



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1783/88

(51) Int.Cl.5

C 07 D 307/92

(22) Indleveringsdag: 30 mar 1988

(41) Alm. tilgængelig: 02 okt 1988

(44) Fremlagt: 04 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 apr 1987 FR 8704550

(71) Ansøger: *Adir et Compagnie; 22 Rue Garnier; 92201 Neuilly-sur-Seine, FR

(72) Opfinder: Jean-Louis *Peglion; FR, Jean-Claude *Poignant; FR, Joel *Vian; FR

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Tricykliske aminer afledt af 2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho(2,3-b)furan, fremgangsmåde til deres fremstilling og farmaceutiske midler indeholdende dem

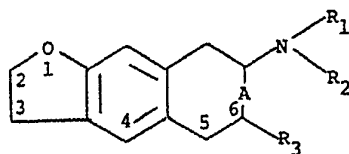
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4470990

(57) Sammendrag:

1783-88

Forbindelser med den almene formel I



hvori

R_1 og R_2 , der kan være ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, et benzylradikal, et cyklohexylmethylradikal eller et lineært eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 1 til 10 carbonatomer, eventuelt substitueret med et hydroxyradikal, med et carboxyradikal eller med et alkoxyradikal, der har 1 - 5 carbonatomer, med et alkoxy-carbonylradikal, der har 2 - 6 carbonatomer, med et alkylphenylradikal, der har 7 - 16 carbonatomer, eller med et 2-alkylthienylradikal, der har 5 - 14 carbonatomer,

fortsættes

R_3 er et hydrogenatom eller et lineært eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 1 til 4 carbonatomer,

A er en enkeltbinding eller et methylenradikal eller et radikal med formlen $\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ | \\ R_4 \end{array}$, hvori R_4 er et lineært eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 1 til 4 carbonatomer.

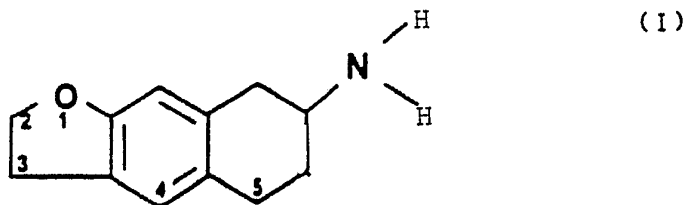
Endvidere medicinske produkter indeholdende disse forbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte tricykliske aminer afledt af 2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan, fremgangsmåde til deres fremstilling og farmaceutiske midler indeholdende dem.

Der kendes nogle farmakologisk aktive tricykliske forbindelser afledt af aminotetrahydronaphthalen. Nogle få derivater af 7,8,9,10-tetrahydrobenzo[h]quinol-9-ylamin, hvis antidepressive virkning er blevet bedømt kun af in vitro prøver, er nævnt i litteraturen (US-patent nr. 4.521.423). 6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]indol-8-ylaminer og 6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-b]furan-8-ylaminer, som har dopaminergisk stimulerende virkning, er beskrevet i de amerikanske patenter nr. 4.510.157 og nr. 4.470.990.

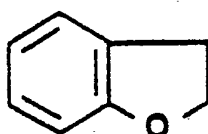
Det har nu overraskende vist sig, at nogle tricykliske aminer afledt af 2,3,5,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan med en hidtil ukendt struktur har meget fordelagtige farmakologiske egenskaber udover de dopaminergiske egenskaber, hvilket ikke kunne forudses ud fra ovennævnte US-patentskrift nr. 4.470.990. Forbindelserne ifølge opfindelsen har faktisk dopaminergiske egenskaber og betydelig antidepressiv, antiaggressiv og psyko-stimulerende virkning, påvist ved forsøg in vivo.

Nærmere betegnet angår opfindelsen en tricyklisk amin med formelen



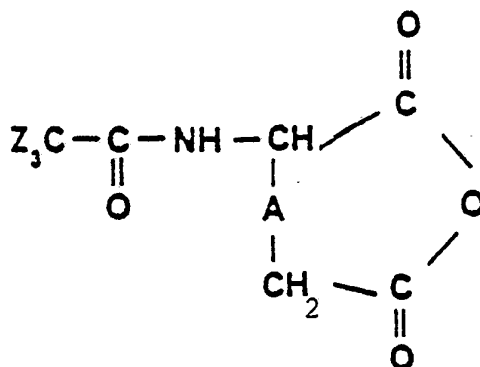
i racemisk form eller i form af en optisk isomer, og additionssalte deraf med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller organisk syre.

Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I og deres additionssalte med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller organisk syre, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at 2,3-dihydrobenzofuran med formlen II



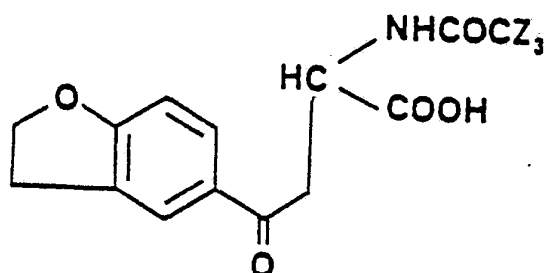
(II)

kondenseres i nærværelse af et chloreret organisk opløsningsmiddel og aluminiumchlorid med et asparaginsyreanhydridderivat med den almene formel III



(III)

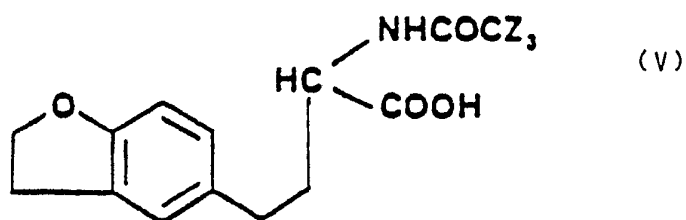
hvor Z er et hydrogen- eller fluoratom, til dannelse af en forbindelse med den almene formel IV



(IV)

hvor Z har samme betydning som ovenfor anført, der reduceres i opvarmet tilstand med triethylsilan i nærværelse af trifluoreddikesyre til dannelse af en forbindelse med den almene formel V

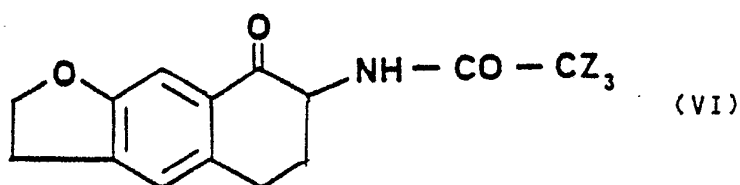
5



10

hvor Z har samme betydning som ovenfor anført, der i opvarmet tilstand underkastes indvirkning af phosphorpentoxid i nærværelse af phosphorsyre til dannelse af en forbindelse med den almene formel VI

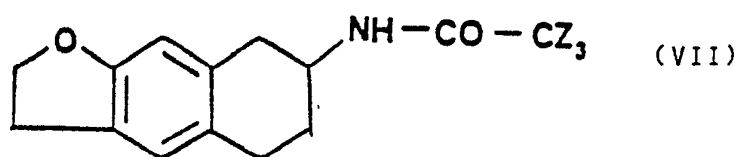
15



20

hvor Z har den ovenfor anførte betydning, som underkastes katalytisk hydrogenering ved stuetemperatur i surt medium og i nærværelse af palladium på trækul (5% palladium) til dannelse af et amid med den almene formel VII

25



30

35

hvor Z har den ovenfor anførte betydning, som bringes til at reagere med en stærk base til dannelse af en forbindelse med formlen I, som derefter, hvis det ønskes, kan omdannes til et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller organisk syre eller adskilles i dens optiske isomerer, som derpå om ønsket omdannes til et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller organisk syre.

Forbindelserne med den almene formel III fås ved reaktion af eddikesyreanhydrid eller trifluoreddikesyreanhydrid med asparaginsyre. Reaktionen udføres først ved en temperatur under 0 og derefter ved en temperatur mellem 30 og 60°C efter fremgangsmåden, der er beskrevet af C.C. Barker i J. Chem. Soc. (1953), side 453.

Forbindelsen med den almene formel I kan adskilles i dens optiske isomerer efter dannelse af saltene med d- og l-kamfer-sulfonsyrer.

Blandt farmaceutisk acceptable syrer til fremstilling af additionssaltene med forbindelserne med den almene formel I kan nævnes saltsyre, phosphorsyre, fumarsyre, citronsyre, oxalsyre, svovlsyre, vinsyre, maleinsyre, mandelsyre og methansulfonsyre og lignende.

Forbindelsen ifølge opfindelsen, dens optiske isomerer og saltene deraf har meget fordelagtige farmakologiske egenskaber.

Farmakologiske forsøg in vivo har således vist, at forbindelserne har kraftige antidepressive, antiaggressive og psykostimulerende egenskaber. Disse egenskaber er blevet påvist ved hjælp af prøver, som klassisk anvendes i dyr, og som gør det muligt at forudsige aktiviteten i mennesker med meget stor nøjagtighed ("Antidepressants: Neurochemical Behavioral and Clinical Perspectives", S.J.Enna, J.Malick, E.Richelton, Raven Press ed., 1981, NY, og "Industrial Pharmacology, Antidepressants II", Stuart Fielding, Harbans Lal., Future Publishing Comp. ed., 1975, NY).

De antiaggressive virkninger af forbindelserne ifølge opfindelsen blev undersøgt ved to metoder. Den første muliggjorde en bedømmelse af hæmningen af aggressiv adfærd i forud isolerede mus (J.Charpentier, "Analysis and measurement of aggressive behavior in mice", Aggressive Behavior, S.Garattini & E.B.Sigg ed., side 86 - 100, Excerpta Medica Found., Amsterdam, 1969), og den anden hæmningen af aggression i isolerede og bulbus-

ektomiserede rotter (P.Karli, M.Vergnes & F.Didiergeorges, "Rat mouse interspecific aggressive behavior and its manipulation by brain ablation and by brain stimulation", Aggressive Behavior, S.Garattini & E.B.Sigg ed., side 47 - 55, Excerpta Medica Found., Amsterdam, 1969). Ved forsøgene blev forbindelserne ifølge de efterfølgende eksempler 1-5 afprøvet.

Forbindelserne ifølge opfindelsen hæmmer isolationsinduceret aggression i mus og aggression i isolerede bulbus-ektomiserede rotter. De effektive doser er mellem 3 og 5 mg pr. kg administreret intraperitonealt.

De antidepressive virkninger af forbindelserne ifølge opfindelsen blev undersøgt under anvendelse af fremgangsmåderne til antagonisme af reserpin-induceret hypotermi og antagonisme af ponto-geniculo-occipitale bølger, induceret af forbindelsen Ro4-1284 (2-hydroxy-2-ethyl-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizin, hydrochlorid) i katte. Ved forsøgene blev forbindelserne ifølge de efterfølgende eksempler 1-5 afprøvet.

Prøverne til bedømmelse af antagonismen af reserpin-induceret hypotermi blev udført på svejtsiske CD hanmus. Efter fordeling af dyrene i grupper blev reserpin injiceret intraperitonealt i en dosis på 2,5 mg pr. kg. 3 timer senere blev forbindelserne ifølge opfindelsen administreret ad samme vej. Dyrenes rektaltemperatur blev målt 1 time og 2 timer efter den anden behandling og sammenlignet med begyndelsestemperaturen af de samme dyr, målt umiddelbart før administrationen af de undersøgte forbindelser. På målingstidspunktet, 2 timer efter administrationen, antagoniserer forbindelserne ifølge opfindelsen i en dosis på 2,5 mg pr. kg i.p. den reserpin-inducerede hypotermi i et omfang på ca. 60%.

Til bedømmelse af antagonismen af ponto-geniculo-occipitale P.G.O. bølger, induceret af Ro4-1284 i katte, blev anvendt metoden, der er beskrevet af M.A.Ruch-Monachon, M.Jalfre & W.Hae-fely (Arch.Int.Pharm.Therap. (1976), 219, nr. 2, side 251 - 346).

Forbindelserne ifølge opfindelsen antagoniserer kraftigt P.G.O. bølgerne induceret i katte af forbindelsen Ro4-1284, som opbruger cerebrale monoaminer. For forbindelserne ifølge opfindelsen, der blev underkastet denne prøve, er de (i.v.) effektive doser, som hæmmer P.G.O. bølgeforholdet 50% (ED₅₀), af størrelsesordenen 0,14 - 0,20 mg pr. kg.

Resultaterne af de farmakologiske undersøgelser viste, at forbindelserne ifølge opfindelsen har en dopaminergisk virkning og mere specielt en dopamin-stimulerende virkning. Denne aktivitet blev bedømt ved prøven med lægemiddeldiskriminering i rotter, hvis almene principper er angivet i "Drug discrimination, application in C.N.S. Pharmacology", F.Colpaert ed., Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982, ved hvilken prøve forbindelserne ifølge de efterfølgende eksempler 1-5 blev undersøgt. I en dosis på 2,5 mg pr. kg, administreret intraperitonealt, opfører forbindelserne ifølge opfindelsen sig som apomorfin ved lægemiddeldiskriminationsprøven, hvilket viser, at de har en dopaminergisk virkning af agonistkarakter. Denne virkning er mere udtalt, når der til prøven anvendes højredrejende isomerer af forbindelserne ifølge opfindelsen. Nylig har det vist sig, at ved Parkinsons sygdom er der en dopaminudtømmning af de centrale grå kerner i det ekstrapyramidale system. Dopaminergiske agonister som forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan derfor have meget fordelagtige terapeutiske virkninger til symptomatisk behandling af denne sygdom (Burgers Medicinal Chemistry, 4. udgave, del III, side 413 - 430 (1981), J. Wiley and Sons ed.). Dopamin udøver også en kraftig tilbageholdende virkning på udskillelsen af prolactin, et hormon, hvis vigtigste virkning er udvikling og vedligeholdelse af lactogenese. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan derfor anvendes til behandling af neuroendokrine forstyrrelser, der skyldes dopaminergisk mangel, såsom hyperprolactinæmi og galactorrhea (The Pharmacological basis of Therapeutics, 7. udgave, side 1374 - 1385 A. Goodman Gilman ed., Macmillan Publish. Comp., NY).

Opfindelsen angår også farmaceutiske midler indeholdende som aktiv bestanddel mindst én forbindelse ifølge krav 1 i kombination med et farmaceutisk acceptabelt, ugiftigt, indifferent bærerstof eller hjælpestof. Bærerstoffet eller hjælpestoffet kan udgøres af et eller flere sådanne stoffer.

De farmaceutiske midler foreligger med fordel i forskellige former såsom f.eks. tabletter, drageer, gelatinekapsler, sublinguale tabletter eller andre galeniske præparater, der er egnede til sublingual administration, suppositorier, injicerbare opløsninger eller opløsninger, der indtages gennem munden.

Dosen kan variere meget, afhængende af patientens alder og vægt, karakteren og alvoren af tilstanden og også administrationsvejen.

Den foretrukne administrationsvej er den orale eller parenterale vej.

Generelt vil enhedsdosen ligge mellem 0,5 og 100 mg, og den daglige dosis, der kan anvendes i humanterapien, er mellem 10 og 100 mg.

De følgende eksempler illustrerer opfindelsen.

Smeltepunkterne er målt ved mikro-Kofler teknikken. Protonmagnetiske resonansspektre (NMR) blev registreret ved 60 MHz.

EKSEMPEL 1.

dl-7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphto[2,3-b]furan

Indledende trin:

N-trifluoracetylasparaginsyreanhydrid.

0,49 mol asparaginsyre afkøles til -10°C , og 1,23 mol trifluoreddikesyreanhydrid tilsættes dråbevis, medens temperaturen holdes ved -10°C . Reaktionsblandingen får lov at vende tilbage til stuetemperatur og bringes gradvis til tilbagesvaling i 2 timer. Den afkøles, omrøres i nærværelse af hexan og filtreres. Den fremkomne faste rest tørres.

Udbytte 99%.

Smeltepunkt $137 - 138^{\circ}\text{C}$.

Trin A.

4-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-4-oxo-2-trifluoracetamidobutansyre.

0,1 mol N-trifluoracetylasparaginsyreanhydrid og 0,05 mol aluminiumchlorid suspenderet i 100 ml dichlorethan sættes til en opløsning af 12 ml dichlorethan indeholdende 0,05 mol 2,3-dihydrobenzofuran. Blandingen omrøres i 36 timer ved stuetemperatur og hydrolyseres så med mættet ammoniumchloridopløsning. Blandingen ekstraheres med dichlormethan, og ekstrakten vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til dannelsen af det forventede produkt.

Udbytte 88%.

Smeltepunkt $160 - 162^{\circ}\text{C}$.

Trin B.

4-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-2-trifluoracetamidobutansyre.

0,25 ml triethylsilan indføres i en opløsning af 97 ml trifluoreddikesyre indeholdende 0,063 mol af forbindelsen fremkommet i det foregående trin. Reaktionsmediet bringes til tilbagesvaling i 2 timer og hældes så på is. Blandingen ekstraheres med ether.

Den organiske fase vaskes med vand og tørres så over vandfri magniumsulfat. Den koncentrerer under reduceret tryk (0,5 mm Hg). Remanensen tørres i vakuum over phosphorpentoxid og kaliumhydroxid.

- 5 Produktet krystalliseres i en blanding af chloroform, toluen og hexan (20:20:80 v/v) til dannelse af ren 4-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-2-trifluoracetamidobutansyre.

Udbytte 82%.

Smeltepunkt 125°C.

- 10 Trin C.

7-trifluoracetamido-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-8-on.

- 15 712 g phosphorpentoxid sættes til 456 ml 80% phosphorsyre. Efter at blandingen er opvarmet i 2 timer til 100°C, får temperaturen lov at vende tilbage til 60°C, og der tilsættes 0,09 mol 4-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-2-trifluoracetamidobutansyre, fremstillet i det foregående trin. Reaktionsmediet omrøres kraftigt i en time, afkøles så og hældes i vand indeholdende is. Blandingens ekstraheres med ether. Den organiske fase vaskes
- 20 med 10% vandig natriumbicarbonatopløsning og derefter med mættet natriumchloridopløsning. 7-trifluoracetamido-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-8-on fås efter tørring af etherfasen over vandfri natriumsulfat og inddampning under reduceret tryk. Forbindelsen omkrystalliseres så af acetonitril.

- 25 Udbytte 40%.

Smeltepunkt 208°C.

Trin D.

5

7-trifluoracetamido-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan.

10

Ca. 0,07 mol af forbindelsen fremstillet i foregående trin opløses i en blanding af 100 ml eddikesyre og 2 ml 70% perchlorsyre. Reduktionen udføres under et tryk på 5 kg pr. cm² hydrogen i nærværelse af 1 g palladium på trækul (5% palladium), og blandingen filtreres så og koncentrerer under reduceret tryk. Remanensen optages i vand. Den vandige fase fraskilles, og den organiske fase tørres over vandfri magniumsulfat og koncentrerer. Produktet omkrystalliseres i isopropylether til dannelse af ren 7-trifluoracetamido-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]-furan.

15

Udbytte 55%.

Smeltepunkt 131°C.

20

Trin E.

25

Det i foregående trin fremkomne amid bringes til tilbagesvaling i 18 timer med 25 ml 4N saltsyre. Efter afkøling gøres reaktionsmediet alkalisk og ekstraheres med dichlormethan. Efter tørring og inddampning fås 7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]-furan.

Smeltepunkt 60°C.

30

Efter at den derved fremkomne amin er blevet opløst i ethylacetat, tilsættes langsomt en passende mængde etherisk hydrogenchlorid under omrøring til dannelse af det tilsvarende hydrochlorid.

35

Smeltepunkt 275°C.

NMR-spektrum (CDCl₃ + DMSO-d₆): 1,7 - 3,7 ppm, m, 9H, 4,6 ppm, t, 2H, 6,5 ppm, m, 1H, 7 ppm, m, 1H, 8,65 ppm, 3H, ombyttelig.

EKSEMPEL 2.

d-7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-kamfersulfo-
nat.

Dette salt blev fremstillet ved reaktion af forbindelsen fra
eksempel 1 med en ækvimolær mængde d-kamfersulfonsyre. Efter
to omkrystallisationer af ethanol, efterfulgt af to omkrystal-
lisationer i methanol, fås saltet optisk rent.

(Bedømmelse ved HPLC: > 99%).

Smeltepunkt 253 - 261°C.

Drejningsevne af en 0,5% opløsning i vand:

λ nm	23°C
	$[\alpha]_D$
589	+ 41,3°
578	+ 43,3°
546	+ 51,1°
436	+105,6°
365	+235,0°

EKSEMPEL 3.

l-7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-kamfersulfo-
nat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet
i eksempel 2, men under anvendelse af l-kamfersulfonsyre.

Smeltepunkt 254 - 265°C.

Drejningsevne af en 0,5% opløsning i vand:

	λ nm	23°C [α] D
5	589	- 49,1 $^{\circ}$
	578	- 51,4 $^{\circ}$
	546	- 60,3 $^{\circ}$
	436	-125,0 $^{\circ}$
	365	-276,4 $^{\circ}$
10		

EKSEMPEL 4.

15

d-7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-hydrochlorid.

20

Forbindelsen fra eksempel 2 opløses i ethylacetat, og mediet gøres så alkalisk med natriumhydroxid. Den organiske fase fraskilles, tørres over vandfri natriumsulfat og inddampes. Den fremkomne olie optages i acetonitril, og der tilsættes en støkiometrisk mængde etherisk hydrogenchlorid for at få optisk ren d-7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-hydrochlorid.

Smeltepunkt 261 - 264 $^{\circ}\text{C}$.

25

Drejningsevne af en 0,25% opløsning i DMSO:

	λ nm	23°C [α] D
30	589	+ 86,4 $^{\circ}$
	578	+ 90,4 $^{\circ}$
	546	+104,4 $^{\circ}$
	436	+191,6 $^{\circ}$
	365	+350,2 $^{\circ}$
35		

EKSEMPEL 5.

λ-7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-hydrochlorid.

Denne forbindelse blev fremstillet af forbindelsen fra eksempel 3 efter fremgangsmåden beskrevet i eksempel 4.

Smeltepunkt 262 - 264°C.

Drejningsevne af en 0,25% opløsning i DMSO:

λ nm	23°C [α] D
589	- 86,4°
578	- 90,4°
546	-104,4°
436	-191,6°
365	-350,2°

Farmaceutisk præparat:

EKSEMPEL 6.

Tabletter indeholdende en 25 mg dosis af d-7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-hydrochlorid.

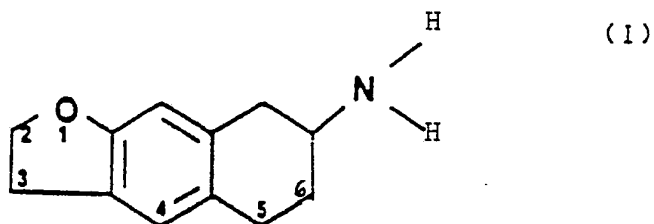
d-7-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-b]furan-

hydrochlorid	25,00 g
Hvedestivelse	100,00 g
Majsstivelse	80,00 g
Magniumstearat	15,00 g
Talk	20,00 g

- til 1.000 tabletter indeholdende 25 mg aktivt princip.

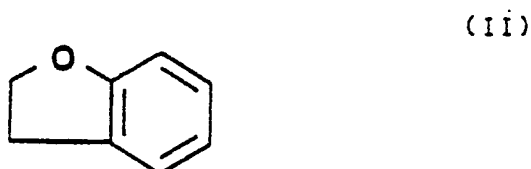
P a t e n t k r a v .

1. Tricyklisk amin afledt af 2,3,5,6,7,8-hexahydronaphtho[2,3-
b]-furan, og med formlen I

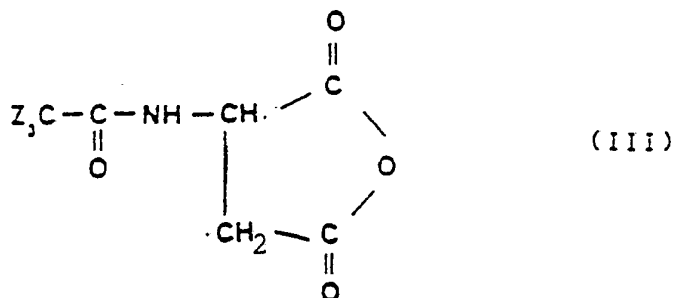


i racemisk form eller i form af en optisk isomer, og additionssalte deraf med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller organisk syre.

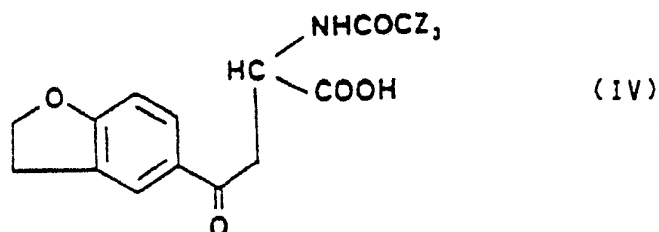
2. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, kendet ved, at 2,3-dihydrobenzofuran, med formlen II



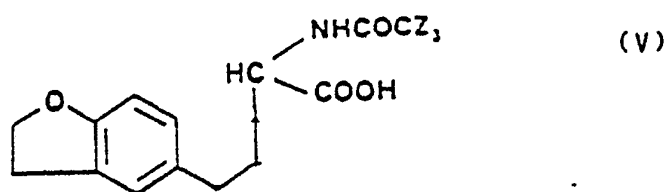
kondenseres i nærværelse af et chloreret organisk opløsningsmiddel og aluminiumchlorid med et asparaginsyreanhydridderivat med den almene formel III



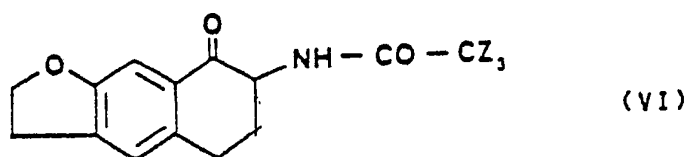
hvor Z er et hydrogen- eller fluoratom, til dannelsen af en forbindelse med den almene formel IV



10
hvor Z har den ovenfor anførte betydning, som reduceres i opvarmet tilstand med triethylsilan i nærværelse af trifluoredikesyre til dannelsen af en forbindelse med den almene formel V

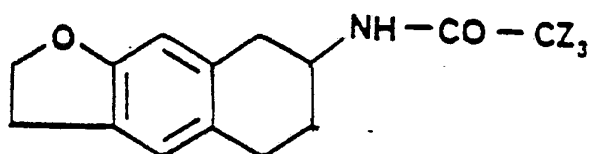


20
hvor Z har den ovenfor anførte betydning, som i opvarmet tilstand underkastes indvirkning af phosphorpentoxid i nærværelse af phosphorsyre til dannelsen af en forbindelse med den almene formel VI



30
hvor betydningen af Z er som ovenfor anført, som underkastes en katalytisk hydrogenering ved stuetemperatur i surt medium og i nærværelse af palladium på trækul (5% palladium) til dannelsen af et amid med den almene formel VII

35



(VII)

hvor Z har den ovenfor anførte betydning, som bringes til at reagere med en stærk base til dannelse af en forbindelse med formelen I, som om ønsket kan omdannes til et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller organisk syre eller kan adskilles i dens optiske isomerer, som derpå om ønsket kan omdannes til et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller organisk syre.

3. Farmaceutisk middel, kendet ved, at det som aktiv bestanddel indeholder mindst én forbindelse ifølge krav 1 i kombination med eller blandet med et farmaceutisk acceptabelt, ugiftigt, indifferent bærerstof eller hjælpestof.

4. Farmaceutisk middel ifølge krav 3, kendet ved, at det indeholder den aktive bestanddel i en dosis på 0,5-100 mg.