

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 822980 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 822980

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D493/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.08.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.08.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.03.1983

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

31.08.1981 DE P_3134364.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Chem. Pharmaz. Fabrik Dr. Hermann, Kirchstrasse 12-16, Luenen/Westf. BRD, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Eiden, Fritz, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Schuenenmann, Jyrgen, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 • Mayer, Dieter, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Furanokromonijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

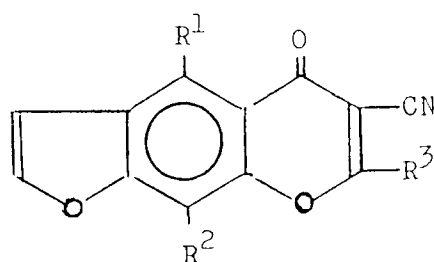
Furanokromonderivat, förfarande för deras framställning och dessa innehållande farmaceutiska produkter.

Furanokromonijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita

Keksintö koskee uusia furanokromonijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät mainittuja johdannaisia.

Erityisesti keksintö koskee furanokromoniyhdistettä, joilla on yleiskaava I:

10



I

15

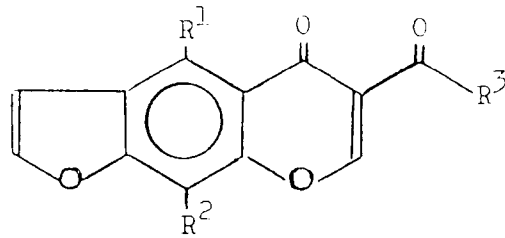
missä R^1 merkitsee (C_1-C_6) -alkoksia, hydroksyyliä tai ω -[di- (C_1-C_6) -alkyyli-amino]- (C_1-C_6) -alkoksia, R^2 edustaa vetyä tai (C_1-C_6) -alkoksia ja R^3 vetyä, (C_1-C_6) -alkyyliä, fenyyliä tai R^4 -fenyyliä, missä R^4 merkitsee halogeenia, (C_1-C_6) -alkoksia tai trifluorimetyyliä.

Silloin kun jokin C_1-C_6 -alkyyli-radikaali esiintyy jossakin radikaaleista $R^1 - R^4$, tämä alkyyli-radikaali voi olla esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, t-butyli, n-pentyyli, isoamyli tai n-heksyyli. C_1-C_4 -radikaalit, erityisesti metyyli ja etyyli, ovat edullisia.

Substituentti R^4 voi olla o-, p- tai m-asemassa, jossa suhteessa p-asema on edullinen. Jos R^4 edustaa halogeenia, tämä on kloori, fluori tai bromi, edullisesti kloori tai fluori.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla jonkin yleiskaavan II mukaisen yhdisteen:

35



II

5

missä R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on edellä mainitut merkitykset, reagoida hydroksylamiinin tai jonkin sen happoadditiosuolan kanssa.

10 Tämä reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa, joka on korkeampi kuin noin 40°C . Hydroksyyliamiinia käytetään tavallisesti suolana, joka liuotetaan esimerkiksi muurahaishappoon ja natriumasetaattiin tai alkali-

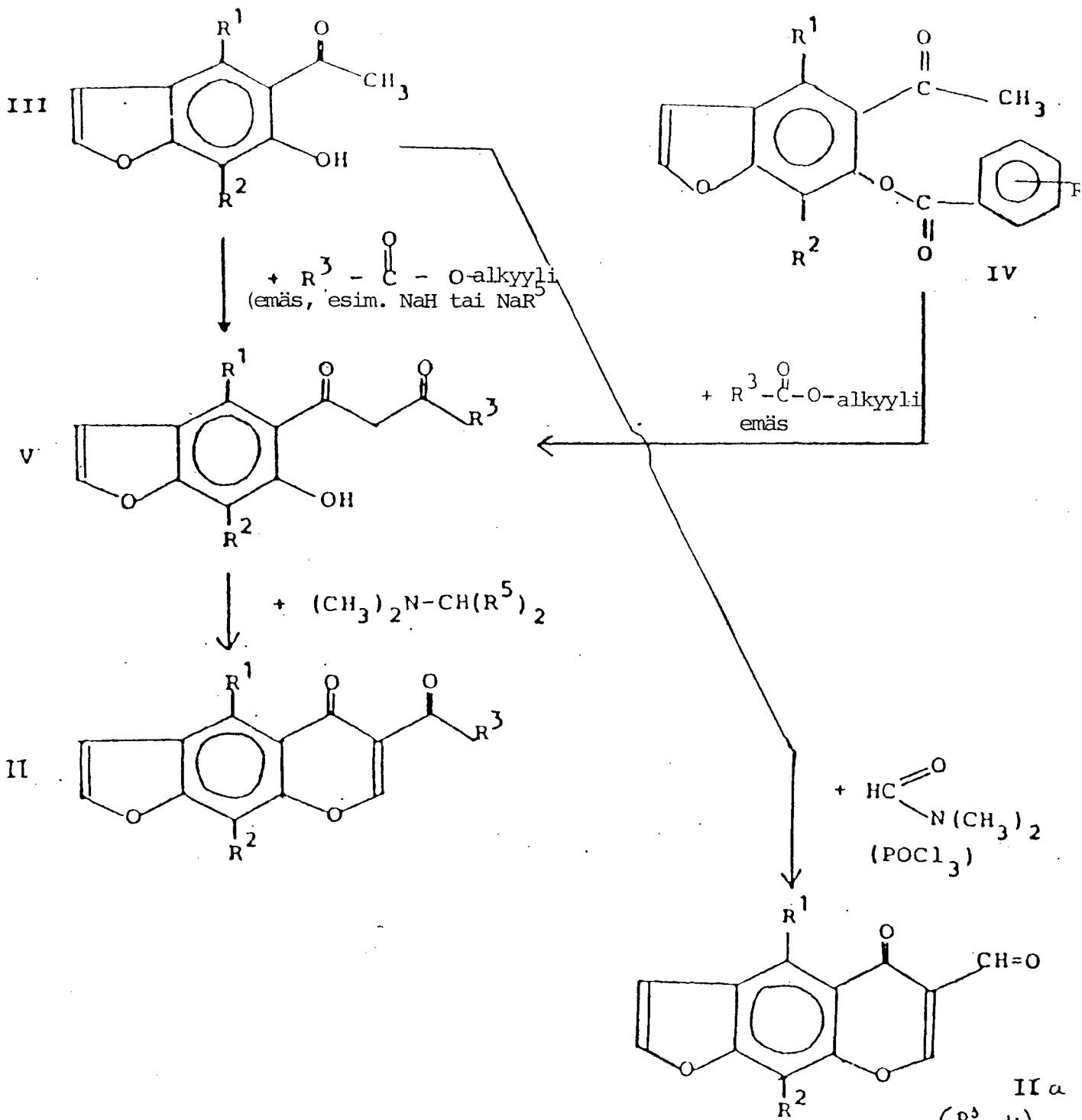
15 metallihydroksidiin tai pyridiiniin. Kaavan II mukainen lähtöyhdiste voidaan valmistaa monilla erilaisilla tavoilla. Seuraavalla sivulla oleva virtauskaavio osoittaa muutamia tapoja kaavan II mukais-

20 Kaavan III mukaisia yhdisteitä (katso virtauskaavio-ota) voidaan saada kelliinin tai visnagiinin tai näiden johdannaisten hydrolyysillä. Yleiskaavan IV mukaisia yhdisteitä saadaan yleiskaavan III mukaisista yhdisteistä reaktioilla sopivien happokloridien tai -anhydridien kanssa jonkin emäksen läsnäollessa.

25 Reaktio $V \rightarrow II$ suoritetaan edullisesti lämpötiloissa, jotka ovat 40°C :n alapuolella, erityisesti 30°C :n alapuolella. Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimien kuten aromaattisten hiilivetyjen tai halogeenihiilivetyjen läsnäollessa.

30

Virtauskaavio



Kaavoissa R^5 merkitsee metoksia, etoksia tai i-propoksia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden, missä R^3 merkitsee vetyä, valmistus voidaan lisäksi suorittaa reaktion $III \longrightarrow IIa$ mukaisesti.

5 Tätä reaktiota ($III \longrightarrow IIa$) varten käytetään edullisesti lämpötilaa, joka on $50^{\circ}C$:n alapuolella. Ylimäärää dimetyyliformamidia käytetään liuottimena. Reaktiota dimetyyliformamidin kanssa seuraa hydrolyysi käyttäen esimerkiksi jään ja veden seosta.

10 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on ennen kaikkea analgeettisia, anti-inflammatorisia, antitromboottisia ja verihiutaleiden aggregoitumista estäviä ominaisuuksia.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan käsitellä tavanomaisiksi nestemäisiksi tai kiinteiksi farmaseuttisiksi valmisteiksi, esimerkiksi päällystetyiksi tableteiksi, 15 pillereiksi, peräpuikoiksi ja liuoksiksi, myös injektiota varten. Käytetään tavanomaisia täyteaineita, kantaja-aineita ja laimentimia ja tavanomaisia näiden farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseen käytettäviä menetelmiä.

20 Tavallinen yksittäinen annos on 2 - 20 mg/kg oraalisesti ja 0,5 - 5 mg/kg intraveenisesti, ja tavanomaiset päivittäiset annokset ovat yleensä kolme kertaa nämä mainitut yksittäiset annokset.

25 Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, missä R^1 ja R^2 ovat molemmat alkokseja, joissa on 1-4 hiiliatomia, ja erityisesti metokseja, jmissä R^3 edustaa edullisesti vetyä tai fenyyliä.

Esimerkki I

30 (3-syano-5,9-dimetoksi-furo- $\sqrt{3,2-q7}$ - Δ^2 -kromen-4-oni)

a) 3-formyyli-5,9-dimetoksi-furo- $\sqrt{3,2-q7}$ - Δ^2 -kromen-4-oni
122,8 g (0,8 mol) $POCl_3$ lisätään tipoittain liuokseen, jossa on 47,23 g (0,2 mol) kellinonia 750 ml:ssa dimetyyliformamidia, siten että reaktioliuoksen lämpötila ei ylitä $40^{\circ}C$:ta. Sen jälkeen, kun on lisätty vielä 250 ml dime-

35

tyyliformamidia, seosta sekoitetaan vielä toinen tunti siten, että sisälämpötila on enintään 45°C.

Sen jälkeen, kun reaktioseos on jäädytetty huoneenlämpötilaan, sitä hydrolysoidaan jää/vesi -seoksessa. Kellertävä saostuma suodatetaan pois käyttäen imua ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä: saanto (sen jälkeen, kun on kiteytetty uudelleen yhden kerran): 88%; sulamispiste 206-207°C.

b) -syano-5,9-dimetoksi-furo- $\sqrt{3,2-g7}$ - Δ^2 -kromen-4-oni

Liuos, jossa on 18,2 g (0,26 mol) NH₂OH.HCl ja 13,6 g (0,2 mol) natriumformaattia 150 ml:ssa muurahais-happoa, lisätään liuokseen, jossa on 27,42 g (0,1 mol) 3-formyyli-5,9-dimetoksi-furo- $\sqrt{3,2-g7}$ - Δ^2 -kromen-4-onia 200 ml:ssa etikkahappoa ja seosta sekoitetaan 50°C:ssa 4 tuntia. Sen jälkeen kun seos on jäädytetty huoneenlämpöön, se kaadetaan jää/vesi -seokseen ja jätetään seiso- maan yön yli. Saostuma suodatetaan pois käyttäen imua ja lämmitetään 70°C:een 1000 ml:ssa 10%:n vahvuista KOH-liu- osta (C₂H₅OH/H₂O =1:1) 2 tunnin ajan. Sen jälkeen, kun seos on jäädytetty huoneenlämpöön, se tehdään happamaksi laimealla kloorivetyhapolla. Saostuma kiteytetään uudel- leen asetonitriilistä; saanto (sen jälkeen, kun on kitey- tetty uudelleen kahdesti): 54,4%; tummanruskeita kiteitä, joilla on sulamispiste 245-247°C.

Esimerkki 2

3-syano-2-fenyyli-5,9-dimetoksi-furo- $\sqrt{3,2-g7}$ - Δ^2 -kromen-4-oni

a) 3-bentsoyyli-2-norkelliini

Liuos, jossa on 0,01 mol 5-(bentsoyyliasetyyli) -4,7-dimetoksi-6-hydroksi-bentsofuraania 15 ml:ssa abso- luuttista CHCl₃, lisätään tipoittain 0,0a mooliin dime- tyyliaminoformamidiasetaalia huoneenlämmössä. Kun reaktio on päättynyt (noin 30 minuuttia), seos haihdutetaan kui- viin vakuumissa, jäännös jauhetaan tahnaksi, käyttäen sili- kageeliä ja ksyleeni/asetonia (8:2) eluointiaineena, ja tahna pannaan silikageelipylvääseen (0,55 mm).

Pylvästä eluoidaan ksyleeni/asetonilla (8:2), eluaatti haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös kiteytetään uudelleen kahdesti n-butanolista, jolloin saadaan oranssinvärisiä kiteitä, joiden sulamispiste on
 5 178-179°C; saanto: 43%.

b) 3-syano-2-fenyyli-5,9-dimetoksi-furo- $\sqrt{3,2-q}$ - Δ^2 -kromen-4-oni

1,05 g saatua 3-bentsoyyli-2-norkelliiniä liuotetaan 100 ml:aan 10%:n vahvuista KOH lämmittäen ja lisätään 0,42 g NH₂OH.HCl. Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia.
 10 Se kaadetaan sitten 150 ml:aan 10%:n vahvuista HCl, ja saostuma suodatetaan imulla. Tätä saostumaa kuumennetaan 90°C:ssa 50 ml:ssa 10%:n vahvuista KOH (EtOH:H₂O = 1:1) 30 minuutin ajan. Sen jälkeen, kun seos on jäähdytetty
 15 huoneenlämpöön, se tehdään happamaksi ja saostuma kiteytetään uudelleen isopropanolista; saadaan keltaisen-oranssin värisiä kiteitä, joiden sulamispiste on 213-214°C. Saanto 20%.

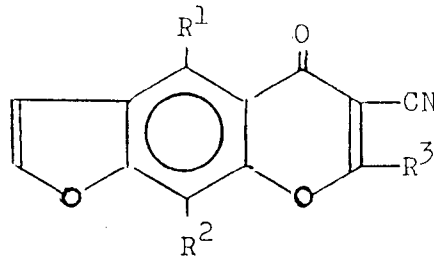
Esimerkki 3

20 Esimerkkiä 2 vastaavalla tavalla valmistetaan:
 3-syano-2-metyyli-5,9-dimetoksi-furo- $\sqrt{3,2-q}$ - Δ^2 -kromen-4-oni,
 3-syano-2-fenyyli-5-metoksi-furo- $\sqrt{3,2-q}$ - Δ^2 -kromen-4-oni,
 25 3-syano-2-fenyyli-5-hydroksi-furo- $\sqrt{3,2-q}$ - Δ^2 -kromen-4-oni,
 3-syano-2-(4-kloorifenyyli)-5,9-dimetoksi-furo- $\sqrt{3,2-q}$ - Δ^2 -kromen-4-oni.

Patenttivaatimukset:

1. Furanokromoniyhdisteet, t u n n e t t u j a siitä, että niillä on yleiskaava

5



I

10

missä R^1 edustaa (C_1-C_6) -alkoksia, hydroksyyliä tai ω -
 $\sqrt{\text{di}}-(C_1-C_6)$ -alkyyli-amino]- (C_1-C_6) -alkoksia,
 R^2 edustaa vetyä tai (C_1-C_6) -alkoksia ja
 R^3 edustaa vetyä, (C_1-C_6) -alkyyliä, fenyyliä tai
 R^4 -fenyyliä, missä
 R^4 on halogeeni, (C_1-C_6) -alkoksi tai trifluorimetyyli.

15

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
 n e t t u siitä, että siinä R^1 ja R^2 ovat molemmat me-
 tokseja ja R^3 on vety.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
 n e t t u siitä, että siinä R^1 ja R^2 ovat molemmat me-
 tokseja ja R^3 on fenyyli.

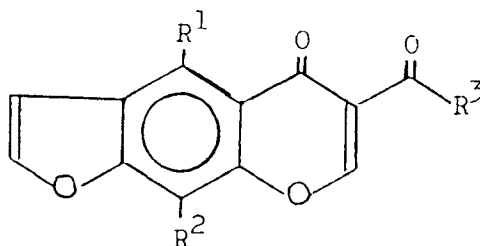
25

4. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksessa 1 ilmais-
 tun yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
 että yhdiste valmistetaan tavalla, jollaista tällä hetkel-
 lä käytetään tai joka on kuvattu analogisten yhdisteiden
 valmistukseen.

30

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että jonkin yhdisteen, jolla on yleiskaava

35



II

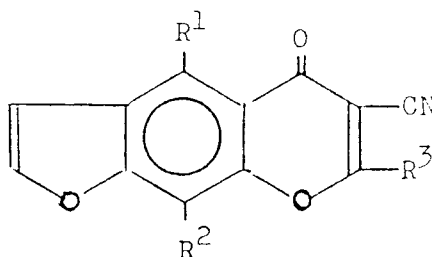
missä R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on patenttivaatimuksessa 1 ilmoitetut merkitykset, annetaan reagoida hydroksylaamiinin tai sen jonkin happoadditiosuolan kanssa.

5 6. Farmaseuttinen kompositio, t u n n e t t u
siitä, että se sisältää aktiivisena aineosana jonkin patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen seoksena yhden tai useamman tavanomaisen farmaseuttisen kantaja-aineen tai laimentimen kanssa.

Patentkrav:

1. Furanokromonföreningar, k ä n n e t e c k -
n a d e av den allmänna formeln

5



I

10

vari R^1 betecknar (C_1-C_6) (alkoxi, hydroxyl eller ω -di- (C_1-C_6) -
alkyl-amino)- (C_1-C_6) alkoxi,

R^2 betecknar väte eller (C_1-C_6) alkoxi och

15 R^3 är väte, (C_1-C_6) alkyl, fenyl eller R^4 -fenyl, vari

R^4 är halogen, (C_1-C_6) alkoxi eller trifluormetyl.

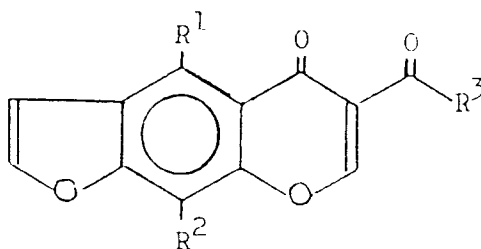
2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 vardera är metoxi och
 R^3 är väte.

20

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 vardera är metoxi och
 R^3 är fenyl.

4. Förfarande för framställning av en förening en-
ligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att
25 föreningen framställs på ett vedertaget sätt eller enligt
förfaranden som beskrivits för framställning av analoga
föreningar.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna
30 formeln



II

35

vari R^1 , R^2 och R^3 har de i patentkravet 1 angivna betydelse-
sarna, reageras med hydroxylamin eller ett syraadditionssalt
därav.

5 6. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att den innehåller en förening enligt patent-
kravet 1 som aktiv ingrediens och i blandning med en eller
flera sedvanliga farmaceutiska bärare eller dito utspädnings-
medel.