(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 143559 **B**

(21) Ansøgning nr. 2123/80

(51) Int.Cl.³ **C 07 D 311/84**

(22) Indleveringsdag 14. maj 1980

(24) Løbedag 1. sep. 1972

(41) Alm. tilgængelig 14. maj 1980

(44) Fremlagt 7. sep. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. 4348/72

(30) Prioritet 3. sep. 1971, RI 444, HU

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

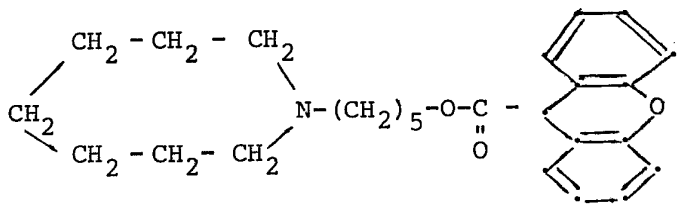
(72) Opfinder Egon Karpati, HU: Karoly Felfoeldi, HU: Mihaly Bartok, HU: Arpad Molnar, HU: Laszlo Szporny, HU.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5'-heptamethylenimino-pentyl-xanthen-9-carboxylat eller syreadditionssalte deraf.

DK 143559 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af det farmakologisk aktive, hidtil ukendte 5'-heptamethylenimino-pentyl-xanthen-9-carboxylat med formlen



(I)

eller syreadditionssalte deraf.

Forbindelsen med den almene formel (I) har værdifulde antiarrhytmiske virkninger.

Den antiarrhytmiske virkning af forbindelsen 5'-heptamethylenimino-pentyl-xanthen-9-carboxylat-hydrochlorid er blevet undersøgt på den elektriske fibrillationstærskel i kattens hjerte, jfr. L. Szekeres et al.: Brit. J. Pharmacol. 17, 167 (1961). Som referenceforbindelse er anvendt det i farmacien med godt resultat anvendte Chinidin. Stigningen i fibrillationstærsklen i % og virkningsvarigheden ved intravenøs indgift af 1 mg/kg fremgår af nedenstående tabel.

Tabel

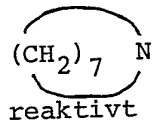
Forbindelse	Stigning i fibrillationstærskel (%)	Virkningsvarighed (minutter)
5'-Heptamethylenimino-pentyl-xanthen-9-carboxylat-HCl	186	15
Chinidin	14	12

Den her omhandlede analogifremgangsmåde er ejendommelig ved, at

(a) en halogenalkohol med den almene formel

$$Hal - (CH_2)_5 - OH \qquad (II)$$

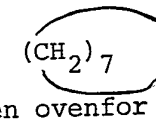
hvor Hal betyder et halogenatom, omsættes med heptamethylenimin, og den fremkomne aminoalkohol med formlen



$$(IV)$$

omsættes med et reaktivt derivat af xanthen-9-carboxylsyre, eller

(b) en halogenamin med den almene formel



$$(VI)$$

hvor Hal har den ovenfor angivne betydning, omsættes med xanthen-9-carboxylsyre, og den fremkomne forbindelse med formel (I) eventuelt omdannes til et syreadditionssalt eller frigøres af et sådant salt.

Fortrinsvis dannes syreadditionssalte med saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, citronsyre, maleinsyre, vinsyre eller fumarsyre.

Ved egnet valg af reaktionsbetingelser opstår produktet umiddelbart i form af et syreadditionssalt.

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 foretrukket at udføre det første trin i ethanol i nærværelse af et syrebindende middel. Som syrebindende middel kan der f.eks. anvendes alkalimetalhydroxider, alkalimetalcarbonater eller alkalimetalhydrogencarbonater eller et overskud af aminreagenset. Aminoalkoholen med den almene 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 xanthen-9-carboxylsyre i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel.

Det andet trin ved fremgangsmådevariant a) kan fortrinsvis udføres under følgende betingelser: Det reaktive derivat af syren, fortrinsvis det tilsvarende anhydrid eller halogenid anvendes i et lille overskud, og reaktionen udføres i et chloreret aliphatisk carbonhydrid, et aromatisk carbon-

hydrid eller en lavere keton, fortrinsvis i chloroform, benzen eller acetone, ved tilbagesvaling af blandingen i en 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 en chlor- eller bromamin med den almene formel (VI) som udgangsforbindelse, og reaktionen udføres i isopropanol eller toluen ved kogepunktet for opløsningsmidlet.

Den farmakologisk aktive forbindelse med formel (I) anvendes i form af farmaceutiske produkter. De farmaceutiske produkter til enteral, parenteral eller topisk anvendelse indeholder de hidtil ukendte forbindelser 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, vegetabilske 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

En opløsning af 11,5 g heptamethylenimin og 12,5 g 1-chlor-pentanol-5 i 150 ml vandfri ethanol blandes med 30 g vandfri kaliumcarbonat, og blandingen omrøres og tilbagesvales i 24 timer. Reaktionsblandingen afkøles og filtreres, og filtratet inddampes. Remanensen opløses i 30 ml acetone, og opløsningen fortyndes med 300 ml vandfri ether.

4 g af det udskilte 5-heptamethylenimino-pentanol-1 (kp. = 115-118° C/2 mm Hg), opløses i 50 ml benzen, en opløsning af 5,1 g xanthen-9-carboxylsyrechlorid i 20 ml benzen tildryppes, og opløsningen tilbagesvales i 2 timer. Blandingen afkøles, og de udskilte krystaller samles ved filtrering. Der fås krystallinsk 5'-heptamethylenimino--pentyl-xanthen-9-carboxylsyre-hydrochlorid med et smeltepunkt på 122-123°C.

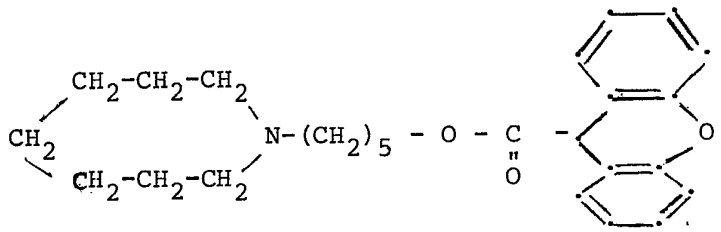
Eksempel 2

4,2 g af det ifølge eksempel 1 fremstillede 5-heptamethylenimino-pentanol-1 opløses i 20 ml chloroform og omsættes ved stuetemperatur med 1,2 mol thionylchlorid. Der fås 4,2 g 5-heptamethylenimino-pentylchlorid.

En opløsning af 5-heptamethylenimino-pentylchloridet og 4,6 g xanthen-9-carboxylsyre i 20 ml isopropanol tilbagesvales i 15 timer. Opløsningen afkøles, fortyndes med 30 ml acetone og henstår natten over ved 0-5°C. Der fås krystallinsk 5'-heptamethylenimino-pentyl--xanthen-9-carboxylat-hydrochlorid.

Patentkrav.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af det farmaceutisk aktive 5'-heptamethylenimino-pentyl-xanthen-9-carboxylat med formlen

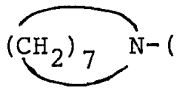


(I)

eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at a) en halogenalkohol med den almene formel

(a) Hal - $(CH_2)_5$ - OH (II)

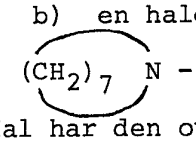
hvor Hal betyder et halogenatom, omsættes med heptamethylenimin, og den dannede aminoalkohol med formlen



(IV)

omsættes med et reaktivt derivat af xanthen-9-carboxylsyre, eller

b) en halogenamin med den almene formel



(VI)

hvor Hal har den ovenfor angivne betydning, omsættes med xanthen-9-carboxylsyre, og den fremkomne forbindelse med formel (I) eventuelt omdannes til et syreadditionssalt eller frigøres af et sådant salt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1a), k e n d e t e g n e t ved, at det første trin 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 xanthen-9-carboxylsyre er et syrehalogenid, og at dette reagens fortrinsvis 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 temperaturer i

nærværelse af et opløsningsmiddel, fortrinsvis isopropanol eller benzen, og at der som halogenamin anvendes en forbindelse med den almene formel (VI), i hvilken Hal betyder chlor eller brom.

Fremdragne publikationer:

Langkjær København