

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 126619

Int. Cl. C 07 d 5/06 Kl. 12 o-21

Patentsøknad nr. 1352/69	Inngitt	31.3.1969
Løpedag	-	
Søknaden alment tilgjengelig fra		3.10.1969
Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt		5.3.1973
Prioritet begjært fra:	2.4.1968 USA, nr. 718220	

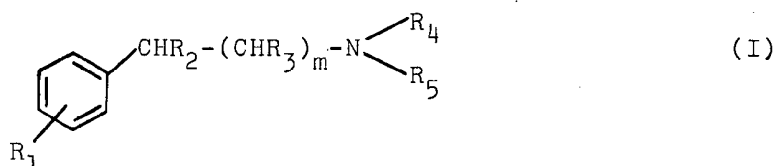
USV Pharmaceutical Corporation,
800 Second Avenue, New York, N.Y., USA.

Oppfinnere: Ernest Magnien, 67-36, 166th Street,
Flushing, N.Y. og Bill Elpern, 9 Surrey Way,
White Plains, N.Y., USA.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Analogifremgangsmåte til fremstilling av
terapeutisk virksomme amfetaminderivater
eller amfetaminlignende forbindelser.

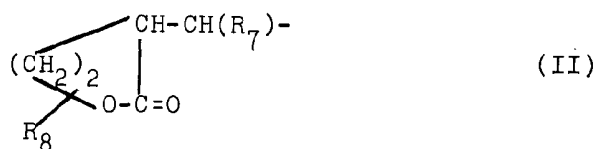
Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte
til fremstilling av nye terapeutisk virksomme amfetaminderivater eller
amfetaminlignende forbindelser med den generelle formel:



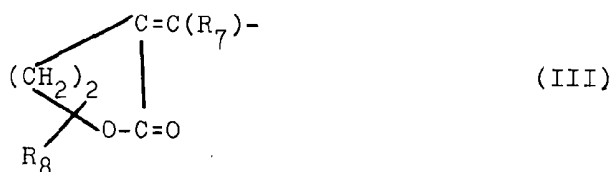
hvor m er 0 eller 1, R₁ er hydrogen, halogen, lavere-alkyl eller lavere-alkoksy, R₂ er hydrogen eller hydroksy, R₃ er hydrogen, lavere-alkyl eller fenyl-lavere-alkyl, R₄ er hydrogen eller lavere-alkyl og R₅ er en laktongruppe med formelen:

Kfr. kl. 12q-6/01

126619



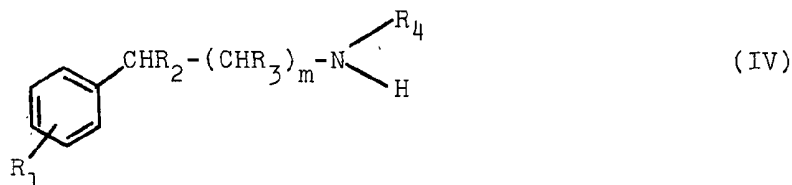
eller



hvor R_7 er hydrogen, lavere-alkyl eller fenyl, og R_8 er hydrogen, lavere-alkyl, fenyl, lavere-alkoksymetyl eller fenoksymetyl.

Amfetamin er et virksomt anoreksisk middel og brukes som sådant ved behandling av fettsyke. I tillegg til sin anoreksiske aktivitet har imidlertid amfetamin også stimulerende aktivitet på sentralnervesystemet, noe som er uønsket når pasientene behandles for fettsyke. De ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser er i besittelse av de ønskede anoreksiske egenskaper og har samtidig den fordel at de har liten eller ingen stimulerende virkning på det sentrale nervesystem.

De nye forbindelser med formel (I) fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved at et amin med formelen:



hvor m , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et lakton med formelen:



hvor R_7 og R_8 har den ovenfor angitte betydning, og, om ønsket, hydrogenering av det erholdte produkt.

Denne reaksjon foretas ved romtemperatur i nærvær av et

inert oppløsningsmiddel, slik som benzen, toluen, heksan, kloroform, klorbenzen eller lignende.

Laktonforbindelser med formel II oppnåes lett ved å hydrogenere dobbeltbindingen i laktonet med formel III.

For å fremstille ring-substituerte acyl-laktoner kan et passende, substituert 1,2-epoksyd omsettes med natriumsaltet av en β -ketoester.

Produktet oppnåes i uren form ved fordampning av det inerte oppløsningsmiddel, og det kan deretter renses ved krystallisering.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1 d-2-(2-hydroksyetyl)-3-(1-fenyl-2-propylamino)-krotonsyrelakton.

En oppløsning av 200 g (1.485 mol) d-amfetamin i 200 ml benzen ble tilsatt 190 g (1.485 mol) 2-acetylbutyrolakton. Etter 18 timer ble benzenoppløsningen fradekantert det utskilte vann og deretter tørket over MgSO_4 . Benzenet ble fjernet i vakuum, og den resulterende olje ble krystallisert fra eter til 187 g (81.5 %) råprodukt. En ytterligere krystallisering fra eter resulterte i 107 g rent produkt med et smeltepunkt på $64^\circ - 67^\circ\text{C}$.

Eksempel 2

(a) 2-acetyl-4-fenoksymetylbutyrolakton.

En oppløsning av 11.5 g (0.5 mol) natrium i 200 ml tørket etanol ble ved 50°C tilsatt 65 (0.5 mol) etylacetoacetat. Denne oppløsning ble så tilsatt 75 g (0.5 mol) 1,2-epoksy-3-fenoksypropan. Blandingen ble hensatt i 40 timer. Deretter ble 30 g (0.5 mol) eddiksyre og 100 ml vann tilsatt under avkjøling, og den resulterende olje ble ekstrahert over eter. En fordampning til et lite volum og en etterfølgende avkjøling resulterte i krystaller som smeltet ved $70^\circ - 73^\circ\text{C}$. Omkrystallisering fra etylacetat-heksan ga et rent produkt med et smeltepunkt på $72^\circ - 73^\circ\text{C}$.

(b) d-2-(2-hydroksy-3-fenoksypropyl)-3-(1-fenyl-2-propylamino)-krotonsyre-lakton.

En blanding av 20 g (0.085 mol) 2-acetyl-4-fenoksymetylbutyrolakton og 7.7 g (0.057 mol) d-amfetamin i 100 ml benzen ble hensatt ved romtemperatur i 60 timer. Et fargeløst, fast stoff skilte seg ut 10 minutter etter sammenblanding, men løste seg opp senere ved henstand. Oppløsningen ble tilbakeløpskokt i $\frac{1}{2}$ time og deretter destillert til 16.8 g stoff med et kokepunkt på $250^\circ - 260^\circ\text{C}/0.2\text{ mm Hg}$, og en n_D^{25} på 1.5920.

126619

Eksempel 3 Etyl-3-(1-metyl-2-fenetylamino)-krotonat.

En blanding av 13.5 g d-amfetamin og 13.0 g etylacetoacetat i 20 ml xylene ble tilbakeløpskokt i 4 timer med fjerning av vann i en Dean-Stark-felle. Etter fordampning av xylenet ble residuet destillert til 9.0 g produkt med et kokepunkt på $128^{\circ}/0.03$ mm Hg, $n_D^{25}=1.5385$.

Eksempel 4 3-(1,3-difenyl-2-propylamino)-2-(2-hydroksyetyl)-krotonsyrelakton.

En oppløsning av 15 g 1,3-difenyl-2-aminopropan (fremstilt ved LiAlH_4 reduksjon av det tilsvarende oksim) og 9.1 g 2-acetylbutyrolakton i 20 ml benzen ble tilbakeløpskokt i 4 timer ved fjerning av vann. Produktet ble destillert etter at oppløsningsmidlet var fjernet, og man fikk som utbytte 20.7 g stoff med et kokepunkt på $210^{\circ} - 215^{\circ}\text{C}/0.05$ mm Hg. Dette stoff ble tilsatt 20 ml eter og et fargeløst, fast stoff ble frafiltrert. Filtratet ble behandlet med 80 ml heksan, og produktet som ble utskilt ble igjen frafiltrert. Omkrystallisering fra eter-heksan resulterte i et produkt med smeltepunkt på $63^{\circ} - 65^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 5 2-(hydroksyetyl)-3-d-(1-fenyl-2-propylamino)-smørsyrelakton.

En oppløsning av 50 g d-2-(2-hydroksyetyl)-3-(-fenyl-2-propylamino)-krotonsyrelakton i 250 ml etanol ble plassert i en Paarhydrogenator med 1 g platinaoksyd og rystet i 24 timer ved et trykk på 1.3 kg/cm^2 . Etter 24 timer ble ytterligere 1 g platinaoksyd tilsatt og rystingen ble fortsatt i 11 timer. Etter fjerning av den forbrukte katalysator ble oppløsningen fordampet, og residuet ble destillert til 35 g produkt med et kokepunkt på $162^{\circ} - 164^{\circ}\text{C}/0.05$ mm Hg, $n_D^{20} = 1.5635$. Maleatsaltet hadde et smeltepunkt på $109^{\circ} - 112^{\circ}\text{C}$.

Ved å anvende lignende fremgangsmåter ble følgende forbindelser fremstilt.

126619

Tabell I

Forbind- else nr.	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₇</u>	<u>R₈</u>	Smeltepunkt eller kokepunkt
$ \begin{array}{c} \text{C}=\text{C}(\text{R}_7)- \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_5 \quad \text{O}-\text{C}=\text{O} \\ \text{R}_8 \end{array} $ m=1, n=2, R₅=(CH₂)₂							
1	H	H	CH ₃ (dl)	H	CH ₃	H	83° - 84°
2	H	H	H	H	CH ₃	H	80° - 83°
3	p-Cl	H	CH ₃	H	CH ₃	H	83° - 85°
4	p-F	H	CH ₃	H	CH ₃	H	(170°/0.05 mm)
5	p-OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	87° - 88°
6	m-CF ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	85° - 87°
7	H	OH	CH ₃	H	CH ₃	H	186° - 188°
8	H	H	CH ₃	H	C ₃ H ₇	H	(172°/0.08 mm)
9	H	H	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H	103° - 104°
10	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	(160°-166°/0.02 mm)
11	H	H	CH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅	(236°-242°/0.2 mm)
12	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	(200°/0.3 mm)
13	p-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	(176°-178°/0.2 mm)
14	o-OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	78° - 79°

Den anorexiske aktivitet og CNS aktiviteten i hunder for representative forbindelser er angitt i tabell II.

Tabell II

Nr. på forbindelse i tabell V eller eksempel	E.R.D.-50 (mg. b/kg)	Minimal CNS-stimulerende dose (mg. b/kg)
Amfetamin	0.75	0.5
Eksempel I	3.7	5.0
Eksempel III	5.8	
5	12.5	
Eksempel V	4.0	5.0
10	4.0	5.0
7	3.0	10.0

E.R.D.-50 er den effektive avvisningsdose hvor en halvpart av dyrene nektet å spise.

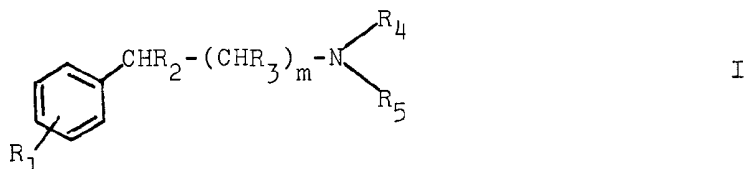
126619

De forbindelser som er beskrevet her kan administreres oralt i form av tabletter, kapsler, eliksirer, oppløsninger og lignende. Forbindelsene kan administreres i doser varierende fra 5 til 50 mg/kg daglig.

De individuelle enhetsdoseringer og frekvenser vil være avhengig av pasientens vekt, alder og fysiske tilstand, og vil lett kunne bestemmes av den lege som behandler pasienten.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme amfetamin-derivater eller amfetamin-lignende forbindelser, med den generelle formel:



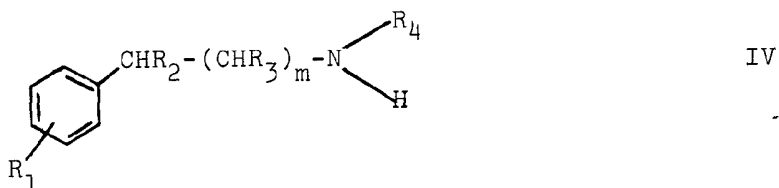
hvor m er 0 eller 1, R_1 er hydrogen, halogen, lavere-alkyl eller lavere-alkoksy, R_2 er hydrogen eller hydroksy, R_3 er hydrogen, lavere-alkyl eller fenyl-lavere-alkyl, R_4 er hydrogen eller lavere-alkyl og R_5 er en laktongruppe med formelen:



eller



hvor R_7 er hydrogen, lavere-alkyl eller fenyl, og R_8 er hydrogen, lavere-alkyl, fenyl, lavere-alkoksymetyl eller fenoksymetyl, karakterisert ved at et amin med formelen:



126619

hvor m , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et lakton med formelen:



hvor R_7 og R_8 har den ovenfor angitte betydning, og, om ønsket, hydrogenering av det erholdte produkt.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 1299M

Tysk utl. skrift nr. 1043587

Deutsche medizinische Wochenschrift 86, 1961, nr. 6, p. 373-377