



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2541/85

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 491/048

(22) Indleveringsdag: 06 jun 1985

(41) Alm. tilgængelig: 08 dec 1985

(44) Fremlagt: 09 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 jun 1984 GB 8414559

(71) Ansøger: Societe de *Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.); 51/53 rue du Docteur Blanche; 75016

Paris, FR

(72) Opfinder: Andre *Esanu; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

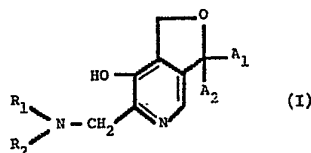
(54) 1,3-dihydro-6-aminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater samt terapeutisk præparat indeholdende sådanne forbindelse

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2541-85

1,3-dihydro-6-aminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater med den almene formel:



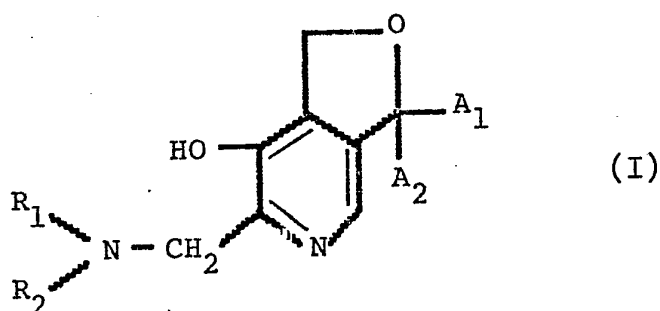
hvor A_1 , A_2 , R_1 og R_2 betegner en række mulige substituer, og farmaceutisk acceptable salte deraf fremstilles ud fra de tilsvarende 6-chlormethyl-7-benzoxy-derivater ved omsætning i et ikke-polært opløsningsmiddel ved $t \leq 20^\circ\text{C}$

med et overskud af et aminderivat $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N - H \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$, hvilket fører

til den ønskede substituering i 6-stillingen, efterfulgt af en syrebehandling til fraspaltning af benzyloxygruppen og eventuel påfølgende saltdannelse. Forbindelserne har lav toxicitet og udviser høj anti-allergen aktivitet samtidig med lav antihistamin aktivitet, hvorfor de er egnede som aktiv bestanddel i lægemidler kombineret med passende bærestoffer eller fortydningsmidler.

Den foreliggende opfindelse angår 1,3-dihydro-6-aminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater samt farmaceutiske præparater indeholdende sådanne forbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår således 1,3-dihydro-6-aminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater, hvilke forbindelser er ejendommelige derved, at de har den almene formel:



hvor:

10 - hver af A_1 og A_2 uafhængigt betegner et hydrogenatom, en ligekædet, mættet eller umættet C_1 - C_5 -carbonhydridgruppe, en α -thienyl- eller α -furylgruppe, en carbonmonocyclisk gruppe eller en phenylgruppe, idet hver af grupperne betegnet med A_1 og A_2 kan være usubstituerede eller substituere-rede med et eller flere chlor- eller fluoratomer, C_1 - C_5 -alkylgrupper, C_1 - C_5 -alkoxygrupper, C_1 - C_5 -alkylthiogru-
 15 pper, i hvilke hver alkylgruppe indeholder 1-5 carbon-atomer, dialkylamino-grupper, i hvilke hver af de toalkylgrupper og alkoxygruppen indeholder 1-5 carbonatomer, eller α - eller β -alkoxy-N-pyrrolidinylgrupper, i
 20 hvilkealkoxygruppen indeholder 1-5 carbonatomer,

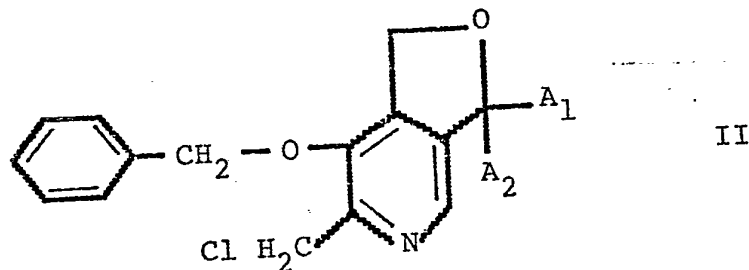
- og hver af R_1 og R_2 uafhængigt betegner et hydrogenatom, en methylgruppe eller en ethylgruppe, under det forbehold,

at R_1 og R_2 ikke samtidigt betegner hydrogenatomer, eller de sammen med nitrogenatomet danner en pyrrolidin-, piperidino-, morpholino- eller thiomorpholino-ring,

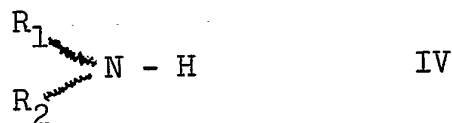
samt farmaceutisk acceptable salte deraf.

- 5 Forbindelserne ifølge opfindelsen har særlig interesse på grund af deres terapeutiske aktivitet, som i hovedsagen ligger inden for området antiallergisk virkning.

- 10 Forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles ved, at man i et ikke-polært opløsningsmiddel ved, at man i et ikke-polært opløsningsmiddel ved en temperatur ikke overskridende 20°C omsætter et 6-chlormethyl-7-benzoxo-derivat med den almene formel:

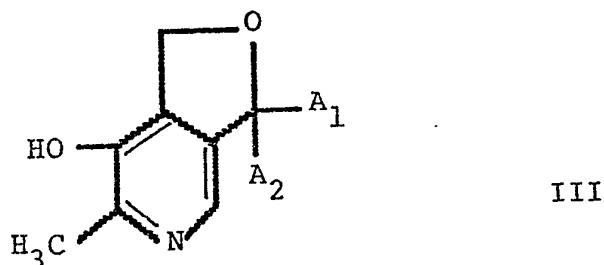


- 15 hvori A_1 og A_2 har den ovenfor anførte betydning, med et overskud af et aminderivat med den almene formel:

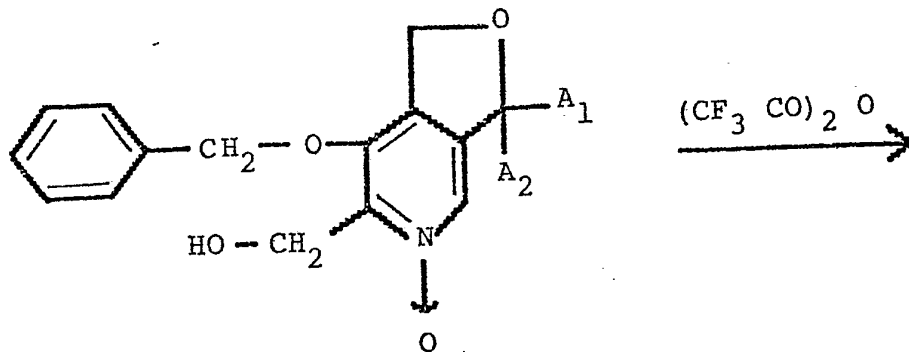
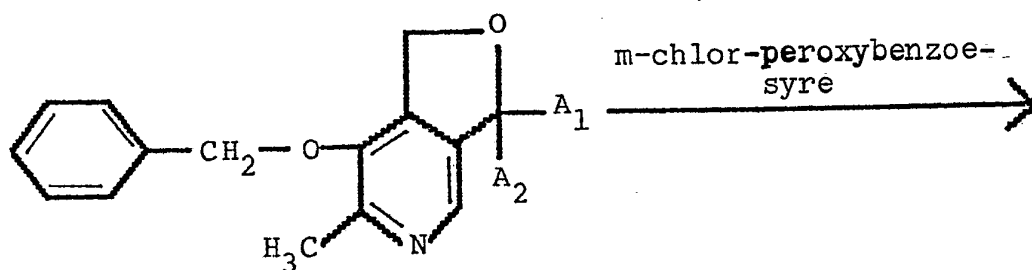
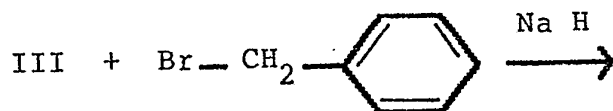


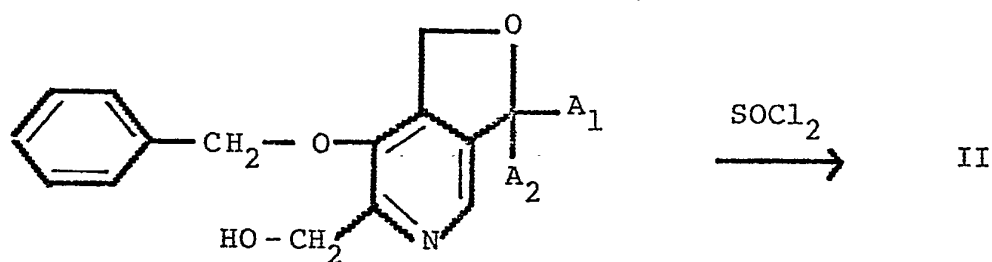
- 20 hvori R_1 og R_2 har den ovenfor anførte betydning, til gennemførelse af den ønskede substituering i 6-stillingen, efterfulgt af en syrebehandling til fraspaltning af benzylgruppen. Overskuddet af det omtalte aminderivat med formlen (IV) er nødvendigt, eftersom denne familie af forbindelser består af gasarter eller af væsker, som koger ved lave temperaturer.

De som udgangsmateriale anvendte 6-chlormethyl-7-benzoxy-derivater med formlen (II) kan opnåes ud fra de tilsvarende 6-methyl-7-hydroxy-derivater med den almene formel:



5 hvori A_1 og A_2 har den tidligere anførte betydning, idet man anvender den i det følgende beskrevne rækkefølge af reaktioner:





Forbindelserne (II) er omtalt i fransk patentansøgning nr. 82 543 og 84 1780 tilhørende opfinderen.

I det følgende skal nærmere beskrives præparationen af en enkelt af udgangsforbindelserne, 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin, idet andre udgangsmaterialer kan opnås på tilsvarende måde.

a) Man hældte i en reaktor på 1 liter udstyret med midler til omrøring, opvarmning og afkøling 400 ml dimethylformamid, 12,5 g 50% natriumhydrid og derpå langsomt under omrøring 38 g 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Efter omrøring i 90 minutter ved stuetemperatur tilsatte man 16 ml benzylbromid, og den derved opnåede suspension blev holdt under omrøring natten over. Efter inddampning til tørhed blev det således opnåede pastaagtige reaktionsprodukt omrørt med 1 liter methylenchlorid, vasket med vand indtil fuldstændig fjernelse af chlor og brom og tørret over vandfrit natriumsulfat. Methylenchloridet blev dampet af, og inddampningsresten blev opløst i isopropanol ved kogning, behandlet med kul (carbon black) og filtreret i varm tilstand samt endelig omkrystalliseret. Man vaskede med petroleumsether og tørrede. Udbytte 33 g (74%) 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-methyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin.

b) Man behandlede i samme reaktor som ovenfor beskrevet 30 g af reaktionsproduktet fra det forudgående behandlings-

trin ved 0°C i nærvær af 300 ml methyldichlorid med 18,2 g m-peroxybenzoesyre, som blev tilsat langsomt. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur tilsatte man 150 ml 10% natriumsulfitopløsning. Reaktionsproduktet blev efter 5 omrøring og dekantering vasket med den samme mængde natriumsulfitopløsning, 2 gange med 150 ml natriumhydrogencarbonatopløsning og 3 gange med 100 ml vand, hvorpå der blev tørret over vandfrit natriumsulfat. Man opnåede ved inddampning til tørhed et beigefarvet bundfald, som blev vasket 10 med petroleumsether, filtreret og tørret. Udbytte 28 g (90%) 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-methyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin-N-oxid.

c) Man behandlede i den samme reaktor som ovenfor beskrevet 28 g af den i det forudgående behandlingstrin opnåede forbindelse ved 0-5°C i nærvær af 175 ml methyldichlorid 15 med 4,3 ml trifluoreddikesyreanhydrid, som blev tilsat dråbe for dråbe under omrøring. Blandingen blev omrørt natten over ved stuetemperatur og derpå afkølet og behandlet ved tilsætning dråbe for dråbe af 95 ml methanol. Efter ind- 20 dampning til tørhed blev inddampningsresten opløst i 300 ml chloroform, vasket to gange med 75 ml 10% natriumhydrogencarbonatopløsning og tre gange med 100 ml vand og tørret over vandfrit natriumsulfat. Chloroformen blev afdampet, og inddampningsresten blev vasket med diethylether og tørret 25 under reduceret tryk. Udbytte 25 g (89%) 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-hydroxy-methyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin.

d) Man omrørte i en reaktor på 2 liter, som var udstyret som ovenfor beskrevet, og som befandt sig under cirkulering af nitrogen, 25 g af den ovenfor opnåede forbindelse 30 med 400 ml tør benzen. Derpå tilsatte man langsomt 6,3 ml thionylchlorid under omrøring ved stuetemperatur. Den derved fremkomne blanding blev opvarmet til 70°C i 1 time, hvilket førte til et gult bundfald. Dette blev fraseparet, vasket med benzen og derpå med diethylether og opløst 35

i 400 ml methylen-dichlorid. Opløsningen blev vasket med 10% natriumhydrogencarbonatopløsning indtil pH = 8, vasket med vand, behandlet med kul (carbon black), filtreret og opkoncentreret til omkrystallisation. Reaktionsproduktet blev frasepareret, vasket med diethylether og tørret, hvilket førte til 254 g (udbytte 92%) 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxo-furo-(3,4-c)-pyridin.

Den foreliggende opfindelse angår yderligere et farmaceutisk præparat, som er ejendommeligt ved, at det som hovedbestanddel indeholder en effektiv mængde af et 1,3-dihydro-6-aminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivat med den tidligere anførte almene formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf i kombination med et passende fortyndingsmiddel eller bærestof.

Opfindelsen belyses nærmere ved de i det følgende anførte eksempler.

EKSEMPEL 1

1,3-dihydro-3-methyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Idet man anvendte det samme apparatur som ovenfor beskrevet, bragte man 14,5 g (0,05 mol) 1,3-dihydro-3-methyl-6-chloromethyl-7-benzoxo-furo-(3,4-c)-pyridin i suspension i 100 ml benzen ved 10°C. Derpå tilsatte man en opløsning af 10 ml dimethylamin i 100 ml benzen. Blandingen blev omrørt i 2 timer, hvilket førte til en opløsning, som udfældede et bundfald ved tilbagevenden til stuetemperaturen. Den tørrede rest blev omkrystalliseret under anvendelse af 150 ml isopropanol og tørret. Udbytte 87% af benzoxo-derivatet, som derpå blev behandlet med 340 ml 2 N saltsyre under omrøring i 3 timer. Efter inddampning til tørhed opnåede man 9,29 g 1,3-dihydro-3-methyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo(3,4-c)-pyridin i form af et olieagtigt produkt. Elementæranalysen viste god overensstemmelse med formlen

$C_{11}H_{16}N_2O_2, HCl$. Det samlede udbytte af denne sekvens af reaktioner var 76%.

EKSEMPEL 2

5 1,3-dihydro-3-propyl-6-methylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Man gentog fremgangsmåden i eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-propyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin og gasformig methylamin opløst i benzen. Udbytte 66% af et olieagtigt produkt, hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{12}H_{18}N_2O_2, HCl$.

EKSEMPEL 3

1,3-dihydro-3-phenyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

15 Man gentog fremgangsmåden fra eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-phenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 66% af et lysegult krystallinsk produkt, som smeltede ved 196-209°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{16}H_{18}N_2O_2, HCl$.

20 EKSEMPEL 4

1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

25 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 49% af et produkt, som smeltede ved 207-211°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{16}H_{17}N_2O_2Cl, 2HCl$.

EKSEMPEL 5

1,3-dihydro-3-p-fluorphenyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-p-fluorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 57% af et lyst beige produkt, som smeltede ved 215-220°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{16}H_{17}N_2O_2F, 2HCl$.

EKSEMPEL 6

10 1,3-dihydro-3-phenyl-6-methylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

15 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 2, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-phenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 45% af et grågrønt produkt, som smeltede ved 190-205°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{16}N_2O_2, 2HCl$.

EKSEMPEL 7

1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-methylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

20 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 2, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 61% af et lysegult pulver, som smeltede ved 198°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{15}N_2O_2Cl, 2HCl$.

25

EKSEMPEL 8

1,3-dihydro-3-p-fluorphenyl-6-methylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

- 5 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 2, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-p-fluorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 54% af et gult pulver, som smeltede ved 228-230°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{15}N_2O_2F, 2HCl$.

EKSEMPEL 9

- 10 1,3-dihydro-3-phenyl-6-pyrrolidinomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin
-

- 15 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 3, men man gik ud fra pyrrolidin i stedet for dimethylamin. Udbytte 77% af et lyst krystallinsk reaktionsprodukt, som smeltede ved 107°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{18}H_{20}N_2O_4$.

EKSEMPEL 10

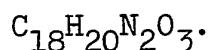
1,3-dihydro-3-phenyl-6-piperidinomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

- 20 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 9, men man gik ud fra piperidin i stedet for pyrrolidin. Udbytte 66% af et lyst beige krystallinsk reaktionsprodukt, som smeltede ved 138°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{22}N_2O_2$.

EKSEMPEL 11

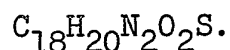
1,3-dihydro-3-phenyl-6-morpholinomethyl-7-hydroxy-furo-
(3,4-c)-pyridin

5 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 9, men man gik ud fra morpholin i stedet for pyrrolidin. Udbytte 72% af et hvidt pulver, som smeltede ved 172°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen

EKSEMPEL 12

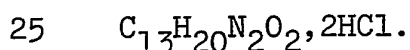
10 1,3-dihydro-3-phenyl-6-thiomorpholinmethyl-7-hydroxy-furo-
(3,4-c)-pyridin

15 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 11, men man gik ud fra thiomorpholin i stedet for morpholin. Udbytte 58% af et gråhvidt pulver, som smeltede ved 185°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen

EKSEMPEL 13

1,3-dihydro-3,3-dimethyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-
furo-(3,4-c)-pyridin

20 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3,3-dimethyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-
(3,4-c)-pyridin. Udbytte 53% af et lysegult krystallinsk reaktionsprodukt, som smeltede ved 175°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen



EKSEMPEL 14

1,3-dihydro-3-methyl-3-n-butyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

- 5 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-methyl-3-n-butyl-6-chlormethyl-7-benzoxo-furo-(3,4-c)-pyridin og dimethylamin opløst i benzen. Udbytte 48% af et olieagtigt produkt, hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{14}H_{22}N_2O_2$, HCl.

EKSEMPEL 15

- 10 1,3-dihydro-3-ethyl-3-p-chlorphenyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

- 15 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-ethyl-3-p-chlorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxo-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 64% af et produkt, som smeltede ved 151°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{18}H_{21}N_2O_2Cl, 2HCl$.

EKSEMPEL 16

1,3-dihydro-3-phenyl-3-p-fluorphenyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

- 20 Man gentog fremgangsmåden i eksempel, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-phenyl-3-p-fluorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxo-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 44% af et beige produkt, som smeltede ved 184°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{22}H_{21}N_2O_2F, 2HCl$.

- 25 EKSEMPEL 17

1,3-dihydro-3- α -furyl-3-phenyl-6-methylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Man gentog fremgangsmåden i eksempel 2, men man gik ud fra

1,3-dihydro-3- α -furyl-3-phenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 42% af et hvidt krystallinsk produkt, som smeltede ved 191-193°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen

5 $C_{19}H_{18}N_2O_3, 2HCl$.

EKSEMPEL 18

1,3-dihydro-3-p-trifluormethylphenyl-3-p-chlorphenyl-6-methylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

10 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 3, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-p-trifluormethylphenyl-3-p-chlorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 59% af et gult pulver, som smeltede ved 178°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{22}H_{19}N_2O_2F_3Cl, 2HCl$.

15 EKSEMPEL 19

1,3-dihydro-3- α -thienyl-3-p-fluorphenyl-6-methylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

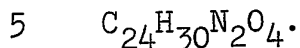
20 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 2, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3- α -thienyl-3-p-fluorphenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 55% af et gult pulver, som smeltede ved 184-189°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{17}N_2O_2SF, 2HCl$.

EKSEMPEL 20

25 1,3-dihydro-3-cyclohexyl-3-phenyl-6-pyrrolidinomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Man gentog fremgangsmåden i eksempel 3, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-cyclohexyl-3-phenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-

furo-(3,4-c)-pyridin, og idet man anvendte pyrrolidin i stedet for dimethylamin. Udbytte 67% af et gult krystallinsk produkt, som smeltede ved 204°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen



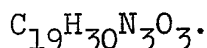
EKSEMPEL 21

1,3-dihydro-3-ethyl-3-dimethylaminopropyl-6-morpholinomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

10

Man gentog fremgangsmåden i eksempel 11, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-ethyl-3-dimethylaminopropyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 42% af et hvidt produkt, som smeltede ved 167°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen

15



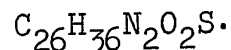
EKSEMPEL 22

20

1,3-dihydro-3-n-pentyl-3-(3,4,5-trimethoxy)-phenyl-6-thiomorpholinmethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

25

Man gentog fremgangsmåden i eksempel 12, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-n-pentyl-3-(3,4,5-trimethoxy)-phenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 48% af et hvidt pulver, som smeltede ved 149°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen



30

EKSEMPEL 23

- 5 1,3-dihydro-3,3-di- α -furyl-6-methylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Man gentog fremgangsmåden i eksempel 12, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3,3-di- α -furyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 62% af et hvidt krystallinsk produkt, som smeltede ved 176-179°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{17}H_{16}N_2O_4, 2HCl$.

10

EKSEMPEL 24

- 15 1,3-dihydro-3-phenyl-3-(3,4,5-trimethoxy)-phenylethyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Man gentog fremgangsmåden i eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-phenyl-3-(3,4,5-trimethoxy)-phenylethyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 31% af et gråt produkt, som smeltede ved 163-166°C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{27}H_{32}N_2O_2, 2HCl$.

20

EKSEMPEL 25

- 1,3-dihydro-3-methyl-3-(p-pyrrolidinyloxy)-phenyl-6-dimethylaminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

25 Man gentog fremgangsmåden i eksempel 1, men man gik ud fra 1,3-dihydro-3-methyl-3-(p-pyrrolidinyloxy)-phenyl-6-chlormethyl-7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 54% af et lysegult krystallinsk produkt, som smeltede ved 188°C

(Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{24}H_{33}N_3O_3 \cdot 2HCl$.

EKSEMPEL 26

5 1,3-dihydro-3-p-toluy1-3-p-thiomethylphenyl-6-pyrrolidino-
methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Man gentog fremgangsmåden i eksempel 9, men man gik ud fra
1,3-dihydro-3-p-toluy1-3-p-thiomethylphenyl-6-chlormethyl-
7-benzoxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 63% af et lysegult
10 krystallinsk produkt, som smeltede ved 174°C (Tottoli),
og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med
formlen $C_{26}H_{28}N_2O_4S$.

Toxicitet

15 Toxiciteten blev undersøgt på rotter og mus (akut toxicitet
ved peroral indgift). Eftersom disse forbindelser udviser
terapeutisk aktivitet ved doser mindre end eller på ca.
25 mg/kg; indgav man en enkelt peroral dosis på 600 mg/kg
i suspension i en sirup af vegetabilsk gummi på hold bestå-
ende af 20 rotter og 20 mus. Der indtrådte ingen dødsfald.

Farmakologi

20 Man undersøgte for anti-allergisk aktivitet på rotter af
stammen Sprague-Dawley hver vejende 180-200 g, idet man
gennemførte testen for passiv, cutan anafylaksi.

25 Man barberede ryggen på hver rotte, og hvert dyr modtog
(tidspunktet: -48 timer) to indsprøjtninger på hver 10 ml
af et homologt immunserum (fortynding 1/4); på tidspunktet
-30 minutter modtog hvert dyr to indsprøjtninger af
histamin (50 µg/kg opløst i 10 ml/kg serum), og ved tids-
punktet 0 modtog hvert dyr en intravenøs indsprøjtning af
antigen (ovalbumin + Evans blue). Dette førte til dannel-
30 sen af 4 cutane papeller, som blev karakteriseret ved de-

res omfang og ved farvningen efter ekstraktion i 48 timer med formamid ved 65°C. Ovennævnte behandling refererer til rotterne på kontrolholdet. De behandlede rotter blev behandlet på samme måde med undtagelse af, at man indgav peroralt 1 time før den intravenøse injektion (tidspunkt: -1 time) 10 mg/kg af den forbindelse, der skulle afprøves.

Man anvendte hold på hver 6 dyr, enten som kontrolgruppe i forbindelse med en reference-forbindelse "ketotifen" eller i forbindelse med enhver af de forbindelser, der skulle afprøves. (som blev identificeret ved nummeret på det tilsvarende eksempel).

Begrundelsen for den samtidige behandling med histamin var ønsket om at fastlægge en eventuel antihistaminisk virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen. En antihistaminisk virkning er en ugunstig faktor ved behandlingen af allergi. De opnåede resultater, som er anført i efterfølgende tabel, viser god anti-allergisk aktivitet kombineret med en gunstig lav antihistaminisk virkning, hvilket ikke er tilfældet for reference-forbindelsen.

I denne tabel er anført for hver af de afprøvede forbindelser, for immunserum og for histamin-papellerne:

- papellernes areal i mm^2 efterfulgt af den procentvise reduktion sammenlignet med kontrolgruppen; procentvisangivelsen er efterfulgt med tegnet xxx for et yderst signifikant resultat, xx for et meget signifikant resultat og x for et signifikant resultat eller udtrykket N.S. for et ikke-signifikant resultat, og

- resultater for kolorimetrisk absorbtion sammenlignet med kontrolgruppen (udtrykt i arbitrære enheder) med angivelse af den procentvise reduktion i sammenligning med kontrolgruppen under anvendelse af den samme konvention.

Forekomst - posologi

5 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan foreligge i form af tabletter, gelatinekapsler eller suspensioner til peroral indgift, idet hver doseringsenhed indeholder 250 mg af den aktive bestanddel. Posologien ved behandlingen af mennesker er fra 2 til 6 doseringsenheder pr. dag i ca. 1 uge.

Ved anvendelse gennem injektion indeholder ampullerne 100 mg aktiv bestanddel, og posologien er fra 1 til 5 ampuller pr. dag i ca. 1 uge.

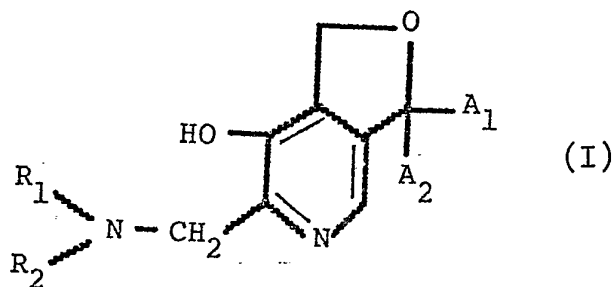
10 Man kan til de forskellige former anvende et hvilket som helst sædvanligt bærestof eller fortyndingsmiddel.

TABEL

Forbin- delse	Immunserumpapeller		Histaminpapeller	
	Areal (mm ²) %	Farve %	Areal (mm ²) %	Farve %
Kontrol	84,4 ± 5,73	0,377 ± 0,0384	120,7 ± 7,40	1,213 ± 0,0726
Ketotifen	46,3 ± 6,26 - 45,1xxx	0,226 ± 0,040 - 39,9x	53,4 ± 2,05 - 55,8xxx	0,389 ± 0,0404 - 67,9xxx
3	31,5 ± 7,98 - 63 xxx	0,166 ± 0,0354 - 56 xxx	95,9 ± 5,76 - 20 xx	0,762 ± 0,0703 - 37 xxx
6	32 ± 8,01 - 62 xxx	0,184 ± 0,0372 - 51,2xxx	112,7 ± 4,94 - 6,6 NS	1.152 ± 0.0609 - 5 NS
8	40,5 ± 9,02 - 52 xxx	0,236 ± 0,062 - 37,5x	103,2 ± 6,33 - 14,5x	1,025 ± 0,0525 - 15,4 NS
9	41,6 ± 6,49 - 51 xxx	0,190 ± 0,031 - 50 xxx	103,8 ± 2,76 - 14 x	0,892 ± 0,0426 - 26 xx
10	34,5 ± 8,16 - 59 xxx	0,162 ± 0,0384 - 57 xxx	104,3 ± 4,71 - 14 NS	0,931 ± 0,0755 - 23 xx
11	42,1 ± 6,31 - 50 xx	0,181 ± 0,0192 - 52 xxx	111,5 ± 6,8 - 7,6 NS	1,029 ± 0,0499 - 15 NS
12	32,3 ± 8,08 - 61,7xxx	0,154 ± 0,0333 - 59,1xxx	111 ± 6,64 - 8 NS	0,922 ± 0,0544 - 24 NS
15	49,1 ± 7,23 - 41,8xxx	0,199 ± 0,0328 - 47 xxx	105,6 ± 7,06 - 12,5 NS	1,076 ± 0,0873 - 11,3 NS
17	41,5 ± 6,87 - 50,8 **	0,186 ± 0,0315 - 50,7 ***	96,9 ± 4,44 - 19,7 **	0,843 ± 0,0505 - 30,5 ***
19	40,2 ± 7,12 - 52,4 ***	0,193 ± 0,0344 - 48,8 ***	102,3 ± 3,87 - 15,2 *	1,007 ± 0,0711 - 17 *
20	23 ± 4,41 - 72,7 ***	0,205 ± 0,0337 - 45,7 ***	94,6 ± 5,05 - 21,6 **	1,035 ± 0,0912 - 14,7 NS
22	42,0 ± 8,11 - 50,2 **	0,206 ± 0,0530 - 45,4 **	107,1 ± 5,20 - 11,3 NS	1,038 ± 0,0633 - 14,4 NS
23	57,4 ± 4,12 - 32 **	0,194 ± 0,0195 - 48,5 ***	127,6 ± 6,25 + 5,7 NS	1,128 ± 0,0946 - 7 NS
25	38,6 ± 7,13 - 54,3 ***	0,192 ± 0,0415 - 49,1 ***	98,6 ± 3,45 - 18,3 **	1,012 ± 0,0573 - 16,6 *
26	36,9 ± 7,75 - 56,3 ***	0,152 ± 0,0306 - 57,7 ***	104,0 ± 5,12 - 13,8 NS	0,883 ± 0,0433 - 27,2 **

P a t e n t k r a v :

 1. 1,3-dihydro-6-aminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har den al-mene formel:



5 hvori:

- hver af A_1 og A_2 uafhængigt betegner et hydrogenatom, en ligekædet, mættet eller umættet C_1 - C_5 -carbonhydridgruppe, en α -thienyl- eller α -furylgruppe, en carbonmonocyclisk gruppe eller en phenylgruppe, idet hver af grupperne be-
 10 tegnet med A_1 og A_2 kan være usubstituerede eller substi-tue-rede med et eller flere chlor- eller fluoratomer, C_1 - C_5 -alkylgrupper, C_1 - C_5 -alkoxygrupper, C_1 - C_5 -alkylthiogru-pper, dialkylamino-grupper, i hvilke hver alkylgruppe indeholder 1-5 carbon-atomer, dialkylaminoalkoxygrupper, i hvilke hver
 15 af de toalkylgrupper og alkoxygruppen indeholder 1-5 car-bonatomer, eller α - eller β -alkoxy-N-pyrrolidinyllgrupper, i hvilkealkoxygruppen indeholder 1-5 carbonatomer,

20 - og hver af R_1 og R_2 uafhængigt betegner et hydrogenatom, en methylgruppe eller en ethylgruppe, under det forbehold, at R_1 og R_2 ikke samtidigt betegner hydrogenatomer, eller de sammen med nitrogenatomet danner en pyrrolidin-, piperi-dino-, morpholino- eller thiomorpholino-ring,

samt farmaceutisk acceptable salte deraf.

- 5 2. Terapeutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det som hovedbestanddel indeholder en effektiv mængde af et 1,3-dihydro-6-aminomethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivat ifølge krav 1 i kombination med et passende fortyndingsmiddel eller bærestof.