

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144821 B



- (21) Ansøgning nr. 4348/72 (51) Int.Cl.³ C 07 D 311/84
(22) Indleveringsdag 1. sep. 1972
(24) Løbedag 1. sep. 1972
(41) Alm. tilgængelig 4. mar. 1973
(44) Fremlagt 14. jun. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 3. sep. 1971, RI 444, HU

(71) Ansøger RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T., Budapest X, HU.

(72) Opfinder Egon Karpati, HU: Karoly Felfoeldi, HU: Mihaly
Bartok, HU: Arpad Molnar, HU: Laszlo Szporony, HU.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstil=
ling af 4-heptamethylenimino-1-
butyl-xanthen-9-carboxylat eller
syreadditionssalte deraf.

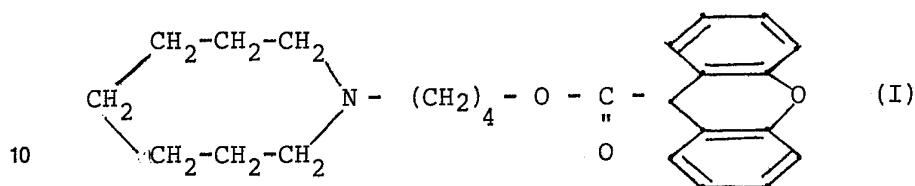
1
-
4
0
7
7
-
1

0

Denne opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af farmakologisk aktivt 4-heptamethylenimino-1-butyl-xanthen-9-carboxylat eller syreadditionssalte deraf.

Denne hidtil ukendte forbindelse har formelen

5



Den omhandlede forbindelse med formel I har værdifulde farmakologiske virkninger og kan først og fremmest anvendes som vasodilatoriske (anticholinerge) midler.

Coronaria-vasodilator-virkningen af 4-heptamethylenimino-1-butyl-xanthen-9-carboxylat-hydrochlorid undersøgtes på isolerede rottehjerter ifølge metoden beskrevet af Langendorff (E. van Remoortere et al.: Arch. int. Pharmacodyn. 95, 466, 1953). Resultaterne er angivet i tabel I. Procentforøgelsen af coronarstrømningen er karakteristisk for størrelsen af den vasodilatoriske virkning. Virkningen af den hidtil ukendte forbindelse sammenlignes med virkningen af "Persantin" ^(R), et i vid udstrækning anvendt coronar-vasodilatorisk middel inden for terapien.

Tabel I

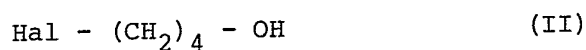
30 Aktivt middel	Dosis μg	Forøgelse af coronarstrømmen, %
"Persantin" ^(R)	5	11,8
	15	17,6
	50	32,4
35 4-Heptamethylenimino-1-butyl-xanthen-9-carboxylat-HCl	15	37,9

0

Den her omhandlede analogifremgangsmåde er kendetegnet ved, at

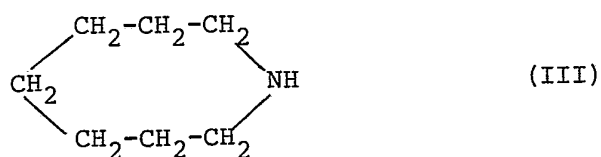
a) 4-halogenbutanol med den almene formel

5



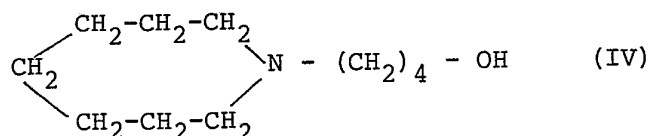
hvor Hal betyder et halogenatom, omsættes med heptamethylenimin med formelen

10



15

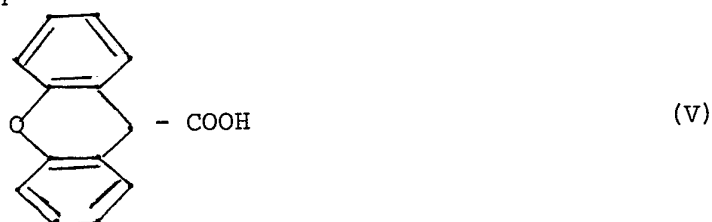
hvorefter den fremkomne aminoalkohol med formelen



20

omsættes med et reaktivt derivat af xanthencarboxylsyre med formelen

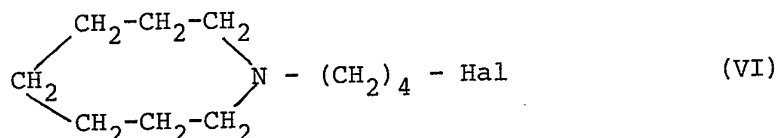
25



eller

30

b) et 4-heptamethylenimino-1-butylhalogenid med den almene formel



35

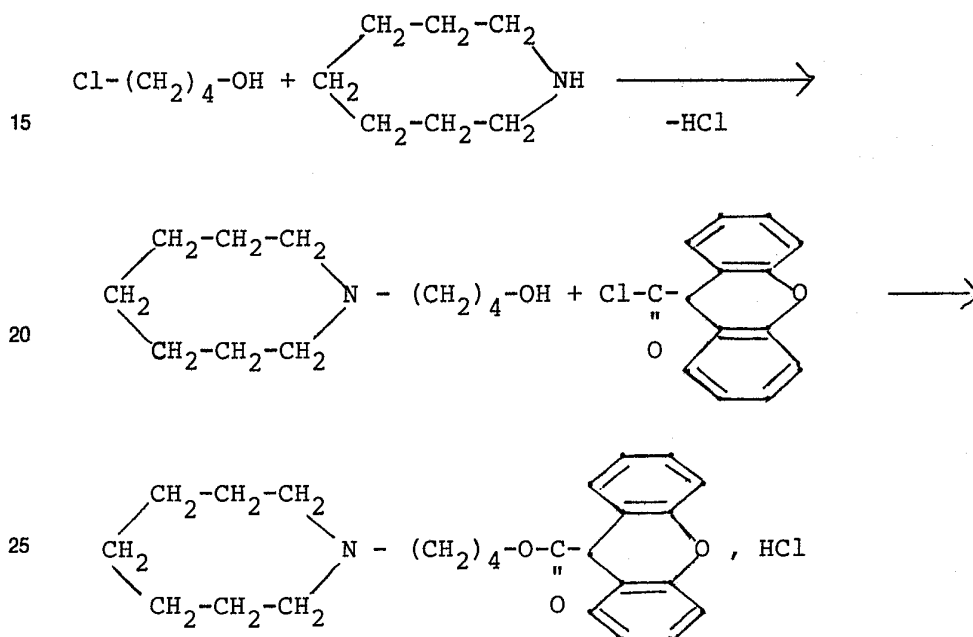
hvor Hal har den ovenfor angivne betydning, omsættes med

0

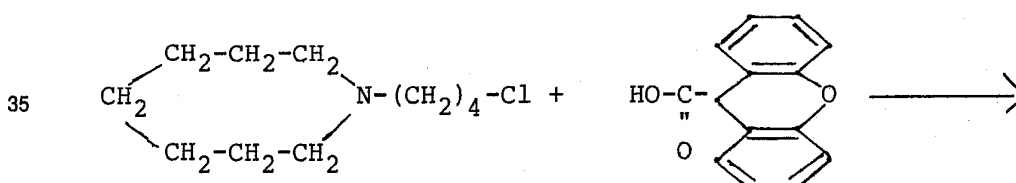
xanthencarboxylsyre med den almene formel (V), hvorefter den dannede forbindelse med formel (I) om ønsket overføres i et syreadditionssalt eller frigøres fra et sådant salt.

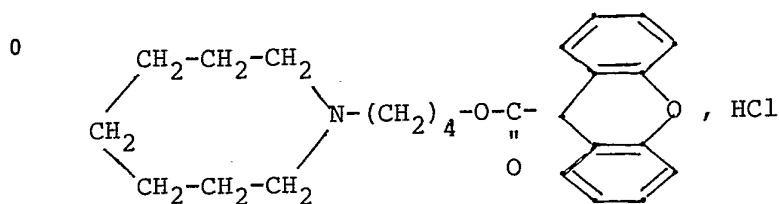
Fortrinsvis fremstilles syreadditionssalte med
5 saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, citronsyre, maleinsyre, vinsyre eller fumarsyre. Ved egnet valg af reaktionsbetingelser opstår produktet umiddelbart i form af et syreadditionssalt.

10 Fremgangsmådevariant a) kan gengives ved følgende formelskema:



30 Fremgangsmådevariant b) kan gengives ved følgende formelskema:





Det første trin ved fremgangsmådevariant a) udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan der f.eks. anvendes alkoholer, chlorerede aliphatiske carbonhydrider eller aromatiske carbonhydrider. Især er det fordelagtigt at udføre det første trin i ethanol i nærværelse af et syrebindende middel. Som syrebindende middel kan der f.eks. anvendes alkalimetahydroxider, alkalimetahcarbonater eller alkalimetahydrogencarbonater eller et overskud af aminreagenset. Aminobutanolen med formel (IV), der fås ved det første trin, renses på passende måde, f.eks. ved destillation eller omkrystallisation, og omsættes med et reaktivt derivat af xanthencarboxylsyre med formel (V) i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel.

Som reaktivt derivat af syren anvendes fortrinsvis det tilsvarende anhydrid eller halogenid, især chloridet, i et lille overskud, og reaktionen udføres i en chloreret aliphatisk carbonhydrid, en aromatisk carbonhydrid eller en lavere keton, fortrinsvis i chloroform, benzen eller acetone, ved tilbagesvaling af blandingen i én eller to timer. Reaktionsblandingen afkøles, filtreres, og det krystallinske produkt omkrystalliseres fra et passende opløsningsmiddel eller opløsningsmiddelblanding fortrinsvis fra acetone, ethanol eller vand.

Fremgangsmådevariant b) udføres i et opløsningsmiddel under opvarmning. Som opløsningsmidler kan der anvendes alkoholer eller aromatiske carbonhydrider med højere kogepunkt. Det foretrækkes at anvende et chlorid eller bromid med den almene formel (VI) som udgangsforbindelse, og reaktionen udføres i isopropanol eller toluen ved kogepunktet for opløsningsmidlet.

0

Den farmakologisk aktive forbindelse med formel (I) anvendes i form af farmaceutiske produkter. De farmaceutiske produkter til enteral, parenteral eller topisk anvendelse indeholder forbindelserne sammen med farmaceutisk acceptable organiske eller mineralske, faste eller flydende bærestoffer. Bærestofferne må ikke indgå i reaktionen med den aktive ingrediens. Som bærestoffer kan f.eks. anvendes vand, alkohol, gelatine, propylenglycol, vegetabiliske olier, cholesterol, stivelse, lactose, talkum, gummi, magnesiumstearat eller andre kendte farmaceutiske bærestoffer. De farmaceutiske produkter kan om ønsket steriliseres.

De farmaceutiske produkter kan også indeholde hjælpestoffer, f.eks. præserveringsmidler, stabiliseringsmidler, befugtningsmidler, emulgeringsmidler, midler til at fremme opløsningen, salte til indstilling af det osmotiske tryk eller puffere. I nogle tilfælde kan andre terapeutisk værdifulde stoffer også sættes til de farmaceutiske kompositioner. De farmaceutiske produkter kan fremstilles efter i og for sig kendt måde. De injicerbare præparater kan f.eks. fremstilles som følger: Et syreadditionssalt eller et kvaternært salt af den aktive forbindelse opløses i pyrogenfrit fysiologisk saltvand eller to gange destilleret vand. Opløsningen steriliseres om nødvendigt og fyldes derpå i ampuller under sterile betingelser.

Opfindelsen skal forklares nærmere ved hjælp af de følgende eksempler.

Eksempel 1

Heptamethylenimino-1-butyl-xanthen-9-carboxylat-hydrochlorid.

Trin A: 4-Heptamethylenimino-butanol-1.

En opløsning af 17,0 g af heptamethylenimin og 14,5 g 1-chlor-butanol-4 i 150 ml vandfrit ethanol blandes med 30 g vandfrit kaliumcarbonat, og blandingen omrøres og tilbagesvales i 24 timer. Reaktionsblandingen afkøles og filtreres, og filtratet inddampes. Remanensen opløses i 30 ml

0

acetone, og opløsningen fortyndes med 300 ml vandfri ether.
De udskilte krystaller fraskilles ved filtrering.

Trin B: 4-Heptamethylenimino-1-butyl-xanthen-9-carboxylat-hydrochlorid.

5

En opløsning af 3,3 g 4-heptanmethylenimino-butanol-1 i 50 ml benzen sættes dråbevis til en opløsning af 4,0 g xanthen-9-carboxylsyrechlorid i 20 ml benzen, og opløsningen tilbagesvales i 2 timer. Blandingen afkøles, og de udskilte krystaller samles ved filtrering og omkrystalliseres to gange fra en 5:1-blanding af acetone og ethanol. Der fås 5,0 g 4-heptamethylenimino-1-butyl-xanthen-9-carboxylat-hydrochlorid, smp. 137-139°C.

10

Eksempel 2

15

4-Heptamethylenimino-1-butyl-xanthen-9-carboxylat-hydrochlorid.

En opløsning af 4 g 4-heptamethyleniminobutylchlorid og 4,6 g xanthen-9-carboxylsyre i 20 ml isopropanol tilbagesvales i 15 timer. Opløsningen afkøles og fortyndes med 30 ml acetone og opbevares i et køleskab i 1 dag. De udskilte krystaller samles ved filtrering og omkrystalliseres fra 5:1-blanding af acetone og ethanol. Der fås 6,0 g af den ovennævnte forbindelse med et smeltepunkt på 137-139°C.

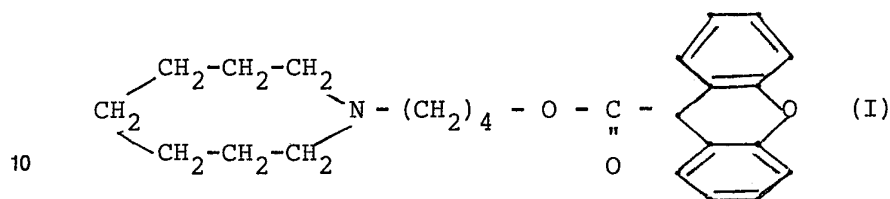
20

0

P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af farmaceutisk aktivt 4-heptamethylenimino-1-butyl-xanthen-9-carboxylat med formlen

5



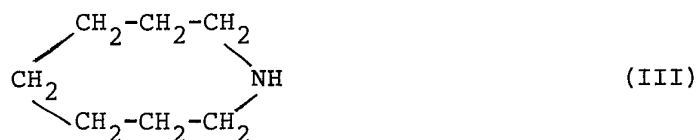
eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t v e d ,
at

15

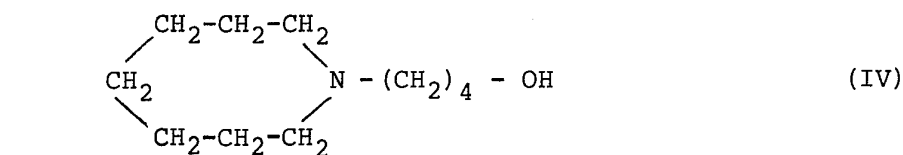
a) 4-halogenbutanol med den almene formel



20 hvor Hal betyder halogen, omsættes med heptamethylenimin med
formlen



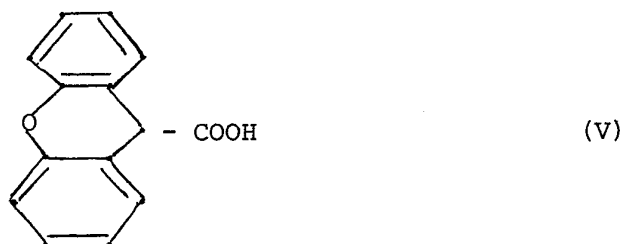
25 hvorefter den dannede aminoalkohol med formlen



30

omsættes med et reaktivt derivat af xanthencarboxylsyre med
formlen

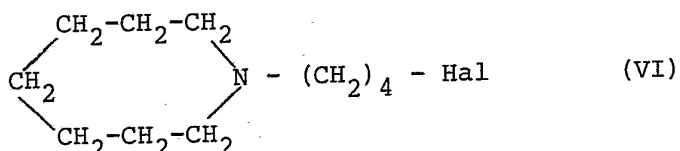
35



0 eller

b) 4-heptamethylenimino-1-butylhalogenid med den almene formel

5



10 hvor Hal har den ovenfor angivne betydning, omsættes med xanthencarboxylsyre med formel (V), hvorefter den dannede forbindelse med formel (I) om ønsket overføres i et syreadditionssalt eller frigøres fra et sådant salt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1a), k e n d e-
 15 t e g n e t ved, at reaktionen udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel, fortrinsvis i ethanol, og i nærværelse af et syrebindende middel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1a) eller 2, k e n-
 d e t e g n e t ved, at det reaktive derivat af xanthencarboxyl-
 20 syre med formel (V) er et syrehalogenid, og at dette reagens anvendes i et lille overskud.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1b), k e n d e-
 t e g n e t ved, at reaktionen udføres ved forøgede tempera-
 turer i nærværelse af et opløsningsmiddel, fortrinsvis
 25 isopropanol eller benzen, og at der anvendes et halogenid med den almene formel (VI), i hvilken Hal betyder chlor eller brom.

Fremdragne publikationer:
