

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145155 B

- (21) Ansøgning nr. 3224/70 (51) Int.Cl.³ C 07 C 93/14
(22) Indleveringsdag 22. jun. 1970
(24) Løbedag 22. jun. 1970
(41) Alm. tilgængelig 24. dec. 1970
(44) Fremlagt 20. sep. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 23. jun. 1969, 31686/69, GB 4. dec. 1969, 59230/69, GB

(71) Ansøger THE WELLCOME FOUNDATION LTD., London N.W.1, GB.

(72) Opfinder Robert Arthur Maxwell, US: Frederick Charles
Copp, GB.

(74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

(54) Analogifremgangsmåde til frem=
stilling af et N-m-methoxyben=
zyl-N,N-dimethyl-N-ethylammo=
niumsalt eller N-m-methoxyben=
zyl-N,N-dimethyl-N-2-hydroxy=
ethyl-ammoniumsalt.

Det har tidligere været foreslået at anvende det kraftige hypotensive lægemiddel bretylium- (N-o-brombenzyl-N-ethyl-N,N-dimethylammonium-) p-toluen-sulfonat ved behandling af hjertearrhytmi (se "Anti-arrhythmic Action of Bretylium", NATURE, Vol. 207, No. 4993, side 203-204, Juli 10, 1965 og "Treatment of Ventricular Fibrillations and other Acute Arrhythmias with Bretylium Tosylate", The American Journal of Cardiology, April 1968, Vol. 21, No. 4, side 530-543). Dette lægemiddel har kraftige anti-arrhythmiske egenskaber, men den hypotensive virkning, der kan tilskrives sympatetisk blokering, bevirker en uønsket væsentlig sænkning af blodtrykket. Det er således væsentligt, når dette lægemiddel anvendes, at patienterne befinder sig på hospitalsafdelinger, hvor der drages omhyggelig omsorg for dem.

Det har nu overraskende vist sig, at N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethyl-N-

DK 145155 B

ethylammoniumsalte og N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethyl-N-2-hydroxyethylammoniumsalte har uventede fordele i forhold til dette lægemiddel ved behandlingen af arrhytmi. Disse salte har ikke blot anti-arrhythmiske egenskaber, der kan stå mål med bretyliums, men også signifikant mindre sympatetisk blokeringsvirkning, således at de muliggør behandling af hjertelidelser med kun ringe eller ingen ugunstig virkning på blodtrykket.

De pharmaceutisk acceptable blandt disse salte, i det følgende betegnet som de omhandlede salte, er effektive til behandling og undertrykkelse af ventrikulære fibrillationer og atriale fibrillationer hos pattedyr, såsom mennesker, hunde og katte.

Den pharmacologiske virkning ligger i den kvaternære ammoniumkation, idet arten af anionen kun har betydning, hvad angår indgiftsfordringerne ved medicinsk anvendelse. De omhandlede salte vil ofte blive indgivet over et langvarigt tidsrum, og i sådanne tilfælde må anionen være pharmaceutisk acceptabel, dvs. ikke-toksisk i den betydning, at den ikke har nogen skadelig virkning på patienten efter langvarig behandling. Bromider og iodider af kvaternære ammoniumforbindelser har en pharmacologisk virkning hos pattedyr, som kan være uønsket, navnlig ved langvarig indgift, men sådanne salte er nyttige mellemprodukter ved fremstillingen af pharmaceutisk acceptable salte.

Opfindelsen angår således en analogifremgangsmåde til fremstilling af et hidtil ukendt N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethyl-N-ethylammoniumsalt eller N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethyl-N-2-hydroxyethylammoniumsalt med den almene formel I (se krav 1), hvori R betegner en ethyl- eller en hydroxyethylgruppe, og Z^{+} er anionen af en ikke-toksisk syre, hvilken fremgangsmåde er kendetegnet ved, at man

- (a) omsætter en tertiær amin med formlen II (se krav 1), hvori R har den ovennævnte betydning, med en forbindelse med formlen III (se krav 1), hvori Z betegner et nucleophilt atom eller en nucleophil gruppe,
- (b) omsætter en amin med formlen IV (se krav 1), hvori R har den ovennævnte betydning, og X betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe, med et methyleringsmiddel, CH_3Z , hvori Z betegner et nucleophilt atom eller en nucleophil gruppe, eller
- (c) omsætter en tertiær amin med formlen V (se krav 1) med en forbindelse RZ , hvori R har den ovennævnte betydning, og Z betegner et nucleophilt atom eller en nucleophil gruppe,

hvorefter man om ønsket eller nødvendigt overfører et dannet salt i et salt af en ikke-toksisk syre.

En hensigtsmæssig udførelsesform for fremgangsmåde (b) består i, at de tertiære aminer med formlen IV, hvori X betegner en methylgruppe, dannes in situ

som mellemprodukter ud fra aminer med formlen IV, hvor X betegner et hydrogenatom. Ved denne udførelsesform anvender der således to ækvivalenter af methyleringsmidlet CH_3Z .

Desuden er det ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt, at saltet med formlen I er chloridet, sulfatet eller sulfonatet, idet et sådant salt er særlig foretrukket til terapeutisk anvendelse, og med henblik på den direkte fremstilling af et sådant salt er det endvidere hensigtsmæssigt, at Z er et chloratom eller en sulfat- eller sulfonatgruppe.

En yderligere hensigtsmæssig udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen består i, at omsætningen udføres i et opløsningsmiddel, navnlig et opløsningsmiddel udvalgt blandt acetone, methylethylketon, ethylacetat, methanol, benzen og ether.

Når man ved fremgangsmåde (b) går ud fra en amin med formlen IV, hvori X betegner et hydrogenatom, er det hensigtsmæssigt, at omsætningen udføres i nærværelse af et syrebindende middel, idet det syrebindende middel fortrinsvis er et alkalisk salt, og idet det alkaliske salt navnlig er natrium- eller kaliumcarbonat.

De omhandlede salte kan også fremstilles ud fra andre salte ved dobbelt omsætning. De omhandlede ikke-toksiske salte kan således fremstilles ud fra et salt, der ikke er egnet til langvarig indgift.

De omhandlede salte kan præsenteres i form af et vilkårligt acceptabelt farmaceutisk præparat. Præparater til oral eller parenteral indgift foretrækkes, Parenteral indgift foretrækkes specielt.

Doserne ligger fortrinsvis i området fra 1 til 10 mg/kg af kationen. De farmaceutiske præparater præsenteres hensigtsmæssigt i form af en enhedsdosis, der sædvanligvis indeholder fra 100 til 600 mg af kationen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

80 g N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethylamin blandedes med 396 ml acetone og 105 g ethyl-p-toluensulfonat med smp. $30,5^{\circ}\text{C}$, og blandingen tilbagesvales natten over. Reaktionsblandingen afkøledes derefter til 10°C , og krystalopslemningen filtreredes. Der isoleredes et råprodukt af N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethyl-N-ethylammonium-p-toluensulfonat, som udgjorde 106 g og smeltede ved $101,5$ til 102°C . Ved omkrystallisation af 450 ml acetone opnåedes 98 g af et produkt med smp. $102,5-104^{\circ}\text{C}$. Produktet fremtrådte som hvide nåle, der var meget opløselige i vand og alkohol, og gav følgende analyse:

	Beregnet	Fundet
C	62,4	62,03
H	7,45	7,50
N	3,835	3,77

Eksempel 2

En søjle af "Amberlite"[®]-harpiksionbytter IRA400 (chloridformen) fremstilledes ud fra ca. 25 ml harpiksionbytter og vand. Den vaskedes med 2 N natriumhydroxidopløsning, indtil eluatet var alkalisk (ca. 70 ml), og derefter med vand, indtil vaskevandet var neutralt. En opløsning af 22 g p-toluensulfonsyre i 100 ml vand hældtes derpå gennem søjlen, hvorved eluatet tilsidst blev surt. Denne søjle vaskedes derpå med vand, indtil vaskevandet var praktisk taget neutralt, hvortil der krævedes ca. 300 ml vand. En opløsning af 320 mg N-ethyl-N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethylammoniumiodid i 5 ml vand hældtes derefter gennem søjlen, og opløsningen opsamledes i delmængder på 6 ml, som hver for sig inddampedes til tørhed i en rotationsinddamper. Efter vaskning med ialt 36 ml fremkom der ikke mere produkt. Portionerne af fast stof, der udgjorde 300 mg, omkrystalliseredes af acetone til opnåelse af 280 mg N-ethyl-N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethylammonium-p-toluensulfonat med smp. 101-104°C.

Eksempel 3

25 g m-methoxybenzylchlorid sættes langsomt til en varm omrørt opløsning af 31 g methylaminoethanol i 63 ml benzen. Efter opvarmning på dampbad i 1 time afkøledes den opnåede blanding og behandledes med 50 ml 5 N natriumhydroxidopløsning. Det vandige lag fraskiltes og ekstraheredes med 100 ml ether. De samlede organiske lag vaskedes med vand, tørredes over vandfrit kaliumcarbonat, filtreredes og indampedes. Remanensen destilleredes i vakuum til opnåelse af N-2-hydroxyethyl-N-m-methoxybenzyl-N-methylamin som en farveløs olie med kp. 116-118°C/0,2 mmHg.

3 ml methyliodid sættes til en opløsning af 5 g af ovennævnte base i 25 ml ethylmethylketon. Blandingen blev spontant varm og der udskiltes en olie, som derpå krystalliserede. Det dannede faste stof, N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethyl-N-2-hydroxyethylammoniumiodid, opsamledes, omkrystalliseredes af acetone eller isopropylalkohol, smp. 95-96°C, og omdannedes derpå til det tilsvarende p-toluensulfonat, smp. 67-68°C.

Eksempel 4

5 g N-2-hydroxyethyl-N-m-methoxybenzyl-N-methylamin og 4,7 g methyl-p-toluensulfonat opløstes i 50 g ethylmethylketon og henstilledes ved en temperatur på 22°C i 2,5 timer. Ved tilsætning af ether til reaktionsblandingen udfældedes der et krystallinsk fast stof, smp. 68-69°C. Det faste stof omkrystalliseredes af isopropylether til opnåelse af N-2-hydroxyethyl-N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethylammonium-p-toluensulfonat, smp. 67-68°C.

Eksempel 5

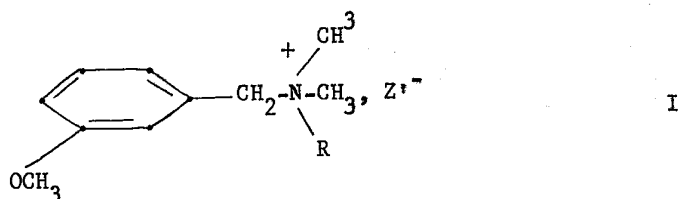
2 Ækvivalenter methyliodid sættes til en opløsning af N-m-methoxybenzyl-N-ethylamin i ethylmethyleketon, og blandingen opvarmedes svagt. Det dannede faste bundfald af N-ethyl-N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethylammoniumiodid omdannedes derefter til det tilsvarende p-toluensulfonat, smp. 101-103°C.

Eksempel 6

Et overskud af m-methoxybenzyl-p-toluensulfonat sættes til en opløsning af N-2-hydroxyethyl-N,N-dimethylamin i ethylmethyleketon og omrøres svagt i 3 timer. Ved tilsætning af ether til reaktionsblandingen udfældedes der et krystallinsk fast stof, som derpå omkrystalliseredes af isopropylether til opnåelse af N-2-hydroxyethyl-N,N-dimethylammonium-p-toluensulfonat, smp. 68°C.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethyl-N-ethylammoniumsalt eller N-m-methoxybenzyl-N,N-dimethyl-N-2-hydroxyethylammoniumsalt med den almene formel I

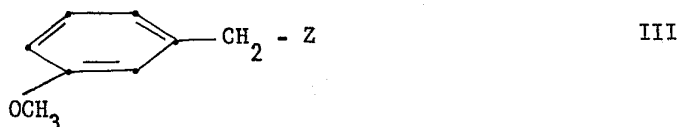


hvor R betegner en ethyl- eller hydroxyethylgruppe, og Z_1^- er anionen af en ikke-toksisk syre, kendt ved, at man

(a) omsætter en tertiær amin med formelen II

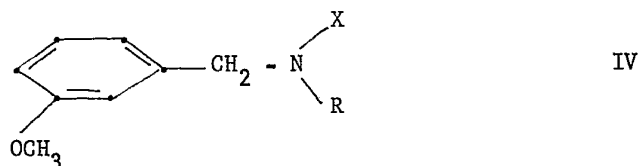


hvor R har den ovennævnte betydning, med en forbindelse med formelen III



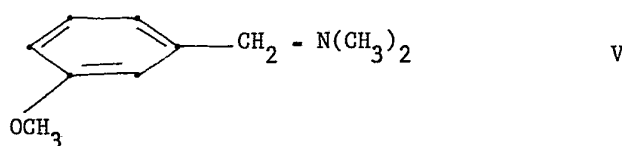
hvor Z betegner et nucleophilt atom eller en nucleophil gruppe,

(b) omsætter en amin med formelen IV



hvor R har den ovennævnte betydning, og X betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe, med et methyleringsmiddel, CH_3Z , hvor Z betegner et nucleophilt atom eller en nucleophil gruppe, eller

(c) omsætter en tertiær amin med formlen V



med en forbindelse RZ, hvor R har den ovennævnte betydning, og Z betegner et nucleophilt atom eller en nucleophil gruppe,

hvorefter man om ønsket eller nødvendigt overfører et dannet salt i et salt af en ikke-toksisk syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 (b), k e n d e t e g n e t ved, at de tertiære aminer med formlen IV, hvor X betegner en methylgruppe, dannes in situ som mellemprodukter ud fra aminer med formlen IV, hvor X betegner et hydrogenatom.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at saltet med formlen I er chloridet, sulfatet eller sulfonatet.

4. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at Z er et chloratom eller en sulfat- eller sulfonatgruppe.

5. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen udføres i et opløsningsmiddel.

6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen udføres i et opløsningsmiddel udvalgt blandt acetone, methylethylketon, ethylacetat, methanol, benzen og ether.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1 (b), ved hvilken man går ud fra en amin med formlen IV, hvor X betegner et hydrogenatom, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen udføres i nærværelse af et syrebindende middel.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t e g n e t ved, at det syrebindende middel er et alkalisk salt.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at det alkaliske salt er natrium- eller kaliumcarbonat.

Fremdragne publikationer: