[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 140763

NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl.² C 07 C 87/62

(21) Patentsøknad nr. 750702
(22) Inngitt 03.03.75
(23) Løpedag 03.03.75
(61) Tillegg til patent nr. 139408

(41) Alment tilgjengelig fra 06.09.76
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 30.07.79

(30) Prioritet begjært Ingen.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme 3-fenyl-sek.-butylaminderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver ASTRA LÄKEMEDEL AB,
Kvarnbergagatan 16,
S-151 85 Södertälje,
Sverige.

(72) Oppfinner GÖSTA LENNART FLORVALL,
SVANTE BERTIL ROSS,
SVEN OVE ÖGREN,
alle: Södertälje,
Sverige.

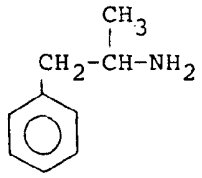
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

140763

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye 3-fenyl-sek.-butylaminderivater, med terapeutisk virkning.

Depressive lidelser har med mer eller mindre hell blitt behandlet med forskjellige kjemiske forbindelser. Mange typer kjemiske forbindelser har vært brukt, og blant disse er amfetamin med følgende formel:

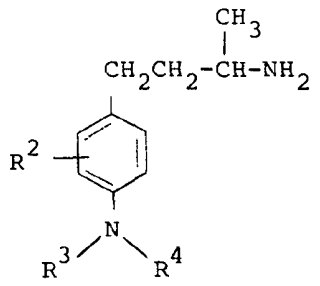


Den euforetiske effekt, samt muligheten for avhengighet har imidlertid i høy grad begrenset bruken av amfetamin i terapien.

Bruken av amfetamin er idag hovedsakelig begrenset til behandling av narkolepsi og asteniske tilstander hos eldre personer.

Man har nå funnet at ved en passende modifikasjon av amfetaminmolekylet kan man senke eller fullstendig eliminere den euforiske og sentralstimulerende effekt av forbindelsen. Den farmakologiske profil til de forbindelser som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, antyder at forbindelsene kan være meget kraftige som antidepressive midler foruten at de kan opptre som en ny type anxiolytika.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles således terapeutisk virksomme 3-fenyl-sek.-butylaminderivater med den generelle formel:



I

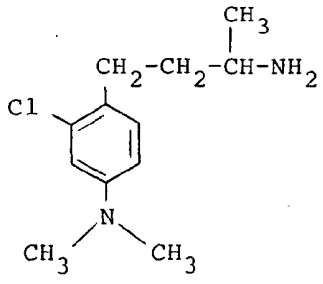
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller et halogenatom, og hvor R^3 og R^4 er en lavere alkylgruppe, forutsatt at R^2 representerer en lavere alkylgruppe eller et halogenatom når R^3 og R^4 representerer en metylgruppe.

Med uttrykket "lavere alkylgruppe" forstås her en alkylgruppe med 1-5 karbonatomer.

Forbindelsene med formel I kan tilføres i form av frie baser eller som salter med ikke-toksiske syrer. Noen typiske eksempler på slike salter er hydrobromidet, hydrokloridet, fosfatet, sulfatet, citratet og tartratet.

I klinisk praksis vil forbindelser med formel I normalt bli tilført oralt, rektalt eller ved injeksjon, i form av farmasøytiske preparater som består av den aktive bestanddel enten som en fri base eller som et farmasøytisk akseptabelt, ikke-toksisk syreaddisjonssalt, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff. Bærestoffet kan være et fast, semifast eller flytende stoff eller en kapsel. Vanligvis vil den aktive bestanddel utgjøre mellom 0,1 og 99 vekt-% av preparatet, mer spesielt mellom 0,5 og 20 vekt-% av preparatet for injeksjon, og mellom 2 og 50 vekt-% for preparater som er egnet for oral tilførsel.

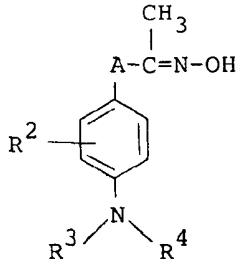
En foretrukken forbindelse med formel I er:



Forbindelsene med formel I vil fortrinnsvis bli fremstilt og brukt i form av deres dihydrokloridsalt.

Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at man

a) reduserer en forbindelse med formelen:

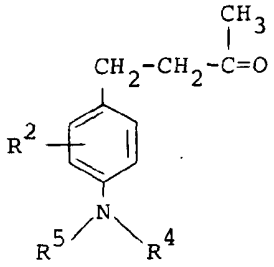


II

hvor R^2, R^3 og R^4 har samme betydning som angitt ovenfor, og A er $-CH_2CH_2-$ eller -CH=CH-, hvorved man får dannet en forbindelse med formel I.

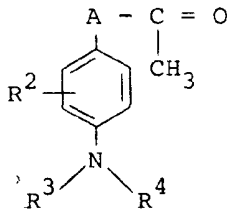
Reduksjonen kan utføres ved katalytisk hydrogenering idet man bruker en metallkatalysator, slik som Raney-nikkel eller palladium på trekull. Reaksjonen utføres i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. metanol eller eddiksyre, fortrinnsvis i nærvær av en mineralsyre. Hvis reaksjonsblandingen blir lite virksom, kan ytterligere katalysator tilsettes. Når ikke mer hydrogen absorberes, fjernes katalysatoren ved filtrering, og filtratet konsentreres. Resten kan så omkrystalliseres fra et egnet oppløsningsmiddel.

b) oppvarmer et keton med formelen:



hvor R^2, R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning, med formamid, ammoniumformiat eller formamid og maursyre, ifølge Leuckart-reaksjonen, hvorved man får dannet en forbindelse med formel I. Hvis produktet oppnås i form av et N-formylderivat av aminet, vil hydrolyse gi forbindelse med formel I.

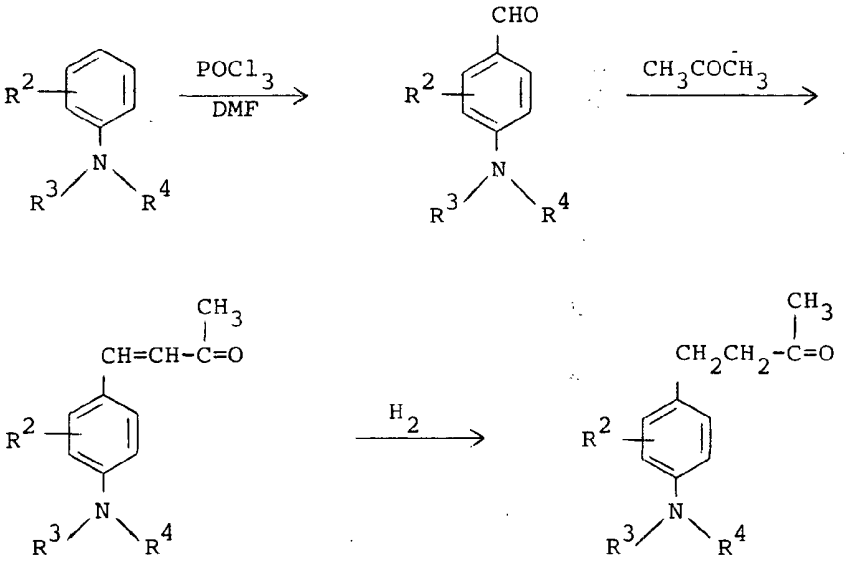
Fremstillingen av oksimutgangsforbindelsen med formel II utføres ved å behandle et keton med formelen:



III

hvor A, R^2, R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning, med et hydroksylaminsalt ved hjelp av kjente fremgangsmåter. Reaksjonen utføres ved forhøyet temperatur i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. etanol eller eddiksyre, fortrinnsvis i nærvær av natriumacetat.

Ketoner med formel III kan fremstilles som angitt nedenfor:



Formyleringen av det substituerte anilin ved hjelp av Vilsmeyer-Haack-reaksjonen gir i første trinn det tilsvarende aldehyd. Formyleringen utføres ved å bruke en blanding av dimetylformamid og fosforoksyklorid. Alternativt kan fremstillingen oppnås ved å bruke en blanding av fosfortribromid og dimetylformamid (Acta Pharm, Suecica 7, 87, 1970).

Fremgangsmåten omfatter videre at man i annet trinn kondenserer aldehydet med aceton, hvorved man får benzylidenacetonmellomprodukt. Kondensasjonen utføres i et egnet oppløsningsmiddel eller med et overskudd av aceton, i nærvær av en base, f.eks. natriumhydroksyd.

I et tredje trinn blir så benzylidenacetonet underkastet katalytisk hydrogenering, hvorved man får et 4-fenyl-2-butanon. Den katalytiske hydrogenering utføres ved å bruke en metallkatalysator, såsom platina. Reaksjonen kan utføres i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. etylacetat og etanol.

Fremstilling av utgangsforbindelser

Eksempel 1. 4-dimetylamino-2-klorbenzalacetonoksim

(a) 4-dimetylamino-2-klorbenzylidenaceton

En oppløsning av 50 g 2-klor-4-dimetylaminobenzaldehyd i 200 ml aceton ble dråpevis tilsatt 75 ml 10% NaOH-oppløsning. Blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og så helt over i 1,5 l isvann. Det oppnådde bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og lufttørket. Utbytte 62,5 g. Smp. 70-75°C. Omkrystallisering fra dimetylformamidvann gir 39,5 g (65%). Smp. 80-81°C.

Analyse: Beregnet for $C_{12}H_{14}ClNO$: C 64,43; H 6,31; Cl 15,85; N 6,25; O 7,15.

Funnet: C 64,3; H 6,20; Cl 16,1; N 6,07; O 7,26.

(b) 4-dimetylamino-2-klorbenzylidenacetonoksim

En blanding av 22,4 g (0,1 mol) 4-dimetylamino-2-klor-benzalaceton, 18 g $CH_3COONa \cdot 3H_2O$ og 7,2 g hydroksylaminhydroklorid i 200 ml absolutt etanol ble kokt under tilbakeløp i 4 timer. Blandingen ble så helt over i 1 liter isvann. Det oppnådde bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann. Smp. 160-166°C. Utbytte 26,5 g. Etter omkrystallisering fra etanol, smelter produktet ved 170-171,5°C. Utbytte 17,5 g (73%). Beregnet ekvivalentvekt 238,73. Funnet ekvivalentvekt 239.

Analyse: Beregnet for $C_{12}H_{15}N_2OCl$: C 60,37; H 6,33; N 11,73; O 6,70; Cl 14,85.

Funnet: C 60,3; H 6,37; N 11,5; O 6,98; Cl 15,1.

Fremstilling av sluttforbindelser

Eksempel 2. 4-(3-aminobutyl)-3-klor-N,N-dimetylanilindihydroklorid

En oppløsning av 4,8 g (0,02 mol) 4-dimetylamino-2-klor-benzalacetonoksim i 150 ml eddiksyre og 4 ml konsentrert HCl ble hydrogenert med H_2/Pd-C 5% ved romtemperatur og normalt trykk. Forbruket av H_2 stoppet etter absorbsjon av 900 ml (2,5 timer). Katalysatoren ble frafiltrert og filtratet fordampet. Resten ble omkrystallisert fra etanoleter. Smp. 200-202°C (dekomponering). Utbytte 1,2 g (20%). Produktet ble omkrystallisert fra etanol-isopropyleter. Smp. 204-205°C (dekomponering). Utbytte 0,8 g. En ytterligere omkrystallisering ga 0,5 g av produktet. Smp. 206-207°C (dekomponering).

Analyse: Beregnet for $C_{12}H_{19}ClN_2 \cdot 2HCl$: C 48,09; H 7,06; Cl^- 23,66; $Cl+Cl^-$ 35,49; N 9,35.

Funnet: C 48,2; H 7,77; Cl^- 23,4; $Cl+Cl^-$ 34,9; N 9,14.

Eksempel 3. 4-dimetylamino-2-metylbenzylidenacetonoksim

(a) 4-dimetylamino-2-metylbenzylidenaceton

Til en oppløsning av 32,7 g 4-dimetylamino-2-metylbenzaldehyd i 135 ml aceton, ble det dråpevis tilsatt under omrøring 49 ml 10% NaOH-oppløsning. Oppløsningen ble omrørt natten over ved romtemperatur og ble deretter helt i 1,5 l isvann. Den oppnådde utfelling ble oppsamlet ved filtrering, vasket med isvann og lufttørket. Utbytte 38,6 g (95%), smp. 65-75°C. Omkrystallisering fra ligroin-etanol ga 22,4 g av produktet (55%). Smp. 77-79°C.

Analyse: Beregnet for: $C_{13}H_{17}NO$: C 76,81; H 8,43; N 6,89; O 7,87.

Funnet: C 76,6; H 8,37; N 6,76; O 8,02.

(b) 4-dimetylamino-2-metylbenzylidenacetonoksim

En blanding av 4,1 g 4-dimetylamino-2-metylbenzylidenaceton, 1,44 g hydroksylamin-hydroklorid og 3,72 g natriumacetattrihydrat i 50 ml etanol ble tilbakeløpskokt i 7 timer. Blandingen ble deretter helt i 1 liter isvann. Den oppnådde utfelling ble frafiltrert og tørket. Utbytte 2,8 g (64%), smp. 155-157°C. Etter omkrystallisering fra vannholdig etanol, smeltet produktet ved 155-156,5°C. Utbytte 2,6 g (60%).

Analyse: Beregnet for: $C_{13}H_{18}N_2O$: C 71,58; H 8,31; N 12,84; O 7,33.
Funnet: C 71,20; H 8,25; N 12,6; O 7,7.

Eksempel 4. 4-(4-dimetylamino-o-tolyl)-2-butanon

En oppløsning av 10,15 g 4-dimetylamino-2-metylbenzyl-idenaceton i 250 ml etylacetat ble hydrogenert i nærvær av 0,42 g platinadioksyd ved romtemperatur og normalt trykk. Katalysatoren ble frafiltrert og filtratet inndampet. Den resterende olje ble destillert ved 114-123°C/0,3 mm Hg, hvorved det ble oppnådd 7,1 g (69%) av forbindelsen. Teoretisk ekvivalentvekt (bestemt ved hjelp av potensiometrisk titrering med perklorsyre i eddiksyre) for $C_{13}H_{19}NO$=205,30, funnet 205.

Eksempel 5. 4-(dimetylamino-o-tolyl)-2-butanonoksim

En blanding av 8,24 g 4-(dimetylamino-o-tolyl)-2-butanon, 2,88 g hydroksylaminhydroklorid og 7,44 g natriumacetattrihydrat i 100 ml etanol, ble tilbakeløpskokt i 5 timer. Blandingen ble deretter helt i 1 liter isvann og hensatt natten over ved 0°C. Den oppnådde utfelling ble frafiltrert og tørket. Utbytte 4,9 g (56%), smp. 83-90°C. Etter omkrystallisering fra vannholdig etanol, smeltet produktet ved 87-89°C. Utbytte 3,6 g.
Analyse: Beregnet for $C_{13}H_{20}N_2O$: C 70,87; H 9,15; N 12,72; O 7,26.
Funnet: C 70,87; H 9,3; N 12,4; O 7,0.

Eksempel 6. 4-(3-aminobutyl)-N,N-dimetyl-m-toluidin-dihydroklorid. Metode A.

En oppløsning av 10,92 g 4-dimetylamino-2-metylbenzyliden-acetonoksim i 200 ml eddiksyre og 8 ml kons. saltsyre, ble hydrogenert i nærvær av 2 g Pd/C 10% ved romtemperatur og normalt trykk. Katalysatoren ble frafiltrert og filtratet inndampet. Resten ble oppløst i 200 ml vann, hvoretter oppløsningen ble ekstrahert med eter og inndampet. Resten ble omkrystallisert fra vannholdig etanol-isopropyleter. Utbytte 6,7 g (48%), smp. 220,5-222,5°C. En ytterligere omkrystallisering ga 3,6 g av produktet som smeltet ved 227-228°C.
Analyse: Beregnet for $C_{13}H_{22}N_2 \cdot 2HCl$: C 55,91; H 8,66; N 10,03; Cl 25,39.
Funnet: C 55,6; H 8,6; N 9,8; Cl 25,0.

Eksempel 7. 4-(3-aminobutyl)-N,N-dimetyl-m-toliudin-dihydroklorid. Metode B.

En oppløsning av 8,21 g 4-(4-dimetylamino-o-tolyl)-2-butanon i 15,2 g formamid, ble oppvarmet ved 200°C i 20 timer. Etter tilsetning av 25 ml 30% NaOH-oppløsning, ble blandingen tilbakeløpskokt i 12 timer. Et tilsvarende volum vann ble tilsatt og oppløsningen ekstrahert med eter. Etersjiktet ble oppsamlet og ekstrahert med 2 N saltsyre. Ekstraktet ble nøytralisert med natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert med eter. Etersjiktet ble oppsamlet, tørket med natriumsulfat og inndampet. Resten ble destillert med omkring 150°/0,6 mm Hg og dette ga 2,05 g av den urene base. Produktet ble behandlet med vannfri hydrogenklorid i eter og det oppnådde urene, halvkrystallinske hydrokloridsaltet ble omkrystallisert to ganger fra vannholdig etanol-isopropyleter. Utbytte 1,5 g (13%), smp. 219,5-223°C.

Det er ikke mulig eksperimentelt å indusere depressjoner hos laboratoriedyr. For å kunne bedømme mulige antidepressive effekter av nye forbindelser, må man utvikle biokjemiske-farmakologiske prøvemetoder. En slik fremgangsmåte som synes å gi en god indikasjon på mulige antidepressive effekter av prøveforbindelser er beskrevet i Europ. J. Pharmacol. 17, 107, 1972. Denne fremgangsmåte innbefatter at man måler potensieringen på de syndromer som fremstilles av 5-hydroksytryptofan (5-HTP) i et laboratoriedyr.

Mangel på euforiske effekter som skyldes en mangel på sentralnervestimmulerende aktivitet, prøves ved å måle den motoriske aktivitet hos mus etter tilførsel av prøveforbindelsen.

Mulig anxiolytisk aktivitet prøves ved å måle anti-aggressiviteten hos isolerte mus etter tilførsel av prøve-forbindelsen. I denne prøve brukte man ikke amfetamin, men valium, et velkjent anxiolytisk stoff, som referanse.

5-HTP respons-potensieringsprøve

Inhibering av opptaket av 5-HT forsterker effektene av tilført 5-hydroksytryptofan (5-HTP) muligens ved at man øker mengden av 5-HT i reseptoren. Tre mus ble gitt prøveforbindelsene i 1 time (eller 4 eller 24 timer) før dl-5-HTP, 90 mg/kg i.v. 5-HTP alene gir bare et svakt syndrom, men hos forbehandlede mus kan man se et karakteristisk oppførsels-

syndrom som kommer etter 5 minutter: skjelvinger, lordose, utovergående bevegelser på bakføttene og hodekramper eller rykninger.

Et fravær eller nærvær av det respektive syndrom ble notert i grupper på ti mus. Forbindelsen ble tilført i minst fem doser, og den kvantitative reaksjon ble analysert ved en såkalt probit analyse og ED_{50} ble bestemt ved hjelp av den fremgangsmåte som er beskrevet av Litchfield og Wilcoxon.

Motorisk aktivitet hos mus

Den utforskende aktivitet hos mus ble notert i et lokomosjonsbur hvor bevegelsene ble målt hver gang dyrene kortsluttet en elektrisk strøm i bunnplaten. Aktiviteten ble notert 10 minutter og 1 time etter tilførselen av forbindelsene. Dyrene ble prøvet individuelt. Man brukte grupper på seks mus, og musene ble bare brukt en gang. Aktiviteten ble uttrykt i % av den aktivitet man fant i en kontrollgruppe. Forbindelsene ble tilført i minst fire doser. Økningen (+) eller senkningen (-) på aktiviteten sammenlignet med kontrollgruppene ble bestemt ut fra log dose-reaksjonskurver.

Aggressiv opptreden hos mus

Hannmus som holdes isolert i 3 uker eller lenger utvikler en sterkt aggressiv opptreden når de plasseres i bur sammen etterpå. Den fremgangsmåte som ble brukt er beskrevet av Valzelli et al. (Europ. J. Pharmacol. 2, 144, 1967), dog med det unntak at to mus ble prøvet på hverandre. Aggressiviteten ble notert iløpet av en 5 minutters prøve ved hjelp av følgende skala:

0 dyrene viser ingen interesse for hverandre bortsett fra en tilfeldig nesekontakt

25 kraftig nesekontakt og halebevegelse, dyrene antar en slossstilling og angriper hverandre fra tid til annen, men ikke mer enn 3-4 ganger iløpet av 5 minutters perioden

50 halebevegelse, kraftige angrep, men ikke mer enn 10 ganger i prøveperioden

75 dyrene følger etter sin partner, angriper og biter dem mesteparten av tiden

100 angrep i hele prøveperioden.

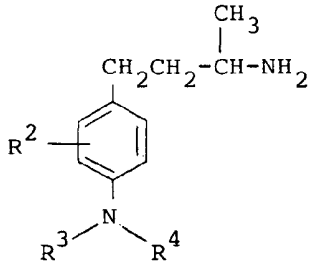
Kontrolldyrene ble tilført oppløsningsmidlet uten prøveforbindelsen, og gjentatt prøving påvirket ikke aggressiviteten.

Dyrene ble brukt i flere eksperimenter, men med et tidsintervall på minst en uke. Man brukte grupper på ti mus.

ED_{50} er den dose som reduserer aggressiviteten med 50%.

TABELL

Farmakologiske effekter



Forbindelse R^2 R^3 R^4	Potensiering av 5-HTP ED_{50} mg/kg i.p.	Motorisk aktivitet + = økning - = senkning 0 = ingen effekt	Antiaggressiv opptreden hos mus ED_{50} mg/kg i.p.
valium			2,5
amfetamin	>5	+++	x
p-aminoamfetamin	11,5		5-10
p-kloramfetamin	0,8	++	0,3
3-Cl CH_3 CH_3	1,6	0	3,4

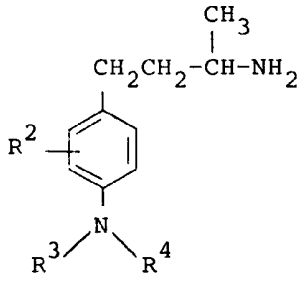
x Ikke prøvet, på grunn av påvirkning fra den motoriske aktivitet.

Det fremgår fra verdiene i tabellen at forbindelser som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse skiller seg betydelig i aktivitet fra amfetamin, både kvalitativt og kvantitativt. I motsetning til amfetamin hadde forbindelsen med formel I en sterk potensiering av 5-HTP-reaksjonen. Videre mangler den undersøkte forbindelse en sentralstimmulerende effekt, som er meget utpreget etter amfetamin og p-kloramfetamin. Den virksomme antidepressive aktivitet slik denne indikeres ved potensieringen av 5-HTP, samt mangelen på sentralstimmulerende aktivitet, gjør at forbindelsene med formel I er meget verdifulle som virksomme antidepressive midler.

Prøveforbindelsen demper den aggressive opptreden man finner hos hannmus som har vært holdt isolert i 1 måned eller mer. Forbindelsen er nesten like aktiv som valium i denne prøve, og dette indikerer at forbindelsen også har terapeutisk verdi som en anxiolytisk forbindelse.

P a t e n t k r a v

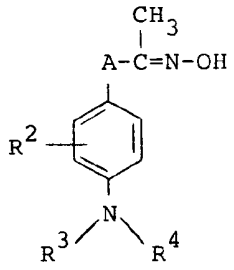
Analogifremgangsmåte ifølge patent nr. 139.408 for fremstilling av terapeutisk virksomme forbindelser med formelen:



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller et halogenatom, og hvor R^3 og R^4 er en lavere alkylgruppe, forutsatt at R^2 representerer en lavere alkylgruppe eller et halogenatom når R^3 og R^4 representerer en metylgruppe, k a r a k t e r i s e r t v e d at man

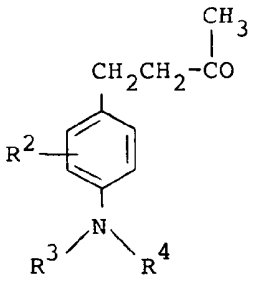
a) reduserer en forbindelse med formelen:



II

hvor R^2, R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning, og A er en gruppe med formelen $-CH_2CH_2$ eller -CH=CH-, hvorved man får dannet en forbindelse med formel I, eller

b) oppvarmer et keton med formelen:



III

hvor R^2, R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning, med formamid, ammoniumformiat eller formamid og maursyre, hvorved man får dannet en forbindelse med formel I, muligens via et N-formyl-derivat av aminet,

hvoretter, om ønsket, forbindelsen oppnådd ved metode a) og b) omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.