-(1-okso-2-isopropyliamino-butyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni-hydroklorididihydraatiksi (sulamispiste 242-245°C). Kun 3,3 g tätä yhdistettä hydrataan metanolissa käyttämällä katalyyttinä platinaa saadaan 3 g erythro-5'-hydroksi-8'-(1-hydroksi-2-isopropyliamino-butyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridi-hydraattia (saanto 90 % teoreettisesta), jonka sulamispiste on 208-210°C.

Esimerkki 1a

Menetelmä 3

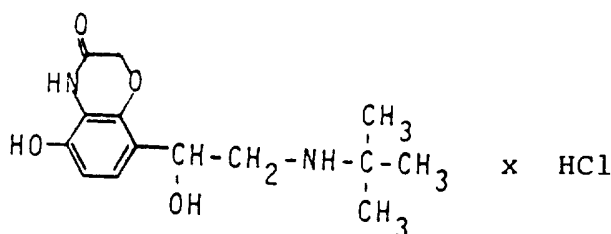


32,4 g 5'-bentsyylioksi-8'-(1-okso-2-bromi-butyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-onia ja 72 g bentsyyli-isopropyliamiinia sekoitetaan 15 tuntia 100°C:ssa. Veden lisäämisen jälkeen otetaan saostunut öljy eetteriin ja laimennetaan petrolieetterillä; 5'-bentsyylioksi-8'-(1-okso-2-bentsyyli-isopropyliamino-butyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni kiteytyy.

1 g natriumboorihydridiä lisätään 11,6 g:aan tätä yhdistettä seoksessa, jossa on 60 ml etanolia ja 60 ml asetonitriiliä, ja sekoitetaan kolme tuntia. Tämän jälkeen lisätään 250 ml jäävettä ja 100 ml etyyliasettaattia. Natriumboorihydridi hajoitetaan väkevällä etikkahapolla samalla sekoittaen ja tehdään alkaliseksi väkevällä ammoniakiliuoksella, etyyliasettaattifaasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä. Öljymäinen jäännös liuotetaan eetteriin, jäädytetään ja saostunut treo-5'-bentsyylioksi-8'-(1-hydroksi-2-bentsyyli-isopropyliamino-butyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni (sulamispiste 89-92°C) erotetaan imulla.

4,8 g tätä yhdistettä hydrataan 100 ml:ssa metanolia käyttämällä katalyyttinä palladiumhiiltä. Vedyn kulutuksen lakattua katalyytti erotetaan imulla, emäliuos haihdutetaan pyöröhaihduttimessa, öljymäinen jäännös liuotetaan aseton/etanoliin ja tehdään happameksi lasketulla määrällä suolahappoa. Liuos laimennetaan eetterillä ja saostunut treo-5'-hydroksi-8'-(1-hydroksi-2-isopropyyli-amino-butylyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridi (saanto 74 % teoreettisesta) erotetaan imulla; metanoli/eetteristä uudelleensaostamisen jälkeen sulamispiste on 202-205°C.

Esimerkki 2

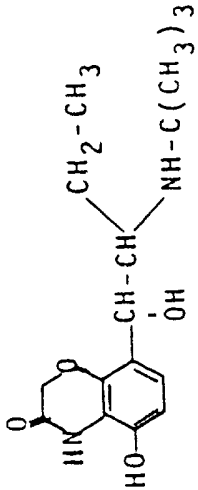
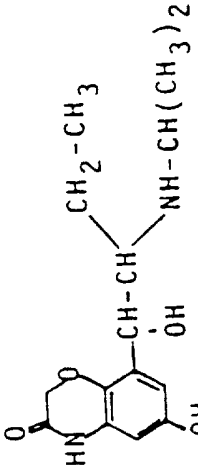
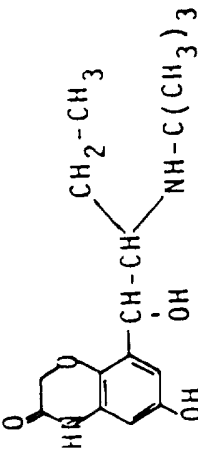


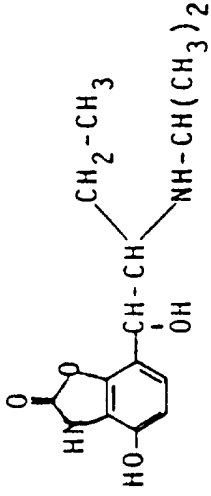
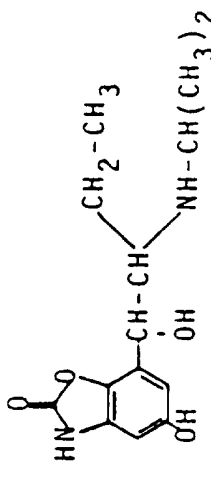
10 g 5'-bentsyylioksi-8'-(1-okso-2-bromi-etyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-onia ja 8,75 g bentsyyli-tert.-butyyliamiinia refluxoidaan 3 tuntia 100 ml:ssa asetonitriiliä. Jäähdyttämisen jälkeen erotetaan saostuneet kiteet imulla ja pestään 200 ml:lla lämmintä vettä. Kiteet tehdään happameksi asetonitriilissä eetteripitoisella suolahapolla; etyyliasetaatilla laimentamisen jälkeen 5'-bentsyylioksi-8'-(1-okso-2-bentsyyli-tert.-butyyliamino-etyyli)-2H-1,4-bentoksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridi (sulamispiste 185-189°C) saostuu.

7 g tätä yhdistettä debentsyloidaan 5 bar paineessa ja 50°C:ssa 100 ml:ssa metanolia 5'-hydroksi-8'-(1-okso-2-tert.-butyyliamino-etyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridiksi (sulamispiste 237-240°C) käyttämällä katalyyttinä palladiumhiiltä. Kun katalyyttisesti hydrataan platinalla 2,2 g tätä yhdistettä metanolissa saadaan 1,6 g 5'-hydroksi-8'-(1-hydroksi-2-tert.-butyyliamino-etyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridia (saanto 72,5 % teoreettisesta), joka sulaa 185-187°C.

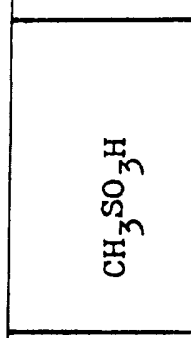
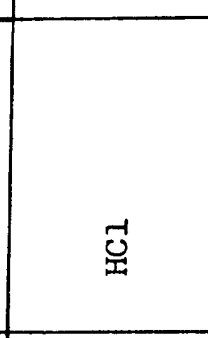
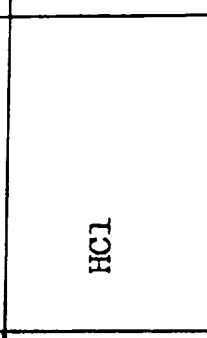
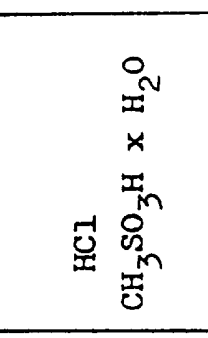

Annettujen esimerkkien mukaisesti syntetisoitiin:

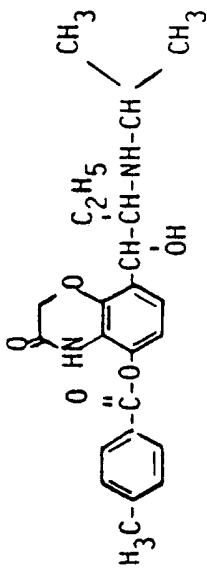
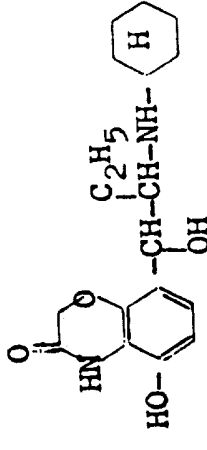
Taulukko I

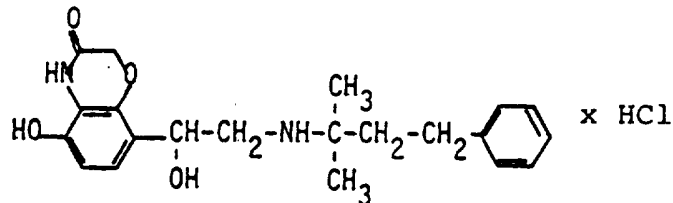
No.	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
1		66	suolahappo x 2 vesi	230 (haj.)
2		63	suolahappo x 1 vesi	163 - 165
3		83	suolahappo	259 - 261

No.	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamispiste °C
4		67	suolahappo	230 - 232
5		71	suolahappo x 1 vesi	256 - 259

No.	Rakennekaava	Saanto &:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
6		88	HCl x 1/2 H ₂ O	244
7		86	HCl x 1/2 H ₂ O	243-245
8		73,5	HCl	206-209
9		52	HCl	170-173
10		64	CH ₃ SO ₃ H x H ₂ O	197-201

No.	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamispiste °C
11		83	CH ₃ SO ₃ H	187-190
12		54	HCl	208-211
13		70	HCl	155-159
14		90	HCl CH ₃ SO ₃ H x H ₂ O	234-236 92-94
15				

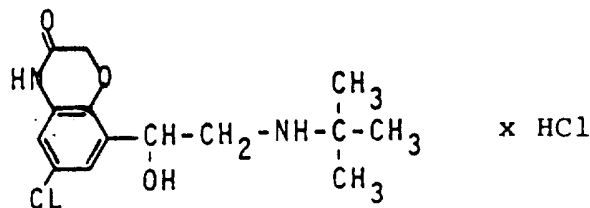
No.	Rakennekaava	Saanto &:ia Happo, jonka Sulamis- teor. kanssa suola piste C			
16					
17		HCl	234-236	90	CH ₃ SO ₃ H x H ₂ O 92-94

Menetelmä 2Esimerkki 3

5 g 5'-bentsyylioksi-8'-(1-okso-2-hydroksi-2-etyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-onia, 2,2 g 1,1-dimetyyli-3-fenyylipropyliamiinia ja 50 ml alkoholia lämmitetään 3 tuntia 50-60°C:ssa. Reaktioseoksen jäädyttämisen jälkeen erotetaan saostunut Schiffin emäs (sulamispiste 138-140°C) imulla.


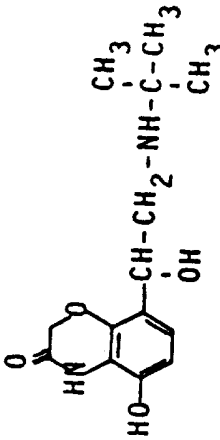
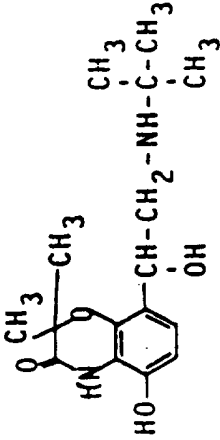
1 g natriumboorihydridiä lisätään 4,5 g:aan tätä yhdistettä 100 ml:ssa alkoholia ja sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Lisätään 100 ml vettä ja sen jälkeen erotetaan imulla saostunut 5'-bentsyylioksi-8'-/1-hydroksi-2-(4-fenyyl-2-metyyli-butyyl-amiino)-etyyli/-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni (sulamispiste 162-164°C) ja hydrokloridi valmistetaan eetteripitoisen suolahapon avulla (sulamispiste 205-207°C).

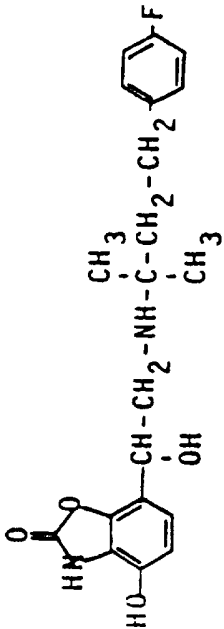
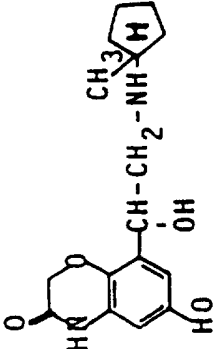
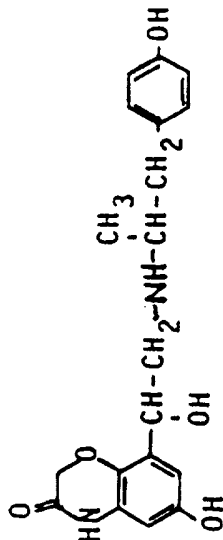
Kun tämä yhdiste hydrataan katalyyttisesti palladium-hiili-katalyytillä 50 ml:ssa metanolia normaalissa olosuhteissa saadaan 2,7 g 5'-hydroksi-8'-/1-hydroksi-2-(4-fenyyl-2-metyyli-butyyl-amiino)-etyyli/-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridia (sulamispiste 159-161°C), saanto 90 % teoreettisesta.

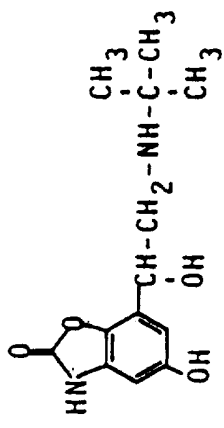
Esimerkki 4

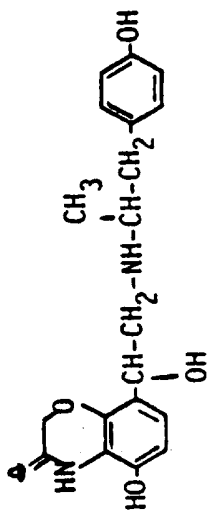
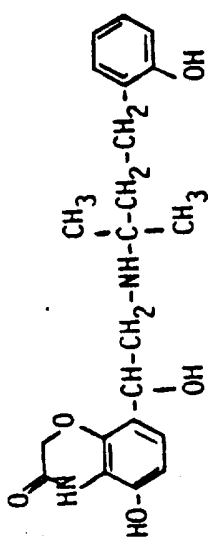
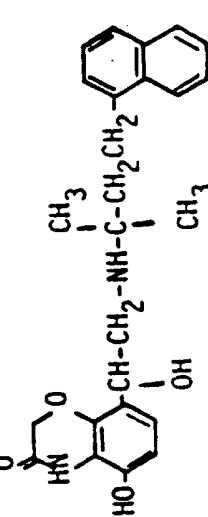
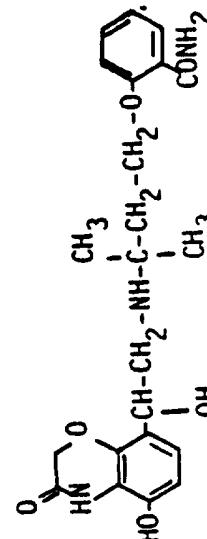
5,8 g 6'-kloori-8'-(1-okso-2-hydroksi-2-etoksi-etyyli)-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-onia, 1,5 g tert.-butyyliamiinia, 60 ml dioksaania ja 60 ml alkoholia lämmitetään 2 tuntia 50°C:ssa. Tämän jälkeen jäädytetään ja liuokseen lisätään 10-20°C:ssa 2 g natriumboorihydridiä. Liuosta sekoitetaan yksi tunti huoneenlämpötilassa, kaadetaan sen jälkeen 500 ml:aan jäävettä ja peitetään 150 ml:lla etyyliasetaattia. Natriumboorihydridi hajoitetaan väkevällä etikkahapolla samalla sekoittaen ja sen jälkeen säädetään alkaliseksi vesipitoisella ammoniakilla. Etyyliasetaattifaasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Öljymäinen jäännös liuotetaan 15 ml:aan alkoholia, tehdään happameksi eetteripitoisella suolahapolla ja saostunut 6'-kloori-8'-/1-hydroksi-2-(tert.-butyyliamino)-etyyli/-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridi (saanto 38 % teoreettisesta) erotetaan imulla. Saostetaan kaksi kertaa uudelleen metanolistä aktiivihiiiltä lisäten, minkä jälkeen yhdisteen sulamispiste on yli 300°C (emäksen sulamispiste 173-177°C).

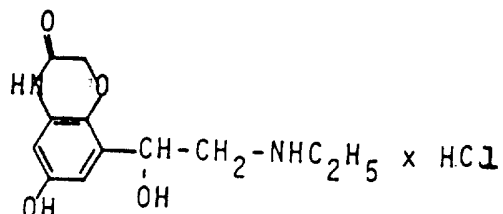
Analogisella tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet:
Taulukko II

No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
1	 <p>Chemical structure of 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5H-benzimidazole-4-one. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 4, a methyl group at position 2, and a 2-hydroxyethyl group at position 1.</p>	40	suolahappo	252 - 255
2	 <p>Chemical structure of 1-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-5H-benzimidazole-4-one. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 4, two methyl groups at position 2, and a 2-hydroxyethyl group at position 1.</p>	39	suolahappo	185 - 187
3	 <p>Chemical structure of 1-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-6-methyl-5H-benzimidazole-4-one. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 4, two methyl groups at position 2, a methyl group at position 6, and a 2-hydroxyethyl group at position 1.</p>	40	suolahappo x 1 etanoli	205 - 208

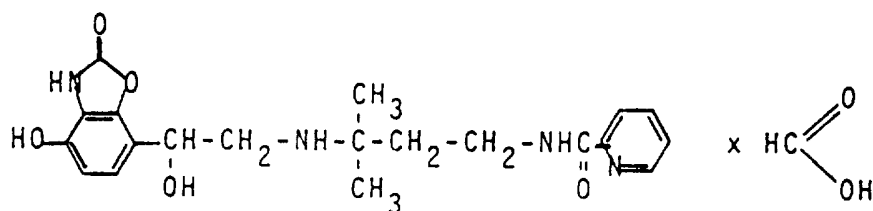
NO	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
4		42	suolahappo x 1/2 vesi	155 - 160
5		52	suolahappo	226 - 229
6		16	suolahappo	206 - 209

No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
7	 <p>The chemical structure shows a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a carbonyl group (=O) at position 2 and an NH group at position 3. The benzene ring is substituted at position 5 with a -CH(OH)-CH₂-NH-C(CH₃)₂- group. The central carbon of the isopropylamino group is bonded to two methyl groups (CH₃) and the nitrogen atom.</p>	26	suolahappo x 1 aseto- nitrili	epäterävä 195°C haj.

No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
8		42	HCl x CH ₃ OH	130 - 133
9		48	HCOOH x H ₂ O	120 - 124
10		40	CH ₃ SO ₃ H	192 - 195
11		35	HCl	205 - 208

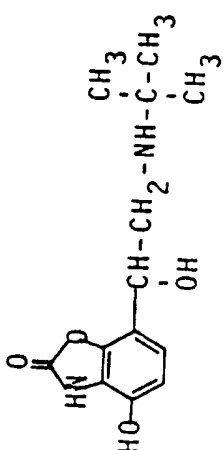
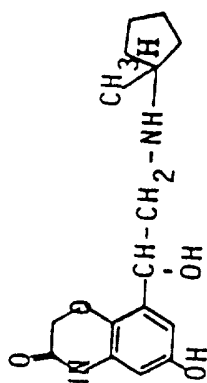
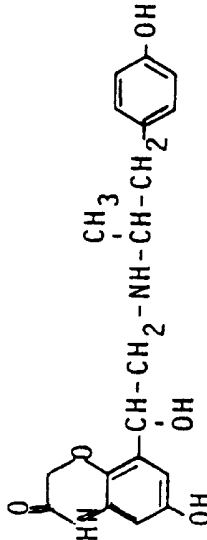
Menetelmä 3Esimerkki 5

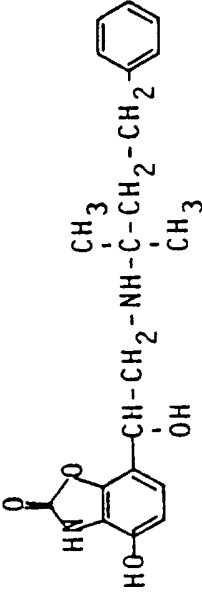
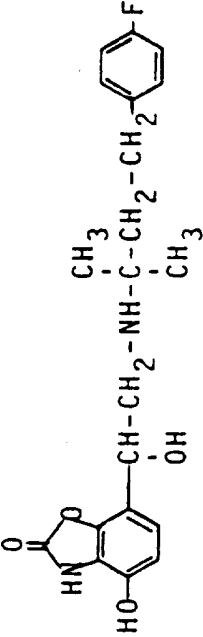
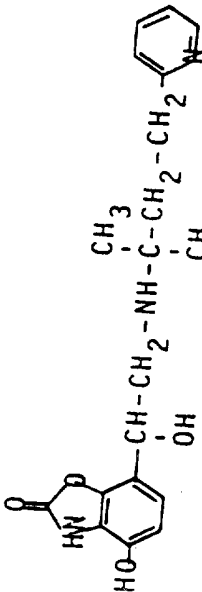
4,3 g 5'-bentsyylioksi-8'-(1-hydroksi-2-bentsyylietyyliamino-etyyli)-2H-1,4-bentsoaksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridia (sulamispiste 232-235°C) hydrataan 125 ml:ssa metanolia lisäämällä 0,5 g 5 %:sta palladium-hiiltä. Sen jälkeen kun vetyä on kulunut laskettu määrä, erotetaan katalyytti suodattamalla ja liuos tislataan alipaineessa. Hiertämällä jäännös asetonitriilin kanssa saadaan 2,5 g 5'-hydroksi-8'-(1-hydroksi-2-etyyliamino-etyyli)-2H-1,4-bentsoaksatsin-3-(4H)-oni-hydrokloridia (saanto 86,7 % teoreettisesta), jonka sulamispiste etanoli/eetteristä uudelleen saostamisen jälkeen on 240-242°C.

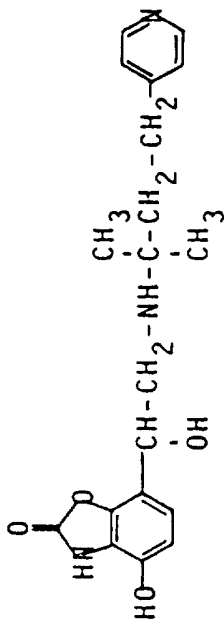
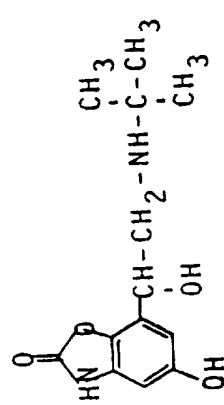
Esimerkki 6

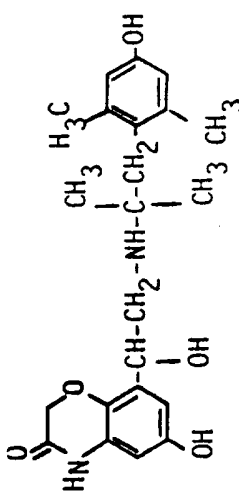
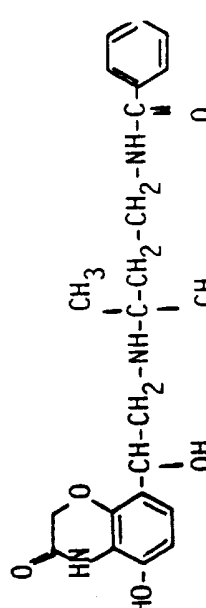
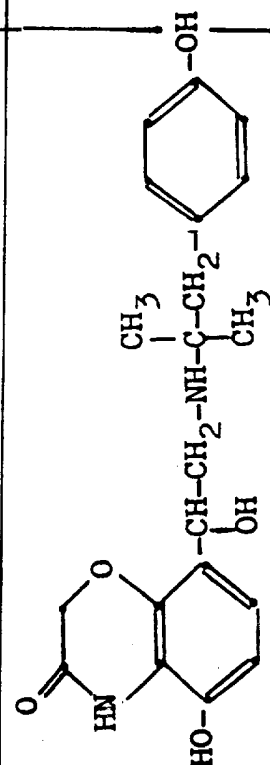
6,3 g 4'-bentsyylioksi-7'-(1-hydroksi-2-(4-pikoliinihappo-amido-2-metyyli-2-butyliamino)-etyyli)-2-bentsoaksatsolinonia (sulamispiste 130-133°C) hydrataan 125 ml:ssa metanolia lisäämällä 1 g 5 %:sta palladium-hiiltä. Vedyn kulutuksen lakattua katalyytti

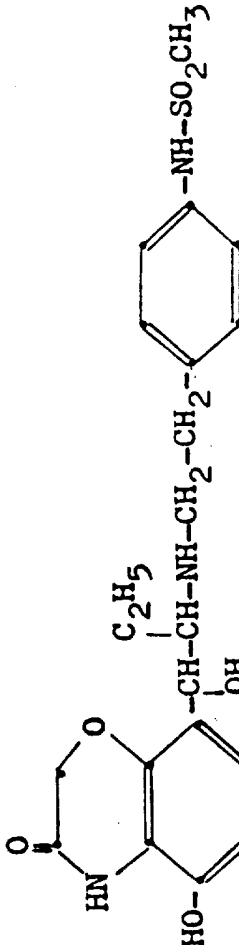
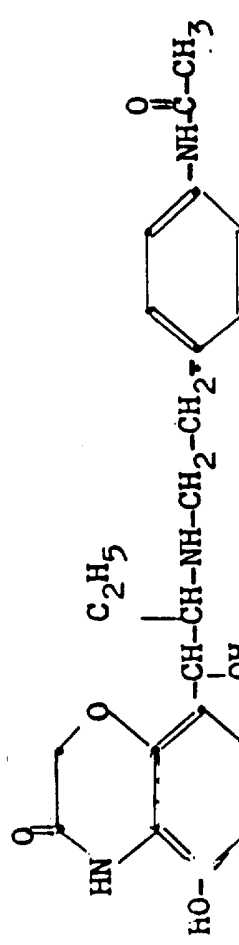
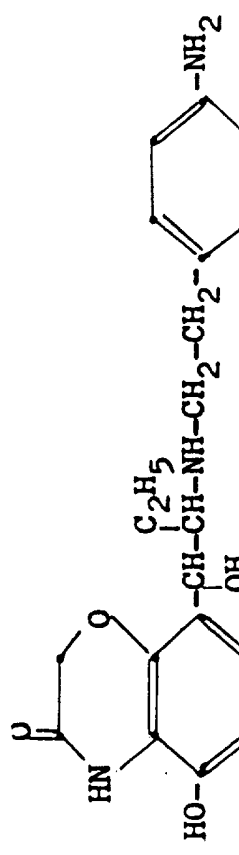
erotetaan suodattamalla ja kirkas liuos haihdutetaan alipaineessa pyöröhaihduttimessa. Öljymäinen jäännös liuotetaan 10 ml:aan alkoholia ja liuokseen lisätään 0,58 g muurahaishappoa. Saostunut 4'-hydroksi-7'-/1-hydroksi-2-(4-pikoliinihappo-amido-2-metyyli-2-butyylimino) etyyli/-2-bentsoksatsolinoni-formiaatti (saanto 78,5 % teoreettisesta, sulamispiste 166-168^oC) erotetaan imulla 5 tunnin kuluttua.

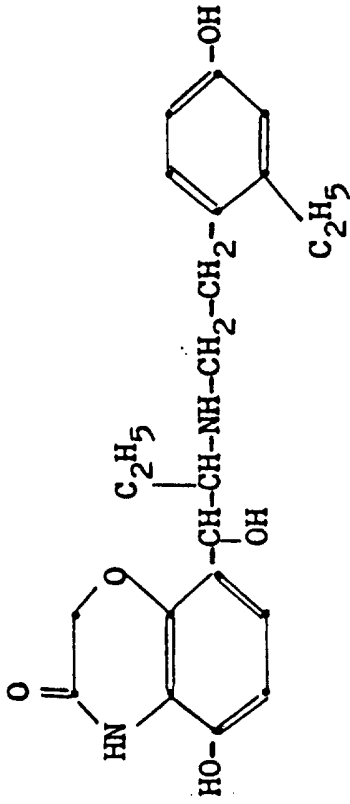
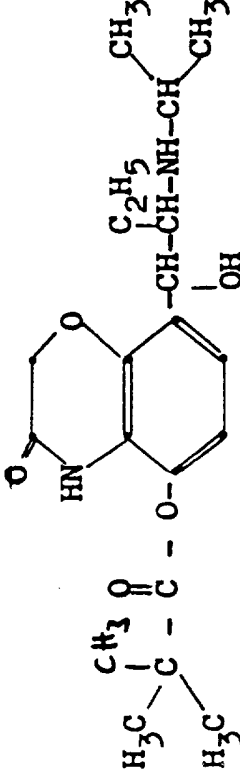
No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
4	 <p>Chemical structure of 6-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-hydroxy-1H-indole-3-carboxamide. It features an indole ring system with a hydroxyl group at position 2, a carboxamide group at position 3, and a 2-hydroxy-2-methylpropyl side chain at position 6.</p>	70	muurahaishappo x 1 vesi	189 - 192
5	 <p>Chemical structure of 6-(2-hydroxy-2-methylcyclopentyl)-2-hydroxy-1H-indole-3-carboxamide. It features an indole ring system with a hydroxyl group at position 2, a carboxamide group at position 3, and a 2-hydroxy-2-methylcyclopentyl side chain at position 6.</p>	88	suolahappo	226 - 229
6	 <p>Chemical structure of 6-(2-hydroxy-2-phenylpropyl)-2-hydroxy-1H-indole-3-carboxamide. It features an indole ring system with a hydroxyl group at position 2, a carboxamide group at position 3, and a 2-hydroxy-2-phenylpropyl side chain at position 6.</p>	78,5	suolahappo	206 - 209

No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
7	 <p>Chemical structure of 2-(2-hydroxy-2-(2-phenylethyl)propanamido)benzoic acid. It features a benzimidazole ring system with a hydroxyl group at position 2 and a 2-(2-phenylethyl)propanamido group at position 5.</p>	75	suolahappo	174 - 175
8	 <p>Chemical structure of 2-(2-hydroxy-2-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)propanamido)benzoic acid. It features a benzimidazole ring system with a hydroxyl group at position 2 and a 2-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)propanamido group at position 5.</p>	90	suolahappo x 1/2 vesi	155 - 160
9	 <p>Chemical structure of 2-(2-hydroxy-2-(2-(2-pyridyl)ethyl)propanamido)benzoic acid. It features a benzimidazole ring system with a hydroxyl group at position 2 and a 2-(2-(2-pyridyl)ethyl)propanamido group at position 5.</p>	75	1/2 fumeeri- happo	175 - 178 (170 - 173 emäs)

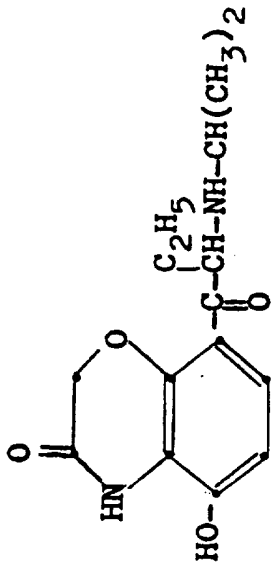
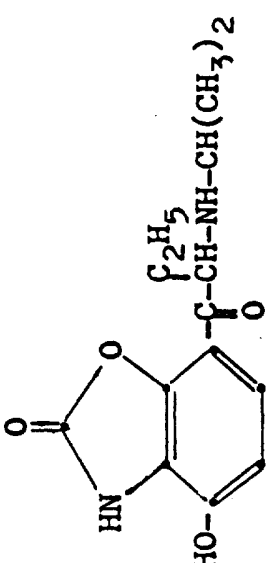
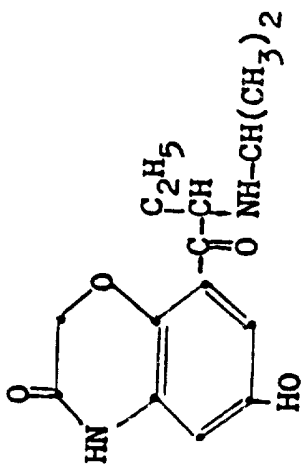
No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
10		60	suolahappo	143 - 146
11		76	suolahappo x 1 aseto- nitriili	epäterävä 195° haj.

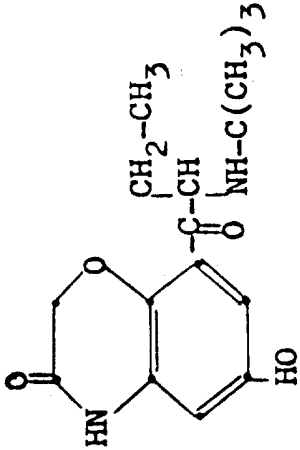
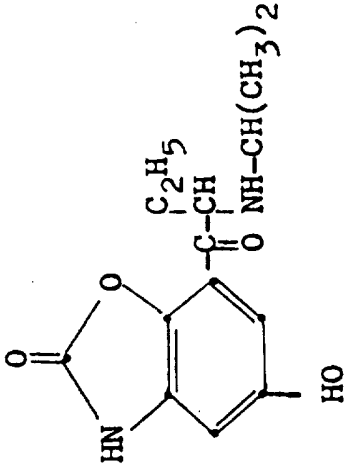
No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
12		91	CH ₃ SO ₃ H	252 - 254
13		71	CH ₃ SO ₃ H x 1/2 H ₂ O	178 - 180
14		72	HCl x 1,5 H ₂ O	159 - 162

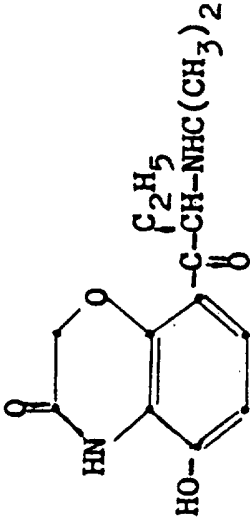
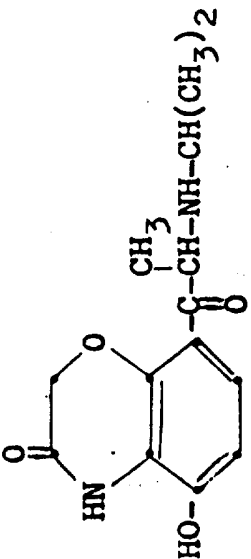
No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
15				
16				
17				

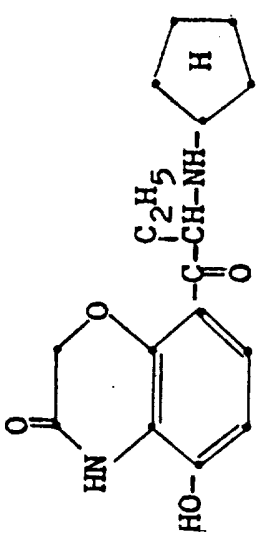
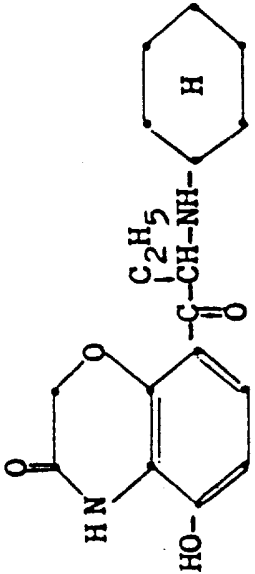
No	Rakennekaava	Saanto %:ia teor.	Happo, jonka kanssa suola	Sulamis- piste °C
18				
19				

Seuraavassa on annettu kaavan V mukaisia välituotteita, jotka voidaan saada edellä annetun kaavion mukaisesti.

Kaava	Happo, jonka kanssa suola	Sulamispiste °C
	HCl x 2H ₂ O	240 - 242
	HCl	218 - 222
	HCl	250 - 254

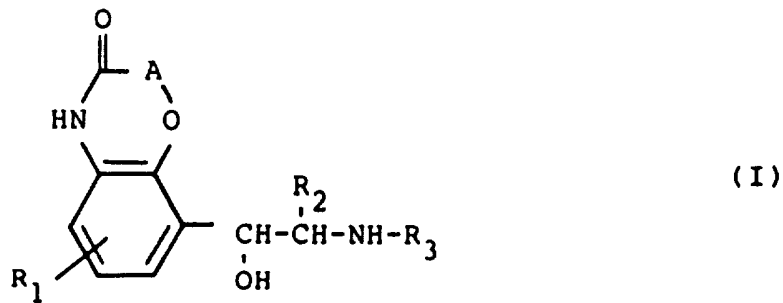
Kaaava	Happo, jonka kanssa suola	Sulamispiste °C
	HCl x 2H ₂ O	240 - 242
	HCl	218 - 222

Kaava	Happo, jonka kanssa suola	Sulamispiste °C
	HCl	156 - 161
	HCl	243 - 247

Kaava	Happo, jonka kanssa suola	Sulamispiste °C
	HCl	254 - 258
	HCl	250

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita bentsoheterosyklisiä yhdisteitä, joiden kaavan I on

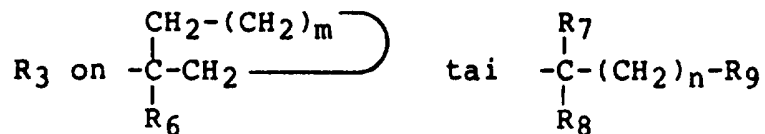


jossa

A on yksinkertainen sidos, ryhmä = $\begin{matrix} & R_5 \\ & / \\ C & \\ & \backslash \\ & R_4 \end{matrix}$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

R_1 on OH, O-asyyli tai kloori,

R_2 on vety, metyyli tai etyyli,



(II)

(III)

m 2, 3 tai 4,

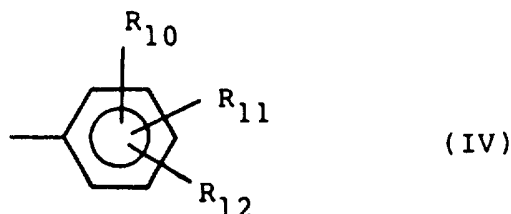
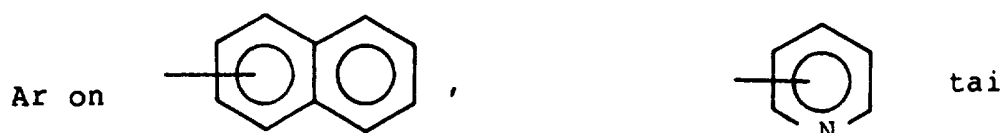
n 1, 2 tai 3,

R_4 on vety, alempialkyyli,

R_5 on vety, alempialkyyli ja lisäksi, mikäli R_4 on vety, fenyylä,

R_6 , R_7 ja R_8 ovat riippumatta toisistaan vety tai metyyli,

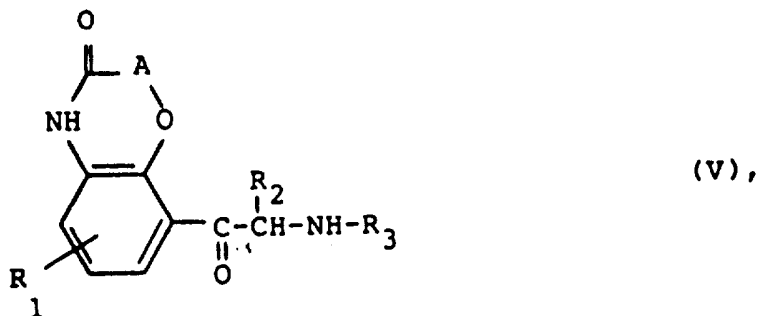
R_9 on vety, Ar, OAr, NH-CO-Ar



R₁₀, R₁₁, R₁₂ (jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia), ovat vety, hydroksi, metyyli, metoksi, halogeeni, metyleeni-dioksi, NH-R₁₃, CONH₂,

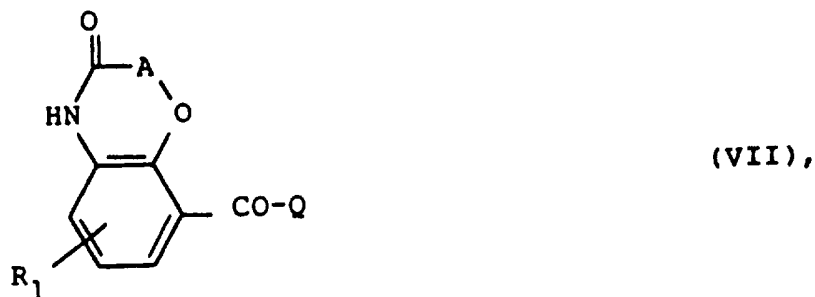
R₁₃ on vety, asyyli tai alempialkyylisulfonyyli; rasemaatteina, enantiomeereina ja mahdollisesti diastereomeerisina antipodipareina, kulloinkin vapaina emäksinä tai myös happoadditiosuoloina, t u n n e t t u siitä, että

a) pelkistetään vedyllä ja hydrauskatalyytillä tai hydriidillä kaavan V mukainen yhdiste



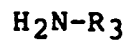
jossa

A, R₁, R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, reaktio-olosuhteissa riittävän pysyvässä liuottimessa, jolloin fenoliset OH-ryhmät voivat myös olla suojattu hydrogenolyttisesti lohkaistavissa olevilla suojaryhmillä, ja mahdollisesti sen jälkeen lohkaistaan vielä läsnäolevat suojaryhmät tai että b) kaavan XII mukainen fenyylyglyoksaali tai puoliasetaali



jossa

R_1 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin kuitenkin fenoliset OH-ryhmät voivat olla suojattu hydrogenolyttisesti lohkaistavissa olevilla suojaryhmillä, ja Q on -CHO tai -CH(OH)-O-alempialkyyli, saatetaan reagoimaan kaavan VIII mukaisen amiinin kanssa

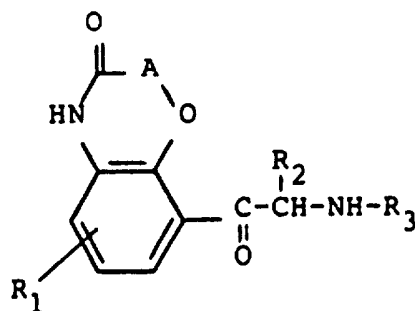


(VIII),

jossa

R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin mahdollisesti läsnä-olevat OH-ryhmät voivat olla suojattu hydrogenolyttisesti lohkaistavissa olevilla suojaryhmillä, pelkistävän aminoinnin olosuhteissa käyttämällä pelkistimenä kompleksista hydridiä tai vetyä ja hydrauskatalyyttia ja mahdollisesti sen jälkeen lohkaistaan vielä läsnäolevat suojaryhmät, tai että haluttaessa kohtien a) - b) mukaisesti saadut yhdisteet erotetaan tavanomaisilla menetelmillä enantiomeereiksi, mahdollisesti myös diastereomeereiksi antipodipareiksi, muunnetaan ensiksi saadut emäkset happoadditiosuoloiksi, ensiksi saadut happoadditiosuolat emäksiksi tai suoloiksi muiden happojen kanssa.

2. Kaavan V mukaiset lähtöaineena käytettävät yhdisteet

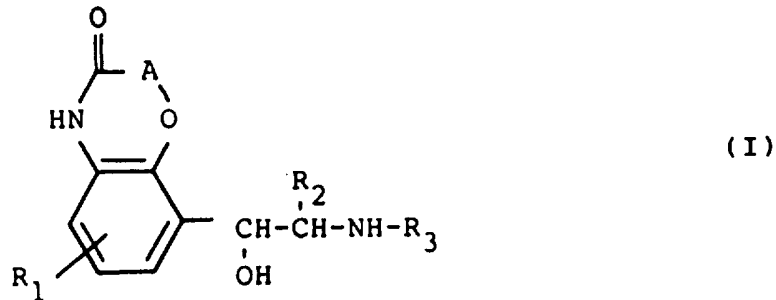


(V),

jossa A, R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

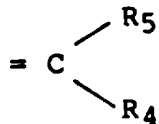
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla benso-heterocykliska föreningar med formeln I



där

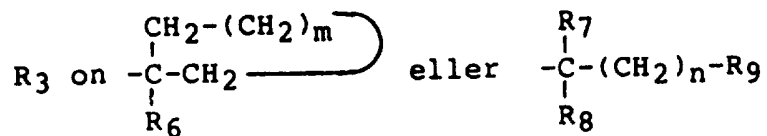
A är en enkelbindning gruppen



eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

R_1 rä OH, O-acyl eller klor,

R_2 är väte, metyl eller etyl,



(II)

(III)

m 2, 3 eller 4,

n 1, 2 eller 3,

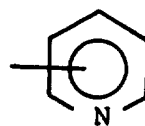
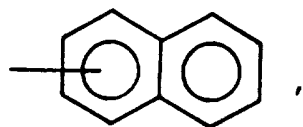
R_4 är väte, lägre alkyl,

R_5 är väte, lägre alkyl och dessutom, såvida R_4 är väte, fenyl,

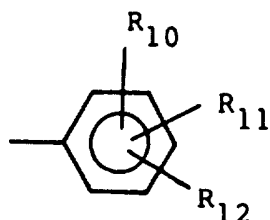
R_6 , R_7 och R_8 är oberoende av varandra väte eller metyl,

R_9 är väte, Ar, OAr, NH-CO-Ar

Ar är

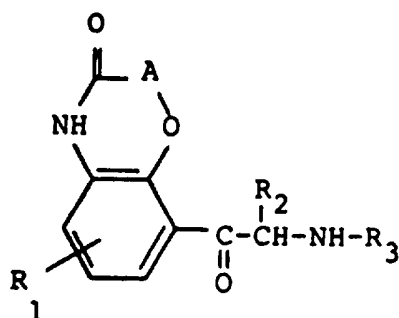


eller



(IV)

R_{10} , R_{11} , R_{12} (vilka kan vara likadana eller olika), är väte, hydroxi, metyl, metoxi, halogen, metylendioxi, $NH-R_{13}$, $CONH_2$, R_{13} är väte, acyl eller lägre alkylsulfonyl; i form av racemater, enantiomerer och eventuellt diastereomera antipodpar, i respektive fall i form av fria baser eller även syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att a) en förening med den allmänna formeln V

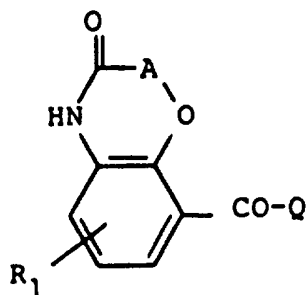


(V),

där

A, R_1 , R_2 och R_3 avser samma som ovan, reduceras med väte och hydreringskatalyt eller hydrid i ett under reaktionsbetingelser tillräckligt stabilt lösningsmedel varvid de fenoliska OH-grupperna även kan vara skyddade genom hydrogenolytiskt avspjälkbara skyddsgrupper och även efter det eventuellt avspjälkes ännu närvarande skyddsgrupper, eller att

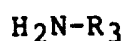
b) fenylglyoxal eller halvactal med den allmänna formeln XII



(VII),

där

R_1 och A avser samma som ovan, varvid likväl de fenoliska OH-grupperna kan vara skyddade med hydrogenolytiskt avspjälkbare skyddsgrupper, och Q är -CHO eller -CH(OH)-O-lägealkyl, bringas att reagera med en amin enligt formeln XIII

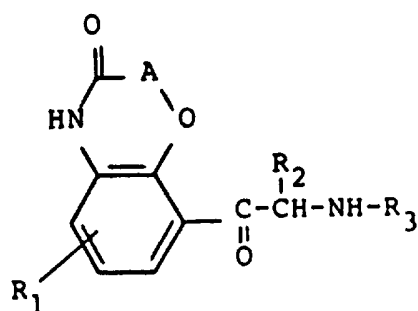


(VIII),

där

R_3 avser samma som ovan, varvid eventuellt de närvarande OH-grupperna kan vara skyddade genom hydrogenolytiskt avspjälkbare skyddsgrupper, under betingelserna för reducerande aminering genom användning av som reduktionsmedel komplex hydrid eller väte och hydreringskatalyt i ett under reaktionsbetingelser tillräckligt stabilt lösningsmedel och eventuellt därefter avspjälkas ännu närvarande skyddsgrupper, eller att vid behov de enligt punkterna a) - b) erhållna föreningarna isoleras med sedvanliga metoder till enantiomerer, eventuellt även till diastereomera antipodpar, omvandlas de först erhållna baserna till syraadditionssalter, de först erhållna syraadditionssalterna till baser eller salter med andra syror.

2. Föreningar med formeln V



(V),

där A, R_1 , R_2 och R_3 avser samma som ovan, använda som utgångsföreningar.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 820243 (C 07 D 263/58).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 005 134 (C 07 d), 2 609 645 (C 07 D 235/26), 2 833 140 (C 07 D 247/02).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Chemical Abstracts 84 (1976) 135683e.

Chemical Abstracts 90 (1979) 54156g.