



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 57746

C (45) Patentti myönnetty 10 10 1980
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 C 129/12

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknings	1567/71
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	04.06.71
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	04.06.71
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig	06.12.71
(44) Nähtävölkäpanon ja kuul.julkakäun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.06.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuolkaus — Begärd prioritet	05.06.70
05.06.70, 05.06.70 Englanti-England(GB)	
27220/70, 27221/70, 27222/70	

(71) The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, London N.W.1., Englanti-England(GB)

(72) Robert Arthur Maxwell, Raleigh, North Carolina, USA(US),
Eric Walton, Wrotham, Kent, Englanti-England(GB)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 1-bentsyyli-2,2-dimetyyliguanidiinin ja 1-fenetyyli-2,3-dimetyyliguanidiinin ei-myrkyllisten happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joita käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi - Förfarande för framställning av icke-toxiska syraadditionssalter av 1-bensyl-2,2-dimetylguanidin och 1-fenetyl-2,3-dimetylguanidin, vilka användes för behandling av hjärtrytmstörningar

Keksinnön kohteena on menetelmä sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi käytettävien kaavan (I) mukaisten 1-bentsyyli-2,2-dimetyyliguanidiinin ja 1-fenetyyli-2,3-dimetyyliguanidiinin ei-myrkyllisten happoadditiosuolojen valmistamiseksi



jossa n on 1, R¹ on vety ja R² ja R³ on metyyli, tai n on 2, R¹ ja R² on metyyli ja R³ on vety.

Aikaisemmin on ehdotettu tehokkaan hypotensiivisen lääkeaineen, betanidiini- (N-bentsyyli-N',N"-dimetyyliguanidiini) sulfaatin käyttämistä sydämen rytmihäiriöiden hoitoon. [Ks. "Bethanidine: A New Antifibrillatory Agent", Arch. Int. Pharmacodyn., 1966, Vol. 163, pp. 422-426]. Lääkkeellä on voimakkaat sydämen rytmihäiriöitä parantavat ominaisuudet, mutta hypotensiivinen vaikutus,

joka johtuu sympaattisesta katkoksesta, aiheuttaa ei-toivotun ja merkittävän verenpaineen alenemisen. Tällöin on tärkeätä, että lääkettä käytettäessä potilaat ovat sairaaloiden tehostetun hoidon osastoilla.

Nyt on todettu, että kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on odottamattomia etuja betanidiiniin verrattuna rytmihäiriöitä hoidettaessa. Kaavan (I) yhdisteet ovat tehokkaita sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi, mutta niillä ei ole hypotensiivisiä ominaisuuksia, mikä mahdollistaa sydänhäiriöitten käsittelymisen niin, että verenpaineeseen vaikutetaan vain vähän tai ei ollenkaan vahingollisesti.

Betanidiinin ~~hypotensiivinen~~ sivuvaikutus johtuu sen estovai-
kutuksesta sympaattiseen hermosolmuun siten katkoen hermoimpulssit, jotka ylläpitävät painetta verisuonissa. Vaikutus sympaattiseen hermosolmuun voidaan yksinkertaisemmin osoittaa sillä että betanidiini niinkin pienellä annoksella kuin 2 mg/kg aiheuttaa vilkku-
kalvon (kolmas silmäluomi) pitkäaikaisen (aina 30 tuntiin saakka) veltostumisen kissalla. Sen sijaan analogisissa kokeissa kumpikaan keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä ei aiheuta kalvon veltostumista annoksilla aina 30 mg/kg saakka (McLean *et al.*: J. Pharmacol. Exp. Ther. 129 19 (1960) ja Mirkin *et al.*: J. Pharmacol. and Exper. Therap. 138 301 (1962)).

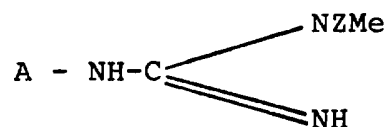
Niihin rytmihäiriöihin, joihin keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voivat ehkäisevästi vaikuttaa, kuuluvat mm. kammiovärinä ja eteisvärinä. Näitä uusia yhdisteitä voidaan käyttää kammio- ja eteisvärinän käsittelyyn ja ehkäisyyn imettäväsille, kuten ihmisille, koirille, kissoille jne.

Kaavan (I) yhdisteiden aktiviteetti on peräisin emäksestä, kun taas suolan luonteella on merkitystä ainoastaan käyttövaatimuksia varten. Yhdisteiden käyttö jatkuu usein pitemmän ajan ja sellaisissa tapauksissa täytyy suolan olla farmakologisesti hyväksyttävä, ts. ei-myrkyllinen, "ei-myrkyllisen" tarkoittaessa sitä, että potilaalle ei aiheudu mitään haittavaikutuksia pitkän käsittelyn jälkeen, ja tässä käytettynä termillä "ei-myrkyllinen" on tämä tarkoitus. Bromideilla ja jodideilla on fysiologinen aktiviteetti luonnostaan anioneissaan, jotka eivät ole toivottuja varsinkaan pittempiaikaisessa käytössä.

Suoloja, jotka ovat erityisen edullisia terapeutiseen käyttöön, ovat kloridit, sulfaatit ja sulfonaatit, sellaiset kuin p-tolueenisulfonaatti.

Menetelmälle kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ei-myrkyllisten happoadditiosuolojen valmistamiseksi on tunnusomaista se, että

(a) yhdisteen, jolla on kaava

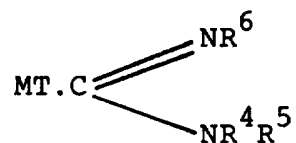


tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava

BX

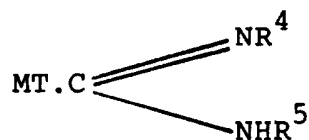
jolloin A on vety, B on bentsyyli ja Z on metyyli, tai toinen ryhmistä A ja B on fenetyyli ja toinen on metyyli ja Z on vety, ja jolloin X on sulfonaatti- tai halogeeniradikaali; tai

(b) amiinin $\text{A}^1\text{A}^2\text{Nh}$ tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen, jolla on kaava



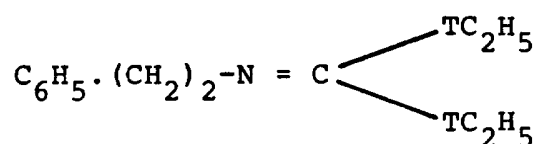
tai sen suolan kanssa, joissa kaavoissa toinen ryhmistä A^1 ja A^2 tai R^4 ja R^5 on bentsyyli ja toinen sekä R^6 on vety ja jäljelle jäävät kaksi ryhmää tarkoittavat kumpikin metyyli-ryhmää, tai A^1 ja A^2 on vety, R^6 on bentsyyli ja R^4 ja R^5 ovat metyyli, M on 1-4 hiili-atomia sisältävä alkyyli, ja T on happi- tai rikkiatomi; tai

(c) amiinin A^1NH_2 tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen, jolla on kaava



tai sen suolan kanssa, joissa kaavoissa yksi ryhmistä A^1 , R^4 ja R^5 on fenetyyli ja jäljelle jäävät kaksi ryhmää tarkoittavat kumpikin metyyli-ryhmää, M on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ja T on happi- tai rikkiatomi; tai

(d) metyyliamiinin tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava

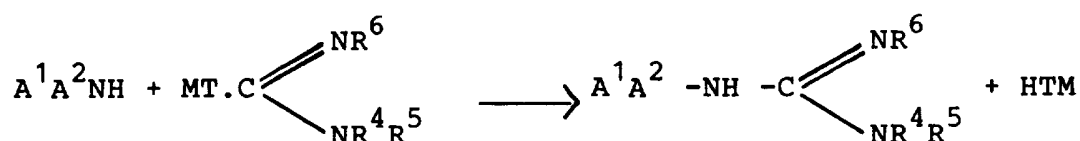


jossa T on happi- tai rikkiatomi; ja sen jälkeen

(e) menetelmillä (a) - (d) valmistettu kaavan (I) mukainen emäs tai myrkyllinen happoadditiosuola muutetaan halutuksi ei-myrkylliseksi happoadditiosuolaksi.

Menetelmässä (a) suoritetaan reaktio edullisesti emäksisessä väliaineessa.

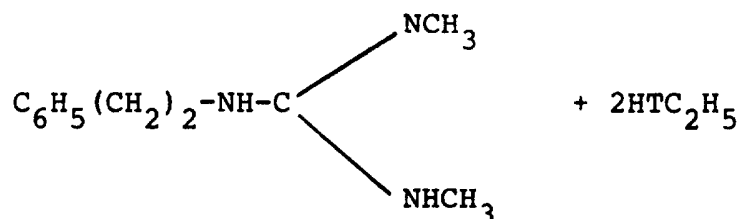
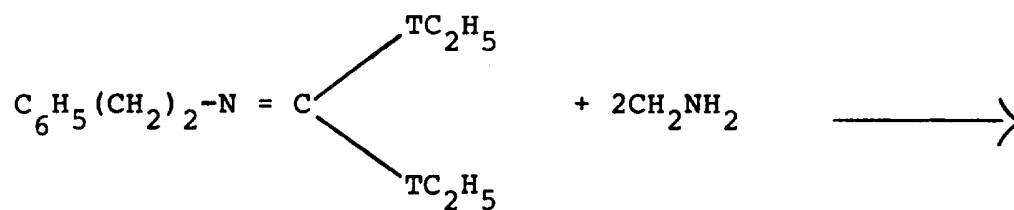
Menetelmän (b) mukaan kaavan (I) yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla sopivan amiinin tai sen suolan reagoida S-substituoidun tai O-substituoidun isotiovirtsaa-aineen tai sen suolan tai isovirtsaa-aineen tai sen suolan kanssa. Tätä reaktiota voidaan kuvata seuraavalla reaktiokaaviolla (b)1:



jossa toinen ryhmistä A^1 ja A^2 tai R^4 ja R^5 on bentsyyli ja toinen sekä R^6 on vety ja jäljelle jäävät kaksi ryhmää tarkoittavat kumpikin metyyli-ryhmää; tai A^1 ja A^2 on vety, R^6 on bentsyyli ja R^4 ja R^5 ovat metyyli; M on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, varsinkin metyyli ja etyyli; ja T on happi- tai rikkiatomi. Joko amiini tai virtsa-ainejohdannainen on edullisesti läsnä happoadditiosuolana niin, että reaktion aikana on läsnä yksi molekulaarinen ekvivalentti happoa.

Menetelmävaihtoehdossa (c) reaktion annetaan tapahtua alemman alkanoliliuottimen läsnäollessa.

Kaavan (I) yhdisteitä voidaan valmistaa vielä menetelmävaihtoehdon (d) mukaan saattamalla metyyliamiini tai sen suola reagoimaan imidokarbonaatin kanssa. Tätä reaktiota voidaan kuvata seuraavalla reaktiokaaviolla:



Tämän reaktion annetaan tavallisesti tapahtua vesipitoisessa alkoholiväliaineessa, edullisen lämpötilan ollessa 10-30°C; ja metyyliamiini on edullisesti läsnä emäksen ja sen happoadditiosuolan seoksena, emäksen molekyylisuuden ollessa suolan melkyylisuutta suurempi.

Kaavan (I) yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan myös saada vastaavasta emäksestä tai muista suoloista. Esimerkiksi sulfaattia voidaan valmistaa jodidista tai kloridista reaktiossa hopeasulfaatin kanssa, tai emäksestä reaktiossa rikkihapon kanssa. Samalla tavalla suolat voidaan muuttaa vastaavaksi emäkseksi käsittelemällä sopivalla emäksellä, kuten natriumhydroksidilla.

Kaavan (I) yhdisteet voivat esiintyä kaikissa farmaseuttisissa yhdistelmissä yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan. Edullisia ovat suun, suonen tai lihaksen kautta annettavat yhdistelmät ja suun kautta tapahtuva käyttö on erityisen edullinen.

Suun kautta tapahtuvaa käyttöä varten kaavan (I) yhdisteiden hienot jauheet tai rakeet voivat sisältää laimentavia, dispergoivia ja/tai pinta-aktiivisia aineita ja voivat esiintyä annosteltuina veteen tai siirappiin, kapsleina kuivassa muodossa tai vedettömänä suspensiona, tabletteina, tai suspensiona vedessä, siirapissa, öljyssä tai vesi/öljy emulsiossa.

Kaavan (I) yhdisteiden edullinen annostus vaihtelee välillä 1-10 mg/kg emästä, erittäin edullisesti n. 4 mg/kg. On toivottavaa, että farmaseuttiset yhdistelmät ovat yksikköannosmuodossa, joka tavallisesti sisältää 100-600 mg emästä.

Seuraavat esimerkit 1-4 kuvaavat menetelmiä kaavan (I) muokasten yhdisteiden valmistamiseksi.

Esimerkki 1

N-bentsyyli-N',N',S-trimetyyli-isotiovirtsa-aine-hydrojodidia (3,36 g) lämmitettiin liuoksen kanssa, jossa oli 0,880 ammoniakkia (20 ml) ja etanolia (10 ml), 4 1/4 tuntia ja haihdutettiin sitten tyhjössä n. 5 ml:ksi. Jäännösöljy liuotettiin laimeaan suolahappoon ja pestiin eetterillä. Kirkas hapan liuos tehtiin emäksiseksi ylimäärällä väkevää natriumhydroksidiliuosta ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutokset haihdutettiin kuiviin, ja jäännös liuotettiin n-propanoliin ja lisättiin ylimäärä oksaalihappoa ja sen jälkeen eetteriä ja etyyliasetaattia. Kiteinen tuote kiteytettiin uudelleen n-propanoli/etyyliasetaatista, jolloin saatiin N-bentsyyli-N', N'-dimetyyliguanidiini-vety-oksalaattia, sp. 131-133°C.

Esimerkki 2

2-fenyylieytyyliamiinia (2,4 g), N,N',S-trimetyyli-isotiovirtsa-ainehydrojodidia (4,92 g) ja etanolia (70 ml) keitettiin yhdessä palautusta käyttäen 8 tuntia; kehittyi metyylimerkaptania. Saatu

liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen metanoli eetteristä N,N'-dimetyyli-N"-2-fenyylieytyyliyguanidiinihydrojodidin saamiseksi, sp. 156-160°C.

Tämä hydrojodidi liuotettiin veteen, tehtiin voimakkaasti emäksiseksi 10 N-natriumhydroksidiliuoksella ja öljyinen emäs uutettiin kolmasti bentseenillä. Yhdistetyt uutokset kuivattiin kiinteällä kaliumhydroksidilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös-emäs liuotettiin pieneen määrään etanolia ja lisättiin yhtä suuri painomäärä oksaalihappoa etanolissa. Kun liuos oli haihdutettu ja jäännöstä ravisteltu etyyliasetaatin kanssa saatiin kiteinen N,N'-dimetyyli-N"-2-fenyylieytyyliyguanidiini-vety-oksalaatti, joka sulii 125-127°C:ssa, kun se oli kiteytetty uudelleen isopropanoli/etyyliasetaatista.

Esimerkki 3

2-fenyylieytyyliamiini-hydrokloridin (11,3 g) liuoksen vedessä (45 ml) annettiin reagoida dietyyli-imidokarbonaatin (8,1 g) kanssa vedessä (45 ml). Tuote, joka nopeasti erottui, uutettiin eetterillä ja tislattiin, jolloin saatiin dietyyli-N-(2-fenyylieytyyli)imido-karbonaatti, sp. 144-147°C paineessa 17 mm Hg.

Seosta, jossa oli imidokarbonaattia (4 g), metyyliamiinin 33 % liuosta etanolissa (11 ml) ja metyyliamiinisulfaattia (1,38 g) vedessä (2,7 ml), sekoitettiin noin 2,5 tuntia. 16 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin pieneen määrään vettä ja tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla. Eetteriuutteesta saatiin tuote, josta käsittelemällä laimealla jodivetyhapolla saatiin 1,2-dimetyyli-3-(2-fenyylieytyyli)guanidiini-hydrojodidi. Kiteyttämisen jälkeen etanolin ja eetterin seoksesta oli sulamispiste 156-159°C.

Tämä hydrojodidi muutettiin 1,2-dimetyyli-3-(2-fenyylieytyyli)guanidiini-vetyoksalaatiksi esimerkissä 2 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 4

1,1-dimetyyliguanidiini-sulfaatti (noin 10 g) liuotettiin pieneen tilavuuteen vettä ja käsiteltiin pienellä määrällä bariumhydroksidiliuosta kaiken sulfaatti-ionin poistamiseksi bariumsulfaattina. Haihdutettaessa suodos tyhjössä 30°C:ssa saatiin 1,1-dimetyyliguanidiini voimakkaasti emäksisenä siirappina.

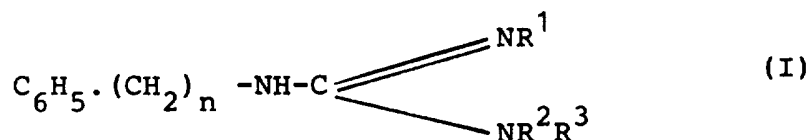
Osa tästä 1,1-dimetyyliguanidiini-emäksestä (3g) sekoitettiin bentsyylijodidin (2,1 ml) kanssa ja lämmitettiin höyryhauteella 1 tunti. Senjälkeen liuos haihdutettiin ja jäännöstä ravistettiin

veden kanssa ja neutraloitiin värittömällä jodivetyhapolla. Vesipitoinen uute pestiin vedellä ja haihdutettiin värittömäksi siirapiksi, joka liuotettiin pieneen määrään vettä. Lisättäessä kaliumjodidia ja jäädytettäessä 0°C :seen erottui 1-bentsyyli-2,2-dimetyylliguanidiini-hydrojodidi.

Hydrojodidisuola liuotettiin veteen, tehtiin voimakkaasti emäksiseksi natriumhydroksidilla ja emäs uutettiin eetterillä. Haihdutettaessa saatiin eetteriuutteista öljy, joka liuotettiin n-propanoliin ja lisättiin ylimäärä oksaalihappoa ja sen jälkeen eetteriä ja etyyliasetaattia. Kiteinen tuote kiteytettiin uudelleen n-propanoli/eetteriasetaatista, jolloin saatiin 1-betnsyyli-2,2-dimetyylliguanidiini-vety-oksalaatti, sp. $131-133^{\circ}\text{C}$.

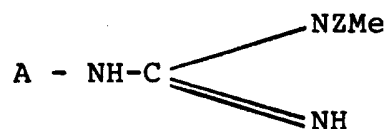
Patenttivaatimus:

Menetelmä sydämen rytmihäiriöiden hoitamisessa käytettävien kaavan (I) mukaisten 1-bentsyyli-2,2-dimetyyliguanidiinin ja 1-fenetyyli-2,3-dimetyyliguanidiinin ei-myrkyllisten happoadditio-suolojen valmistamiseksi



jossa n on 1, R¹ on vety ja R² ja R³ on metyyli, tai n on 2, R¹ ja R² on metyyli ja R³ on vety, tunnettu siitä, että

(a) yhdisteen, jolla on kaava

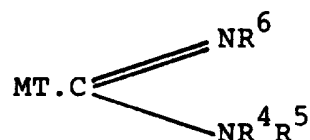


tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava

BX

jolloin A on vety, B on bentsyyli ja Z on metyyli, tai toinen ryhmistä A ja B on fenetyyli ja toinen on metyyli ja Z on vety, ja jolloin X on sulfonaatti- tai halogeeniradikaali; tai

(b) amiinin A¹A²NH tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen, jolla on kaava



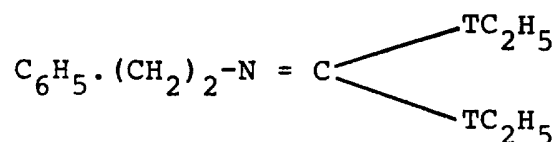
tai sen suolan kanssa, joissa kaavoissa toinen ryhmistä A¹ ja A² tai R⁴ ja R⁵ on bentsyyli ja toinen sekä R⁶ on vety ja jäljelle jäävät kaksi ryhmää tarkoittavat kumpikin metyyliryhmää, tai A¹ ja A² on vety, R⁶ on bentsyyli ja R⁴ ja R⁵ ovat metyyli, M on 1-4 hiili-atomia sisältävä alkyyli, ja T on happi- tai rikkiatomi; tai

(c) amiinin A¹NH₂ tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen, jolla on kaava



tai sen suolan kanssa, joissa kaavoissa yksi ryhmistä A^1 , R^4 ja R^5 on fenetyyli ja jäljelle jäävät kaksi ryhmää tarkoittavat kumpi-kin metyyli-ryhmää, M on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyl-, ja T on happi- tai rikkiatomi; tai

(d) metyyliamiinin tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava

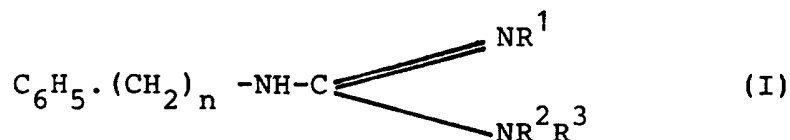


jossa T on happi- tai rikkiatomi; ja sen jälkeen

(e) menetelmillä (a) - (d) valmistettu kaavan (I) mukainen emäs tai myrkyllinen happoadditiosuola muutetaan halutuksi ei-myrkylliseksi happoadditiosuolaksi.

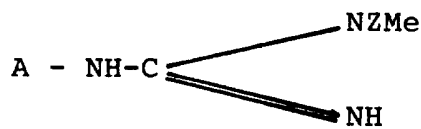
Patentkrav:

Förfarande för framställning av vid behandling av hjärtrytmstörningar användbara icke-toxiska syraadditionssalter av 1-bensyl-2,2-dimetylguanidin och 1-fenetyl-2,3-dimetylguanidin med formeln (I)



där n är 1, R^1 är väte och R^2 och R^3 är metyl, eller n är 2, R^1 och R^2 är metyl och R^3 är väte, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) en förening med formeln



eller ett salt därav omsättes med en förening med formeln

BX

varvid A är väte, B är bensyl och Z är metyl, eller den ena av grupperna A och B är fenetyl och den andra är metyl och Z är väte, och varvid X är en sulfonat- eller halogenradikal; eller

(b) en amin $\text{A}^1\text{A}^2\text{NH}$ eller ett salt därav omsättes med en förening med formeln



eller med ett salt därav, i vilka formler den ena av grupperna A^1 och A^2 eller R^4 och R^5 är bensyl och den andra samt R^6 är väte och de återstående två grupperna vardera representerar en metylgrupp, eller A^1 och A^2 är väte, R^6 är bensyl och R^4 och R^5 är metyl, M är en alkyl med 1-4 kolatomer, och T är en syre- eller svavelatom;

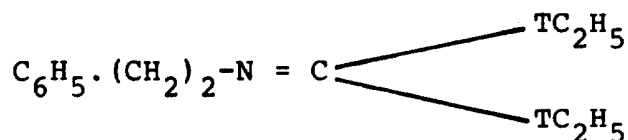
eller

(c) en amin A^1NH_2 eller ett salt därav omsättes med en förening med formeln



eller ett salt därav, i vilka formler en av grupperna A^1 , R^4 och R^5 är fenetyl och de återstående två grupperna vardera representerar en metylgrupp, M är en alkyl med 1-4 kolatomer, och T är en syre- eller svavelatom; eller

(d) en metylamin eller ett salt därav omsättes med en förening med formeln



där T är en syre- eller svavelatom; och därefter

(e) en genom förfarandena (a) - (d) framställd bas med formeln (I) eller ett toxiskt syraadditionssalt omvandlas till ett önskat icke-toxiskt syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 52 337 (C 07 c 129/12).