

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822071 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application 822071

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.06.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.06.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.12.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

12.06.1981 FR 81.11672

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Riom Laboratoires - C.E.R.M., Route de Marsat Riom, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Combourieu, Michel, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

2 •Laigle, Jean-Claude, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

3 •Busch, Norbert, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

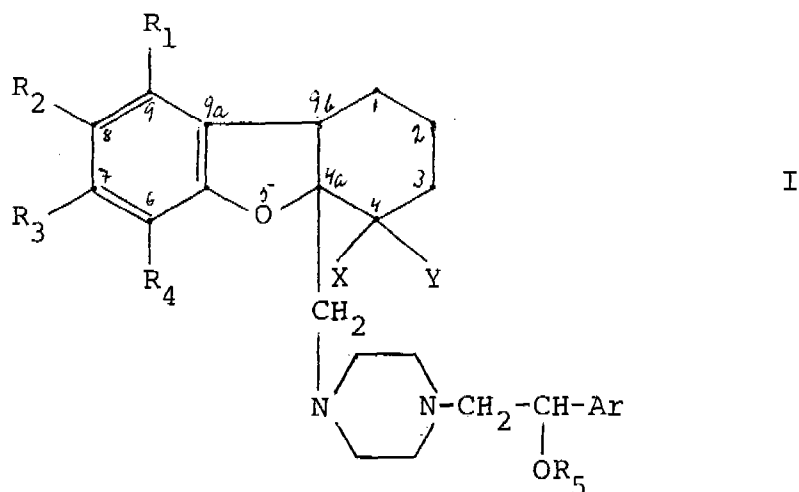
**1,2,3,4,4a,9b- heksahydro-4a- piperatsinyylimetyyli-4-dibentsofuranoni- tai
dibensofuranolijohdannaidibensofuranolijohdannaiset.**

1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-4a- piperazinylmetyl-4-dibenzofuranon- eller dibenzofuranolderivat.

1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-piperatsinyylimetyyli-4-dibentsofuranoni- tai dibentsofuranolijohdannaiset

Tämä keksintö koskee 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-piperatsinyylimetyyli-4-dibentsofuranoni- tai -dibentsofuranolijohdannaisia, niiden synteesisimenetelmiä ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

Aivan erityisesti keksintö koskee seuraavan yleiskaavan I,



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on vety, halogeeni, pienimolekyylinen alkyyli tai alkoksi tai trifluorimetyyli, ja ne ovat keskenään samanlaisia tai eri ryhmiä, ja jossa R_5 on vety tai pienimolekyylinen alkyyli, X on vety ja Y on hydroksi tai X ja Y yhdessä happi ja Ar on mahdollisesti substituoitu aromaattinen ryhmä, mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

R_1 - R_4 :n ja R_5 :n määrityksissä käytetty pienimolekyylinen alkyyli- ja alkoksiradikaali tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyli- ja alkoksiradikaalia, joka käsittää 1-6 hiiliatomia ja edullisesti 1-4 hiiliatomia, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, n-butyliä, s-butyliä ja t-butyliä. Alkoksiradikaalin alkyyliosalla on sama merkitys.

Halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia, fluorin ja kloorin ollessa edullisia.

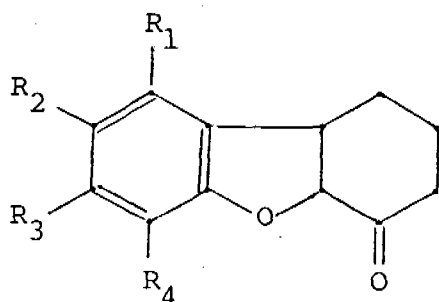
Ar:n määrittämisessä tarkoitettu aromaattinen ryhmä on edullisesti fenyyli tai pyridyyli, mahdollisesti C₁₋₄-alkyyli-, C₁₋₄-alkoksi- tai halogeenisubstituoitu. Erityisen edullisia aromaattisia ryhmiä ovat fenyyli, alkyyli- ja alkoxy-substituoitu fenyyli, 3-pyridyyli ja 4-metyyli-3-pyridyyli.

Heksahydrobentsofuraaneja koskevia julkaisuja on laadittu useita, mutta näissä tunnetuissa molekyyleissä tavatut substituoitiot eivät vastaa missään tapauksessa tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä esiintyviä erityisiä substituoitioita.

Läheisimpänä alan aikaisemmasta kirjallisuudesta voidaan mainita US-patenttijulkaisu 3 496 181. Tämä patenttijulkaisu esittää 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-8-dibentsofuranolin sellaisten yhdisteiden synteessin välituotteena, joilla on pseudokolinesteraasia inhiboivia ominaisuuksia.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa nykyisin käytössä olevin tai kirjallisuudessa kuvatuin menetelmin. Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi kaavan II,

25

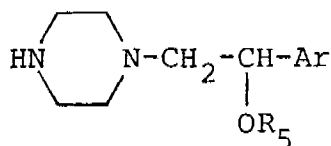


II

30

jossa R₁:llä, R₂:lla ja R₃:lla ja R₄:llä on edellä ilmoitettu merkitys ja kaavan III,

35



5

jossa R_5 :llä ja Ar :llä on edellä ilmoitettu merkitys, mukaisen yhdisteen välisellä kondensaatioreaktiolla formaldehydin tai paraformaldehydin ollessa läsnä. Tämä Mannich-reaktiona tunnettu kondensaatio suoritetaan edullisesti absoluuttisessa etanolissa suolahapon olles-

10

sa läsnä ja käyttäen ylimäärin paraformaldehydiä. Kondensaatioreaktion tuloksena saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X ja Y yhdessä on happi.

Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa X on vety ja Y on hydroksi, valmistamiseksi suoritetaan edellä mainitun Mannich-reaktion lisäksi pelkistys esimerkiksi kompleksisen metallihydridin, kuten esimerkiksi natriumboorihydridin avulla.

15

Lähtöaineina käytetyt kaavan II mukaiset 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4-dibentsofuranonit voidaan valmistaa esimerkiksi käsittelemällä 2-(2-sykloheksenyyli)fenolia orgaanisella perhapolla, jotta saadaan vastaava 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4-furanoli, jonka hydroksyyli ryhmä hapetetaan sitten esimerkiksi pyridiniumkloorikromaattia käyttäen.

20

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat valmistetaan antamalla kaavan I mukaisen yhdisteen reagoida soveltuvan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon, kuten HCl:n , HBr:n , fosforihapon, etikkahapon, maleiinihapon, fumaarihapon, viinihapon, sitruunahapon, jne., kanssa.

25

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on kiraalisia keskuksia, joten jotkut kaavan I mukaiset stereoisomeerit ovat mahdollisia. Nämä stereoisomeerit (joko rasemaattina tai erillisinä enantiomeereina) kuuluvat myös keksinnön mukaisiin yhdisteisiin. Mainitut stereoisomeerit voidaan erottaa seoksesta tavanomaisin erotus-

35

ja/tai resoluutiomenetelmin.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia farmaseuttisesti vaikuttavina yhdisteinä, erityisesti merkittävien keuhkoputken supistumista estävien ominaisuuksiensa vuoksi.

Yhdistettyinä tavallisiin farmaseuttisiin täyteaineisiin keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa enteraalisesti tai parenteraalisesti, päivittäisen annoksen ollessa edullisesti 0,5 - 25 mg potilaan painokiloa kohden. Edullinen päivittäinen annos ihmisille suun kautta on 200-1000 mg.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden keuhkoputken supistumista estävää vaikutusta arvioidaan marsuilla Konzettin ja Rosslerin menetelmää käyttäen.

Sen jälkeen kun eläimet nukutetaan etyylikarbaamatilla ja niille tehdään trakeostomia, niitä hengitytetään keinotekoisesti hengitystilavuuden ollessa vakio, ja rekisteröidään henkitorven paine, mikä tekee keuhkojen kokonaisresistanssin epäsuoran mittaamisen mahdolliseksi. Histamiinia (5 ug/kg laskimoon annettuna) annetaan ennen keksinnön mukaisten yhdisteiden antamista laskimoon sekä erilaisin aikavälein keksinnön mukaisten yhdisteiden antamisen jälkeen.

Tutkittavan tuotteen vaikutusta arvioidaan vertaamalla keuhkoputken supistusten laajuutta ennen käsittelyä ja sen jälkeen ja laskemalla prosentuaalinen muutos. Tutkittavien yhdisteiden vaikutuksen kesto aika on myös todettu. Kirjatut tulokset esitetään alla olevassa taulukossa I (taulukko I). Tämä taulukko sisältää myös akuutin myrkytyksen lukuarvon (LD_{50}), joka määritetään antamalla yhdistettä suun kautta hiirille.

Taulukko I

Yhdiste n:o /katso esimerk- kien tau- lukko II/	annostus (mg/kg) i.v.	prosentu- aalinen inhibitio	kesto aika (min)	LD ₅₀ -arvo (mg/kg)
1	5 1	100 ± 0 87.7 ± 6.6	>60 >60	900
2	5	95 ± 3.1	>60	900
3	5	97.5 ± 2.5	>45	320
5	5	80.2 ± 9.9	>45	900
6	5	48.2 ± 9.2	45	900
8	1	95.5 ± 4.6	>60	480

Keuhkoputken supistuskoe toistettiin vielä käyttäen histamiinin tilalla serotoniinia (20 µg/kg laskimoon annettuna). Yhdiste n:o 1 jota annettiin laskimoon annostuksena 5 mg/kg, sai aikaan 87,6 %-isen inhibition, joka todettiin 60 minuutin ajan.

Nämä tulokset osoittavat selvästi, että keksinnön mukaiset yhdisteet estävät voimakkaasti ja kestävästi histamiini- ja serotoniinisyyppejä keuhkoputken supistumisia. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat siksi käytökelpoisia keuhkoputken supistumista estävinä aineina.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamista valaistaan yksityiskohtaisemmin seuraavin esimerkein.

Esimerkki 1

1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-(1/4-(2-etoksi-2-fenyyli)-etyyli)-piperatsinyyli)metyyli-4-dibentsofuranoni

12 ml väkevää suolahappoa, 25 g (0,133 M)

1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4-dibentsofuranonia ja 23,4 g

(0,1 M) (2-etoksi-2-fenyyli)etyylipiperatsiinia lisät-

tiin reaktioastiaan, joka sisälsi 200 ml absoluuttista etanolia.

- Liukenemisen tapahduttua lisättiin 7,98 g (0,266 M) polyoksimetyyleeniä, ja seosta refluksoitiin 2 tuntia.
- 5 Seoksen annettiin sitten jäähtyä noin 50°C:een, jonka jälkeen lisättiin vielä 4 g (0,133 M) polyoksimetyyleeniä. Seosta refluksoitiin jälleen 2 tuntia. Reaktion päätyttyä etanoli haihdutettiin alipaineessa.

- Jäännös liuotettiin veteen, ja lisättiin natriumhydroksidia väliaineen muuttamiseksi emäksiseksi. Otsikon mukainen tuote uutettiin metyleenikloridiin, kuivat-
 10 tiin natriumsulfaatilla, liuotin haihdutettiin, ja jäännökseen lisättiin vedetöntä asetonia. Johdettaessa kuivaa kloorivetykaasua liuoksen läpi otsikon mukainen tuote
 15 saostui dihydrokloridimonohydraattina.

Kiteytettäessä uudelleen etanolista saatiin 32,5 g tuotetta, jonka sulamispiste oli 182,7°C, ja jonka alkua-
 aineanalyysi antoi seuraavan koostumuksen:

		C %	H %	N %
20	laskettu	61,71	7,29	5,33
	saatu	62,45	7,23	5,41

Esimerkki 2

- 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-(1- $\sqrt{4}$ -(2-etoksi-2-fenylyli)-
 etyyli/piperatsinyyli)metyyli-4-dibentsofuranoli
- 25 21,73 g (0,05 M) 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-(1-
 $\sqrt{4}$ -(2-etoksi-2-fenylyli)etyyli/piperatsinyyli)metyyli-4-
 dibentsofuranonia liuotettiin 100 ml:aan metanolia, sen
 jälkeen lisättiin 1,97 g (0,05 M) natriumboorihydridiä,
 ja seosta pidettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa sa-
 30 malla sekoittaen sitä. Metanolin haihduttamisen ja ve-
 den lisäämisen jälkeen muodostunut tuote uutettiin eet-
 teriin, ja kuivatettiin natriumsulfaatilla. Eetteri haih-
 dutettiin, ja jäännös liuotettiin asetoniin. Otsikon
 mukainen yhdiste saostettiin hydrokloridina johtamalla
 35 liuoksen läpi kuivaa kloorivetykaasua.

Saatiin 15 g otsikon mukaista tuotetta dihydrokloridimonohydraattina, sen sulamispiste oli $238,6^{\circ}\text{C}$ ja sen alkuaineanalyysi antoi seuraavan koostumuksen:

		C %	H %	N %
5	laskettu	61,48	7,64	5,31
	saatu	61,40	7,49	5,18

Esimerkki 3

1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-(1- $\sqrt{4}$ -(2-etoksi-2-fenyyli)-
 etyyli $\sqrt{7}$ -piperatsinyyli)metyyli-8-fluori-4-dibentsofu-
 10 tanoli.2HCl

Ensimmäisessä vaiheessa annettiin 20,6 g:n
 (0,1 M) 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-8-fluori-4-dibentso-
 furanonia reagoida 23,4 g:n kanssa (2-etoksi-2-fenyyli)-
 etyylipeperatsiinia esimerkissä 1 yksityiskohtaisesti
 15 kuvattua menetelmää noudattaen. Saatiin 41,3 g
 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-(1- $\sqrt{4}$ -(2-etoksi-2-fenyyli)-
 etyyli $\sqrt{7}$ -piperatsinyyli)metyyli-8-fluori-4-dibentsofura-
 nonidihydrokloridia.

Toisessa vaiheessa 20 g (0,044 M) tätä saatua ke-
 20 tonia pelkistettiin 2 g:lla (0,053 M) natriumboorihydri-
 diä käyttäen esimerkissä 2 kuvattua menetelmää.

Tällä tavalla saatiin dihydrokloridina 21 g yh-
 distettä (otsikon mukaista tuotetta), jonka sulamispis-
 te oli $244,4^{\circ}\text{C}$, ja jonka alkuaineanalyysi antoi seuraa-
 25 van koostumuksen:

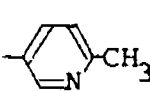
		C %	H %	N %
	laskettu	61,48	7,07	5,31
	saatu	60,89	7,22	5,35

Esimerkki 4

30 Erilaisia muita keksinnön mukaisia yhdisteitä
 valmistettiin aikaisemmissa esimerkeissä kuvattuja me-
 netelmiä käyttäen.

Taulukossa II esitetään vielä näiden yhdisteiden
 ominaisuudet.

Taulukko II

yhdiste n:o	R ₂	R ₄	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{X} \\ \text{Y} \end{array}$	R ₅	Ar	sulamispiste (suola)
1 [esi- merkki 2]	H	H	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CHOH} \\ \diagdown \end{array}$	-C ₂ H ₅		238,6 °C (2HCl, H ₂ O)
2 [esi- merkki 3]	F	H	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CHOH} \\ \diagdown \end{array}$	-C ₂ H ₅		244,4 °C (2 HCl)
3	H	-OCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C=O} \\ \diagdown \end{array}$	-C ₂ H ₅		207,6 °C (2 HCl)
4	H	-CCH ₃	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CHOH} \\ \diagdown \end{array}$	-C ₂ H ₅		235,8 °C (2 HCl)
5 [esi- merkki 1]	H	H	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C=O} \\ \diagdown \end{array}$	-C ₂ H ₅		182,7 °C (2HCl, H ₂ O)
6	-OCH ₃	H	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CHOH} \\ \diagdown \end{array}$	-C ₂ H ₅		227,4 °C (2 HCl)
7	H	H	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CHOH} \\ \diagdown \end{array}$	-CH ₃		208 °C (3 HCl)
8	H	H	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CHOH} \\ \diagdown \end{array}$	-CH ₃		254,1 °C (2 HCl)
9	H	H	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CHOH} \\ \diagdown \end{array}$	H		243,1 °C (2 HCl)

R₁ ja R₃ tarkoittavat vetyä kaikissa edellä mainituissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä.

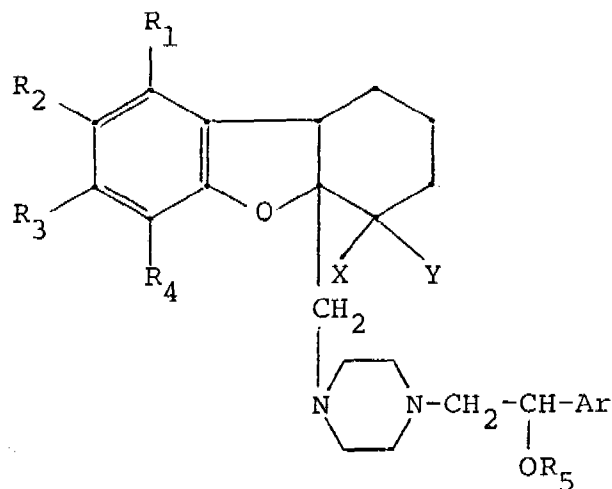
Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava,

5

10

15



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on vety, halogeeni, pieni-
molekyylinen alkyyli tai alkoksi tai trifluorimetyyli,
ja ne ovat keskenään samanlaisia tai eri ryhmiä, ja jos-
sa R_5 on vety tai pienimolekyylinen alkyyli, X on vety
ja Y on hydroksi tai X ja Y yhdessä happi ja Ar on mah-
dollisesti substituoitu aromaattinen ryhmä, ja sen far-
maseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että X ja Y yhdessä on happi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että X on vety ja Y on hydroksi.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen yh-
diste, t u n n e t t u siitä, että R_1 ja R_3 on vety ja
 R_5 on vety, metyyli tai etyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen yh-
diste, t u n n e t t u siitä, että Ar on fenyyli, subs-
tituoitu fenyyli, 3-pyridyyli tai 4-metyyli-3-pyridyyli.

6. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 1,2,3,4,4a,9b-heksahydro-4a-(1- $\bar{4}$ -(2-alkoksi-2-fenyyli)-etyyli/piperatsinyyli)metyyli-4-dibentsofuranoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5 7. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste valmistetaan vastaavan kaltaisten yhdisteiden valmistuksessa tunnetulla tavalla.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
10 t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa formaldehydin tai paraformaldehydin ollessa läsnä, jonka jälkeen haluttaessa saatu yhdiste pelkistetään ja/tai mahdollisesti muutetaan farmaseut-
15 tisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

9. Farmaseuttinen valmiste, joka on erityisen käyttökelpoinen hengenahdistusten hoidossa, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tavanomaisiin farmaseuttisiin täyteaineisiin yhdistettynä ainakin yhtä yhdistettä, joka on jonkin patenttivaatimuksen mukainen vaatimuksista 1-6, aktiivisena aineosana.

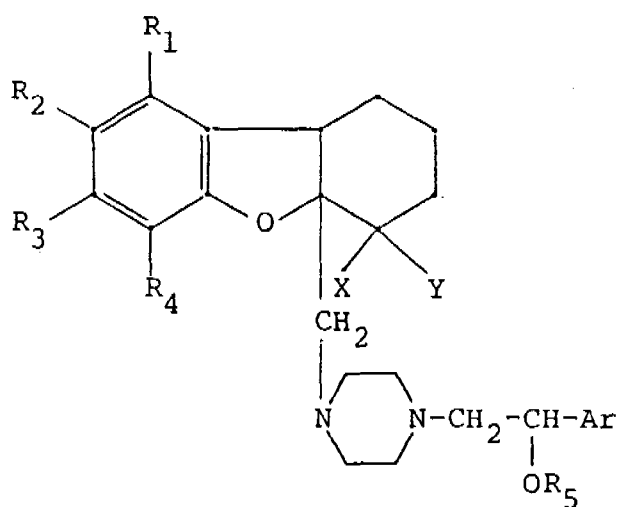
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on keuhkoputken supistumista estävä vaikutus, ja että sen annostus on 0,5 - 25 mg aktiivista aineosaa potilaan painokiloa kohden.

30

35

Patentkrav:

1. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att den har formeln



och farmaceutiskt godtagbara salt därav, R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är identiska eller olika och betecknar väte, halogen, lägre alkyl eller alkoxi eller trifluormetyl; R_5 är väte eller lägre alkyl, X betecknar väte och Y är hydroxi eller X och Y tillsammans betecknar syre, och Ar är en eventuellt substituerad, aromatisk grupp.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att X och Y tillsammans betecknar syre.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att X betecknar väte och Y betecknar hydroxi.

4. Förening enligt patentkraven 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 och R_3 betecknar väte och R_5 är väte, metyl eller etyl.

5. Förening enligt patentkraven 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att Ar betecknar fenyl, substituerad fenyl, 3-pyridyl eller 4-metyl-3-pyridyl.

6. 1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-4a-(1- $\sqrt{4}$ -(2-alkoxi-2-fenyl)etyl]piperazinyl)metyl-4-dibensofuranol och farmaceutiskt godtagbara salt därav.

7. Förfarande för framställning av en förening med formeln I enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen framställs på ett för framställningen av analoga föreningar känt sätt.

5 8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att en förening med formeln II reage-
ras med en förening med formeln II eller med ett salt där-
av i närvaro av formaldehyd eller paraformaldehyd, varefter,
10 ifall önskvärt, den erhållna föreningen reduceras och/eller
eventuellt omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart
salt.

9. Farmaceutisk komposition, speciellt användbar
för behandling av dyspneas, k ä n n e t e c k n a d därav,
att den i kombination med sedvanliga farmaceutiska excipi-
15 enter innehåller åtminstone en förening enligt något av
patentkraven 1-6 som aktiv ingrediens.

10 10. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 9,
k ä n n e t e c k n a d därav, att den har bronchokonstrik-
tionshämmande aktivitet och innehåller mellan 0,5 och 25 mg
20 per kg kroppsvikt av den aktiva ingrediensen.