



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 156452**

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 319/08

(21) Patentsøknad nr. **821499**
(22) Inngivelsesdag 06.05.82
(24) Løpedag 06.05.82
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -

(71)(73) Søker/Patenthaver **DR. L. ZAMBELETTI S.P.A.**,
Corso Matteotti,
Milano,
Italia.

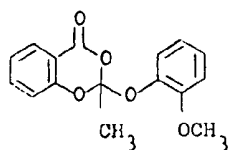
(41) Alment tilgjengelig fra 08.11.82
(44) Utlegningsdag 15.06.87
(72) Oppfinner **GIUSEPPE QUADRO**, Milano, Italia.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor
Dr.ing. K.O. Berg, Oslo.

(30) Prioritet begjært 07.05.81, IT, nr. 21558 A/81.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVT 2,4-DIOXACYKLOHEKSANON-
DERIVAT.**

(57) Sammendrag 3-(2-metoksy-fenoksy)-3-metyl-benzo-2,4-dioksacykloheksa-
non med formel



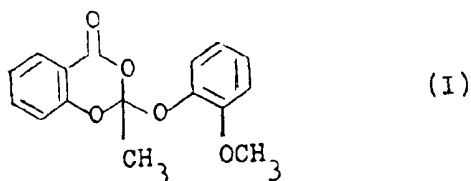
(I)

Forbindelsen har farmasøytisk verdifulle egenskaper.
Fremstilling av forbindelsen er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr. 3741985.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk aktiv 3-(2-metoksy-fenoksy)-3-metyl-benzo-2,4-dioxacykloheksanon med formel

5



10

Forbindelsen viser bemerkelsesverdige farmakologiske egenskaper. F.eks. har den høyere anti-hostevirkning enn kodein, en antiinflammatorisk virkning som er praktisk talt lik acetylsalisylsyrens og antipyretisk virkning som bare er litt lavere enn den acetylsalisylsyren viste. Disse fordelaktige biologiske egenskaper samtidig med fullstendig mangel på gastrolesiv virkning og en nesten neglisjerbar toksisitet (både akutt, subakutt og kronisk) gjør at denne substansen er nesten perfekt tolererbar i gastriske mengder og følgelig spesielt egnet for oral og rektal administrering.

15

20

25

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av forbindelsen I som i det følgende kalles MR 693 for korthets skyld, består av å omsette acetylsalisylsyreklorid, guaiakol og pyridin i molforholdet 1:1:1. Reaksjonen utføres i inert organiske løsningsmidler så som f.eks. metylenklorid.

30

Det følgende ikke-begrensede eksempel er gitt for å illustrere oppfinnelsen bedre.

35

156452

2

E K S E M P E L

- 5 a) Acetylsalisylsyreklorid ble fremstilt ved å koke syren og tionylklorid i 3 timer, avdampe overskuddet av tionylklorid og destillere den erholdte rest under vakuum ($150^{\circ}\text{C}/30\text{ mm Hg}$)
Utbytte: 50-70% av teoretisk.
- 10 Det erholdte klorid ble holdt ved $0-4^{\circ}\text{C}$ i 18 timer.
- 15 b) En løsning av 709 g (3,57 mol) acetylsalisylsyreklorid erholdt som under a) i 685 ml metylenklorid ble satt til 442 g (3,57 mol) guaiakol. Den resulterende blanding ble utvendig avkjølt med et vannbad, deretter ble 282 g (3,57 mol) pyridin tilsatt dråpevis, mens reaksjonstemperaturen ble holdt på $20-25^{\circ}\text{C}$. Etter at tilsetningen var ferdig ble røringen forlenget med ca. 1 ytterligere time, og blandingen fikk deretter stå i 16 timer.
- 20 Blandingen ble vasket flere ganger med vann, den organiske fasen tørket over vannfritt natriumsulfat og tilslutt fordampet under redusert trykk. Den erholdte gule rest krystalliseres langsomt. Den ble etter 48 timer opptatt i en liten mengde etanol, den resulterende blanding ble filtrert og de erholdte krystaller ble vasket. Etter krystallisering fra etanol fikk man 291 g av forbindelsen med formel I, smeltepunkt $70-74^{\circ}\text{C}$.
- 25 Elementæranalysen stemmer med den antatte struktur, hvilket også er bekreftet ved krystallografiske undersøkelser:
- 30 MR 693 (empirisk formel $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$; m.v. = 286,29).
Krystalliseres i det ortorombiske system, romgruppe Pbca.
- 35 Celleparametrene er: $a = 9,968(3)$, $b = 23,808(4)$, $c = 11,668(2)\text{Å}$; $v = 2769(2)\text{Å}^3$. De ble bestemt gjennom en minste kvadraters analyse på $\sin^2\theta$ verdiene for 50 reflekser.
Målingene ble utført med et automatisk diffraktometer CAD4

(Nonius), ved bruk av Mo K α stråling ($\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$), med grafittmonokromator. Densiteten beregnet for 8 molekyler i cellen er 1,373 g/cm; den eksperimentelle verdi (ved flotasjon i K₂H₉I₄ løsning) er en 1,370 g/cm².

På en tilnærmet sfærisk krystall (diameter ca. 0,28 mm) ved bruk av samme diffraktometer og ved anvendelse av omega-scanning teknikk ved varierbar hastighet ble 2377 intensiteter målt. Den periodiske kontroll av tre standard intensiteter viste ingen forsemling av krystallet. Dataene er korrigeret gjennom Lorentz- og polarisasjonsfaktorer; ingen absorpsjonskorreksjon har vært nødvendig [$\mu(\text{Mo K}\alpha) = 1,1 \text{ cm}^{-1}$].

Strukturen (se vedlagte tegning) er bestemt ved direkteметодer. Den endelige bestemmelse av 247 parametre (skalafaktor, sekundær ekstinksjon koeffisient, koordinater og termiske anisotropifaktorer for 16C og 50, koordinater og isotropiske B faktorer for 14 H) er utført gjennom påfølgende sykler av fullstendig minste kvadraters matrise, basert på 2055 reflekser med positiv intensitet. Den minimaliserte mengde var

$$\sum \underline{w} (F_o - F_c)^2 \text{ med vekt } \underline{w} = 4F_o^2 / \sigma^2 (F_o)^2.$$

Den endelige variant indeks $R = (\sum |F_o| - |F_c|) / \sum |F_o|$

er 0,069, beregnet på 2055 reflekser som ble brukt ved bestemmelsen; vektindeksen R_w er 0,036 [for de 1662 reflekser med $F^2 > \sigma(F^2)$ er verdiene for R og R_w 0,048 hhv. 0,035].

De farmakologiske og toksikologiske egenskapene til MR 693 er beskrevet nedenfor.

Farmakokinetikk og metabolisme

Undersøkelser utført både in vitro og in vivo.

In vitro eksperimentene har vist at forbindelsen MR693 hydrolyseres enzymatisk til acetylsalisylsyre og guaiakol. Organene som viser den høyeste esteraseaktivitet viste seg å være lungene og nyrene. Da MR 693 ikke har noen ioniserbar

156452

4

funksjonell gruppe, er den meget lipfil og man kan rimelig anta at den passerer meget lett gjennom fordøyelsens epitel.

- 5 In vivo eksperimentene har bekreftet at forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen som hovedsakelig absorberes som sådan etter oral administrering hydrolyseres til acetylsalisylsyre, salisylysyre og guaiakol. Salisylysyren og dens acetylderivat går inn i den systemiske sirkulasjon og utskilles gjennom
- 10 urinveien.

Derimot absorberes guaiakolet hovedsakelig ad pre-systemisk vei idet den kommer inn i lungene gjennom lymfekarene og fjernes ad åndedrettsveiene.

- 15 Salisylysyren og acetylsalisylsyrens konsentrasjoner observeres i lungene etter administrering av MR 693 og viser seg å være høyere enn de som observeres i plasmaet og leveren. Det kan derfor antas at den markerte blodsirkulasjonstropisme
- 20 for guaiakol også gir en relativt bedre blodsirkulasjonstropisme for salycilatene.

Anithostevirkning

- 25 Eksperimentene ble utført på marsvin ved bruk av sitronsyre aerosol indusert hostemetode. Virkningen av MR 693 ble undersøkt ved å gi forbindelsen oral og intraperitonealt og bruke kodein som sammenligningsforbindelse, dvs. et velkjent og meget anvendt antihostemiddel.

- 30 Fra de erholdte resultater som er sammenfattet i den følgende tabell 1, kan man slutte følgende:

- oral administrering

- 35 Ved forsøksdosen på 500 mg/kg gir MR 693 en markert reduksjon fremfor kontrollene av antall hosterier. Denne aktivitet er bedre enn den som under samme betingelser vises ved en oral dose på 25 mg/kg kodein.

- intraperitoneal administrering

MR 693 viser utmerket aktivitet også gitt ad denne vei.

- 5 I en dose på 100 mg/kg observeres en 100% reduksjon i sammenligning med kontrollene av antall hosterier, mens kodein ved 12,5 mg/kg , igjen gitt ad intraperitoneal vei, forårsaket en reduksjon på 93%.

10 TABELL 1

Sitronsyre aerosol induisert hoste forsøk hos marsvin:
antihosteaktivitet av MR 693 og kodein

15

Forbindelse	Dose	Administrerings- måte	%-inhibering hoste- rier
MR 693	500	os	84,3
	100	i.p.	100,0
Kodein	25	os	76,7
	12,5	i.p.	93,7

25

Gastrolesiv aktivitet

- 30 MR 693 og acetylsalisylsyre som sammenligningsforbindelse ble gitt ad oral vei til rotter som hadde fastet i minst 18 timer.

- Etter 6 timer fra begynnelsen av eksperimentet ble rottene avlivet og magene åpnet og undersøkt for å fastslå nærværet av lesjoner på de gastriske slimhinner.
- 35

De erholdte resultater uttrykt som gjennomsnittlig diameter (i mm) av lesjonene er angitt i den følgende tabell 2:

De viser klart at forbindelsen som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse i motsetning til acetylsalisylsyre tolereres fullstendig i gastriske mengder.

5 TABELL 2

Gastrolesiv aktivitet hos rotter av MR 693 og acetylsalisylsyre etter oral administrering.

10

Forbindelse	Dose (mg/kg os)	Gj.snittlig diameter av lesjonene (mm)
Kontroller	-	0,1 ± 0,1
MR 693	100	0
	400 [*]	0
Acetylsalisyl- syre	250 [*]	3,7 + 0,8

15

20

* Ekvimolakulær dosering.

25 Antiinflammatorisk virkning

25

De antiinflammatoriske egenskapene til MR 693 ble undersøkt ved hjelp av karagenin indusert ødemforsøk hos rotter ved å gi forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen ad oral vei og bruke acetylsalisylsyre som sammenligningssubstans i ekvivalente doser.

30

De oppnådde resultater viser klart at MR 693 forårsaker en markert reduksjon av ødem og at denne reduksjon er praktisk talt av samme størrelse som den sammenligningssubstansen viser. Disse resultater er sammenfattet i den følgende tabell 3.

35

TABELL 3

5 Karagenin induisert ødemforsøk i rotter: antiinflammatorisk aktivitet av ekvimolare doser av MR 693 og acetylsalisylsyre

Forbindelse	Dose (mg/kg os)	% inhibering av ødem
MR 693	400	30
Acetylsalisylsyre	250	33

10

Antipyretisk aktivitet

15

Denne aktivitet ble undersøkt ved hjelp av gjærindusert hypertermiforsøk hos rotter, idet acetylsalisylsyre gitt i ekvimolare doser ble brukt som sammenligningssubstans.

20

De erholdte resultater som er sammenfattet i den følgende tabell 4 viser at MR 693 har en markert antipyretisk virkning, som bare er litt lavere enn den acetylsalisylsyren viser.

25

TABELL 4

Gjærindusert hypertermiforsøk i rotter: antipyretisk aktivitet av ekvimolare doser av MR 693 og acetylsalisylsyre.

30

Forbindelse	Dose (mg/kg os)	%-inhibering
MR 693	400	86
Acetylsalisylsyre	250	103

35

156452

8

Toksisitet

Akutt toksisitet

5

Akutte tosisitetsforsøk ble utført i mus og rotter ved å gi forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen ad oral og intraperitoneal vei. Som man ser fra resultatene som er angitt i den følgende tabell 5, kan MR 693 anees å være en meget lite toksisk forbindelse.

10

TABELL 5

Akutt toksisitet av MR 693 i mus og rotter

15

Dyrart	Administrerings- måte	DL ₅₀ mg/kg
Mus	os	> 3000
Rotter	os	> 3000
	i.p.	1750

20

25

Subakutt toksisitet

Subakutt toksisitetsstudier ble utført på rotter og hunder ved å gi MR 693 ad oral vei i 4 påfølgende uker.

30

Parametrene som er tatt i betraktning er de følgende:

- adferd
- dødelighet
- 35 - vektøkning
- hematologiske data
- hematokjemiske data
- glykosuri, proteinuri, albuminuri og hematuri
- autoptisk undersøkelse

- vekt av hovedorganer
- histologiske undersøkelser av hovedorganene; men ikke i noen tilfeller fant man endringer eller misdannelser som kunne tilskrives behandlingen med forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen.

Kronisk toksisitet

- 10 Kroniske toksisitetsstudier ble utført på rotter som ad oral vei fikk MR 693 i 24 etterfølgende uker, og hunder som ad oral og rektal vei fikk forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen i 24 uker.
- 15 Parametrene som er tatt i betraktning er som følger:
- generelle tilstander
 - adferd
 - dødelighet
- 20 - hematisk krasis
- biokjemisk undersøkelse av blodet
 - glykosuri, proteinuri, hematuri, albuminuri
 - autoptisk undersøkelse
 - vekt og histologisk kontroll av hovedorganene;
- 25 men ingen forandringer eller spesielt signifikante anatomiske -patologiske tilstander ble overhodet ikke funnet. Dessuten viste undersøkelsen av fordøyelses-trakten ingen forandring av slimhinnene.

30 Teratogenese

Teratogenesestudier ble utført på rotter og kaniner som ad oral vei ble behandlet med MR 693 under hele svangerskaps-tiden. Undersøkelsen av:

- 35
- antall gravide hunner
 - antall døde hunner
 - opprinnelig kropsvekt/sluttvekt (av mødrene)
 - totalt antall foetuses

156452

10

- gjennomsnittstall av levende fuetuses
- totalt antall døde foetuses
- totalt antall re-absorpsjoner
- 5 - gjennomsnittsvekt av levende foetuses
- mulige misdannelser

viste at behandlingen med MR 693 ikke forårsaket noen foran-
10 dring. Hverken somatiske eller skjelettmisdannelser ble
observert, og heller ingen variasjon i antall av overlevne
kull.

Farmasøytiske blandinger

- 15 Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan gi oralt eller rektalt,
og kan anvendes i forskjellige farmakologiske blandinger så
som f.eks:

20 Tabletter og kapsler som inneholder 0,5 g av den aktive be-
standdel

5,0% og 3,3% (vekt) suspensjoner

suppositorier som inneholder 1,2 og 0,5 g av den aktive be-
standdel.

25

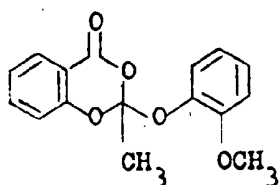
30

35

P a t e n t k r a v

5 Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktiv 3-(2-metoksy-fenoksy)-3-metyl-benzo-2,4-dioksacykloheksanon med formel

10



(I)

15

k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter acetylsalisylsyreklorid, guaiakol og pyridin i det molare forhold 1:1:1, i nærvær av et inert organisk løsningsmiddel.

20

25

30

35

156452

