



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) № 162017

(51) Int. cl.⁴ C 07 D 213/44

(21) Patentsøknad nr. 833529
(22) Inngivelsesdag 29.09.83
(24) Løpedag 29.09.83
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 02.04.84
(44) Utlegningsdag 17.07.89

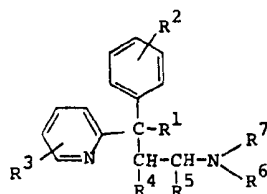
(71)(73) Søker/Patenthaver FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., (72) Oppfinner IKUO UEDA, Osaka,
No. 3, Doshomachi 4-chome, Higashi-ku, MASANOBU NAGANO, Osaka,
Osaka-shi, Osaka 541, Japan. ATSUSHI AKAHANE, Osaka,
Japan.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 30.09.82, JP, nr. 172936/82.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING
AV TERAPEUTISK AKTIVE α -ARYL- α -
PYRIDYLALKANSYREDERIVATER.

(57) Sammendrag Nye α -aryl- α -pyridylalkansyrederivater med den generelle
formel



hvor R^1 er cyano eller karbamoyl,
 R^2 er hydrogen eller halogen,
 R^3 er hydrogen eller lavere alkyl,
én av R^4 og R^5 er hydrogen og den annen er lavere alkyl,
 R^6 er hydrogen eller lavere alkyl og
 R^7 er lavere alkyl, eller
 R^6 og R^7 sammen danner en N-holdig, mettet, heterocyklisk gruppe
sammen med det nabostilte nitrogenatom, i hvilken den hetero-
cykliske gruppe kan være substituert med lavere alkyl eller
eventuelt beskyttet hydroksy-lavere alkyl,
forutsatt at R^2 er halogen eller R^3 er lavere alkyl hvis R^1 er
cyano og R^6 og R^7 hver er lavere alkyl,
eller salter derav.

Forbindelsene er nyttige som antimavesår-midler og
spasmolytiske midler.

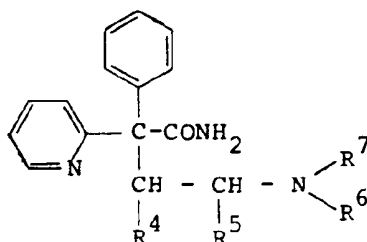
Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente α -aryl- α -pyridylalkansyrederivater og farmasøytisk godtagbare salter derav, spesielt slike som har inhiberende virkning på mavesår og kramper. Det kan fremstilles farmasøytiske preparater inneholdende slike forbindelser, og forbindelsene kan anvendes ved terapeutisk behandling av mavesår og kramper hos mennesker og dyr.

Visse α -aryl- α -pyridylalkansyrederivater som har en lignende kjemisk struktur er kjent. F.eks. er α -fenyl- α -(2-pyridyl)-4-(N,N-diisopropylamino)butyramid (US-patent 3.225.054) og α -fenyl- α -(2-pyridyl)-4-(N,N-dimetyl-amino)-3-metylbutyronitril (britisk patent 666.778) kjent. Førstnevnte forbindelse anvendes som et antiarytmisk middel, og sistnevnte forbindelse har antihistamin-virkning, men det har ikke vært kjent at disse forbindelsene har inhiberende virkning på mavesår eller kramper.

α -aryl- α -pyridylalkansyrederivatene fremstilt ifølge oppfinnelsen er nye og har den generelle formel I,



hvor

én av R^4 og R^5 er hydrogen, og den annen er lavere alkyl,

R^6 er lavere alkyl, og

R^7 er lavere alkyl.

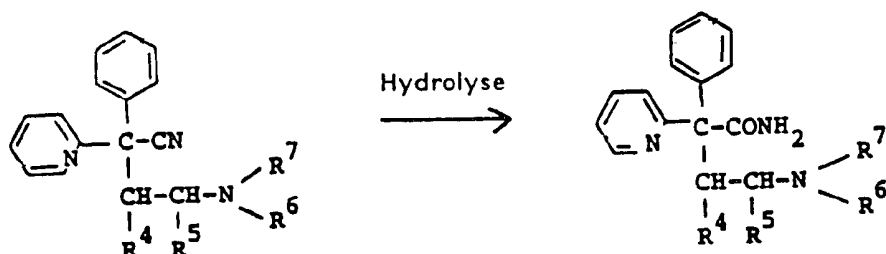
Hensiktsmessig lavere alkyl for R^4 , R^5 , R^6 og R^7 kan være metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, pentyl, heksyl eller lignende.

Egnede salter av forbindelsene med den generelle formel I kan være et uorganisk syreaddisjonssalt (f.eks. hydroklorid, hydrobromid, sulfat etc.) eller et organisk syreaddisjonssalt (f.eks. acetat, tartrat, citrat, metansulfonat etc.).

Sluttproduktene med den generelle formel I og salter derav kan fremstilles ved følgende fremgangsmåte:

162017

2



Fremgangsmåten for fremstilling av sluttproduktene med den generelle formel I forklares nærmere i det følgende.

Fremgangsmåte

Sluttforbindelsene med den generelle formel I eller dens salt kan fremstilles ved hydrolyse av en forbindelse med den generelle formel II eller dens salt. Denne reaksjon utføres vanligvis i nærvær av en syre eller en base.

Egnede eksempler på syren kan være svovelsyre, saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre eller lignende. Egnede eksempler på basen kan være natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, trietylamin, pyridin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen eller lignende.

Omsetningen utføres vanligvis i vann eller et vandig oppløsningsmiddel så som vandig metanol, vandig etanol, vandig dioksan, vandig tetrahydrofuran, vandig dimetylformamid eller lignende. Når den syre eller base som skal anvendes er flytende, kan denne også anvendes som oppløsningsmiddel.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og omsetningen utføres vanligvis i et temperaturområde mellom omgivelsestemperatur og oppvarming.

Sluttforbindelsene med den generelle formel I omfatter isomerer på grunn av asymmetriske karbonatomer i molekylet. Disse isomerer kan isoleres og renses ved konvensjonelle teknikker så som kolonnekromatografi, optisk spaltning eller lignende.

Forbindelsene med den generelle formel I som oppnås ved den ovenstående fremgangsmåte, kan eventuelt, som tidligere angitt, omdannes til salter.

Hver av sluttforbindelsene med den generelle formel I og utgangsforbindelsene med den generelle formel II omfatter én eller flere stereoisomerer på grunn av asymmetriske karbonatomer i molekylet, og formlene I og II omfatter alle slike isomerer.

De ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilte sluttforbindelser med den generelle formel I og deres farmasøytisk godtagbare salter har antimavesårsvirkning og spasmolytisk virkning og er nyttige ved terapeutisk behandling av mavesår og kramper.

For terapeutiske formål kan forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendes i form av et farmasøytisk preparat som inneholder den nevnte forbindelse som aktiv bestanddel, i blanding med en farmasøytisk godtagbar bærer så som et organisk eller uorganisk fast eller flytende tilsetningsstoff som er egnet for oral eller parenteral administrering. De farmasøytiske preparater kan være kapsler, tabletter, dragéer, oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner eller lignende. Om ønsket kan de ovenstående preparater omfatte hjelpestoffer, stabiliseringsmidler, fukte- eller emulgeringsmidler, buffere eller andre vanlig anvendte additiver.

Selv om doseringen av forbindelsene vil variere avhengig av pasientens alder og tilstand, kan en gjennomsnittlig enkeltdose på ca. 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg og 1000 mg av forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen være effektiv for behandling av mavesår og kramper. Vanligvis kan det pr. dag administreres mengder på mellom 1 mg/individ og ca. 1000 mg/individ eller mer.

For å illustrere nytten av forbindelsene med den generelle formel I vises i det følgende antimavesårsvirkning (dvs. gastrisk sekresjon i hunder med Heidenhain-pose, inhibering av stress-mavesår og inhibering av etanolmavesår) og spasmolytisk virkning.

162017

4

I Antimavesårsvirkning

Testmetode

(i) Test A

Gastrisk sekresjon i hunder med Heidenhain-pose

Beaglehunder som veiet 8-13 kg ble anvendt for undersøkelsen av gastrisk sekresjon. Dyrene ble kirurgisk utstyrt med en vagusdenervert Heidenhain-pose. Etter 1 måned eller mer måtte hundene faste natten over. Gastrisk sekresjon ble stimulert ved intravenøs infusjon av tetragastrin (10 µg/kg/time). Gastriske prøver ble oppsamlet med 15 minutters mellomrom. Etter at volumet var nesten konstant ble prøveforbindelsen suspendert i 0,1% metylcelluloseoppløsning og injisert intravenøst (0,2 ml/kg). Syrekonsentrasjonen ble bestemt ved å titrere en porsjon til pH 7,0 med 0,1N natriumhydroksydoppløsning under anvendelse av automatisk titrering (av typen Hiranuma RAT-11). Den totale syreutskillelse ble beregnet ved å multiplisere det totale volum av de gastriske prøver med syrekonsentrasjonen, og den prosentvise endring av den totale syresekresjon ble beregnet ved å sammenligne med verdien før dosering av prøveforbindelsen.

ii) Test B

Inhibering av stressmavesår

Fem 7 uker gamle Sprague-Dawley hannrotter som veide ca. 200 g ble anvendt i hver gruppe for undersøkelse av stressmavesår etter 24 timers faste. Hvert dyr ble immobilisert i et innspenningsbur og nedsenket i et vannbad ved 22°C til nivå med brystbenet. Prøveforbindelsen suspendert i 0,1% metylcelluloseoppløsning ble administrert oralt (5 ml/kg) like før immobiliseringen. 7 timer senere ble dyrene avlivet, og maven ble fjernet. Maven ble fiksert med 2% formalin. Mavesårenes areal ble målt for hvert dyr. Det gjennomsnittlige areal (mm²) hos prøvedyrene ble sammenlignet med arealet hos kontrolldyrene.

iii) Test C

Inhibering av etanolmavesår

Fem 7 uker gamle Sprague-Dawley hannrotter som veide ca. 200 g ble anvendt pr. gruppe for undersøkelse av etanolmavesår etter 24 timers faste.

Prøveforbindelsen ble suspendert i 0,1% vandig metylcellulose-oppløsning, og suspensjonen (5 ml/kg) ble administrert oralt til hver rotte.

Kontrollgruppen ble gitt en bærer, dvs. 0,1% vandig metylcellulose-oppløsning (5 ml/kg) på samme måte.

Absolutt etanol (5 ml/kg) ble administrert oralt 30 minutter etter doseringen med prøveforbindelsen, og 1 time senere ble rottene avlivet, og mavene ble fjernet. Mavesårarealet hos hver rotte ble målt. Det gjennomsnittlige areal (mm^2) hos den behandlede gruppe ble sammenlignet med arealet hos kontrollgruppen.

Testresultater

Testresultatene er vist i den følgende tabell.

162017

6

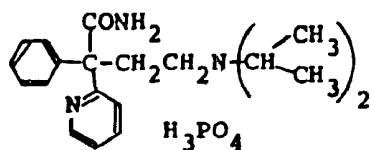
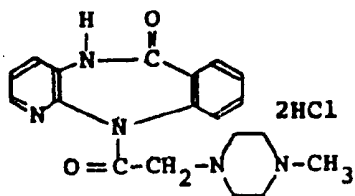
pr

Antimavesårsvirkning

Prøveforbindelse

Testmetode

	Test A	Test B	Test C
	ED ₅₀	ED ₅₀	ED ₅₀
	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)
Forbindelse ifølge eksempel 1	0,27	2,7	6,8
Gastrozepin*	0,03	36,0	14,4
Diisopyramidfosfat **	-	ingen virkning	-



* Kjent forbindelse som anvendes som antimavesårsmiddel

** Kjent forbindelse som anvendes som antiarytmisk middel.

II Spasmolytisk virkning

Testmetode

Spasmolytisk virkning in vivo

Hunder av blandet rase ble bedøvet med en subkutan injeksjon av morfinklorid (10 mg/kg) og uretan (1,5 g/kg). Buken ble åpnet langs midtlinjen, og en ballong fylt med vann ble anbragt i det gastriske antrum eller jejunum. Den spontane sammentrekning av det gastriske antrum og jejunum ble målt kontinuerlig gjennom ballongen forbundet med en trykktransduser. Prøveforbindelsen ble administrert intravenøst. Virkningen av prøveforbindelsen uttrykkes som inhiberende prosentdel sammenlignet med kontraksjonsgraden målt før prøveforbindelsen. Blodtrykket ble også overvåket med en trykktransduser som gjennom en kanyle var anbragt i femoralarterien.

Testresultater

Testresultatene er vist i den følgende tabell.

Fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsene med den generelle formel I illustreres ved de nedenstående eksempler.

Eksempel 1

11 ml konsentrert svovelsyre ble satt til 6,3 g 4-(N,N-dimetyl-amino)-2-fenyl-2-(2-pyridyl)valeronitril ved 0°C, og 1 ml vann ble derefter tilsatt. Etter oppvarming ved 90°C i 3 timer ble blandingen hellet i isvann, regulert til pH 10 med 10% vandig natriumhydroksyd og ekstrahert med 3 x 50 ml etylacetat.

Ekstraktene ble samlet, vasket med vann, tørret over magnesiumsulfat og inndampet under redusert trykk. De oppnådde rå krystaller ble omkrystallisert fra dietyleter, hvilket ga 1,89 g 4-(N,N-dimetyl-amino)-2-fenyl-2-(2-pyridyl)valeramid. Smeltepunkt 132-134°C.

IR-spektrum (nujol): ν_{maks} = 3200, 1675, 1635, 1585 og 1490 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 0,72 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 2,13 (6H, s), 2,0-3,46 (3H, m), 5,87 (1H, m), 6,87-7,63 (8H, m), 8,37-8,63 (1H, m), 10,63 (1H, m).

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: C 72,69, H 7,80, N 14,13

Funnet: C 72,47, H 7,83, N 14,17.

Eksempel 2

Følgende forbindelse ble fremstilt ved i det vesentlige samme fremgangsmåte som den som er beskrevet i eksempel 1, fra tilsvarende utgangsforbindelse.

4-(N,N-dimetyl-amino)-3-metyl-2-fenyl-2-(2-pyridyl)butyramid-dihydroklorid·1/2 hydrat. Smeltepunkt 135-145°C.

IR-spektrum (nujol): ν_{maks} = 3370, 2700, 1675, 1610 og 1530 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,03 (3H, d, $J=6$ Hz), 2,0-3,53 (8H, m), 3,53-4,13 (1H, m), 6,30-6,90 (3H, m), 6,90-8,30 (8H, m), 8,47-8,77 (1H, m), 10,37 (1H, m).

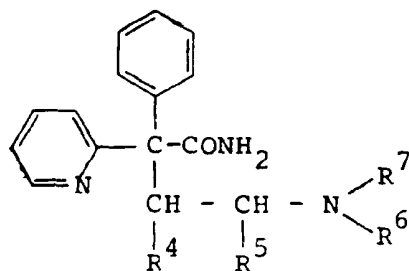
Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: C 57,00, H 6,91, N 11,08

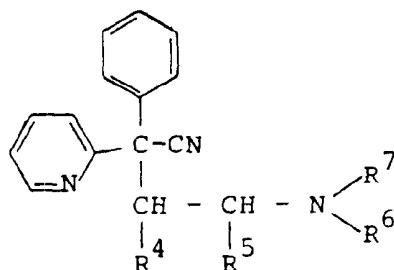
Funnet: C 56,87, H 7,08, N 10,37.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med den generelle formel



hvor én av R^4 og R^5 er hydrogen og den annen er lavere alkyl, R^6 er lavere alkyl og R^7 er lavere alkyl, eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e m e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l



hvor R^4 , R^5 , R^6 og R^7 hver er som ovenfor angitt, eller et salt derav, hydrolyseres.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 4-(N,N-dimetylamino)-2-fenyl-2-(2-pyridyl)valeramid, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s e t u t g a n g s - m a t e r i a l e h v o r R^4 er hydrogen og R^5 , R^6 og R^7 er hver metyl.