



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(51) Int.Cl[®]: C 07 C 255/59 // C 07 D 307/87

(21) Patentansøgning nr: PA 1985 03562

(22) Indleveringsdag: 1985-08-05

(24) Løbedag: 1985-08-05

(41) Alm. tilgængelig: 1986-02-07

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 1998-08-10

(30) Prioritet: 1984-08-06 GB 8419963

(73) Patenthaver: H. LUNDBECK A/S, Ottiliavej 7-9, 2500 Valby, Danmark

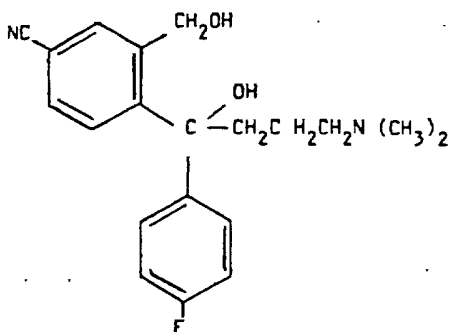
(72) Opfinder: Klaus Peter Bøgesø, Mølleåparken 15, 2800 Lyngby, Danmark

(54) Benævnelse: 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril, syreadditionssalte deraf, og fremgangsmåde til fremstilling af disse forbindelser

(56) Fremdragne publikationer:
Ingen

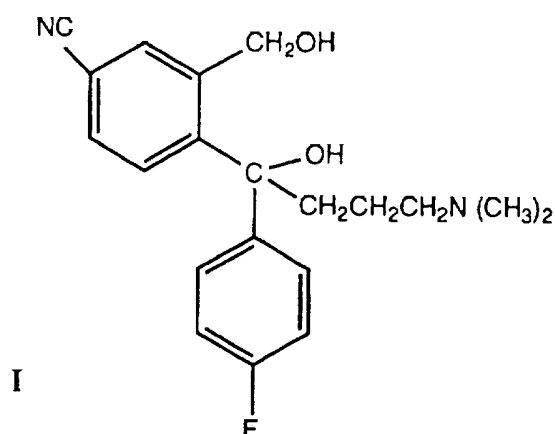
(57) Sammendrag:

Hidtil ukendt mellemprodukt med formlen



eller syreadditionssalte deraf, fremgangsmåde til fremstilling deraf, samt anvendelse af forbindelsen som mellemprodukt til fremstilling af den antidepressive forbindelse 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril.

Den foreliggende opfindelse angår den hidtil ukendte forbindelse med formlen:



5 og syreadditionssalte deraf, og en fremgangsmåde til fremstilling af nævnte forbindelser. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af kravet angivne. Forbindelserne er nyttige til anvendelse ved en fremgangsmåde til fremstilling af den kendte antidepressive forbindelse 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril eller et farmaceutisk
10 acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Fremstilling og egenskaber af antidepressive substituerede 1-dimethylaminopropyl-1-phenylphthalaner (eller 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-phenyl-1,3dihydroisobenzofuraner er beskrevet i Dansk Patent Nr. 143 275. De mest interessante af disse
15 forbindelser indeholder en cyanogruppe, og en af disse, 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril, har vist sig meget lovende som et værdifuldt antidepressivt lægemiddel med få bivirkninger.

Det har imidlertid vist sig, at de metoder, som er beskrevet i nævnte danske patent
20 til fremstilling af dette antidepressivum, ikke er velegnede i teknisk målestok, som er nødvendig i kommerciel produktion, hvilket har nødvendiggjort yderligere forskning med henblik på dels at finde en kortere rute og dels at undgå risikoen i metalerings-trinnet, som anvendtes tidligere.

25 Det er velkendt, at cyanogruppen i aromatiske nitriler let angribes af et antal organiske og uorganiske reagenser (se f.eks. "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, Vol. 8, 345-51, 429, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart (1952)).

For eksempel kan nitriler angribes af Grignard-reagenser og give ketiminer, som

kan hydrolyseres til ketoner. Denne metode er en anbefalet standardmetode til fremstilling af ketoner ("Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, Vol. 13/2a, 353-366, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart (1973)). Der er allerede draget fordel af denne metode, som nævnt i Dansk Patent Nr. 143 275, ved nært beslægtede molekyler til den foreliggende opfindelse.

Det er ligeledes velkendt, at behandling af nitriler med stærke mineralsyrer, såsom stærk svovlsyre, normalt vil hydrolysere nitrilgruppen til et karboxylsyreamid eller karboxylsyre.

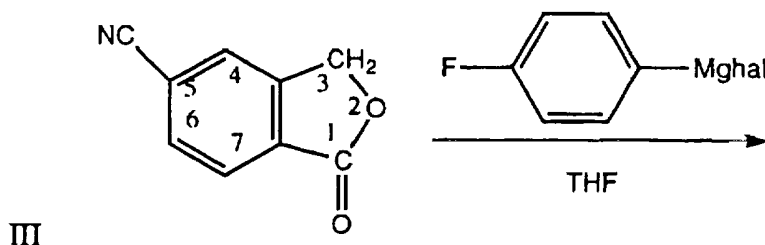
10

Den mest anvendelige fremstillingsmåde beskrevet i Dansk Patent Nr. 143 275 omfatter såvel Grignard-reaktioner som behandling med stærk mineralsyre, men nitrilgruppen blev altid indført efter disse trin på grund af den kendte reaktivitet af nitrilgruppen som beskrevet ovenfor. Typisk blev cyanogruppen indført ved behandling af en halogensubstitueret phthalan (som f.eks. 1-(4'-fluorphenyl)-5-bromphthalan) med cuprocyanid i DMF, hvorved vandtes den tilsvarende cyanophthalan (som f.eks. 1-(4'-fluorphenyl)-5-phthalancarbonitril), som blev metalleret (f.eks. med natrium) og derpå alkyleret ved behandling med 3-dimethylaminopropylchlorid, hvorved vandtes den ønskede 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-phenylphthalan, især 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorphenyl)-5-phthalancarbonitril.

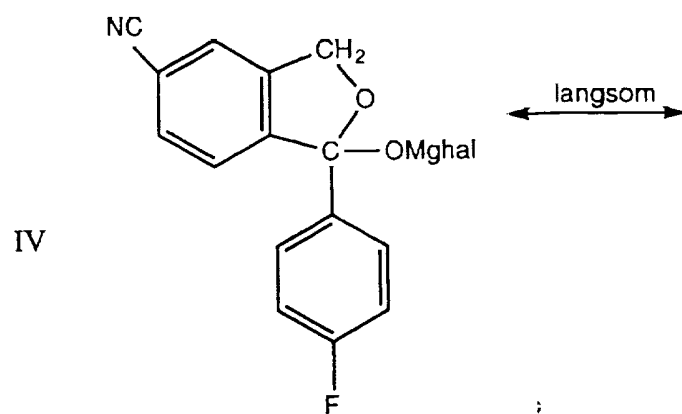
20

Det har nu ifølge den foreliggende opfindelse overraskende vist sig, at cyano-substituerede phthalaner kan fremstilles i gode udbytter og med stor renhed efter følgende reaktionsskema:

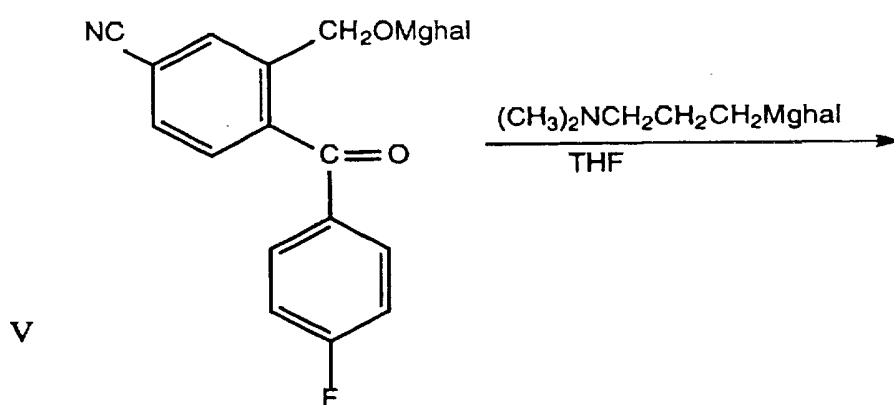
25



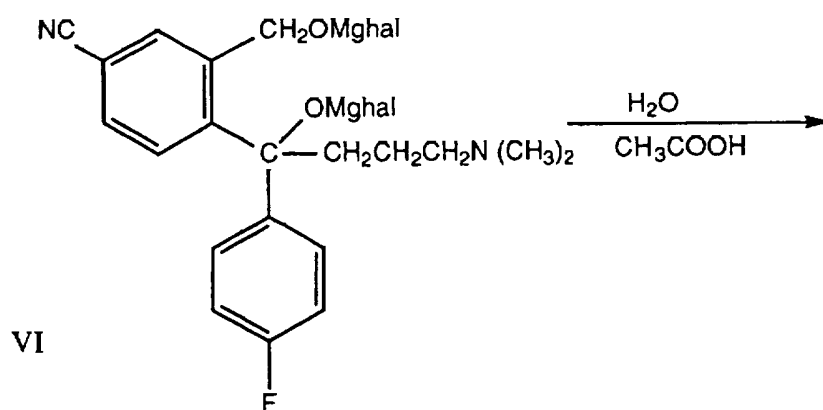
3

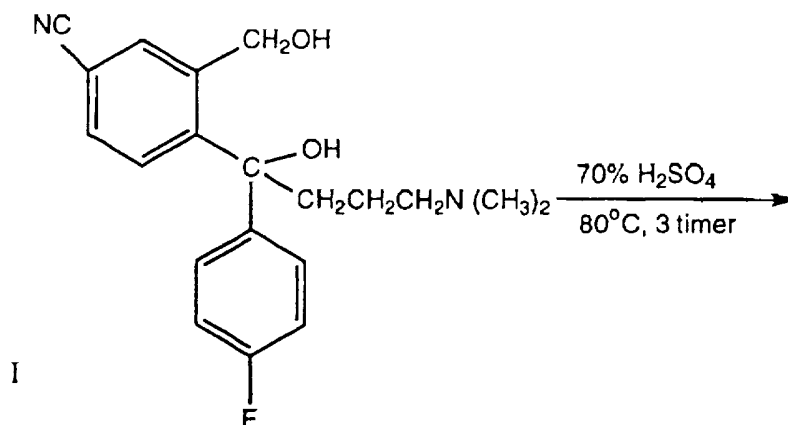


5

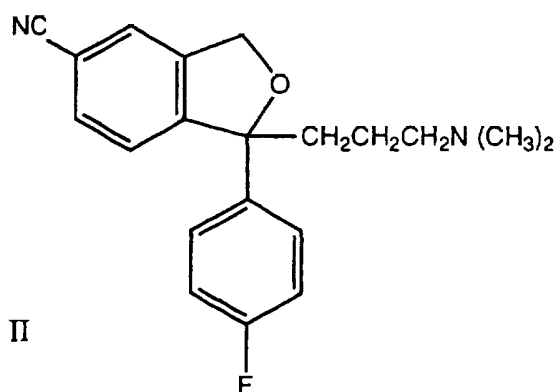


10





5



10 Forbindelsen med formel II er den velkendte antidepressive forbindelse 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril.

5-Cyanophthalid (formel III) brugt som indgangsmateriale er en kendt forbindelse (Tirouflet, J.; Bull.Soc.Sci. Bretagne 26, 35, (1951)).

I formlerne IV, V og VI betyder "hal" et halogenatom, fortrinsvis chlor eller brom.

15

I skemaet betyder THF tetrahydrofuran. Det er imidlertid klart, at andre opløsningsmidler også kan anvendes.

Det er i virkeligheden yderst overraskende, at kun beskedne mængder af biprodukter dannes ved reaktionen mellem cyano-gruppen og de to Grignard-reagenser. Af lignende stor betydning for successen af dette reaktionsskema er den overraskende lave grad af ringåbning af additionsproduktet dannet i det første Grignard-trin

(formel IV). Det er fra et praktisk synspunkt meget hensigtsmæssigt, at man er i stand til at gennemføre disse to Grignard-reaktioner lige efter hinanden i den samme reaktionsbeholder.

- 5 Det nye mellemprodukt (med formlen I) fremstillet ifølge opfindelsen i de kombinerede Grignard-processer, kan isoleres og renses som beskrevet nedenfor i eksemplet; men kan også anvendes uden denne rensning i det påfølgende ringslutningstrin.
- 10 Cyano-gruppen viser ligeledes en overraskende modstandsdygtighed under den kraftige og lange behandling med stærk syre i ringslutningsprocessen.

Gennem omhyggelig kontrol af reaktionsbetingelserne under metoden ifølge reaktionsskemaet ovenfor, har den vist sig meget pålidelig i teknisk skala og går
15 glat med stabile udbytter og høj renhed af slutproduktet.

Opfindelsen skal i det følgende illustreres ved eksempler:

EKSEMPEL I

20

4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril.

En Grignard-opløsning fremstilledes ved tilføjelse af 1-brom-4-fluorbenzen (594 g,
25 3.4 mol) i 1,6 liter tør tetrahydrofuran til en suspension af magnesiumspåner (101 g, 4.15 mol) i 250 ml tør tetrahydrofuran under tilbagesvaling. Når alt var tilføjet blev reaktionsblandingen stående under omrøring i 30 minutter uden køling eller opvarmning, hvorpå den filtreredes for at fjerne overskud af magnesiumspåner. Grignard-opløsningen føjedes til en opslemning af 5-cyanophthalid (450 g, 2.83
30 mol) i 2,9 liter tør tetrahydrofuran i løbet af 3 timer under nitrogenatmosfære. Temperaturen blev holdt ved 0-3°C under tilføjelsen, hvorpå reaktionsblandingen omrørtes i 30 minutter uden afkøling og henstod natten over.

EKSEMPEL 2

1-(3-Di methylaminopropyl)-1-(4'-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carboni
5 tril. hydrobromid.

Toluenopløsningen indeholdende det urensede produkt nævnt i Eksempel 1 opvarmedes til 50°C, hvorpå 70% svovlsyre (fremstillet af 321 g 96% svovlsyre og 119 g is) tilføjedes under omrøring. Blandingen opvarmedes til 80°C og blev holdt
10 ved denne temperatur i 3 timer, hvorpå den afkøledes til ca. 30°C. 600 ml koldt vand og 600 ml ammoniakvand (25 vægtprocent) tilføjedes derpå, og blandingen (pH 10) omrørtes ved 50-60°C i 15 minutter. Toluenfasen skiltes fra og vaskedes 5 gange med 1 liter varmt vand. Den organiske fase tørredes over vandfrit natriumsulfat, filtreredes og omrørtes i 1 time med 375 g silikagel. Blandingen filtreredes på et
15 filter, hvorpå forud var anbragt 188 g silikagel. Filteret rensedes med 3,4 liter toluen, og de samlede filtrater inddampedes ved reduceret tryk (30 mm Hg), indtil der opnåedes en temperatur på 50°C i remanensen. Remanensen opløstes i 2 liter acetone og filtreredes med aktivt kul. Filtratet afkøledes til 20°C, hvorpå 130-140 g hydrogenbromid ledtes igennem ved 20-25°C i løbet af 2 timer til pH 3, hvorpå pH
20 indstilledes på 7 ved at tilføje acetoneopløsning af titelforbindelsen. Blandingen henstilledes til krystallisation natten over, hvorpå krystallerne sugedes fra og vaskedes med 750 ml hexan og derpå med 750 ml acetone. Efter tørring ved 45°C opnåedes et udbytte på 610-650 g af urensede titelforbindelse. Dette produkt opløstes i 1,8 liter vand ved ca. 55°C og filtreredes derpå med aktivt kul, afkøledes
25 til 20°C og henstod natten over efter tilføjelse af pokedkrystaller. Krystallerne filtreredes, vaskedes med 350 ml vand og tørredes: Udbytte: 560-570 g.

Krystallerne fra den første omkrystallisation opløstes i en blanding af 1,7 liter methanol og 3,4 liter 2-propanol ved 70°C, filtreredes med aktivt kul, afkøledes til
30 20°C og henstod natten over. De udskilte krystaller sugedes fra og vaskedes med en blanding af 150 ml methanol og 300 ml 2-propanol. Efter tørring vandtes 510-520 g rensede stof.

Stoffet fra anden omkrystallisation opløstes i en blanding af 510 ml methanol og 2,04 liter acetone ved 55°C og filtreredes med aktivt kul. Filtratet afkøledes til 20°C, og efter tilføjelse af pokedkrystaller tilføjedes 4,1 liter n-hexan langsomt i løbet af 1 time. Efter henstand natten over filtreredes krystallerne fra og vaskedes først med
5 en blanding af 150 ml acetone og 300 ml n-hexan og vaskedes derpå to gange med n-hexan (2 x 300 ml). Efter tørring vandtes 470-480 g rent 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril, hydrobromid. Smp.: 185-186°C.

10

15

20

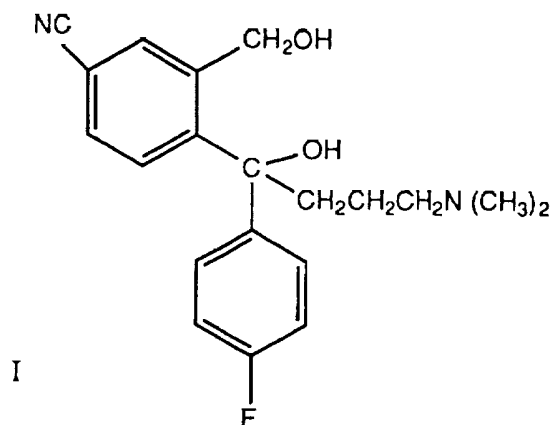
25

30

PATENTKRAV

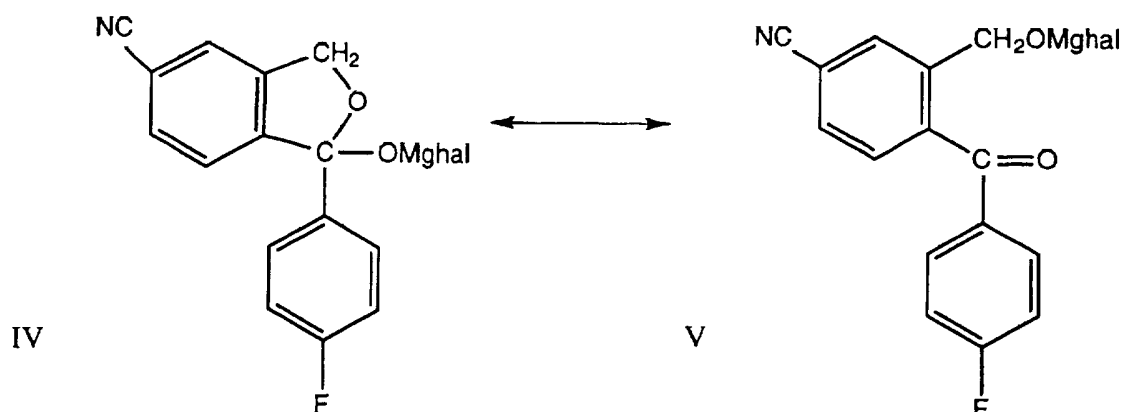
1. 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril med formelen:

5



eller et syreadditionssalt deraf,

- 10 2. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse er ifølge Krav 1 **kendetegnet ved**, at 5-cyanophthalid omsættes med en Grignardopløsning indeholdende et 4-fluorophenylmagniumhalogenid, hvorpå den opnåede blanding indeholdende forbindelserne med følgende strukturer i ligevægt



15

- omsættes med en Grignard-opløsning indeholdende et 3-dimethylaminopropylmagniumhalogenid, reaktionsblandingen hydrolyseres og den resulterende 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril isoleres som den frie base eller et syreadditionssalt deraf.
- 20