
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8003601**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Amino-etheroxyden, werkwijze voor de bereiding hiervan en de toepassing als geneesmiddel.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07C93/08, C07D295/08, A61K31/13, A61K31/44.
- ⑦1 Aanvrager: Société Industrielle de Produits de Synthèse te Avrille, Frankrijk.
- ⑦4 Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.
Algemeen Octrooibureau
Boschdijk 155
5612 HB Eindhoven.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8003601.
- ②2 Ingediend 21 juni 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 11 juli 1979.
- ③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7917986 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 13 januari 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Aanvrager: Societe Industrielle de Produits de Synthese, Avrille, Frankrijk.
Korte aanduiding: Amino-etheroxyden, werkwijze voor de bereiding hiervan
en de toepassing als geneesmiddel.

5 De uitvinding heeft betrekking op amino-etheroxyden.
De uitvinding heeft verder betrekking op een werkwijze voor de bereiding
hiervan en de toepassing van de amino-etheroxyden als actieve stof in
geneesmiddelen.

De bereide amino-etheroxyden zijn nieuwe stoffen en worden
10 hierdoor gekenmerkt dat deze overeenkomen met formule 1, aangegeven op
het formuleblad, waarbij

R_1 een lagere alkylgroep is,
 R_2 en R_3 zijn gelijk of verschillend en wel waterstof of een lagere alkylgroep
 R_4 is een feny- of fenoxagroep eventueel mono- of trigesub-
15 stitueerd door gelijke of verschillende substituenten, halogeen of
een lagere alkoxygroep,
 R_5 is een fenyldradicaal eventueel met mono- tot trigesubstitueerd
door substituenten die gelijk of verschillend zijn, halogeen la-
gere alkyl, lagere alkoxy of nitro, een pyridylradicaal of een lagere
20 alkylradicaal
 n is gelijk aan 0, 1 of 2
 m en q zijn onafhankelijk van elkaar gelijk aan 0 of aan 1
 p is een geheel getal van 0-9,
en de zure additiezouten hiervan.

25 Onder een laag radicaal worden radicalen begrepen met
1-10 koolstofatomen, meer in het bijzonder met 1-6 koolstofatomen en met
name met 1-4 koolstofatomen in een rechte of vertakte keten.

Wanneer R_5 een alkylgroep is, is deze bij voorkeur methyl.
Wanneer de amino-etheroxyden gehalogeneerd zijn, bevatten deze verbindingen
30 bij voorkeur broom of chloor.

De verbindingen volgens de uitvinding omvatten ook de zure
additiezouten van de amino-etheroxyden in de vorm van zuren, met name de
minerale zuren zoals halogeenwaterstoffen, sulfaten, fosfaten of orga-
nische zuren, zoals maleaten, citraten, appelzuurverbindingen, wijnsteen-
35 zuurverbindingen, methaansulfonaten, camfosulfonaten, benzoaten en derge-
lijke.

De uitvinding betreft eveneens de racemische vormen en
de optisch actieve vormen die gescheiden kunnen worden door met name de
vorming van de zouten met de optisch actieve zuren.

8003601

Ter bereiding van de amino-ethoxyden volgens de uitvinding kan men een verbinding met formule AX condenseren met een alcoholaat met formule BOM, waarvan A en B een radicaal zijn met formule 2, aangegeven op het formuleblad, wanneer het andere radicaal is $R_5(CH_2)_p-$, X is een anionisch radicaal en M is een alkalimetaal, waarbij de zure additiezouten worden verkregen met een zuur volgens bekende werkwijzen door de zoutvorming met het gekozen zuur.

Bij voorkeur is X broom of chloor maar men kan ook een anionisch radicaal toepassen zoals sulfaat, benzosulfonaat, methaansulfonaat of p-tolueensulfonaat.

Men kan ook alcoholaten bereiden waarin de radicalen R_1-R_4 worden bewerkstelligd door een reactie van een alkalimetaal M met name met natrium of kalium of de hydriden of amiden hiervan met de korresponderende aminoalcoholen, die bereid zijn zoals aangegeven in de Franse octrooischriften 912.577 of 71.08700 of volgens de methode die beschreven is door Chapman en Triggle in "J. Chem. Soc." 1963, bladzijde 4835. De reactie wordt bewerkstelligd in aromatische oplosmiddelen zoals benzeen, tolueen, xyleen of in ethervormige oplosmiddelen zoals diethylether, dioxaan, tetrahydrofuran of aprotische oplosmiddelen zoals dimethylsulfoxyde, dimethylformamide (DMF), acetonitrile, dimethylacetamide, hexamethylfosfortriamide (HMPT). Deze laatste groep van oplosmiddelen wordt met name bij voorkeur toegepast wanneer het zoutvormingsmiddel aanwezig is in de vorm van het hydride of amide van het alkalimetaal M.

De reactie heeft plaats bij een temperatuur tussen 0°C en 140°C met name bij $20-110^\circ\text{C}$.

De duur van de reactie kan worden gekozen in afhankelijkheid van de reactieve stoffen en de temperatuur en is met name gelegen tussen 15 minuten 24 uren met name tussen 30 minuten en 6 uren.

Men bereidt de reactieve esters en met name de halogeniden weergegeven door de radicaal R_5 , volgens de methode van Shepard en Noth beschreven in "Journal of the American Chemical Society" 1950 bladzijde 4364, waarbij de alcohol in reactie wordt gebracht met thionylchloride of volgens de methode van Ctvrtnik, beschreven in "Chemical Abstracts" 1956, Vol. 50 10130 c door de halogeniden en andere stoffen waarin de radicalen R_1-R_4 deze betekenis hebben door bijvoorbeeld een werkwijze toe te passen zoals beschreven in "Organic Syntheses" Coll Vol. IV bladzijde 333 of volgens een aantal andere werkwijzen die aangegeven zijn in de aanhef van dat artikel.

8003601

In het algemeen verkrijgt men volgens deze laatste werkwijze een product dat ontstaat bij de volgende condensatie: of het vrijmaken van een reactieve ester in situ uit het zout door de inwerking van een sterke base zoals een amine, met name triethylamine of een ander product dat een dergelijke verandering kan bewerkstelligen of door het veranderen in een voorstadium van de ester van de aminoalkohol in het zout door de inwerking van een alkalisch middel dat hiertoe geschikt is zoals natriumhydroxyde, de extractie van het vrijgemaakte product met een organisch oplosmiddel zoals bijvoorbeeld diethylether of chloroform, waarna het oplosmiddel waarmee de extractie is bewerkstelligd wordt verdampt, hetgeen leidt tot de reactieve ester van de amino-alkohol die als zodanig wordt gebruikt of een oplossing in het oplosmiddel dat geschikt is bij de condensatiereactie die volgt.

De condensatie van AX en BOM wordt bewerkstelligd bij een temperatuur die gelegen is tussen 0 en 140 °C en met name tussen 70 en 110 °C. De duur van de reactie wordt gehouden tussen 1 en 24 uren en bij voorkeur tussen 4 en 12 uren. Het verloop van de reactie kan bovendien dunnelaag-chromatografisch worden gevolgd.

De afscheiding van het amino-etheroxyde uit het reactiemengsel wordt bewerkstelligd volgens hiertoe bekende werkwijzen zoals een extractie, precipitatie, gefractioneerde destillatie, herkristallisatie van zouten en dergelijke.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden.

25 Voorbeeld I

1-[(3,4-dimethoxy)benzyloxymethyl]-1-fenyl N,N-dimethyln-propylamine.

R_1 is ethyl, $R_2=R_3$ is methyl, R_4 is fenyl, R_5 is 3,4-dimethoxy-fenyl, $n=q$ is 0, $m=p$ is 1.

30 Men voegde 39,3 g (1,71 mol) natrium toe aan 300 g (1,55 mol) 2-fenyl-2-dimethylaminobutanol-1 opgelost in 3 liter water vrije dioxaan. Het mengsel werd onder sterk roeren gekookt onder terugvloei-koeling om natrium te dispergeren.

35 Na 6 uren werden binnen dertig minuten 434 g (2,34 mol) 3,4-dimethoxy-~~α~~-chloortolueen opgelost in 1 liter water vrije dioxaan toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 6 uren gekookt onder terugvloei-koeling.

De suspensie werd afgefiltreerd, het oplosmiddel van het

8003601

filtraat afgescheiden door destillatie onder verlaagde druk.

Het residu werd opgenomen in 2 liter 2 N zoutzuur en ge-
extraheerd met diethylether. De etherhoudende fasen werden afgescheiden
en de zure waterige fase werd alkalisch gemaakt bij lage temperatuur
5 door het toevoegen van een oplossing van 10 N natriumhydroxyde in een vol-
doende hoeveelheid om een pH te bewerkstelligen van 12.

De gevormde olie werd met ether geëxtraheerd, de etherhoudende
fasen na wassen met water gedroogd over natriumsulfaat en de ether af-
gescheiden door destillatie.

10 Het verkregen olieachtige residu werd gezuiverd door frac-
tionele destillatie onder verlaagde druk.

Het kookpunt bij een druk van 0,2-0,5 (Eb_{0,2/0,5}) is 187-
193 °C. De opbrengst bedraagt 271 g hetgeen overeenkomt met een rendement
van ongeveer 50%.

15 DL-camfosulfonaat van het product werd bereid in ethanol
en herkristalliseerd in ethylacetaat. Het rendement bedroeg 85% en het
smeltpunt van deze stof is 108 °C.

Voorbeeld II

1-[(3,4,5-trimethoxy)benzyloxymethyl]-1-fenyl N,N-dimethyl-
20 n-propylamine.

R₁ is ethyl, R₂=R₃ is methyl, R₄ is fenyl, R₅ is
3,4,5-trimethoxyfenyl n=q is 0, m=p is 1.

In een hiertoe geschikte reactor werd 2,07 kg olieachtige
suspensie met 60% natriumhydride (51,75 mol) gedaan in 11,6 liter water-
25 vrije dimethylformamide (DMF).

Onder roeren en onder handhaving van de reactietemperatuur
beneden 40 °C voegde men binnen 45 minuten ongeveer 10 kg 2-fenyl-2-di-
methylaminobutanol-1 (51,70 mol) opgelost in 8,7 liter watervrije DMF toe.
Na de toevoeging wordt de suspensie gedurende 45 minuten gehouden op een
30 temperatuur van ongeveer 40 °C. Vervolgens voegde men binnen 35 minuten
zonder dat de temperatuur boven 60 °C kwam 11,20 kg (51,70 mol) 3,4,5-
trimethoxy- α -chloortolueen toe opgelost in 8,7 liter watervrije DMF.

Het mengsel werd vervolgens gedurende 5 uren gehouden op
een temperatuur van 70-75 °C en daarna afgekoeld tot 20 °C.

35 De verkregen suspensie werd toegevoegd aan 250 liter
ijswater, daarna aangezuurd met geconcentreerd zoutzuur totdat een pH
was verkregen van 1.

Het mengsel werd met tolueen geëxtraheerd. De tolueenhou-

800 36 01

dende fasen werden afgescheiden en de waterige zure fase werd basisch gemaakt zodat een pH werd verkregen van 12 met behulp van een oplossing van natriumhydroxyde 10 N en het mengsel werd met methyleenchloride geëxtraheerd. De chloormethyleenfasen werden gewassen met water, gedroogd
5 over Na_2SO_4 en het methyleenchloride werd afgescheiden door destillatie.

Het residu werd opgelost in 200 liter hexaan onder koken warm afgefiltreerd en het filtraat werd onder roeren afgekoeld.

Na het begin van kristallisatie werd de suspensie gedurende 1 nacht op een temperatuur van 10°C bewaard. Het product werd af-
10 gefiltreerd, gewassen met koud hexaan en gedroogd onder verlaagde druk bij omgevingstemperatuur. Zodoende werd 12,2 kg product verkregen hetgeen overeenkomt met een rendement van 63%. Het smeltpunt is $55-56^\circ\text{C}$. Het hemimaleaat van het product werd bereid en herkristalliseerd in water. Het rendement bedroeg 90% en het smeltpunt was $123-124^\circ\text{C}$.

15 Voorbeeld III

1-Benzylloxymethyl-1-fenyl N,N-dimethyl-n-propylamine.

R_1 is ethyl, $R_2 = R_3$ is methyl, $R_4 = R_5$ is fenyl, $n=q$ is 0

$m=p$ is 1.

In 30,0 ml hexamethylfosfortriamide (HMPT) werden 4,0 g
20 (0,15 mol) 90% natriumhydride gedaan. Onder roeren werden binnen dertig minuten en zonder dat de temperatuur boven 30°C kwam een oplossing toegevoegd van 29,0 g (0,15 mol) 2-fenyl-2-dimethylaminobutanol-1 in 30 ml HMPT.

Het roeren werd voortgezet gedurende 30 minuten na de toe-
25 voeging waarna 19,0 g (0,15 mol) α -chloortolueen werd toegevoegd opgelost in 30 ml HMPT binnen 30 minuten bij een temperatuur lager dan 40°C .

De suspensie werd vervolgens onder roeren gehouden gedurende 5 uren op een temperatuur van $70-75^\circ\text{C}$, waarna deze gedurende 1 nacht werd bewaard bij kamertemperatuur.

30 Het reactiemengsel werd neergeslagen in een liter ijswater, het mengsel aangezuurd met zoutzuur in een voldoende hoeveelheid om een pH te bewerkstelligen van 1 en geëxtraheerd met diethylether. De etherhoudende fasen werden afgescheiden en de waterige fase werd basisch gemaakt met een oplossing van natriumhydroxyde totdat een pH van 12 was verkregen.

35 De suspensie werd geëxtraheerd met diethylether, de etherige fasen verzameld en gewassen met water, gedroogd over watervrij natriumsulfaat en vervolgens werd ether afgescheiden door destillatie.

Het residu werd gezuiverd door gefractioneerde destillatie

8003601

onder verlaagde druk.

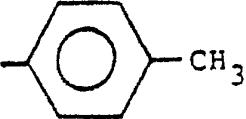
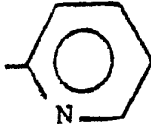
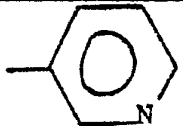
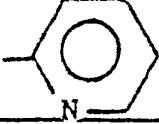
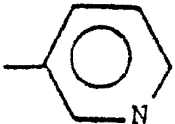
Zodoende werd 21 g verkregen van een stof met een kookpunt van 157-158 °C bij een druk van 0,25 mm kwik, hetgeen overeenkomt met een rendement van 49,4 %.

5 Het maleaat van het product werd bereid in ethanol en herkristalliseerd in water.

Het rendement bedroeg 95% en het smeltpunt 113-114 °C.

De werkwijze die aangegeven is in voorbeeld III werd herhaald door uit te gaan van 2-fenyl-2-dimethylaminobutanol-1 en halogeniden met
10 formule $R_5-(CH_2)_pX$ zodat amino-etheroxyden werden verkregen die vermeld zijn in tabel A.

TABEL A

15	voorbeeld	P	X	betekenis van R_5	rendement	kookpunt vermeld tussen haakjes)
	IV	3	Br	$-CH_3$	30%	118-119 °C (1,2)
20	V	9	Br	$-CH_3$	18%	170-175 °C (0,1)
	VI	1	Cl		72%	161-172 °C (0,6)
25	VII	0	Cl		46%	135-140 °C (0,6)
	VIII	0	Cl		53%	150-152 °C (0,5)
30	IX	1	Cl		66%	135-145 °C (0,6)
35	X	1	Cl		52%	162-163 °C (0,8)

8003601

Voorbeeld XI

2-[(3,4,5-trimethoxy)benzyloxy]2-fenyl N,N-dimethyl n-butylamine.

R_1 is ethyl, $R_2=R_3$ is methyl, R_4 is fenyl, R_5 is 3,4,5-trimethoxyfenyl, $n=m$ is 0, $p=q$ is 1.

De werkwijze die aangegeven is in voorbeeld III werd gevolgd door uit te gaan van 1-fenyl-1-dimethylaminoethylpropanol-1 en 3,4,5-trimethoxy- α -chloortolueen.

Het rendement bedroeg 70,5% en het smeltpunt van de verkregen stof 84-85 °C. Van het chloorhydraat was het smeltpunt 208-209 °C

Voorbeeld XII

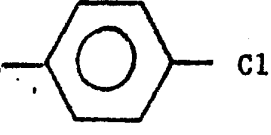
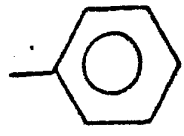
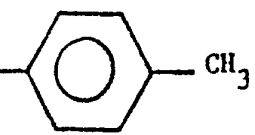
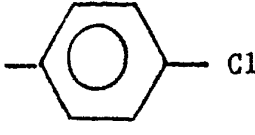
1-[(3,4,5-trimethoxy)benzyloxymethyl]-1-fenyl N-methyl n-propylamine.

R_1 is ethyl, R_2 is H, R_3 is methyl, R_4 is fenyl, R_5 is 3,4,5-trimethoxyfenyl, $n=q$ is 0, $m=p$ is 1.

De werkwijze die aangegeven is in voorbeeld III werd herhaald waarbij echter werd uitgegaan van 2-fenyl-2-methylaminobutanol-1 en 3,4,5-trimethoxy- α -chloortolueen. Zodoende verkreeg men een product in de vorm van een heldere visceuze olie die analytisch zuiver was. Het rendement bedroeg 60% en de brekingsindex $n_D^{20} = 1,5491$.

Door het volgen van de werkwijze die aangegeven is in voorbeeld III en door uit te gaan van aminoalkoholen met formule 3, aangegeven op het formuleblad en halogeniden $R_5-(CH_2)_p-X$ verkreeg men hiermee corresponderende amino-etheroxyden en/of de zouten hiervan vermeld 25 in tabel B, waarin structuren zijn aangegeven overeenkomend met formule 4, vermeld op het formuleblad.

TABEL B

	voor- beeld	R ₁	p	X	R ₅	Z	Y	T	rende- ment	smeltpunt
5	XIII	CH ₃	1	Cl		H	OCH ₃	H	35%	maleaat 102-105 °C
10	XIV	CH ₃	1	Cl		OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	80%	DL-camfosulfo- naat 80 °C
15	XV	CH ₃	1	Cl		Cl	Cl	H	70%	DL-camfosulfo- naat 154 °C
20	XVI	C ₂ H ₅	1	Cl		OCH ₃	OCH ₃	H	33%	DL-camfosulfo- naat 120 °C

Voorbeeld XVII

25

1-benzyloxymethyl-1-methyl(3,4,-dimethoxy)fenethylamine

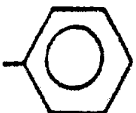
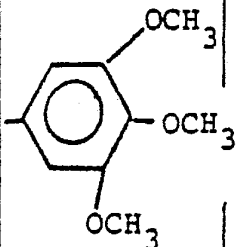
R₁ is methyl, R₂=R₃ is H, R₄ is 3,4-dimethoxyfenyl, R₅ is fenyl, m=n=p is 1, q is 0.

Onder toepassing van de werkwijze die beschreven is in voorbeeld III werd uitgegaan van 2[(3,4-dimethoxy)benzyl]2-aminopropanol-1 en benzychloride waardoor een product werd verkregen dat men herkristalliseerde in hexaan. Het rendement bedroeg 47% en het smelttraject van het product was 97-101 °C.

Volgens de werkwijze die beschreven is in voorbeeld III verkreeg men met aminoalkoholen met formule 5, aangegeven op het formulblad, waarbij R₁=R₂=R₃ is methyl, R₄ is 3,4-dimethoxyfenyl, q is 0, m is 1 en de halogeniden R₅-(CH₂)_p-X, de amino-etheroxyden die vermeld zijn in tabel C.

8003601

TABEL C

voor- beeld	n	X	p	R ₅	rendement	eigenschappen
XVIII	1	Cl	1		62 %	maleaat smeltpunt 155-157 °C
XIX	2	Cl	1		47 %	base n _D ²⁰ = 1,5405

Voorbeeld XX

1-[(2-methoxy-5-nitro)benzyloxymethyl-1-[(4-chloor)-
20 fenoxymethyl] N,N-dimethylethylamine.

R₁=R₂=R₃ is methyl, R₄ is (4-chloor)fenoxy, R₅ is 2-methoxy-5-nitrofenyl, n=m=p is 1, q is 0.

De werkwijze die aangegeven is in voorbeeld III werd herhaald, waarbij echter werd uitgegaan van 3-[(4-chloor)fenoxy]-2-dimethylamino-
25 2-methylpropanol-1 en van 2-methoxy-5-nitro-4-chloortolueen. Het rendement bedroeg 10% en de brekingsindex van de verkregen stof was n_D²⁰ = 1,5585.

Voorbeelden XXI en XXII

XXI: 1-[(4-methoxy)fenoxymethyl]-1-fenyl N,N,-dimethyl-
n-propylamine

30 R₁ is ethyl, R₂=R₃ is methyl, R₄ is fenyl, R₅ is 4-methoxy-fenyl, n=p=q is 0, m is 1.

XXII: 2-[(4-methoxy)fenoxy]-2-fenyl-N,N.-dimethyl

35 R₁ is ethyl, R₂=R₃ is methyl, R₄ is fenyl, R₅ is 4-methoxy-fenyl, m=n=p is 0, q is 1.

In een liter methanol werd 100 g (0,80 mol) 4-methoxy-fenol opgelost. Onder roeren werd vervolgens 250 ml methanol oplossing met 0,80 mol natriummethylaet toegevoegd en het roeren werd gedurende 1 uur en 30

8003601

minuten voortgezet waarna de methanol door destillatie onder verlaagde druk werd afgescheiden op een waterbad bij een temperatuur van 60 °C. Zodoende verkreeg men 117 g geel-beige product dat men direct kon toepassen bij de condensatiereactie.

5 Bovendien werd 100 g (0,40 mol) chloorhydraat van 2-fenyl-2-dimethylamino -1-chloorbutaan (smeltpunt is 145-147 °C) opgelost in 500 ml ijswater. Hieraan werd 500 ml diethylether toegevoegd en het mengsel werd basisch gemaakt bij lage temperatuur door een geconcentreerde oplossing van natriumhydroxyde toe te voegen totdat de pH 12 was geworden.

10 De etherige fase werd afgescheiden en de waterige fase twee keer geëxtraheerd met ether. De etherige fasen werden verzameld en gewassen met water, vervolgens gedroogd over Na₂SO₄. De ether werd afgescheiden door destillatie bij een temperatuur van 20 °C onder verlaagde druk. Zodoende verkreeg men een enigszins visceuze vloeistof die licht-geel
15 en helder was .

De opbrengst bedroeg 82,2 g hetgeen overeenkomt met een rendement van 96%.

In een geschikte reactor werd 39,4 g (0,27 mol) 4-methoxy-natriumfenolaat gedaan opgelost in 125 ml hexamethylfosfortriamide (HMPT).

20 Onder roeren werd binnen dertig minuten bij omgevingstemperatuur 57 g (0,27 mol) 2-fenyl-2-dimethylaminochloorbutaan toegevoegd opgelost in 57 ml HMPT.

Het reactiemengsel werd vervolgens verwarmd gedurende 4 uren bij een temperatuur van 70 °C en gedurende 1 nacht bewaard.

25 Na de neerslagvorming in water en de normaal toegepaste verdere bewerkingen verkreeg men 52,6 g van een mengsel van 2 producten.

Door herkristallisatie van het residu in hexaan werd 2-[(4-methoxy)fenoxy]2-fenyl-N,N-dimethyl n-butylamine verkregen volgens voorbeeld XXII. De opbrengst bedroeg 10,5 g hetgeen overeenkomt met een
30 rendement van 13 %. Het smeltpunt was 55-57 °C en het smeltpunt van het chloorhydraat was 163-164 °C.

Door uit te gaan van de moedervloeistof van het eerste product werd DL-camfosulfonaat van 1-[(4-methoxy)fenoxymethyl]-1-fenyl N,N,-dimethyl n-propylamine verkregen volgens voorbeeld XXI. De opbrengst bedroeg
35 40,2 g hetgeen overeenkomt met een rendement van 28%. Het smeltpunt van deze stof was 154-155 °C.

Zoals blijkt uit toxicologische en farmacologische proefnemingen die hieronder nader worden aangegeven, hebben de amino-etheroxyden

8003601

volgens de uitvinding een werking als plaatselijk pijnstillende en spasmolitische middelen. Bepaalde producten hebben bovendien een analgetische activiteit die niet te verwaarlozen is. Deze diverse eigenschappen maken de producten volgens de uitvinding tot waardevolle geneesmiddelen.

5 De acute toxiciteit van de producten volgens de uitvinding is bepaald op groepen van twintig muizen "Swiss OF1" met een gewicht van 22-24 g door intraveneuze toediening. De aanduiding van deze toxiciteit is de DL_{50} -waarde die overeenkomt met een dosering, waarbij 50% sterfte van de behandelde dieren wordt waargenomen na 8 dagen. De betrouw-
10 baarheidslimiet van deze waarden is bepaald met behulp van de methode van Litchfield en Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949, bladzijden 96-99) en deze waarden zijn vermeld in tabel C.

De pijnstillende of verdovende activiteit is onderzocht op konijnen volgens een werkwijze die afgeleid is van de techniek van
15 Regnier zoals vermeld door J.R. Regnier, P. Salle in Bull. Soc. Pharmacol. 1926, 33, 91.

Hiertoe gebruikt men mannelijke konijnen (Albino's) met een gewicht van 2-3 kg in groepen van vijf dieren. De oplossing van het te onderzoeken product wordt toegediend in een hoeveelheid van 0,2 ml in het
20 slijmvlies. Vervolgens wordt het hoornvlies gestimuleerd met behulp van een haar op een tijdstip van 3-6-10-15-20-25-45-60 minuten na de inbrenging van de vloeistof.

Men berekent het gemiddeld aantal stimuleringen per groep en vergelijkt dit getal met het resultaat dat verkregen is met een oplossing van lidocaïnechlorhydraat van een gelijke concentratie. De plaatselijke anaesthetische activiteit wordt zodoende uitgedrukt ten opzichte
25 van het vergelijkende product. De activiteit van de producten wordt ook vergeleken met een bekende anaesthetische activiteit van lidocaïne, zoals aangegeven in tabel E.

30 De afzonderlijke organen. De spasmolitische activiteit van de producten is onderzocht in vitro ten opzichte van twee afzonderlijke spieren te weten:

1) bariumchloride waarvan de contractiewerking is aangetoond bij de twaalfvingerige darm van ratten,

35 2) nicotine waarvan de contractiewerking is aangetoond bij de kronkeldarm van een marmot.

De orgaangedeelten werden onderzocht in een vat dat de afzonderlijke organen bevat en waarin een Tyrode-oplossing aanwezig

is bij een temperatuur van 37 °C en met een pH van 7,2, geoxydeerd met een mengsel van O₂/CO₂ (95%/5%).

De isotone contracties worden grafisch geregistreerd op een Physiograaf met behulp van een transductor. Voor elke stof wordt op een
5 semi-logarithmische schaal de lijn bepaald die de invloed van de dosering aangeeft en men berekent grafisch de CE₅₀-waarde, hetgeen betekent de concentratie van de stof die noodzakelijk is om de amplitude van de contractie van het spasmolitische middel met 50% te verminderen. De verkregen waarden worden vergeleken met die van het spasmolitische middel dat ter
10 vergelijking is onderzocht en deze worden bepaald onder dezelfde experimentele omstandigheden te weten:

het chloorhydraat van papaverine om de spasmogene werking te bepalen voor bariumchloride en

hexamethoniumdibromide ter bepaling van de spasmogene werking van nicotine zoals aangegeven in tabel F.

De analgetische werking van de producten is onderzocht op mannelijke ratten (Sprague-Dawley) in groepen van 15 dieren volgens een methode afgeleid van die van Randall en Selito zoals beschreven in Arch. Int. Pharmacodyn. 1957 (III) bladzijde 409. Deze methode bestaat
20 uit het bewerkstelligen van een pijnlijke ontsteking in de voetzool van de rat door een injectie met 0,1 ml van een oplossing van 20% biergist, waarna een druk op de ontsteking wordt uitgeoefend en de waarde wordt bepaald van de druk waarbij een pijnlijke reactie optreedt van het dier.

De activiteit van de producten wordt bestudeerd na 1 uur
25 vanaf de orale toediening bij een dosering van 100 mg/kg in vergelijking met de niet behandelde dieren. Bij deze test wordt asperine gekozen als vergelijkende stof.

De analgetische werking van de producten wordt uitgedrukt als het percentage van de verhoging van de druk die wordt verdragen door
30 de behandelde dieren ten opzichte van de druk die verdragen wordt door de niet-behandelde dieren. De resultaten van de analgetische activiteit van de onderzochte producten zijn uitgedrukt ten opzichte van de activiteit van toegediende asperine dat oraal is toegediend bij een dosering van 100 mg/kg. De verkregen resultaten zijn samengevat in tabel G.

35 De samenstellingen volgens de uitvinding hebben een antispasmodische, anaesthetische en analgetische activiteit waarvan therapeutisch gebruik kan worden gemaakt. Deze verbindingen zijn geschikt bij het optreden van spasmolitische toestanden van de gladde spier en van

8003601

pijnlijke syndromen die hiermee samengaan. Ter toelichting worden hieronder enkele niet beperkende voorbeelden aangegeven waartegen deze middelen kunnen worden gebruikt:

5 maag-darmziekten, in de slokdarm, darmzweer, gastritis, functionele spasme, leverkoliek, ontsteking door kramp, verkeerde werking van de darmen evenals voor een behandeling tegen misselijkheid en braken,

urologie zoals nierziekten en pijn bij de urinegang, gynecologie zoals pijnen en krampen bij menstruatie
10 en bij pijnlijke bewallingen, (krampen bij de uterus),

bij vasculaire problemen voor het verzachten van cerebrale en perifere bloedsomloop samen met arteriele krampen.

Onder deze omstandigheden is de therapeutische eenheidsdosering van het product 10-200 mg en bij voorkeur 20-100 mg
15 actieve stof op het therapeutische middel van 100-2000 mg.

De dagelijkse dosering is gelegen tussen 10 mg en 2 g en bij voorkeur tussen 50 en 500 mg.

De actieve stoffen volgens de uitvinding worden toegediend via verschillende voor de mens toepasbare toedieningsvormen
20 en op een manier waaronder de therapeutische middelen kunnen worden toegepast. Deze verschillende vormen worden bereid door uit te gaan van de actieve stoffen in de vorm van een base of een zout hiervan en deze vormen worden bereid volgens op zich bekende werkwijzen. Dergelijke preparaten kunnen bij voorbeeld tabletten, dragées, capsules, ovules, poeder, oplossing,
25 suspensie, zalf, gel en zetpil zijn. De vormen met een depot-werking kunnen eveneens worden toegepast.

Ten toelichting van de bereiding van dergelijke preparaten is hierna een lijst vermeld van uitgangsstoffen te bereiding van tabletten en van een isotone injecteerbare oplossing met de actieve
30 bestanddelen volgens de uitvinding.

	1) tabletten	mg
	actieve stof volgens voorbeeld II	50,0
	lactose	26,5
	mannitol	55,0
5	witte suiker (toegepast voor geneeskundige doeleinden)	11,0
	polyethyleenglycol 6000	5,0
	magnesiumstearaat	2,0
	gelatine	0,5
	zetmeel (Triticum Vulgare Villars)	<u>50,9</u>
10		200,0

De gelatine en de witte suiker werden afzonderlijke opgelost in water. De twee oplossingen werden gemengd en hieraan werd polyethyleenglycol 6000 toegevoegd. Bovendien werden lactose en mannitol goed gemengd en daarna werd in de vermelde volgorde toegevoegd de actieve stof uit voorbeeld II het zetmeel en daarna de eerst genoemde oplossing. De pasta werd gedroogd, gegraneleerd en gezeefd onder toevoeging van magnesiumstearaat en zetmeel. Het verkregen product werd gehomogeniseerd en samengeperst tot tabletten van 200 mg.

20	2) injecteerbare isotone oplossing	mg
	actieve stof volgens voorbeeld III	10
	natriumchloride	9
	gedestilleerd water (voldoende hoeveelheid voor)	1 ml

De isotone oplossing wordt verdeeld over ampules met een bepaald gewenst volume, die na afsluiting worden gesteriliseerd volgens op zich bekende wijzen, of de oplossing wordt na filtratie gesteriliseerd over ampules verdeeld die tenslotte worden afgesloten, welke bewerking dan in een steriele atmosfeer wordt uitgevoerd. In het laatste geval verdient het de voorkeur om aan de beschreven samenstelling 1% benzylalkohol toe te voegen als bacteriostatisch middel of 10 mg van deze alcohol per ml oplossing.

8003601

TABEL D

DL₅₀-waarde van de producten volgens de uitvinding ,die intraveneus aan muizen is toegediend.

5	voor- beeld	zout	DL ₅₀ (mg/kg)	fiduciale grenzen (mg/kg)
	I	DL-camfosulfonaat	30	29-32
	II	H-maleaat	42	41-43
10	III	H-maleaat	41,4	38,5-44,5
	IV	H-maleaat	26,8	25,1-28,6
	V	chloorhydraat	37	28-49
	VI	H-maleaat	48,6	44,6-55,3
	VII	chloorhydraat	37	36-39
15	VIII	chloorhydraat	52,3	48,2-55,8
	IX	chloorhydraat	39	37-41
	X	chloorhydraat	43	41-45
	XI	chloorhydraat	46,7	42,2-51,6
	XII	chloorhydraat	34	30-39
20	XIII	H-maleaat	48,4	45,0-52,2
	XV	DL-camfosulfonaat	160,0	143,8-178,0
	XVII	chloorhydraat	51,6	45,8-58,4
	XVIII	H-maleaat	27,3	25,2-29,6
	XIX	chloorhydraat	30,7	25-37
25	XXI	DL-camfosulfonaat	140,4	131,4-150,0
	XXII	chloorhydraat	59,6	55,5-64,0
	lido- caïne	chloorhydraat	31,5	

OPMERKING: De DL₅₀-waarden van chloorhydraat van papaverine en van hexamethoniumbromide zijn respectievelijk 33,1 en 21,0 mg/kg.

TABEL E

Resulaten van de anaesthetisch lokale activiteit van de producten volgens de uitvinding (activiteit in een oplossing van 1% ten opzichte van de
5 activiteit van lidocaïnechlorhydraat met een gelijke concentratie)

voorbeeld	zout	werking vergeleken met die van lidocaïne
I	DL-camfosulfonaat	1,6
II	H-maleaat	2,2
III	H-maleaat	1,4
VII	chlorhydraat	1,1
IX	chlorhydraat	0,7
XI	chlorhydraat	1,0
XIII	H-maleaat	1,1
IXX	chlorhydraat	0,95
XII	chlorhydraat	1,7
XXI	DL-camfosulfonaat	0,45

De andere samenstellingen volgens de uitvinding geven een vergelijkbare plaatselijke activiteit.

TABEL F

25 Spasmolitische activiteit van de producten volgens de uitvinding vergeleken met:

- a) papaverinechlorhydraat in het experiment met BaCl_2
- b) hexamethoniumdibromide in de test met nicotine.

voorbeeld	zout	twalfvingerige darm van de rat	kronkeldarm van hamster
		BaCl_2 50 mg/l	nicotine 1 mg/l
I	DL-camfosulfonaat	2,7	0,9
II	H-maleaat	5,4	1,2
III	H-maleaat	0,9	3,4
V	chlorhydraat	0,5	2,2

8003601

TABEL F (Vervolg)

5	voorbeeld	zout	twaaalfvinge- rige darm van de rat	kronkeldarm van hamster
			BaCl ₂ 50 mg/l	nicotine 1 mg/l
	VII	chloorhydraat	1,7	1,0
	IX	chloorhydraat	0,4	1,4
10	X	chloorhydraat	0,4	1,7
	XI	chloorhydraat	1,9	2,6
	XII	chloorhydraat	1,2	2,3
	XXI	DL-camfosulfonaat	1,7	1,7
	papaverine	chloorhydraat	1	-
15	hexamethonium	dibromide	-	1

De andere verbindingen volgens de uitvinding hebben vergelijkbare spasmolitische eigenschappen.

20

TABEL G

Resultaten van de analgetische activiteit van de producten volgens de uitvinding bij een dosering van 100 mg/kg bij orale toediening in
25 vergelijking met asperine.

	voorbeeld	zout	activiteit
	I	DL-camfosulfonaat	1
	V	chloorhydraat	2,5
30	X	chloorhydraat	1,8
	XI	chloorhydraat	2,3
	asperine		1

35

Activiteitsindex van de producten volgens de uitvinding.

Voor de experimenten waarbij de plaatselijke anaesthesie werd bepaald en de spasmolyse in vitro werd een activiteitsindex

8003601

bepaald van de producten volgens de uitvinding ten opzichte van de vergelijkende stoffen die werden toegepast in elke proefneming welke index werd berekend.

Deze index I is berekend door uit te gaan van de activiteit van de producten volgens de uitvinding ten opzichte van de vergelijkende stoffen te weten lidocaïnechlorhydraat, papaverinechlorhydraat en hexamethoxiumdibromide. Om de verschillen te elimineren op basis van het molecuulgewicht van de producten werden de berekeningen gebaseerd op mmol.

10

CE_{50} -waarde (mmol) van het onderzochte product

CE_{50} -waarde (mmol) van het product ter vergelijking

15

I =

DL_{50} -waarde (mmol) van het onderzochte product

DL_{50} -waarde (mmol) van het product ter vergelijking

20

Voor de producten volgens de uitvinding zijn de resultaten weergegeven in tabel H.

TABEL H

Relatieve activiteitindices van de producten volgens de uitvinding ten opzichte van

25

-lidocaïnechlorhydraat voor de plaatselijke anaesthetische activiteit

-papaverinechlorhydraat voor de spasmolitische activiteit in vitro voor de twaalfvingerige darm van de rat;

30

- hexamethoniumdibromide voor de spasmolitische activiteit in vitro op de kronkeldarm van hamsters.

35

voor- beeld	I-anaesthesie(plaatselijk) t.o.v. lidocaïnechlor- hydraat	I-spasmolitisch t.o.v. papaverine- chlorhydraat	I-spasmolitisch t.o.v. hexametho- niumdibromide
I	1,52	2,45	1,29
II	2,95	6,90	2,42

8003601

TABEL H (Vervolg)

5	voor- beeld	I-anaesthesie (plaatselijk) t.o.v. lidocaïnechlor- hydraat	I-spasmolitisch t.o.v. papaverine chlorhydraat	I-sapsmolitisch t.o.v. hexametho- niumdibromide
	III	1,85	1,125	6,69
	V	-	0,56	3,85
10	VII	1,30	1,89	1,75
	IX	0,875	0,475	2,62
	X	-	0,525	3,50
15	XI	1,49	2,69	5,76
	XII	1,84	1,24	4,09
20	XIII	1,71	-	-
	IX	0,92	-	-
25	XI	2,00	7,28	11,33

Hieruit is af te leiden dat de relatieve activiteits-
index van de producten volgens de uitvinding met betrekking tot de plaat-
selijke anaesthesie minimaal is in vergelijking met die van lidocaïnechlor-
30 hydraat en in een aantal gevallen een factor 1,5 tot 3 beter is.

De spasmolitische activiteit in vitro in vergelij-
king met papaverine geeft aan dat met uitzondering van de producten van
de voorbeelden V, IX en X de indices beter zijn dan van de vergelijkende
voorbeelden en dat voor de producten uit de voorbeelden II en XXI deze
35 index ongeveer 7 bedraagt . In vergelijking met hexamethoniumdibromide
zijn de indices alle hoger dan van de vergelijkende stof met name 7 tot 11
keren voor de producten van de voorbeelden III en XXI.

CONCLUSIES:

1. Amino-etheroxyden, met het kenmerk, dat deze ver-
bindingen overeenkomen met formule 1, aangegeven op het formuleblad, waarin
5 R_1 een lagere alkylgroep is,
 R_2 en R_3 zijn gelijk of verschillend en wel water-
stof of een lagere alkylgroep,
 R_4 is een fenyl- of fenoxagroep, eventueel mono- tot
trigesubstitueerd door gelijke of verschillende substituenten, halogeen
10 of lagere alkoxygroep,
 R_5 is een fenylradicaal, eventueel mono- tot tri-
gesubstitueerd door gelijke of verschillende substituenten, halogeen,
lagere alkyl, lagere alkoxy of nitro, een pyridylradicaal of een lagere
alkylradicaal,
15 n is gelijk aan 0, 1 of 2,
 m en q zijn gelijk aan 0 of 1,
 p is een geheel getal van 0-9,
en de zure additiezouten hiervan.
2. Amino-etheroxyden volgens conclusie 1, met het
20 kenmerk, dat de halogeenatomen chloor of broom zijn.
3. Amino-etheroxyden volgens conclusie 1 of 2, met
het kenmerk, dat R_5 een methylgroep is.
4. Amino-etheroxyden volgens conclusie 1, met het
kenmerk, dat deze 1-[(3,4-dimethoxy)benzyloxymethyl]-1-fenyl N,N-dimethyl-
25 n-propylamine is.
5. Amino-etheroxyden volgens conclusie 1, met het
kenmerk, dat dit 1-[(3,4,5-trimethoxy)benzyloxymethyl]-1-fenyl N,N-
dimethyl n-propylamine is.
6. Amino-etheroxyden volgens conclusie 1, met het
30 kenmerk, dat dit 1-benzyloxymethyl-1-fenyl N,N-dimethyl n-propylamine is.
7. Amino-etheroxyden volgens conclusie 1, met het
kenmerk, dat dit 1-[(3,4,5-trimethoxy)benzyloxymethyl]-1-fenyl N-methyl-
n-propylamine is.
8. Amino-etheroxyden volgens conclusie 1, met het
35 kenmerk, dat dit 1-[(4,chloor)benzyloxymethyl]-1-methyl-1-[(4-methoxy)-
fenyl] N,N-dimethylamine is.
9. Werkwijze ter bereiding van amino-etheroxyden
met formule 1, aangegeven op het formuleblad, waarbij:

8003601

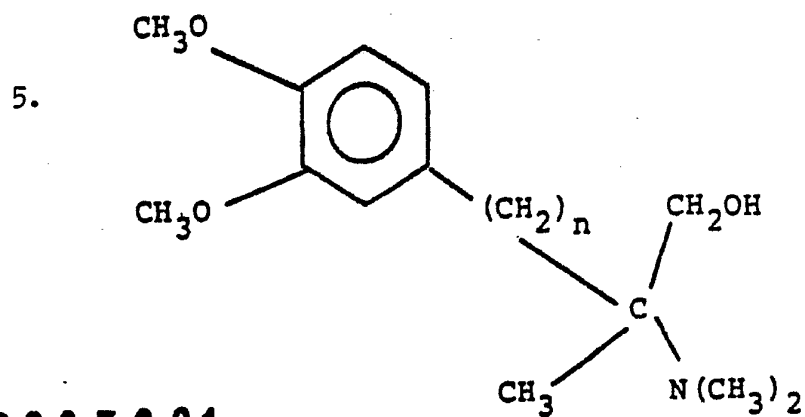
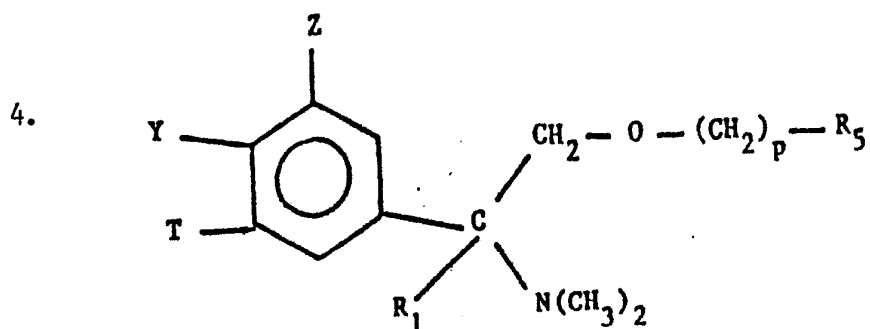
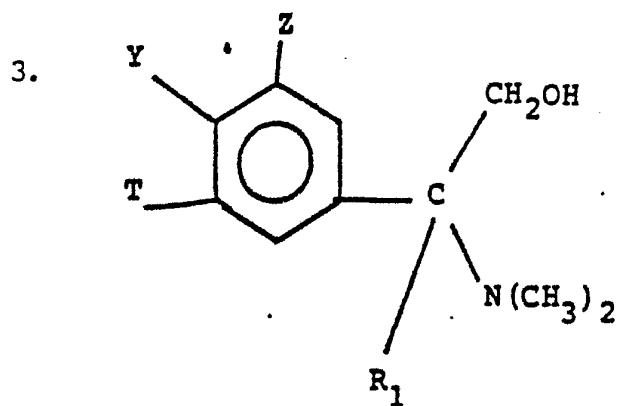
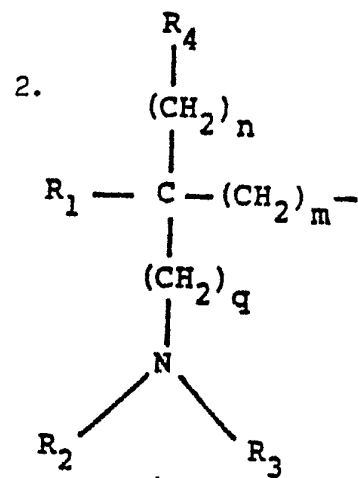
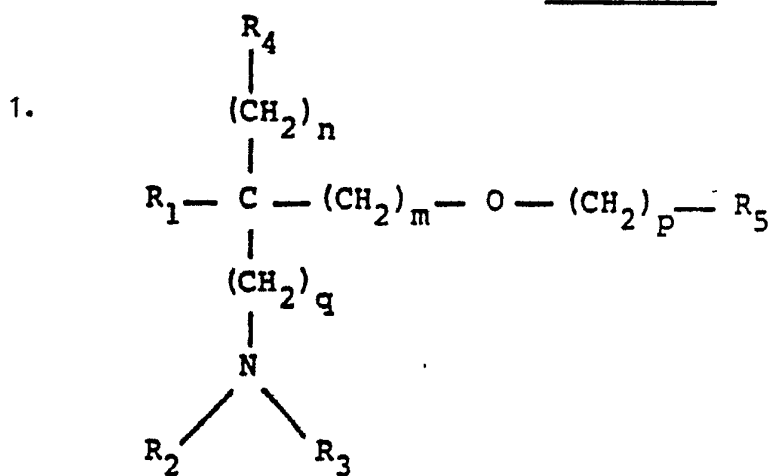
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, n, m, p$ en q dezelfde betekenis hebben als aangegeven in conclusie 1 en de zure additiezouten hiervan, met het kenmerk, dat een verbinding met formule AX wordt gecondenseerd met een alkoholaat met formule BOM waarvan een van de radicalen A en B
5 overeenkomt met het radicaal weergegeven door formule 2, aangegeven op het formuleblad, wanneer de andere radicaal is $R_5-(CH_2)_p$, X een anion is en m een alkalimetaal.

10. Werkwijze ter bereiding van geneesmiddelen met een anti-spasmodische, anaesthetische en analgetische activiteit, met
10 het kenmerk, dat men een amino-etheroxyde beschreven in conclusie 1-8 in een voor geneeskundige doeleinden geschikte toedieningsvorm brengt.

Eindhoven, 19 juni 1980.

8003601

FORMULEBLAD



8003601