

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822455 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 822455

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D453/02
C07D279/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 09.07.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 09.07.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 11.01.1983

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

10.07.1981 FR 8113602

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pharmindustrie, 35 Quai du Moulin de Cage 92231 Gennevilliers, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Dubroeuq, Marie-Christine, France, RANSKA, (FR)

2 •Rataud, Jean, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

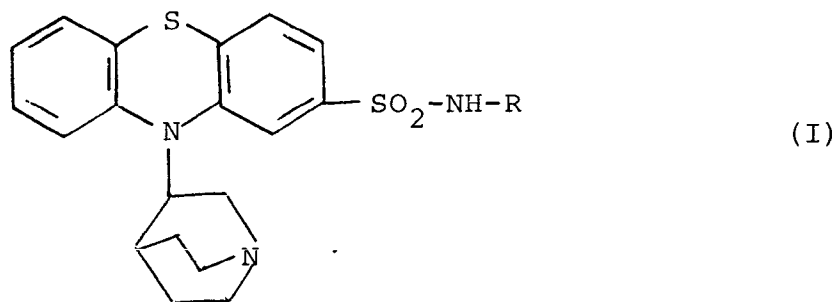
Menetelmä /atsa-1 bisyklo-(2,2,2) oktyyli-3/ -10 10H fenotiatsiini-sulfoniamidi-2:n sekä sen johdannaistvalmistamiseksi.

Förfarande för framställning av /aza-1 bicyklo-(2,2,2) oktyl-3/ -10 10H fenotiazin-sulfonamid-2 och derivat ddärav.

Menetelmä ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-sulfonamidi-2:n ja sen johdannaisten valmistamiseksi

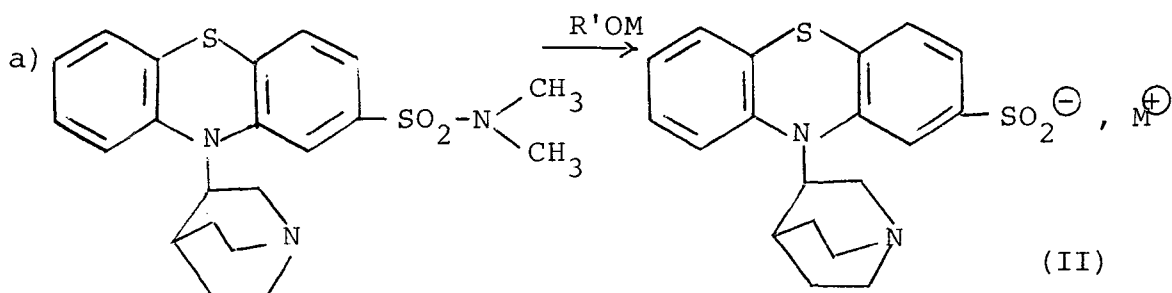
Kyseessä olevan keksinnön kohteena ovat ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-sulfonamidi-2 yhdiste ja sen N-mono-alkyylijohdannaiset, joita voidaan käyttää lääkkeinä erikoisesti maha- tai pohjukaissuolihaavojen hoidossa.

Näitä yhdisteitä voidaan esittää seuraavalla yleisellä kaavalla:

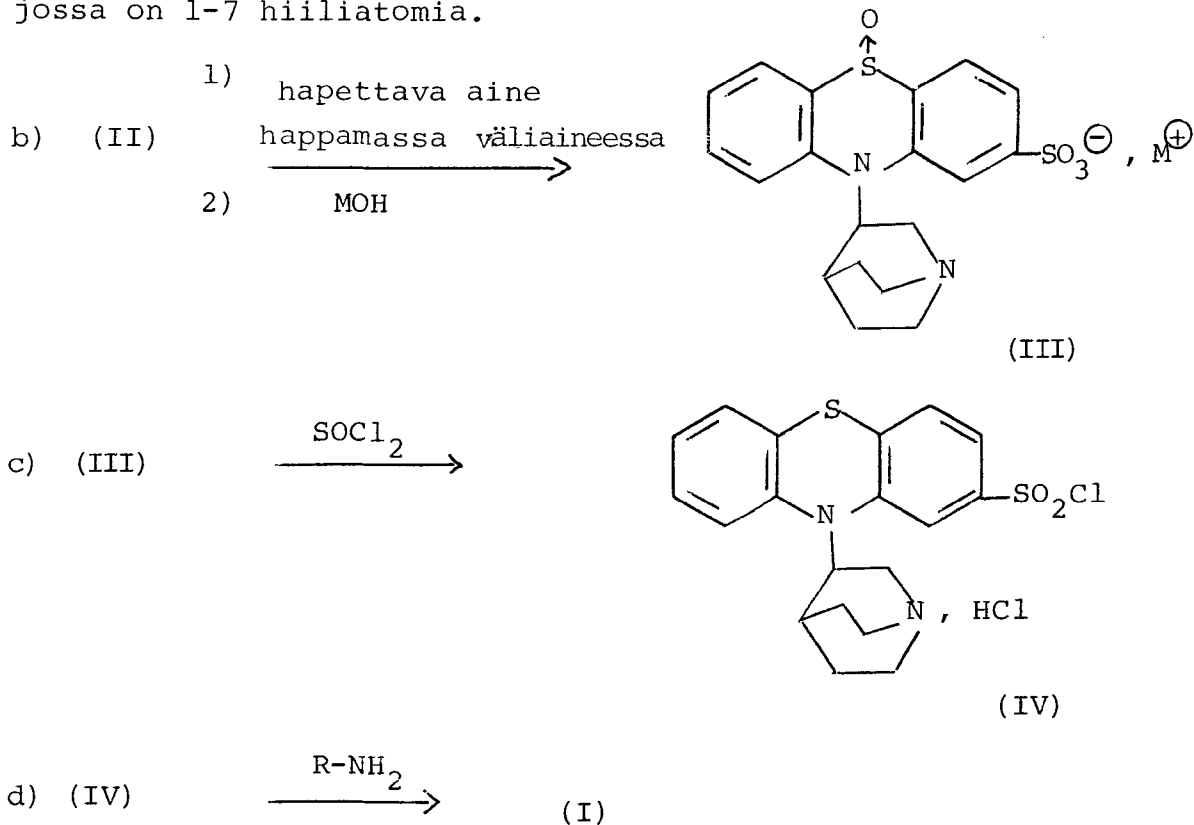


jossa R esittää vetyatomia tai alkyyli-ryhmää, joka sisältää 1-3 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa lähtemällä N,N-dimetyyli-ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiinisulfonamidi-2:sta, jonka valmistus on selostettu ranskalaisessa patentissa 2 318 638. Keksinnön mukaisessa menetelmässä on neljä vaihetta, jotka voidaan esittää seuraavasti:



kaavassa II esittää M alkalimetalliatomia kuten natriumia tai kaliumia. R'OM esittää alkalimetallialkoholaattia, jossa on 1-7 hiiliatomia.



Reaktion a) suorittamista varten käsitellään N,N-dimetyyli-ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiinisulfonamidi-2:ta alkoholaatilla jossakin liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa palautusjäähdyttään tai alkoholissa, jonka kiehumapiste on korkea, kuten isoamyylialkoholissa palautusjäähdyttään, tai vielä jossakin aproottisessa dipolaarisessa liuottimessa kuten dimetyylisulfoksidissa yli 80°C:n lämpötilassa. Eräässä edullisessa menetelmässä käytetään tert.-kaliumbutylaattia dimetyylisulfoksidissa 100°C:ssa.

Vaiheessa b) hapetetaan sulfinaattiryhmä sulfonaattiryhmäksi. Tämän reaktion aikana tapahtuu myös fenotiatsiini-renkaan rikkiatomin hapettuminen sulfoksidiksi. Näiden reaktioiden suorittamista varten käsitellään kaavan II mukaista yhdistettä hapettavalla aineella vesiliuoksessa, jossa on mukana ainakin 2 ekvivalenttia vahvaa happoa (esimerkiksi metaanisulfonihappoa). Tähän tarkoitukseen käytetään tunnettuja hapettavia aineita, joiden avulla voidaan muuttaa sulfiini-

happo sulfonihapoksi (vrt. Comprehensive Organic Chemistry osa 3, sivu 317 K.K. Andersen, Sulphinic acids and their Derivatives, Pergamon Press 1979). Eräässä edullisessa menetelmässä käytetään natriummetaperjodaattia vedessä ja mukana on metaanisulfonihappoa ympäristön lämpötilassa. Reaktion lopussa tehdään alkaliseksi alkalimetallihydroksidilla MOH; lopuksi saadaan ätsä-1-bisyyklo-(2,2,2)-oktyyli-37-10,10H-fenotiatsiini-oksidi-5-sulfonihappo-2:n alkali-suolaa, jonka kaava on III.

Vaiheessa c) kaavan III mukaiseen yhdisteeseen annetaan vaikuttaa tionyylikloridin, joka yhtäältä pelkistää sulfoksidiryhmän ja regeneroi täten fenotiatsiinirenkaan rikkiatomin, ja toisaalta muuttaa sulfonaattiryhmän sulfokloridiryhmäksi. Työskennellään jossakin inertissä liuottimessa lämpötilavälillä 60-150°C ja mieluummin siten, että mukana on dimetyyliformamidia katalysaattorina.

Eräässä edullisessa menetelmässä käytetään paluujäähdyttämällä tolueenia, joka sisältää 0,5-2 % dimetyyliformamidia.

Reaktion aikana vapautunut kloorivetyhappo muuttaa saadun yhdisteen suolan muotoon, ja yhdiste saadaan lopuksi hydrokloridin muodossa, jossa on mukana muodostunutta alkalimetallikloridia. Tätä seosta käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaiheessa d) saatua ainetta käsitellään sopivan amiinin kanssa, jonka kaava on $R-NH_2$ ja jota on ylimäärä. Kun kyseessä on ammoniakki ($R=H$), käytetään edullisesti ammoniakkia, joka on nestemäistä kiehumälämpötilassaan. Kun kyseessä ovat alkyylamiinit ($R =$ alkyyli), työskennellään edullisesti jossakin inertissä liuottimessa kuten aromaattisessa hiilivedyissä, esimerkiksi bentseenissä tai tolueenissa ympäristön lämpötilassa.

Edellä selostetun menetelmän avulla saatuja reaktioseoksia käsitellään klassisten menetelmien mukaan (haihdutus, uutta-

minen liuottimen avulla, tislauk, kiteytys, kromatografia jne...) jotta kaavan I mukaiset uudet yhdisteet saadaan eristetyiksi puhtaina. Keksinnön mukaisessa menetelmässä ovat kaavan II, III ja IV mukaiset yhdisteet myös uusia yhdisteitä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet vapaan emäksen muodossa voidaan mahdollisesti muuttaa additiosuoloiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla antamalla tällaisen hapon vaikuttaa jossakin sopivassa liuottimessa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä ilman että ne rajoittaisivat sitä:

Esimerkki 1: α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 γ -10,10H-fenotiatsiini-sulfonamidi-2

a) α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 γ -10,10H-kaliumfenotiatsiini-sulfinaatti-2

60°C:een kuumennettuun liuokseen, jossa on 4,15 g N,N-dimetyyli- α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 γ -10,10H-fenotiatsiini-sulfonamidi-2:ta 60 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään 4,48 g tertiääristä kaliumbutylaattia. Seosta sekoitetaan ja kuumennetaan 100°C:een 1 h ajan. Jäähdytetään ympäristön lämpötilaan ja lisätään joitakin pisaroita vettä tertiäärisen kaliumbutylaatin ylimäärän hävittämiseksi. Liuos pannaan piidioksidipylvääseen (500 g) ja eluoidaan metanolilla. Alkufraktiot sisältävät dimetyylisulfoksidia, sitten otetaan talteen odotettu aine. Haihdutetaan metanoli ja jäännös liuotetaan uudelleen 50 ml:aan etanolia. Muodostuneet valkeat kiteet lingotaan ja kuivataan. Saadaan 2 g α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 γ -10,10H-kalium-fenotiatsiini-sulfinaattia, joka sulaa yläpuolella 250°C. Infrapunaspektri (KBr pastilli): 980 ja 1020 cm⁻¹ (-SO₂⁻).

b) α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 γ -10,10H-fenotiatsiini-oksidi-5-kalium-sulfonaatti-2

Sekoitetaan 16 h ajan ympäristön lämpötilassa seosta, jossa on 8 g α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 γ -10,10H-kalium-

fenotiatsiinisulfinaatti-2:ta, 33,3 ml 1,25-N metaanisulfonihapon vesiliuosta, 8,67 g natriummetaperjodaattia ja 300 ml vettä. Reaktion lopussa saadaan punainen liuos, jossa on hyvin vähän liukenematonta ainetta, joka poistetaan suodattamalla. Suodos tehdään alkaliseksi pH-arvoon = 11 lisäämällä kaliumhydroksidia, ja haihdutetaan sitten kuiviin vähennetyssä paineessa. Jäännös pannaan piidioksidipylväseen ja eluoidaan metanolilla. Haihdutetaan eluoidut fraktiot ja saadaan 7,2 g ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-oksidi-5-kalium-sulfonaatti-2:ta, joka sulaa yläpuolella 250°C. Infrapunaspektri (KBr pastilli): 1020 ja 1200 cm⁻¹ (-SO₃⁻).

c) ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-sulfonamidi-2

Sekoitettuun suspensioon, jossa on 6,6 g ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-oksidi-5-kalium-sulfonaatti-2:ta 150 ml:ssa tolueenia, lisätään pisara pisaralta 7 ml tionyylikloridia. Kuumennetaan paluujäähdyttään 30 min, jäähdytetään 50°C:een ja lisätään pisara pisaralta liuos, jossa on 2 ml dimetyyliformamidia 30 ml:ssa tolueenia. Saatua keltaista suspensiota kuumennetaan paluujäähdyttään 30 min ajan ja sen jälkeen haihdutetaan liuotin ja tionyylikloridin ylimäärä vähennetyssä paineessa. Jäännös suspendoidaan 100 ml:aan tolueenia ja tolueeni haihdutetaan sitten pois. Saadaan 7 g keltaista kiinteää ainetta, joka on hydrokloridin muodossa olevan ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-sulfonyyli-2:n kloridin ja kaliumkloridin seosta.

d) 1 g tätä seosta lisätään 100 ml:aan ammoniakkia, joka on nestemäistä -30°C:ssa. Annetaan ammoniakin haihtua hitaasti. Jäännös otetaan 50 ml:aan kloroformia, jossa on 50 ml vettä. Orgaaninen faasi dekantoidaan, kuivataan magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös pannaan piidioksidipylväseen ja eluoidaan metanolilla. Näin saadaan 0,35 g ainetta, mikä suspendoidaan 5 ml:aan isopropylioksidia.

Kiteet lingotaan ja kuivataan: saadaan 0,31 g α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 β -10,10H-fenotiatsiinisulfonamidi-2:ta, joka sulaa yläpuolella 260°C.

Esimerkki 2: N-metyyli- α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 β -10,10H-fenotiatsiinisulfonamidi-2

Sekoitettuun suspensioon, jossa on 6,6 g α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 β -10,10H-fenotiatsiini-oksidi-5-kalium-sulfonaatti-2:ta (valmistettu esimerkissä 1) 150 ml:ssa tolueenia, lisätään pisaroittain 7 ml tionyylikloridia. Kuumennetaan paluujäähdyttään 30 min ajan, jäähdytetään 50°C:een ja lisätään pisaroittain liuos, jossa on 2 ml dimetyyliformamidia 30 ml:ssa tolueenia. Saatua keltaista suspensiota kuumennetaan paluujäähdyttään 30 min, sen jälkeen liuotin ja ylimäärä tionyylikloridia haihdutetaan pois vähennetyssä paineessa. Jäännös suspendoidaan 100 ml:aan tolueenia ja sen jälkeen haihdutetaan tolueeni. Näin saadaan 7 g keltaista kiinteätä ainetta, joka on hydrokloridin muodossa olevan α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 β -10,10H-fenotiatsiinisulfonyyli-2:n kloridin ja kaliumkloridin seosta.

5,5 g tätä seosta lisätään 100 ml:aan tolueenia. Lisätään pisaroittain sekoittaen saatuun suspensioon 100 ml liuosta, jossa on 10 paino-% metyyliamiinia tolueenissa. Reaktioseosta sekoitetaan 16 h ympäristön lämpötilassa, sen jälkeen liuotin haihdutetaan vähennetyssä paineessa. Jäännös pannaan piidioksidipylvääseen ja eluoidaan seoksella, joka sisältää 9 tilavuusosaa kloroformia ja 1 tilavuusosan dietyyliamiinia. Näin saadaan 3,5 g ainetta, joka uudelleenkiteytetään 50 ml:sta asetonitriiliä. Lopuksi saadaan 2,3 g N-metyyli- α -atsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3 β -10,10H-fenotiatsiinisulfonamidi-2:ta, joka sulaa 255°C:ssa.

Farmakologiset ominaisuudet

Keksinnön mukaisten yhdisteiden, joiden kaava on I, antisekretiivistä vaikutusta on tutkittu pentagastriinilla stimuloitun vatsahapon hypersekreetion avulla koiralla, jolle oli pantu ns. Heidenheimin pussi.

Kolme sekarotuista koiraa, joilla on Heidenheimin pussit ja joita on pidetty paastolla 18 h, saavat laskimoperfuusiona 4 mg/kg/h pentagastriinia, perfuusion tilavuus on 30 ml/h 4 h aikana. Pussin sekreetio otetaan talteen pikku pulloon, joka vaihdetaan joka 15. minuutti. 1 1/2 h kuluttua perfuusion alkamisesta annetaan tutkittavaa ainetta oraalista tietä lääkekapselissa $\text{h}^{\circ}\text{OCO}$. 50-prosenttisesti tehokas annos (DE_{50}) on annos, joka pienentää 50 % happovirtausta tunnissa kokeen kolmannen ja neljännen tunnin välillä verrattuna happovirtaukseen perfuusion toisena tuntina. Annokset on ilmoitettu siten, että aine on emäksen muodossa.

Esimerkin vuoksi on seuraavassa taulukossa esimerkki 2:n aineen kanssa saadut tulokset.

<u>Aineet</u>	<u>DE_{50} ilmoitettuna mg/kg oraalisesti</u>
Simetidiini	2,3
N,N-dimetyyli- $\bar{\text{ä}}$ tsa-1-bi-syklo-(2,2,2)-oktyyli-3 $\bar{\text{r}}$ -10,10H-fenotiatsiinisulfonamidi-2	1,25
Esimerkki 2	0,7

Keksinnön mukaiset aineet ovat tehokkaita vatsahapon eritystä inhiboivia aineita. Erikoisesti esimerkin 2 aine on tehokkaampi kuin simetidiini.

Toksikologiset ominaisuudet

Keksinnön mukaisten yhdisteiden akuutit toksisuudet on määrätty koirashiirellä CD_1 (Charles River) oraalisesti. DL_{50} -arvot on laskettu 3 päivän havaintojen jälkeen J.L. Reed'in ja H. Muench'in kumulatiivisen menetelmän mukaan (Amer.J.Hyg. 1938, 27, 493).

Yhdisteet käyttäytyvät kuten suhteellisen vähän toksiset aineet hiirillä, sillä yhdisteiden DL_{50} -arvot sijoittuvat välille 300-1000 mg/kg.

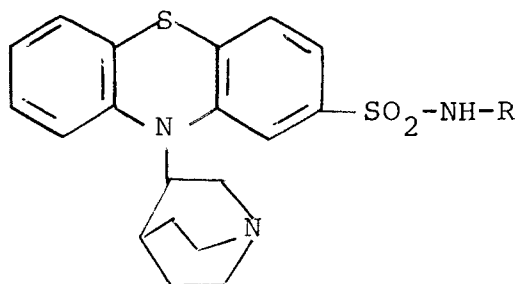
Terapeuttinen käyttö

Keksinnön mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti vaarattomia suoloja voidaan käyttää ihmisille terapeuttisesti tablettien, erilaisten lääkekapselien, peräpuikkojen, joko suun kautta nautittavien tai ruiskutettavien liuosten jne. muodossa vatsahapon eritystä ehkäisevinä aineina maha- tai pohjukaissuolihaavojen hoitoon.

Annostus on riippuvainen halutuista vaikutuksista ja käytetystä antotiestä. Oraalisesti se voi olla esimerkiksi välillä 50-500 mg vaikuttavaa ainetta päivässä yksikköannosten ollessa 10-100 mg.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä vatsahapon erityistä ehkäisevästi vaikuttavien ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-sulfonamidi-2 yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on kaava



(I)

jossa R esittää vetyatomia tai alkyyli-ryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että annetaan N,N-dime-tyyli-ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-sulfonamidi-2:n reagoida alkalimetallialkoholaatin kanssa jossakin liuottimessa, käsitellään näin saatua sulfinaattia hapettavan aineen avulla happamassa väliaineessa, tehdään alka-liseksi alkalimetallihydroksidin avulla, annetaan näin saa-tuun ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-oksid-5-sulfonihappo-2:n suolaan vaikuttaa tionyylikloridin ja annetaan saadun reaktioseoksen, jossa on sulfonyyliklori-dia, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on $R-NH_2$, jossa R merkitsee samaa kuin edellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-sulfiini-2-happoa tai ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiini-oksid-5-sulfonihappo-2:ta tai niiden alkalisuoloja tai ätsa-1-bisyklo-(2,2,2)-oktyyli-3-10,10H-fenotiatsiinisulfonyyli-2-kloridia.