



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

82249

C (17) **Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen 11.10.1981

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 491/056

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **854088**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **21.10.85**

(24) Alkuperäisyys - Löpdag **21.10.85**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **24.04.86**

(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad **31.10.90**

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

23.10.84 GB 8426738 P

(71) Hakija - Sökande

1. **Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques,**
51/53 rue du Docteur Blanche, Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Esanu, Andre,** 5, Avenue d'Erlanger, Paris, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: **Leitzinger Oy**

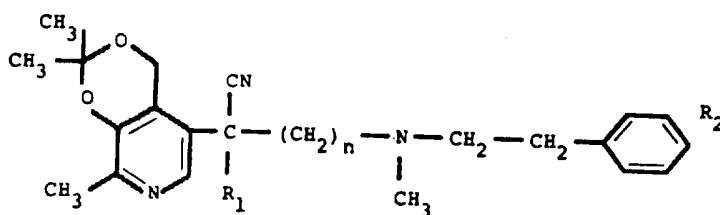
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Uusien pyridiini johdosten valmistusmenetelmä
Förfarande för framställning av nya pyridinderivat

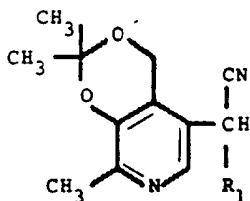
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä, jolla valmistetaan uusia
5-(1-syano-1-alkyyli-N-metyyli-N-metoksi-fenetyyli)-alkyyli-
amino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini johdoksia

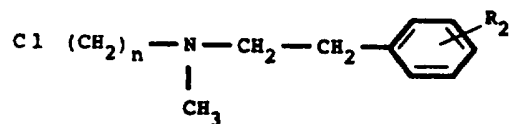


Menetelmässä saatetaan reagoimaan stökiometriset määrät
vastaavaa 5-(1-syano-1-R₁)-metyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-
dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä, jonka kaava on

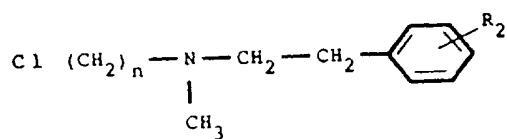
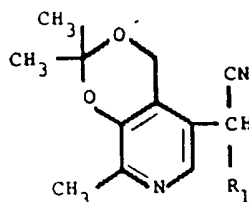
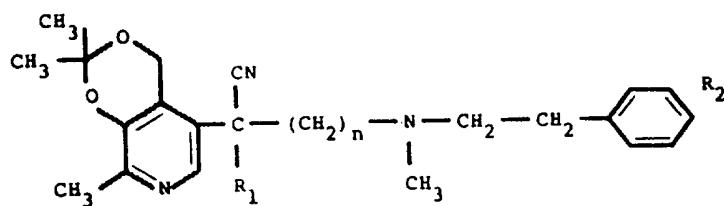


ja kyseeseen tulevaa /N-metyyli-N-(metoksi-fenetyyli/-ω-
alkyylikloridia, jonka kaava on

82249



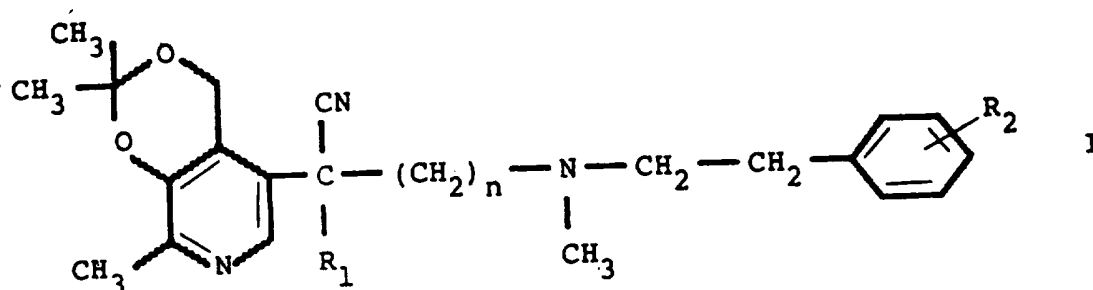
Uppfinningen avser ett förfarande, varmed framställes nya 5-(1-cyano-1-alkyl-N-metyl-N-metoxi-fenetyl)-alkylamino-2,8-trimetyl-4H-dioxino-(4,5-c)-pyridinderivat med formeln I. I förfarandet bringas stökiometriska mängder motsvarande 5-(1-cyano-1-R₁)-metyl-2,8-trimetyl-4H-dioxino-(4,5-c)-pyridin med formeln II och ifrågakommande N-metyl-N-(metoxi-fenetyl)- α -alkylklorid med formeln III att reagera med varandra.



Uusien pyridiini johdosten valmistusmenetelmä. - Förfarande för framställning av nya pyridinderivat.

Esillä olevan keksinnön kohteena on 3H-dioksino-(4,5-c)-pyridiinin uusien johdosten valmistusmenetelmä.

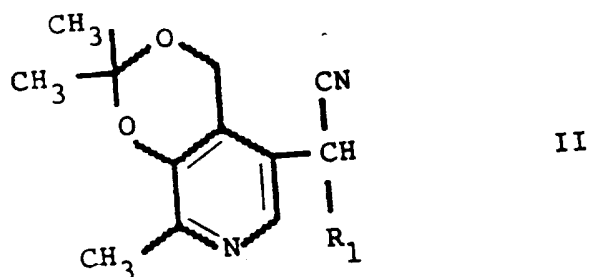
Tarkemmin sanoen tämän keksinnön kohteena on kaavan I mukaisten 5-(1-syano-1-alkyyli-N-metyyli-N-metoksifenetyyli)-alkyyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini johdosten ja näiden yhdisteiden terapeuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistus



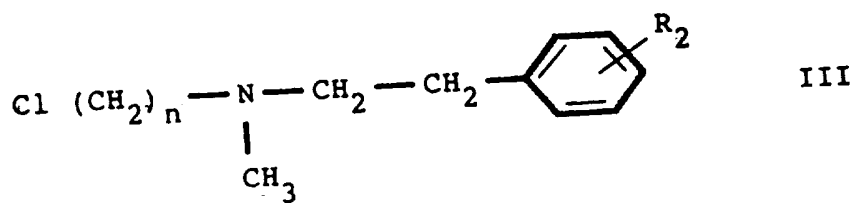
jossa kaavassa n on kokonaisluku 2 - 5, R_1 on suora tai haarautunut alempi, enintään C_5 -alkyyli ja R_2 on kaksi tai kolme OCH_3 -ryhmää.

Nämä yhdisteet ja niiden terapeuttisesti hyväksyttävät suolat ovat mielenkiintoisia aktiivisina ainesosina käytettäessä terapeuttisissa seoksissa, jotka ovat aktiivisia kalsiumantagonisteina. Toksikologist tutkimukset ovat antaneet suotuisia LD_{50} -arvoja rotilla ja hiirillä per os ja i.p.

Keksinnön mukaisesti nämä johdokset voidaan valmistaa helposti saattamalla reagoimaan stökiometriset määrät vastaavaa kaavan II mukaista 5-(1-syano-1- R_1)-metyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä



jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja kyseeseen tulevaa kaavan III mukaista /N-metyyli-N-(metoksi-fenetyyli)/-ω-alkyylikloridia



jossa n ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, kun mukana on stökiometrinen määrä natriumhydridiä, dimetyylisulfoksidissa lämpötilassa välillä 15 ja 65°C.

Yhdisteiden II valmistuksessa lähtöaine oli saksalaisessa patentissa n:o 2 102 831 kuvattu 5-hydroksimetyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini, joka edelleen oli kloorattu tionyylikloridilla (jolloin saatiin 5-kloorimetyyli) ja kondensoitu KCN:n kanssa (jolloin saatiin 5-syanometyyli); lähtöaine II, so. 5-(1-syano)-alkyyli saatiin käsittelemällä 5-syanometyyli johdos R_1BR :lla tai R_1Cl :lla samalla menetelmällä kuin mikä jäljempänä on kuvattu valmistettaessa yhdiste I yhdisteistä II ja III.

Keksintö koskee myös terapeuttisia seoksia, jotka sisältävät aktiivisena ainesosana tehokkaan määrän jotakin edellä

määriteltäviä yhdistettä yhdessä sopivan laimentimen tai kantajan kanssa.

Keksintö on helpompi ymmärtää seuraavista esimerkeistä.

Esimerkki 1

5-/1-syano-1-metyyli-N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/
propyyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 2$ $R_1 = \text{metyyli}$ $R_2 = (\text{OCH}_3)_2$

Yhden litran reaktoriin, joka oli varustettu jäähdytys-, lämmitys- ja sekoituslaitteilla, laitettiin (laitteen typpi-puhdistuksen jälkeen) 4,9 g (0,1 moolia) 50% natriumhydridiä öljyssä ja 100 ml dimetyylisulfoksidia; seosta sekoitettiin ja siihen lisättiin hitaasti tipottain liuos, joka sisälsi 23,2 g (0,1 moolia) 5-(1-syano)-etyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä 150 ml:ssa dimetyylisulfoksidia.

Reaktioseos tummeni ja lämpötila nousi 30°C:een. Sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia ja lisättiin hitaasti 25,8 g (0,1 moolia) /N-metyyli-N-(3,4-dimetoksifenetyyli)/-2-aminoetyyli-likloridia liuotettuna 100 ml:aan dimetyylisulfoksidia.

Reaktioseosta lämmitettiin 50°C:ssa, sekoitettiin 4 tuntia, kaadettiin jääveteen ja uutettiin dikloorimetyleenillä. Orgaaninen faasi pestiin sen jälkeen vedellä, erotettiin, kuivatettiin, käsiteltiin hiilimustalla, suodatettiin ja väkevöitiin kuiviin. Jäännös käsiteltiin oksaalihapolla 100 ml:ssa asetonia, jolloin saatiin keltaista sakkaa. Tämä erotettiin, pestiin ja kiteytettiin uudelleen metyylietyyliketonista. Saanto 38,6 g (71 %) keltaista kiteistä tuotetta, sulamispiste 164°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi täydellisesti kaavaa $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$.

Esimerkki 2

5-/1-syano-1-n-propyyli-N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksi-fenetyyli)/-n-propyyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 2$ $R_1 = n\text{-propyyli}$ $R_2 = (\text{OCH}_3)_3$

Toistettiin esimerkin 1 menetelmä, mutta lähtöaine oli 5-(1-syano)-n-butyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini ja /N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksi-fenetyyli)/-2-aminoetyylikloridi. Käsittely suoritettiin 40°C:ssä suolahapolla. Näin saatiin 32,5 g (59 %) vaalean-keltaista jauhetta, sulamispiste 204°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi hyvin kaavaa $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$, HCl.

Esimerkki 3

5-/1-syano-1-metyyli-N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-n-butyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 3$ $R_1 = \text{metyyli}$ $R_2 = (\text{OCH}_3)_2$

Esimerkin 1 menetelmä toistettiin käyttämällä samaa pyridiinijohdosta ja /N-metyyli-N(3,4-dimetoksifenetyyli)/-3-amino-n-propyylikloridia 55°C:ssä. Viimeinen happokäsittely jätettiin pois. Näin saatiin 29,5 g (63 %) valkoista tuotetta, sulamispiste 176-178°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi täydellisesti kaavaa $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$.

Esimerkki 4

5-/1-syano-1-etyyli-N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-n-butyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 3$ $R_1 = \text{etyyli}$ $R_2 = (\text{OCH}_3)_2$

Toistettiin esimerkin 3 menetelmä, mutta käyttämällä 50°C:ssa 5-(1-syano)-n-propyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä. Näin saatiin 25,2 g (52 %) valkoista jauhetta, sulamispiste 197-200°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi hyvin kaavaa $C_{28}H_{39}N_3O_4$:

Esimerkki 5

5-/1-syano-1-isopropyyli-N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-n-butyylimino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 3$ $R_1 = \text{isopropyyli}$ $R_2 = (OCH_3)_2$

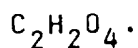
Toistettiin esimerkin 3 menetelmä, mutta käytettiin 5-(1-syano-2-metyyli)-n-propyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä ja samaa amiinikloridia 40°C:ssa suorittamalla vielä happokäsittely oksaalihapolla. Näin saatiin 40,5 g (69 %) valkoista kiteistä jauhetta, sulamispiste 185-186°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi täydellisesti kaavaa $C_{29}H_{41}N_3O_4$, $C_{29}H_{41}N_3O_4$.

Esimerkki 6

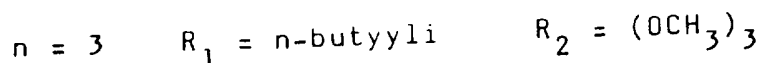
5-/1-syano-1-isopropyyli-N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksi-fenetyyli)/-n-butyylimino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 3$ $R_1 = \text{isopropyyli}$ $R_2 = (OCH_3)_3$

Toistettiin esimerkin 5 menetelmä, mutta käytettiin /N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksi-fenetyyli)/-3-amino-propyylikloridia 45°C:ssa ja suoritettiin vielä happokäsittely oksaalihapolla. Näin saatiin 45 g (73 %) valkoista kiteistä jauhetta, sulamispiste 170 - 173°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi täydellisesti kaavaa $C_{30}H_{43}N_3O_5$,

Esimerkki 7

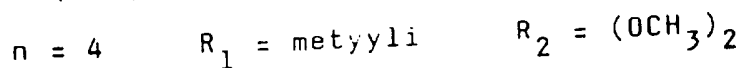
5-/1-syano-1-n-butylyli-N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksi-fenetyyli)/-n-butylyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini



Toistettiin esimerkin 6 menetelmä, mutta käytettiin 5-(1-syano)-n-pentyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä ja samaa amiinikloridia 60°C:ssa. Näin saatiin 35,7 g (57 %) valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 144-146°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi hyvin kaavaa $C_{31}H_{45}N_3O_5$, $C_2H_2O_4$.

Esimerkki 8

5-/1-syano-1-metyyli-N-metyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-n-pentylyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini



Toistettiin esimerkin 3 menetelmä käyttämällä samaa pyridiini johdosta, mutta /N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-4-amino-n-butylylikloridia 65°C:ssa. Saanto oli 30,8 g (64 %) valkoista tuotetta, sulamispiste 154-155°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi hyvin kaavaa $C_{28}H_{39}N_3O_4$.

Esimerkki 9

5-/1-syano-1-n-pentyyli-N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-n-pentylyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 4$ $R_1 = n\text{-pentyyli}$ $R_2 = (\text{OCH}_3)_2$

Toistettiin esimerkin 8 menetelmä, mutta käytettiin 5-(1-syano)-n-heksyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä ja samaa amiinikloridia mutta 45°C:ssa ja suorittamalla viimeinen happokäsittely suolahapolla. Näin saatiin 29,7 g (52 %) valkoista jauhetta, sulamispiste 167 - 169°C (Tottoli). Tuotteen ananlyysi vastasi hyvin kaavaa $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$, HCl.

Esimerkki 10

5-/1-syano-1-etyyli-N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-n-heksyyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 5$ $R_1 = \text{etyyli}$ $R_2 = (\text{OCH}_3)_2$

Toistettiin esimerkin 4 menetelmä käyttämällä samaa pyridiini johdosta mutta /N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-6-amino-n-pentyyli kloridia 35°C:ssa. Saanto oli 23,2 g (46 %) vaaleankeltaista tuotetta, sulamispiste 193 - 197°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi hyvin kaavaa $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$.

Esimerkki 11

5-/1-syano-1-isopropyli-N-metyyli-N-(3,4-dimetoksi-fenetyyli)/-n-heksyyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyidiini

$n = 5$ $R_1 = \text{isopropyli}$ $R_2 = (\text{OCH}_3)_2$

Esimerkin 10 menetelmä toistettiin, mutta käytettiin 5-(1-syano-2-metyyli-n-propyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä ja samaa amiinikloridia 30°C:ssa ja suorittamalla vielä happokäsittely oksaali-

hapolla. Näin saatiin 39,6 g (65 %) valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 144°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi erittäin hyvin kaavaa $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$.

Esimerkki 12

5-/1-syano-1-n-butylyli-N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksi-fenetyyli)/-n-heksyyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiini

$n = 5$ $\text{R}_1 = \text{n-butylyli}$ $\text{R}_2 = (\text{OCH}_3)_3$

Toistettiin esimerkin 7 menetelmä, mutta käytettiin /N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksi-fenetyyli)/-6-amino-n-pentylikloridia 40°C :ssa ja suoritettiin vielä happokäsittely oksaalihapolla. Näin saatiin 38,1 g (58 %) valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 131°C (Tottoli). Tuotteen analyysi vastasi erittäin hyvin kaavaa $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_5$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$.

TOKSISUUS

Hiirillä määritetty keksinnön mukaisten yhdisteiden LD_{50} -arvo per os on 450 mg/kg ja suurempi. Vertailun vuoksi mainittakoon, että vertailuyhdisteenä käytetyn verapamiilin (DCI) LD_{50} -arvo on 150 mg/kg. Kardiotoxisuus anestetisoiduilla koirilla alkaa 3 mg/kg IV annoksella, kun taas verapamiili on kardiotoksinen 1 mg/kg annoksella.

FARMAKOLOGIA

Keksinnön mukaisten yhdisteiden mielenkiintoisuus on osoitettu eri testeillä.

A) Eristetyn kaniinin aortan suikaleet käsiteltynä erilaisilla supistavilla aineilla.

Tämä koe suoritettiin seuraavien menetelmien mukaisesti: FURCHGOTT R.F. ja BHADRAKOM S. Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropylarterenol, sodium nitrite and other drugs. J. Pharmac. Exp. Therapeut., 1953, 108, 129-143, VAN ROSSUM J.M., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1963, 143, 299-330 ja ARUNLAKSHAN, O. ja SCHILD, H.O., 1959, Brit. J. Pharmac. 14, 48-58, käyttämällä agonisteina noradrenaliinia (NE), serotoniinia (5-HT), histamiinia (HIST), kaliumkloridia ja angiotensiiniä II.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä verrattiin verapamiiliin näitä agonisteja käyttämällä. Sillä oli samanlainen vaikutusalue ja merkitsevät ja yleensä vertailukelpoiset PA_2 -arvot (NE, 5-HT ja HIST) tai IC_{50} -arvo (KCl tai angiotensiini); ne näyttävät kuitenkin olevan 5 - 10 kertaa aktiivisempia 5-HT:n suhteen (keksinnön mukaisten yhdisteiden keskimääräinen arvo: $1,1 \times 10^{-8}$ ja verapamiiliin $7. \times 10^{-8}$). Nämä yhdisteet ovat 5-HT-reseptorin kilpailevia antagonisteja.

B) Dimapriitilla indusoitu kokeellinen ulkkus.

15 ryhmää, joissa kussakin oli 5 Sprague Dawley-koirasrottaa (150 - 200 g) käsiteltiin seuraavasti:

Ryhmät 1 - 12: Jokaisen näiden ryhmän rotille annettiin 25 mg/kg per os yhtä keksinnön mukaista yhdistettä suspendoituna 1 ml:aan fysiologista seerumia.

Ryhmät 13 ja 14: Näiden ryhmien rotille annettiin 1 ml fysiologista seerumia.

Ryhmä 15: Tämän ryhmän rotille annettiin 25 mg/kg vertailuyhdisteenä käytettyä ramitidiinia suspendoituna 1 ml:aan fysiologista seerumia.

30 minuutin kuluttua tämän antamisen jälkeen annettiin ryhmää 13 lukuunottamatta kaikille ryhmille intraneuraalisesti 175 mg/kg dimapriittia ($\text{NH}_2\text{-(CNH)-(CH}_2\text{)}_3\text{-N(CH}_3\text{)}_2$).

4 tunnin kuluttua tämän käsittelyn jälkeen eläimet tapettiin ja ulkkukset laskettiin. Ryhmä 13 toimi sokkokontrollina ja ryhmä 14 ulkkuskontrollina. Tulokset annettiin suojautumisprosenttina verrattuna ulkkuskontrolliin. Ramitidiinin suojautumisprosentti oli 39%, kun taas keksinnön mukaisten yhdisteiden suojautumisprosentti oli välillä 39 ja 46,5 %.

MUOTO - POSOLOGIA

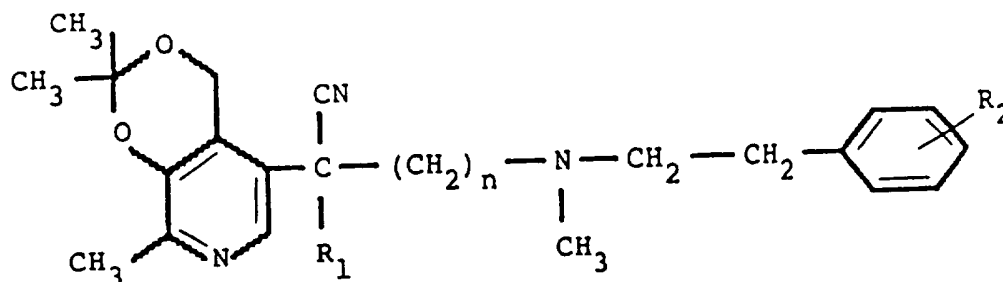
Oraalisessa käytössä keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla 50 mg:n annostusyksiköissä yhdessä sopivan laimentimen tai kantajan kanssa tabletteina, gelatiinikapseleina tai suspensiona - annostus on 1 tai 2 yksikköä päivässä.

IV-tiessä lääkepullot sisältävät 10 mg aktiivista yhdistettä. Annostus on 1 tai 2 pulloa päivässä.

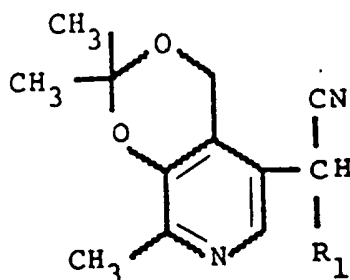
Indikaatioita ovat tuska, vasospasmit ja päänsäryt.

Patenttivaatimus

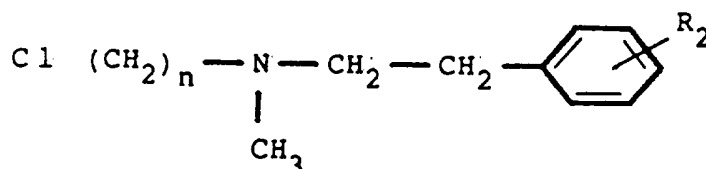
Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 5-(1-syano-1-alkyyli-N-metyyli-N-metoksifenetyyli)-alkyyliamino-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiinijohdoksia, joiden kaava on



jossa n on kokonaisluku 2 - 5, R₁ on suora tai haarautunut alempi, enintään C₅-alkyyli ja R₂ on kaksi tai kolme OCH₃-ryhmää, näiden terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja, t u n n e t t u siitä, että saatetaan reagoimaan stökiometriset määrät 5-(1-syano-1-R₁)-metyyli-2,2,8-trimetyyli-4H-dioksino-(4,5-c)-pyridiiniä, jonka kaava on



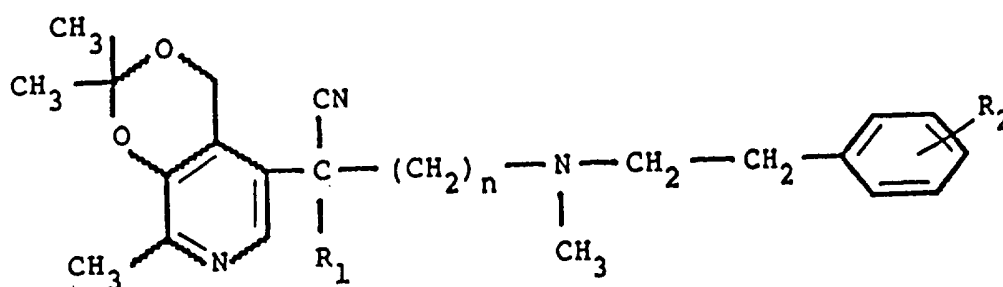
jossa R₁ tarkoittaa samaa kuin edellä ja [N-metyyli-N-(metoksifenetyyli)]-ω-alkyylikloridia, jonka kaava on



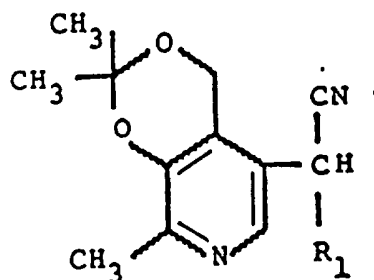
jossa n ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, kun mukana on stökiometrinen määrä natriumhydridiä, dimetyylisulfoksidissa lämpötilassa välillä 15 ja 65°C.

Patentkrav

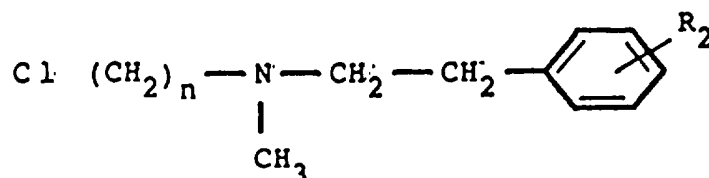
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 5-(1-cyano-1-alkyl-N-metyl-N-metoxifenetyl)-alkylamino-2,2,8-trimetyl-4H-dioxino-(4,5-c)-pyridinderivat med formeln



där n är ett heltal 2 - 5, R_1 är en rak eller förgrenad lågre, högst C_5 -alkyl och R_2 är två eller tre OCH_3 -grupper, deras farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att stökiometriska mängder av 5-(1-cyano-1- R_1)-metyl-2,2,8-trimetyl-4H-dioxino-(4,5-c)-pyridin med formeln



där R_1 avser samma som ovan och [N-metyl-N-(metoxi-fenetyl)]- ω -alkylklorid med formeln



där n och R_2 avser samma som ovan, bringas att reagera med varandra i närvaro av en stökiometrisk mängd natriumhydrid, i dimetylsulfoxid vid en temperatur mellan 15 och 65°C.