

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 123949

Int. Cl. C 07 d 39/06 Kl. 12p-5

Patentsøknad nr. 3844/68 Inngitt 27.9.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 8.4.1969

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 7.2.1972

Prioritet begjært fra: 5.10.1967 Sverige,
nr. 13679/67

Aktiebolaget Astra,
Kvarnbergsgatan 16, Södertälje, Sverige.

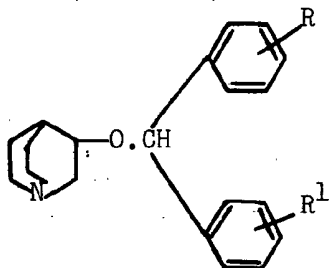
Oppfinnere: Johan Richard Dahlbom, Kummelvägen 4, Södertälje,
John Lars Gunnar Nilsson, Setunavägen 19A, Märsta og
Lars Jörgen Wågermark, Upplandsgatan 64, Stockholm,
Sverige.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S.

Analogifremgangsmåter til fremstilling av terapeutisk
virksomme 3-kinuklidinyl-benzhydryleter.

Foreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåter til
fremstilling av terapeutisk virksomme 3-kinuklidinyl-benzhydryleter.

Forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse
representeres av formelen:



I

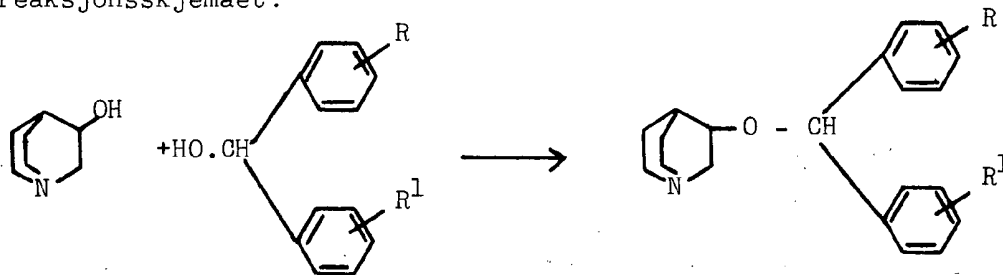
123949

hvor R og R¹ er like eller forskjellige og betyr hydrogen, en alkylgruppe med høyst 5 karbonatomer, halogen eller en alkoksygruppe med høyst 5 karbonatomer.

Oppfinnelsen vedrører også fremstilling av terapeutisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I. Uttrykket "terapeutisk akseptable syreaddisjonssalter" angår innen teknikken betegnelsen av et syreaddisjonssalt som er fysiologisk uskadelig når det administreres i en dose og med et intervall (dvs. administreringsfrekvens), som tilsvarende hovedforbindelsens angitte terapeutiske anvendelse. Typiske terapeutisk akseptable syreaddisjonssalter omfatter blant annet salter av mineralsyrer, slik som saltsyre, hydrobromsyre, fosfor- eller svovelsyre, organiske syrer slik som eddiksyre, vinsyre, sitronsyre, ravsyre, pikrinsyre, benzosyre og naturlige og halvsyntetiske penicillinsyrer og sulfonsyrer, slik som metansulfonsyre og sulfaminsyre. Av de ovenfor nevnte syrer er saltsyre og hydrobromsyre å foretrekke på grunn av at disse syrer er lett tilgjengelige. Mange andre terapeutisk akseptable salter vil åpenbart være nærliggende for fagmannen på området, og alle slike salter kan anvendes ved foreliggende oppfinnelse.

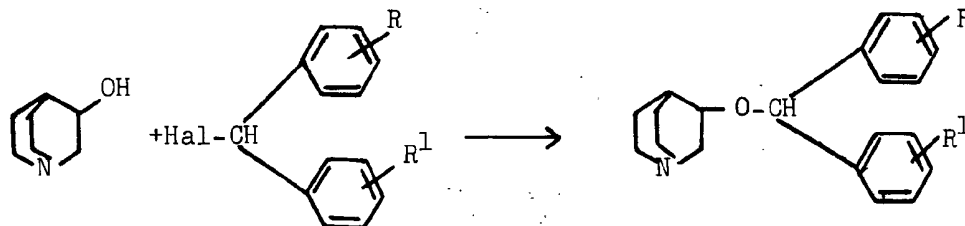
De nye forbindelsene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at

a) vann avspaltes mellom 3-kinuklidinol og en benzhydrol ifølge reaksjonsskjemaet:



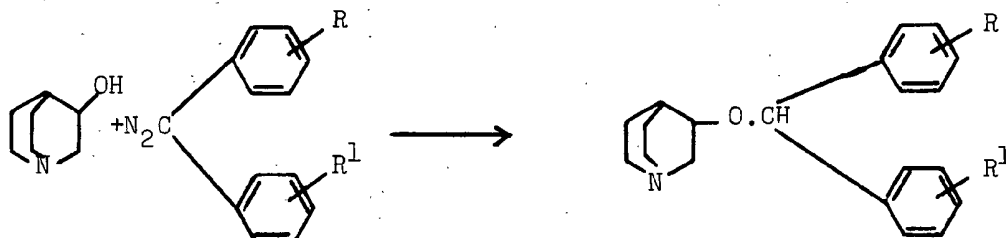
hvor R og R¹ har den ovenfor angitte betydning, eller

b) 3-kinuklidinol omsettes med et benzhydrolhalogenid:



hvor R og R¹ har den ovenfor angitte betydning, eller

c) 3-kinuklidinol omsettes med en difenyldiazometan:



hvor R og R¹ har den ovenfor angitte betydning, hvorefter om ønskes de oppnådde forbindelser med formel I, omdannes til terapeutisk akseptable syreaddisjonssalter ved omsetning med egnede syrer.

De ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilte forbindelser har verdifulle terapeutiske egenskaper på grunn av deres kraftige anti-kolinergiske virkning. Følgende tabell viser den antikolinergiske virkning for noen forbindelser med formel I, hvor R og R¹ har den angitte betydning, på isolert tynntarm fra marsvin i prosent av virkningen av atropin.

Tabell 1

Forbindelse R	R ¹	Antikolinergisk virkning
H	H	50
o-CH ₃	H	85
o-Cl	H	100
o-CH ₃	o-CH ₃	20
p-Cl	H	20
atropin		100

Den mest verdifulle egenskap hos de nye forbindelsene er imidlertid det forhold at den sentrale antikolinergiske virkning er mer utpreget enn den perifere antikolinergiske virkning. Dette er av meget stor betydning ved behandling av f.eks. Parkinsons sykdom, hvor det foreligger behov for legemidler med sentral antikolinergisk virkning fordi den perifere virkning ikke er ønskelig, ettersom denne gir opphav til bivirkninger, slik som tørrhet i munnen og uskarpt syn.

For vurdering av legemidler mot Parkinsons sykdom anvendes spesielt oksotremorin, 1-(2-okso-pyrrolidin)-4-pyrrolidin-2-butyn, hvilken forbindelse hos laboratoriedyr gir symptomer som minner om Parkinsons sykdom hos mennesker, slik som tremor, spastisitet og hypokinesi. Klinisk effektive anti-Parkinsons-legemidler opphever disse

symptoner, hvilke skyldes oksotremorinets sentrale kolinergiske virkning. Evnen når det gjelder å hemme disse symptomer er således et mål på forbindelsens sentrale antikolinergiske virkning. Som standard for de ikke ønskede perifere virkningene, kan den mydriatiske virkning dvs. forbindelsens utvidende virkning på pupillen, benyttes.

I følgende tabell 2 vises den sentrale og perifere antikolinergiske virkning på mus for visse forbindelser med formel I, hvor R og R¹ har den angitte betydning, sammenlignet med tilsvarende virkning for atropin og benzheksol, som er to standard-legemidler ved behandling av Parkinsons sykdom. Som et mål på den sentrale virkning gis den dose i mg/kg, som inhiberer virkningen av 100 µg/kg oksotremorin ved intravenøs administrasjon. Denne "tremorolytiske" dose betegnes med T. Som et mål for den perifere virkning gis den dose av forbindelsen i mg/kg som fordobler pupillens diameter. Denne "mydriatiske" dose betegnes med M. Forholdet mellom M og T representerer et mål for forbindelsens spesifikke sentrale virkning. Jo høyere verdien av forholdet M/T er, desto større er spesifisiteten.

Tabell 2

Forbindelse		Mydriatisk	Tremorolygisk	M
R	R ¹	dose (M)	dose (T)	T
H	H	0.8	0.57	1.4
o-CH ₃	H	1.0	0.5	2.0
o-Cl	H	1.1	0.7	1.57
	atropin	0.15	0.19	0.79
	benzheksol	1.15	5.5	0.21

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse illustreres ved hjelp av følgende eksempler.

Eksempel 1

En blanding av 7.4 g benzhydrol og 5.6 g 3-kinuklidinol, ble oppvarmet og blandet til det ble oppnådd en smelte (omkring 70°C). Deretter ble 8.75 g p-toluensulfonsyre tilsatt hvorved temperaturen steg noe. Reaksjonsblandingen ble etter dette oppvarmet under forminsket trykk til omkring 140°C i 3 timer, hvorefter den ble satt tilside for å avkjøles. Blandingen ble deretter behandlet med natriumhydroksyd og eter. Ekstraktet ble så inndampet og resten oppløst i tørr eter. En oppløsning av hydrokarbon i eter ble tilsatt hvorved hydrokloridet av 3-kinuklidinylbenzhydroleter ble utfelt. Smeltepunkt

194° - 195.5°C etter omkrystallisering fra etanoleter.

På analog måte ble følgende forbindelser fremstilt:

3-kinuklidinyl-o-metylbenzhydryleter, smeltepunkt for hydrokloridet 185°C,

3-kinuklidinyl-p-klorbenzhydryleter, smeltepunkt for hydrokloridet 195° - 196°C,

3-kinuklidinyl-o-klorbenzhydryleter, smeltepunkt for hydrokloridet 165° - 166°C,

3-kinuklidinyl-o-brombenzhydryleter, kokepunkt for basen 190° - 193°C/
0.4 mm Hg,

3-kinuklidinyl-m-metoksybenzhydryleter, kokepunkt for basen 177° -
182°C/0.5 mm Hg,

Eksempel 2

En oppløsning av 5 g 3-kinuklidinol, 15 g benzhydrylbromid og 70 g tributylamin i 100 ml toluen, ble kokt under tilbakesløp i 8 timer. Etter avkjøling ble oppløsningen ekstrahert med fortynnet saltsyre. Ekstraktet ble gjort alkalisk ved hjelp av en fortynnet natriumkarbonat-oppløsning og den utfelte base ekstrahert med eter. Fra ekstraktet ble hydrokloridet av 3-kinuklidinylbenzhydryleter fremstilt som angitt i eksempel 1.

Eksempel 3.

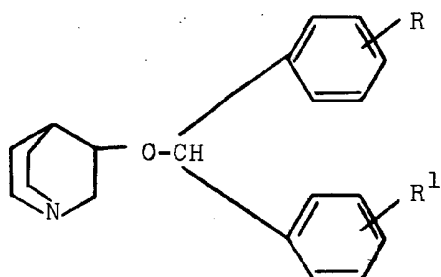
Difenyldiazometan fremstilt fra 15.8 g benzofenonhydrazon og 17.6 g gult kvikksølvoksyd (HgO), ble tilsatt til en oppløsning av 5.6 g 3-kinuklidinol i 30 ml benzen, og blandingen kokt under tilbakesløp i 10 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen ekstrahert med fortynnet saltsyre. Det sure ekstraktet ble vasket med eter for å fjerne nøytrale bestanddeler og deretter gjort alkalisk med natriumkarbonat-oppløsning. Den utfelte base ble ekstrahert med eter og eterløsningen opparbeidet som beskrevet i eksempel 1, hvorved hydrokloridet av 3-kinuklidinylbenzhydryleter ble oppnådd.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåter til fremstilling av nye terapeutisk virksomme 3-kinuklidinylbenzhydryleter med formelen:

123949

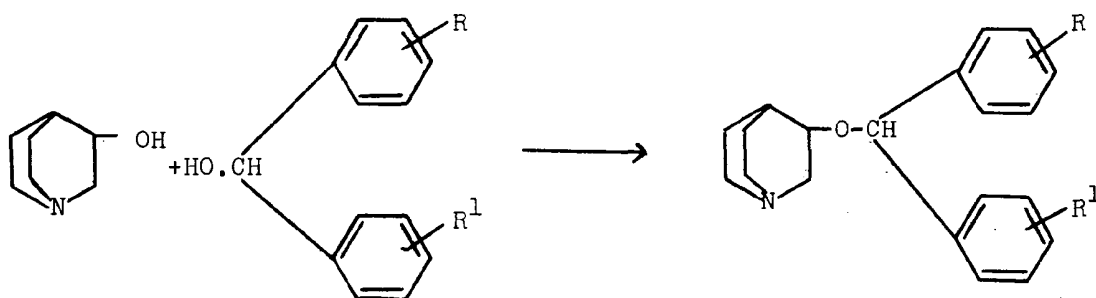
6



I

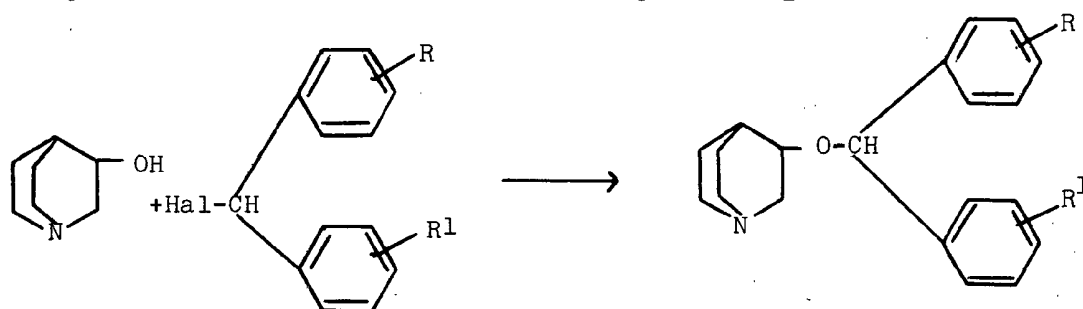
hvor R og R¹ er like eller forskjellige og betyr hydrogen, en alkylgruppe med høyst 5 karbonatomer, halogen eller en alkoksygruppe med høyst 5 karbonatomer, og terapeutisk akseptable syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) vann avspaltes mellom 3-kinuklidinol og en benzhydryl ifølge reaksjonsskjemaet:



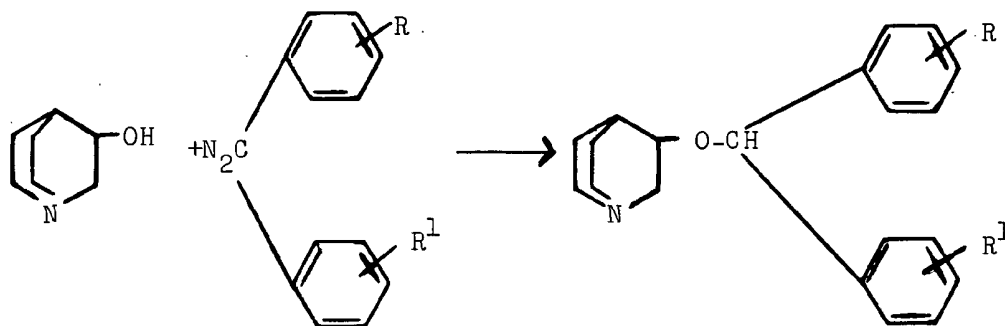
hvor R og R¹ har den ovenfor angitte betydning, eller

b) 3-kinuklidinol omsettes med et benzhydrylhalogenid:



hvor R og R¹ har den ovenfor angitte betydning, eller

c) 3-kinuklidinol omsettes med en difenyldiazometan:

123949

hvor R og R^1 har den ovenfor angitte betydning, hvorefter, om ønskes, de oppnådde forbindelser med formel I, omdannes til terapeutisk akseptable syreaddisjonssalter ved omsetning med egnede syrer.

Anførte publikasjoner: -