

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 120685

Int. Cl. C 07 c 93/08 Kl. 12q-32/01
C 07 c 93/02 12 o-25

Patentsøknad nr. 169.755 Inngitt 15.IX 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 23.XI 1970

Prioritet begjært fra: 16.IX-66 Storbritannia,
nr. 41541/66

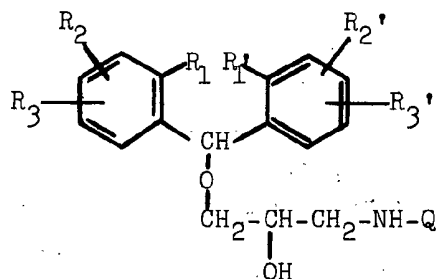
N.V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken,
v/h Brocades-Stheeman & Pharmacia,
Looiersgracht 27 - 39, Amsterdam, Nederland.

Oppfinner: Wijbe Thomas Nauta, Nieuw Loosdrechtsedijk 233,
Nieuw Loosdrecht, Nederland.

Fullmektig: Mag. scient. Knud-Henry Lund.

Fremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk
virksomme benzhydrylaminopropanoletere.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme benzhydrylaminopropanoletere med den generelle formel:



(I)

og syreaddisjonssalter derav, hvor de forskjellige R-symboler er like eller forskjellige og hvert representerer et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 karbonatomer, eller symbolene R_1 og R_1' danner sammen en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bro, og Q er en alkylgruppe med 1-6 karbonatomer, idet ikke alle R-symbolene er hydrogenatomer. Med den benyttede betegnelse "alkyl" menes rettkjedede eller forgrenede alkylgrupper.

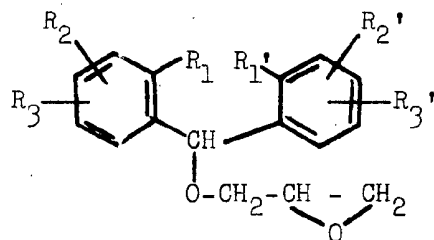
Strukturelt beslektede etere er kjent fra norske patenter nr. 86 547, nr. 104 031, nr. 106 585 og nr. 107 421. De nye etrene med formel I fremhever seg ved deres anti-arytmiske aktivitet og en slik aktivitet er ikke kjent å fremvises av de forbindelser som omfattes av de ovennevnte patenter.

Etrene med formel I har verdifulle terapeutiske egenskaper; de har muskelotropiske-spasmolytiske og lokal-anestetiske egenskaper. Dessuten viser noen av forbindelsene utpregede anti-arytmiske egenskaper som ligner de til quinidin, mens andre viser β -sympatolytisk aktivitet. Foretrukne etere er de hvor begge fenylringene inneholder minst en alkylsubstituent. Forbindelser med formel I hvor Q er en isopropylgruppe, er av meget stor betydning.

For det ovenfor nevnte formål kan forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, administreres oralt eller parenteralt i form av tabletter, kapsler, injiserbare preparater eller lignende ved å inkorporere en hensiktsmessig dose av forbindelsen sammen med farmasøytisk akseptable bærere. Dosen for forskjellige pattedyrarter er opp til 100 mg daglig administrert oralt eller parenteralt. Den foretrukne dose er fra 5 til 25 mg, og oral administrering foretrekkes.

For bruk som terapeutiske midler kan de fremstilte forbindelser med formel I anvendes som baser eller som syreaddisjonssalter inneholdende farmasøytisk akseptable ikke-toksiske anioner, f.eks. hydrohalogenider, sulfater, oksalater, tartrater, fumarater, acetater, citrater, maleater, succinater, lactater og pamoater.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel I ved at en glycidyleter med formelen:

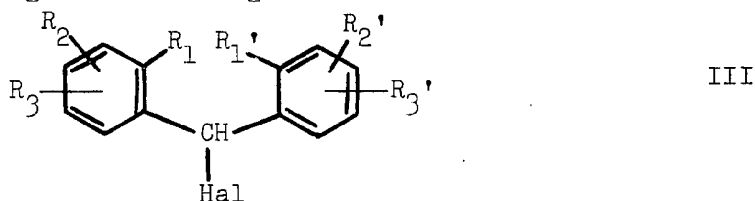


II

hvor de forskjellige symboler har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med et amin med formelen H_2N-Q , hvor Q har samme betydning som angitt ovenfor, hvorefter de erholdte forbindelser om ønsket overføres til et syreaddisjonssalt. Reaktantene oppvarmes fortrinnsvis i en lukket beholder (f.eks. et Carius-rør) og fortrinnsvis oppløst i et inert vannfritt oppløsningsmiddel slik som benzen, toluen eller xylene.

En benzhydrylaminopropanoleter tilveiebragt ved hjelp av ovenfor nevnte fremgangsmåte kan omdannes til et syreaddisjonssalt ved hjelp av i og for seg kjente metoder f.eks. ved innvirkning av en syre på basen i et hensiktsmessig oppløsningsmiddel, f.eks. en eter.

Utgangsstoffene med formel II kan fremstilles ved å omsette et benzhydrylhalogenid med den generelle formel:

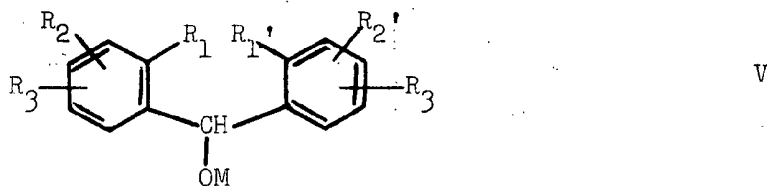


hvor Hal er et halogenatom og hvor de andre symbolene har samme betydning som angitt ovenfor, med 2,3-epoksy-propan-1-ol (glycidol):



Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et vannfritt inert organisk medium, slik som benzen, dietyleter eller tetrahydrofuran.

En annen måte å fremstille forbindelsene med formel II på er ved kondensering av et benzhydrylderivat med formelen:



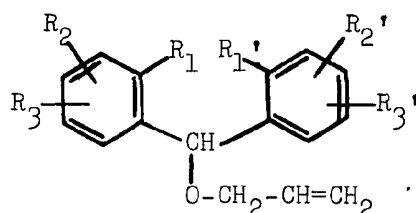
hvor M er et alkalimetallatom, fortrinnsvis natrium, og hvor de andre symboler har samme betydning som angitt ovenfor, med epiklorhydrin:



Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved å oppvarme reaktantene i et inert

organisk oppløsningsmiddel slik som et aromatisk hydrokarbon f.eks. benzen, toluen eller xylen.

Forbindelsene med formel II kan også fremstilles ved epoksydering av en hensiktsmessig substituert benzhydrylallyleter med formelen:



VII

hvor de forskjellige symboler har den ovenfor angitte betydning. Epoksyderingen utføres på i og for seg kjent måte, f.eks. med perbenzoesyre i benzenoppløsning ved en temperatur på mellom 0° og 5°C.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

I en lukket beholder oppvarmes en blanding av 5.7 ml isopropylamin og en oppløsning av 11.1 g 1,2-epoksy- γ -(p-metyl- α -fenylbenzyl)-oksypropan i 25 ml vannfri benzen i 16 timer ved 80°C. Etter avkjøling behandles blandingen med 3 deler vann hver på 20 ml. Benzenlaget separeres og tørkes med natriumsulfat. Oppløsningsmidlet fjernes ved fordampning. Ved hjelp av elektrometrisk titrering bestemmes hvor mange ekvivalenter benzhydrylaminopropanoleter som er dannet, hvorefter en ekvivalent mengde hydrogenklorid i dietyleter tilsettes. Etter krystallisering fra aceton oppnåes 12.9 g 1-(isopropylamino)-3- γ -(p-metyl- α -fenylbenzyl)oksypropan-2-ol hydroklorid. Utbytte 83%, smeltepunkt 146°-148°C.

Analyse: Beregnet for $C_{20}H_{28}NO_2Cl$: C 68.58% H 8.08% N 4.00%

Funnet: C 68.91% H 8.08% N 3.93%

Fremstillingen av den benzhydrylglycidyleter som benyttes som utgangsmateriale er beskrevet i følgende eksempel.

Eksempel 2

En suspensjon lages av 11.1 g 2,3-epoksypropan-1-ol (glycidol) og 15.9 g natriumkarbonat i 30 ml vannfri benzen, og det utvises forsiktighet så ingen fuktighet kommer inn i beholderen. Blandingen oppvarmes inntil oppløsningsmidlet koker ved tilbakeløp. 21.7 g (p-metyl- α -fenylbenzyl)klorid tilsettes dråpevis under omrøring til den tilbakeløpskokende blanding. Etter at tilsetningen er ferdig omrøres blandingen og holdes under tilbakeløpskoking i ytterligere 20 timer.

Etter avkjøling og filtrering fjernes oppløsningsmidlet fra filtratet ved destillasjon. Etter krystallisering fra petroleumeter (kokeområde 80°-100°C) oppnåes 13.9 g 1,2-epoksy-3- $\text{--}\text{[p-metyl-}\alpha\text{-fenylobenzyl)oksypropan}$. Utbytte 56%, kokepunkt 109°-113°C/0.5 mm Hg.

Eksempel 3

Ved å følge den generelle fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, idet usubstituerte eller forskjellige substituerte benzhydrylglycidyletere benyttes istedenfor 1,2-epoksy-3- $\text{--}\text{[p-metyl-}\alpha\text{-fenylobenzyl)oksypropan}$, oppnåes de nedenfor angitte benzhydrylamino-propanoletere av formel I i form av deres hydroklorider.

Forbindelse	R ₁	R ₂	R ₁ '	R ₂ '	R ₃ , R ₃ '	Q	Smeltepunkt °C, HCl
a	metyl	H	H	H	H	isopropyl	121-122
b	t.-butyl	H	H	H	H	isopropyl	195-196
c	metyl	o-metyl	metyl	o-metyl	H	isopropyl	189-191
d	metyl	o-metyl	H	H	H	isopropyl	159-162.5
e	metyl	H	metyl	H	H	isopropyl	153-156
f	metyl	o-metyl	metyl	H	H	isopropyl	184-186

Analytiske data:

Forbindelse	Beregnet for	C	H	N	Funnet		
					C	H	N
a	C ₂₀ H ₂₈ NO ₂ Cl	68.58	8.08	4.00	68.43	8.03	4.09
b	C ₂₃ H ₂₄ NO ₂ Cl	70.52	8.69	3.57	70.25	8.70	3.71
c	C ₂₃ H ₂₄ NO ₂ Cl	70.52	8.69	3.57	70.40	8.63	3.60
d	C ₂₁ H ₃₀ NO ₂ Cl	69.30	8.31	3.85	69.1	8.3	
e	C ₂₁ H ₃₀ NO ₂ Cl	69.30	8.31	3.85	69.4	8.2	3.7
f	C ₂₂ H ₃₂ NO ₂ Cl	69.91	8.53	3.76	70.0	8.4	3.6

Eksempel 4

Ved å følge den generelle fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, idet 1,2-epoksy-3- $\text{--}\text{[10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)oksypropan}$ benyttes istedenfor 1,2-epoksy-3- $\text{--}\text{[p-metyl-}\alpha\text{-fenylobenzyl)oksypropan}$, oppnåes 1- $\text{--}\text{[10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)oksy-3-(isopropylamino)-propan-2-ol}$ hydroklorid. Smeltepunkt 156°-157°C.

120685Analyse: Beregnet for $C_{21}H_{28}NO_2Cl$: C 69.71% H 7.79% N 3.87%

Funnet: C 69.51% H 7.78% N 3.90%

Eksempel 5

Ved å følge den generelle fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 2, idet usubstituerte eller forskjellige substituerte benzhydrylklorider benyttes istedenfor (p-metyl- α -fenylbenzyl)klorid, oppnåes benzhydrylglycidyletere med formel II som beskrevet nedenfor:

Forbindelse	R_1	R_2	R_1'	R_2'	R_3, R_3'	Kokepunkt $^{\circ}C/10^{-2}$ mm Hg
a	metyl	H	H	H	H	128-131
b	t.-butyl	H	H	H	H	158-160
c	metyl	o-metyl	metyl	o-metyl	H	-

I det følgende angis resultater oppnådd ved forsøk med forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse når det gjelder deres forskjellige aktuelle aktiviteter. Det vises også resultater oppnådd ved forsøk med forbindelser som omfattes av de tidligere nevnte norske patenter. Følgende forbindelser fremstilt ifølge foreliggende fremgangsmåte ble undersøkt:

- A. 1-(isopropylamino)-3- γ -(o-t.butyl- α -fenylbenzyl)oksypropan-2-ol-hydroklorid
- B. 1-(di-2,6-xylylmetoksy)-3-(isopropylamino)propanol-2-hydroklorid
- C. 1-(isopropylamino)-3- γ -(p-metyl- α -fenylbenzyl)oksypropan-2-ol-hydroklorid
- D. 1- γ -(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)oksy-3-(isopropylamino)-propan-2-ol-hydroklorid
- E. 1- γ -(2,6-dimetyl- α -o-tolylbenzyl)oksy-3-(isopropylamino)propanol-2-hydroklorid.

a) Aktivitet mot akonitin arrhythmi.

Forbindelsene B og E ble administrert oralt til rotter. Dyrene ble bedøvet og etter et bestemt tidsintervall ble akonitin gitt i.v. i en dose på 20 /kg. En ECG undersøkelse ble foretatt før og 5, 10, 15, 20, 25 og 30 minutter etter administrasjon av akonitin. Doser på 52.5 og 105 mg/kg av forbindelse B og 60.3 mg/kg av forbindelse E, ga fullstendig eller nesten fullstendig beskyttelse mot akonitin-indusert arrhythmi.

b) Forlengelse av den motstandsdyktige periode.

Forsøksobjektet var isolert venstre aurikel hos marsvin. Det minste tidsintervall ble bestemt mellom to elektriske stimuli som be-

120685

virket en hjertemuskel-reaksjon.

Forbindelse	Konsentrasjon (molar)	Resistensperiode i % av kontrollprøve etter		
		15. min.	30 min.	45 min.
C	10^{-5}	141	168	203
	$10^{-5.5}$	111	117	128
A	10^{-5}	138	154	180
	$10^{-5.5}$	120	130	134
B	10^{-5}	151	225	>1000
	$10^{-5.5}$	121	145	162
D	10^{-5}	119	127	134
	$10^{-5.5}$	107	100	100

c) Effekt mot arrhytmi hos hund med underbundne koronar-arterier

Forbindelse B er mer aktiv enn quinidinsulfat både intravenöst og oralt.

d) Effekt mot "ouabaine"-indusert arrhytmi i hund

Forbindelse B er klart aktiv i de samme doser som quinidin-sulfat.

e) Effekt mot elektrisk stimulering av kattehjerte

Effekt av forbindelse B på

1. Hjerterefrekvens: sterkere enn for quinidinsulfat.
2. Ventrikel-terskelverdi: ca. 4 ganger den for quinidinsulfat.
3. Aurikel-terskelverdi: ca. 4 ganger den for quinidinsulfat.

f) Toksisitet

Oral LD₅₀ hos mus

A: 440 mg/kg

B: 210 mg/kg

C: 350 mg/kg

1. Norsk patent nr. 86 547: 2-(di-2,6-xylylmetoksy)-N,N-dimetyl-etylaminhydroklorid.

Ved administrasjon til forsøksdyr forårsaket denne forbindelse bradycardia, hvilket gjør den uegnet for bruk til behandling av hjertelidelser.

2. Norsk patent nr. 104 031:

Ingen data er her tilgjengelige når det gjelder anti-arrhythmisk aktivitet.

3. Norsk patent nr. 106 585: N-metyl-2-(o-metyl- α -fenylbenzyl)oksy)etylaminhydroklorid.

Akonitin-indusert arrytmi i rotter antagoniseres ikke ved orale doser opp til 145 mg/kg.

4. Norsk patent nr. 107 421: 2- β -(10,11-dihydro-5H-dibenzo α ,d]cyklohepten-5-yl)oksy)-N,N-dimetyletylaminhydrogenmaleat.

Forbindelsen ble administrert intravenöst i bedövete katter. Ved en mengde på 8 mg/kg ble det observert en sterk nedsettelse av hjertehastigheten fulgt av en gjenstående lett bradycardia. Administrasjon av 4 og 8 mg/kg bevirket forandringer i ECG: en kort, sterk PQ-forlengelse og en kort, moderat forlengelse av QRS-tiden. Det tilsvarende hydroklorid forårsaket også anomalier i ECG. Forbindelsen ble administrert intravenöst i ubedövete hunder. 16 mg/kg forårsaket forsvinning av P-toppen. De andre "golf"-komplekser ble irregulære etter en kumulativ dose på 32 mg/kg. Hjerterefrekvensen øket og forble øket etter doser på 2-32 mg/kg.

Det kan således oppsummeres at det er lite som er kjent hva angår effekten til de tidligere kjente forbindelser og hjerte-arytmi. De data som er tilgjengelige, indikerer fravær av aktivitet eller en skadelig virkning på hjertet. I tillegg til de data som angår virkningen på hjertet, ble følgende terapeutiske egenskaper undersøkt for forbindelser fremstilt ifølge foreliggende fremgangsmåte med oppnåelse av de gitte resultater:

I. β -sympatolytisk aktivitet

Kontraksjonene i isolerte organer indusert ved hjelp av 3×10^{-6} M metakolin, nedsettes ved bruk av isoprenalin. Noen forbindelser reduserte aktiviteten til isoprenalin. Aktiviteten ble uttrykt som pA₂, dvs. den negative logaritme av den molare konsentrasjon til antagonist (forsøksforbindelsen) som forårsaker en forandring med en faktor på 2 av de doser av antagonist (isoprenalin i dette tilfelle) som trenges for en bestemt virkning.

Forbindelse	pA ₂	Forsøksobjekt
A	5.04	Trakea-"chain" fra marsvin
A	4.95	Trakea-muskel fra kalv
D	5.45	" " " "
D	6.05	Trakea-"chain" fra marsvin

II. Muskulotropisk-spasmolytisk aktivitet

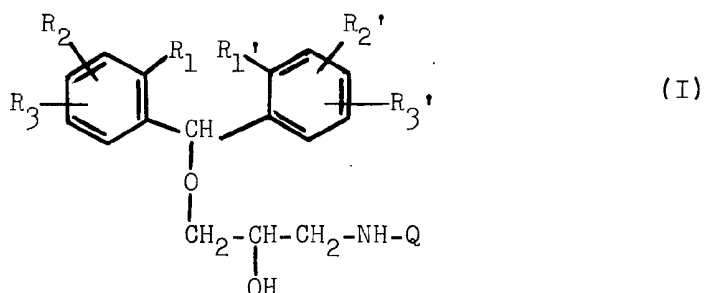
Aktiviteten mot bariumklorid-induserte spasmer i isolerte marsvintarmer ble bestemt og sammenlignet med aktiviteten for papaverin.

Forbindelse	Aktivitet
C	0.5-1 x papaverin
F	0.5-1 x "
A	1-2 x "
B	ca. 4 x "
D	ca. 1 x "

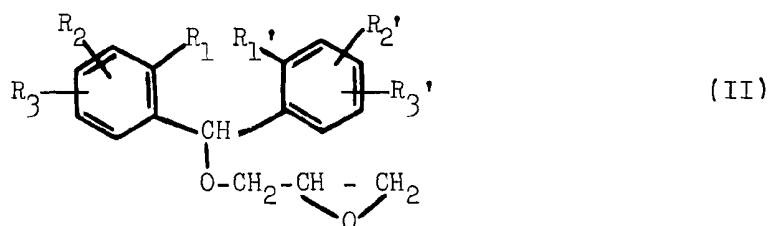
(F=1-(isopropylamino)-3-[-(o-metyl- α -fenylbenzyl)oksy]propan-2-ol-hydroklorid).

P a t e n t k r a v

Frengangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme benz-hydrylaminopropanoletere med den generelle formel:



og syreaddisjonssalter derav, hvor de forskjellige R-symboler er like eller forskjellige og hvert representerer et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 karbonatomer, eller symbolene R_1 og R_1' danner sammen en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bro, og Q er en alkylgruppe med 1-6 karbonatomer, idet ikke alle R-symbolene er hydrogenatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t en glycidyleter med formelen:



hvor de forskjellige symboler har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med et amin med formelen $\text{H}_2\text{N}-\text{Q}$, hvor Q har samme betydning som angitt ovenfor, hvorefter de erholdte forbindelser om ønsket overføres til et syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 86.547, 104.031, 106.585, (12q-32/01),
107.421 (120-25)