

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 127150

Int. Cl. C 07 d 31/42 Kl. 12p-1/01

Patentsøknad nr. 2968/69 Inngitt 16.7.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 19.1.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 14.5.1973

Prioritet begjært fra: 17.7.-68, 1.3.1969

Japan, nr. 50305/68, 15555/69

Takada Chemical Industries, Ltd.,
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japan.

Oppfinnere: Toru Masuda, 5-11, Ikehiraki-cho, Nishinomiya,
Yoichi Sawa, 18-ban, 5-chome, Tsukumodai, Suita,
Yoshiyuki Kawakami, 1-ban, Tsurumai-Higashi-machi,
Nara og Seiji Miyano, 6-6, 2-chome, Nagaoka,
Fukuoka, alle: Japan.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Analogifremgangsmåte til fremstilling av stabile krys-
tallinske salter av N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-N
piperidino)-etylamin.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte til fremstilling av stabile krystallinske salter av N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin med en organisk syre, og hvor sistnevnte syre er en mettet fettsyre med fra 14 - 22 karbonatomer eller hydroksyfenylbenzoylbenzosyre.

Nevnte salter er nye forbindelser og de er virksomme hostemidler, de er krystallinske, uten smak, stabile, ikke-hygroskopiske og har lav toksisitet.

Man har lenge kjent at N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin har hostelindrende virkning. Nevnte forbindelse

127150

er imidlertid oljeaktig og blir meget lett farget, og har dessuten en relativt bitter smak og en noe ubehagelig ettersmak. Dets hydroklorid som er krystallinsk, har samme bitterhet. Ingen av disse preparater er derfor særlig godt egnet som pulverpreparater.

Man har ifølge foreliggende oppfinnelse funnet at blant salter av N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin med forskjellige organiske syrer, så er et salt med en mettet fettsyre med fra 14 - 22 karbonatomer eller hydroksyfenylbenzoylbenzosyre, som meget lett lar seg krystallisere, meget godt egnet i farmasøytiske preparater, fordi nevnte salts ikke-hygroskopitet foruten dets meget gode stabilitet gir lang lagring, forbindelsen har ingen smak og meget lav toksisitet.

Man kunne videre fastslå at et salt med en mettet fettsyre med mindre enn 12 karbonatomer (f.eks. laurinsyre, kaprinsyre, kaprylsyre) ikke er krystallinsk, mens et salt med en mettet fettsyre med mer enn 24 karbonatomer (f.eks. lignocerinsyre) viser en hemolytisk virkning, og at et salt med en umettet fettsyre (f.eks. linoleinsyre) er ustabil, et salt med en alifatisk dikarboksylsyre (f.eks. maleinsyre, fumarsyre, sitronsyre) har bitter smak, mens et salt med mesteparten av aromatiske karboksylsyre har en eller flere ulemper idet de enten ikke er krystalliserbare, de er ustabile eller har bitter smak.

Hensikten med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av nye og brukbare organiske syresalter av N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin som har hostelindrende effekt og de ovenfor nevnte karakteristika.

Det nye salt fremstilles ved å omsette N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin eller dets mineralsyresalt med en mettet fettsyre med fra 14 - 22 karbonatomer, hydroksyfenylbenzoylbenzosyre eller et alkali- eller jordalkalimetallsalt av disse syrer.

Som en fettsyre med fra 14 - 22 karbonatomer kan man nevne: myristinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, arachinsyre, beheninsyre, etc. Et slikt salt med fettsyren kan vanligvis oppnås som et salt med 3 mol av fettsyren.

De utgangsforbindelser som kan anvendes i foreliggende

127150

oppfinnelse er N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin og dets mineralsyresalter slik som hydrokloridet og sulfatet.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et egnet oppløsningsmiddel, og dette kan velges blant de organiske oppløsningsmidler som er i stand til å oppløse utgangsmaterialet, dvs. N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin, f.eks. lavere-alkoholer, aceton, eddiksyreestere, etc., eller blandinger av disse med de organiske oppløsningsmidler som er blandbare med de førstnevnte oppløsningsmidler, f.eks. eter, benzen, petroleter, kloroform eller med vann. Blant disse er et blandet oppløsningsmiddel av en lavere-alkohol og etyleter, såvel som aceton, spesielt fordelaktig.

Reaksjonen skjer vanligvis ved romtemperatur, men den kan også utføres under oppvarming hvis dette er ønskelig.

Når reaksjonen er ferdig, kan krystaller av sluttproduktet utskilles. Disse krystaller kan således skilles fra moderluten, f.eks. ved filtrering på vanlig måte. Hvis sluttproduktet forblir oppløst i oppløsningsmidlet, så kan produktet isoleres ved å behandle reaksjonsblandingen slik at man får en konsentrert oppløsning, hvorefter man kan avkjøle denne eller tilsette et oppløsningsmiddel i hvilket produktet ikke er oppløselig, hvorved man får utskilt sluttproduktet. Det er også mulig å isolere sluttproduktet ved å anvende en ioneutbytningsharpiks. Reaksjonen skjer nesten kvantitativt.

De følgende eksperimentelle data viser egenskaper for forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse.

Eksperiment 1Stabilitetsprøve

Prøven ble utført for å undersøke forandringer med hensyn til farge og hygroskopitet hos de respektive forbindelser.

- Nr. 1 N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-tripalmitat
- Nr. 2 N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylaminotristearat,
- Nr. 3 N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-trimyristat,

127150

- Nr. 4 N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-tri-behenat,
 Nr. 5 N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-hydroksyfenylbenzoylbenzoat,
 Nr. 6 N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin (kontroll),
 Nr. 7 N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-hydroklorid (kontroll),
 Nr. 8 N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-tri-linoleat (kontroll).

(De ovennevnte forbindelser vil i det etterfølgende bli betegnet med sine nr.).

Betingelser: 40°C, 90 % relativ fuktighet.

De ovennevnte prøver ble hensatt under ovennevnte betingelser, hvorefter man observerte de forandringer som kunne sees.

Resultatene er vist i tabell 1 (forandringer med hensyn til farge) og tabell 2 (grad av svelling).

Tabell 1
Forandring i farge

Tid, i døgn		3	7	10	14	21	28
Forbindelse							
Forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse	Nr. 1	-	-	-	-	-	-
	Nr. 2	-	-	-	-	-	-
	Nr. 3	-	-	-	-	-	-
	Nr. 4	-	-	-	-	-	-
	Nr. 5	-	-	-	-	-	-
Kontroll	Nr. 6	+	+	+	++	++	+++
	Nr. 7	+	+	+	++	++	+++
	Nr. 8	-	-	-	+	+	++

Tegnforklaring: - : ingen forandring
 + : en svak forandring
 ++ : moderat forandring
 +++ : stor forandring

127150

Tabell 2

Grad av svelling

Tid, døgn Forbindelse	3	7	10	14	21	28
Nr. 1	-	-	-	-	-	-
Nr. 2	-	-	-	-	-	-
Nr. 3	-	-	-	-	-	-
Nr. 4	-	-	-	-	-	-
Nr. 5	-	-	-	-	-	-
Nr. 7 (kontroll)	+	+	+	++	+++	+++

Tegnforklaring: - : ingen forandring
+ : svak forandring
++ : moderat forandring
+++ : stor forandring

Det fremgår av tabellene 1 og 2 at mens kontrollene nr. 6, 7 og 8 ble farget før den 14. dag, og kontroll nr. 7 svellet den tredje dag, så ble ingen forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelser hverken farget eller svellet selv etter 28 døgn.

Eksperiment 2

Hosteprøve (hos hund)

En vannsuspensjon av en forbindelse ble tilført magen i en hostende og ikke-bedøvet hund (hundyr, vekt 8,5 kg), via et rør som på forhånd var ført inn i magen, og en 50 %'s hostelindrende dose (AtD_{50}) ble beregnet ved den kjente "Coughing dog method" til Y. Kasé ² "Selected Pharmacological Testing methods", 363, (A. Burger eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (1969) ⁷. Man oppnådde følgende resultater:

127150

Tabell 3

Forbindelse	AtD ₅₀ hos hunder (mg/kg)
Nr. 1	38,5 (10,7)
Nr. 2	41,6 (10,7)
Nr. 3	35,8 (10,8)
Nr. 4	47,7 (10,7)
Nr. 5	22,0 (10,7)
Nr. 6 (kontroll)	10,8
Noscapine (kontroll)	100

Bemerkning: Tallene i parentese tilsvarer tallene for forbindelse nr. 6.

Det fremgår av tabell 3 at forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er like effektive som utgangsmaterialet nr. 6 på ekvivalent basis (tallene i parentesene ovenfor blir brukt for den førstnevnte), og langt bedre enn kommersielle preparater med noscapine.

Eksperiment 3

Følsomhetsprøve

Pulveriserte forbindelser ble oralt tilført ti voksne mennesker, og forbindelsenes bitterhet og etterfølgende smak ble bedømt.

127150

Tabell 4

Forbindelse		Antall personer med respons			
		-	+	++	+++
Forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse	Nr. 1	10	0	0	0
	Nr. 2	10	0	0	0
	Nr. 3	10	0	0	0
	Nr. 4	10	0	0	0
	Nr. 5	10	0	0	0
Kontroll	Nr. 6	0	0	0	10
	Nr. 7	0	0	0	10

Tegnforklaring: - : ingen persepsjon i det hele tatt
 + : svak persepsjon
 ++ : middels persepsjon
 +++ : sterk persepsjon

Det fremgår fra tabell 4 at forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ikke ga noen bitterhet og heller ingen ubehagelig ettersmak, dette i sterk motsetning til kontrollene som ga meget sterk bitterhet.

Eksperiment 4

(a) Akutt toksisitet for forbindelse nr. 7

Prøveteknikk:

Forbindelse nr. 7 ble tilført oralt eller intravenøst til grupper hver bestående av 10 hunnmus (ICR-JCL/T-rase, 4 uker gamle) og grupper hver bestående av 10 hunnrotter (SD-JCL/T-rase, 6 uker gamle). Dyrene ble plassert under observasjon i 4 døgn, og 50 % letal dose (LD_{50}) ble beregnet ved Litchfield Wilcoxon metoden.

Resultatene er vist i tabell 5.

127150

Tabell 5

LD ₅₀ (mg/kg)	I.V.	P.O.
Mus	9,6 (8,6)	195 (175,5)
Rotter	8,3 (7,5)	820 (738,0)

Bemerkning:

I.V. og P.O. betyr "intravenøs injeksjon" og "oral tilførsel", henholdsvis.

(b) Akutt toksisitet for forbindelse nr. 1.

Prøveteknikk:

Forbindelse nr. 1 ble tilført intraperitonalt, subcutant eller oralt til grupper hver bestående av 10 mus (ICR/JCL/T-rase, 4 uker gamle) og grupper hver bestående av 10 rotter (SD-JCL/T-rase, 6 uker gamle), og dyrene ble plassert under observasjon i 7 døgn, hvorefter 50 % letal dose (LD₅₀) ble beregnet ved Litchfield-Wilcoxon-metoden.

Resultatene er vist i tabell 6.

Tabell 6

Tilførselsmåte	LD ₅₀ (mg/kg) i mus		LD ₅₀ (mg/kg) i rotter	
	Han	Hun	Han	Hun
I.P.	300 (87)	290 (84,1)	500 (145)	440 (127,6)
S.C.	660 (191,4)	690 (200,1)	1200 (348)	1250 (362,5)
P.O.	700 (203)	750 (217,5)	2900 (841)	3000 (870)

Bemerkning 1:

I.P. betyr "intraperitoneal tilførsel"

S.C. "subcutan injeksjon", og

P.O. "oral tilførsel".

Bemerkning 2:

Figurene i parentes er ekvivalente til verdiene for forbindelse nr. 6.

Det fremgår ovenfor av tabellene 5 og 6 at forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er langt mindre toksiske enn forbindelse nr. 7.

Farmasøytiske preparater inneholdende salter ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ifølge enhver kjent fremgangsmåte for fremstilling av pulvere, tabletter, kapsler, siruper eller injeksjonsoppløsninger.

Når forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse brukes som hostelindrende midler, så er det fordelaktig og tilrådelig å bruke en daglig dose, slik denne kan omregnes til den frie base, på fra 10 til ca. 500 mg, vanligvis fra ca. 50 til ca. 100 mg for voksne mennesker.

Oppfinnelsen vil ytterligere bli illustrert ved de følgende ikke begrensende eksempler.

I disse eksempler betyr deler vektdeler hvis intet annet er angitt. Vektdeler har samme forhold til volumdeler som gram til milliliter.

Eksempel 1

I 5 volumdeler eter ble det oppløst 1,5 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin fulgt av en tilsetning av en oppløsning av 4,2 deler stearinsyre i 60 volumdeler eter. Blandingen ble hensatt og deretter konsentrert, hvorpå man fikk utfelt fargeløse krystaller. Krystallene ble innvunnet ved filtrering og tørket. Denne fremgangsmåte gir 4,9 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-tristearat, sm.p. 51 - 55°C.

Elementæranalyse:

beregnet for $C_{19}H_{25}N_3 \cdot 3C_{18}H_{36}O$
C 76,32, H 11,67, N 3,66

funnet C 75,92, H 11,98, N 3,69

Eksempel 2

I 5 volumdeler etanol ble det oppløst 4,5 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin, hvorefter man tilsatte en oppløsning av 15,9 deler palmitinsyre i 100 volumdeler etanol. Blandingen ble rørt en stund, og deretter konsentrert. Ved tilsetning av eter til konsentratet fikk man utfelt fargeløse krystaller. Disse ble utskilt ved filtrering, vasket med petroleter og rekrystallisert fra aceton. Fremgangsmåten gir 14,2 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-tri-palmitat, sm.p. 59 - 61°C.

127150**Elementæranalyse:**beregnet for $C_{19}H_{25}N_3 \cdot 3C_{16}H_{32}O_2$

C 75,58, H 11,46, N 3,95

funnet C 75,48, H 11,42, N 3,91.

Eksempel 3

I 5 volumdeler eter ble det oppløst 1,5 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin, hvoretter man tilsatte en oppløsning av 3,3 deler myristinsyre i 30 volumdeler eter.

Etter en stunds henstand ble blandingen konsentrert, hvorpå man fikk utfelt fargeløse krystaller. Disse ble innvunnet ved filtrering og tørking. Fremgangsmåten gir 3,6 deler av det forønskede N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-tri-myristat, som smelter ved 48 - 51°C.

Elementæranalyse:beregnet for $C_{19}H_{25}N_3 \cdot 3C_{14}H_{28}O_2$

C 74,72, H 11,20, N 4,29

funnet C 74,64, H 11,48, N 4,24

Eksempel 4

I 5 volumdeler etanol ble det oppløst 1,5 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin fulgt av en tilsetning av en oppløsning av 5,1 deler beheninsyre i 100 volumdeler etanol. Den etanoliske oppløsning var fremstilt ved 50°C. Den resulterende blanding ble rørt ved 50°C en stund, deretter konsentrert, hvorpå man fikk utfelt fargeløse krystaller. Petroleter ble tilsatt, hvorved man fikk 5,2 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-tri-behenat. Produktet smeltet ved 74 - 76°C.

Elementæranalyse:beregnet for $C_{19}H_{25}N_3 \cdot 3C_{22}H_{44}O_2$

C 77,51, H 12,01, N 3,19

funnet C 77,26, H 11,86, N 3,37

Eksempel 5

I 25 volumdeler eter ble det oppløst 8,0 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin, hvoretter man tilsatte en oppløsning av 8,1 deler p-hydroksyfenylbenzoylbenzosyre i en blanding av 300 volumdeler etanol og 100 volumdeler aceton. Den resulterende blanding ble konsentrert, hvorpå man tilsatte petroleter. De resulterende krystaller ble innvunnet ved filtrering,

127150

hvorved man oppnådde 16.0 deler av det ønskede N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin-p-hydroksyfenylbenzoylbenzoat. Produktet starter å smelte omkring 90°C og er fullstendig nedsmeltet ved 115°C .

Elementæranalyse:

Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot \text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C 76.32; H 6.41; N 6.85

Funnet: C 76.29; H 6.51; N 7.03.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av stabile krystallinske salter av N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)etylamin som har lav toksisitet og er uten smak, k a r a k t e r i s e r t v e d at N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)etylamin eller dets mineralsyresalt omsettes med en mettett fettsyre med 14 - 22 karbonatomer, hydroksyfenylbenzoylbenzosyre eller et alkali- eller jordalkalimetallsalt av disse syrer.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 1511398