



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142983

DANMARK



(51) Int. Cl.³ C 07 C 87/28
C 07 C 93/14

(21) Ansøgning nr. 4932/70 (22) Indleveret den 28. sep. 1970

(24) Løbedag 28. sep. 1970

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 9. mar. 1981

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
—

(71) MERCK & CO. INC., Rahway, New Jersey, US.

(72) Opfinder: David Carroll Remy, 607 Jenkins Lane, M.R. 1, North Wales,
Pennsylvania, US.

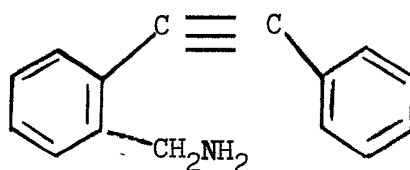
(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af ortho-(phenylethynyl)-ben-
zylaminer eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af ortho-(phenylethynyl)-benzylaminer med den i kravet angivne almene formel I eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er hidtil ukendte og er biologisk aktive, idet de kan anvendes til forhindring af kardiale arrhythmier.

En særlig foretrukken forbindelse, der kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, har formelen:



Som ovenfor nævnt har de omhandlede forbindelser antiarrhythmisk aktivitet. Forbindelserne kan således forhindre eller ophæve arrhythmi, og de behandlede dyr eller mennesker vil opnå en normal puls. Som antiarrhythmisk middel kan forbindelserne indføres oralt eller parenteralt.

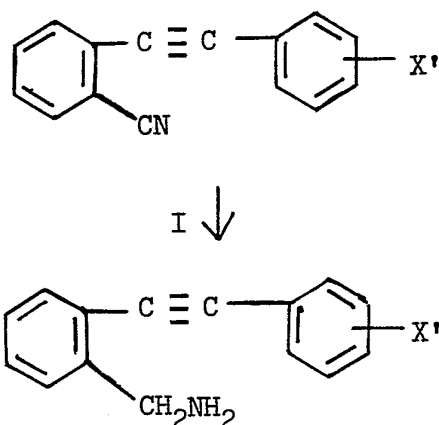
Forbindelserne kan anvendes som frie forbindelser eller i form af ugiftige syreadditionssalte, der er dannet ved omsætning af aminen med en syre, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, fumarsyre, eddikesyre, propionsyre, mælkesyre, gluconsyre, maleinsyre, ravsyre eller vinsyre.

De foretrukne daglige doser ligger mellem 1 og 100 mg/kg for voksne dyr. En hund, der vejer 10 kg, kan således passende behandles fire gange daglig med 2,5 - 250 mg.

pr. dosis. Medikamentet kan anvendes på sædvanlig dosiform, såsom tabletter, kapsler, siruper, eliksirer eller parenterale opløsninger, der indeholder den aktive forbindelse, blandet med de sædvanlige fyldstoffer, bæremedier eller fortyndingsmidler.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af kravet anførte, omfatter følgende reaktion :

REAKTIONSSKEMA I



I reaktionsskemaet har X' den i kravet angivne betydning.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen reduceres en benzoenitril med en phenylethynyl-substituent med et alkalimetallhydrid til dannelsen af den tilsvarende benzylaminforbindelse. Reduktionen udføres fortrinsvis ved behandling af nitrilet i nærværelse af et egnet inert organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran eller ether. Ether er det foretrukne medium for reduktionen. Reduktionstemperaturen er ikke kritisk, og et område på 0°C til 50°C er tilfredsstillende. Den dannede benzylamin kan let udvindes på kendt måde.

De som udgangsmaterialer anvendte forbindelser, dvs. 2-(phenylethynyl)-benzotrinitril-forbindelserne, er enten kendte forbindelser eller kan fremstilles på kendt måde ud fra de tilsvarende halogensubstituerede forbindelser ved erstatning af halogenet med cyanid ved en reaktion med cuprocyanid i pyridin.

Biologisk rapport

Antiarrhythmisk aktivitet for 2-(phenylethynyl)-benzylamin

2-(phenylethynyl)-benzylamin er afprøvet for aktivitet som et antiarrhythmisk middel. Prøven for antiarrhythmisk aktivitet er udført på følgende måde:

Hunde af racen Beagle af begge køn og med en vægt på 6 til 10 kg blev anæstetiseret ved indgift af vinbarbital med en dosis på 50 mg/kg legemsvægt, og middellarterietrykket og elektrokardiogrammet (bånd II) blev optegnet. Dyrene blev kunstigt respireret, og thorax åbnet ved fjerde eller femte led. Pericardium blev åbnet, og en del af den bageste coronære arterie netop distal til udgangsstedet blev befriet for omgivende væv. Mecamylamin blev indgivet for at mindske pulsen, og 10 minutter senere blev den forbindelse, som skulle prøves for antiarrhythmisk effekt, indgivet intravenøst. Ti minutter efter indgivelsen af prøveforbindelsen blev 0,0035 ml/kg tetrafluorhexachlorbutan (TFHCB), et sclerosemiddel, som producerer myocardial infarctus og arrhythmia på hunde (Ascanio et al., J. Am. Physiol. 209, 1081-1088-1965) indsprøjtet i den coronære arterie. På kontrol-dyr producerede denne dosis af TFHCB en ventriculær arrhythmia på 100% af de afprøvede dyr og død for 33% af forsøgsdyrene som et resultat af ventriculær fibrillation.

- Efter injektion af sclerosemidlet blev et elektrocardiogram optegnet med 2 minutters mellemrum i 1 time, og middeltallet for elektriske komplekser (ECG) pr. minut og procent normale komplekser blev beregnet. De opnåede data med forskellige doser af prøveforbindelserne blev aftegnet i et diagram, og den dosis, der beskytter dyrene, blev bestemt grafisk (ED_{80} mg/kg). Dette tal angiver, at 80% af alle de elektriske komplekser (ECG) er normale.
- 10 Forbindelsen 2-(phenylethynyl)-benzylamin i passende doser forhindrede eller modificerede en ventricular arrhythmia, som er produceret ved intra-coronær indgivelse af et sclerosemiddel. Det beregnede intravenøse ED_{80} var 3,3 mg/kg for 2-(phenylethynyl)-benzylamin.
- 15 Oralt, efter præ-infarctus-behandling i 2 timer, blev post-infarctus ECG mønstrene gennemsnitligt 64% ved en dosis på 10 mg/kg. De opnåede data er angivet i efterfølgende tabel:

Dosis mg/kg	Rute	Behandling (Minutter) Præ-infarctus	Antal	% Normal ECG ¹⁾ Post infarctus mønstre	
				Individuelt	middel
2-(phenylethynyl)-benzylamin					
1,25	i.v.	10	4	0, 21, 28, 96	36
2,50	i.v.	10	5	73, 78, 97, 98	87
5,00	i.v.	10	3	86, 92, 97	92
10,0	p.o.	120	3	26, 77, 90	64
i.v. ED_{80} = 3,3 mg/kg					

¹⁾ ECG optegnet i en periode af 5 sekunder hvert andet minut i en time efter infarctus; data er gennemsnittet inden for denne time.

5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende forklares nærmere ved hjælp af nogle udførelseseksempler.

EKSEMPEL 1

2-(phenylethynyl)-benzylamin

A. 2-(phenylethynyl)-brombenzen

10 Til en opløsning af 9,2 g (0,4 mol) natrium, opløst i 150 ml absolut ethanol, sættes 15,0 g (0,036 mol) trans-2-bromstilbendibromid. Blandingen omrøres og opvarmes under tilbagesvaling i 1 time. Hovedparten af ethanolen afdampes, og remanensen fortyndes med 1 liter vand. Det
15 udskilte olieagtige produkt ekstraheres med ether. Ved afdampning af etheren og tørring af remanensen over magnesiumsulfat fås 8,30 g klar olie 2-(phenylethynyl)-brombenzen, der er 95% rent ved GLC.

B. 2-(phenylethynyl)-benzoesnitrid

20 En blanding af 8,30 g (0,0323 mol) 2-(phenylethynyl)-brombenzen, 3,18 g (0,036 mol) cuprocyanid og 2,81 g (0,036 mol) pyridin omrøres og opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer. Remanensen fordeles mellem ether og 3 N saltsyre og filtreres derefter. Etherfasen fraskil-
25 les og vaskes med 3 N saltsyre (3 x 100 ml), vand (2 x 200 ml) og tørres over magnesiumsulfat. Ved afdampning af etheren fås en mørk olie. Ved fraktioneret destillation af denne olie fås 2-(phenylethynyl)-benzoesnitrid 2,16 g, kp: 127 - 129°C (0,1 mm Hg).

Når den under A nævnte fremgangsmåde gentages med trans-2-cyanostilbendibromid som udgangsmateriale, fås 2-(phenylethynyl)-benzoesnitril direkte; kp. 127 - 129° C (0,1 mm Hg).

5 C. 2-(phenylethynyl)-benzylamin-hydrochlorid

- En opløsning af 0,69 g (0,0182 mol) lithiumaluminiumhydrid i 15 ml ether afkøles på isbad. Til denne opløsning dryppes i løbet af 30 minuttet en opløsning af 2,16 g (0,0165 mol) 2-(phenylethynyl)-benzoesnitril i 25 ml ether.
- 10 Blandingen omrøres i 1 time ved 0°C. En opløsning af 5 N natriumhydroxid tildryppes, indtil der er dannet en klar etherfase. Etheren fradekanteres, og den røde gelatinøse remanens ekstraheres med 5 x 50 ml ether. De forenede etherfaser tørres over magnesiumsulfat.
- 15 magnesiumsulfatet frafiltreres, og filtratet indeholdende 2-(phenylethynyl)-benzylamin behandles med gasformig hydrogenchlorid. Det krystallinske bundfald frafiltreres og omkrystalliseres af isopropanol og ether, hvorved fås 2-(phenylethynyl)-benzylamin-hydrochlorid,
- 20 smp: 187 - 188°C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{13}N \cdot HCl$: C 73,92, H 5,78, Cl 14,55.
Fundet : C 73,60, H 5,73, Cl 14,35.

EKSEMPEL 2

2-(4-methoxyphenylethynyl)-benzylamin

25 A. 2-(4-methoxyphenylethynyl)-benzoesnitril

En blanding af o-cyanobenzaldehyd og 4-methoxyphenyleddikesyre i tilnærmelsesvis ækvimolære mængder koges under tilbagesvaling i en blanding af eddikesyreanhydrid og triethylamin i 1,5 timer. Reaktionsblandingen

fortyndes med vand, og den dannede trans- α -(4-methoxyphenyl)-2-cyano-kannelsyre udfældes og filtreres fra den fortyndede reaktionsblanding.

- 5 Denne syre sættes portionsvis i løbet af 10 minutter til redestilleret quinolin indeholdende en katalytisk mængde kobber-bromoxid-katalysator ved en temperatur på 225 - 230°C i forholdet ca. 1 g syre til 2,5 ml quinolin. Når carbondioxid-udviklingen ophører, afkøles blandingen, der dekanteres fra katalysatoren, destilleres
- 10 under reduceret tryk, og destillatet hældes i fortyndet saltsyre. Det dannede cis-2-cyano-4'-methoxystilben udvindes ved ekstraktion i methylenchlorid. Ekstrakten vaskes til fjernelse af syre, og efter afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk renses remanensen
- 15 ved destillation.

Cis-2-cyano-4'-methoxystilbenet isomeriseres til trans-2-cyano-4'-methoxystilben ved opvarmning med iod i nitrobenzen. Fjernelse af iod og nitrobenzen giver krystallinsk trans-stilbenderivat.

- 20 Dibromidet af trans-2-cyano-4-methoxystilben fremstilles ved behandling med en ækvimolær mængde brom i carbontetrachlorid og udkrystalliserer let fra reaktionsblandingen. Det omdannes til 2-(4-methoxyphenylethynyl)-benzoesnitril ved fremgangsmåden ifølge eksempel 1 A.

- 25 B. 2-(4-methoxyphenylethynyl)-benzylamin

Ved fremgangsmåden ifølge eksempel 1C omdannes 2-(4-methoxyphenylethynyl)-benzoesnitril til 2-(4-methoxyphenylethynyl)-benzylamin, smp. 206,5 - 208°C.

EKSEMPEL 3

2-(p-toly lethynyl)-benzylamin-hydrochlorid

- 5 Fremgangsmåden ifølge eksempel 2A gentages, idet der som udgangsmateriale anvendes p-toly leddikesyre og o-brombenzaldehyd til dannelse af trans-2-brom-4'-methylstilben-dibromid.

Dibromidet behandles med natriummethoxid, opløst i ethanol ifølge eksempel 1A, til dannelse af 2-(p-toly lethynyl)-brombenzen.

- 10 2-(p-toly lethynyl)-brombenzenet omdannes derefter ifølge eksempel 1B og 1C til 2-(p-toly lethynyl)-benzylamin-hydrochlorid, smp: 205 - 207°C.

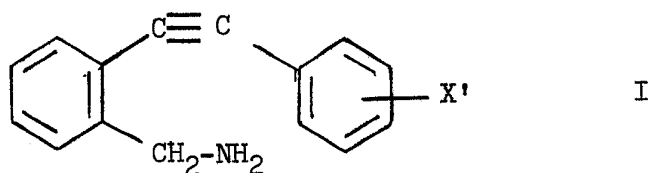
EKSEMPEL 4

2-(p-fluorphenylethynyl)-benzylamin-hydrochlorid

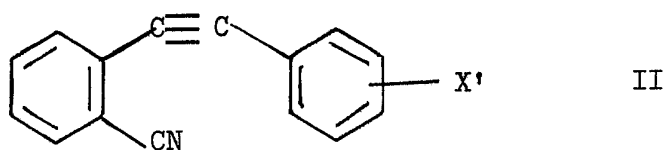
- 15 Fremgangsmåden ifølge eksempel 2 gentages, idet der som udgangsmaterialer anvendes ækvimolære mængder p-fluorphenyleddikesyre og o-cyanobenzaldehyd til dannelse af 2-(p-fluorphenylethynyl)-benzylamin-hydrochlorid, smp: 172 - 174°C.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af ortho-(phenylethynyl)-benzylaminer med den almene formel:



hvor X' er hydrogen, halogen, alkyl med 1-6 carbonatomer eller alkoxy med 1-5 carbonatomer, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e - t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen:



hvor X' har den ovennævnte betydning, omsættes med et alkalimetalkhydrid, hvorefter den dannede tilsvarende ortho-(phenylethynyl)-benzylamin isoleres eller overføres i et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer:
