



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 147243

(51) Int. Cl.³ C 07 D 307/87

(21) Patentsøknad nr. 770109

(22) Inngitt 13.01.77

(24) Løpedag 13.01.77

(41) Alment tilgjengelig fra 15.07.77

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 22.11.82

(30) Prioritet begjært 14.01.76, Storbritannia, nr. 1486/76

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive ftalanderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver
KEFALAS A/S,
Ottiliavej 7-9,
DK-2500 København-Valby,
Danmark.

(72) Oppfinner
KLAUS PETER BØGESØ, Kgs. Lyngby,
ANDERS STAUSBØLL TOFT, Farum,
Danmark.

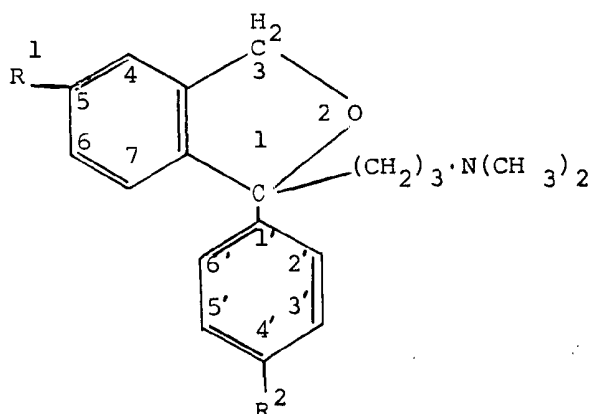
(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 118709, 118710 (12q-24)

147243

1

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive ftalaner med den følgende generelle formel:



hvor R^1 og R^2 hver representerer halogen, en trifluormetylgruppe, en cyano-gruppe eller $R\text{-CO-}$, hvor R er en alkylrest med fra 1-4 C-atomer samt syreaddisjons-salter derav med farmasøytisk fordragelige syrer.

I mange år ble depresjoner antatt å henge sammen med nedsatt aktivitet av sentrale adrenergiske prosesser, og den anti-depressive aktivitet av imipramin-lignende droger ble formodet å stamme fra en inhibering av noradrenalin-gjenopptaket. Følgelig ble anstrengelsene rettet mot å finne droger som forsterket noradrenalin ved å forhindre gjenopptak. Blandt ftalanene som er beskrevet i norsk patent nr. 118709 og 118710 ble det funnet at den sterkeste forbindelsen med en noradrenalin-potensierende virkning var et ftalan med metylgrupper i 3-stilling i ringstrukturen, ingen substituent i fenylringen, en usubstituert fenylring i 1-stilling og en monometylamino-propyl-gruppe knyttet til 1-stillingen. D.v.s. at bare for-

bindelser med to metylgrupper i 3-stilling ble funnet å være meget sterke potentiatorer for noradrenalin;

P.V. Petersen et al.; Acta pharmacol. et toxicol. 1966, Vol. 24, pg. 121.

På basis av nylige fremskritt i farmakologi og biokjemi av antidepressanter og depresjoner, anga Carlsson et al. "Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- α -ethyl-metatyramine": Europ.J.Pharmacol.1969, 5, 357-366, at blokkering av 5-hydroksytryptamin-gjenopptaket er involvert i den stemningshevende virkning av tricykliske antidepressanter, mens blokkering av noradrenalin-gjenopptak frembringer initiativ hos de nedtrykte pasienter. Også Lapin & Oxenkrug "Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect": Lancet 1969, 1, 132-136, angir at den stemningsforhöyende virkningen av monoaminoksydase-inhibitorer og elektroconvulsiv terapi henger sammen med en intensivering av serotoninergiske prosesser i hjernen.

Det er nå overraskende funnet at ftalanene med formel I samt deres syreaddisjons-salter med farmasöytisk fordragelige syrer har sterke potensiierende virkninger på tryptofan og 5-hydroksytryptofan som vist i pålitelig standard-forsök in vivo og forsöksdyr og også in vitro. På samme tid har forbindelsene praktisk talt ingen potensiierende virkning på noradrenalin eller adrenalin.

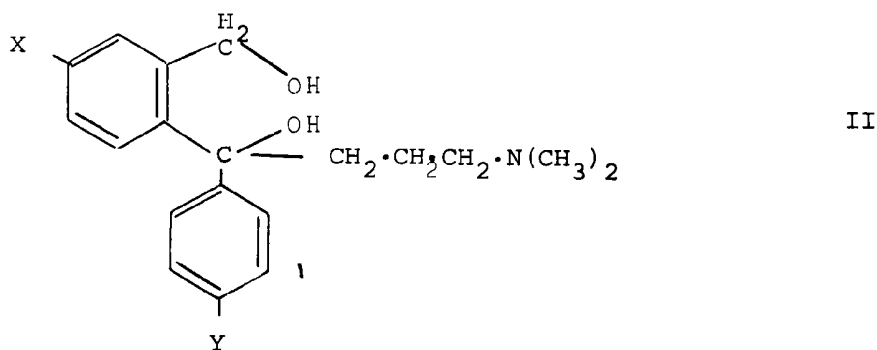
Forbindelsen med formel I, hvori minst en av substituentene R^1 og R^2 er en cyano-gruppe eller $R-CO-$, er nye forbindelser, mens andre forbindelser er bredt krevet i norsk patent nr. 118709 og 118710 uten at de forut er blitt fremstilt eller foreslått.

Forbindelsen med formel I og de ikke-toksiske syreaddisjonssalter derav kan administreres både oralt og parenteralt, f.eks. i form av tabletter, kapsler, pulvere, sirup eller løsninger for injeksjon.

Fremgangsmåtene for fremstillingen av ftalanene med formel I kan være faglige velkjente metoder for fremstilling av lignende ftalaner som de metoder som er beskrevet i norsk patent 118709 og 118710 eller enhver åpenbar kjemisk ekvivalent til disse fremgangsmåtene.

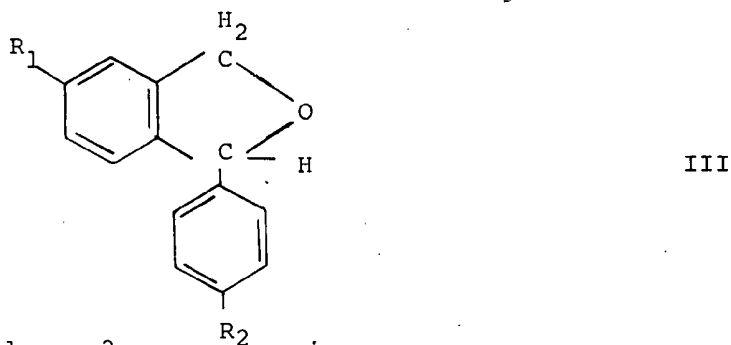
Ifølge oppfinnelsen fremstilles forbindelsene med formel I ved at man

a) omsetter en forbindelse med den følgende formel:



hvor X og Y hver representerer halogen eller en trifluor-metylgruppe med et dehydratiserende middel, og i tilfellet hvor X og Y begge representerer brom, om ønsket, å omsette forbindelsen med formel I med Cu(I)-cyanid i et inert organisk løsningsmiddel for å erholde en forbindelse med formel I, hvor R^1 og R^2 hver eller begge er en cyanogruppe, eller

b) omsetter en forbindelse med den generelle formel

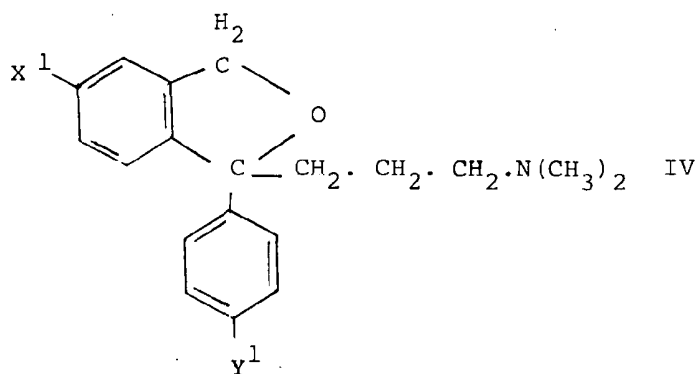


hvor R^1 og R^2 er som ovenfor angitt, med et 3-dimetylaminopropylhalogenid i nærvær av et kondensasjonsmiddel, eller

147243

4

c) omsetter en forbindelse med den generelle formel:

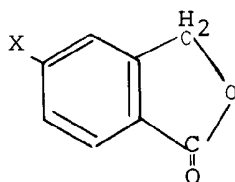


hvor X^1 og Y^1 hver representerer halogen, en trifluormetylgruppe eller cyanogruppe, minst en av X^1 og Y^1 representerer en cyanogruppe, med et alkylmagnesiumhalogenid med formel $RMgHal$ hvor R er som forut angitt, hydrolysere Grignard-komplekset som er dannet ved reaksjonen for å erholde en forbindelse med formel I hvor minst en av R^1 og R^2 er $R-CO-$, hvorefter forbindelsen med formel I isoleres som det frie amin eller et syreaddisjonssalt derav med en farmasøytisk fordragelig syre.

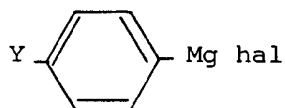
Dehydratiseringen ifølge a) utføres ved hjelp av midler som vanligvis brukes for dehydratiserings-formål, f.eks. konsentrert saltsyre eventuelt blandet med iseddik, en fosforsyre, et hydrogenhalogenid, f.eks. hydrogenklorid i et inert organisk løsningsmiddel som kloroform, benzen, toluen eller lignende. Det er foretrukket å bruke svake til middels sterke syre-dehydratiseringsmidler og å unngå meget sterke dehydratiseringsmidler som konsentrert svovelsyre, da ellers dehydreringen av forbindelsen formel II kan føre til uønskede derivater som beskrevet i britisk patent nr. 939.856.

Syreaddisjons-saltene av forbindelsene med formel I er fortrinnsvis salter av farmakologisk fordragelige ikke-toksiske syrer som mineralsyrer, f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre, svovelsyre og lignende, og organiske syrer som eddiksyre, vinsyre, malinsyre, sitronsyre, oksalsyre, benzosyre, metansulfonsyre, embonsyre og liknende.

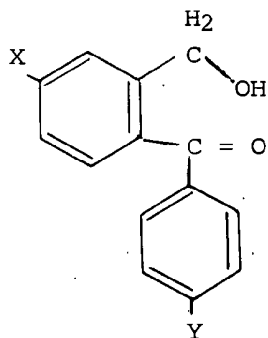
Dihydroksy-utgangsforbindelsene med formel II kan enkelt fremstilles ved å omsette en forbindelse med den følgende formel:



hvor X er som ovenfor angitt med en Grignard-forbindelse med den følgende formel:



hvor Y er som ovenfor angitt, og hydrolysere reaksjonsblandingen med en sur løsning, isolere den dannede forbindelsen med den generelle formel:



147243

6

og omsette denne forbindelsen med et N_1N -dimetyl-propyl-magnesium-halogenid i en eter som dietyleter eller tetrahydrofuran og isolere den dannede dihydroksey-forbindelsen med formel II.

Reaksjonen b) utføres fortrinnsvis i nærvær av et inert organisk løsningsmiddel.

Grignard-reaksjonen c) utføres på vanlig måte i et inert organisk løsningsmiddel som dietyleter eller tetrahydrofuran.

De følgende eksempler er gitt for å illustrere oppfinnelsen og skal ikke betraktes som begrensende.

Eksempel 1 1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-bromftalan og oksalat derav.

Utgangsmaterialet, (4-brom-2-(hydroksymetyl)fenyl)-(4-klorfenyl)-(3-dimetylamino-propyl)metanol ble fremstilt på følgende måte:

En Grignard-løsning fremstilt fra 220 g (1,15 mol) av p-klorbrombenzen og 29 g magnesiumspon (1,2 mol) i 1500 ml tørr eter ble satt dråpevis i løpet av 1 time til en suspensjon av 213 g 5-bromftalid (1 mol) i 1500 ml tørt tetrahydrofuran. Temperaturen fikk ikke stige over 10°C. Etter at tilsetningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen rørt 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble så helt i 2 liter isvann og 100 ml mett vandig ammoniumklorid ble tilsatt. Eterfasen ble separert og vann-tetrahydrofuranfasen ekstrahert en gang med 500 ml eter. Eterfasen ble vasket med vann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i vakuum og ga 320 g 2-hydroksymetyl-4-brom-4'-klor-benzofenon i form av en gul olje som ikke ble rensset videre, men brukt direkte i neste trinn.

De 320 g olje ble oppløst i 200 ml tørt tetrahydrofuran og tilsatt dråpevis til et stort overskudd N,N-dimetylamino-propylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran under forsiktig tilbake-løp. Etter at tilsetningen var ferdig, ble blandingen kokt ved tilbake-løp natten over. Reaksjonsblandingen ble så helt i 5 l isvann og 200 ml mett vandig ammoniumkloridløsning ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med totalt 2500 ml eter. Eterfasen ble så ekstrahert med 20% vandig eddiksyre til sur reaksjon, hvorpå eddiksyreløsningen ble gjort alkalisk med 10 N natriumhydroksydløsning. Etter avkjøling ble oljen som utskiltes ekstrahert to ganger med 500 ml eter. De kombinerte eterektraktene ble tørket over vannfritt kaliumkarbonat, behandlet med aktivt kull og inndampet i vakuum. Den tilbake-værende oljen består av noe uren 1-(4-brom-2-(hydroksymetyl)fenyl)-(4-klorfenyl)-(3-dimetylamino-propyl)metanol som ble brukt i det neste trinn uten videre rensning. Utbytte: 219 g.

147243

De 218 g olje fra det foregående trinn ble oppvarmet i 3 timer på et dampbad med 1800 ml 60% vandig fosforsyre under kraftig røring. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med mettet vandig ammoniakk under kontinuerlig tilsetning av is. Reaksjonsblandingen ble så ekstrahert med 1500 ml eter, eterfasen adskilt, tørket over vannfritt kaliumkarbonat, behandlet med aktivt kull og inndampet i vakuum. Resten ble destillert i vakuum og ga 105 g 1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-brom-ftalan som en olje som kokte ved 188 - 190°C/0,1 mm Hg.

Det tilsvarende oksalatet ble fremstilt på vanlig måte fra etanol og smelter ved 178 - 180°C. På lignende måte ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt fra de tilsvarende forbindelser med formel II:

1-(4'-fluorfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-brom-ftalan, kokepunkt 174°C/0,1 mm Hg, det tilsvarende oksalat smelter ved 148 - 150°C, 1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-klor-ftalan, oksalatet derav som smelter ved 180 - 182°C og hydrobromidet derav som smelter ved 136 - 142°C.

1-(4'-bromfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-klor-ftalan; kokepunkt 185°C/0,08 mm Hg. 1-(4'-fluorfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-klor-ftalan; kokepunkt 160 - 164°C/0,05 mm Hg, hvis oksalat smelter ved 152 - 155°C, og hvis hydroklorid smelter ved 168 - 171°C.

1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-trifluormetyl-ftalan og dets oksalat som smelter ved 184 - 186°C.

1-(4'-bromfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-trifluormetyl-ftalan; kokepunkt 162°C/0,2 mm Hg og dets oksalat som smelter ved 190 - 193°C.

1-(4'-fluorfenyl)-1-(3-dimetylamino-propyl)-5-trifluormetyl-ftalan, hvis oksalat smelter ved 141 - 147°C, og hvis hydroklorid smelter ved 159 - 161°C.

1-(4'-fluorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-fluorftalan;
kokepunkt $140^{\circ}\text{C}/0,02$ mm Hg, og dets hydroklorid som smelter
ved $172 - 174^{\circ}\text{C}$.

1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-fluorftalan;
kokepunkt $161^{\circ}\text{C}/0,02$ mm Hg, og dets oksalat som smelter ved
 $155 - 157^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 2 1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-
ftalankarbonitril og dets hydrobromid.

105 g 1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-bromftalan
og 28 g Cu(I)-cyanid ble kokt ved tilbakelöp i 4 timer i 75 ml
dimetylformamid. Mens reaksjonsblandingen enda var varm, ble
den helt i en lösning av 55 ml etylendiamin i 165 ml vann.
Blandingen ble ristet kraftig og den blåfargede vandige fasen
ble dekantert fra den oljeaktige base. Den vandige fasen ble
ekstrahert én gang med 200 ml benzen og benzenfasen satt til
oljefasen. Den samlede organiske fasen ble vasket med 10%
vandig natriumcyanidlösning og vann, tørket over vannfritt
natriumsulfat, behandlet med aktivt kull og inndampet. Den
resulterende oljen ble opplöst i eter og ekstrahert med 20%
vandig eddiksyre. Eddiksyrelösningen ble gjort alkalisk med
10 N vandig natriumhydroksydlösning og ekstrahert med eter.
Eterfasen ble fraskilt, tørket over vannfritt kaliumkarbonat,
behandlet med aktivt kull og inndampet i vakuum. Utbytte:
76 g 1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-ftalankarbo-
nitril. Hydrobromidet ble fremstilt på konvensjonell måte og
krystalliserer fra isopropylalkohol og smelter ved $148 - 150^{\circ}\text{C}$.

På tilsvarende måte ble fremstilt:

1-(4'-fluorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-ftalankarbonitril;
kokepunkt $175^{\circ}\text{C}/0,03$ mm Hg, hvis oksalat smelter ved $164 - 166^{\circ}\text{C}$,
og hvis hydrobromid smelter ved $182 - 183^{\circ}\text{C}$.

1-(4'-cyanofenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-ftalankarbonitril
og hydrokloridet derav som smelter ved $167 - 169^{\circ}\text{C}$.

1-(4'-cyanofenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-klorftalan og oksalatet derav som smelter ved 187 - 191°C.

1-(4'-cyanofenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-trifluormetylftalan og oksalatet derav som smelter ved 189 - 192°C.

Eksempel 3 1-(4'-fluorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-ftalankarbonitril og oksalatet derav.

Utgangsmaterialet, 1-(4'-fluorfenyl)-5-cyanofitalan, ble fremstilt på følgende måte:

300 g 4-brom-4'-fluor-2-(hydroksymetyl)benzofenon ble oppløst i 750 ml eter og satt dråpevis til en suspensjon av 25 g litiumaluminiumhydrid i 900 ml eter med sådan hastighet at blandingen kokte svakt ved tilbakeløp. Blandingen ble så kokt ved tilbakeløp i 2 timer, hvorefter den ble hydrolysert med vann. Eterfasen ble dekantert fra de utfelte metallsalter som ble vasket to ganger med eter. De samlede eterfasene ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og inndampet i vakuum. Utbytte: 305 g urent (4-brom-2-(hydroksymetyl)fenyl)-(4'-fluorfenyl)-metanol i form av en olje som ble brukt direkte i neste trinn.

De 305 g olje ble oppvarmet i 3 timer på et dampbad i 2400 ml 60% vandig fosforsyre under kraftig røring. Blandingen ble helt i 2 l isvann og ekstrahert med eter. Eterfasen ble vasket i den nøytrale reaksjon med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, behandlet med aktivt kull og inndampet i vakuum. Resten (256 g) ble destillert i vakuum og 177 g 1-(4'-fluorfenyl)-5-bromftalan ble erholdt som kokte ved 170 - 175°C/1 mm Hg som en gul olje.

177 g 1-(4'-fluorfenyl)-5-bromftalan og 62,5 g Cu(I)-cyanid ble kokt ved tilbakeløp 4 timer i 200 dimetylformamid. Reaksjonsblandingen ble helt i en løsning av 120 g natriumcyanid i 600 ml vann. Blandingen ble rørt i 10 min. og avkjølt. Krystallene som ble utskilt ble frafiltrert, og filtratet ble ekstrahert én gang med 200 ml benzen. Krystallene ble oppløst

i 200 ml benzen og de kombinerte benzenfasene ekstrahert med 10% vandig natriumcyanidløsning og vann, tørket over vandig magnesiumsulfat, behandlet med aktivt kull og inndampet i vakuum. Etter kjøling krystalliserer 1-(4'-fluorfenyl)-5-ftalankarbonitril; petroleter ble tilsatt og krystallene frafiltrert. Utbytte: 122 g som smeltet ved 87 - 90°C. Etter omkrystallisasjon fra eter-petroleter (1:1) ble det erholdt 96 g som smeltet ved 95 - 97°C.

21 g natriumhydrid (50% i mineralolje) ble oppløst i en nitrogenatmosfære i 900 ml dimetylsulfoksyd ved 60 - 70°C. Til den resulterende natriummetylsulfinylmetidløsningen ble under kjøling dråpevis tilsatt 96 g 1-(4'-fluorfenyl)-5-ftalankarbonitril oppløst i 150 ml dimetylsulfoksyd. Reaksjonstemperaturen ble holdt på 25°C. Da tilsetningen var avsluttet, ble blandingen rørt 10 min. ved romtemperatur. Derpå ble 53 g 3-dimetylaminopropylklorid i 25 ml dimetylsulfoksyd raskt tilsatt, og reaksjonsblandingen ble varmet til 40°C og holdt der i 50 min.. Blandingen ble så helt i isvann og ekstrahert med eter. Eterfasen ble ekstrahert med 20% vandig eddiksyre. Eddiksyreløsningen ble gjort alkalisk med 10 N natriumhydroksydløsning og ekstrahert med eter, som ble vasket flere ganger med vann. Eterfasen ble adskilt, tørket over vannfritt kaliumkarbonat, behandlet med aktivt kull og inndampet i vakuum. Resten var en olje (80 g) som ble destillert i vakuum og ga 56 g 1-(4'-fluorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-ftalankarbonitril som kokte ved 175 - 181°C/0,03 mm Hg.

Det tilsvarende oksalatet ble oppnådd på konvensjonell måte fra etanol og smeltet ved 163 - 166°C. Hydrobromidet smelter ved 182 - 183°C.

På tilsvarende måte ble fremstilt:

1-(4'-klorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-propionylftalan og oksalatet derav, som smelter ved 134 - 139°C.

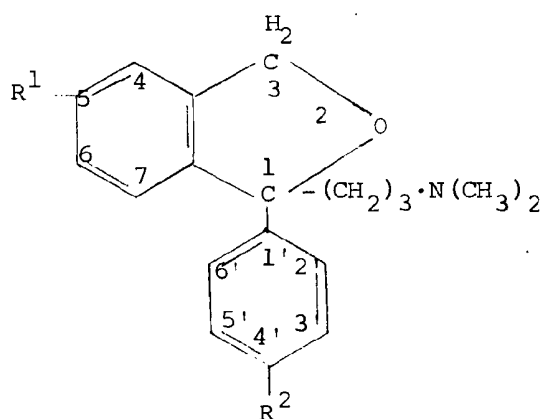
Eksempel 4 1-(4-klorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-
5-propionylftalan og oksalatet derav.

En løsning av 1-(4-klorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-ftalankarbonitril (23 g, 0,068 mol) i 100 ml tørr benzen ble satt til etylmagnesiumbromid (fremstilt fra 20 g etylbromid og 4,8 g magnesiumspon i 100 ml dietyleter). Eteren ble destillert fra reaksjonsblandingen inntil temperaturen nådde 70°C, hvorefter den resulterende blanding ble kokt ved tilbakeløp natten over. Blandingen ble så helt i en iskald vandig løsning av ammoniumklorid ekstrahert med eter. Den organiske fasen ble ekstrahert med 4N saltsyre og ekstraktet oppvarmet i 2 timer på et dampbad. Etter avkjøling ble løsningen gjort alkalisk, ekstrahert med eter, vasket med vann, tørket og inndampet, og ga 18 g 1-(4-klorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-propionylftalan som en olje.

Oksalatet som smeltet ved 134-139°C ble erholdt ved krystallisasjon fra metylisobutylketon.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av et terapeutisk aktivt ftalan med formel I

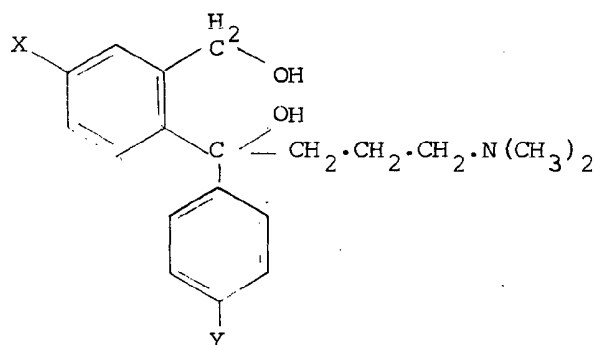


I

hvor R^1 og R^2 hver representerer halogen, en trifluormetylgruppe, en cyanogruppe eller $R\text{-CO-}$, hvor R er en alkylrest med fra 1-4 C-atomer, samt syreaddisjonssalter derav med farmasøytisk fordragelige syrer,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

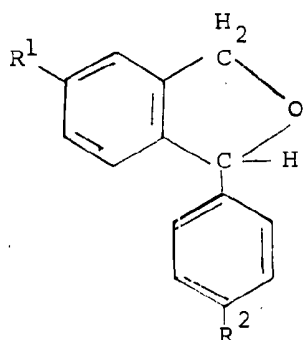
- a) omsetter en forbindelse med den følgende formel:



II

hvor X og Y hver representerer halogen eller en trifluor-metylgruppe med et dehydratiserende middel, og i tilfellet hvor X og Y begge representerer brom, om ønsket, å omsette forbindelsen med formel I med Cu(I) -cyanid i et inert organisk løsningsmiddel for å erholde en forbindelse med formel I hvor R^1 og R^2 hver eller begge er en cyanogruppe, eller

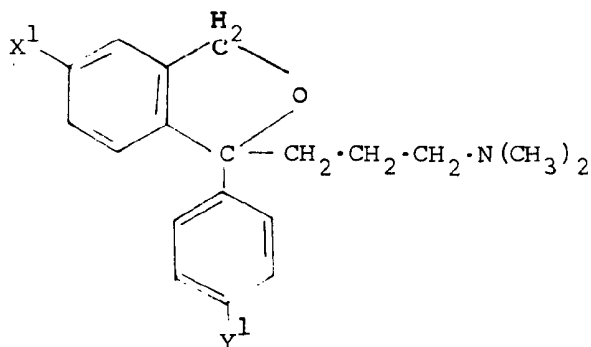
b) omsetter en forbindelse med den generelle formel:



III

hvor R^1 og R^2 er som ovenfor angitt, med et 3-dimetylaminopropylhalogenid i nærvær av et kondensasjonsmiddel, eller

c) omsetter en forbindelse med den generelle formel:

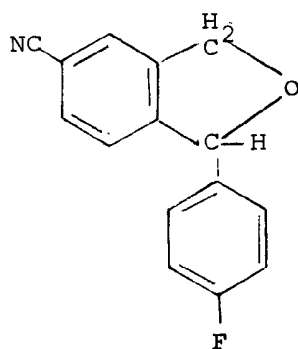


IV

hvor X^1 og Y^1 hver representerer halogen, en trifluormetylgruppe eller en cyanogruppe, minst en av X^1 og Y^1 representerer en cyanogruppe, med et alkylmagnesiumhalogenid med formel RMgHal hvor R er som forut angitt, hydrolysere Grignardkomplekset som er dannet ved reaksjonen for å erholde en forbindelse med

formel I, hvori minst en av R^1 og R^2 er $R-CO-$, hvorefter forbindelsen med formel I isoleres som det frie amin eller et syreaddisjonssalt derav med en farmasøytisk fordragelig syre.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 k a r a k -
t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formelen



omsettes med et 3-dimetylaminopropylhalogenid i nærvær av et kondensasjonsmiddel, hvorefter 1-(4'-fluorfenyl)-1-(3-dimetylaminopropyl)-5-ftalankarbonitril som er dannet ved reaksjonen isoleres som det frie amin eller et syreaddisjons-salt.