

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 128768



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVÆRN

(51) Int. Cl. C 07 d 15/18

(52) Kl. 12q-25

(21) Patentsøknad nr. 26/71

(22) Inngitt 6.1.1971

(23) Løpedag 6.1.1971

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 8.7.1971

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 7.1.1974

(30) Prioritet begjært fra: 7.1.1970 Forbundsrepublik-
ken Tyskland, nr. P 20 00 435

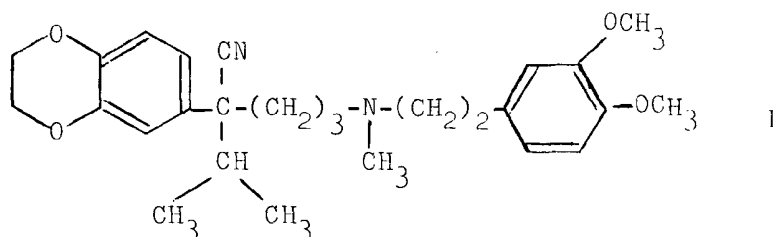
(71)(73) Kali-Chemie Aktiengesellschaft,
Hans-Böckler-Allee 20, 3 Hannover,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Horst Zeugner, Lange-Feld-Str. 41, 3000 Hannover-Kirchröde,
Klaus-Wolf von Eickstedt, Hedwigsweg 8, 3011 Hannover-Bemerode,
Werner Stühmer, Marktstr. 4, 3213 Eldagsen og Siegfried Funke,
Ostfeldstr. 49, 3000 Hannover-Kirchröde, alle: Forbundsrepublik-
ken Tyskland.

(74) Tandbergs Patentkontor A-S

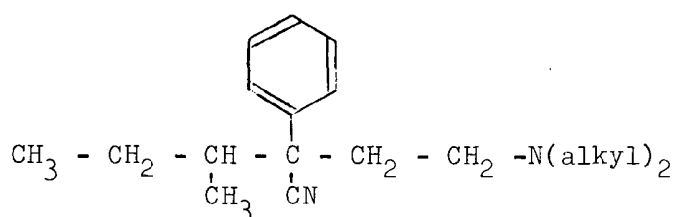
(54) Analogifremgangsmåte ved fremstilling
av et terapeutisk aktivt fenylacetonnitrilderivat.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved frem-
stilling av α -isopropyl- α -[(N-metyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-
3,4-ethylendioxy-fenylacetonnitril med formelen:



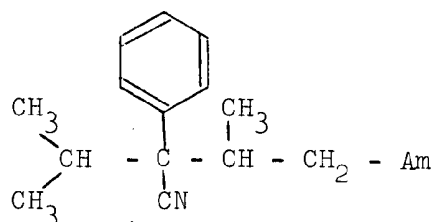
og ikke-giftige syreaddisjonsforbindelser derav.

Det har lenge vært kjent at basisk substituerte fenylacetonitriler er verdifulle terapeutisk aktive forbindelser. Således fikk S. Funke og W. Stühmer (tysk patentskrift 960.462) aminonitriler av den generelle formel:

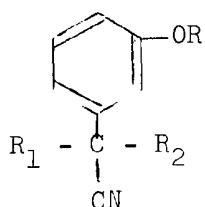


som utmerket seg ved en god analgetisk aktivitet.

Andre basisk substituerte fenylacetonitriler er angitt i tyske patentskrifter 964.499 og 964.500 (tilleggspatenter til tysk patent 960.462). Således er de i tysk patentskrift 964.499 beskrevne forbindelser med formelen:

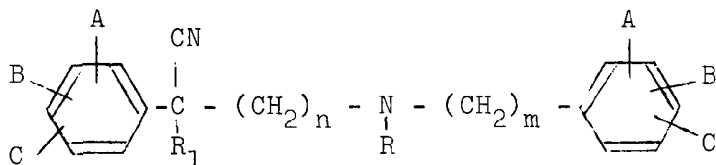


hvor Am er en dialkylaminogruppe eller en cyclisk aminogruppe, analgetisk og spasmolytisk virksomme basisk substituerte fenylacetonitriler. De i tysk patentskrift 964.500 beskrevne forbindelser:



hvor R er hydrogen eller methyl, R_1 er alkyl eller fenalkyl og R_2 er en basisk substituert alkylgruppe, utmerker seg ved sin analgetiske aktivitet.

I de tyske patentskrifter 1.154.810 og 1.158.083 er beskrevet basisk substituerte fenylacetonitriler av den generelle formel:



hvor A, B og C er hydrogen, halogen, lavmolekylære alkyl- henholdsvis alkoxygrupper, idet i sistnevnte tilfelle kan to nabogrupper også sammen utgjøre en methylendioxygruppe, R er en lavmolekylær alifatisk gruppe, R_1 er en lavmolekylær alkylgruppe, en mettet eller umettet cyclisk eller bicyclisk rest eller benzyl- henholdsvis fenylgruppen, n er 2, 3 eller 4, og m er 1, 2 eller 3. Disse forbindelser oppviser en coronarutvidende aktivitet som bare skiller seg i kvantitativ henseende fra det til det samme formål anvendte β -oxyethyl-theofyllin.

Ved små endringer av substituentene i de basiske fenylacetonitriler kan man således få farmasøytika med forskjellig indikasjonsområde.

Den anvendte forsøksanordning på en hund består deri at den efter morfin-premedikasjon vanligvis narkotiseres intravenöst med kloralose. Trykkstigningspåskyndelsen i den venstre ventrikel måles enten med et elektrisk kateterspissmanometer eller med et elektrisk manometer på enden av et stålkateter, og overføres over en differensial-regneforsterker i den matematiske størrelse dp/dt .

Den coronarutvidende virkning måles i den samme forsøksanordning enten med et elektromagnetisk strømningsmålehode anbragt på en coronararterie, eller ved hjelp av økningen av oxygenmetningen av hemoglobinet i blodet i coronarsinus.

128768

4

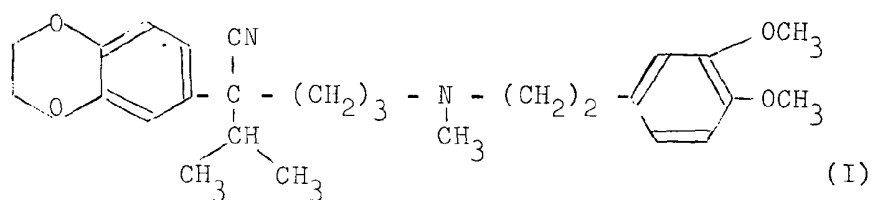
Målingen av oxygenmetningen i coronarsinus skjer ved hjelp av et kateter gjennom hvilket veneblodet avsuges. Målingen av oxyhemoglobinet i veneblodet skjer i gjennomströmningsskyvetter i et atlasoxymeter.

Det er dessuten overraskende og nytt at forbindelsen I i området for den optimale coronarutvidende aktivitet oppviser en negativ kronotrop aktivitet i den samme forsøksordning. Den optimale coronarutvidende aktivitet er blant annet kjennetegnet ved at der ikke samtidig skjer noen utpreget blodtrykksenkning. Den negative kronotrope aktivitet ble målt som senkningen av hjertefrekvensen over EK-pulsapparat. Målingen av blodtrykket skjedde med Statham-trykkmålingsomformere.

Aktiviteten av den nye forbindelse (I) er dessuten entydig påvisbar ved oral applikasjon. Den oppviser i en våken hund en positiv nytteeffekt av den økede coronargjennomblødning, hvilket kommer til uttrykk i en økning av oxygenmetningen av blodet i coronarsinus.

Forbindelsen (I) egner seg på grunn av sine farmakologiske egenskaper fortrinnsvis for behandling av hjertepasienter med coronarinsuffisiens.

α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril med formelen:

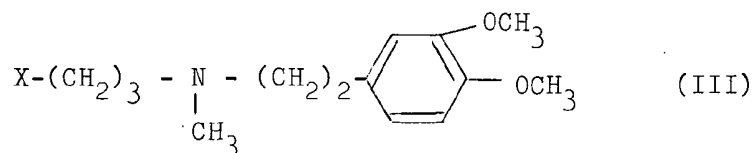


fremstilles ved at man i nærvær av basisk kondenseringsmiddel i et inert oppløsningsmiddel

a) omsetter 3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril med formelen:

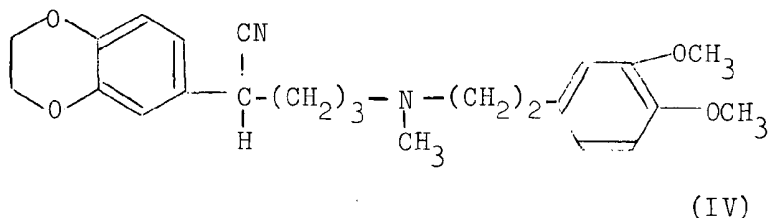


med en forbindelse med formelen:



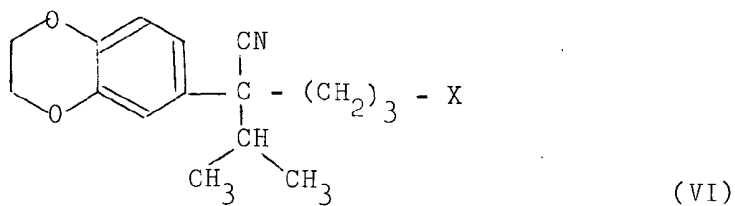
hvor X er en reaktiv syrerest, eller

b) omsetter 3,4-ethyldioxy-fenylacetonitril med formelen:

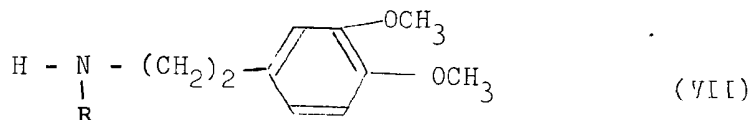


med et isopropylhalogenid, eller

c) omsetter et 3,4-ethyldioxy-fenylacetonitril med formelen:



hvor X er som ovenfor angitt, med forbindelsen med formelen:

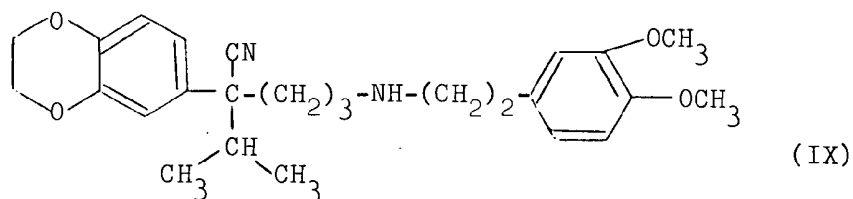


hvor R er hydrogen eller methyl, idet når R er hydrogen,

128768

6

overføres det erholdte 3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril med formelen:



til N-methylforbindelsen,
og at man eventuelt overfører den således erholdte forbindelse
til et syreaddisjonssalt derav på i og for seg kjent vis.

Omsetningen av 3,4-ethylendioxy-fenylacetonitrilene med
homoveratrylaminforbindelsene skjer under omrøring ved forhøyet
temperatur i nærvær av et kondensasjonsmiddel. Herved kan 3,4-
ethylendioxy-fenylacetonitrilene oppvarmes så lenge med det bas-
iske kondenseringsmiddel, fortrinnsvis natriumamid, i et organisk
oppløsningsmiddel at ammoniakutviklingen slutter, og derpå til-
settes homoveratrylamin-forbindelsene. Det er imidlertid også f.eks.
mulig å blande begge reaksjonskomponenter og derpå innføre kondens-
eringsmidler i den kokende oppløsning av disse.

Som basisk kondenseringsmiddel er foruten natriumamid også natriumhydrid, natriumhydroxyd, kaliumamid, lithiumamid, kaliumcarbonat eller tertiære aminer som pyrimidin eller triethylamin, egnet. Man kan også anvende et overskudd av homoveratrylaminforbindelsen til dette formål.

Som oppløsningsmiddel for reaksjonen er særlig aromatiske hydrocarboner, som benzen, toluen eller xylener, ethere som diethylether eller dioxan, eller flytende ammoniakk, egnet.

Som reaktiv syrerest X i utgangsforbindelsene kan særlig klor eller brom anvendes.

Innføringen av isopropylgruppen skjer ved at man omsetter de tilsvarende forbindelser med et isopropylhalogenid, som isopropylklorid eller -bromid, i et inert oppløsningsmiddel.

Den efterfølgende innføring av metylgruppen i de sekundære aminer skjer på i og for seg kjent vis, idet disse aminer behandles med formaldehyd og maursyre.

Den frie base er en seig, gullig olje med et kokepunkt med 0,1 mm på 285-290°C. Den basiske forbindelse I kan overføres i de ikke-giftige og fysiologisk godtagbare syreaddisjonsforbindelser ved behandling med syrer. I alminnelighet foretrekkes hydrokloridet av basen, da det kan utvinnes som krystallinsk stoff med smeltepunkt på 172-174°C, og har en tilstrekkelig vannoppløselighet. For omsetningen kommer imidlertid generelt slike syrer på tale som gir fysiologisk ubetenkelige salter. Således kan der anvendes organiske og uorganiske syrer som f.eks. alifatiske, alicycliske, aralifatiske, aromatiske eller heterocycliske en- eller tobasiske carboxylsyrer som eddiksyre, propionsyre, diethyleddiksyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre, vinsyre, eplesyre, citronsyre, svovelsyre, hydrogenbromidsyre, orthofosforsyre, o.s.v.

Frømgangsmåteforbindelsene kan anvendes i medisinen i form av de vanlige farmsøytiske preparater. Som bæresubstans for de farmsøytiske preparater kommer slike materialer på tale som er inerte overfor den nye forbindelse, f.eks. vann, planteoljer, gelatin, melkesukker, polyethylenglycoler, stivelse, magnesiumstearat, talkum og lignende. For parenteral administrasjon er oppløsninger vel egnet, fortrinnsvis olje- og vannoppløsninger, foruten suspensjoner og emulsjoner av virkestoffet. For enteral administrasjon kan tabletter

eller dragéer anvendes som kan inneholde de vanlige tilsetnings- og hjelpestoffer som konserverings-, stabiliserings- eller fuktemidler.

Forsøksresultater

I den følgende tabell er angitt resultater erholdt ved sammenligningsforsøk på bastardhunder. Forbindelse 1 er hydrokloridet av fremgangsmåteforbindelsen. Forbindelse 2 er α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)-amino- γ -propyl]-3,4-dimethoxyfenylacetoneitril, kjent fra eksempel 6 i tysk patent 1.154.810 og anvendt i preparatet "Isoptin". Da dette er den eneste av forbindelsene fra det tyske patent som er anvendt i et handelspreparat, antas det at dette er den beste forbindelse som fremstilles ifølge det tyske patent.

T a b e l l

Forbindelse	Toksisitet LD ₅₀ hund intravenøs mg/kg	Måling av coronar- blodgjennomstrømning hos narkotisert hund		Terapeutisk indeks	Toksisitet LD ₅₀ hund pr. os mg/kg
		Dose mg/kg i.v.	Endring av coronarstrøm mot utgangs- verdi i %		
1	22,7	0,046	+63	1 : 494	570
		0,08	+111,5	1 : 283	(452,4-718,2)
2	4,6	0,046	+87,3	1 : 100	372
		0,08	+127,5	1 : 57,5	(273,5-505,9)

Med toksisitetsresultater bestemt på bastardhunder (kroppsvikt 8 - 14 kg) ble der med støtte i Litchfield og Wilcoxon's metode beregnet en LD₅₀ i.v. på 22,7 (19,9 til 26,1) mg α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylendioxy-fenylacetoneitril-hydroklorid/kg kroppsvikt. Forbindelsen viste på bastardhunder allerede ved en dose på 0,046 mg/kg i.v. en tydelig virkning på hjertekranskarene. Denne virkning ble bestemt ved hjelp av måling av oxygenmetningen i blodet i coronarsinus på den narkotiserte hund. Av dette gir der seg en stor terapeutisk bredde, da den intravenøse toksisitet av forbindelsen er mer enn 400 ganger den intravenøse terapeutisk virksomme dose, ved den ovenfor anførte dosering.

Eksempel 1

86,5 g α -isopropyl-3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril (II) med kokepunkt ved 0,2 mm på 156 - 159°C, oppløst i 500 ml toluen, ble tilsatt 99 g N-(γ -klorpropyl)-N-methyl-homoveratrylamin (III) og oppvarmet til kokning under omrøring. Derpå ble der tilsatt en suspensjon av 15,6 g natriumamid i 100 ml toluen, og kokt under tilbakeløp i 4 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i 700 ml isvann, toluenoppløsningen ble fraskilt, vasket med vann og utrustet med fortynnet saltsyre. Derpå ble den sure fase gjort alkalisk med natronlut, den utskilte base ble tatt opp i benzen, vasket med vann, tørret over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble tatt opp i ethanol og hydrogenkloridgass ble innført i oppløsningen inn til sur reaksjon. Etter tilsetning av ether fikk man hydrokloridet av α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril (I). Etter omkrystallisasjon fra ethanol var smeltepunktet 172-174°C. Utbyttet utgjorde 122,9 g (69% av det teoretiske).

Eksempel 2

23,9 g α -isopropyl-3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril (II) ble oppløst i 140 ml absolutt benzen og oppvarmet til kokning. Derpå ble under omrøring 4,3 g natriumamid suspendert i 20 ml absolutt benzen, tildryppet. Etter 2 timer ble en oppløsning av 27,2 g N-methyl-N-(γ -klorpropyl)-homoveratrylamin (III) i 30 ml absolutt benzen tildryppet i løpet av 40 minutter. Reaksjonsblandingen ble etter 2 timer helt på is og opparbeidet som under Eksempel 1. 41,2 g råbase ga etter omsetning med hydrogenkloridgass i ethanol, felning med ether og omkrystallisasjon fra ethanol 34,3 g α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril-hydroklorid, hvis blandingssmeltepunkt med det i Eksempel 1 beholdte produkt ikke viste noen depresjon.

Eksempel 3

5 g α -isopropyl- α -(γ -klorpropyl)-3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril (VI) (fremdeles i blanding med 10,6 g ikke omsatt utgangsmateriale α -isopropyl-3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril (II)) ble oppvarmet

med 6,65 g N-methyl-homoveratrylamin(VII) i 7 timer ved 130°C. Det 80°C varme reaksjonsprodukt ble tilsatt 50 ml benzen og ekstrahert etter avkjøling med vann. Derpå ble benzenfasen utrustet med for-tynnet saltsyre. Den sure, vandige oppløsning ble under isavkjøling gjort alkalisk med konsentrert natronlut. Etter ekstraksjon med kloroform, tørring og fordampning av oppløsningsmidlet fikk man 8,9 g råbase, som ble filtrert over 20 g Al_2O_3 II/III (handelsprodukt fra firmaet Merck). Hydrogenkloridgass ble innledet i filtratet hvilket ga et hydroklorid hvis blandingssmeltepunkt med det i eksempel 1 beholdte produkt ikke viste noen depresjon. Utbyttet av α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylen-dioxy-fenylacetonitril-hydroklorid utgjorde 2,1 g.

Eksempel 4

7,2 g rått α -isopropyl- α -[(N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylen-dioxy-fenylacetonitril(IX) (smeltepunktet av hydrokloridet var 160 - 162°C) ble oppløst i 7 ml isopropanol og oppvarmet i 8 timer ved 90°C med 4 ml formalinoppløsning, 0,4 ml vann og 28 ml konsentrert maursyre. Etter avkjøling ble der tilsatt konsentrert natronlut. Skiktene ble skilt og den organiske fase tørret over fast natriumhydroxyd. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ble residuet destillert. α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylen-dioxy-fenylacetonitrilet hadde et kokepunkt ved 0,1 mm på 285 - 290°C. Utbyttet av det senere fremstilte hydroklorid hvis blandingssmeltepunkt med det i Eksempel 1 beholdte produkt ikke viste noen depresjon, utgjorde 0,4 g.

Eksempel 5

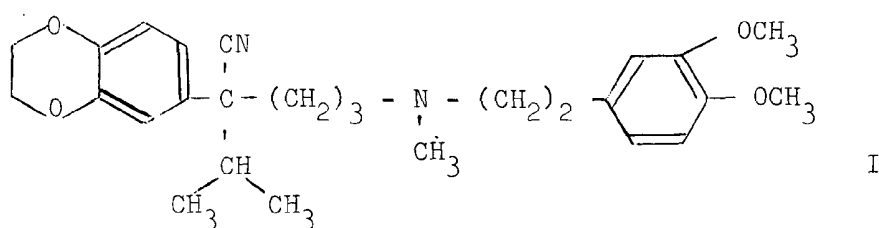
6,4 g α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylen-dioxy-fenylacetonitril(IV) med kokepunkt ved 0,1 mm på 270 - 280°C, ble oppløst i 150 ml flytende ammoniakk inneholdende 0,5 g natrium som natriumamid. Under omrøring ble 3,3 g isopropylbromid tildryppet. Oppløsningen ble kokt i 2 timer under tilbakesløp. Derpå ble der tilsatt noe ammoniumklorid og ammoniakken ble fordampet. Etter som ammoniakken fordampet, ble der tilsatt ether. Etter opparbeidelse på vanlig vis fikk man 4,2 g råbase, som etter oppløsning med benzen ble filtrert over 20 g Al_2O_3 II/III (Merck). Hydrogenkloridgass ble innledet i filtratet hvorved man fikk et hydroklorid hvis blandingssmeltepunkt med det i Eksempel 1 beholdte produkt, ikke viste noen depresjon. Utbyttet utgjorde 0,3 g.

Eksempel 6

17,6 g 3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril i 100 ml toluen ble kokt under tilbakelöp med 7,8 g natriumamid inntil ammoniakk-utviklingen var avsluttet. Derpå ble der tildryppet en opplösning av 12,3 g isopropylbromid i 30 ml toluen, og derpå en opplösning av 27,2 g N-(γ -klorpropyl)-N-methyl-homoveratrylamin (III) i 50 ml toluen. Herved kan man gå frem på den måte at först forbindelsen (III) og derefter isopropylbromidet tildryppes, uten å endre resultatet. Reaksjonsblandingen ble kokt i ennu 2 timer under tilbakelöp og ble så opparbeidet som beskrevet i Eksempel 1. Man fikk 2 g α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-ethylendioxyfenylacetonitril-hydroklorid, hvis blandingssmeltepunkt med det i Eksempel 1 erholdte produkt, ikke oppviste noen depresjon.

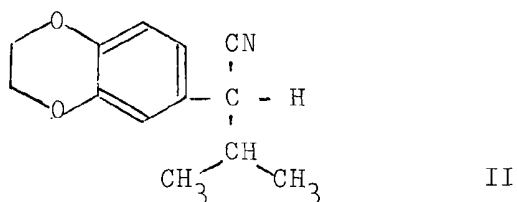
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktivt α -isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl) - γ -aminopropyl]-3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril med formelen:

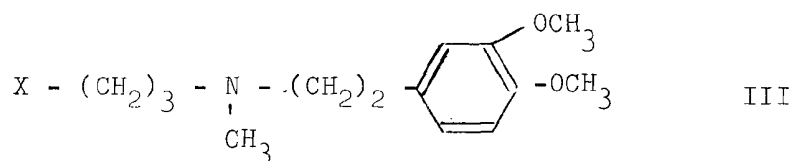


og fysiologisk godtagbare syreaddisjonsforbindelser derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n i e t i n e r t o p p l ø s n i n g s m i d d e l
i n æ r v æ r a v b a s i s k k o n d e n s e r i n g s m i d d e l

a) omsetter 3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril med formelen

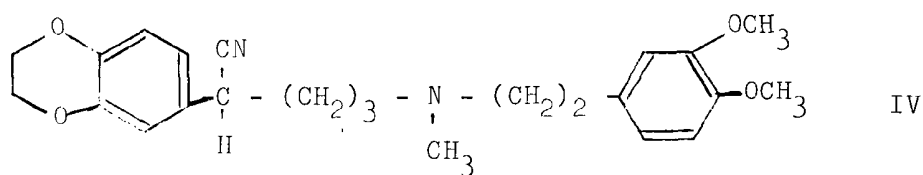


med en forbindelse med formelen:



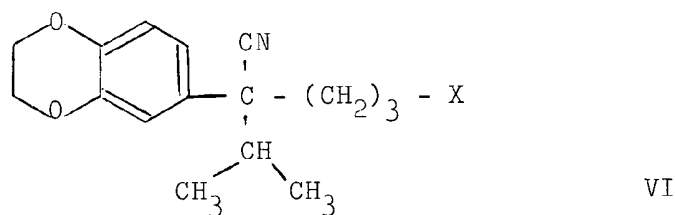
hvor X er en reaktiv syrerest, eller

b) omsetter 3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril med formelen:

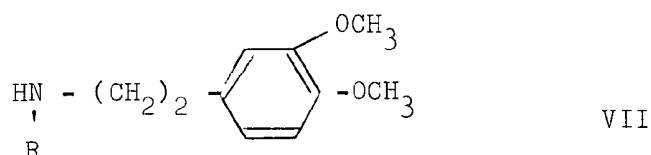


med et isopropylhalogenid, eller

c) omsetter et 3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril med formelen:

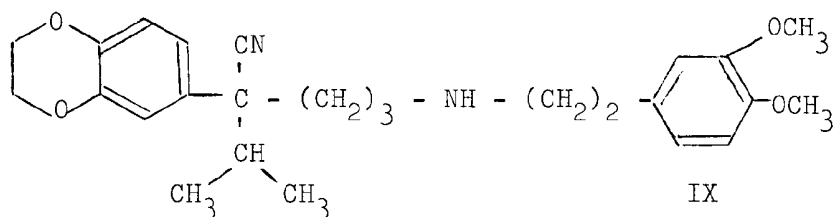


hvor X er som ovenfor angitt, med en forbindelse med formelen:



hvor R er hydrogen eller methyl, idet når R er

hydrogen, overføres det erholdte 3,4-ethylendioxy-fenylacetonitril med formelen:



til N-methylforbindelsen,

og at man eventuelt overfører den således erholdte forbindelse til et syreaddisjonssalt derav på i og for seg kjent vis.

(56) Anførte publikasjoner:

Tysk utl. skrift nr. 1154810 (12q-34)