



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 137752

(51) Int. Cl.² C 07 C 103/50

(21) Patentsøknad nr. 509/73

(22) Inngitt 08.02.73

(23) Løpedag 08.02.73

(41) Alment tilgjengelig fra 16.08.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.01.78

(30) Prioritet begjært 15.02.72, Storbritannia, nr. 6943/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåter til fremstilling av forbindelser med antiarrytmisk virkning.

(71)(73) Søker/Patenthaver ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG,
Kvarnbergagatan 16,
S-151 85 Södertälje,
Sverige.

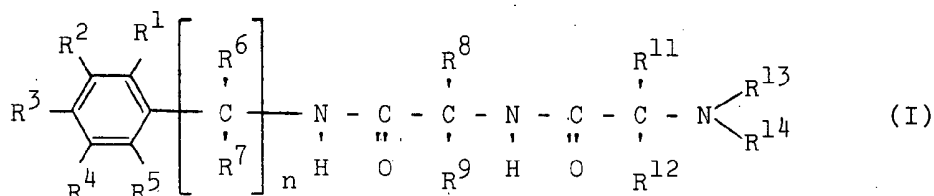
(72) Oppfinner ULF HENRIK LINDBERG, Södertälje,
SVEN BENGT ARVID ÅKERMAN, Södertälje,
Sverige.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 2662/72

137752

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye forbindelser med antiarrytmisk virkning og med den generelle formel:



og terapeutisk akseptable salter derav, hvor n er 0 eller 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 , som er like eller forskjellige, betyr hydrogen, halogen eller metyl; R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} og R^{12} , som er like eller forskjellige, betyr hydrogen eller metyl; R^{13} og R^{14} , som er like eller forskjellige, betyr hydrogen eller alkylgrupper med 1-3 karbonatomer; idet minst en av gruppene R^1 - R^5 er metyl eller halogen når n er 0 og R^8 - R^{14} er hydrogen.

Innføringen av intensivbehandling mot hjertefinfarkt har forsterket interessen for behandling av kammer ekstra systolier og andre hjertearrytmier. For tiden finnes det intet legemiddel som er helt tilfredsstillende for langtidsbehandling mot arrytmier. Samtlige konvensjonelle legemidler, slik som kinidin, prokainamid, propranolol og difenylhydantoin [fenytoin (Brit. Pharm.)] har uønskede bivirkninger.

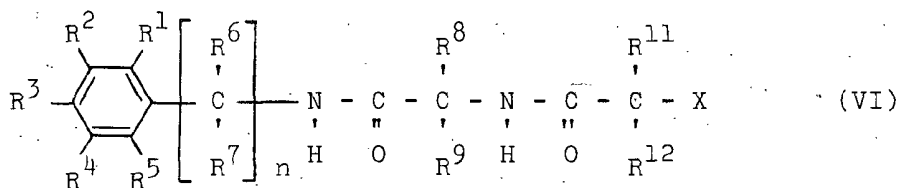
Egenskapene til 1-(2',6'-dimetyl-fenoksy)-2-aminopropan har også blitt studert. Dens virkning på sentralnervesystemet ligner virkningen av fenytoin (The British Journal of Pharmacology, vol. 39, side 183P-184P (1970)). Lidokain hvis kjemiske navn er 2-dietyl-amino-2',6'-acetoksyldid, er et lokalanestetikum som har blitt tilført intravenøst og intramuskulært ved behandling av arrytmier, Parkinson et al. Brit. Med. J., vol. 2,

side 29-30 (1970) og The Merck Index, 8th Edition, (Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, 1968), side 618, men er ikke virksomt etter oral tilførsel på grunn av utilstrekkelig innhold i blodet, Eisinger og Hellier, Lancet 1969, II, 1303 og Boyes et al., Clin.Pharmacol.Therap.12 No. 1, side 105-116 (1971). Når lidokain tilføres oralt, oppnås et betydelig tap av midlet, antagelig avhengig av funksjonen til leveren, gjennom hvilken det meste av midlet må passere umiddelbart etter absorpsjonen fra fordøyelseskanalen. Varigheten for den oppnådde blodkonsentrasjon er også ganske kort, hvilket utelukker en varig virkning.

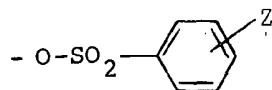
En annen gruppe kjente forbindelser som oppviser antiarrytmieffekt er 2-aminotetraliner, som er beskrevet av D.M. Graeff i Journal of Medicinal Chemistry, vol. 14 (1), side 60-62 (1971). Varigheten for den antiarrytmieffekt som oppvises av forbindelser av formel I er lengre enn tilsvarende effekt for lidokain og dessuten har forbindelsene lavere toksisitet enn lidokain. Forbindelsene av formel I har bare en svak virkning på hjertets kontraktilitet og synes bare å forårsake en svak økning på blodtrykket.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene av formel I ved at man

a) omsetter en forbindelse med formelen:



hvor n og R^1 - R^{12} har de ovenfor angitte betydninger, og X er halogen eller dermed funksjonelt ekvivalent gruppe som

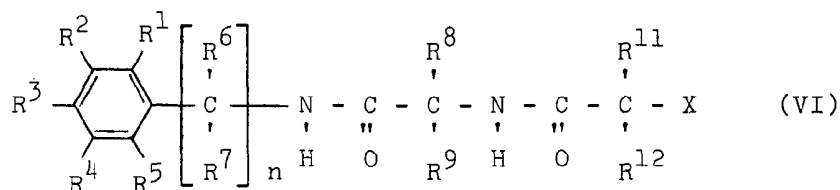


hvor Z er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, med en forbindelse med formelen:

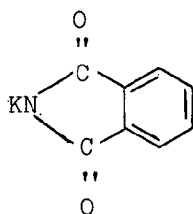


hvor gruppen $-N \begin{smallmatrix} R^{13} \\ R^{14} \end{smallmatrix}$ har den ovenfor angitte betydning; eller

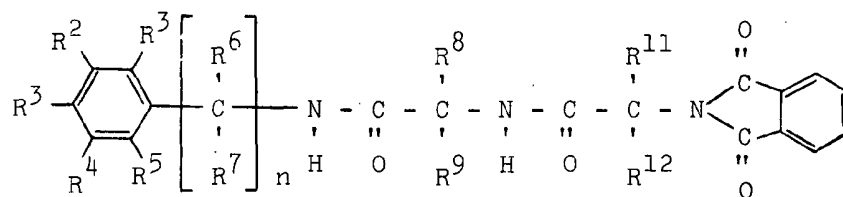
b) omsetter en forbindelse med formelen:



hvor n og R^1 - R^{12} har de ovenfor angitte betydninger, og X er halogen, slik som Cl eller Br , med kaliumftalimid med formelen:



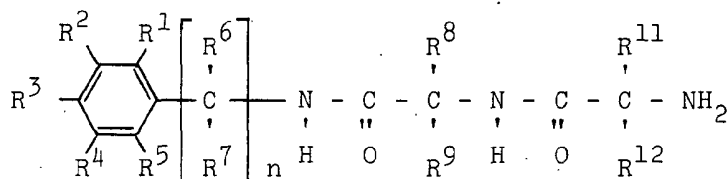
for dannelsen av et mellomprodukt med formelen:



som deretter, med eller uten mellomliggende isolering, gjennom reaksjon med

- 1) hydrazinhydrat ($\text{H}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) og
- 2) klorhydrogensyre

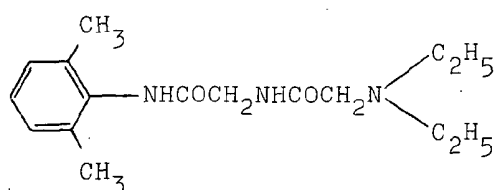
omdannes til den ønskede forbindelse med formelen:



137752

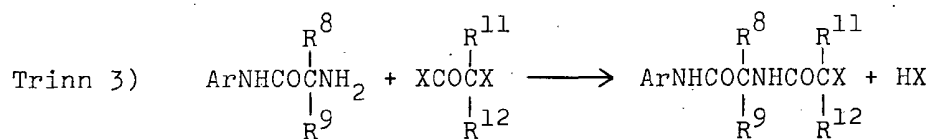
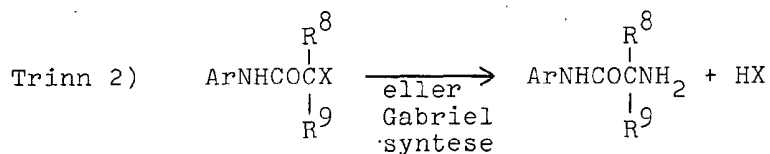
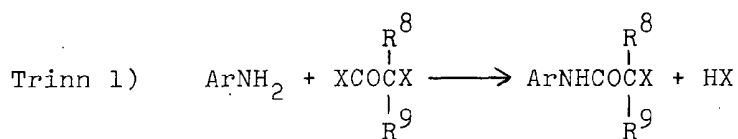
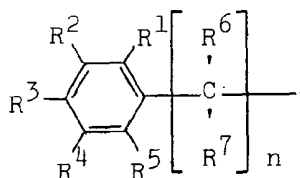
hvor n og R^1 - R^{12} har de ovenfor angitte betydninger; hvorefter de erholdte forbindelser med formel I, om ønsket, omdannes til et terapeutisk akseptabelt salt og/eller oppløses i sine optisk aktive antipoder.

En forbindelse som har gunstig virkning og som derfor foretrekkes fremstilt ifølge oppfinnelsen er:



og denne forbindelse fremstilles ved at man omsetter et utgangsmateriale av formel VI i hvilket n er 0, R^1 og R^5 er metyl, R^2 - R^4 og R^8 - R^{12} er hydrogen, med dietylamin.

Forbindelser av formel VI kan fremstilles ifølge nedenstående reaksjonsskjema. Betegnelsen Ar i formlene omfatter strukturen:



Radikalene R^8-R^{12} har den ovenfor angitte betydning.
Radikalet X er halogen, slik som Cl og Br.

Når forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ønskes i form av et terapeutisk akseptabelt salt, kan et slik salt oppnås ved å omdanne baseformen av forbindelsene til det ønskede salt ved omsetning med egnet syre. Med betegnelsen "terapeutisk akseptable salter" menes i denne sammenheng syreaddisjonssalter som er fysiologisk uskadelige ved administrering i doser og intervaller som er effektive for det angitte terapeutiske formål for hovedforbindelsene. Typiske terapeutisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene inkluderer, men er ikke begrenset til, salter med mineralsyre slik som klorhydrogen-, fosfor- og svovelsyre, og salter med organiske syrer slik som ravsyre, vinsyre og sulfonsyre.

Visse av forbindelsene av formel I kan eksistere i form av optisk aktive isomerer, som kan isoleres ifølge i og for seg kjent måte for oppløsning av et amin og slike metoder omfattes av foreliggende oppfinnelse. De ifølge ovenstående reaksjoner oppnådde racemater kan oppløses i sine enatiomerer ved å omdanne den frie base til et salt eller et amid av en optisk aktiv syre og gjenvinning av aminet etter separering av den oppnådde diastereoisomere blanding.

De optisk aktive forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen kan enten anvendes i form av et rent isomer produkt som oppnås ved hjelp av den ovenfor beskrevne reaksjonsrekkefølge for fremstilling av forbindelsene som gir en isomer produktblanding inneholdende den biologisk aktive isomeren eller isomerene.

Ved klinisk anvendelse administreres forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis oralt eller ved injeksjon iform av farmasøytiske preparater som inneholder den aktive bestanddel i form av den frie base eller noen av de anvendelige, terapeutisk akseptable saltene, f.eks. bærer som kan være et fast, halvfast eller flytende fortynningsmiddel eller en usmeltbar kapsel. Vanligvis utgjør den aktive forbindelse 0,1-10 vekt-% av preparatet, f.eks. i form av en vannoppløsning av et oppløselig syresalt. Når faste preparater, f.eks. tabletter eller kapsler, anvendes, kan den relative mengde av aktiv forbindelse være meget høyere. En konsentrasjon på 100 vekt-% kan anvendes for slike preparater.

Oppfinnelsen illustreres av følgende eksempler:

Eksempel 1. Fremstilling av N²-kloracetylglycinanilid benyttet som utgangsmateriale.

a) Fremstilling av 2-klor-N-fenylacetamid.

Anilin (93,1 g, 1,00 mol) ble oppløst i toluen (750 ml), 10% NaOH (750 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt under omrøring til 0°C. Kloracetylklorid (197 g, 1,75 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 45 minutter, hvorved temperaturen ble holdt under 10°C. Omrøringen ble fortsatt i omtrent en time ved romtemperatur. Utfelt krystallint 2-klor-N-fenylacetamid ble frafiltrert, vasket med avkjølt toluen og vakuumtørket ved 60°C. Utbytte: 151 g (90%), smp. 134-136°C.

b) Fremstilling av glycinanilid.

En oppløsning av 2-klor-N-fenylacetamid (50 g, 0,295 mol) i etanol (1000 ml) ble avkjølt til 0°C. Oppløsningen ble mettet med ammoniakk iløpet av 5 timer. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i omtrent 13 døgn. Oppløsningen ble inndampet i vakuum. Den krystallinske rest ble opptatt med 2N HCl og filtrert. Filtratet ble gjort alkalisk ved tilsetning av 5N NH₃. Den alkaliske fasen ble ekstrahert tre ganger med benzen/CHCl₃. Det organiske sjikt ble tørket med vannfritt Na₂SO₄ og oppløsningsmidlet fraskilt ved inndampning. Den farveløse oljeaktige rest ble krystallisert ved nedkjøling.. Det basiske produkt ble karakterisert ved fremstilling av den tilsvarende hydroklorid. Utbytte: 37,5 g (71,0% glycinanilid ble oppnådd. Hydrokloridet smeltet ved 175-176°C (etanol).

c) Fremstilling av N²-kloracetylglycinanilid.

Glycinanilid (20,0 g, 0,108 mol) ble oppløst i toluen (125 ml), 10% NaOH (125 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt til -5°C under omrøring. Kloracetylklorid (21,3 g, 0,189 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 15 minutter og temperaturen ble holdt under 5°C. Omrøringen ble fortsatt i en og en halv time ved romtemperatur. Den krystallinske utfelling ble fraskilt ved sentrifugering, tørket på filter og vakuumtørkes til slutt ved 60°C. Utbytte av N²-kloracetylglycinanilid: 17,4 g (71,0%), smp. 174-175°C (etanol).

Eksempel 2. Fremstilling av N,N-dietylglycylglycinanilid.

En oppløsning av kloracetylglycinanilid (10,0 g, 0,0433 mol) og dietylamin (9,7 g, 0,133 mol) i benzen (125 ml) ble tilbakeløpskokt i fem timer. Oppløsningen ble avkjølt og fortynnet med eter (125 ml), hvorved man oppnådde en krystallinsk blanding av dietylaminhydroklorid og N,N-dietylglycylglycinanilid (base). Blandingen ble rystet med kaldt vann (2 x 100 ml) og den krystallinske rest omkrystallisert med vann-isopropanol. Forbindelsen smeltet ved 162-164°C. Utbytte: 2,6 g (22,3%).

Eksempel 3. Fremstilling av N,N-dietylglycylglycin-2,6-xyloidid.

En blanding av N²-kloracetylglycin-2,6-xyloidid (15,0 g, 0,059 mol) og dietylamin (12,9 g, 0,177 mol) i benzen (300 ml) ble tilbakeløpskokt i fem timer. Oppløsningen ble avkjølt og fortynnet med absolutt eter (300 ml), hvorefter den krystallinske utfelling - dietylaminhydroklorid - ble frafiltrert. Filtratet ble vakuuminn-dampet til tørrhet. Den gulaktige rest ble omkrystallisert med metanol (150 ml), hvorved det ble oppnådd hvite, nålformede krystaller. Disse ble frafiltrert og vasket på filteret med kald eter. Forbindelsen smeltet ved 119-121°C. Utbytte: 11,5 g (67,0%).

Utgangsmateriale, N²-kloracetylglycin-2,6-xyloidid, ble fremstilt på følgende måte:

a) Fremstilling av glycin-2,6-xyloidid.

En oppløsning av 2-kloraceto-2,6-xyloidid (50,0 g, 0,253 mol) i etanol (1000 ml) ble avkjølt til 0°C. Oppløsningen ble mettet under omrøring med ammoniakk (5 timer). Omrøringen ble fortsatt i omtrent seks døgn ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Den hvite, krystallinske rest ble oppløst i kokende isopropanol-vann (400 ml). Oppløsningen fikk stå ved romtemperatur natten over, hvorved glycin-2,6-xyloididhydroklorid ble oppnådd i form av farveløse, nålformede krystaller. Utbytte: 27,8 g (51,5%), smp. 292-293°C (dekomp.).

b) Fremstilling av N²-kloracetylglycin-2,6-xyloidid.

Glycin-2,6-xyloididhydroklorid (22,0 g, 0,103 mol) ble oppløst i toluen (150 ml), 10% NaOH (125 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt under omrøring til 0°C. Kloracetylchlorid (22,3 g, 0,180 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 15 minutter, hvorved

temperaturen bleholdt under 10°C . Omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i omkring 2 timer. Den hvite, krystallinske utfelling ble fraskilt ved sentrifugering, sugtørket på et filter og tørket tilslutt i vakuum ved 60°C . Utbytte av N^2 -kloracetyl-glycin-2,6-xyloidid; 24,0 g (91,9%).

Eksempel 4. Fremstilling av glycyglycin-2,6-xyloididhydroklorid.

En oppløsning av N^2 -kloracetyl-glycin-2,6-xyloidid (2,5 g, 0,0098 mol) (fremstilt ifølge eks. 3) i etanol (25 ml) og metanol (25 ml) ble avkjølt til 0°C . Oppløsningen ble mettet under omrøring med ammoniakk (5 timer). Omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 7 døgn. Oppløsningsmidlet ble fraskilt i vakuum. Den lysebrune krystallinske rest ble omkrystallisert to ganger med isopropanol. De oppnådde farveløse krystallene ble vasket på filteret med absolutt eter og vakuumbørket ved 60°C . Forbindelsen semeltet ved $252-255^{\circ}\text{C}$. Utbytte: 250 mg (10,7 %).

Eksempel 5. Fremstilling av N-propylglycyglycin-2,6-xyloididhydroklorid.

En blanding av N^2 -kloracetyl-glycin-2,6-xyloidid (5,0 g, 0,097 mol) (se eks. 3) og n-propylamin (3,5 g, 0,0590 mol) i benzen (50 ml) ble tilbakeløpskokt i fem timer. Oppløsningen ble avkjølt, fortynnet med eter (50 ml) og den krystallinske felling, som besto av n-propylaminhydroklorid, ble frafilterert. Filtratet ble vakuuminndampet til tørrhet. Den gule oljeaktige rest ble oppløst i aceton (50 ml) og absolutt eter (50 ml), hvorefter en 3N klorhydrogen-oppløsning i eter (1,5 mol) ble tilsatt dråpevis under omrøring og avkjøling til 0°C . De oppnådde urene krystaller ble omkrystallisert med isopropanol-vann, hvorefter de ble vasket på filteret med absolutt eter og tørket i vakuum ved 60°C . Utbytte: 2,7 g (23,0%), smp. $214-215^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 6. Fremstilling av N^3, N^3 -dietyl- N^1 -(α, α -dimetyl-benzyl) glycyglycinamid.

En blanding av N^2 -kloracetyl- N^1 -(α, α -dimetylbenzyl) glycinamid (2,9 g, 0,0108 mol) og dietylamin (4,4 g, 0,0604 mol) i benzen (85 ml) ble tilbakeløpskokt i 8 timer. Oppløsningen ble avkjølt, fortynnet med absolutt eter (85 ml) og den krystallinske

felling (dietylaminhydroklorid) ble frafiltrert. Filtratet ble ekstrahert tre ganger med 2N HCl, vannfasen vasket med eter og alkalisert med 10N NaOH. Den alkaliske fase ble ekstrahert tre ganger med eter, etersiktet ble tørket med vannfritt Na_2SO_4 , filtrert og behandlet med aktivt karbon. Etter inndampning av eteren og etter flere omkrystalliseringer av resten med isopropyl-eter oppnådde man N^3, N^3 -dietyl- N^1 -(α, α -dimetylbensyl)glycylglycinamid i form av en hvit forbindelse med smeltepunkt $87-89^\circ\text{C}$. Utbytte: 1,1 g (33,3%).

Utgangsmaterialet N^2 -kloracetyl- N^1 -(α, α -dimetylbensyl)glycinamid ble fremstilt på følgende måte:

a) Fremstilling av 2-klor-N-(α, α -dimetylbensyl)-acetamid.

α, α -dimetylbensylaminhydrobromid (19,9 g, 0,092 mol) ble oppslemmet i toluen (100 ml) og 10% NaOH (140 ml) ble tilsatt under omrøring ved 0°C . Kloracetylkloird (18,3 g, 0,162 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 5 minutter, hvorved temperaturen ble holdt under 15°C . Omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i omkring 3 timer. Det utfelte krystallinske produkt (2-klor-N-(α, α -dimetylbensyl)acetamid) ble frafiltrert, vasket på filteret med kald toluen og vakuumtørket ved 50°C . Den alkaliske fase ble fraskilt og ekstrahert med toluen. De kombinerte toluenoppløsningene ble vasket med vann og tørket med vannfritt Na_2SO_4 . Etter inndampning av toluenet ble det oppnådd en annen fraksjon av krystallinsk 2-klor-N-(α, α -dimetylbensyl)-acetamid. Totalutbytte: 17,8 g (91,5 %), smp. $86-88^\circ\text{C}$.

b) Fremstilling av N^1 -(α, α -dimetylbensyl)glycinamid.

En oppløsning av 2-klor-N-(α, α -dimetylbensyl)-acetamid (11,5 g, 0,054 mol) i etanol (300 ml) ble avkjølt til 0°C . Oppløsningen ble mettet under omrøring med ammoniakk (5 timer). Omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i omkring 6 døgn. Oppløsningsmidlet ble fraskilt ved vakuuminndampning. Den oljeaktige rest ble opptatt med 2N HCl og filtrert. Filtratet ble gjort alkalisk ved tilsetning av 2N NaOH. Den alkaliske fase ble ekstrahert tre ganger med eter. Det organiske sjikt ble tørket med vannfritt Na_2SO_4 og oppløsningen inndampet. N^1 -(α, α -dimetylbensyl)glycinamid ble oppnådd i form av en lysebrun olje. Utbytte: 6,5 g (62,5 %).

c) Fremstilling av N^2 -kloracetyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)glycinamid.-----

N -(α,α -dimetylbensyl)glycinamid (6,0 g, 0,031 mol) ble oppløst i benzen (60 ml), 10% NaOH (30 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt under omrøring til 0°C. Kloracetylklorid (6,2 g, 0,055 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 10 minutter, hvorved temperaturen ble holdt under 15°C. Omrøringen ble fortsatt i 3 timer ved 0°C. Den lysebrune krystallinske utfelling ble frafiltrert og tørket i vakuum ved 50°C. Utbyttet av N^2 -kloracetyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)glycinamid: 3,0 g (35%), smp. 94-97°C.

Eksempel 7. Fremstilling av N^3 , N^3 -dietyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)-glycylalaninamid.

En blanding av N^2 -kloracetyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid (8,6 g, 0,030 mol) og dietylamin (12,4 g, 0,170 mol) i benzen (140 ml) ble tilbakesløpskokt i 7 timer. Oppløsningen ble avkjølt, fortynnet med absolutt eter (140 ml) og den krystallinske utfelling (dietylaminhydroklorid) ble frafiltrert. Filtratet ble ekstrahert tre ganger med 2N HCl, vannfasen vasket med eter og alkalisert med 10N NaOH. Den alkaliske fase ble ekstrahert tre ganger med eter og etersjiktet tørket med vannfritt Na_2SO_4 . Etter inndampning av eteren og en rekke omkrystalliseringer med hexan og tilsetning av aktivt karbon ble N^3 , N^3 -dietyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)glycylalaninamid oppnådd i form av en hvit forbindelse med smeltepunkt på 78-79°C. Utbytte: 5,0 g (51,5%).

Utgangsmaterialet N^2 -kloracetyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid ble fremstilt på følgende måte.

a) Fremstilling av 2-brom- N -(α,α -dimetylbensyl)propionamid.

α,α -dimetylbensylamin (27,0 g, 0,200 mol) ble oppløst i toluen (200 ml), 10% NaOH (200 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt under omrøring til 0°C. Brompropionylbromid (76,0 g, 0,352 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 30 minutter, hvorved temperaturen ble holdt under 10°C. Omrøringen ble fortsatt i tre timer ved romtemperatur. Utfelt krystallinsk 2-brom- N -(α,α -dimetylbensyl)propionamid ble frafiltrert og vasket på filteret med kald toluen og vakuomtørket ved 60°C. Utbytte: 45,2 g (83,8%), smp. 102-103°C.

b) Fremstilling av N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid.

En oppløsning av 2-brom-N-(α,α -dimetylbensyl)propionamid (24,0 g, 0,088 mol) i etanol (500 ml) ble avkjølt til 0°C . Oppløsningen ble mettet under omrøring med ammoniakk (5 timer). Omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i omkring 7 døgn. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved vakuuminnndampning. Den oljeaktige rest ble opptatt med benzen. Benzenfasen ble ekstrahert med 5N HCl. Vannfasen ble vasket med eter, alkalisert med 5N NaOH, mettet med NaCl og ekstrahert en rekke ganger med benzen. Benzenoppløsningen ble tørket med vannfri Na_2SO_4 , hvorefter oppløsningsmidlet fikk fordampe. N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid ble oppnådd i form av en nesten farveløs olje. Utbytte: 15,6 g = (79,8%).

c) Fremstilling av N^2 -kloracetyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid.

N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid (7,2 g, 0,035 mol) ble oppløst i benzen (70 ml). 10% NaOH (35 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt under omrøring til 0°C . Kloracetylklorid (6,8 g, 0,061 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 10 minutter, hvorved temperaturen ble holdt under 10°C . Omrøringen ble fortsatt ved 10°C i to timer. Den hvite krystallinske utfelling ble frafiltrert, vasket med kald benzen og kaldt vann og vakuumtørket ved 40°C . Utbyttet av N^2 -kloracetyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid: 8,8 g (89,8%), smp. 151 - 153°C .

Eksempel 8. Fremstilling av N^3,N^3 -dietyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alanylalaninamid.

En blanding av N^2 -(2-brompropionyl)- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid (9,1 g, 0,027 mol) og dietylamin (11,0 g, 0,150 mol) i benzen (110 ml) ble tilbakesløpskokt i 7 timer. Oppløsningen ble avkjølt, fortynnet med absolutt eter (110 ml) og filtrert. Filtratet ble ekstrahert tre ganger med 2N HCl, vannfasen vasket med eter og alkalisert med 10N NaOH, hvorved man oppnådde en olje som snart krystalliserte. Etter en rekke omkrystalliseringer med hexan og behandling med aktivt karbon ble det oppnådd hvite krystaller av N^3,N^3 -dietyl- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alanylalaninamid med smeltepunkt 92 - 93°C . Utbytte: 5,8 g (65,2%).

Utgangsmaterialet N^2 -(2-brompropionyl)- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid ble fremstilt på følgende måte:

N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid (7,2 g, 0,035 mol) (fremstilt ifølge eks. 7) ble oppløst i benzen (70 ml), 10% NaOH (35 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt under omrøring til 0°C . Brompropionylbromid (13,2 g, 0,061 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 10 minutter, hvorved temperaturen ble holdt under 10°C . Omrøringen ble fortsatt ved 10°C i 2 timer. Den hvite krystallinske felling ble frafiltrert, vasket med kald benzen og kaldt vann og vakuumtørket ved 40°C . Utbyttet av N^2 -(2-brompropionyl)- N^1 -(α,α -dimetylbensyl)alaninamid: 9,3 g (78,2%), smp. $144-146^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 9. Fremstilling av glycylglycin-2,6-xylididhydroklorid.

Til en oppløsning av N^2 -kloracetylglycin-2,6-xylidid (30,0 g, 0,118 mol) (fremstilt ifølge eks. 3) i dimetylformamid (350 ml) ble det tilsatt kaliumftalimid (24,1 g, 0,130 mol) satsvis iløpet av 5 minutter og under omrøring. Etter fortsatt omrøring og forsiktig oppvarming til 80°C ble ftalimidsaltet oppløst og forbindelsene fikk reagere i to timer under denne temperatur og ble tilslutt tilbakeløpskokt ($146-153^{\circ}\text{C}$) i en time. Etter avdestillering av 200 ml dimetylformamid ble iseddik (40 ml) og vann (100 ml) tilsatt resten. Blandingen ble oppvarmet til ca. 100°C i en og en halv time under kraftig omrøring. Blandingen ble avkjølt og ftalimidoderivatet (råproduktet) ble frafiltrert, vasket på filteret med kaldt vann og vakuumtørket ved 110°C .

Ftalimidoderivatet (27,9 g, 0,0764 mol) ble blandet med 250 ml etanol (95%) og 9,0 g (0,1528 mol) hydrazinhydrat (85%). Blandingen ble oppvarmet under kraftig omrøring til koking. Etter 15 minutter var ftalimidoforbindelsen nesten helt oppløst og et mellomprodukt ble dannet i form av en tykk utfelling som ble fortynnet ved tilsetning av etanol (150 ml). Etter en time ble konsentrert HCl (16 ml) tilsatt. Kokingen ble fortsatt under omrøring i ytterligere to og en halv time. Blandingen ble avkjølt og filtrert. Den utfelte rest ble kokt med vann og frafiltrert, hvorved man oppnådde ftalimidohydrazid (11,0 g, 90,3 %). De kombinerte filtrater ble inndampet og resten omkrystallisert med aceton-

vann for dannelselse av den ønskede forbindelse.

Utbytte: 16,9 g (81,6%), smp. 251-253°C (kfr. eks. 4).

Eksempel 10. Fremstilling av N,N-dietylalanylglycin-2,6-xyloidid.

En blanding av N²-(2-brompropionyl)glycin-2,6-xyloidid (35,5 g, 0,113 mol) og dietylamin (46,5 g, 0,635 mol) i benzen (600 ml) ble tilbakeløpskokt i 7 timer. Oppløsningen ble inndampet til halvparten av det opprinnelige volum, avkjølt, fortynnet med absolutt eter (300 ml) og den krystallinske utfelling (dietylaminhydrobromid) ble frafiltrert. Filtratet ble ekstrahert med 2N HCl og vannfasen ble gjort alkalisk med 2N NaOH under omrøring og avkjøling. Den derved oppnådde hvite krystallinske utfelling ble frafiltrert, vasket med vann, omkrystallisert med aceton-vann (1:1) og etanol-isopropyleter (1:15) og vakuumtørket. Utbytte: 24,2 g (70,1%), smp. 117-118°C.

a) Fremstilling av N²-(2-brompropionyl)glycin-2,6-xyloidid.

Glycin-2,6-xyloidid hydroklorid (32,8 g, 0,152 mol) ble oppløst i benzen (325 ml), 10% NaOH (250 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt under omrøring til 5°C. Brompropionylbromid (58,2g, 0,270 mol) ble tilsatt dråpevis iløpet av 10 minutter, hvorved temperaturen ble holdt under 20°C. Omrøringen ble fortsatt i to timer ved 10°C. Den hvite krystallinske utfelling ble frafiltrert, vasket på filteret med kald benzen og kaldt vann og fikk tørke natten over ved 100°C/30 mm Hg. Utbytte: 43,0 g (90,5 %), smp. 179-184°C (decomp.).

Eksempel 11. Fremstilling av N,N-dietylglycylglycin-2-klor-6-toluidid.

En blanding av N²-kloracetylglycin-2-klor-6-toluidid (5,5 g, 0,020 mol) og dietylamin (8,2 g, 0,112 mol) i benzen (150 ml) ble tilbakeløpskokt i seks og en halv time. Etter opparbeiding, slik som beskrevet i Eksempel 10, ble den ønskede forbindelse oppnådd i form av et hvitt krystallinsk stoff med smeltepunkt 104-105°C fra en blanding av aceton og vann (1:1). Utbytte: 4,0 g (64,5%).

a) Fremstilling av N²-kloracetyl-glycin-2-klor-6-toluidid.

Denne forbindelse ble fremstilt analogt med Eksempel 3b fra glycin-2-klor-6-toluididhydroklorid og kloracetylchlorid (11,9 g, 0,105 mol). Utbytte: 12,1 g (74%), smpt. 193-195°C.

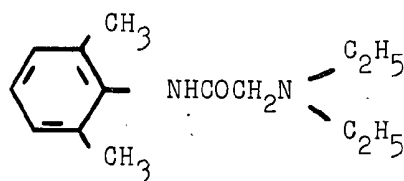
De forbindelser med formel I som er eksemplifiserte i de foregående eksempler 2 til 8 har nedenstående strukturformler og kodenummer:

Forbindelse ifølge eks. nr.	Kodenummer	Strukturformel
2	GEA 984	
3	GEA 968	
4	GEA 986	
5 5	GEA 988	
6	GEA 980	

Forbindelse ifølge eks.nr.	Kodenummer	Strukturformel
7	GEA 981	
8	GEA 982	

Biologiske forsøk.

Den egenskapen forbindelsene av formel I har m.h.t. å undertrykke arrytmier hos pattedyr, demonstreres ved hjelp av det nedenfor beskrevne eksperiment. For sammenligning ble det også utført forsøk med lidokain,



Forsøket ble utført på mus og marsvin.

Den metode som ble anvendt ved forsøkene på mus var i alt vesentlig identisk med den metode som er beskrevet av Lawson (J.Pharm.Exp.Therap. 160, 22 (1968)). Voksne hann-mus (NMRI, 17-25 g) ble benyttet ved forsøkene. Ubedøvede og ubehandlede mus oppnår kammerflimmer når de utsettes for kloroformdamper. Kammerflimmer oppstår ikke hvis dyrene forbehandles med passende doser av kjente arrytmimidler før behandlingen med kloroform.

For bestemmelse av den akutte toksisitet ble grupper, hver på 10 mus tilført varierende doser av forbindelsene (oral tilførsel). Antall dødsfall ble notert iløpet av en periode på 7 dager. LD 50 og LD 0,1 ble beregnet ved plotting av resultatene i logaritmiske diagram.

For bestemmelse av antiarrytmisk effekt ble grupper, hver på 10 mus, forbehandlet oralt med varierende subletale doser av de undersøkte forbindelser. Etter 10 til 300 minutter ble dyrene plassert i hvert sitt kloroformholdige beger. Musene ble tatt ut av begeret da pustestillstand var inntrådt og torax ble åpnet. Bestemmelse av kammerflimmer ble foretatt ved EKG-registrering (lead II). Effektiviteten til den undersøkte forbindelse ble uttrykt i prosentantall dyr som var beskyttet for flimmer.

Som det fremgår av Tabell 1 oppviser forbindelsene av formel I ved dette forsøk en god antiarrytmisk effekt.

137752

Tabell 1. Akutt oral toksisitet (LD 50) og antiarrytmisk-effekt hos mus.

Forbindelse (kodenr.)	Toksisitet LD 50 p.o. mg/kg kroppsvekt.	Dose av testet forbindelse (p.o.)(mg/kg kroppsvekt)	Beskyttende effekt mot kammerflimmer		
			Prosentantall dyr beskyttet fra flimmer ved et tidsintervall mellom forbehandling og beh.m/kloro- form på:	10	300 min.
GEA 980	>500 ^a	100	11	10	
GEA 980		300	25	10	
GEA 980		500	65	0	
GEA 981	880	88 ¹	35	10	
GEA 981		610 ²	90	45	
GEA 982	660	66 ¹	0	0	
GEA 982		210 ²	40	15	
GEA 984	>1000 ^a	250	0	0	
GEA 984		500	70	10	
GEA 984		1000	75	0	
GEA 968	535	54 ¹	45	55	15
GEA 968		100	70	65	45
GEA 968		250 ²	90	90	70
Lidokain	445	45 ¹	30	10	
		150 ²	70	20	

a) LD 50 ikke bestemt. Forbindelsen hadde åpenbart meget lav toksisitet.

1) 1/10 av den dose som dreper 50% av dyrene.

2) LD 0,1 (den dose som dreper 0,1% av dyrene)

Et antall av forbindelsene av formel I ble undersøkt med hensynt til beskyttelseseffekt mot aconitinfremkalte arrytmier hos marsvin.

Denne metode som benyttes av Vargaftig et al. (Eur.J.Pharmacol. 6, 49, 1969) ble her benyttet i en noe modifisert form. Marsvin av begge kjønn (250-400 g) ble bragt til å sove med uretan (1 g/kg kroppsvekt, i.p.). Et plastrør ble innført i trakea og et smalt plastkateter innført i den ene halsvenen. Pustingen ble understøttet ved hjelp av en Harvard Rodent Respirator 680. Aconitin ble administrert med hjelp av i.v. infusjon med en hastighet på 3 μ /min. ved hjelp av et Palmer injeksjonsapparat. EKG (lead II) ble registrert kontinuerlig. Den mengde aconitin (μ g/kg kroppsvekt) som etter injeksjonen ga opphav til økende slagfrekvens, kammerflimmer og hjertestillstand ble beregnet. Testforbindelsene ble tilført i.p. 15 minutter før påbegynnelsen av aconitininfusjonen. En beskyttelseseffekt demonstreres ved at de toksiske effekter til aconitin ble forsinket, det vil si mer aconitin må tilføres for å gi arrytmie. I Tabell 2 beskrives effektene av de nye forbindelsene i dette forsøk sammenlignet med lidokain. Som det fremgår av tabellen var flertallet av forbindelser betydelig mer potente enn lidokain.

Tabell 2. Beskyttelseseffekt mot uregelmessigheter i hjerterevirksomheten hos marsvin forårsaket av aconitin.

Testet forbindelse	Tid mellom forbeh. og påbegynt aconitin-infusjon (min.)	Dose av testet forbindelse i.p. (mg/kg kroppsvekt)	Dose av aconitin som ga: Øket slagfrekvens	Kammerflimmer	Hjertestillstand
Kontroll (ingen tilførsel)	15	-	84 ± 3	166 ± 17	224 ± 20
GEA 984	15	100	95 ± 9	211 ± 18	284 ± 29
GEA 968	15	25	91 ± 6	155 ± 10	210 ± 12
GEA 968	15	50	161 ± 15	284 ± 25	378 ± 33
GEA 968	15	100	225 ± 35	356 ± 32	632 ± 132
Lidokain	15	25	66 ± 7	176 ± 12	237 ± 35

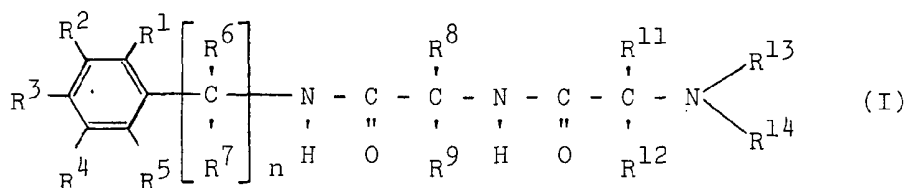
Testresultatene gjelder middelvei ± "middelverdiens middelfeil" (6-8 dyr ble benyttet i hvert forsøk).

Resultatene viser at de testede forbindelser var effektive ved dette forsøk. GEA 968, som på grunn av den lave toksisitet, kan gis i høyere dose enn lidokain, var spesielt effektiv.

Det fremgår av de ovenfor beskrevne biologiske forsøk at de testede forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen oppviser verdifull antiarrymieffekt, særlig viser forbindelsen med kodennummer GEA 968 god antiarrymieffekt ved begge de ovenfor beskrevne forsøk.

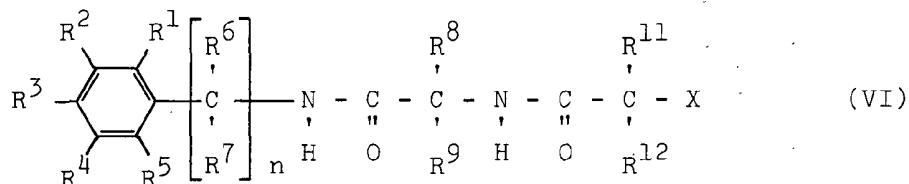
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåter til fremstilling av forbindelser med antiarrytmisk aktivitet og med formelen:

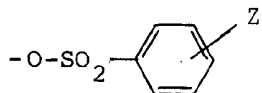


og terapeutisk akseptable salter derav, hvor n er 0 eller 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 som er like eller forskjellige, betyr hydrogen, halogen eller metyl; R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} og R^{12} , som er like eller forskjellige, betyr hydrogen eller metyl; R^{13} og R^{14} , som er like eller forskjellige, betyr hydrogen eller alkylgrupper med 1-3 karbonatomer; idet minst en av gruppene R^1 - R^5 er metyl eller halogen når n er 0 og R^8 - R^{14} er hydrogen; karakterisert ved at man

a) omsetter en forbindelse med formelen:



hvor n og R^1 - R^{12} har de ovenfor angitte betydninger, og X er halogen eller dermed funksjonelt ekvivalent gruppe som

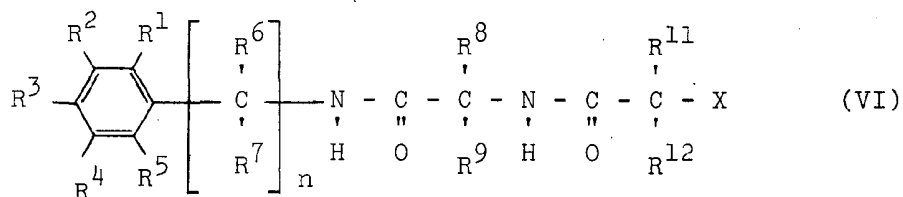


hvor Z er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, med en forbindelse med formelen:

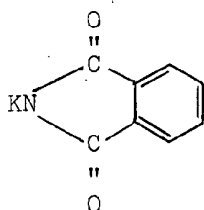


hvor gruppen $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^{13} \\ \searrow \text{R}^{14} \end{array}$ har den ovenfor angitte betydning; eller

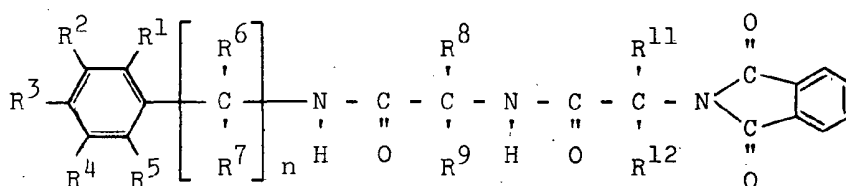
b) omsetter en forbindelse med formelen:



hvor n og R^1-R^{12} har de ovenfor angitte betydninger, og X er halogen, slik som Cl eller Br, med kaliumftalimid med formelen:



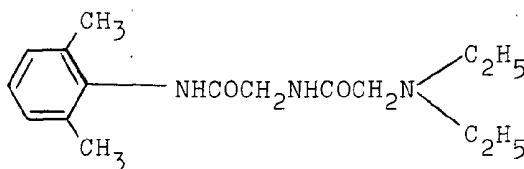
for dannelse av et mellomprodukt med formelen:



- 1) hydrazinhydrat ($\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) og
- 2) klorhydrogensyre

$$R^3 - \text{C}_6\text{H}_4(R^1, R^2, R^4, R^5) - \left[\begin{array}{c} R^6 \\ | \\ C \\ | \\ R^7 \end{array} \right]_n - N(H) - C(=O) - C(R^8)(R^9) - N(H) - C(=O) - C(R^{10})(R^{11}) - NH_2$$

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formelen:



karakterisert ved at man omsetter et utgangsmateriale av formel VI i hvilket n er 0, R¹ og R⁵ er metyl, R²-R⁴ og R⁸-R¹² er hydrogen med dietylamin.