



F1000097806C

**(C) (11) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT**

97806

**SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats	25.02.97
(51) Kv.lk.6 - Int.cl.6	
<b>C 07D 451/14, 453/06</b>	
(21) Patenttihakemus - Patentansökning	916058
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.12.91
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	20.12.91
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.06.92
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.11.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
27.12.90 GB 9028104 P	05.04.91 GB 9107140 P

(73) Haltija - Innehavare

1. **Pharmacia & Upjohn S.p.A.**, Via Robert Koch 1.2., 20152 Milano, Italy, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Bedeschi, Angelo**, Via Radaelli 11, 20100 Milano, Italy, (IT)
2. **Cabri, Walter**, Via Massimo d'Azeglio, 29, 20089 Rozzano (Milano), Italy, (IT)
3. **Candiani, Ilenia**, Via D.D. Albertario, 5, 21052 Varese, Italy, (IT)
4. **De Bernardinis, Silvia**, Via Monteverdi, 8, 28100 Novara, Italy, (IT)
5. **Marchi, Marcello**, Viale Allegra, 11, 28100 Novara, Italy, (IT)
6. **Varasi, Mario**, Via Giambellino, 80, 20100 Milano, Italy, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

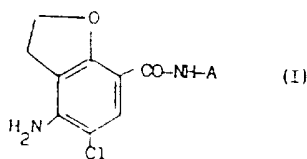
**Menetelmä terapeutisesti aktiivisten dihydrobentsofuraanikarboksamidien valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva dihydrobensofurankarboxamider**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

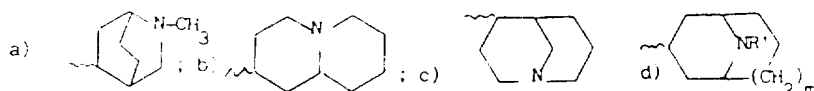
EP A 339950 (C 07D 453/02), JP A 2032077,  
Patent Abstract of Japan, vol. 14, nro 188, (C-0710), 17.4.1990

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee yhdistettä, jonka kaava I on

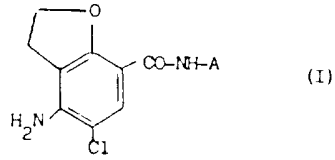


jossa A on substituentti, joka on

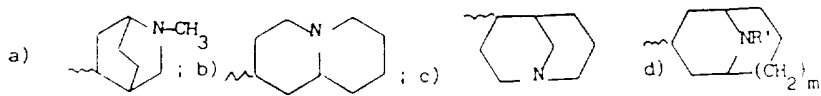


joissa R' on vety tai metyyli, m on 0 tai 1 ja symboli  $\alpha$  tarkoittaa, että atsabisyklinen rengas voi olla  $\alpha$ - tai  $\beta$ -asemassa, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa CNS-sairauksia, suolen liikkeen häiriöitä ja/tai oksentamista ja/tai ki-pua imettäväsillä ja/tai migreeniä.

Uppfinningen avser en förening med formeln I



i vilken A är en substituent vald bland



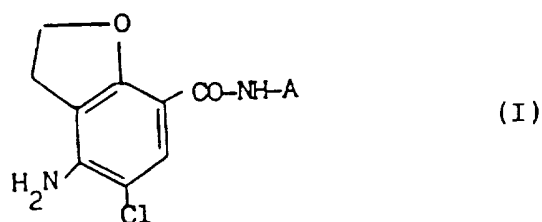
i vilka R' är väte eller metyl, m är 0 eller 1 och symbolen  $\sim$  betecknar, att den azabicykliska ringen kan vara i  $\alpha$ - tai  $\beta$ -ställningen, och farmaceutiskt godtagbara salter därav, vilka är användbara vid behandling av CNS-sjukdomar, störningar i tarmrörelser och/eller kräkning och/eller smärta hos däggdjur och/eller migrän.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten dihydrobentsofu-  
raanikarboksamidien valmistamiseksi

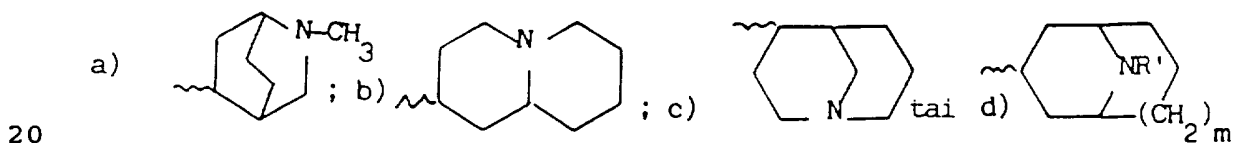
Tämä keksintö koskee menetelmää uusien dihydrobentsofu-  
raanikarboksamidijohdannaisten valmistamiseksi.

Keksintö koskee menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi,  
joilla on kaava I

10



15 jossa A on substituentti, joka on



joissa R' on vety tai metyyli, m on 0 tai 1 ja symboli  
~ tarkoittaa, että atsabisyklinen rengas voi olla  $\alpha$ -  
tai  $\beta$ -asemassa.

25

Keksintö koskee myös menetelmää kaavan I mukaisten yhdis-  
teiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen sekä kaa-  
van I tarkoittamien, kaikkien mahdollisista isomeerien,  
sekä erikseen että seoksessa, valmistamiseksi.

30

Mieluimmin edellä esitetyssä kaavassa I substituentti A  
on  $\alpha$ -asemassa.

Kun A on edellä määritelty ryhmä d), R' on mieluimmin me-  
tyyli ja m on 0 tai 1.

35

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyt-  
täviä suoloja ovat niiden suolat sopivien, farmaseutti-

sesti hyväksyttävien happojen kanssa, kuten sellaiset, jotka saadaan epäorgaanisten happojen, esim. kloorivety- tai rikkihapon kanssa, tai orgaanisten happojen, kuten orgaanisten karboksyylihappojen, esim. sitruuna-, viini-,  
5 fumaarihapon ja vastaavien, kanssa tai orgaanisten sulfonihappojen, esim. metaanisulfony- tai etaanisulfonyhapon, kanssa.

Edullisia, keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on edellä määritelty ryhmä  
10 d).

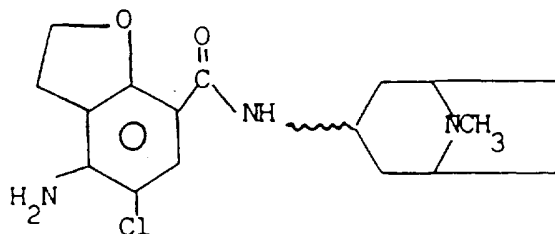
Erityisiä esimerkkejä kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat, joko  $\beta$ - tai  $\alpha$ -konfiguraatiossa, mieluummin  $\alpha$ -konfiguraatiossa:  
15

- 1) 4-amino-5-kloori-N-(8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;
- 2) 4-amino-5-kloori-N-(9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;  
20
- 3) 4-amino-5-kloori-N-(1-atsabisyklo[4.4.0]dek-4-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;
- 25 4) 4-amino-5-kloori-N-(1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;
- 5) 4-amino-5-kloori-N-(2-metyyli-2-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;  
30 ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti hydrokloridit.

Edellä lueteltujen yhdisteiden rakennekaavat, niiden annettujen numeroiden mukaisesti, ovat seuraavat:

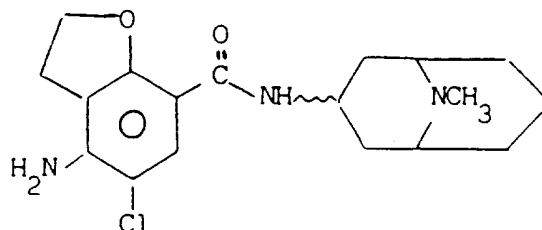
5

1)



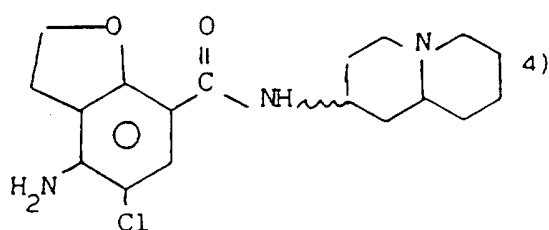
10

2)

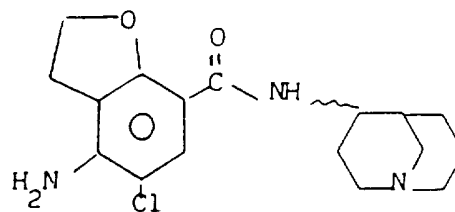


15

3)

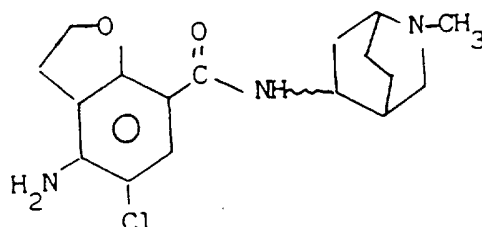


4)



20

5)

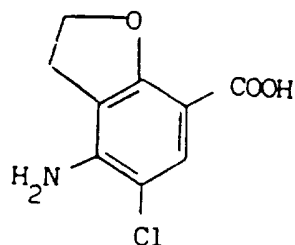


25

30 Tässä selityksessä aina kun kaavaan on merkitty substi-  
 tuentti merkinnällä  $\sim$ , kaava voi tarkoittaa yhdis-  
 tettä, jossa atsabisyklinen rengas on ainoastaan  $\alpha$ -ase-  
 massa tai ainoastaan  $\beta$ -asemassa tai kaava voi tarkoittaa  
 seosta, jossa on sekä yhdisteitä, joissa atsabisyklinen  
 35 rengas on  $\alpha$ -asemassa, että yhdisteitä, joissa atsabi-  
 syklinen rengas on  $\beta$ -asemassa.

Halutut yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisella menetelmällä, jossa kaavan II mukainen yhdiste

5



(II)

10 tai sen reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



(III)

15 jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa muodostetaan vapaa, kaavan I mukaisen yhdisteen suola tai saadaan vapaa, kaavan I mukainen yhdiste sen suolasta ja/ tai haluttaessa kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerien seos erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi.

20

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiokykyinen johdannainen voi olla esimerkiksi vastaava  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyyliesteri, vastaava halogenidi, erityisesti kloridi, tai seka-anhydridi, joka saadaan sopivan karboksyylihapon kanssa.

25

Edullinen seka-anhydridi on sellainen, joka saadaan kun kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan etyyli-klooriformiaatin kanssa.

30 Reaktio kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen reaktiokykyisen johdannaisen ja kaavan III mukaisen yhdisteen välillä voidaan suorittaa orgaanisessa kemiassa amidoimiselle kuvattujen, tunnettujen menetelmien mukaisesti, noudattaen tavanomaisia menettelytapoja, esimerkiksi  
35 kuten kuvataan US-patentissa nro 4,888,353.

Erityisesti reaktio kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan III mukaisen yhdisteen välillä voidaan suorittaa esim. inertissä, mieluummin vedettömässä, orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa, kondensoivan aineen, esim. N,N-karbonyylidi-imidatsolin, läsnäollessa tavanomaisten menettelytapojen mukaisesti.

Kaavan I mukaisen, vapaan yhdisteen mahdollinen suolan muodostaminen, kaavan I mukaisen, vapaan yhdisteen mahdollinen valmistaminen sen suolasta ja kaavan I mukaisten isomeerien seoksen mahdollinen erottaminen yksittäisiksi isomeereiksi voidaan tehdä tavanomaiseen tapaan, noudattaen orgaanisen kemian alalla tunnettuja ja tavallisesti käytettyjä menettelytapoja.

15

Kaavan II mukainen yhdiste on tunnettu yhdiste ja voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä, esim. sellaisilla, jotka kuvataan US-patentissa 4,888,353.

Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat myös tunnettuja yhdisteitä ja voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Esimerkiksi kaavan III mukainen yhdiste, jossa ryhmä A on endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli, t.s. yhdiste endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-3-amiini, voidaan valmistaa noudattaen menetelmää, jonka ovat kuvanneet Archer S., Lewis T., Unser M., J.Am.Chem.Soc. 1987, 79, 4194, ja kaavan III mukainen yhdiste, jossa ryhmä A on endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli, t.s. yhdiste endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]nonaani-3-amiini, voidaan valmistaa noudattaen menetelmää, joka on kuvattu julkaisuissa Hadley M., EP 13.138, 1979; Chem. Abstract 1981, 94, 65477; tai Donatch P., Engel G., Uegi B., Richardson B., Stadler P., GB 2,125,398, 1984.

35

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat 5HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteja, minkä todistaa esimerkiksi se tosiasia, että niiden

on havaittu olevan aktiivisia antagonisoimalla 5-HT:llä aiheutettua Bezold-Jarisch-kemorefleksiä nukutetussa rotassa menetelmän mukaan, jonka ovat kuvanneet Cohen M.L. et al., J.Pharmacol.Esp.Ther. 248, 197-201 (1989).

5

Seuraavassa taulukossa I esitetään in vivo 5HT<sub>3</sub>-antagonistiset aktiivisuustulokset, jotka saatiin tässä testissä keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetuille yhdisteille, joita olivat 4-amino-5-kloori-N-(9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksiamidi (sisäinen koodi FCE 27270) ja 4-amino-5-kloori-N-(8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksiamidi (sisäinen koodi FCE 27271) ja joita verrattiin tunnettuun vertailuyhdisteeseen ondansetroniin, t.s. (±)-1,2,3,4-tetrahydro-9-metyyli-3-(2-metyyli-imidatsol-1-yylimetyyli)-karbatsol-4-oniin.

10

15

Taulukon I tulokset osoittavat selvästi, että keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut, testatut yhdisteet omaavat 5HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteina ylivoimaisen aktiivisuuden vertailuyhdisteeseen nähden.

20



TAULUKKO I

5-HT:llä (20 µg/kg i.v.) aikaansaadun Bezold-Jarisch-refleksin inhibitio, annettaessa yhdisteitä FCE 27270, FCE 27271 ja ondansetronia (i.v.) nukutetulle rotalle.

5

Tulokset on esitetty 6 eläimen keskiarvo ±S.E.M.-arvoina

Yhdiste	Annos (µg/kg i.v.)	Inhibitio-%	ED <sub>50</sub> (µg/kg) (rajat)
FCE 27270	0,1	37,25 ± 2,77 *	
	0,3	54,09 ± 3,39 *	0,20
	1	89,11 ± 3,39 *	(0,14-0,26)
FCE 27271	0,1	23,83 ± 5,50 *	
	0,3	55,69 ± 4,05 *	0,81
	1	82,54 ± 2,33 *	(0,60-1,07)
Ondansetroni	1	32,86 ± 8,58 *	
	3	58,42 ± 3,89 *	2,25
	10	81,21 ± 1,82 *	(1,61-2,95)
Kantoaine	-	1,55 ± 4,01	-

25 \* p <0,01 kontrolleihin nähden (Dunnett'in testi)

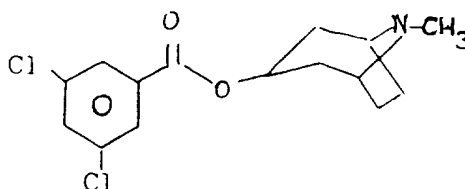
Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden on havaittu myös olevan tehokkaita ja selektiivisiä <sup>3</sup>H-GR65630:n (selektiivinen 5-HT<sub>1</sub>-reseptoriantagonisti) sitoutumisen inhibiittoreita menetelmän mukaan, jonka ovat kuvanneet Kilpatrick G.J. et al., Nature, 330, 746-748 (1987).

35 Seuraavassa taulukossa II esitetään tulokset, jotka saatiin tässä in vitro testissä keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetuille yhdisteille FCE 27270 ja FCE

27271, verrattaessa niitä tunnettuihin vertailuyhdisteisiin ondansetroni, MDL 72222 ja metoklopramidi.

MDL 72222 on yhdiste, jonka kaava on

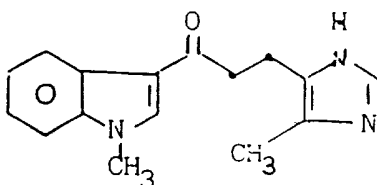
5



10

GR 65630 on yhdiste, jonka kaava on

15



20 Metoklopramidi on esitetty julkaisussa Merck Index 10. painos 6019, sivu 880.

### Taulukko II

25 5-HT<sub>2A</sub>:n sitoutumisaffiniteetti <sup>(a)</sup>, rotan "entorhinal cortex"

Yhdiste	Ki (nM)	
	korkea	alhainen
30 FCE 27270	0,092	38,960
FCE 27271	0,833	96,200
Ondansetroni	1,98	406,7
MDL 72222	25,5	-
Metoklopramidi	547	-

35

<sup>(a)</sup> [<sup>3</sup>H]-GR 65630 leimattu 5-HT<sub>2A</sub>-kohdissa.

Testattavat yhdisteet pystyivät vuorovaikutukseen 5-HT<sub>2</sub>-serotoniini-reseptoreiden kanssa, jotka oli leimattu rotan aivojen "entorhinal cortex"-kudoksessa <sup>3</sup>H-GR 65630:lla. Näistä yhdisteistä FCE 27270, 27271 ja ondansetroni vaikuttivat kaksipaikkaisen, ei-lineaarisen yhteensopivuusmallin mukaisesti, kun taas MDL 72222 ja metoklopramidi korvasivat <sup>3</sup>H-GR 65630:n yhden kohdan, ei-lineaarisen yhteensopivuuden mukaisesti; tämä on syynä siihen, että taulukossa II on kahdelle viimeksi mainituille yhdisteelle annettu ainoastaan yksi (eikä kahta) Ki-arvoa.

Esitetyt tulokset osoittavat selvästi, että keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden aktiivisuus on ylivoimainen verrattuna vertailuyhdisteisiin.

Edellä mainittujen aktiivisuuksien perusteella tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia esimerkiksi hoidettaessa keskushermoston (CNS) sairauksia, kuten esim. tuskaisuutta ja psykoosia ja/tai hoidettaessa suolen liikkuvuuden häiriöitä ja/tai oksentamista.

Edellä esitettyjen aktiivisuuksien perusteella keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet voivat olla myös käyttökelpoisia esimerkiksi migreeniä vastustavina aineina tai lääkeaineriippuvuutta vastustavina aineina tai havaintokykyä aktivoivina aineina.

Näiden yhdisteiden on edelleen todettu olevan käyttökelpoisia kipulääkkeinä. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden kipua turruttava aktiivisuus on osoitettu esim. siten, että niiden on todettu olevan aktiivisia formaliinilla indusoidussa tulehduskiputestissä, jonka ovat kuvanneet Dubuissou ja Dennis julkaisussa "The formalin test: a quantitative study of analgesic

effects of morphine, meperidine and brainstem stimulation in rats and cats" (Pain 4, 161, 1977).

5 Kipua turruttavien ominaisuuksien perusteella keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut, kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia esim. hoidettaessa kipua imettäväsillä, esim. hoidettaessa tulehduskivun eräitä muotoja ihmisillä.

10 Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet voidaan annostaa erilaisissa annosmuodoissa, esim. oraalisesti tabletteina, pillereinä, kapseleina, suspensioina, tippoina tai siirappeina, parenteraalisesti esim. intravenoosisti, intramuskulaarisesti liuoksina tai  
15 suspensioina, tai ne voidaan annostaa subkutaanisesti.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettuja yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan käyttäen tavallisia kantoaineita tai laimennusaineita.  
20

Tavallisia kantoaineita tai laimennusaineita ovat esimerkiksi vesi, liivate, laktoosi, tärkkelykset, magnesiumstearaatti, talkki, kasviöljyt, selluloosa ja vastaavat.  
25

Tabletit, pillerit ja kapselit voivat esim. sisältää siideainetta, kuten esimerkiksi traganttikumia, täyteaineita, kuten esim. dikalsiumfosfaattia, hajottavaa ainetta, kuten esim. maissitärkkelystä, voiteluainetta, kuten  
30 esim. magnesiumstearaattia, makeutusainetta, kuten esim. sakkaroosia, tai makuainetta, kuten kirsikka-aromia.

Sopivia farmaseuttisia muotoja parenteraaliseen käyttöön ovat steriilit, vesipitoiset liuokset tai dispersiot ja  
35 steriilit jauheet ex tempore-valmisteisiin.

Näiden yhdisteiden annos, joko profylaktiseen tai terapeuttiseen hoitoon, riippuu valitusta annostamistavasta, tietystä, valitusta yhdisteestä, erityisesti hoidettavasta potilaasta ja myös sairauden luonteesta ja vakavuudesta.

Sopiva, terapeuttisesti tehokas annos voi olla esimerkiksi noin 0,01 mg:sta/painokilo - noin 20 mg:aan/painokilo.

10 Mieluimmin yhdisteet voidaan annostaa esim. yksittäisessä annoksessa tai jaetuissa annoksissa siten, että päivittäiseksi kokonaisannokseksi tulee noin 0,02 - noin 10 mg/kg päivässä.

15 Seuraavat esimerkit kuvaavat haluttujen yhdisteiden valmistusta keksinnön mukaisella menetelmällä. Nämä esimerkit ovat pelkästään kuvaavia eikä niiden tarkoituksena ole millään tavoin rajoittaa keksinnön piiriä.

20 Esimerkki 1

4-amino-5-kloori-N-(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]-okt-3-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidin HCl

25 Liuokseen, jota sekoitetaan ja jossa on 4-amino-5-kloori-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksyylihappoa (2,13 g, 0,010 moolia) 30 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään N,N-karboxyylidiimidatsolia (1,96 g, 0,012 moolia).

30 Liuokseen johdetaan tyypeä ja sekoittamista jatketaan yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen lisätään tipoittain liuos, jossa on endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-3-amiinia (1,40 g, 0,010 moolia) 5 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Reaktioseosta kuumennetaan

35 70 °C:ssa 18 tuntia, jäädytetään, kaadetaan veteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros pestään kaksi kertaa natriumbikarbonaattiliuoksella ja kuivataan

vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuos suodatetaan, haihdutetaan kuiviin ja tuote puhdistetaan pikakromatografisesti ( $\text{SiO}_2$ ) (eluointiaineena  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH-30%:inen  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 80:20:1), jonka jälkeen käsitellään kloorivetyhapon liuoksella etanolissa, saadaan kiinteä aine, joka otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudestaan etanolista, saanto on 1,6 g otsikossa mainittua tuotetta, sul.p. 290-300 °C (haj.).

10 Esimerkki 2:

Seuraavat yhdisteet voidaan myös valmistaa vastaavasta karboksyylihaposta ja sopivasta amiinista esimerkin 1 menetelmän mukaisesti:

15 4-amino-5-kloori-N-(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidin HCl, sul.p. 260-280 °C (haj.);

20 4-amino-5-kloori-N-(1-atsabisyklo[4.4.0]dek-4-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidin HCl;

4-amino-5-kloori-N-(1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidin HCl ja

25 4-amino-5-kloori-N-(2-metyyli-2-atsabisyklo[2.2.2]okt-5-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidin HCl.

Esimerkki 3

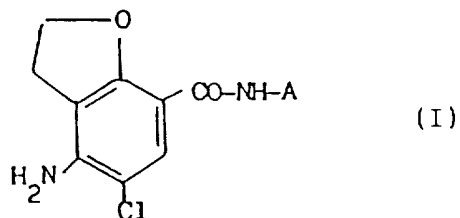
30 Tabletit, joista jokainen painaa 150 mg ja sisältää 60 mg aktiiviainetta, voidaan valmistaa sekoittamalla ja puristamalla seuraavat aineosat:

	4-amino-5-kloori-N-(endo-8-metyyli-8-atsa- bisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-2,3-dihydrobentso- [b]furaani-7-karboksamidin hydrokloridi	60 mg
	Tärkkelys	50 mg
5	Mikrokiteinen selluloosa	30 mg
	Polyvinyyli pyrrolidoni	5 mg
	Natriumkarboksimeetyylitärkkelys	4,5 mg
	Magnesiumstearaatti	0,5 mg
10	<u>Esimerkki 4</u>	
	Kapselit, joista jokaiseen annostetaan 200 mg ja jokainen sisältää 80 mg aktiivianetta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:	
15	4-amino-5-kloori-N-(endo-8-metyyli-8-atsa- bisyklo[3.2.1]okty-3-yyli)-2,3-dihydrobentso- [b]furaani-7-karboksamidin hydrokloridi	80 mg
	Maissitärkkelys	60 mg
20	Mikrokiteinen selluloosa	59 mg
	Magnesiumstearaatti	1 mg
	Tämä koostumus voidaan kapseloida kaksiosaisiin kovalivatekapseleihin ja jokaiseen kapseliin tulee 200 mg seosta.	
25		

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, joka on seuraavan kaavan I mukainen:

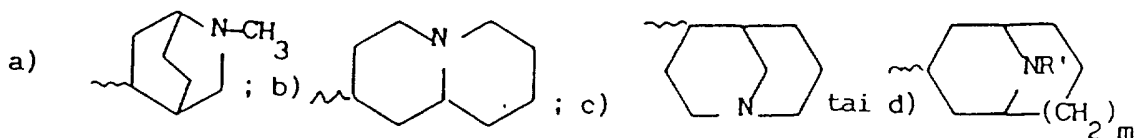
5



10

jossa A on substituentti, joka on

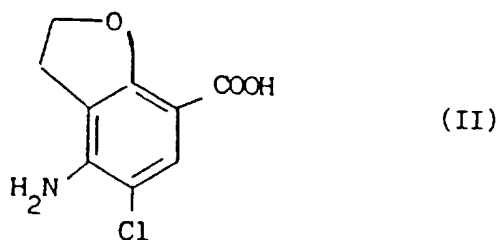
15



20

joissa R' on vety tai metyyli, m on 0 tai 1 ja symboli tarkoittaa, että atsabisyklinen rengas voi olla  $\alpha$ - tai  $\beta$ -asemassa, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että kaavan II mukainen yhdiste

25



30

tai sen reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



35

jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa muodostetaan kaavan I mukaisen, vapaan yhdisteen suola



tai saadaan vapaa yhdiste sen suolasta ja/tai haluttaessa kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerien seos erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että A tarkoittaa patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä ryhmää d).

10 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että ryhmä A on  $\alpha$ -asemassa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistettava yhdiste on  
4-amino-5-kloori-N-(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]-  
15 okt-3-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;  
4-amino-5-kloori-N-(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]-  
non-3-yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;  
4-amino-5-kloori-N-(1-atsabisyklo[4.4.0]dek-4-yyli)-2,3-  
dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;  
20 4-amino-5-kloori-N-(1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-2,3-  
dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi;  
4-amino-5-kloori-N-(2-metyyli-2-atsabisyklo[2.2.2]okt-5-  
yyli)-2,3-dihydrobentso[b]furaani-7-karboksamidi tai  
näiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

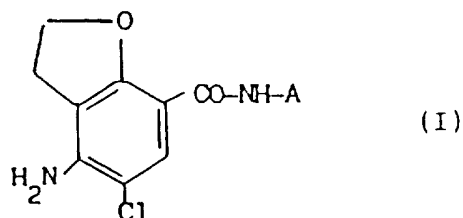
25 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että kaavan I mukaisen yhdisteen suola on hydrokloridi.

30

## Patentkrav

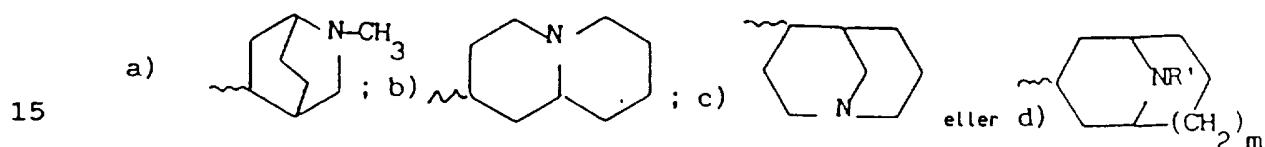
1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv förening med följande formel I:

5



10

vari A är en substituent, vilken är

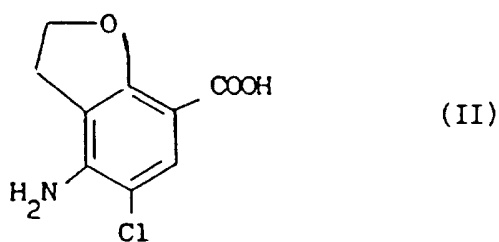


15

vari R' är väte eller metyl, m är 0 eller 1 och symbolen betecknar, att den azabicykliska ringen kan vara i  $\alpha$ - eller  $\beta$ -ställningen, och dess farmaceutiskt godtagbara salter, **kännetecknat** därav, att en förening med formeln II

20 II

25



30 eller dess reaktionsdugliga derivat omsätts med en förening med formeln III



35 vari A är såsom definierats ovan, och, om så önskas, bildas ett salt av en fri förening med formeln I eller en fri förening erhålls från dess salt och/eller, om så

önskas, skiljs en isomerblandning av föreningen med formeln I till de enskilda isomererna.

2. Förfarande enligt kravet 1, **kännetecknat** därav, att A  
5 betecknar gruppen d) som är såsom definierats i kravet 1.

3. Förfarande enligt kravet 1 eller 2, **kännetecknat**  
därav, att gruppen A är i  $\alpha$ -ställningen.

10

4. Förfarande enligt kravet 1, **kännetecknat** därav, att  
föreningen som skall framställas är

4-amino-5-klor-N-(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydrobenso[b]furan-7-karboxamid;

15 4-amino-5-klor-N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2,3-dihydrobenso[b]furan-7-karboxamid;

4-amino-5-klor-N-(1-azabicyklo[4.4.0]dek-4-yl)-2,3-dihydrobenso[b]furan-7-karboxamid;

20 4-amino-5-klor-N-(1-azabicyklo[3.3.1]non-4-yl)-2,3-dihydrobenso[b]furan-7-karboxamid;

4-amino-5-klor-N-(2-metyl-2-azabicyklo[2.2.2]okt-5-yl)-2,3-dihydrobenso[b]furan-7-karboxamid eller

deras farmaceutiskt godtagbara salt.

25 5. Förfarande enligt kravet 4, **kännetecknat** därav, att saltet av föreningen med formeln I är en hydroklorid.