NORGE
(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 163777

(51) Int. Cl.[5] C 07 D 491/056

(83)

(21) Patentsøknad nr. 854206
(22) Inngivelsesdag 22.10.85
(24) Løpedag 22.10.85
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 24.04.86
(44) Utlegningsdag 09.04.90

(71)(73) Søker/Patenthaver SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) SOCIETE ANONYME.
51/53 Rue du Docteur Blanche,
F-75016 Paris,
FR.

(72) Oppfinner ANDRE ESANU, Paris, FR.

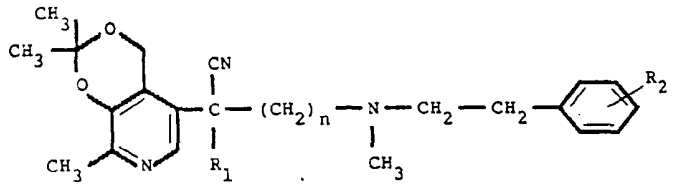
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 23.10.84, GB, nr. 8426738.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK AKTIVE DIOKSINO-[4,5-C]-PYRIDIN-DERIVATER.

(57) Sammendrag

Nye terapeutisk aktive 5-(1-cyano-1-alkyl-N-metyl-N-metoksy-fenetyl)-alkylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridin-derivater med formelen

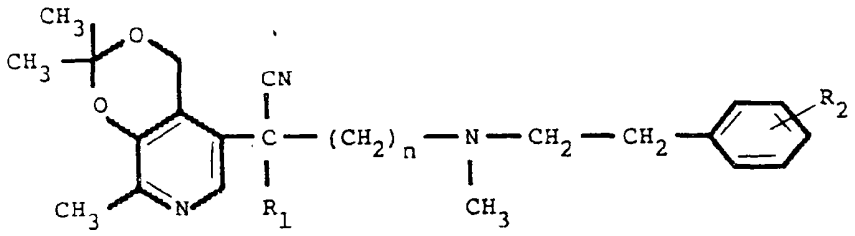


hvor n er et helt tall fra 2 til 5, R_1 betyr en lineær eller forgrenet lavere-alkyl med opp til C_6, og R_2 betyr to eller tre OCH_3-grupper, og terapeutisk godtagbare salter. De fremstilles ved at det tilsvarende 5-(1-cyano-1-R_1)-metyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridin omsettes med det passende [N-metyl-N-(metoksy-fenetyl)]- -alkylklorid, i nærvær av en støkiometrisk mengde av natriumhydrid, i dimetylsulfoksyd, ved en temperatur mellom 15 og 65°C.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye derivater av 4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin.

Mer spesielt angår oppfinnelsen fremstilling av 5-(1-cyano-1-alkyl-N-metyl-N-metoksy-fenetyl)-alkylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridinderivater med formelen

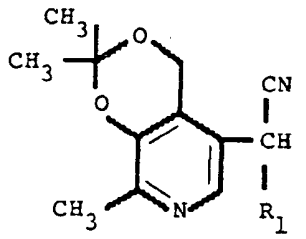


I

hvor n er et helt tall fra 2 til 5, R_1 betyr lineær eller forgrenet lavere-alkyl med opp til C_5, og R_2 betyr to eller tre OCH_3-grupper, og terapeutisk godtagbare salter av disse forbindelser.

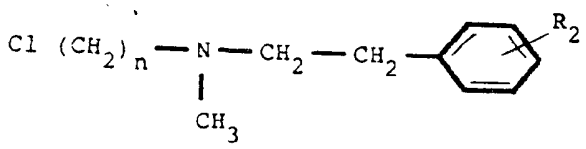
Disse forbindelser og deres terapeutisk godtagbare salter er av interesse som aktive bestanddeler for anvendelse i terapeutiske preparater som er aktive som kalsium-antagonister. En toksikologisk undersøkelse har vist gunstige LD_{50}-verdier for rotter og mus pr. os og I.P.

I henhold til oppfinnelsen kan disse derivater lett fremstilles ved omsetning, i støkiometriske mengder, av det tilsvarende 5-(1-cyano-1-R_1)-metyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin med formel II



II

hvor R_1 er som ovenfor angitt, med det passende [N-metyl-N-(metoksy-fenetyl)]-ω-alkylklorid med formel III



III

hvor n og R_2 er som ovenfor angitt, i nærvær av en støkiometrisk mengde av natriumhydrid, i dimetylsulfoksyd, ved en temperatur mellom 15 og 65°C.

For å oppnå forbindelsene med formel II var utgangsmaterialet forbindelsen 5-hydroksymetyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin beskrevet i britisk patent 1 286 161, som ble klorert med $SOCl_2$ (som ga 5-klormetyl) og kondensert med KCN (som ga 5-cyanometyl); utgangsmaterialet II, dvs. 5-(1-cyano)-alkyl ble oppnådd ved behandling av 5-cyanometyl-derivatet med R_1Br eller R_1Cl ved samme fremgangsmåte som beskrevet nedenfor for å oppnå I fra II og III.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

5-[1-cyano-1-metyl-N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-propyl-amino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 2 R_1 = metyl R_2 = $(OCH_3)_2$

I en 1 liters reaktor utstyrt med kjøle-, oppvarmnings- og omrøringsanordninger, ble innført (efter nitrogen-rengjøring av apparatet) 4,9 g (0,1 mol) 50 % natriumhydrid i olje og 100 ml dimetylsulfoksyd. Blandingen ble omrørt, og det ble langsomt tilsatt dråpevis en oppløsning av 23,2 g (0,1 mol) 5-(1-cyano)-etyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin oppløst i 150 ml dimetylsulfoksyd.

Reaksjonsblandingen ble mørkere, og temperaturen steg opp til 30°C. Omrøring ble opprettholdt i 30 minutter, og det ble langsomt tilsatt 25,8 g (0,1 mol) [N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-2-aminoetylklorid oppløst i 100 ml dimetylsulfoksyd.

Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50°C, omrørt i 4 timer, helt i isvann og ekstrahert med diklormetylen. Den

organiske fase ble derefter vasket med vann, separert, tørket, behandlet med kjønrøk, filtrert og konsentrert til tørrhet. Residuet ble behandlet med oksalsyre i 100 ml aceton som ga et gult bunnfall som ble fraskilt, vasket og omkrysallisert fra metyletylketon. Utbytte 38,6 g (71 %) av et gult, krystallinsk produkt med smeltepunkt 164°C (Tottoli), og analysen av dette viste en nøyaktig overensstemmelse med formelen $C_{26}H_{35}N_3O_4$, $C_2H_2O_4$.

Eksempel 2

5-[1-cyano-1-n-propyl-N-metyl-N-(3,4,5-trimetoksy-fenetyl)]-n-propylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 2 R_1 = n-propyl R_2 = $(OCH_3)_3$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 1 ble gjentatt, men idet man startet med 5-(1-cyano)-n-butyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin og [N-metyl-N-(3,4,5-trimetoksy-fenetyl)]-2-aminoetylklorid med 40°C, og behandlingen var med saltsyre. Man fikk således 32,5 g (59 %) av et blekgult pulver med et smeltepunkt 204°C (Tottoli), og analysen av dette viste en god overensstemmelse med formelen $C_{29}H_{41}N_3O_5$, HCl.

Eksempel 3

5-[1-cyano-1-metyl-N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-n-butyl-amino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 3 R_1 = metyl R_2 = $(OCH_3)_2$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 1 ble gjentatt med det samme pyridin-derivat, men med [N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-3-amino-n-propylklorid ved 55°C, og den siste syrebehandling ble utelatt. Man fikk således 29,5 g (63 %) av et hvitt produkt med et smeltepunkt 176-178°C (Tottoli), og analysen av dette viste en perfekt overensstemmelse med formelen $C_{27}H_{37}N_3O_4$.

Eksempel 4

5-[1-cyano-1-etyl-N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-n-butyl-amino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 3 R_1 = etyl R_2 = $(OCH_3)_2$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 3 ble gjentatt, men med 5-(1-cyano)-n-propyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin, ved 50°C. Man fikk således 25,2 g (52 %) av et hvitt pulver som smeltet ved 197-200°C (Tottoli), og analyse av dette viste en god overensstemmelse med formelen $C_{28}H_{39}N_3O_4$.

Eksempel 5

5-[1-cyan-1-isopropyl-N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-n-butylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 3 R_1 = isopropyl R_2 = $(OCH_3)_2$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 3 ble gjentatt, men med 5-(1-cyano-2-metyl)-n-proyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin og det samme aminklorid, ved 40°C med en ytterligere syrebehandling med oksalsyre. Man fikk således 40,5 g (69 %) av et hvitt, krystallinsk pulver som smeltet ved 185-186°C (Tottoli), og analyse av dette viste perfekt overensstemmelse med formelen $C_{29}H_{41}N_3O_4$, $C_2H_2O_4$.

Eksempel 6

5-[1-cyano-1-isopropyl-N-metyl-N-(3,4,5-trimetoksy-fenetyl)]-n-butylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 3 R_1 = isopropyl R_2 = $(OCH_3)_3$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 5 ble gjentatt, men med [N-metyl-N-(3,4,5-trimetoksy-fenetyl)]-3-aminopropylklorid ved 45°C med en ytterligere syrebehandling med oksalsyre. Man fikk således 45 g (73 %) av et hvitt, krystallinsk pulver som smeltet ved 170-173°C (Tottoli), og analyse av dette viste en perfekt overensstemmelse med formelen $C_{30}H_{43}N_3O_5$, $C_2H_2O_4$.

Eksempel 7

5-[1-cyano-1-n-butyl-N-metyl-N-(3,4,5-trimetoksy-fenetyl)]-n-butylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 3 R_1 = n-butyl R_2 = $(OCH_3)_3$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 6 ble gjentatt, men med 5-(1-cyano)-n-pentyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin og det samme aminklorid, ved 60°C. Man fikk således 35,7 g (57 %) av et hvitt, krystallinsk produkt som smeltet ved 144-146°C (Tottoli), og analyse av dette viste en god overensstemmelse med formelen $C_{31}H_{45}N_3O_5$, $C_2H_2O_4$.

Eksempel 8

5-[1-cyano-1-metyl-N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-n-pentyl-amino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 4 R_1 = metyl R_2 = $(OCH_3)_2$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 3 ble gjentatt med det samme pyridin-derivat, men med [N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-4-amino-n-butylklorid ved 65°C. Utbyttet var 30,8 g (64 %) av et hvitt produkt som smeltet ved 154-155°C (Tottoli), og analyse av dette viste en god overensstemmelse med formelen $C_{28}H_{39}N_3O_4$.

Eksempel 9

5-[1-cyano-1-n-pentyl-N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-n-pentylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 4 R_1 = n-pentyl R_2 = $(OCH_3)_2$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 8 ble gjentatt, men med 5-(1-cyano)-n-heksyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin og det samme aminklorid, men ved 45°C og med en sluttelig syrebehandling med HCl. Man fikk således 29,7 g (52 %) av et hvitt pulver som smeltet ved 167-169°C (Tottoli), og analyse av dette viste en god overensstemmelse med formelen $C_{32}H_{47}N_3O_4$, HCl.

Eksempel 10

5-[1-cyano-1-etyl-N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-n-heksyl-amino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 5 R_1 = etyl R_2 = $(OCH_3)_2$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 4 ble gjentatt med det samme pyridin-derivat, men med [N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-6-amino-n-pentylklorid ved 35°C. Utbyttet var 23,2 g (46 %) av et blekgult produkt som smeltet ved 193-197°C (Tottoli), og analyse av dette viste en god overensstemmelse med formelen $C_{30}H_{43}N_3O_4$.

Eksempel 11

5-[1-cyano-1-isopropyl-N-metyl-N-(3,4-dimetoksy-fenetyl)]-n-heksylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 5 R_1 = isopropyl R_2 = $(OCH_3)_2$

Fremgangsmåten ifølge eksemepl 10 ble gjentatt, men med 5-(1-cyano-2-metyl-)-n-propyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin og det samme aminklorid ved 30°C, med en ytterligere syrebehandling med oksalsyre. Det ble således oppnådd 39,6 g (65 %) av et hvitt, krystallinsk produkt som smeltet ved 144°C (Tottoli), og analyse av dette viste en meget god overens-stemmelse med formelen $C_{31}H_{45}N_3O_4$, $C_2H_2O_4$.

Eksempel 12

5-[1-cyano-1-n-butyl-N-metyl-N-(3,4,5-trimetoksy-fenetyl)]-n-heksylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin

n = 5 R_1 = n-butyl R_2 = $(OCH_3)_3$

Fremgangsmåten ifølge eksempel 7 ble gjentatt, men med [N-metyl-N-(3,4,5-trimetoksy-fenetyl)]-6-amino-n-pentylklorid ved 40°C, med en ytterligere syrebehandling med oksalsyre. Man fikk således 38,1 g (58 %) av et hvitt, krystallinsk produkt som smeltet ved 131°C (Tottoli), og analyse av dette viste en meget god overensstemmelse med formelen $C_{33}H_{49}N_3O_5$, $C_2H_2O_4$.

TOKSISITET

Pr. os LD_{50} for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, bestemt på mus, er fra 450 mg/kg og over. Som sammenligning har sammenligningsforbindelsen Verapamil (5-[(3,4-dimetoksyfenetyl)-metylamino]-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropylvaleronitril) en LD_{50} på 150 mg/kg. Kardiotoksisitet på bedøvede hunder starter ved 3 mg/kg IV, mens Verapamil er kardiotoksisk ved 1 mg/kg.

FARMAKOLOGI

Virkningen av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er illustrert ved forskjellige undersøkelser.

A) Isolerte kanin aorta-strimler behandlet med forskjellige kontraksjonsmidler.

Dette forsøk ble utført i henhold til metodene beskrevet av FURCHGOTT R.F. and BHADRAKOM S. Reaksjoner av strimler av kanin aorta på epinefrin, isopropylarterenol, natriumnitritt og andre midler. J. Pharmac. Exp. Therapeut., 1953, 108, 129-143, VAN ROSSUM J.M., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1963, 143, 299-330 og ARUNLAKSHANA, O. and SCHILD, H.O., 1959, Brit. J. Pharmac. 14, 48-58, under anvendelse av noradrenalin (NE), serotonin (5-HT), histamin (HIST), KCl og angiotensin II som agonister.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble sammenlignet med Verapamil overfor disse agonister og viste et lignende virkningsområde, med betydelige og generelt sammenlignbare verdier av PA_2 (for NE, 5-HT og HIST) eller av IC_{50} (for KCl eller angiotensin); men de var imidlertid 5 til 10 ganger mer aktive overfor 5-HT (gjennomsnittlig verdi for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen: $1,1 \times 10^{-8}$ og $7,0 \times 10^{-8}$ for Verapamil). Disse forbindelser er konkurrende antagonister for 5-HT-reseptoren.

B) Eksperimentell ulcer fremkalt av dimapritt.

15 grupper på hver 5 Sprague Dawley hannrotter (150-200 g) ble behandlet som følger:

Grupper 1 - 12: Rottene i hver av disse grupper fikk 25 mg/kg pr. os av en av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, suspendert i 1 ml fysiologisk serum.

Grupper 13 og 14: Rottene i disse grupper fikk 1 ml fysiologisk serum.

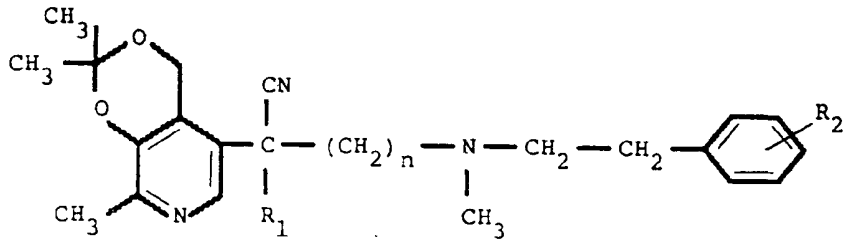
Gruppe 15: Rottene i denne gruppe fikk 25 mg/kg ranitidin, som referanse-forbindelse, suspendert i 1 ml fysiologisk serum.

30 minutter efter denne administrering fikk alle grupper, unntatt gruppe 13, 175 mg/kg dimapritt (NH_2-(CNH)-$(CH_2)_3$ - $N(CH_3)_2$) IP.

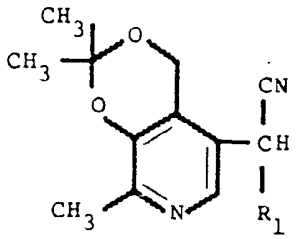
Fire timer efter denne behandling ble dyrene avlivet og sårene ble tellet. Gruppe 13 var en blindkontrollprøve, og gruppe 14 sår-kontroll. Resultatene ble gitt i prosent beskyttelse sammenlignet med sår-kontrollen. Beskyttelsen med ranitidin var 39 %, mens beskyttelsen med forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen var mellom 39 og 46,5 %.

P a t e n t k r a v :

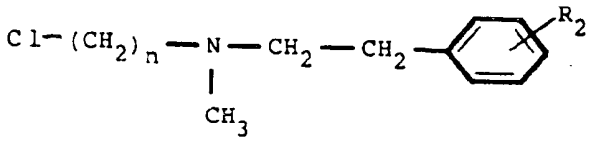
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 5-(1-cyano-1-alkyl-N-metyl-N-metoksy-fenetyl)-alkyl-amino-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin-derivater med formelen



hvor n er et helt tall fra 2 til 5, R_1 betyr en lineær eller forgrenet lavere-alkyl med opp til C_5, og R_2 betyr to eller tre OCH_3-grupper, og terapeutisk godtagbare salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d omsetning, i støkiometriske mengder, av det tilsvarende 5-(1-cyano-1-R_1)-metyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioksino-[4,5-c]-pyridin med formelen



hvor R_1 er som ovenfor angitt, med det passende [N-metyl-N-(metoksy-fenetyl)]-ω-alkylklorid med formelen



hvor n og R_2 er som ovenfor angitt, i nærvær av en støkiometrisk mengde av natriumhydrid, i dimetylsulfoksyd, ved en temperatur mellom 15 og 65°C.