



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 67696
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Julkaisu Suomessa 10.05.1985
Patent meddelat

(51) Kv.lk.4/Int.Cl.4 C 07 D 213/38

(21) Patenttihakemus — Patentansökning	771591
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	19.05.77
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	19.05.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	22.11.77
(44) Nähtäväksiänon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 21.05.76

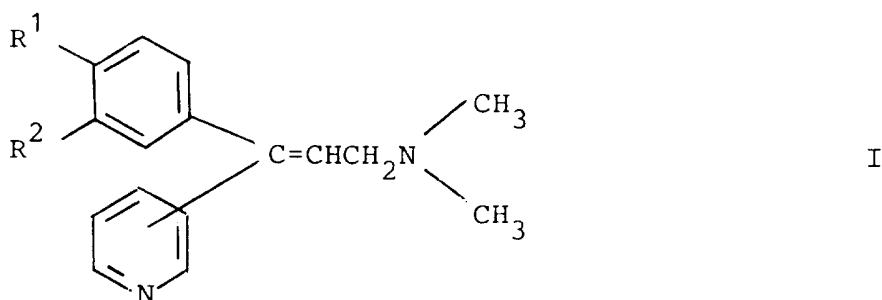
Ruotsi-Sverige(SE) 7605780-1

- (71) Astra Läkemedel Aktiebolag, S-151 85 Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)
(72) Thore Oskar Värner Rydh, Södertälje, Carl Bengt Johan Ulff, Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)
(74) Berggren Oy Ab
(54) Menetelmä masennusta ehkäisevästi vaikuttavan N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinidihydrokloridin monohydraatin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamindihydroklorid monohydrat med antidepressiv verkan

Tämä keksintö koskee menetelmää masennusta ehkäisevästi vaikuttavan N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinin dihydrokloridin monohydraatin valmistamiseksi.

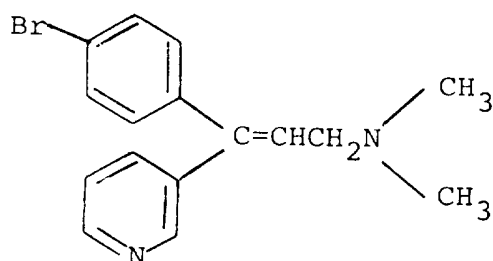
Keksinnön tarkoituksena on saada aikaan yhdiste, jolla on parantuneet varastointiominaisuudet ja joka voidaan valmistaa edullisella tavalla verrattuna vastaaviin aikaisemmin tunnettuihin yhdisteisiin.

Belgialaisesta patentista n:o 781 105 tunnetaan yleisen kaavan



mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 ja R^2 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat H, Cl ja Br ja joissa pyridyyli-ryhmä on sitoutunut 2-, 3- tai 4-asemaan. Muiden yhdisteiden joukossa on mainittu erityisesti yhdisteen

67696



II

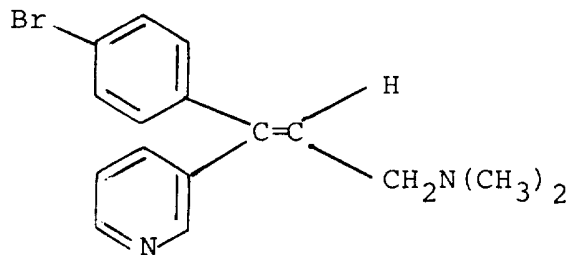
vedetön dihydrokloridi, jolla on terapeuttista arvoa masennustilojen hoidossa.

Mainitun kirjallisuusviitteen mukaisesti saadaan vedetön yhdiste eetteriliuoksessa olevasta vastaavasta emäksestä syöttämällä kuivaa HCl:a. On osoittautunut, että puhdistettaessa yhdistettä erottamalla ja kuivaamalla on huomattava osa vedettömästä yhdisteestä mitä suurimmassa määrin soveltumaton farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen. Vastaavilla yhdisteillä on dihydrokloridin kiteytyminen etanolistä tunnettu kirjallisuusviitteestä. Tällä menettelyllä saadaan etanolaatti. On kuitenkin osoittautunut, että puhdistettaessa tätä yhdistettä erottamalla ja kuivaamalla jää jäljelle huomattava määrä liuotinainetta. Tämän liuotinaineen poistamiseksi tarvitaan suunnilleen 1-2 vuorokauden kuivaus suunnilleen 90-100°C:n lämpötilassa. Nämä olosuhteet, jotka ovat sellaisenaan epämukavat, saattavat edelleen aiheuttaa tuotteen värjäytymistä ja hajaantumista. Vedetön yhdiste ei sovellu farmaseuttisten valmisteiden, kuten tablettien valmistukseen johtuen sen hygroskooppisista ominaisuuksista. Varastoidessa vedetön yhdiste absorboi kosteutta muodostaen kovia kakkuja, jotka on murskattava ennen jatkokäsittelyä.

Aikaisemmin tunnettuun yhdisteeseen liittyvät haitat on menestyksellisesti voitettu tämän keksinnön avulla, joka tarjoaa käytettäväksi uutena yhdisteenä yllä olevan kaavan II mukaisen yhdisteen dihydrokloridin monohydraatin ts. N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinin dihydrokloridin monohydraatin.

Keksinnön mukainen yhdiste esiintyy kahdessa stereoisomeerisessä muodossa, ts. E-muodossa ja Z-muodossa. Yhdisteen terapeuttiset ominaisuudet ovat pääasiassa toisessa mainituista isomeereista, nimittäin Z-isomeerissa. Tämän keksinnön suositeltava toteutusmuoto on näin ollen Z-N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-alkyyliamiinin dihydrokloridin monohydraatti kaavan III mukaisesti.

67696

· 2HCl · H₂O III

Uuden yhdisteen farmaseuttiset valmisteet muodostavat keksinnön toisen edullisen näkökohdan. Niinpä yhdiste voidaan sekoittaa kiinteiden farmaseuttisten valmisteiden eri muotoihin, kuten tabletteihin ja rakeisiin. Sopivasti yhdiste sekoitetaan oraaliseen käyttöön tarkoitettuihin farmaseuttisiin valmisteisiin. Tavallisesti aktiivinen aine muodostaa 0,1-95 paino-% valmisteesta, aivan erityisesti 2-50 paino-% oraaliseen käyttöön soveltuvilla valmisteilla.

Keksinnön mukaista yhdistettä sisältävien farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi oraaliseen käyttöön tarkoitettujen annosyksikköjen muotoon voidaan valittu yhdiste sekoittaa kiinteään jauhemaiseen kantoaineeseen, esim. laktoosiin, sakkaroosiin, sorbitoliin, mannitoliin, tärkkelyksiin, kuten perunatärkkelykseen, maissitärkkelykseen tai amylopektiiniin, selluloosajohdannaisiin tai gelatiiniin ja voiteluaineeseen kuten magnesiumstearaattiin, kalsiumstearaattiin tai polyetyleeniglykolivahoihin ja puristaa sen jälkeen tablettien muodostamiseksi. Jos vaaditaan päällystettyjä tabletteja, voidaan yllä kuvatulla tavalla valmistetut sydämet päällystää väkevöidyllä sokeriliuoksella, joka voi sisältää esimerkiksi arabikumia, gelatiinia, talkkia tai titaanidioksidia. Vaihtoehtoisesti voidaan tabletti päällystää lakalla, joka on liuotettu herkkäliikkeiseen orgaaniseen liuotinaaineeseen tai orgaanisten liuotinaaineiden seokseen. Näihin päällysteisiin voidaan lisätä väriaineita, jotta voitaisiin erottaa tabletit, jotka sisältävät eri aktiivisia aineita tai eri määriä aktiivista yhdistettä.

Peräsuolen kautta käytettäväksi tarkoitettuja annostusyksikköjä voidaan valmistaa peräpuikoista, jotka sisältävät aktiivista ainetta sekoitettuna neutraaliin rasvaperusaineeseen, tai peräsuolen gelatiinikapseleista, jotka sisältävät aktiivista aineosaa sekoitettuna kasvisöljyyn tai paraffiiniöljyyn.

Keksinnön mukainen yhdiste voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

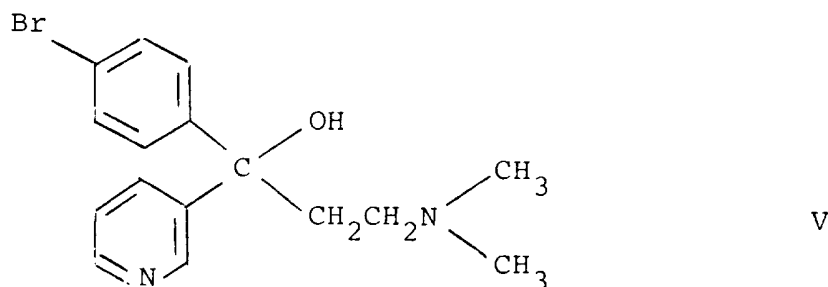
67696

a) N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiiniemäs saatetaan liuoksena reagoimaan vesipitoisen kloorivedyn kanssa ja muodostunut sakka kerätään talteen, tai

b) vedetön N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinidihydrokloridi saatetaan liuoksena reagoimaan veden kanssa ja annetaan kiteytyä.

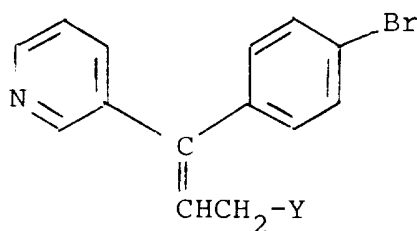
Yllä esitetyn reaktion a) lähtöaine voidaan saada

aa) dehydratoimalla yhdistettä, jolla on kaava



Dehydratointi voidaan suorittaa käsittelemällä rikkihapolla ja lämmittämällä reaktioseosta, muilla happokatalyysityypeillä tai katalyysillä käyttäen kiinteää dehydratointikatalyyttiä 300-500°C:n lämpötilassa.

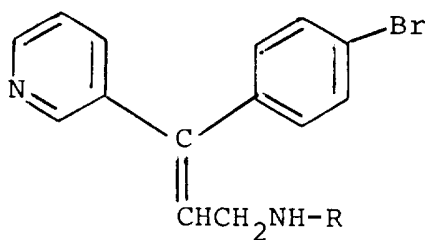
ab) alkyloimalla dimetyyliamiinia yhdisteellä, jolla on kaava



jossa Y on poistuva ryhmä, kaavan II mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

Valaisevia esimerkkejä ryhmästä Y ovat halogeenit, kuten Cl, Br ja J tai sulfonaatit, kuten metaanisulfonaatti, tolueenisulfonaatti ja benseenisulfonaatti.

ac) mono- tai dimetyloimalla yhdistettä, jolla on kaava



jossa R on CH_3 tai H.

Yllä olevan reaktion b) lähtöaine voidaan saada käsittelemällä yhdistettä, joka on saatu jonkun raaktioista aa), ab) tai ac) mukaisesti, kuivalla HCl:llä.

Isomeerisesti puhdas tuote, esim. kaavan III mukainen suositeltava isomeeri voidaan saada joko lopputuotteen, lähtöaineen tai jonkun reaktiovaiheen välituotteen isomeeriseoksen isomeerierotuksella tai hajotuksella edellyttäen, että lopputuotteen kaksoissidos on läsnä mainitussa lähtöaineessa tai välituotteessa ja ettei tätä kaksoissidosta katkaista seuraavissa reaktiovaiheissa.

Esimerkki 1

90 g N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinia liuotettiin asetoniin (900 ml) ja 2 ekvivalenttia väkevää suolahappoa lisättiin jäähdyttäen. Kun jäähdytystä n. 0°C :ssa oli tapahtunut 1 tunnin ajan, suodatettiin sakka ja pestiin asetonilla. Uudelleenkiteytys suoritettiin isopropanolista (800 ml) ja vedestä (15 ml). (Z)-N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinin dihydrokloridin monohydraattia saatiin sen jälkeen, kun oli pesty isopropanolilla ja kuivattu n. 50°C :ssa. Sp. $195\text{--}200^\circ\text{C}$ (hajaantui). Karl-Fisher-analyysi osoitti 4,4 paino-%:n vesipitoisuutta.

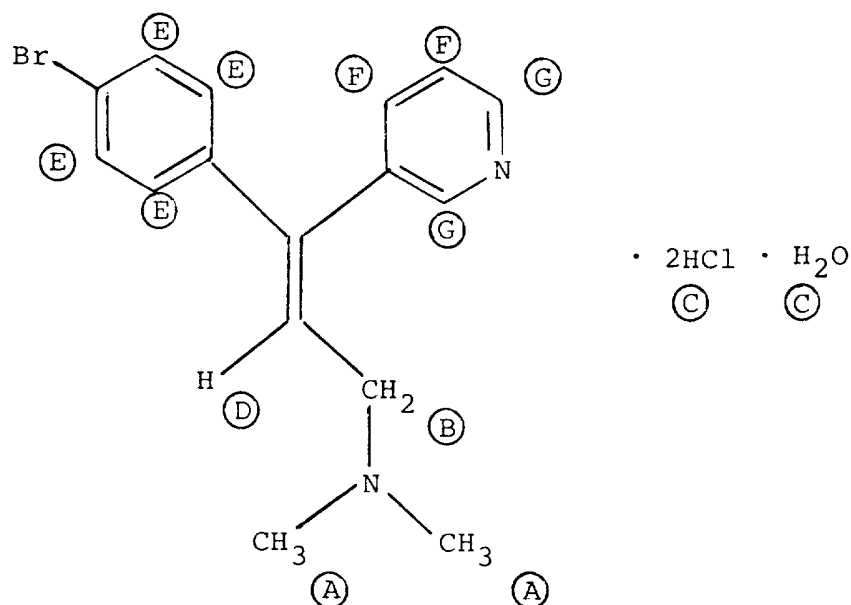
IR-spektri saatiin KBr-tablettitekniikalla (1 mg 250 mg:ssa KBr). Alueet: $4000\text{--}650\text{ cm}^{-1}$. Laite: Perkin-Elmer IR Spectrometer.

Merkittävää absorptiota (yleensä pienempi kuin 50 %:n transmittanssi) mitattiin niillä aaltoluvuilla, jotka esitetään alla yhdessä niiden oletettujen vastaavien rakenneosien kanssa.

Aaltoluku cm ⁻¹	Rakenneososa
3300	veden OH ⁻
2600-2400	ammonium
1650	hiilen kaksoissidos (transmittanssi ~ 60%)
1490 ja 1470	aromaattiset kaksoissidokset
820	disubstituoitu benseeni

NMR-spektri saatiin liuoksesta, jossa oli 100 mg yhdistettä 0,5 ml:ssa deuteriumoksidia. Tetrametyylisilaania (TMS) käytettiin sisäisenä standardina. Laite: Varian T 60 (60 MHz). Kemialliset jaksot esitetään seuraavassa:

Protoni	Kemiallinen jakso (ppm)
A	3,12
B	4,12
C	4,88
D	6,73
E	7,23-7,84
F	8,24-8,87
G	8,90-9,30



Esimerkki 2

30,06 g epäpuhdasta N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinia liuotettiin 300 ml:an eetteriä ja 95 ml 2,6-n HCl eetterissä lisättiin. Saatiin epäpuhdas vedetön dihydrokloridi, joka

suodatettiin ja tyhjökuivattiin. Vedetön dihydrokloridi liuotettiin 150 ml:an isopropanolia ja 4 ml:an vettä (5 ekvivalenttia) lämmittäen ja tuotteen annettiin kiteytyä. Saanto 20 g (Z)-N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinin dihydrokloridin monohydraattia. Karl Fisher-analyysi osoitti 4,5 paino-%:n vesipitoisuutta.

Esimerkki 3: Välituotteiden valmistus

Vaihe 1: 1-(4-bromifenyyli)-3-dimetyyliamino-1-propani

Tämä yhdiste valmistettiin antamalla 4-bromiasetofenonin reagoida paraformaldehydin ja dimetyyliamiinihydrokloridin kanssa tavanomaisessa Mannich-reaktiossa.

Vaihe 2: 1-(4-bromifenyyli)-1-(3-pyridyyli)-3-dimetyyliamino-1-propanoli

3-pyridyyllilitium-välituotetta, joka oli muodostettu käsittelemällä 3-bromipyridiiniä butyyllilitiumilla eetterissä matalassa lämpötilassa, käsiteltiin 1-(4-bromifenyyli)-1-dimetyyliamino-1-propanolilla liuotettuna eetteriin 1-(4-bromifenyyli)-1-(3-pyridyyli)-3-dimetyyliamino-1-propanolin saamiseksi.

Reaktioseos hydrolysoitiin jäällä ja vedellä, vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla pH-arvolla 4, mitä seurasi eetteriuutto pH-arvolla 10. Haihdutuksen jälkeistä jäännöstä hierrettiin petroli-eetterin ja eetterin seoksessa. Kiteinen tuote kiteytettiin uudelleen isopropanolista.

Vaihe 3: N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiini

Vaiheesta 2 saatu tuote dehydrattiin etikkahappoanhydridillä ja rikkihapolla. Reaktioseos kaadettiin jäälle ja vesifaasi uutettiin eetterillä pH-arvolla 10. Liuotinaineen haihdutus tuotti emäksen.

Vertailukokeet

Stabiilisuus vakiokosteudessa ja huoneen lämpötilassa

Keksinnön mukaista yhdistettä verrattiin vastaavaan vedettömään dihydrokloridiin ja dihydrokloridiin, joka sisälsi yhden ekvivalentin etanolia.

Taulukko 1

Paino eri suhteellisissa kosteuksissa varastoinnin jälkeen

Suhteellinen kosteus	Monohydraatti	Vedetön	Etanolaatti
40 %	muuttumaton (1 viikko)	kasvanut 4,6 % (1 vrk)	pienentynyt 5 % (4 vrk)
60 %	muuttumaton (1 viikko)	kasvanut 4,6 % (1 vrk)	pienentynyt 4 % (5 vrk)
90 %	kasvanut 12 % (1 viikko)	kasvanut 50 % (6 vrk) ha- jaantunut	muuttumaton (8 h) kasvanut 11 % (4 vrk)

Tulos: Monohydraatti on stabiili 40 ja 60 %:n suhteellisessa kosteudessa huoneenlämpötilassa, joissa olosuhteissa vedetön yhdiste ja etanolaatti eivät ole stabiileja.

Stabiilisuus tyhjökuivauksessa

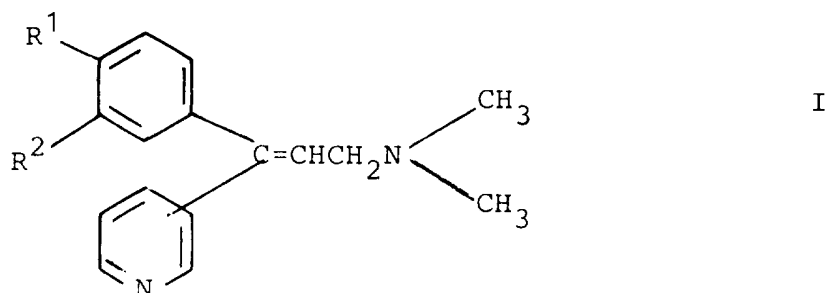
Etanolaatti: Tarvittiin kuivausta 110°C:ssa suunnilleen 24 tunnin ajan etanolimäärän pienentämiseksi alle 0,5 %:n hyväksyttävän tason. Kuivauksen jälkeen kasvanut sameus, väri ($A_{405\text{nm}} = 0,165$) ja ylimääräiset taplät ohutlevykromatogrammissa osoittivat hajaantumista.

Monohydraatti: Tarvittiin suunnilleen 2-4 tunnin kuivaus 40°C:ssa tuotteen saamiseksi, joka soveltuu kiinteiden farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen. Hajaantumista ei voitu todeta tutkimalla sameutta, väriä tai ohutlevykromatogrammia. 6 vuorokauden varastoinnin jälkeen 45°C:ssa oli $A_{405\text{nm}} = 0,05$.

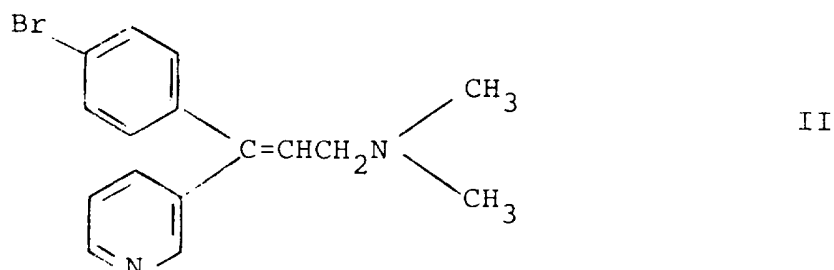
Föreliggande uppfinning hänför sig till ett förfarande för framställning av N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamindihydroklorid monohydrat med antidepressiv verkan.

Ändamålet med uppfinningen är att erhålla en förening som har förbättrade lagringsegenskaper och som kan framställas på ett fördelaktigt sätt jämfört med liknande, tidigare kända föreningar.

Från belgiska patentet nr 781 105 är föreningar enligt den allmänna formeln



kända, varvid R^1 och R^2 är valda från gruppen H, Cl och Br, och varvid pyridylgruppen är bunden i 2-, 3- eller 4-position. Specifikt nämnda är bland andra föreningar den vattenfria dihydrokloriden av föreningen



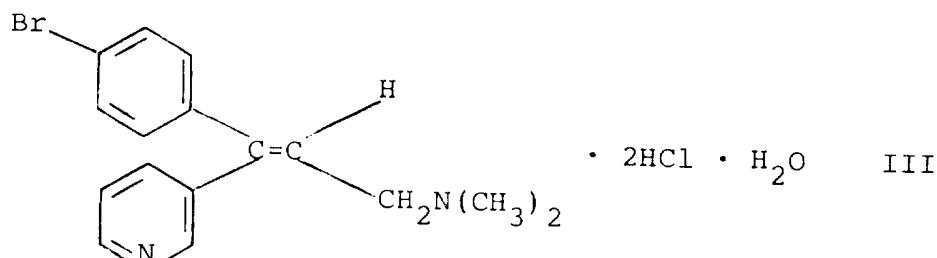
som har terapeutiskt värde i behandlingen av depressiva tillstånd.

Enligt den nämnda referensen erhålls den vattenfria föreningen från den motsvarande basen i eterlösning, genom införande av torr HCl. Det har visat sig, att vid upparbetning av föreningen genom separation och torkning är en avsevärd del av den vattenfria föreningen i högsta grad olämplig för framställning av farmaceutiska beredningar. För liknande föreningar är kristallisation av dihydrokloriden ur etanol känd från referensen. Genom detta förfarande erhålls etanolatet. Det har emellertid visat sig att vid upparbetning av denna förening genom separation och torkning kvarhålls en avsevärd mängd lösningsmedel. För att avlägsna detta lösningsmedel, erfordras torkning i omkring 1-2 dygn vid

en temperatur av omkring 90-100°C. Dessa betingelser som är obekväma i sig själva, kan vidare orsaka missfärgning och sönderfall av produkten. Den vattenfria föreningen är inte lämplig för framställning av farmaceutiska beredningar såsom tabletter, beroende på dess hygroskopiska egenskaper. Vid lagring absorberar den vattenfria föreningen fuktighet till bildning av hårda kakor, vilka måste brytas upp före vidare behandling.

Nackdelarna med den tidigare kända föreningen har framgångsrikt övervunnits av föreliggande uppfinning som tillhandahåller, såsom en ny förening, dihydroklorid, monohydratet av föreningen enligt formel II ovan dvs. N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid monohydrat.

Föreningen enligt uppfinningen existerar i två stereoisomera former, dvs. i en E-form och en Z-form. De terapeutiska egenskaperna hos föreningen ligger huvudsakligen i en av nämnda isomerer, nämligen Z-isomeren. Den föredragna utföringsformen av föreliggande uppfinning är således Z-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid monohydrat enligt formeln III.



Farmaceutiska beredningar av den nya föreningen utgör en ytterligare fördelaktig aspekt av uppfinningen. Föreningen kan således inblandas i olika former av fasta farmaceutiska beredningar såsom tabletter eller granulat. Lämpligen inblandas föreningen i farmaceutiska beredningar för oral användning. Vanligen utgör den aktiva substansen från 0,1 till 95 viktprocent av beredningen, mer specifikt från 2 till 50 viktprocent för beredningar lämpliga för oral administration.

För att framställa farmaceutiska beredningar innehållande en förening enligt uppfinningen i form av dosenheter för oral användning, kan den utvalda föreningen blandas med en fast pulverformig

bärare t.ex. laktos, sackaros, sorbitol, mannitol, stärkelser såsom potatisstärkelse, majsstärkelse eller amylopektin, cellulosaderivat, eller gelatin, och ett smörjmedel såsom magnesiumstearat, kalciumstearat eller polyetylenglykolvaxer, och därefter pressas till bildning av tabletter. Om överdragna tabletter erfordras kan kärnorna framställda såsom ovan beskrivits övertäckas med en koncentrerad sockerlösning som kan innehålla t.ex. gummi arabikum, gelatin, talk eller titandioxid. Alternativt kan tabletten täckas med ett lack upplöst i ett lättflyktigt organiskt lösningsmedel eller en blandning av organiska lösningsmedel. Färgämnen kan sättas till dessa överdrag för att lätt skilja mellan tabletter innehållande olika aktiva substanser eller olika mängder av den aktiva föreningen.

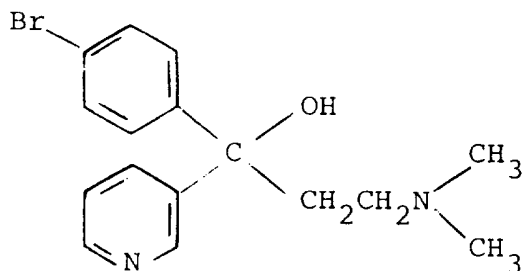
Doseringsenheter för rektal användning kan framställas av suppositorier innehållande den aktiva substansen i blandning med en neutral fettbas, eller rektala gelatinkapslar innehållande den aktiva substansen i blandning med vegetabilisk olja eller paraffinolja.

Föreningen enligt uppfinningen kan framställas på följande sätt:

- a) Omsättning av basen N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin i lösning med vatteninnehållande klorväte, och uppsamling av det utfällda dihydrokloridmonohydratet, eller
- b) omsättning av den vattenfria dihydrokloriden av N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin i lösning med vatten och kristallisering.

Utgångsmaterial för reaktion a) ovan kan erhållas

- aa) genom dehydratisering av en förening enligt formeln

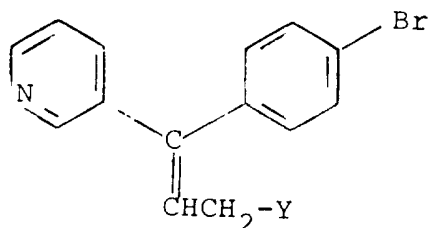


V

Dehydratiseringen kan göras genom behandling med svavelsyra och uppvärmning av reaktionsblandningen, genom andra typer av

syrakatalys eller genom katalys med en fast dehydratiseringskatalysator vid en temperatur av 300-500°C.

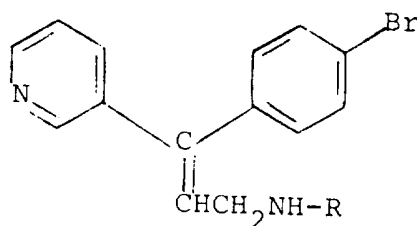
ab) genom alkylering av dimetylamin med en förening enligt formeln



vari Y är en avgångsgrupp till bildning av en förening enligt formeln II.

Belysande exempel på gruppen Y är halogener såsom Cl, Br, I eller sulfonater såsom metansulfonat, toluensulfonat och bensensulfonat.

ac) genom mono- eller di-metylering av en förening enligt formeln



vari R är CH₃ eller H.

Utgångsmaterial för reaktionen b) ovan kan erhållas genom att behandla föreningen erhållen enligt någon av reaktionerna aa), ab) eller ac) med torr HCl.

En isomerren produkt t.ex. den föredragna isomeren enligt formel III kan erhållas genom isomerseparation eller omvandling av en isomerblandning av antingen slutprodukten, ett utgångsmaterial eller en mellanprodukt av något reaktionssteg, förutsatt att slutprodukten dubbelbindning är närvarande i nämnda utgångsmaterial eller mellanprodukt, och att denna dubbelbindning inte bryts upp i ett följande reaktionssteg.

Exempel 1

90 g N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin upplöstes i aceton (900 ml) och 2 ekvivalenter koncentrerad saltsyra tillsattes under avkylning. Efter avkylning till omkring 0°C i 1 timme avfiltrerades fällningen och tvättades med aceton. Omkristallisation gjordes från isopropanol (800 ml) och vatten (15 ml). (Z)-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin dihydroklorid monohydrat erhöles efter tvättning med isopropanol och torkning vid omkring 50°C . Smp. $195-200^{\circ}\text{C}$ (sönderfall). Karl Fisher-analys visade en vattenhalt av 4,4 viktprocent.

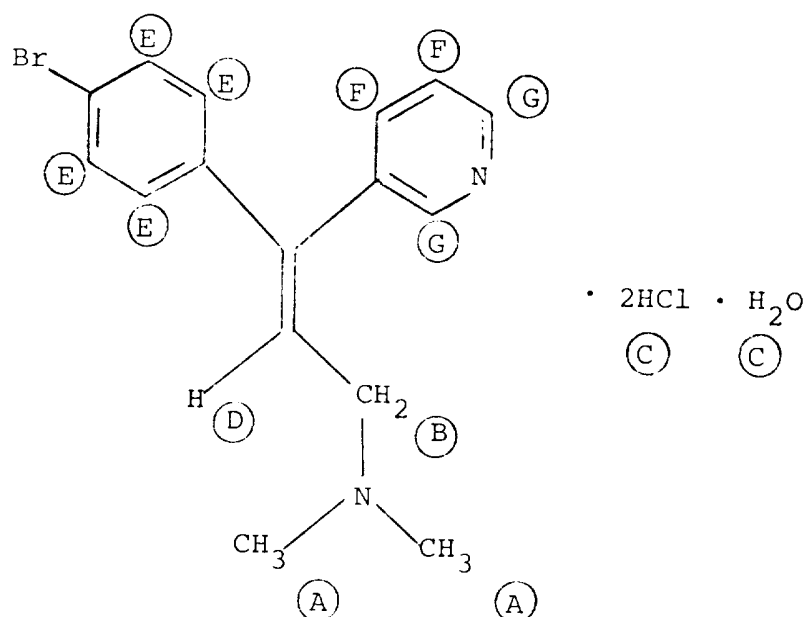
Ett IR-spektrum erhöles med KBr-pellet-tekniken (1 mg i 250 mg KBr). Områden: $4000-650\text{ cm}^{-1}$. Instrument: Perkin-Elmer IR Spectrometer.

Markerad absorption (i allmänhet mindre än 50 % transmittans) uppmättes i de vågtal som ges nedan med dess antagna motsvarande strukturelement.

<u>Vågtal</u> <u>cm^{-1}</u>	<u>Strukturelement</u>
3300	OH^- i vatten
2600-2400	Ammonium
1650	Kol dubbelt band (transmittans $\sim 60\%$)
1490 och 1470	Aromatisk, dubbla band
820	Disubstituerad bensen

Ett NMR-spektrum erhöles från en lösning av 100 mg av föreningen i 0,5 ml deuteriumoxid. Tetrametylsilan (TMS) användes som en intern standard. Instrument: Varian T 60 (60 MHz). De kemiska skiftena ges såsom följer.

<u>Proton</u>	<u>Kemiskt skifte (ppm)</u>
A	3,12
B	4,12
C	4,88
D	6,73
E	7,23-7,84
F	8,24-8,87
G	8,90-9,30



Exempel 2

30,0 g rå N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin upplöstes i 300 ml eter och 95 ml 2,6N HCl i eter tillsattes. Den råa vattenfria dihydrokloriden erhöjls, avfilterades och vakuumtorkades. Den vattenfria dihydrokloriden upplöstes i 150 ml isopropanol och 4 ml vatten (5 ekv) under uppvärmning och produkten tilläts kristallisera. Utbyte 20 g (Z)-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid monohydrat. Karl Fisher-analys visade en vattenhalt av 4,5 viktprocent.

Exempel 3: Framställning av mellanrprodukter

Steg 1: 1-(4-bromfenyl)-3-dimetylamino-1-propan

Denna förening framställdes genom att reagera 4-bromacetofenon med paraformaldehyd och dimetylaminhydroklorid i en konventionell Mannich-reaktion.

Steg 2: 1-(4-bromfenyl)-1-(3-pyridyl)-3-dimetylamino-1-propanol

Mellanprodukten 3-pyridyllitium, bildad genom behandling av 3-brompyridin med butyllitium i eter vid låg temperatur, behandlades med 1-(4-bromfenyl)-1-dimetylamino-1-propanon, upplöst i eter, för att ge 1-(4-bromfenyl)-1-(3-pyridyl)-3-dimetylamino-1-propanol.

Reaktionsblandningen hydrolyserades med is och vatten, vattenfasen extraherades med metylenklorid vid pH 4, följt av eterextraktion vid pH 10. Återstoden efter indunstning revs med petroleometer och eter. Den kristallina produkten omkristalliserades

ur isopropanol.

Steg 3: N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin

Produkten från steg 2 dehydratiserades med ättiksyraanhydrid och svavelsyra. Reaktionsblandningen hällades på is och vattenfasen extraherades med eter vid pH 10. Indunstning av lösningsmedlet gav basen.

Jämförelseförsök

Stabilitet vid konstant fuktighet och rumstemperatur

Föreningen enligt uppfinningen jämfördes med den motsvarande vattenfria dihydrokloriden och dihydroklorid innehållande 1 ekv. etanol.

Tabell 1

Vikt efter lagring vid olika relativ fuktighet

Relativ fuktighet	Monohydrat	Vattenfri	Etanolat
40%	oförändrad (1 vecka)	ökad 4,6% (1 dygn)	minskad 5% (4 dygn)
60%	oförändrad (1 vecka)	ökad 4,6% (1 dygn)	minskad 4% (5 dygn)
90%	ökad 12% (1 vecka)	ökad 50% (6 dygn) sönderfluten	oförändrad (8 h) ökad 11% (4 dygn)

Resultat: Monohydratet är stabilt vid 40 och 60% relativ fuktighet vid rumstemperatur, under vilka omständigheter den vattenfria föreningen och etanolatet inte är stabila.

Stabilitet vid vakuumtorkning

Etanolat: Torkning vid 110°C i omkring 24 timmar erfordrades för att minska mängden etanol till den acceptabla nivån mindre än 0,5%. Efter torkning antydde sönderfall av ökad turbiditet, färg ($A_{405\text{nm}} = 0,165$) och extra fläckar på TLC.

Monohydrat: Torkning vid 40°C i omkring 2-4 timmar erfordrades för att erhålla en produkt lämplig för att framställa fasta farmaceutiska beredningar. Sönderfall kunde icke upptäckas genom att studera turbiditet, färg eller TLC. Efter lagring vid 45°C i 6 dygn var $A_{405\text{nm}} = 0,05$.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä masennusta ehkäisevästi vaikuttavan N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinin dihydrokloridin monohydraatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 - a) N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiiniemäs saatetaan liuoksena reagoimaan vesipitoisen kloorivedyn kanssa ja muodostunut sakka kerätään talteen, tai
 - b) vedetön N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinidihydrokloridi saatetaan liuoksena reagoimaan veden kanssa ja annetaan kiteytyä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan Z-N,N-dimetyyli-3-(4-bromifenyyli)-3-(3-pyridyyli)-allyyliamiinin dihydrokloridin monohydraattia.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä a) käytetään polaarista liuotinainetta, kuten asetonia.
4. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menettely a) toteutetaan jäädyttäen.
5. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menettelyssä a) käytetty vesipitoinen kloorivety on väkevää suolahappoa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin dihydroklorid monohydrat med antidepressiv verkan, k ä n n e t e c k n a t av att
 - a) basen N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin i lösning reageras med vattenhaltigt klorväte och den bildade fällningen uppsamlas, eller att
 - b) vattenfri N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminidihydroklorid i lösning omsättes med vatten och tillåts kristallisera.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att Z-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin dihydroklorid monohydrat framställles.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k -
n a t av att i förfarandet a) användes ett polärt lösningsmedel
såsom aceton.

4. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1-3,
k ä n n e t e c k n a t av att förfarandet a) genomföres under
kylning.

5. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1-4,
k ä n n e t e c k n a t av att det vattenhaltiga klorvätet
använt i förfarandet a) är koncentrerad saltsyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—