

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 129853



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 c 91/34

(52) Kl. 12q-32/21

(21) Patentsøknad nr. 4258/70

(22) Inngitt 9.11.1970

(23) Løpedag 9.11.1970

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 11.5.1971

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 4.6.1974

(30) Prioritet begjært fra: 10.11.1969 Østerrike,
nr. 10533/69

71(73)

C. H. Boehringer Sohn,
D-6507 Ingelheim am Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

72)

Kurt Schromm, Albrecht-Dürer-Strasse 12, Ingelheim am Rhein,
Anton Mentrup, Taunusstrasse 11, Ingelheim am Rhein,
Karl Zeile, Taunusstrasse 11, Ingelheim am Rhein
Ernst-Otto Renth, Tannenweg 1, Ingelheim am Rhein,
Albrecht Engelhardt, Am Fort Elisabeth 31, Mainz og
Werner Traunecker, Bürgermeister-Schöck-Strasse 12,
Münster-Sarmsheim, alle: Forbundsrepublikken Tyskland.

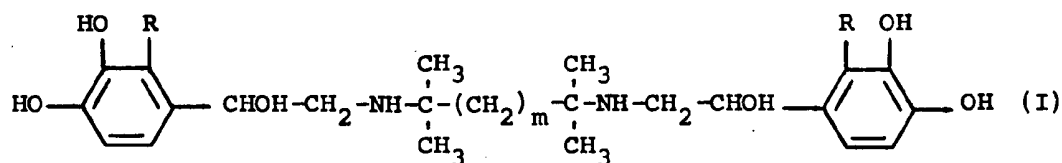
74)

Cand. mag. Johan H. Gørbitz.

54)

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
tetrametylpolymetylendiaminer.

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for frem-
stilling av nye tetrametylpolymetylendiaminer med den generelle
formel

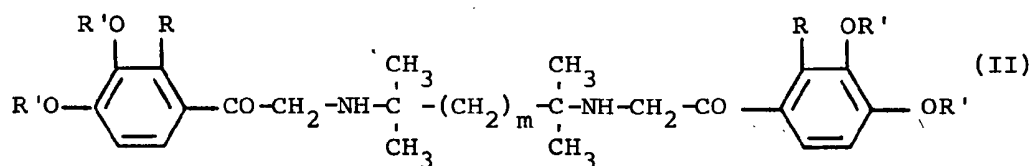


og deres fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter. I formelen
betyr R et hydrogenatom, en metyl- eller metoksy-gruppe, og m
er et helt tall fra 2 til 4.

129853

De nye forbindelser kan anvendes som aktive bestanddeler i farmasøytiske preparater. De oppviser særlig en bronkospasmolytisk, karutvidende, antiallergisk og kløe-stillende virkning og virker spasmolytisk på uterus. Særlig med hensyn til varigheten av sin bronkospasmolytiske virkning er de nye forbindelser langt bedre enn konstitusjonelt lignende forbindelser (jfr. tysk utlegningsskrift 1.215.729).

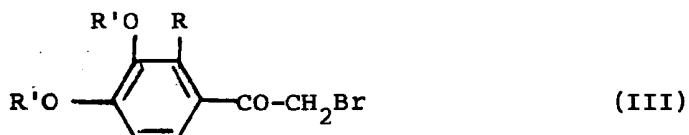
De nye forbindelser fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved at man reduserer en forbindelse med den generelle formel



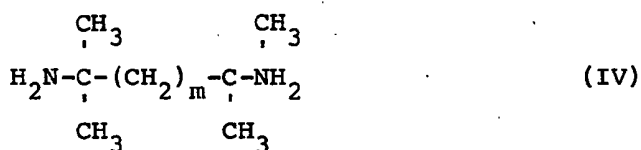
hvor R og m har de ovenfor angitte betydninger, og R' betyr et hydrogenatom eller en fortrinnsvis hydrolytisk eller hydrogenolytisk avspaltbar beskyttelsesgruppe for hydroksyresten, som f.eks. en benzylrest, en acylrest eller en diarylmetylendioksygruppe. Reduksjonen utføres efter vanlige metoder, som f.eks. katalytisk med hydrogen ved anvendelse av vanlige platina- eller palladium-katalysatorer eller Raney-nikkel, eller med komplette hydrider, f.eks. natriumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid eller ifølge Meerwein-Ponndorf. Hvis beskyttelsesgruppene ikke avspaltes allerede under reduksjonen, fjernes de derefter på vanlig måte.

Utgangsforbindelsene med den generelle formel II fremstiller man f.eks. ved omsetning av forbindelsene med den generelle formel

129853



med diaminer med den generelle formel



i nærvær av et kondensasjonsmiddel. Som sådan kan f.eks. anvendes kaliumkarbonat, men også et overskudd av aminet med formel IV.

De fremstille forbindelser kan fremstilles til egnede farmasøytiske preparater ved hjelp av hjelpestoffer og bæremidler som er vanlige innen den galeniske farmasi, f.eks. til tabletter, dragéer, kapsler, aerosolpreparater, oppløsninger, tinkturer, salver og puddere.

EKSEMPEL 1

N,N'-bis-(2-metyl-8,3,4-trihydroksyfenetyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan

100 g α -brom-3,4-dimetoksy-2-metyl-acetofenon (sm.p. 87 - 89°C), som fremstilles ved bromering av 3,4-dimetoksy-2-metyl-acetofenon i eter, og 26,5 g 2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan kokes, under tilbakeløpskjøling i 300 ml etanol i nærvær av 55 g natriumkarbonat i 3 timer. Etter avsugning og inndampning oppløses residuet i 300 ml eter, ekstraheres 2 ganger med 200 ml vann, den eteriske oppløsning tørres med natriumsulfat og inndampes. Det oljeaktige residuum oppløses i 150 ml acetonitril, surgjøres med eterisk saltsyre, og det utfelte N,N'-bis-(3,4-dimetoksy-2-metyl-8-okso-fenetyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan-dihydroklorid avsuges. Etter omkrystallisering fra vann har forbindelsen et sm.p. på 213 - 217°C. Etter kokning med 48%-ig bromhydrogensyre får man derav N,N'-bis(3,4-dihydroksy-2-metyl-8-okso-fenetyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan-dihydrobromid, som ved behandling med vandig ammoniakk overføres til basen og derefter overføres til dihydrokloridet (sm.p. 220 - 230°C) med eterisk saltsyre.

129853

Ved katalytisk hydrogenering i metanol under normalbetingelser med platina som katalysator får man derav forbindelsen N,N'-bis-(2-metyl- β ,3,4-trihydroksy-fenetyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan-dihydroklorid, sm.p. 176 - 178°C.

EKSEMPEL 2

N,N'-bis-(β ,3,4-trihydroksyfenetyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan

41,1 g α -brom-3,4-dibenzyloksi-acetofenon (sm.p. 90 - 92°C, som fremstilles ved bromering av 3,4-dibenzyloksiacetofenon (sm.p. 96 - 97°C) i benzen ved 50°C, og 7,2 g 2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan kokes under tilbakeløpskjøling i nærvær av 15 g soda i en blanding av 200 ml etanol og 20 ml acetonitril i 4 timer. Etter avsugning og inndampning oppløses residuet i 100 ml eter, utrystes 2 ganger med 100 ml vann, den eteriske oppløsning tørres med natriumsulfat, og eteren avdampes. Residuet oppløses i 50 ml acetonitril og surgjøres med eterisk saltsyre. Det utfelte N,N'-bis-(3,4-dibenzyloksi- β -okso-fenetyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan-dihydroklorid har etter omkrystallisering fra iseddik/ eter et smeltepunkt på 221 - 226°C.

Med fortynnet ammoniakk setter man basen fri fra dihydrokloridet, oppløser den i 300 ml etanol og reduserer med natriumborhydrid. Forbindelsen N,N'-bis-(3,4-dibenzyloksi- β -hydroksyfenetyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan utfelles etter hvert som base. Den overføres til det krystallinske dihydroklorid (sm.p. 202 - 205°C) i acetonitril med eterisk saltsyre og fortynning med vann. Ved katalytisk hydrogenering i metanol med palladiumkull ved normalbetingelser får man derav forbindelsen N,N'-bis-(β ,3,4-trihydroksyfenetyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan-dihydroklorid, som etter omkrystallisering fra vann/ acetonitril smelter ved 228°C.

På tilsvarende måte fremstilles:

EKSEMPEL 3

N,N'-bis-(2-metoksy- β ,3,4-trihydroksyfenyletyl)-2,5-dimetyl-2,5-diamino-heksan-dihydroklorid, sm.p. 190-193°C (spaltn.).

EKSEMPEL 4

N,N'-bis-(β ,3,4-trihydroksyfenyletyl)-2,7-dimetyl-2,7-diaminooktan-dihydroklorid, sm.p. 230-231°C (spaltn.).

SAMMENLIGNINGSFORSØK

Verdiene i den følgende tabell 1 ble funnet ved den såkalte legemesplethysmografi-metode. [V.GJURIS, B. HEICKE og E. WESTERMANN, Arch; exp. Path. u. Pharmak. 247, side 429 (1964); E.A. KOLLER, Helvet. physiol. Acta 20, side 97 (1962)]. HVT betyr halveringstiden, dvs. den tid det tar for den maksimale bronkolytiske virkning å avta til halvparten.

SELEKTIVITETSKVOTIENT

Samtidig med den bronkolytiske virkning registreres hjertefrekvensøkningen. Kvotienten bringer til uttrykk den relative selektivitet av den bronkolytiske virkning i forhold til den kardiale virkning (β_2 - i forhold til β_1 -reseptorvirkning). Den dannes som følger: Den dose som hever hjertefrekvensen med 50 slag pr. minutt, dividert med den dose som fører til 50%-ig hemning av acetylcholin-bronkospasmen (=bronkolyttisk ED₅₀). Jo høyere kvotienten er, desto høyere (gunstigere) er selektiviteten. En lav hjertefrekvensøkning ved ED₅₀ betyr en høy selektivitetskvotient.

Også av den svakere inotrope virkning (på et isolert hjerteforkammer fra marsvin) fremgår fordelene ved forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen sammenlignet med de kjente forbindelser, som vist i tabell 2.

129853

TABELL 1

AKTIVT STOFF	ED ₅₀ µg/kg i.v.	Bronkolyse HVT (min.)	Selektiv- tetskvo- tient	Hjerte- frekvens- økning pr. min.
N,N'-bis-(2-metyl-β,3,4-trihydroksyfenyletyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan-dihydroklorid (Eksempel 1)	2,9	46	2,9	
N,N'-bis-(β,3,4-trihydroksyfenyletyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan-dihydroklorid (Eksempel 2)	1,3	24	1,8	
N,N'-bis-(2-metoksy-β,3,4-trihydroksyfenyletyl)-2,5-dimetyl-2,5-diaminoheksan-dihydroklorid (Eksempel 3)	17,6	70		37
N,N'-bis-(β,3,4-trihydroksyfenyletyl)-1,4-diaminobutan-dihydroklorid (Tysk utlegningsskrift 1 215 729)	0,9	8	0,6	61

TABELL 2

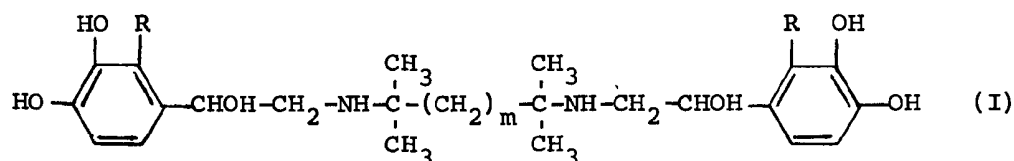
FORBINDELSE	BRONKOLYSE			INOTROP HERTEVIRKNING	
	Dose µg/kg i.v.	Bronko- lyse	HVT (min)	Dose µg/45 ml	% Stig- ning
N,N'-bis-(β,3,4-trihydroksy-fenyletyl)-2,7-dimetyl-2,7-diaminooktan-dihydroklorid (Eksempel 4)	10	98	65	300 1000 3000	31 38 39
N,N'-bis-(β,3,4-trihydroksy-fenyletyl)-1,6-diaminoheksan-dihydroklorid (Tysk utlegningsskrift 1 215 729)	3	98	30	1 3 10	25 39 48

Bronkolysen bestemmes som beskrevet ovenfor, og virkningen på marsvin-hjerteforkammeret bestemmes på vanlig måte (isometrisk registrering, kumulativ dosering, og den prosentvise stigning beregnes i forhold til utgangsverdien).

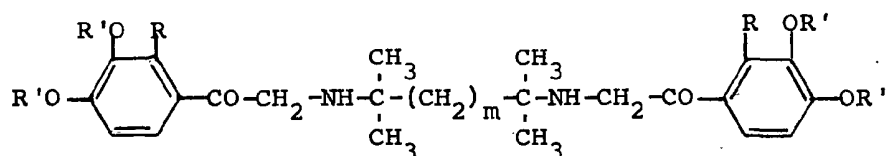
129853

P a t e n t k r a v:

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel



hvor R betyr et hydrogenatom eller en metyl- eller metoksygruppe, og m betyr et helt tall fra 2 til 4, og syreaddisjonssaltene derav, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse med den generelle formel



hvor R og m har de ovenfor angitte betydninger, og R' betyr et hydrogenatom eller en fortrinnsvis hydrolytisk eller hydrogenolytisk avspaltbar beskyttelsesgruppe for hydroksyresten, reduseres efter vanlige metoder, og hvis nødvendig fjernes på vanlig måte beskyttelsesgrupper som ennå er tilstede efter reduksjonen, og de erholdte produkter overføres eventuelt på i og for seg kjent måte til salter med et ønsket anion.