

**NORGE****[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131671**(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 C 87/28**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

|                                                    |                                |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| (21) Patentsøknad nr.                              | 2395/71                        |
| (22) Inngitt                                       | 24.06.71                       |
| (23) Løpedag                                       | 24.10.68                       |
| (41) Søknaden alment tilgjengelig fra              | 26.04.69                       |
| (44) Søknaden utlagt og<br>utlegningsskrift utgitt | 01.04.75                       |
| (30) Prioritet begjært fra:                        | 25.10.67 Ungarn,<br>nr. CI-744 |

(62) Avdelt fra søknad nr. 4210/68 (Patent nr. 123.892)

(71)(73) CHINOIN GYÓGYSZER - ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT,  
TÓ utca 1-5, Budapest IV, Ungarn.(72) SERES, JENŐ, Budapest XV,  
KNOLL, József, Budapest IX,  
SZENTIMIKLÓSI, Péter, Budapest VI,  
DARÓCZI, Klára, Budapest XX,  
ECSERY, Zoltán, Budapest V, Ungarn.

(74) Siv.ing. Erling Quande.

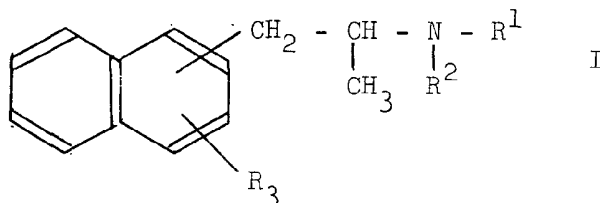
(54) Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye,  
terapeutisk aktive nafthylisopropylaminer.

Flere med en aromatisk ring på carbonatomet i 1-stillingen substituerte derivater av isopropylamin er forbindelser med farmasøytisk virkning, se britisk patent nr. 1031425.  $\alpha$ - eller  $\beta$ -nafthylisopropylamin har ifølge litteraturen bare meget svake terapeutiske egenskaper (J.Am.Chem.Soc. (1939). 61.1780. Chemoterapia 6. (1962) 363. Acta Phys.Acad. 77/129 alt. Sci.Hung. 3.137.51 (1952)). I sammenfattende artikler betegnes av forfatterne nafthylisopropylaminmolekylet uttrykkelig som "uaktivt", og slike forbindelser er også blitt beskrevet som toksiske (Arz. Forsch. (1962) 12.902).

Oppfinnelsen angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive nafthylisopropylaminer med formelen

131671

2

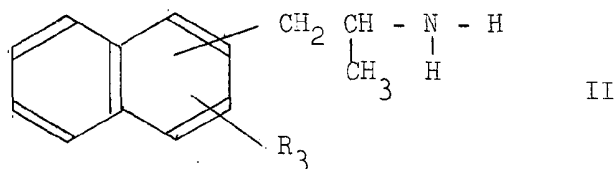


og salter derav,

hvor  $R^3$  er et hydrogenatom, halogenatom, en nitro- eller lavere alkoxygruppe,

$R^1$  er et hydrogenatom eller en eventuelt med hydroxyl eller halogen substituert alkyl-, aralkyl-, cycloalkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, og  $R^2$  er en eventuelt med hydroxyl eller halogen substituert alkyl-, aralkyl-, cycloalkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, idet alkyl-, aralkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene inneholder inntil 10 carbonatomer og cycloalkylgruppene 4-8 carbonatomer.

Foreliggende analogifremgangsmåte er særpreget ved at en forbindelse med den generelle formel:



hvor  $R_3$  har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et aldehyd eller keton med formelen



hvor  $R^5$  og  $R^6$  er slik at  $R^5-CH-R^6$  er en eventuelt med hydroxyl eller halogen substituert alkyl-, aralkyl-, cycloalkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, og produktet utsettes for en samtidig eller efterfølgende reduksjon og sidekjedens dobbeltbindinger eventuelt mettes og/eller gruppen  $R^1$  og/eller  $R^2$  på i og for seg kjent måte overføres til en annen gruppe  $R^1$  og/eller  $R^2$ , og/eller en erholdt forbindelse med formelen I eventuelt overføres til et syreaddisjonssalt, eller basen frigjøres fra et salt eller et salt omdannes til et annet salt.

Alkyl-, aralkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene i forbindelser

med formelen I kan være rettkjedede eller forgrenede og inneholde inntil 10 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, allyl, propenyl og propynyl. Cycloalkylgruppene kan inneholde 4-8 carbonatomer, f.eks. cyclopentyl og cyclohexyl. De nevnte alkylgrupper kan eventuelt ha én eller flere substituenten som kan være de samme eller forskjellige og som består av hydroxyl eller halogenatomer, fortrinnsvis klor eller brom.

I norsk patent nr. 123892 og i norsk tilgjengeliggjort patentsøknad nr. 2396/71 er krevet andre analogifremgangsmåter for fremstilling av de samme forbindelser som fremstilles ved hjelp av den foreliggende analogifremgangsmåte.

Som spesielt fordelaktige eksempler på forbindelser med formelen I kan de følgende derivater nevnes (smeltepunktene gjelder for hydrokloridene):

|                                         |                   |
|-----------------------------------------|-------------------|
| 1-nafthyl-2-N-methylaminopropan,        | sm.pkt. 148-150°C |
| 1-nafthyl-2-N-methylpropylaminopropan,  | " " 147-149°C     |
| 1-nafthyl-2-N-benzylaminopropan,        | " " 197-199°C     |
| 1-nafthyl-2-N-isopropylaminopropan,     | " " 214-216°C     |
| 1-nafthyl-2-N-propylaminopropan,        | " " 178-180°C     |
| 1-nafthyl-2-N-butylaminopropan,         | " " 172-174°C     |
| 1-nafthyl-2-N-pentylaminopropan,        | " " 160-162°C     |
| 1-nafthyl-2-N-2'-oxyethylaminopropan,   | " " 125-126°C     |
| 1-nafthyl-2-N-hexylaminopropan,         | " " 190-192°C     |
| 1-nafthyl-2-N-cyclohexylaminopropan,    | " " 238-240°C     |
| 1-nafthyl-2-N-heptylaminopropan,        | " " 184-186°C     |
| 1-nafthyl-2-N-octylaminopropan,         | " " 166-168°C     |
| 1-nafthyl-2-N-allylaminopropan,         | " " 146-148°C     |
| 1-nafthyl-2-N-sek.butylaminopropan,     | " " 192-194°C     |
| 1-nafthyl-2-N-p-klor-benzylaminopropan, | " " 230-232°C     |

De erholdte forbindelser med formelen I av basisk karakter er istand til å danne syreaddisjonssalter. For saltdannelsen kan organiske syrer, s.eks. maursyre, eddiksyre, vinsyre, melkesyre eller malonsyre, eller uorganiske syrer, f.eks. hydrogenhalogenider, svovelsyre eller fosforsyre, anvendes.

Reduksjonen kan gjennomføres ved katalytisk hydrogenering eller med nascerende hydrogen. Den katalytiske hydrogenering kan gjennomføres med en platina-, Raney-nikkel- eller palladiumkatalysator. Det arbeides fortrinnsvis i et organisk oppløsningsmiddel, f.eks. ethanol. Det nascerende hydrogen kan fortrinnsvis utvikles ved å anvende komplekse metallhydrid, f.eks. natriumborhydrid, eller aktivert aluminium. Reduksjonen kan gjennomføres i alkalisk eller surt medium. For dannelselse av det nascerende hydrogen kan også i lut oppløselige metaller anvendes, f.eks. det nevnte aktiverte aluminium, sinkamalgamer etc. Ifølge denne metode kan fortrinnsvis derivater fremstilles fra hvilke aldehydderivatene av gruppen  $R^5$  lett kan oppnås. Således kan f.eks. de som utgangsmateriale anvendte aminer med formelen II omsettes med propargylaldehyd eller propionylaldehyd.

Ved de ifølge foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser kan eventuelt sidekjedens dobbeltbindinger mettes og/eller gruppen  $R^1$  og/eller  $R^2$  eventuelt på i og for seg kjent måte overføres til en annen gruppe  $R^1$  og/eller  $R^2$ . Det vil av dette fremgå at de i gruppen  $R^1$  og/eller  $R^2$  tilstedeværende substituenten hhv. forbindelsene med formelen I inneholdende umettede bindinger kan fremstilles direkte dersom de som utgangsmateriale anvendte forbindelser inneholder de ønskede substituenten hhv. umettede bindinger i gruppen  $R^5$  og/eller  $R^6$ . Det kan også gås frem på en slik måte at forandringene av gruppen  $R^1$  og/eller  $R^2$  kan gjennomføres etterpå, dvs. etter dannelsen av molekylet med formelen I. Fra de tilsvarende halogensubstituerte alkylderivater kan ved avspaltning av hydrogenhalogenid de tilsvarende alkenylderivater dannes eller disse umettede derivater kan fås fra hydroxylderivatene ved avspaltning av vann. På lignende måte kan alkynylderivatene fremstilles fra de med halogen eller hydroxylgrupper substituerte alkenylderivater. Det foretrekkes å avspalte hydrogenhalogenid ved å anvende alkalisk reagerende midler, som alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroxyder. De således erholdte produkter kan renses ved destillasjon av den frie base eller ved krystallisering av saltene.

Forbindelsene inneholdende dobbelt- eller tredobbelte bindinger kan eventuelt mettes ved katalytisk hydrogenering. De kan også overføres til halogenderivatene ved omsetning med hydrogenhalogenid eller halogen.

For å mette de umettede forbindelser utsettes disse for en katalytisk hydrogenering. Som katalysator anvendes fortrinnsvis

palladium eller Raney-nikkel. Ved reduksjonen skal det påsees at dobbeltbindingene i nafthalenringen ikke reduseres. Ved anvendelse av palladium foretrekkes det å anvende utgangsmaterialet i form av dets salt, f.eks. et mineralsurt salt. Hydrogeneringen kan fortrinnsvis gjennomføres i et polart oppløsningsmiddel, som ethanol. Det kan oppnåes en delvis eller fullstendig hydrogenering.

Produktene fremstilt ved de ovennevnte metoder kan ifølge oppfinnelsen overføres til sine farmasøytiske aksepterbare syreaddisjonssalter. Et salt kan omdannes til den frie base eller til et annet salt. For saltdannelsen kan både organiske syrer, f.eks. mursyre, eddiksyre, vinsyre, melkesyre eller malonsyre, og uorganiske syrer, f.eks. hydrogenhalogenider, svovelsyre eller fosforsyre, anvendes. Ved saltdannelsen tilsettes på i og for seg kjent måte en ekvivalent mengde av den tilsvarende syre til en med et organisk oppløsningsmiddel dannet oppløsning av basen.

Forbindelsene med formelen I kan innen farmasien spesielt anvendes som psykostimulerende middel. De ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte produkter har den betydelige fordel at de overhodet ikke eller bare i mindre grad påvirker bevegeligheten. Enkelte forbindelser med formelen I, f.eks. 1-naftyl-2-N-isopropylaminopropan, har en gunstig virkning på kretsløpet og har coronardilatoriske egenskaper.

Fremstilling av naftylaminoderivater hvor sidekjeden bundet til nafthalenringen har formelen -CH<sub>2</sub>A-CH<sub>2</sub>B, hvor én av A og B er halogen og den annen gruppen -NHR<sup>1</sup> idet R<sup>1</sup> er en alkyl- eller cycloalkylgruppe, er beskrevet i dansk patentskrift nr. 103130. Det er angitt at disse forbindelser er verdifulle for behandling og profylakse av coronararteriesykdommer, men psykostimulerende virkning er ikke omtalt.

Forbindelsene med formelen I og deres salter kan anvendes innen farmasien i form av preparater som inneholder virkestoffet og inerte, organiske eller uorganiske bærerstoffer. Som bærerstoff kommer spesielt stivelse, gelatin, talkum, magnesiumstearat, magnesiumcarbonat, vegetabiliske oljer, polyalkylenglycoler eller vann i betraktning. Preparatene kan foreligge i fast form, som tabletter, dragéer eller kapsler, i halvfast form, som salver, eller i flytende form, f.eks. oppløsninger, emulsjoner eller suspensjoner. De farmasøytiske preparater kan steriliseres og eventuelt inneholde hjelpestoffer, f.eks. stabiliseringsmiddel, emulgeringsmiddel, fuktemiddel

**131671**

6

eller salter for forandring av det osmotiske trykk. Det kan i preparatene også innarbeides ytterligere farmasøytisk verdifulle forbindelser. Preparatene kan fremstilles i for oral, parenteral eller rektal administrering egnede former.

#### Eksempel 1

9,25 g 1-naft-1-yl-2-aminopropan ble oppløst i 200 ml vannfri ethanol, og 8 g n-butyraldehyd (butanal-1) ble under avkjøling dråpevis satt til denne oppløsning. Reaksjonsblandingen fikk henstå over natten og ble derefter holdt i 2 timer ved 40°C og i 2 timer ved 70°C.

Den således dannede alkoholiske oppløsning av 1-naft-1-yl-2-n-butyliden-aminopropan som var mørkt orangerødt, ble avkjølt til værelsetemperatur, hvorpå 5 g natriumborhydrid i små andeler og under stadig omrøring og vannkjøling ble tilsatt. Etter avsluttet tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt i 48 timer ved værelsetemperatur, hvorefter alkoholen ble destillert av. Resten ble smeltet med 100 ml vann og ekstrahert med benzen. Etter at oppløsningsmidlet var blitt fjernet, ble den gjenværende oljelignende base (12,1 g) tatt opp i 25 ml saltsyresur alkohol hvorfra produktet ble utkrystallisert etter avkjøling. Råproduktet ble krystallisert fra vandig alkohol. Det ble oppnådd 1-naft-1-yl-2-n-butylaminopropanhydroklorid med et smeltepunkt av 172-174°C.

Ytterligere mengder av produktet kunne oppnås fra moderluten.

#### Eksempel 2

9,25 g 1-naft-1-yl-2-aminopropan ble oppløst i 200 ml vannfri alkohol, og 9 g n-valeraldehyd (pentan-al-1) ble under avkjøling og stadig omrøring dråpevis satt til denne oppløsning. Reaksjonsblandingen fikk henstå over natten og ble derefter holdt i 2 timer ved 40°C og i 2 timer ved 70°C. Den således dannede alkoholiske oppløsning av 1-naft-1-yl-2-n-pentyliden-aminopropan som var orangerødt, ble avkjølt til værelsetemperatur, og 5 g natriumborhydrid ble tilsatt i små andeler under stadig avkjøling og omrøring. Etter omrøring i 48 timer ble alkoholen destillert av og resten spaltet med 100 ml vann og derefter ekstrahert med benzen. Etter at oppløsningsmidlet var blitt fjernet, ble den gjenværende oljelignende base (12,42 g) tatt opp i 25 ml saltsyresur alkohol hvorfra produktet ble utkrystallisert etter avkjøling.

Råproduktet ble krystallisert fra vandig alkohol. Det ble oppnådd 1-naft-1-yl-2-n-pentylaminopropanhydroklorid med et smelte-

punkt av 160-162°C.

Ytterligere mengderav råproduktet kunne oppnås fra moderluten.

### Eksempel 3

6,75 g 1-naft-1-yl-2-n-allylaminopropan, fremstilt som beskrevet ovenfor ved omsetning av 1-naft-1-yl-2-aminopropan med n-propionaldehyd, ble oppløst i 150 ml vannfri ethanol. Oppløsningen ble satt til en oppløsning av 2 g på forhånd hydrogenert palladiumsort-katalysator i 50 ml vannfri ethanol, hvorefter hydrogeneringen ble utført på vanlig måte ved 25-30°C. Hydrogenopptaket ble under disse betingelser avsluttet i løpet av 2-4 timer.

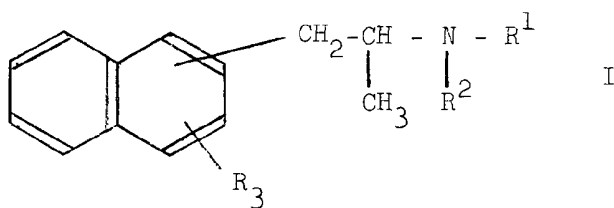
Hydrogenopptaket tilsvarte nesten den teoretiske mengde. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, hvorefter oppløsningsmidlet ble destillert av. Det gjenværende oljelignende produkt ble tatt opp i saltsyresur alkohol hvorfra produktet ble utkrystallisert under avkjøling.

Efter rekrystallisering fra vandig alkohol ble 1-naft-1-yl-2-n-propylaminopropan oppnådd med et smeltepunkt av 178-180°C.

Ytterligere mengder av produktet kunne oppnås fra moderluten.

### P a t e n t k r a v

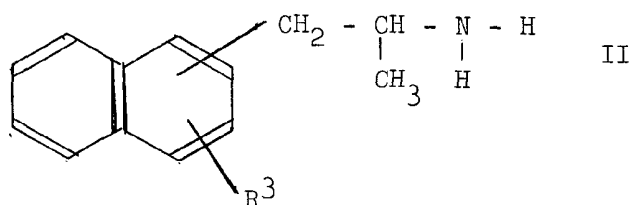
1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive nafthylisopropylaminer med formelen



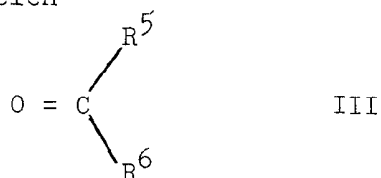
og salter derav, hvor  $\text{R}^3$  er et hydrogenatom, halogenatom, en nitro- eller en lavere alkoxygruppe,  $\text{R}^1$  er et hydrogenatom eller en eventuelt med hydroxyl eller halogen substituert alkyl-, aralkyl-, cycloalkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, og  $\text{R}^2$  er en eventuelt med hydroxyl eller halogen substituert alkyl-, aralkyl-, cycloalkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, idet alkyl, aralkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene inneholder inntil 10 carbonatomer og cycloalkylgruppene 4-8 carbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n forbindelse med formelen

131671

8



hvor  $\text{R}^3$  har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et aldehyd eller keton med formelen



hvor  $\text{R}^5$  og  $\text{R}^6$  er slik at  $\text{R}^5 - \text{CH} - \text{R}^6$  er en eventuelt med hydroxyl eller halogen substituert alkyl-, aralkyl-, cycloalkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, og produktet utsettes for en samtidig eller efterfølgende reduksjon og sidekjedens dobbeltbindinger eventuelt mettes og/eller gruppen  $\text{R}^1$  og/eller  $\text{R}^2$  på i og for seg kjent måte overføres til en annen gruppe  $\text{R}^1$  og/eller  $\text{R}^2$ , og/eller en erholdt forbindelse med formelen I eventuelt overføres til et syreaddisjonssalt, eller basen frigjøres fra et salt eller et salt omdannes til et annet salt.

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av 1-nafthyl-2-n-propylaminopropan, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det som utgangsmaterialer anvendes en forbindelse med formelen II hvor  $\text{R}^3$  er hydrogen og en forbindelse med formelen III hvor  $\text{R}^5$  er hydrogen og  $\text{R}^6$  er ethyl.

3. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av 1-nafthyl-2-isopropylaminopropan, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det som utgangsmaterialer anvendes en forbindelse med formelen II hvor  $\text{R}^3$  er hydrogen og en forbindelse med formelen III hvor  $\text{R}^5$  og  $\text{R}^6$  begge er methyl.