

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 159443 B

(21) Patentansøgning nr.: 4427/82

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 455/06

(22) Indleveringsdag: 05 okt 1982

(41) Alm. tilgængelig: 08 apr 1983

(44) Fremlagt: 15 okt 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 okt 1981 GB 8130350

(71) Ansøger: JOHN *WYETH & BROTHER LIMITED; Huntercombe Lane South; Taplow SL6 OPH, Maidenhead, Berkshire, GB

(72) Opfinder: John Leheup *Archibald; GB, Terence James *Ward; GB

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11balfa-hexahydro-2H-benzo(a)quinolizin-2beta-yl)-isobutan-sulfonamid samt farmaceutisk acceptable salte heraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4427-82

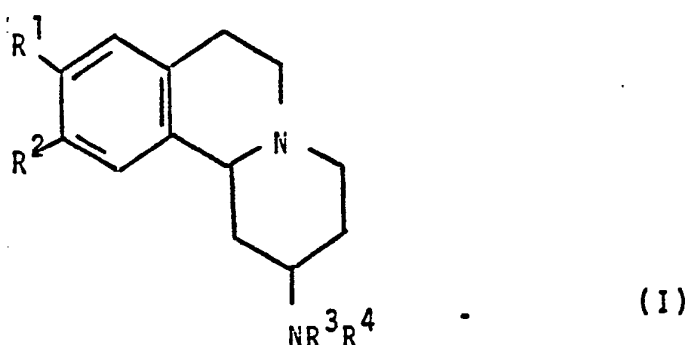
N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-2β-yl)-isobutansulfonamid eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf kan fremstilles ved omsætning af et reaktionsdygtigt derivat af isobutansulfonsyre med 2β-methylamino-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin, og om nødvendigt omdannelse af en fri base til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.

Forbindelserne er i besiddelse af en kraftig α₂-adrenoceptor antagonistisk virkning med en god α₂/α₁-adrenoceptor antagonistisk selektivitet.

DK 159443 B

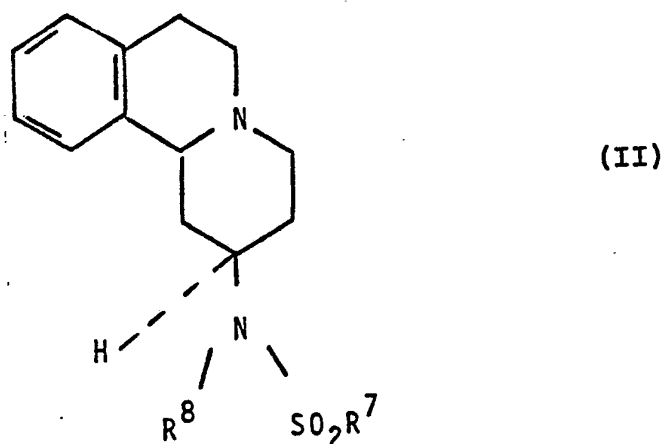
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendt N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-2 β -yl)isobutansulfonamid samt farmaceutisk acceptable salte heraf.

I engelsk patentskrift nr. 1.513.824 er beskrevet, at benzoquinoliziner med formlen



hvor R^1 og R^2 , som kan være ens eller forskellige, hver især betyder hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy eller halogen, R^3 betyder hydrogen, lavere alkyl eller aryl, og R^4 betyder $-SO_2R^5$ (hvor R^5 betyder lavere alkyl eller aryl), $-CONH_2$ eller $-CXNHR^6$ (hvor X betyder oxygen eller svovl, og R^6 betyder aryl eller aryl.CO.-), samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf, generelt udviser hypotensiv virkning ved indgivelse til varmblodede dyr.

I engelsk patentansøgning nr. 8125468 er beskrevet, at benzoquinoliziner med den almene formel



hvor R^7 betyder lavere alkyl eller en phenyl- eller naphthylgruppe, eventuelt substitueret med én eller flere lavere alkyl-, lavere alkoxy- eller halogensubstituent, og R^8 betyder methyl eller ethyl, samt farmaceutisk acceptable
5 syreadditionssalte heraf udviser præ-synaptisk α -adrenoceptor-antagonistisk aktivitet hos varmblodede dyr.

Det har nu vist sig, at N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-2 β -yl)-isobutansulfonamid, som ikke er beskrevet specifikt i nogen af de ovenfor anførte
10 beskrivelser, sammen med dets farmaceutisk acceptable syreadditionssalte er i besiddelse af en kraftig α_2 -adrenoceptor-antagonistisk aktivitet og høj præ-synaptisk α_2 -selektivitet. Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes der således N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-
15 2 β -yl)isobutansulfonamid eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf.

Den præ-synaptiske α -adrenoceptor-antagonistiske aktivitet (eller α_2 antagonistiske aktivitet) af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er
20 undersøgt på felt-stimuleret vas deferens præparat fra rotter under anvendelse af en modifikation af den metode, der er beskrevet af Drew, Eur. J. Pharmac., 1977, 42, 123-130. Denne metode er beskrevet i det følgende.

Blotlagte vasa deferentia fra kønsmodne rotter suspenderes i et 6 ml organbad i Krebs-opløsning ved 37°C og
25 gennembobles med 5% CO₂ i oxygen. Der anbringes platinringelektroder over og under vævet med henblik på felt-stimulering, idet stimulusparametrene er 0,1 Hz 1 ms impulsbredde ved supramaksimal spænding. Trækningsreaktioner optegnes
30 isotonisk med en belastning på 0,5. Clonidin-hydrochlorid anvendes som α -adrenoceptoragonist, og der fremstilles cumulative koncentration/reaktionskurver for den trækningsinhibering, der opnås med clonidin i intervallet 0,125-4 ng ml⁻¹. Efter udvaskning af clonidin genvindes trækningsreak-
35 tionen hurtigt, og en antagonist indføres derefter i Krebs-reservoiret. Clonidinkoncentration/reaktionskurver gentages

90 minutter efter indførelse af antagonisten. Den clonidin-koncentration, der fremkalder 50%'s trækningsinhibering før og efter indførelse af antagonist, fremskaffes, og dosisforholdet for clonidin beregnes. Der anvendes forskellige koncentrationer af antagonisterne.

Disse resultater afsættes på den måde, der er beskrevet af Arunlakshana & Schild, Br. J. Pharmac. Chemother., 1959, 14, 48-58, og værdierne for pA_2 og hældning beregnes. Den fremstillede forbindelse besidder kraftig præ-synaptisk α -adrenoceptor-antagonistisk (α_2 antagonistisk) aktivitet med værdier for pA_2 på 8,46 (95% konfidensgrænser på 8,17-8,94), idet denne værdi er større end nogen som helst af de værdier, der er anført for beslægtede forbindelser (inklusive det isomere n-butansulfonamid) beskrevet i patentansøgning nr. 8125468.

Forbindelsen, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, har vist sig at antagonisere de præ-synaptiske α -adrenoceptorer i langt større grad end de post-synaptiske α -adrenoceptorer. Den post-synaptiske antagonistiske (eller α_1 -antagonistiske) virkning kan bedømmes ved flere forskellige metoder. En metode går ud på at bedømme virkningen på en isoleret anococcygeus muskel fra en rotte. Metoden er baseret på den af Gillespie, Br. J. Pharmac., 1972, 45, 404-416 beskrevne. Ved denne metode aflives hanrotter (250-360 g) ved et slag på hovedet og tappes for blod. De to anococcygeus muskler fjernes fra deres plads i bækkenhulens midtlinie, hvor de går op fra den øverste coccygeale ryghvirvel. Musklerne suspenderes i 5 ml organbade i Krebs-opløsning indeholdende 10^{-4} molær ascorbinsyre for at forhindre oxidering af præparatet. Vævene fyldes med en gasblanding af 95% oxygen, 5% CO_2 og holdes ved $37^\circ C$. Muskelkontraktioner på langs noteres ved hjælp af isotoniske transducere. Cumulative dosis/reaktionskurver fås derefter over for phenylephrin eller i nogle tilfælde methoxamin, der begge er postsynaptiske α -adrenoceptor agonister. Det koncentrationsinterval, der anvendes for phenylephrin eller

methoxamin, ligger mellem 0,02 og 0,8 $\mu\text{g/ml}$. Agonisten vaskes derefter ud fra badet, og prøvepræparatet tilsættes til badmediet i en koncentration på 10^{-6} molær. Efter 30 minutters ligevægt med prøvepræparatet fås en yderligere agonist-dosis/reaktionskurve. Proceduren med vask, ligevægt og agonistdoser gentages, idet der anvendes 10^{-5} og 10^{-4} molære opløsninger af prøvepræparatet. Der foretages beregninger af pA_2 -værdien for prøvepræparatet som antagonist for phenylephrin eller methoxamin ud fra agonistdosisforholdene ved hjælp af metoden beskrevet af Arunlakshana & Schild, Br. J. Pharmac. Chemother., 1959, 14, 48-58. pA_2 -værdien for post-synaptisk antagonistisk virkning for den fremstillede forbindelse viser sig at være 6,49 (med 95% konfidensgrænser på 6,37-6,63). Dette betyder, at den præ-synaptiske selektivitet (pA_2 præ-synaptisk antagonistisk aktivitet/ pA_2 post-synaptisk antagonistisk aktivitet) er 93, hvilket bør stilles op som modsætning til en præ-synaptisk selektivitet på 19 for det isomere n-butansulfonamid beskrevet i engelsk patentansøgning nr. 8125468.

Forbindelsen fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har en god præsynaptisk α -adrenoceptor antagonistisk virkning med høj præ-synaptisk selektivitet og har en værdi under forhold, hvor det er ønskeligt med en selektiv antagonisme for α_2 -adrenoceptoren, f.eks. som anti-depressive midler ved behandling af diabetes og til inhibering af blodpladesammenhobning. Forbindelsen har også vist sig at have 5-hydroxytryptamin (5-HT) antagonistisk virkning. F.eks. har pA_2 -værdien for 5-HT antagonistisk virkning vist sig at være 7,25 ved afprøvning på hos rotter isoleret ileum.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at a) et reaktionsdygtigt derivat af isobutansulfonsyre omsættes med 2β -methylamino-1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin, og den fremstillede forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, eller b) N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]-quinolizin-2 β -yl)-2-methyl-2-propen-1-sulfonamid eller et

syreadditionssalt heraf hydrogeneres katalytisk, og den fremstillede forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, eller c) N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-2 β -yl)-isobutansulfonamid omsættes med en uorganisk eller organisk syre til dannelse af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt af den ovennævnte forbindelse.

Såfremt der ved de ovenfor anførte fremgangsmåder tilvejebringes et syreadditionssalt, kan den frie base fås ved at gøre en opløsning af syreadditionssaltet basisk. Omvendt hvis produktet ved fremgangsmåden er en fri base, kan et syreadditionssalt, især et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, fås ved opløsning af den frie base i et egnet organisk opløsningsmiddel og behandling af opløsningen med en syre ifølge gængse metoder til fremstilling af syreadditionssalte ud fra baseforbindelser.

Eksempler på syreadditionssalte er sådanne, der dannes af uorganiske og organiske syrer, såsom svovlsyre, saltsyre, hydrogenbromidsyre, phosphorsyre, vinsyre, fumarsyre, maleinsyre, citronsyre, eddikesyre, myresyre, methansulfonsyre og p-toluensulfonsyre.

2 β -methylamino-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-benzo[a]-quinolizinet, der er udgangsmateriale for den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, kan fremstilles ud fra den tilsvarende 2-oxo-forbindelse ifølge fremgangsmåden beskrevet i engelsk patentskrift nr. 1.513.824. Alternativt kan 2-methylamino-udgangsmaterialet fremstilles ud fra den tilsvarende 2-amino-forbindelse, f.eks. ved omsætning af amino-forbindelsen med et alkylhalogenformiat eller med myresyre og reduktion f.eks. et hydrid-overføringsreagens, såsom lithiumaluminiumhydrid, af det fremkomne 2-NHCO₂alkyl- eller 2-NHCHO-mellemprodukt.

N-Methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]-quinolizin-2 β -yl)isobutansulfonamid eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof kan udgøre et farmaceutisk præparat. Alle egnede kendte bærestoffer kan anvendes til frem-

stilling af det farmaceutiske præparat. I et sådant præparat er bærestoffet i regelen et fast stof eller en væske eller en blanding af et fast stof og en væske.

Præparater i fast form omfatter pulvere, granulater, 5 tabletter, kapsler (f.eks. hårde og bløde gelatinekapsler), suppositorier og pessarer. Et fast bærestof kan f.eks. være et eller flere stoffer, der også kan fungere som smagsgivende midler, smøremidler, opløseliggørende midler, suspensionsmidler, fyldstoffer, glidemidler, kompressionshjælpestoffer, 10 bindemidler eller tablet-desintegreringsmidler, det kan også være et indkapslende materiale. I pulvere er bærestoffet et findelt fast stof, der findes blandet med det findelte aktive stof. I tabletter blandes det aktive stof med et bærestof, der har de nødvendige kompressionsegenskaber, i 15 passende forhold og oparbejdes i den ønskede form og størrelse. Pulvere og tabletter indeholder fortrinsvis op til 99%, f.eks. fra 0,03 til 99%, fortrinsvis 1-80%, aktivt stof. Egnede faste bærestoffer omfatter f.eks. calciumphosphat, magnesiumstearat, talkum, sukkerarter, lactose, dextrin, stivelse, gelatine, cellulose, methylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidin, lavtsmeltende 20 voksarter og ionbytterharpikser.

Udtrykket "præparat" skal her omfatte sammensætninger af et aktivt stof med indkapslende materiale som bærestof, 25 hvilket giver en kapsel, hvori det aktive stof (med eller uden andre bærestoffer) er omgivet af bærestoffet, der således står i forbindelse med det. På lignende måde er oblatkapsler indbefattet.

Præparater i flydende form er f.eks. opløsninger, 30 suspensioner, emulsioner, sirupper, eliksirer og præparater under tryk. Den aktive bestanddel kan f.eks. være opløst eller suspenderet i et farmaceutisk acceptabelt flydende bærestof, såsom vand, et organisk opløsningsmiddel, en blanding af begge eller farmaceutisk acceptable olier eller 35 fedtstoffer. Det flydende bærestof kan indeholde andre egnede farmaceutiske additiver, såsom opløseliggørende midler,

emulgeringsmidler, puffere, konserveringsmidler, sødemidler, smagsgivende midler, suspenderingsmidler, fortykkelsesmidler, farvestoffer, viskositetsregulatorer, stabilisatorer eller osmo-regulatorer. Egnede eksempler på flydende bærestoffer
5 til oral og parenteral indgivelse indbefatter vand (især indeholdende additiver som ovenfor, f.eks. cellulosederiva-
ter, fortrinsvis natriumcarboxymethylcelluloseopløsning), alkoholer (herunder monovalente alkoholer og polyvalente alkoholer, f.eks. glycerol og glycoler) og disses derivater
10 samt olier (f.eks. fraktioneret kokosnøddeolier og jordnøddeolie). Til parenteral indgivelse kan bærestoffet også være en olieester, såsom ethyloleat og isopropylmyristat. Sterile flydende bærestoffer anvendes til præparater i steril flydende form til parenteral indgivelse.

15 Flydende farmaceutiske præparater, der er sterile opløsninger eller suspensioner, kan f.eks. anvendes til intramuskulær, intraperitoneal eller subcutan injektion. Sterile opløsninger kan også indgives intravenøst. Når forbindelsen er oralt aktiv, kan den indgives oralt enten i
20 form af flydende eller fast præparat.

Fortrinsvis er det farmaceutiske præparat en enhedsdoseringsform, f.eks. tabletter eller kapsler. I denne form er præparatet delt op i en enhedsdosis, der indeholder passende mængder aktivt stof. Enhedsdoseringsformerne kan
25 være emballerede præparater, f.eks. pulverbreve, hætteglas, ampuller, i forvejen fyldte injektionssprøjter eller poser indeholdende væsker. Enhedsdoseringsformen kan f.eks. være en kapsel eller selve tabletten, eller den kan være et passende antal af alle sådanne præparater i emballeret form.
30 Mængden af aktivt stof i en enhedsdosis af præparatet kan varieres eller reguleres fra 0,5 mg eller mindre til 750 mg eller mere, alt efter det særlige behov og det aktive stofs aktivitet. Forbindelserne kan også forekomme uden bærestof, i hvilket tilfælde forbindelserne foreligger i enhedsdose-
35 ringsform.

Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere belyst

ved hjælp af eksempler.

Eksempel 1

N-Methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-

5 2 β -yl)-isobutansulfonamid

(a) Isobutansulfonsyre, natriumsalt fremstilles ved hydrogenering af kommercielt tilgængelig 2-methyl-2-propen-1-sulfonsyre, natriumsalt og omdannes til sulfonylchloridet med POCl₃.

10 (b) En iskold, omrørt opløsning af 2,16 g (0,01 mol) 2 β -methyldamino-1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin og 1,2 g (0,012 mol) triethylamin i 25 cm³ dichlormethan behandles langsomt med en opløsning af 1,57 g (0,01 mol) isobutansulfonylchlorid i 25 cm³ dichlormethan. Den klare
15 opløsning holdes ved stuetemperatur i 6 dage, vaskes med vand (2 x 50 cm³) og saltvandsopløsning, tørres (MgSO₄), filtreres og indampes til dannelsen af en brun sirup (3,22 g). Chromatografi på silicagel elueret med 10% ethanol-ethylacetat giver en gul olie (2,75 g), som opløses i 5 cm³
20 varm ethanol, syres med ethanolisk HCl, fortyndes med 20 cm³ ethylacetat og afkøles. Efter ca. 1/2 time skilles krystallerne fra ved filtrering, vaskes med 10% ethanol/ethylacetat og tørres ved 80°C/100 mm til dannelsen af den rene forbindelse som anført ovenfor (2,40 g) som farveløse kry-
25 staller med et smeltepunkt på 210-212°C (sønderdeling).

30

35

P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-2 β -yl)isobutansulfonamid eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf, k e n d e t e g n e t ved, at a) et reaktionsdygtigt derivat af isobutansulfonsyre omsættes med 2 β -methyldamino-1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin, og den fremstillede forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, eller b) N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-2 β -yl)-2-methyl-2-propen-1-sulfonamid eller et syreadditionssalt heraf hydrogeneres katalytisk, og den fremstillede forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, eller c) N-methyl-N-(1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-2 β -yl)-isobutansulfonamid omsættes med en uorganisk eller organisk syre til dannelse af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt af den ovennævnte forbindelse.

20

25

30

35