

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 158003 B



(21) Patentansøgning nr.: 4959/84

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 491/048

(22) Indleveringsdag: 17 okt 1984

(41) Alm. tilgængelig: 19 apr 1985

(44) Fremlagt: 12 mar 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 okt 1983 GB 8327817

(71) Ansøger: SOCIETE DE *CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.); 264, rue du Faubourg Saint-Honore; 75008 Paris, FR

(72) Opfinder: Andre *Esanu; FR

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

(54) 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridinderivat og farmaceutisk præparat indeholdende en sådan forbindelse

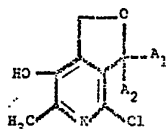
(56) Fremdragne publikationer

GB off. g. skrift nr. 2.008.582, 2.92.586

(57) Sammen drag:

4959-84

Opfindelsen angår hidtil ukendte 1,3-dihydro-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridinderivater med formlen



hvor A_1 og A_2 er H, ligekædet carbonhydrid, en heterocyclisk gruppe, en carbomonocyclisk gruppe, en phenylalkylgruppe eller en phenylalkenylgruppe, hvilke grupper A_1 og A_2 eventuelt kan være substitueret. Forbindelserne kan fremstilles ved omsætning af den tilsvarende uchlørerede forbindelse med N-chlorsuccinimid. De omhandlede forbindelser anvendes i farmaceutiske præparater som aktive forbindelser, der har diuretisk virkning og blodtryksnedsættende virkning.

DK 158003 B

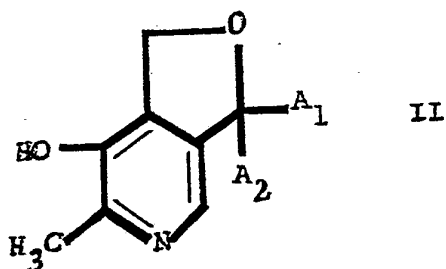
Opfindelsen angår hidtil ukendte 4-chlorsubstituerede furo-(3,4-c)-pyridinderivater og farmaceutiske præparater indeholdende sådanne forbindelser.

De omhandlede forbindelser er 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridinderivater med den i krav 1 angivne almene formel I, hvori A_1 og A_2 uafhængigt betegner et hydrogenatom, en mættet eller umættet carbonhydridgruppe med lige kæde og 1-5 carbonatomer, en furylgruppe, en thienylgruppe, en phenylgruppe, en phenylalkylgruppe eller en phenylalkenylgruppe, hvor hver gruppe A_1 og A_2 kan være usubstitueret eller substitueret med en eller flere substituenten valgt blandt chlor- og fluoratomer, trifluormethylgrupper, alkylgrupper med 1-5 carbonatomer, alkoxygrupper med 1-5 carbonatomer, alkylthiogru-
pper med 1-5 carbonatomer, dialkylaminogru-
pper, hvori hver alkylgruppe har 1-5 carbonatomer, dialkylaminoalkoxygrupper, hvori hver af de to alkylgrupper og alkoxygruppen har 1-5 carbonatomer, eller en α - eller β -alkoxy-N-pyrrolidinyllgruppe, hvori alkoxygruppen har 1-5 carbonatomer.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er af interesse på grund af deres terapeutiske aktivitet, hovedsageligt inden for områderne selektiv diurese og nedsættelse af blodtryk. Den diurese, der induceres med disse forbindelser, fører til høj udskillelsesgrad for Na^+ og lav udskillelsesgrad for K^+ .

Fra ansøgernes GB patentansøgning nr. 2 008 582 og 2 092 586 kendes forbindelser, der er beslægtede med forbindelserne ifølge opfindelsen, men det har vist sig, at de fra GB-A2 008 582 kendte forbindelser er uegnede på grund af intolerance, og de fra GB-A2 092 586 kendte forbindelser er mindre diuretisk aktive, idet der kræves ca. 5 gange så stor dosis for at opnå lignende resultater.

Forbindelsene ifølge opfindelsen kan fremstilles ved behandling af en forbindelse med formelen II



hvor A_1 og A_2 har den i det foregående angivne betydning, med et overskud af N-chlorsuccinimid til opnåelse af det tilsvarende 4-chlorderivat med den almene formel I. Reaktionen udføres mellem 0 og 15 °C i et ikke-polært opløsningsmiddel, såsom dichlormethan eller tetrahydrofuran.

Opfindelsen angår endvidere et farmaceutisk præparat indeholdende et 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridinderivat med den almene formel I som defineret heri i blanding med en farmaceutisk acceptabel fortynder eller bærer.

Udgangsforbindelserne II kan fremstilles som beskrevet i ansøgernes patentansøgninger nr. 543/82 og 1780/84.

Opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 11,3-dihydro-3,6-dimethyl-4-chlor-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5

Da udgangsmaterialet er hydrochloridet af 1,3-dihydro-3,6-dimethyl-4-chlor-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin, er det nødvendigt at eliminere saltsyren før udøvelse af reaktionen.

10

I en to liters reaktor udstyret med midler til opvarmning, afkøling og omrøring blev der udhældt 22,15 g (0,11 mol) af udgangsmaterialet og 500 ml vand. Efter omrøring blev der tilsat en tilstrækkelig mængde af en 10%'s vandig opløsning af natriumbicarbonat til opnåelse af pH 7; et hvidt bundfald kom til syne og blev fraskilt, vasket og tørret (16,5 g eller 0,1 mol).

15

16,5 g af basen blev derpå behandlet i en lignende reaktor med 200 ml dichlormethan, under omrøring, hvilket førte til en suspension. Denne blev afkølet til 5 °C. Der blev derpå langsomt tilsat 14,7 g (0,11 mol) N-chlor-succinimid, og blandingen blev omrørt i 2 timer. Der dannedes et hvidt bundfald, som blev fraskilt, vasket, tørret og omkrystalliseret fra ethanol ved 40 °C. Udbytte 16,8 g (84%) af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_9H_{10}ClNO_2$. Smeltepunkt 248 °C.

20

25

30

35

EKSEMPEL 21,3-dihydro-3-propyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-
(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-propyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Produktudbytte 79%, hvilket produkts elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{11}H_{14}ClNO_2$. Smeltepunkt 242 °C.

10

EKSEMPEL 31,3-dihydro-3-phenyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-
(3,4-c)-pyridin

15

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-phenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 69% af et krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{14}H_{12}ClNO_2$. Smeltepunkt 230 °C.

20

EKSEMPEL 41,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy
furo-(3,4-c)-pyridin

25

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 76% af et krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$. Smeltepunkt 218 °C.

30

35

EKSEMPEL 51,3-dihydro-3-p-methoxyphenyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy
furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-p-methoxyphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 73% af et krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{14}ClNO_3$. Smeltepunkt 204 °C.

10

EKSEMPEL 6

15

1,3-dihydro-3-p-methylthiophenyl-4-chlor-6-methyl-7-
hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-p-thiomethylphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 72% af et krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{14}ClNO_2S$. Smeltepunkt 193 °C.

20

25

EKSEMPEL 71,3-dihydro-3-p-triflourmethylphenyl-4-chlor-6-methyl-7-
hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-p-triflourmethylphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 81% af et krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{11}ClF_3N_2O_2$. Smeltepunkt 221 °C.

30
35

EKSEMPEL 81,3-dihydro-3 α -furyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3 α -furyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 71% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god
10 overensstemmelse med formlen $C_{12}H_{10}ClNO_3$. Smeltepunkt 187 °C.

EKSEMPEL 9

15

1,3-dihydro-3 α -thienyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3 α -thienyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 70% af et hvidt
20 krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{12}H_{10}ClNO_2S$. Smeltepunkt 168 °C.

25

EKSEMPEL 101,3-dihydro-3-phenylethyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

30

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-phenylethyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 79% af et gulligt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god
35 overensstemmelse med formlen $C_{16}H_{16}ClNO_2$. Smeltepunkt 193 °C.

EKSEMPEL 111,3-dihydro-3,3,6-trimethyl-4-chlor-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3,3,6-trimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 89% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{10}H_{12}ClNO_2$. Smeltepunkt 251 °C.

10

EKSEMPEL 12

15

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

20

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-phenyl-3,6-dimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 84% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{14}ClNO_2$. Smeltepunkt 246 °C.

25

EKSEMPEL 131,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-3,6-dimethyl-4-chlor-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

30

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-3,6-dimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 87% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{13}Cl_2NO_2$. Smeltepunkt 233 °C.

35

EKSEMPEL 141,3-dihydro-3- α -thienyl-3,6-dimethyl-4-chlor-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3- α -thienyl-3,6-dimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 68% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{13}H_{12}ClNO_2S$. Smeltepunkt 209 °C.

10

EKSEMPEL 15

15

1,3-dihydro-3-n-pentyl-3-p-toluy1-4-chlor-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

20

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-n-pentyl-3-p-toluy1-6-dimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 66% af et produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{20}H_{24}ClNO_2$. Smeltepunkt 180 °C.

EKSEMPEL 16

25

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

30

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3,3-diphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 88% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{20}H_{16}ClNO_2$. Smeltepunkt 240 °C.

35

EKSEMPEL 17

1,3-dihydro-3-(2,3-dichlorophenyl)-3-phenyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-(2,3-dichlorophenyl)-3-phenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 81% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{20}H_{14}Cl_3NO_2$. Smeltepunkt 221 °C.

10

EKSEMPEL 18

15

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

20

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-p-trifluormethylphenyl-3-phenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 84% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{21}H_{15}ClF_3NO_2$. Smeltepunkt 259 °C.

25

EKSEMPEL 19

1,3-dihydro-3-p-pyrrolidinylethoxyphenyl-3-p-chlorophenyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

30

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-pyrrolidinylethoxyphenyl-3-p-chlorophenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 78% af et hvidt krystallinsk produkt, hvis elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen $C_{26}H_{26}Cl_2NO_3$. Smeltepunkt 200 °C.

35

EKSEMPEL 201,3-dihydro-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl-ethyl)-3 α -furyl-4-chlor-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde ud fra 1,3-dihydro-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3 α -furyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin. Udbytte 58% af et gulligt krystallinsk produkt, hvis
10 elementaranalyse udviste god overensstemmelse med formlen C₂₃H₂₅ClNO₆. Smeltepunkt 197 °C.

TOXICITET

15

Toxiciteten blev undersøgt på rotter og mus oralt. Der kunne ikke bestemmes nogen LD₅₀ på rotter, hvorimod den for mus ikke var lavere end 4 g/kg.

FARMAKOLOGI

20

Interessen for forbindelserne ifølge opfindelsen er blevet sandsynliggjort ved forskellige farmakologiske tests.

25

1) Studie af urinelimeneringen i rotte.

Dette studie er blevet udført på Wistar-hanrotter med en vægt på 270-280 g.

30

Der blev anvendt ti grupper med hver tolv dyr; otte grupper med forbindelserne ifølge opfindelsen, en gruppe med tienilinsyre som referenceforbindelse, og alle dyr i disse ni grupper fik samme dosis på 10 mg/kg/dag; den tiende portion er til kontrol.

35

Dyrene blev behandlet i tre dage og anbragt i et metabolisk bur udstyret til opsamling af urin; hverken

føde eller drikke blev indgivet under behandlingen for at undgå forurening. Det opsamlede volumen urin blev målt efter 6 timers forløb og 24 timers forløb. Efter 6 timers forløb modtog hvert dyr 25 ml/kg fysiologisk serum. På dag nummer 4 modtog dyrene den sidste behandling. For alle grupper blev Na^+ og K^+ målt og forholdet Na^+/K^+ beregnet. Resultaterne fremgår af den efterfølgende tabel I. Tilsvarende forsøg blev udført med nogle af de fra GB-A2 092 586 kendte forbindelser med en 5 gange højere dosering. Resultaterne fremgår af tabel II.

15

20

25

30

35

TABEL I

5	Administrering pr. os af 10 mg/kg/dag	Volumen (ml)				Na/K forhold
		0-6 timer	6-24 timer	0-24 timer	0-48 timer	
10	Kontrol	6,6	11,3	17,9	35,4	1,24
	Tienilinsyre	8,4	10,8	19,2	37,5	1,51
	Eksempel 2	9,0	11,3	20,3	39,9	2,24
15	Eksempel 3	9,9	10,8	20,7	39,7	2,53
	Eksempel 4	10,8	10,8	21,6	40,0	2,80
20	Eksempel 7	10,1	11,6	21,7	40,3	2,37
	Eksempel 12	9,9	11,4	21,3	40,1	2,87
	Eksempel 15	10,9	11,8	22,7	41,6	2,46
25	Eksempel 17	9,6	12,0	21,6	41,0	2,55
	Eksempel 18	10,0	12,4	22,4	41,2	2,39

30

35

TABEL II

5	Administrering	Volumen (ml)			
	pr. os af				
	50 mg/kg/dag				
		0-6	6-24	0-24	0-48
		timer	timer	timer	timer
10	Kontrol	5,6	14,2	19,8	38,0
	Tienilinsyre	7,9	8,5	16,5	34,1
15	Eksempel 1	9,5	10,8	20,3	38,8
	Eksempel 3	10,1	10,6	20,7	38,6
	Eksempel 5	10,4	10,8	21,3	38,9
20	Eksempel 8	10,1	10,6	20,7	37,8
	Eksempel 10	9,8	11,0	20,8	39,0
25	Eksempel 13	8,9	11,3	20,2	39,4

2) virkning på blodtryk.

30 Dette studium blev udført på rotter, der led af for højt blodtryk induceret ved metoden af Goldblatt i sammenligning med indapamin. Denne metode er ikke nærmere beskrevet, for den er velkendt, og studiet viser, ved samme terapeutiske doser, at forbindelserne ifølge
 35 opfindelsen i dette forsøg har en lignende virkning på nedsættelse af blodtrykket i rotter.

Hovedinteressen ved forbindelsen ifølge opfindelsen ligger i det høje forhold Na^+/K^+ , som er meget favorabelt. Det er velkendt, at en lav udskillelseshastighed for K^+ er en fordel for patienten i de fleste tilfælde.

5

Præsentation - Dosologi

Skønt enhver oral form er egnet, foretrækkes tabletter og gelatinekapsler hver indeholdende 25-100 mg af den aktive bestanddel. Sædvanlig dosologi ved human terapi er 50-250 mg/dag.

10

15

20

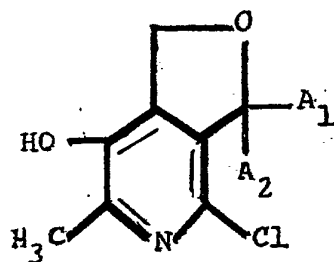
25

30

35

P a t e n t k r a v :

1. 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridinde-
 rivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene
 formel



hvor A_1 og A_2 uafhængigt betegner et hydrogenatom, en
 mættet eller umættet carbonhydridgruppe med lige kæde og
 1-5 carbonatomer, en furylgruppe, en thienylgruppe, en
 phenylgruppe, en phenylalkylgruppe eller en phenyl-
 alkenylgruppe, hvor hver gruppe A_1 og A_2 kan være
 usubstitueret eller substitueret med en eller flere
 substituenten valgt blandt chlor- og fluoratomer,
 trifluormethylgrupper, alkylgrupper med 1-5 carbonatomer,
 alkoxygrupper med 1-5 carbonatomer, alkylthiogru-
 pper med 1-5 carbonatomer, dialkylaminogru-
 pper, hvor hver alkyl-
 gruppe har 1-5 carbonatomer, dialkylaminoalkoxygrupper,
 hvor hver af de to alkylgrupper og alkoxygruppen har 1-5
 carbonatomer eller en α - eller β -alkoxy-N-pyrro-
 lidinylgruppe, hvor alkoxygruppen har 1-5 carbonatomer.

2. Farmaceutisk præparat indeholdende en effektiv mængde
 af et 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyri-
 dinderivat ifølge krav 1 i blanding med en farmaceutisk
 acceptabel fortynder eller bærer.