

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 128325

Int. Cl. C 07 c 87/16 Kl. 12q-1/01

Patentsøknad nr. 4402/69 Inngitt 6.11.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 10.5.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 29.10.1973

Prioritet begjært fra: 7.11.1968 Forbundsrepublikken Tyskland, nr. P 18 07 449

Bayer Aktiengesellschaft,
509 Leverkusen-Bayerwerk,
Forbundsrepublikken Tyskland.

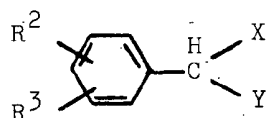
Oppfinnere: Helmut Schönenberger, Sophienstr. 10,
München og Dieter Steinhoff, Wissmannstr. 4,
Bochum, begge: Forbundsrepublikken Tyskland.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Analogifremgangsmåte til fremstilling
av nye difenyletylendiaminer.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte til fremstilling av difenyletylendiaminer, til anvendelse som legemiddel.

Det er funnet at man får nye difenyletylendiaminer når man i et eventuelt protonholdig oppløsningsmiddel resp. oppløsningsmiddelblanding reduserer forbindelser med formel



II,

128325

hvor

R^2 og R^3 betyr halogen eller en lavere alkoksyrest,

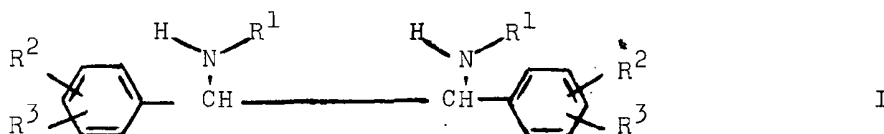
X betyr CN,

Y betyr resten $-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}} - R^1$,

idet R^1 betyr en lavere alkylrest eller

X og Y sammen kan stå for resten $=N-R^1$.

De nye forbindelser tilsvarer formelen



hvor restene R^1 , R^2 og R^3 har ovenfor angitte betydning.

Som lavere alkoksyrer (R^2 , R^3) er å forstå slike med inntil 4, fortrinnsvis 1 eller 2 karbonatomer. Halogenatomer (R^2 , R^3) er fluor, klor, brom og jod. Alkylrester (R^1) er slike med 1 til 8, fortrinnsvis 1 til 4 karbonatomer.

De utgangsforbindelser som finner anvendelse for fremstilling av de nye forbindelser, er kjente resp. oppnåelige etter kjente fremgangsmåter.

Som organiske oppløsningsmidler kommer det fortrinnsvis på tale protondonatorer som alkoholer med 1 til 5 karbonatomer, fortrinnsvis etanol. Også inerte organiske oppløsningsmidler kan finne anvendelse som etere, dioksan, tetrahydrofuran, bensiner og aromatiske hydrokarboner som benzen, idet det i dette tilfelle - unntatt selvsagt ved anvendelse av natrium som reduksjonsmiddel - må tilsettes en protondonator som f.eks. vann eller lavere alkoholer. Spesielt fordelaktig gjennomfører man reduksjonen i et overveiende inert organisk oppløsningsmiddel under anvendelse av en underordnet mengde av det protondonerende oppløsningsmiddel.

Mengden av proton-donerende oppløsningsmiddel må minst være ekvivalent til utgangsforbindelsens mengde.

Reaksjonstemperaturen ligger vanligvis mellom 0 til 100°C. Reduksjonsmidlet dimensjoneres således, at det minst foreligger i den støkiometrisk nødvendige mengde. Foretrukket reduksjonsmiddel er med $HgCl_2$ -aktivert aluminium. Det kan finne anvendelse

aluminium av handelskvalitet i enhver form, hensiktsmessig imidlertid som folie, sjikttykkelse 0,1 mm. Den for aktivering nødvendige mengde av HgCl_2 er lett å fastslå. Hensiktsmessig anvender man for en molblanding ca. 5 til 15 g HgCl_2 . Økningen av HgCl_2 -mengden fra 100 mg til 2000 mg referert til 0,025 mol Schiffske base fører til en økning av difenyletylendiamin-utbyttet med en tredjedel.

Reduksjonsmidlet, anvendes fortrinnsvis i et to til tre ganger overskudd referert til utgangsforbindelsen. Ved arbeide i alkohol foretrekkes etanol.

Mengden av oppløsningsmiddel dimensjoneres således at utgangsforbindelsen foreligger oppløst. Det protondonerende oppløsningsmiddel tilsettes da i slik mengde at denne minst er ekvivalent med utgangsforbindelsens mengde. Anvendelsen av et overskudd av protondonerende oppløsningsmiddel er ikke hensiktsmessig, det nedsetter utbyttet av difenyletylendiamin. De beste utbytter av difenyletylendiamin oppnås med små mengder av protondonerende oppløsningsmidler. Således lykkes det eksempelvis ved en 0,025 mol blanding ved nedsettelse av etanolvolumen fra 400 til 12,5 ml å øke utbyttet av difenyletylendiamin fra 28% til 90%. Fortynning med protonfrie oppløsningsmidler har derimot ingen nevneverdig innvirkning på utbyttet av difenyletylendiamin.

Ved gjennomføring av fremgangsmåten under anvendelse av aluminium som reduksjonsmiddel foretrekkes det øvre temperaturområde, spesielt arbeides det ved tilbakeløpstemperatur. Ved økning av temperaturen fra 20° til 78°C øker utbyttet av difenyletylendiamin til omtrent det dobbelte. Eventuelt kan det være hensiktsmessig for økning av utbyttet å tilsette ca. 5 til 10%, referert til samlet volum, av en tertiær organisk base (f.eks. trietylamin, pyridin, dimetylbenzylamin). Difenyletylendiamin-utbyttet øker derved med omtrent en tredjedel. En tilsvarende økning av utbyttet er oppnåelig ved tilsetning av Lewis-syrer som aluminiumetylat og aluminiumklorid i ekvimolare mengder, referert til Schiffske baser.

Istedenfor aluminium kan det som reduksjonsmiddel også finne anvendelse magnesium i minst støkiometrisk nødvendig mengde, som er blitt aktivert ved tilsetning av halogen (klor, brom, jod) på vanlig måte (pr. g atom magnesium 1 g atom-halogen).

Selvsagt kan det også finne anvendelse direkte blandinger av Mg og MgBr_2 eller MgJ_2 resp. Be og BeBr_2 eller BeJ_2 i vannfri form. Ved anvendelse av aktivert magnesium eller beryllium resp.

Mg - magnesiumsalt-blanding eller Be - berylliumsalt-blandinger anvendes som reaksjonsmedia fortrinnsvis eter, spesielt høyere kokende etere eller benzeneter-blandinger. Ved denne arbeidsmåte arbeides det enten ved værelsestemperatur eller ved tilbakeløpstemperatur, imidlertid i fravær av et protondonerende oppløsningsmiddel resp. vann. Den høyere kokende eter inneholder inntil 8 karbonatomer.

Som ytterligere reduksjonsmidler kommer det også i betraktning Grignard-forbindelser (klorider, bromider, jodider) av fortrinnsvis forgrenede alifatiske hydrokarboner, som ved en tilsetning av vannfritt mangan-II-klorid, titan-III-klorid eller krom-III-klorid ble aktivert. Som aktiverte Grignard-forbindelser finner fortrinnsvis kloridene anvendelse, nemlig i minst støkiometrisk mengde, fortrinnsvis i 2 molar mengde. Som aktivator foretrekkes MnCl_2 , idet det finner anvendelse ca. 5 molprosent aktivator, referert til utgangsforbindelse.

Ved arbeider med Grignard-forbindelser arbeides det fortrinnsvis i en eter (eventuelt også høyere kokende eter) som f.eks. diisopropyleter eller dibutyleter. Reaksjonstemperaturen ligger ved omtrent værelsestemperatur eller også ved angjeldende eters tilbakeløpstemperatur.

Reduksjonen med Grignard-forbindelsen gjennomføres i fravær av en protondonerende oppløsningsmiddel. Anvendelsen av bromider og jodider av Grignard-forbindelser gir ved foreliggende fremgangsmåte Meso- og Racem-formen i omtrent ekvimolart mengdeforhold, for økning av mengden av Racem-formen (til ca. 8:1) har det vist seg som fordelaktig å gjennomføre reduksjonen med kloridene av Grignardforbindelsene.

Eksempel 1.

Fremstilling av rac- og meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin.

Man oppløser 1,6 g kvikksølv-II-klorid i 200 ml absolutt etanol og tilsetter 16,2 g (0,6 g-atom) aluminiumfolie. Etter oppvarmning på vannbad til begynnende hydrogenutvikling tilsettes 45,0 g (0,2 mol) 3-klor-4-metoksy-benzylidenbutylamin i 100 ml etanol. Reduksjonen forløper under varmeutvikling. Etter metallens oppløsning tilsetter man porsjonsvis 260 ml (2,6 mol) 37% saltsyre og inn-damper på vannbad til tørrhet. Det gjenblivende residuum blandes med så meget 30% NaOH, inntil det først utfelte aluminiumhydroksyd under aluminatdannelse igjen går i oppløsning og blandingen reagert tydelig alkalisk. Man adskiller reaksjonsproduktet ved utkrystning med kloro-

form, tørker med vannfritt natriumsulfat og overfører baseblandingen ved innføring av HCl-gass i hydrokloridet. Etter fjerning av organisk oppløsningsmiddel oppdeles det brungrønt fargede krystallinske råprodukt ved en 25-trinnet Craig-grunnprosess. Det ble anvendt 26 skylletrakter til 1 liter (med hensyn til metodikken se E. Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1955). Som oppløsningsmiddelsystem benytter man en blanding av kloroform (2000 ml), metanol (200 ml), vann (1774 ml) og 37% saltsyre (26 ml). Dette systems overfase viser en pH-verdi på 1. Forholdet mellom overfase og underfase ved fordelingen er 500:300 ml, temperaturen 20°C.

Fra reaksjonsblandingen får man rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin fra "elementene" 0 til 3 (maksimum "element" 0) såvel som meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin av "elementene" 5 - 14 (maksimum "element" 8) såvel som biprodukt 3-klor-4-metoksybenzyl-m-butyl-amin fra "elementene" 17-24 (maksimum "element" 22).

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Fargeløse krystaller, smp. 214-219°C (etanol).

Utbytte: 16,2 g = 31% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2Cl_2N_2 \times 2 HCl$ (526,4).

Beregnet: C 45,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,66% H 6,78% N 5,30% Cl 26,85%.

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Fargeløse krystaller, smp. 210-214°C (etanol).

Utbytte: 11,6 g = 31% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2Cl_2N_2 \times 2 HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,81% H 6,76% N 5,30% Cl 26,84%.

3-klor-4-metoksybenzyl-butylamin-hydroklorid.

Hvitt pulver, smp. 209°C (diksan).

Utbytte: 10,6 g = 20% av det teoretiske.

Analyse: $C_{12}H_{18}ONCl \times HCl$ (264,2).

Beregnet: C 54,56% H 7,25% N 5,30% Cl 26,84%

Funnet : C 54,60% H 7,20% N 5,32% Cl 26,80%.

Eksempel 2.

Fremstilling av rac- og meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-

128325

metoksyfenyl)-etylendiamin.

Fremstillingen foregår analogt eksempel 1 av 6-klor-3-metoksybenzylidenbutylamin. Oppdeling av råproduktet foretas ved hjelp av en 24-trinnet Craig-grunnprosess i 25 skilletrakter på hver 1 liter.

Oppløsningsmiddelsystem: kloroform/metanol/n-HCl (40:12:28 volumdeler). Forhold over- til underfase: 500:300 ml. Temperatur 20°C.

Fraksjon 1 ("element" 0-3).

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Smp. 207-208°C (etanol/eter).

Utbytte: 11,0 g = 20,9% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,68% H 6,54% N 5,40% Cl 26,69%.

Fraksjon 2 ("element" 7-12).

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-metoksyfenyl)-etylen-diamin-di-hydroklorid.

Smp. 200-205°C (etanol/eter).

Utbytte: 9,0 g = 17,1% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,93% H 6,95% N 5,25% Cl 26,72%.

Fraksjon 3 ("element" 16-22) som biprodukt N-butyl-6-klor-3-metoksybenzylamin-hydroklorid.

Eksempel 3.Fremstilling av rac- og meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylen.

Fremstillingen foregår analogt eksempel 1 fra 5-klor-2-metoksybenzylidenbutylamin. Råproduktets oppdeling foretas ved hjelp av en 24-trinnet Craig-grunnprosess i 25 skilletrakter av 1 liter.

Oppløsningsmiddelsystem: kloroform/metanol/0,1 n HCl (40:4:36 volumdeler). Forhold mellom over- og underfase 500:300 ml.

Temperatur 20°C.

Fraksjon 1 ("element" 0-3).

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Smp. 197-200°C (etanol/eter).

128325

Utbytte: 14,0 g = 26,7% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526,4)

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,45% H 6,67% N 5,28% Cl 27,06%.

Fraksjon 2 ("element" 7-14)

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Smp. 206°C (etanol/eter).

Utbytte: 12,5 g = 23,7% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,91% H 6,77% N 5,38% Cl 26,81%.

Fraksjon 3 ("element" 17-22) som biprodukt N-butyl-5-klor-2-metoksybenzylamin-hydroklorid.

Eksempel 4.

Adskillelse av de ifølge eksempel 1 fra 3-klor-4-metoksybenzyliden-butylamin dannede rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin i de optiske antipoder:

For racematets spaltning i de optiske antipoder oppløses 18 g baser i 300 ml etanol og hertil settes varmt 75 ml av en 10%-ig oppløsning av 0,0-dibenzoyl-L-vinsyre. Det utfelte salt frasuges og omkrystalliseres flere ganger fra etanol, filtratet videreforarbeides som angitt nedenfor.

Smp. 140-145°C.

Utbytte: 5,9 g.

Fra saltet frigjøres basen ved utrustning med alkalilut og opptas i kloroform. Etter tørkning med Na_2SO_4 og fjerning av kloroformen kan basene isoleres.

Lysegul, seig olje, dreievinkel $[\alpha]_D^{20} = +50,06^\circ$.

Den første utfellings filtrat inndampes og residuet utrustes med kloroform eller etter tilsetning av lut. Den ved avdampning fremstilte base oppløses i 300 ml etanol, blandes med 75 ml av en 10%-ig etanolisk oppløsning av 0,0-dibenzoyl-D-vinsyre og utfellingen omkrystalliseres flere ganger fra etanol.

Smp. 135-138°C.

Utbytte: 4,7 g.

Basen lar seg isolere som angitt ovenfor.

Lysegul, seig olje, dreievinkel $[\alpha]_D^{20} = -27,23^\circ$.

Eksempel 5.

Fremstilling av rac- og meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin ved omsetning av den Schiffske base med Mg/MgJ₂.

2,4 g (0,1 g-atom) magnesiumpulver og 12,7 g (0,1 g-atom) jod bringes til omsetning i 20 ml vannfri eter og 30 ml vannfri benzen. Blandingen blandes med 0,1 mol 3-klor-4-metoksybenzyliden-butylamin i 30 ml vannfri benzen og rystes etter kort gjennomføring av nitrogen til magnesiumets oppløsning. Etter reaksjonsblandingens hydrolysering med isvann bringer man det utskilte magnesiumhydroksyd i oppløsning med 16 g 30%-ig eddiksyre og innfører HCl-gass i den med natriumsulfat tørkede, organiske fase. Avdampningsresiduet oppskylles som i eksempel 1. Utbyttene tilsvarende de som er anført i eksempel 1.

For fremstilling av de fri hydroksyforbindelser foregår eterspaltning med bromhydrogensyre på følgende måte: 10 g hydroklorid (meso- resp. racemform) oppvarmes med 100 ml 48%-ig bromhydrogensyre i 2 timer under tilbakeløp i oljebad ved 140°C. Til adskillelse av ikke avmetylert eter oppløser man under avkjøling i minst mulig 15%-ig natronlut, filtrerer og surgjør dråpevis under avkjøling med konsentrert saltsyre. Det tungt oppløselige hydroklorid faller ut, frasuges og omkrystalliseres etter tørkning fra metanol/eter.

Fenolbasen utvinnes fra de vandige oppløsninger av hydrokloridet på vanlig måte ved alkalisering med ammoniakk.

Eksempel 6.

Fremstilling av rac- og meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin.

Fremstillingen foregår fra 0,2 mol α -3-klor-4-metoksyfenyl- α -butylamino-acetonitril. Råproduktet oppdeles ved hjelp av 25-trinnet Craig-grunnprosess. Det ble anvendt 26 skylletrakter til 1 liter. (Til metodikken se E. Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium, Verlag Chemie, Weinheim/-Bergstrasse 1955). Som oppløsningsmiddelsystem ble det benyttet en blanding av kloroform (2000 ml), metanol (200 ml), vann (1774 ml) og 37% saltsyre (26 ml). Dette systems overfase viser en pH-verdi på 1. Forholdet mellom overfase og underfase ved fordelingen er 500:300 ml. Temperaturen 20°C. Reaksjonsblandingens oppdeles i tre komponenter: rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin befinner seg i elementene 0 til 3 (maksimum element 0), meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin i elementene 5-14 (maksimum element 8) og biproduktet 3-klor-4-metoksybenzyl-n-butylamin i elementene 17-24 (maksimum element 22).

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Fargeløse krystaller: smp. 214-219°C (etanol).

Utbytte: 15,0 g = 28,5% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2Cl_2N_2 \cdot 2HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,66% H 6,78% N 5,30% Cl 26,85%.

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Fargeløse krystaller: smp. 210-214°C (etanol).

Utbytte: 13,5 g = 25,8% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2Cl_2N_2 \cdot 2HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,81% H 6,76% N 5,30% Cl 26,84%.

Eksempel 7.

Fremstilling av rac- og meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-metoksyfenyl)-etylendiamin.

Fremstillingen foregikk fra 0,2 mol α -6-klor-3-metoksyfenyl- α -butylamino-acetonitril. Råproduktets oppdeling foretas ved hjelp av 24-trinnet Craig-grunnprosess i 25 sylletrakter av 1 liter. Oppløsningsmiddelsystem: kloroform/metanol/n-HCl (40:12:28 volum-deler). Forhold mellom over- og underfase 500:300 ml. Temperatur 20°C. Fraksjon 1 ("element" 0-3).

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Smp. HCl 207-208°C (etanol/eter).

Utbytte: 13,0 g = 24,7% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \cdot 2HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,68% H 6,54% N 5,40% Cl 26,69%.

Fraksjon 2 ("element" 7-12).

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Smp. 200-205°C (etanol/eter).

Utbytte: 11,7 g = 22,2% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \cdot 2HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,93% H 6,95% N 5,25% Cl 26,72%.

Eksempel 8.

Fremstilling av rac- og meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin.

Fremstillingen foregikk fra 0,2 mol α -5-klor-2-metoksyfenyl- α -butylamino-acetonitril.

Råproduktets oppdeling foretas ved hjelp av en 24-trinns Craig-grunnprosess i 25 skylle-trakter á 1 liter.

Oppløsningsmiddelsystem: kloroform/metanol/0,1-n HCl (40:4:36 volumdeler). Forhold mellom over- og underfase: 500:300 volumdeler. Temperatur 20°C.

Fraksjon 1 ("element" 0-3).

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Smp. 197-200°C (etanol/eter).

Utbytte: 16,3 g = 31,0% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526,4).

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,45% H 6,67% N 5,28% Cl 27,06%.

Fraksjon 2 ("element" 7-14).

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin-di-hydroklorid.

Smp. 206°C (etanol/eter).

Utbytte: 14,0 g = 26,6% av det teoretiske.

Analyse: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526,4)

Beregnet: C 54,76% H 6,89% N 5,32% Cl 26,94%

Funnet : C 54,91% H 6,77% N 5,38% Cl 26,81%.

Eksempel 9.

Fremstilling av rac- og meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin ved omsetning med Mg/MgJ₂.

2,4 g (0,1 g-atom) magnesiumpulver og 12,7 g (0,1 g-atom) jod bringes til omsetning i 20 ml vannfri eter og 30 ml vannfri benzen. Denne blanding blandes med 0,1 mol α -3-klor-4-metoksyfenyl- α -butylamino-acetonitril i 30 ml vannfri benzen og rystes etter kort gjennomføring av nitrogen til magnesiumets oppløsning. Etter reaksjonsblandingens hydrolysering med isvann bringer man det utskilte magnesiumhydroksyd i oppløsning med 16 g 30%-ig eddiksyre og innfører HCl-gass i den med natriumsulfat tørkede, organiske fase. Avdampningsresiduet oppskilles som i eksempel 3. Utbyttene tilsvarende som er oppført i eksempel 3.

Som ytterligere forbindelser som kan fåes ved foreliggende fremgangsmåte skal f.eks. nevnes:

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin

Smp. HCl 200°C

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin

Smp. HCl 206°C

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-metoksyfenyl)-etylendiamin

Smp. HCl 208°C

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-metoksyfenyl)-etylendiamin

Smp. HCl 200-205°C

rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin

Smp. HCl 219°C

meso-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin

Smp. HCl 214°C

(+) N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin

$[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$

(-) N,N'-dibutyl- α,α' -di-(5-klor-2-metoksyfenyl)-etylendiamin

$[\alpha]_D^{20} = -27,2^\circ$.

Racematoppdelingen gjennomføres på vanlig måte. Vanligvis oppløses den alkoholiske oppløsning av racematet, f.eks. forbindelsen N,N'-dibutyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin som base (1 mol med 2 mol dibenzoyl-L (+) vinsyre) varmt. Ved avkjøling utkrystalliserer den høyredreie form (base dreievinkel $+50^\circ$) og adskilles fra den venstredreie form (-30°). De ifølge ovennevnte fremgangsmåte oppnåelige nye forbindelser er verdifulle legemidler, spesielt hemstoffer ved tumorbekjempelse.

De nye difenyletylendiaminer viser eksempelvis ved induisert Mammakreft på rotte en betraktelig bedre cytostatisk virkning enn de fra Archiv der Pharmazie 298, side 367 (1965) kjente forbindelser. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er således en berikning av legemiddeltilbudet. De kan fremfor alt anvendes mot den maligne Mammetumor hos mennesker.

Vanligvis har det vist seg fordelaktig å administrere mengder fra ca. 50 mg til ca. 5000, fortrinnsvis ca. 200-2000 mg pr. kg legemsvekt pr. dag til oppnåelse av gode resultater.

Allikevel kan det være nødvendig å avvike fra de nevnte mengder, nemlig i avhengighet av applikasjonsmåten tupe eller også på grunn av individuelle forhold overfor medikamentet resp. typen av dets formulering og tidspunktet resp. intervallet, hvortil admini-

128325

streringen foregår. Således kan det i enkelte tilfelle være tilstrekkelig å komme ut med mindre enn ovennevnte minstemengde, mens det i andre tilfeller må ovennevnte øvre grense overskrides. I tilfelle applikasjon av større mengder kan det være å anbefale å fordele disse i flere enkeltinngivninger over dagen.

Kjemoterapeutika kan enten komme til anvendelse som sådanne eller også i kombinasjon med farmasøytisk godtagbare bærere. Som administreringsformer i kombinasjon med forskjellige inerte bærere kommer det i betraktning tabletter, kapsler, pudder, spray, vandige suspensjoner, injiserbare oppløsninger, eliksirer, sirup og lignende. Slike bærere omfatter faste fortynningsmidler eller fyllstoffer, et sterilt vandig medium samt forskjellig ikke-toksisk organiske oppløsningsmidler og lignende. Selvsagt kan de for en oral administrering angjeldende tabletter og lignende utstyres med søtningssstofftilsetninger og lignende. Den terapeutisk virksomme forbindelse skal i ovennevnte tilfelle være tilstede i en konsentrasjon fra ca. 0,5 til 90 vektprosent av den samlede blanding, dvs. i mengder som er tilstrekkelig til å oppnå ovennevnte doseringsspillerom.

I tilfelle oral anvendelse kan tablettene selvsagt også inneholde tilsetninger som natriumcitrat, kalsiumkarbonat og dikalsiumfosfat sammen med forskjellige tilsetningsstoffer som stivelse, fortrinnsvis potetstivelse og lignende og bindemidler som polyvinylpyrrolidon, gelatin og lignende. Videre kan det medanvendes glide- midler som magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talkum til tabletteringen. I tilfelle vandige suspensjoner og/eller eliksirer som er tenkt for oral anvendelse, kan det virksomme stoff finne anvendelse med forskjellige smaksforbedrere, fargestoffer, emulgering- og/eller sammen med fortynningsmidler som vann, etanol, propylen- glykol, glyserin og lignende slike forbindelser resp. kombinasjoner.

For tilfelle parenteral anvendelse kan det anvendes oppløsninger av det virksomme stoff i sesam- eller jordnøttolje eller i vandig propylenglykol eller N,N-dimetylformamid, likeledes som sterile vandige oppløsninger i tilfelle vannoppløselige forbindelser.

I alle tilfeller av den eksperimentelle undersøkelse ble det undersøkt innvirkning av stoffene på store, hurtigvoksende, ved benzidin induserte, ekte Mammakreft. Derved gjaldt tumorstørrelsen som mål for forbindelsenes virkning. Denne ved benzidin induserte Mammakreft på rotte viser et forhold som tilsvarer sterkt det samme

for menneskelig Mammakreft. Dets vekst er knapt å innvirke ved de vanlige cytostatica.

Tegningsfigur 1: Til sammenligning: Den karakteriserende vekstkurve av en ubehandlet, ved benzidin induserte Mammakreft på rotte.

Fig. 2 - Til sammenligning: Det kjente meso-N,N'-di-butyl- α,α' -di-(4-hydroksyfenyl)-etylendiamin x 2 HCl (s.c.) innvirker veksten på Mammakreft ikke markant.

Virkningen av de nye forbindelser fremgår av følgende figurer:

Fig. 3: Ved høye doseringer (s.c.) av meso-N,N'-di-butyl- α,α' -di-(3-klor-4-metoksyfenyl)-etylendiamin x 2 HCl stoppes veksten av den ved benzidin frembragte Mammakreft på rotte. Først noen dager etter terapiavslutning vokser tumor igjen. Terapien innvirker på tross av de høye doser lite på dyrenes almentilstand.

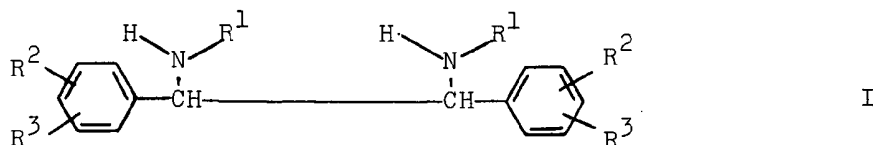
Fig. 4: Ved høy dosering (s.c.) av rac-N,N'-dibutyl- α,α' -di-(6-klor-3-metoksyfenyl)-etylendiamin x 2 HCl hemmes tydelig veksten av benzidin-indusert Mammakreft på rotte under terapien.

Også de andre nye forbindelser viser en sammenlignbar virkning.

På fig. 1 til 4 gir tallverdiene på ordinaten tumorvekt i g og på abscissen antall forsøksdager.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye cytostatisk virksomme difenyletylendiaminer med den generelle formel

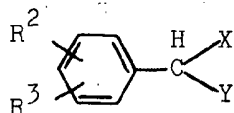


hvor

R^1 betyr en lavere alkylrest, og

R^2 og R^3 betyr halogen eller en lavere alkoksyrest,

karakterisert ved at man i et eventuelt protonholdig oppløsningsmiddel resp. oppløsningsmiddelblanding reduserer forbindelser med formel

128325

II

hvor

R^2 og R^3 har ovenfor angitte betydning,

X betyr CN, H

Y betyr resten $-N-R^1$,

hvor

R^1 har ovenfor angitte betydning,

X og Y sammen kan stå for resten $=N-R^1$,

og adskiller mesoformen og racematet og eventuelt oppdeler racematet i sine optiske antipoder.

Anførte publikasjoner:

Arch. Pharm. 298 s. 367-71 (1965)

128325

TUMORVEKT

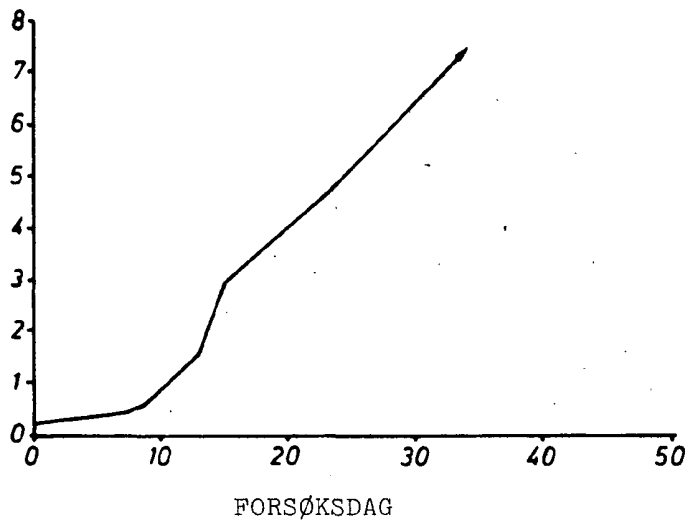


FIG.1

TUMORVEKT

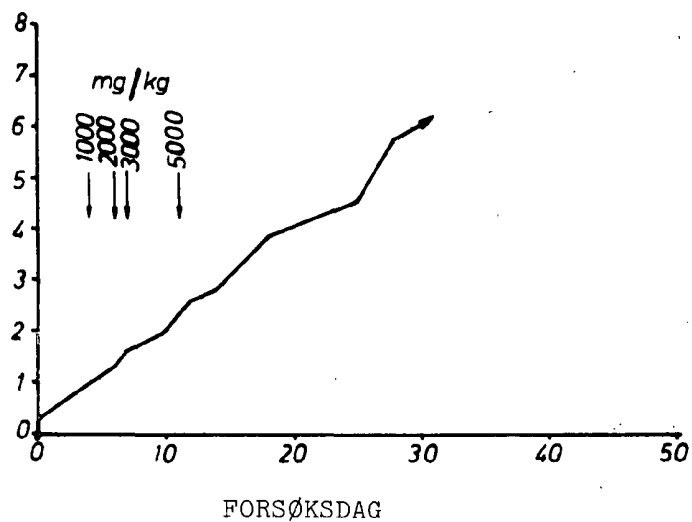


FIG.2

128325

