



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 149775

**[C] (45) PATENT MEDDELT
20. JUNI 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 213/38

(21) Patentsøknad nr. 753849

(22) Inngitt 17.11.75

(24) Løpedag 17.11.75

(41) Alment tilgjengelig fra 24.05.76
(44) Søknaden utlagt, utlegningskrift utgitt 12.03.84
(30) Prioritet begjært 21.11.74, Sverige, 7414622

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av fenylpyridylamin-derivater med antidepressiv virkning.

(71)(73) Søker/Patenthaver ASTRA LÅKEMEDEL AB,
S-151 85 Södertälje,
Sverige.

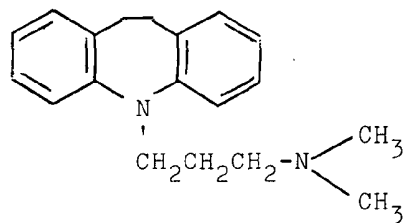
(72) Oppfinner PER ARVID EMIL CARLSSON, Göteborg,
BERNT SIGFRID EMANUEL CARNMÅLM, Södertälje,
SVANTE BERTIL ROSS, Södertälje,
CARL BENGT JOHAN ULFF, Södertälje,
Sverige.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

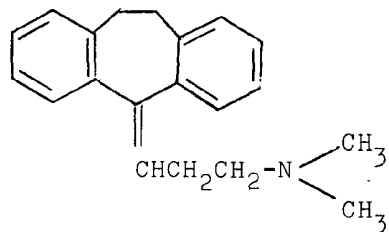
(56) Anførte publikasjoner Proc. Int. Solvent. Extr. Conf. 1974 nr 3,
s. 2173-2181.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye fenyl-pyridylamin-derivater med antidepressiv virkning.

Sykelige depresjonstilstander har med større eller mindre hell vært behandlet med forskjellige stoffer. De antidepressive stoffer som har den største kliniske utbredelse, er tricykliske tertiære aminer som imipramin med strukturformel:



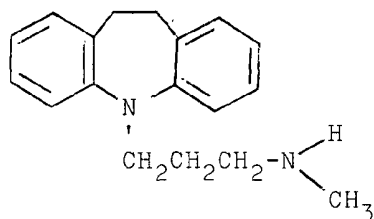
og amitriptylin med formelen:



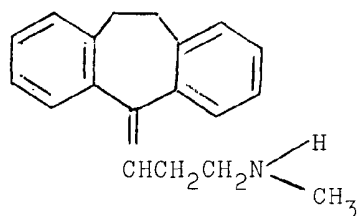
Sekundære aminer som desipramin med strukturformel:

149775

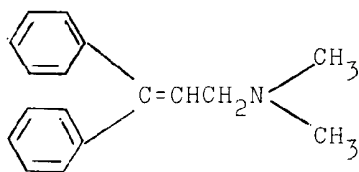
2



og nortriptylin med formel:

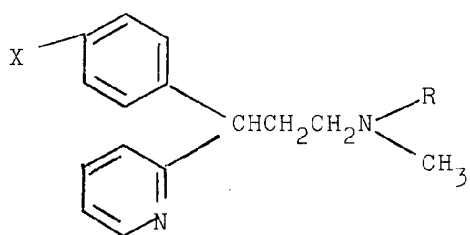


brukes i noe mindre utstrekning. Disse forbindelser har imidlertid sidevirkninger som er uønsket i forbindelse med terapeutisk bruk, som orto-statisk virkning, anti-cholinergisk virkning og fremfor alt arrytmogen virkning, d.v.s. hjerte-arrytmi som særlig er sjenerende ved administrasjon av større doser til eldre pasienter. Videre har alle nevnte stoffer den ulempe at den anti-depressive virkning inntreer først etter noen ukers behandlingstid. Videre kjenner man fra litteraturen at visse 1,1-difenyl-3-aminoprop-1-ener, som f.eks. forbindelsen med formel:

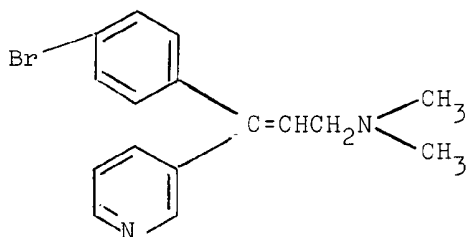


har antidepressiv virkning, se J. Med. Chem. 14, 161-4, (1971).

Forbindelser med formel:

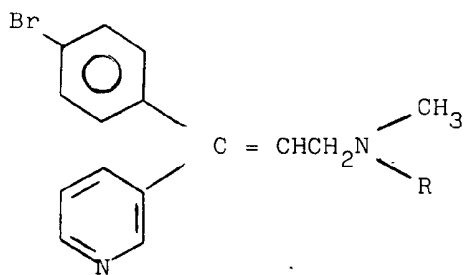


hvor X betegner klor eller brom og R betegner hydrogen og metyl, beskrives å ha antidepressiv virkning i US-patent 3.423.510, disse stoffer har imidlertid også en kraftig anti-histamin virkning. Fra litteraturen er det også kjent at en forbindelse med formel:



har en anti-depressiv virkning på dyr, se belgisk patent 781.105.

I Proc. Int. Solvent Extr. Conf. 1974 nr. 3 side 2173-2181 redegjøres det for separeringsforsøk der mono- og dimetylaminet med formelen



hvor R er H eller CH_3 , separeres. Videre redegjøres det for

149775

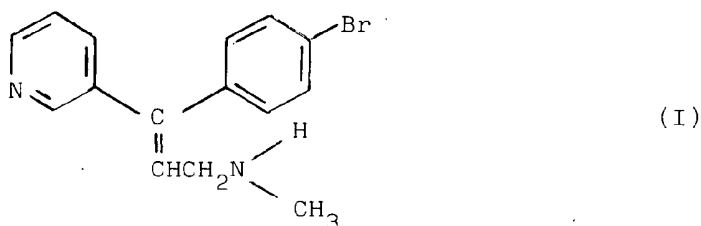
4

separeringsforsøk der cis- og trans-isomerer av forbindelsen med den ovenfor angitte formel hvor R er CH₃, separeres. Mens forbindelsen hvor R er CH₃ har kjent terapeutisk virkning er det ikke tidligere kjent noen medisinsk anvendbarhet for forbindelsen der R er H. Videre er dens cis- og trans-isomerer i det hele tatt ikke beskrevet tidligere. Ved sammenligningsforsøk er det vist at de rene cis- og trans-isomerene av forbindelsen der R er H, har overlegen selektivitet i inhiberingen av opptak av serotonin respektive noradrenalin i sentralnervesystemet.

I klinisk praksis kjenner man forskjellige typer depresjonstilstander. Nedtrykte pasienter reagerer på forskjellige måter på de forskjellige anti-depressiva som brukes til behandlingen. De fleste av disse forbindelser hemmer nevronalopptaket av noradrenalin og noen av dem hemmer i tillegg opptak av 5-hydroksytryptamin. Man antar at inhibering av opptaket av 5-hydroksytryptamin er mekanismen bak den humør-forsterkende egenskap som finnes hos noen av disse anti-depressiva. I tillegg til det absolutte hemmingsnivå for opptaket av enten 5-hydroksytryptamin eller noradrenalin er selektiviteten med hensyn til opptak av disse to aminer av stor interesse.

Det er hovedhensikten med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye forbindelser med god antidepressiv virkning, og som bare gir opphav til mindre bivirkninger, særlig arrytmiske effekter. Likeledes knyttes nerveberoligende virkninger til forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles terapeutisk virksomme forbindelser i Z-form og E-form og med formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

På grunn av den manglende fri dreining ved dobbeltbindingen i ovenstående forbindelse kan den foreligge i forskjellige stereoisomere former, d.v.s. i cis-transisomere eller i henhold til UIPAC-nomenklaturen (J. Org. Chem. 35, 2849-2867, sept. 1970) i en E-form og en Z-form. Forbindelsen kan brukes terapeutisk som en blanding av geometriske isomere eller i ren E- eller Z-form. De rene geometriske isomere som fremstilles fra isomerblanding ut fra isomere utgangsstoffer eller direkte ved stereoselektiv syntese.

Forbindelsen fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan administreres som en fri base eller et salt av denne med ugiftige syrer. Typiske eksempler på slike salter er hydrobromider, hydroklorider, fosfater, sulfater, sulfamater, laktater, acetat-ter, citrater, tartrater, maleater og malater.

Ved klinisk praksis vil forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen vanligvis gis oralt, rektalt eller ved injeksjon, i form av farmasøytiske preparater som inneholder den aktive bestanddel enten som fri base eller som farmasøytisk anvendelig ugiftig syreaddisjonssalt, f.eks. som et salt av ovenstående type i forbindelse med farmasøytiske bærestoffer. Betegnelser knyttet til nye forbindelser fremstilt i henhold til foreliggende oppfinnelse skal således omfatte både den frie aminbase og de frie basenes syreaddisjonssalter hvor ikke sammenhengen tilsier noe annet. Bærestoffet kan være et fast, halvfast eller flytende fortynningsmiddel, eller en kapsel. Vanligvis vil de aktive stoffer utgjøre 0,1 - 95 vekt-% av preparatet, mer spesielt mellom 0,5 og 20 vekt-% for injeksjonsformer og 2 - 50 vekt-% i preparater egnet for oral administrasjon.

For fremstilling av farmasøytiske preparater som inneholder forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen, som doseringsenheter for oral bruk, kan den valgte forbindelse blandes med et fast pulverformet bærestoff som laktose, sakkarose, sorbitol, mannitol, stivelser som potetstivelse, maisstivelse eller amylopektin, cellulosederivater eller gelatin og et smøremiddel som magnesiumstearat, kalsiumstearat eller polyetylen-glykolvokser, og presses til tabletter. Hvis man ønsker belagte tabletter kan kjernene som fremstilles som ovenfor, belegges med

konsentrerte sukkeroppløsninger som eventuelt kan inneholde gummi arabikum, gelatin, talkum eller titandioksyd. Eventuelt kan tablettene belegges med en lakk oppløst i et lettflyktig organisk oppløsningsmiddel eller en blanding av slike. Fargestoffer kan tilsettes beleggene for lett å kunne skille mellom tabletter inneholdende forskjellige aktive stoffer eller forskjellige doseringsmengder.

For fremstilling av myke gelatinkapsler (perleformede lukkede kapsler) inneholdende gelatin og f.eks. glycerol eller lignende lukkede kapsler, kan det aktive stoff blandes med en vegetabilsk olje. Hårde gelatinkapsler kan inneholde granulater av aktivt stoff kombinert med faste, pulverformede bærestoffer som laktose, sakkarose, sorbitol, mannitol, stivelser (f.eks. potetstivelse, maisstivelse eller amylopektin), cellulosederivat eller gelatin.

Doseringsenheter for rektal bruk kan fremstilles i form av suppositorier som inneholder det aktive stoff i blanding med en nøytral fettsyrebase eller gelatin-rektalkapsler inneholdende det aktive stoff blandet med vegetabilsk olje eller parafinolja.

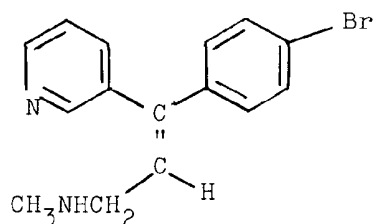
Flytende preparater for oral bruk kan ha form av sirupper eller suspensjoner, f.eks. oppløsninger inneholdende 0,2 - 20 vekt-% aktivt stoff, hvor resten utgjør sukker, og en blanding av etanol, vann, glycerol og propylenglykol. Eventuelt kan slike flytende preparater inneholde fargestoffer, smaksmidler, sakkarin og karboksymetylcellulose som fortykningsmiddel.

Oppløsninger for parenteral bruk ved injeksjon kan lages som vandige oppløsninger av vannoppløselige farmasøytiske salter av den aktive forbindelse, fortrinnsvis i en konsentrasjon på 0,5 - 10 vekt-%. Disse oppløsninger kan også inneholde stabiliseringsmidler og/eller puffere og kan med fordel formes som doseringsenhets-ampuller.

Egnede dagsdoser av forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen ved terapeutisk bruk er 25 - 250 mg peroralt, fortrinnsvis 50 - 150 mg, og 5 - 50 mg, fortrinnsvis 10 - 30 mg parenteralt.

Et preparat i form av doseringsenheter for oral bruk kan inneholde 10 - 50 og fortrinnsvis 10 - 25 mg aktivt stoff pr. doseringsenhet.

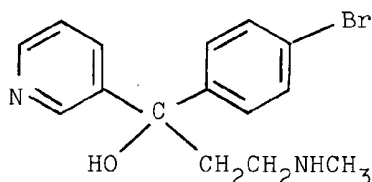
Den foretrukne forbindelse som fremstilles i henhold til oppfinnelsens fremgangsmåte er den Z-isomere med formel:



Fortrinnsvis fremstilles salter av de aktuelle forbindelser.

Forbindelsen med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved nedenstående metoder.

a) Dehydratisering av en forbindelse med formel:



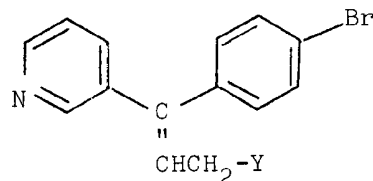
til en forbindelse med formel I.

Dehydratisering av utgangsstoffet kan f.eks. skje ved behandling med svovelsyre og oppvarming av reaksjonsblandingen. Dehydratisering av utgangsstoffet kan også foretas ved andre typer syrekatalyse, f.eks. ved hjelp av saltsyre, HCl, fosforsyre, H_3PO_4 , kaliumhydrogensulfat, $KHSO_4$ eller oksalsyre, $(COOH)_2$. Andre dehydratiseringsmetoder for utgangsstoffet for fremstilling av en forbindelse med formel I er dehydratisering med fosforoksyklorid, $POCl_3$, i pyridin, og med tionylklorid, $SOCl_2$, i pyridin. Man kan også benytte katalytisk dehydratisering av utgangsstoffet. Dehydratiseringen skjer i dette tilfelle ved en temperatur på ca. 300 - 500°C med en katalysator som kaolin eller aluminiumoksyd.

149775

8

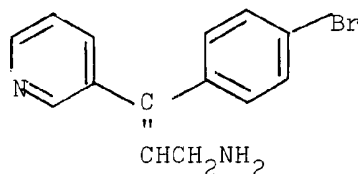
b) Alkylering av monometylamin med en forbindelse med formel:



hvor Y betegner en avspaltingsgruppe, for fremstilling av en forbindelse med formel I.

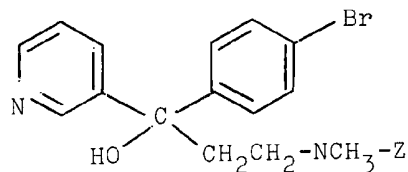
Illustrerende eksempler på Y er halogener som Cl, Br og J eller sulfonater som metansulfonat, toluensulfonat og benzensulfonat.

c) Innføring av en metylgruppe på i og for seg kjent måte i en forbindelse med formel:

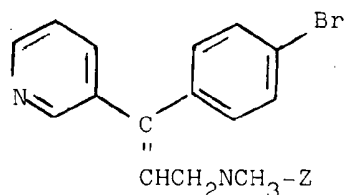


for fremstilling av en forbindelse med formel I.

d) Hydrolyse av en acyl- eller sulfonyl-forbindelse med formel:



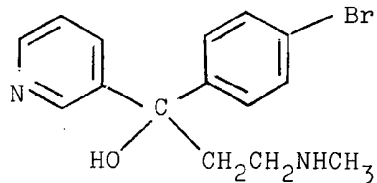
hvor Z betegner en acyl- eller sulfonylgruppe, til en forbindelse med formel I, enten direkte eller via et mellomprodukt med formel:



Eksempler på Z er acetyl, benzoyl, metansulfonyl, benzoylmetansulfonyl og toluensulfonyl.

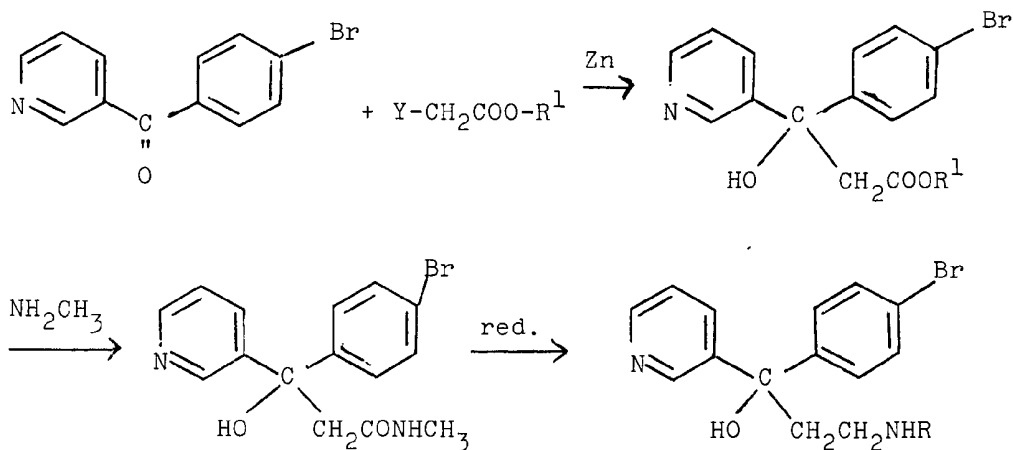
Forbindelsene som oppnås ifølge fremgangsmåtene a) - d) isoleres som ren Z-isomer og E-isomer og overføres eventuelt til et farmasøytisk akseptabelt salt.

For fremstilling av forbindelser med formel I har det vist seg at hittil ukjente og nye mellomprodukter kan være verdifulle. For fremstilling av forbindelser med formel I i henhold til metode a), brukes forbindelsen:



som utgangsstoff.

Utgangsstoffet kan fremstilles etter følgende reaksjons-skjema:

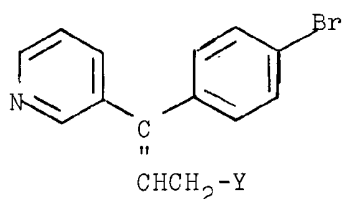


I reaksjonsskjemaet har Y den tidligere angitte betydning og R_1 betegner en lavere alkylgruppe med 1 - 5 C-atomer, fortrinnsvis etyl. Reduksjonen i siste trinn skjer fortrinnsvis med et hydrid-reagens.

Ved fremstilling av forbindelser med formel I i henhold til fremgangsmåte b) brukes stoffer med formelen:

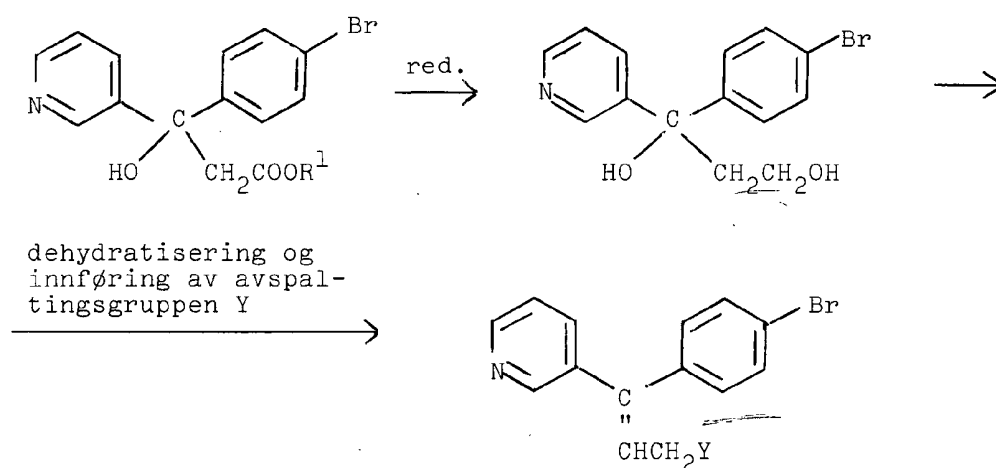
149775

10



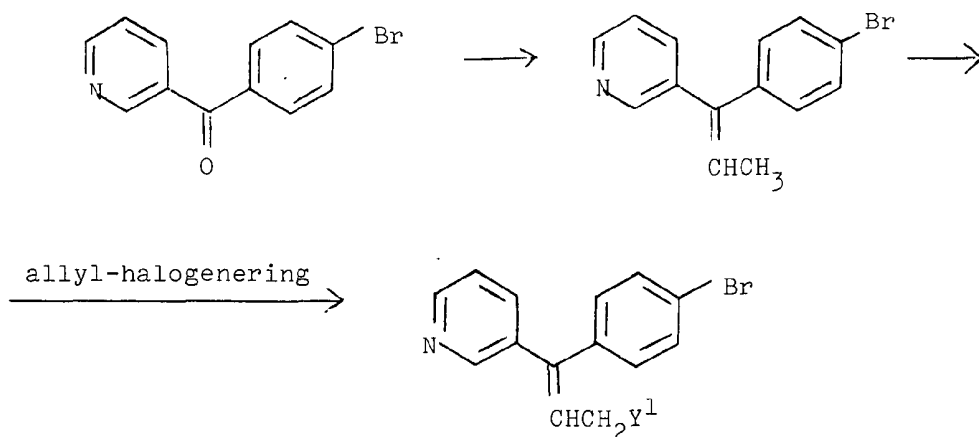
hvor Y er en avspaltningssgruppe, som utgangsstoff.

Dette utgangsstoff kan fremstilles i henhold til reaksjonsskjemaet



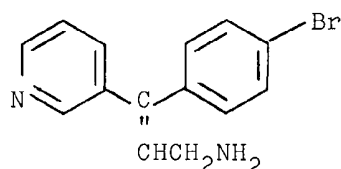
I reaksjonsskjemaet ovenfor har Y og R^1 de tidligere angitte betydninger. Reduksjonen i første trinn skjer med fordel med LiAlH_4 . Siste trinn utføres fortrinnsvis med PBr_3 som betyr at avspaltningssgruppen Y er Br.

Samme utgangsstoff hvor avspaltningssgruppen utgjør halogen kan også fremstilles ved følgende reaksjonsskjema:

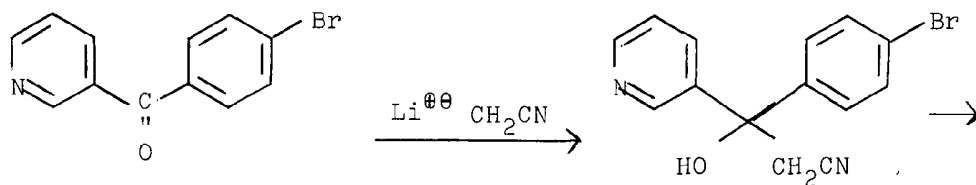


hvor Y' betegner et halogen som Cl, Br eller jod. Allyl-halogeneringen skjer med et egnet halogeneringsmiddel som halogensuccinimid.

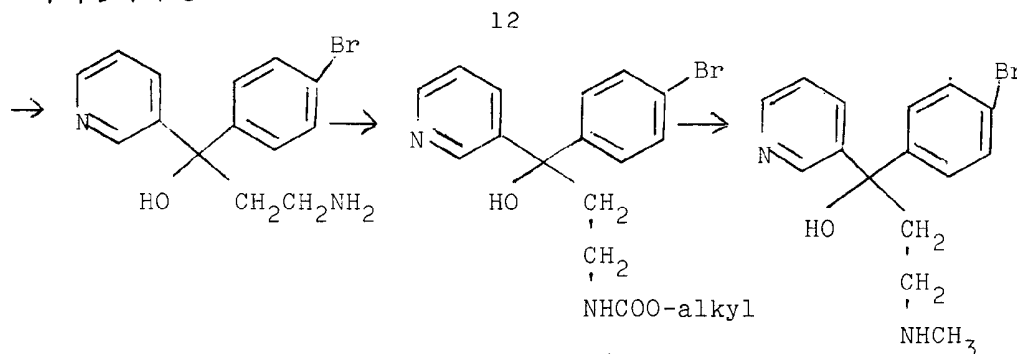
For fremstilling av forbindelser ifølge fremgangsmåte c) benyttes utgangsstoffet



Denne forbindelse kan fremstilles etter lignende fremgangsmåter som metode a), b) og d) ovenfor. Det finnes også andre fremgangsmåter for fremstilling av utgangsstoffer, f.eks. i henhold til følgende reaksjonsskjema:



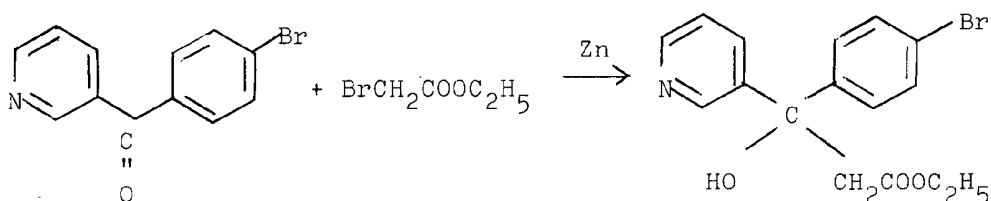
149775



I det følgende omtales eksempler på fremstilling av mellomprodukter.

Eksempel A

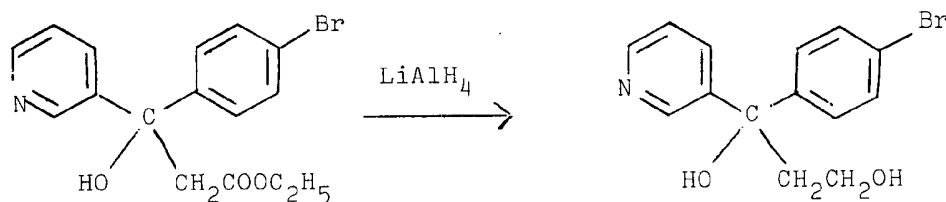
Trinn 1.



En blanding av 4-bromfenyl-3-pyridylketon (CA 66, 37125^h (1967), 50 g, 0,19 mol) og aktivert sink (20 g) i benzen (100 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp. Etylbromacetat (56 g, 0,35 mol) oppløst i benzen (50 ml) ble langsomt tilsatt i løpet av 30 min. En ny porsjon sink (50 g) ble tilsatt og blandingen kokt under tilbakesløp i 14 timer. Etter avkjøling og filtrering tilsatte man benzen (300 ml) til filtratet som ble vasket 3 ganger med 10 %ig vandig eddiksyreropløsning.

Etyleter (200 ml) ble tilsatt og oppløsningen surgjort med 10 %ig saltsyre. Fellingen ble filtrert fra, vasket med eter og tørket. Utbytte: 75 %, sm.p. 168 - 175^oC.

Trinn 2

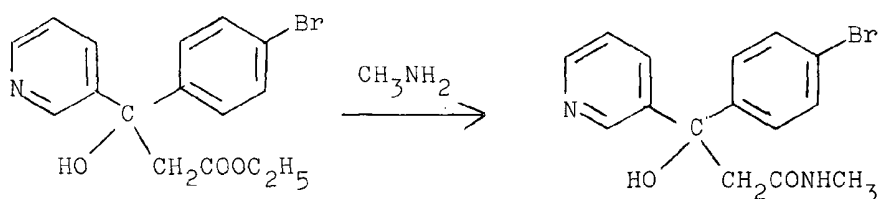


Basen (9,5 g = 0,027 mol) av etyl-3-(4-bromfenyl)-3-

hydroksy-3-(3-pyridyl)propanoat-hydroklorid (trinn 1) ble fremstilt og oppløst i etyleter (50 ml). Oppløsningen ble satt dråpevis til en isavkjølt blanding av litiumaluminiumhydrid (1,0 g, 0,027 mol) og etyleter (150 ml). Reaksjonsblandingen ble kokt ved tilbakesløp i 5 timer, avkjølt og en mettet natriumsulfatoppløsning tilsatt til det dannet seg en hvit felling. Denne ble filtrert fra og filtratet inndampet. Resten ble krystallisert fra kloroform. Man fikk 1-(4-bromfenyl)-1-(3-pyridyl)-1,3-propandiol, utbytte 39 %, sm.p. 130 - 132°C.

Eksempel B

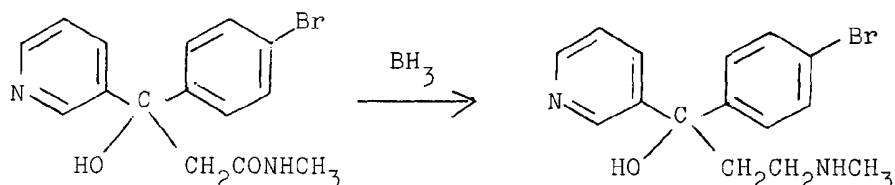
Trinn 1



3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-N-metyl-3-(3-pyridyl)-propionamid

19,4 g (0,05 mol) etyl-3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)propanoat, 200 ml 40 %ig oppløsning av metylamin i vann og 30 ml absolutt etanol ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Fellingen ble filtrert fra og omkrystallisert fra isopropylalkohol som ga 13,2 g (79 %) amid. Sm.p. 188 - 191°C. Formelen $C_{15}H_{15}BrN_2O_2$ ble bekreftet ved elementæranalyse. (Elementæranalyser i foreliggende søknad ble utført for alle grunnstoffer i de aktuelle forbindelser og ligger innenfor $\pm 4\%$ av de teoretiske verdier hvor intet annet er angitt).

Trinn 2



3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-N-metyl-3-(pyridyl)-propylamin

Til 1,0 g (3,1 mmol) 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-N-metyl-3-(3-pyridyl)-propionamid og 0,8 g (0,02 mol) natriumbor-

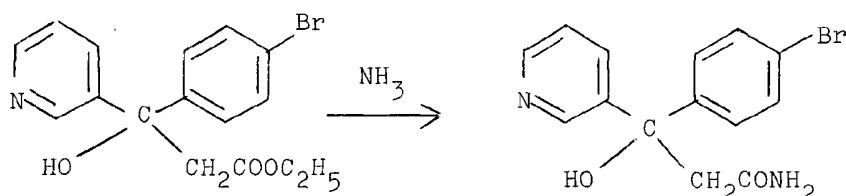
149775

14

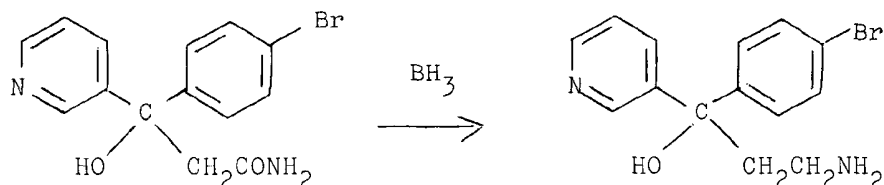
hydrid i 60 ml tørr tetrahydrofuran ved 0°C og under N₂, satte man dråpevis i løpet av 20 min. 4,6 g (0,03 mol) bortrifluorid-etyleterat i 20 ml tørr tetrahydrofuran. Blandingen ble rørt over natten ved romtemperatur og forsiktig hydrolysert med vann. Alkalisering med 2M NaOH og ekstraksjon med eter ga etter inndamping 0,9 g halvkrySTALLINSK rest. Omkrystallisasjon fra eter-petroleter ga 0,2 g (23 %) amin, sm.p. 81-88°C.

Eksempel C

Trinn 1

3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)propionamid

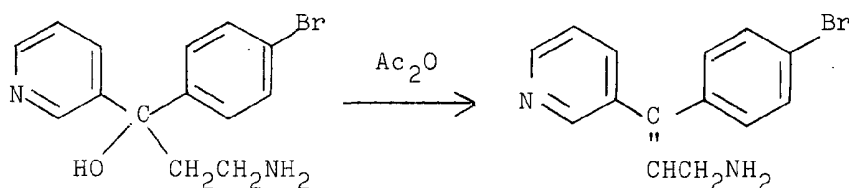
0,8 g (2,5 mmol) etyl-3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)-propanoat, 50 ml vandig ammoniakk og 10 ml absolutt etanol ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Den hvite felling ble frafiltrert og omkrystallisert fra isopropylalkohol til 0,45 g (56 %) produkt med sm.p. 213-214°C. Formelen C₁₄H₁₃BrN₂O₂ ble bekreftet ved elementæranalyse. C (beregnet): 52,4, C (funnet): 51,9.

Trinn 23-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)-propylamin

Til 1,0 g (3,1 mmol) 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)-propionamid og 0,8 g (0,02 mol) natriumborhydrid i 60 ml tørr tetrahydrofuran ved 0°C og under N₂, satte man dråpevis i løpet av 20 min. 4,6 g (0,03 mol) bortrifluorid-etyleterat i 20 ml tørr tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt i 48 timer ved romtemperatur og forsiktig hydrolysert med vann. Alkalisering med 2 M NaOH og ekstraksjon med eter ga etter inndamping en

halvkrystallinsk rest. Omkrystallisasjon fra eter-petroleter ga 0,6 g (63 %) amin, sm.p. 95-115°C, NMR-spektrum (COCl₂):
 2H(2,4, 1-CH₂)_m: 2H(3,0, 2-CH₂)_m: 3H(3,6, -OH, -NH₂)_b :
 6H(7,1-8,0 ArH)_m: 2H(8,6)_m.

Trinn 3



3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin

Råproduktet av 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)propylamin (ut fra 0,4 g 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-pyridyl)-propionamid) ble under røring satt til 50 ml eddiksyreanhydrid og 0,25 ml konsentrert svovelsyre, og blandingen ble oppvarmet ved 130°C i 45 minutter. Deretter ble den avkjølt, helt ut på knust is, alkalisert med 30 % NaOH og ekstrahert med eter. Inndamping ga 0,36 g olje. Etter hydrolyse med 15 ml konsentrert saltsyre i 4 timer fikk man 0,25 g av en olje. Tynnsjikt-kromatografi viste to flekker med R_f = 0,1 og 0,8. Kolonnekromatografi på silikagel med metanol som elueringsmiddel ga 0,06 g av den hurtigste fraksjon og 0,19 g av den langsomste som var aminet. Man fremstilte oksalatet av denne forbindelse. Det ble krystallisert fra etanol, sm.p. 153,5-155,5°C.

NMR-spekteret viser vinylprotonet som en dobbelt triplet ved 6,1-6,5 ppm, hvilket tyder på et isomerforhold 1:1.

Formelen C₁₄H₁₃BrN₂ · 1 H₂O ble bekreftet ved elementæranalyse.

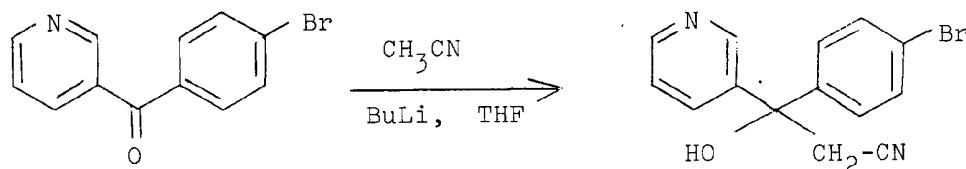
Oksalatet ble rensert videre ved krystallisasjon fra en blanding av like volumer metanol og isopropylalkohol og en gang fra ren metanol. Man fikk en forbindelse med sm.p. 160-162°C. NMR-spekteret viste at dette var Z-isomeren.

Eksempel D

Trinn 1

149775

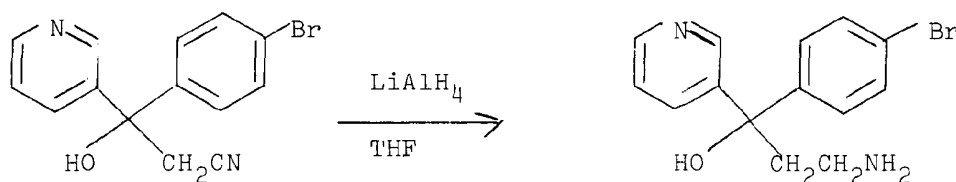
16



3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)-propionitril

En blanding av 6,5 g (0,16 mol) acetonitril og 50 ml tørr tetrahydrofuran (THF) ble langsomt tilsatt under N_2 -atmosfære til en blanding av 100 ml 1,5 M n-butyllitium i heksan og 50 ml tørr THF ved $-50^\circ C$. Etter omrøring i 35 min. tilsatte man en oppløsning av 36,5 g (0,14 mol) 4-bromfenyl-3-pyridylketon i 250 ml tørr THF ved $-50^\circ C$. Temperaturen ble holdt på $-70^\circ C$ i 15 min., deretter ble reaksjonsblandingen viskøs og den ble hensatt til oppvarming til romtemperatur. Produktet ble helt opp i en omrørt blanding av 500 g is-vann og 500 ml metylenklorid. Sjøktene ble separert og vannsjiktet ekstrahert med 2x200 ml CH_2Cl_2 . De samlede organiske sjikt ble vasket med vann og tørket. Oppløsningsmidlet ble inndampet og ga 39,7 g oljeaktig forbindelse. Oljen ble oppløst i 550 ml varm i-PrOH og en oppløsning av 35 ml 4M HCl-eter (0,14 mol) i 100 ml i-PrOH ble tilsatt. Etter avkjøling fikk man 34,6 g (74 %) hydroklorid av 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)propionitril, sm.p. $158-161^\circ C$.

Trinn 2



3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)-propylamin

17,2 g (0,056 mol) 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)-propionitril ble oppløst i 175 ml THF og fortynnet med 200 ml eter. Oppløsningen ble avkjølt til $-35^\circ C$ og 4,0 g (0,112 mol) $LiAlH_4$ ble tilsatt porsjonsvis under N_2 -atmosfære. Blandingen ble holdt ved $0^\circ C$ i 2 timer og ved $15^\circ C$ i 2 timer. 20 ml oppløsning av mettet Na_2SO_4 ble langsomt tilsatt. Etter 30 min. ble blandingen filtrert og de uorganiske salter vasket med

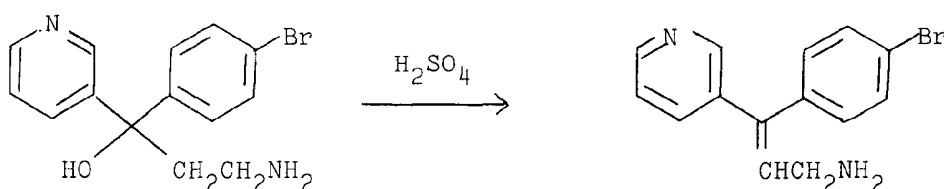
149775

17

2 x 100 ml eter. Filtratet ble oppsamlet og oppløsningsmidlet inndampet til 14,7 g olje. Den ble fortynnet med 500 ml varm i-PrOH og 4,3 g (0,048 mol) oksalsyre i 300 ml varm i-PrOH ble dråpevis tilsatt. Etter avkjøling over natten dannet det seg 11,8 g krystaller med sm.p. 98-105°C. En analytisk prøve av det frie amin hadde sm.p. 118-120°C krystallisert fra i PrOH.

Utbytte: 51 %.

Trinn 3

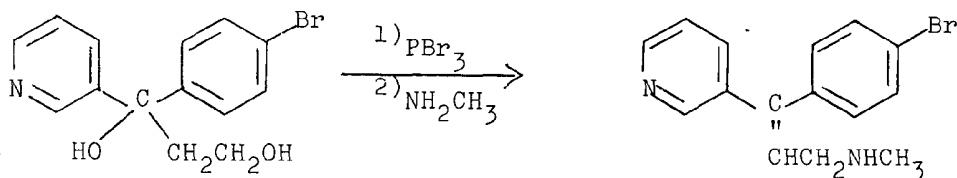


3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin

Til 0,80 g (0,002 mol) oksalat av 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-(3-pyridyl)-propylamin satte man 6 ml 70 %ig H_2SO_4 i 35 min. Is-vann ble tilsatt, derpå 30 ml 30 % NaOH og blandingen ble ekstrahert med 3x 100 ml eter. Tørking og inndamping av oppløsningsmidlet ga 0,62 g olje. Den ble oppløst i 10 ml varm etanol og en varm oppløsning av 0,20 g oksalsyre i 5 ml etanol ble tilsatt. Ved avkjøling oppsamlet man 0,49 g krystaller. NMR viste at produktet var en blanding av E- og Z-isomere av 3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin som i eksempel C, trinn 3.

Fremstilling av sluttproduktet

Eksempel 1 (metode b)



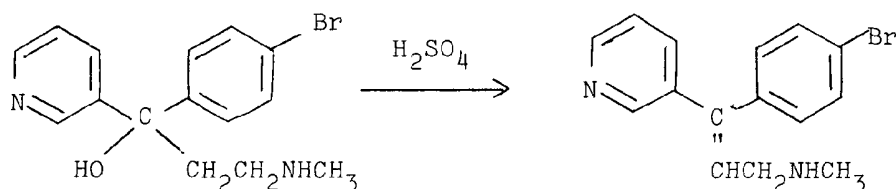
1-(4-bromfenyl)-1-(3-pyridyl)-1,3-propandiol (fremstilt i henhold til eksempel A, 7,2 g = 0,023 mol) ble oppløst i tørr aceton (70 ml). Hydrogenbromid ble boblet gjennom oppløsningen og oppløsningsmidlet avdampet i vakuum. Metylenklorid (50 ml) og fosfortribromid (6,4 g = 0,047 mol) ble tilsatt til resten og blandingen

149775

18

kokt ved tilbakeløp i 14 timer, helt opp i is og innstilt alkalisk med natriumkarbonat. Man tilsatte metanol (50 ml) til den organiske fase og oppløsningen ble inndampet i vakuum ved 30°C til 30 ml. Oppløsningen ble oppvarmet med monometylamin (14 g = 0,47 mol) i autoklav ved 110°C i 15 timer. Etter avkjøling ble oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i eter (25 ml) og vann (25 ml). Blandingens pH ble innstilt på 9,0 med ammoniakk og sjiktene separert. Mere vann ble satt til etersjiktet og pH innstilt på 2,1 med HCl. Vannfasen ble behandlet med kull og innstilt alkalisk med ammoniakk samt ekstrahert med eter. Den organiske fase ble tørket med natriumsulfat og inndampet i vakuum. Inndampnings-restbasen ble oppløst i eter (40 ml) og avkjølt på isbad. Man tilsatte dråpevis saltsyre i eter og fikk en lysegul felling. Fellingen ble filtrert fra, vasket med eter og tørket i vakuum. Man fikk hydrokloridet av 3-(4-bromfenyl)-N-metyl-3-(3-pyridyl)-allylamin. Utbytte: 43 %, sm.p. 138-144°C. Z-isomeren og E-isomeren ble oppnådd på samme måte som beskrevet i eksempel 2.

Eksempel 2 (metode a)



Råproduktet av 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-N-metyl-3-(3-pyridyl)-propylamin (fremstilt som i eksempel B fra 5,0 g 3-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-N-metyl-3-pyridyl-propionamid) ble under røring tilsatt 50 % svovelsyre (50 ml) og blandingen oppvarmet ved 110°C i 10 minutter. Blandingene ble derpå avkjølt, helt opp i knust is, alkalisert ved tilsetning av 30 % NaOH og ekstrahert med eter. Inndampning ga 4,9 g halvkrySTALLINSK rest. 150 ml aceton ble tilsatt og oppløsningen klaret ved filtrering. 0,9 g (0,01 mol) oksalsyre oppløst i 25 ml aceton ble dråpevis satt til filtratet. Den hvite fellingen ble oppsamlet og omkrySTALLISERT fra 350 ml isopropylalkohol til 1,7 g hvite krySTALLER bestående av oksalatet av 3-(4-bromfenyl)-N-metyl-3-(3-pyridyl)-allylamin, sm.p. 180-208°C. NMR-spekteret

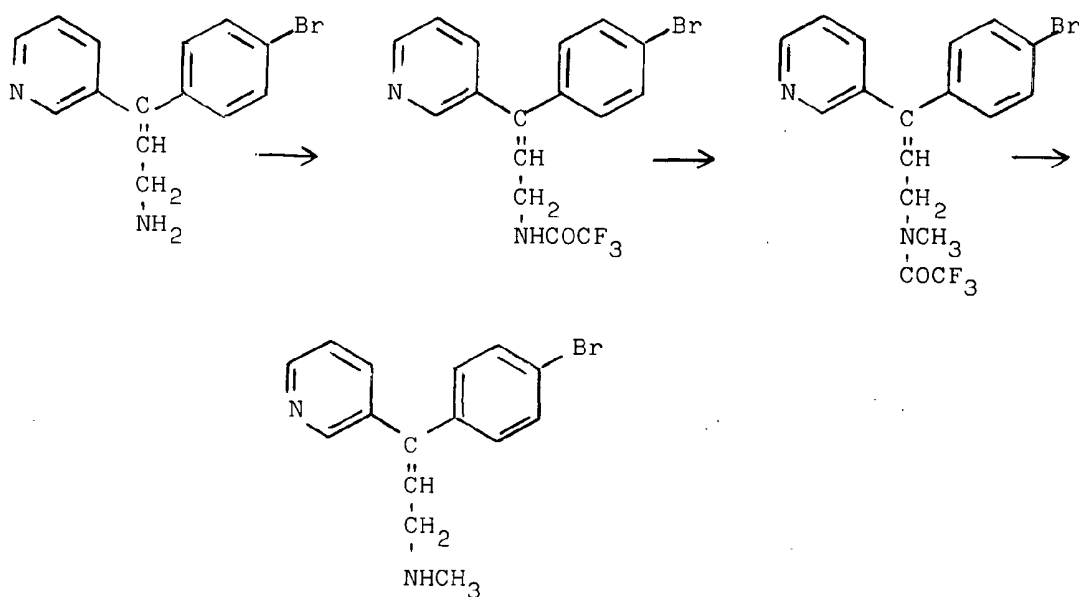
viser vinylprotonet som en dobbelt triplet ved 6,1-6,4 ppm, hvilket angir en blanding av E- og Z-isomere.

Isolasjon av Z-isomeren: Etter omkrystallisering 3 ganger fra etanol fikk man 0,5 g stoff. Sm.p. 202-205°C. NMR-spekteret viser vinylprotonet som en enkelt triplet med $J = 3,4$ Hz og i en stilling som viser at forbindelsen er Z-isomeren.

Det fremstilte aminoksalat ble overført til det tilsvarende hydroklorid via den frie base. Omkrystallisasjon fra acetonitril inneholdende noen få prosent vann ga en forbindelse som smelter ved 161-165°C. Elementæranalyse viste at forbindelsen var et dihydroklorid med sammensetning $C_{15}H_{15}BrN_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$.

Isolasjon av E-isomeren: Moderluten fra isolering av Z-isomeren, inneholdende begge isomere i et forhold ca. 60:40 resp. E- og Z-isomere, ble brukt. Oksalatet av denne aminblanding ble omkrystallisert 3 ganger fra acetonitril inneholdende 15 % vann og ga en forbindelse som smeltet ved 198-201°C. Ifølge NMR-spekteret var denne forbindelse E-isomeren.

Eksempel 3 1-(4-bromfenyl)-3-metylamino-1-(3-pyridyl)-prop-1-en
(metode c)



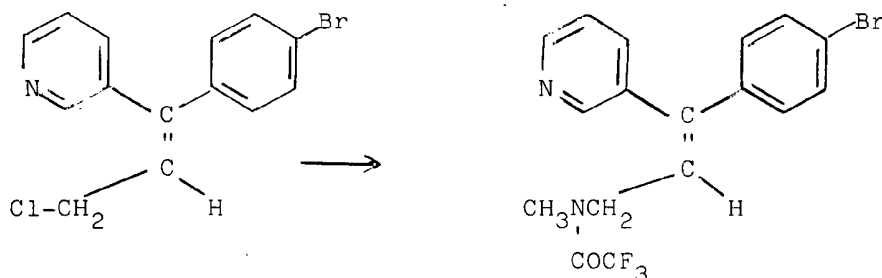
149775

20

Til 3-amino-1-(4-bromfenyl)-1-(3-pyridyl)-prop-1-en (0,58 g, isomerblanding) i eter (10 ml) ble det tilsatt etyltrifluoracetat (0,43 g) i eter (5 ml) ved romtemperatur. Etter 1,5 timer ble oppløsningen ekstrahert med fortynnet 2M saltsyre, ekstraktet ble gjort basisk og ekstrahert med eter som etter inndampning ga trifluoracetamidderivatet i form av en olje. Denne olje ble oppløst i dimetylformamid (DMF, 25 ml, tørket over CaH_2). Natriumhydroksyd (0,1 g 50 % oljeemulsjon) ble tilsatt under nitrogengass og blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Metyljodid (0,3 g) i DMF (10 ml) ble tilsatt og omrøringen fortsatt i ytterligere 1,5 timer under N_2 . Blandingene ble fortynnet med vann og ekstrahert med eter. Etter inndampning oppløste man den resterende olje som besto av det metylerte trifluoracetamidderivatet, i etanol (30 ml) inneholdende natriumhydroksyd (5 ml, 10 M) og blandingen ble tilbakeløpskokt i 50 min. Ved hjelp av tynnsjiktskromatografi ble det konstatert at hydrolysen deretter var fullstendig. Fortynning med vann, ekstraksjon med eter og ekstraksjon av eterekstraktet med saltsyre, alkalisering, ekstraksjon med metylenklorid og inndampning ga det metylerte amin i form av en olje (0,36 g). Oksalatet ble utfelt fra isopropylalkohol og omkrystallisert fra metanol. Sm.p. $\sim 185^\circ\text{C}$. NMR-spekteret viser en topp for metylgruppen ($\delta \sim 2,4$, i overensstemmelse med referansestoff) i et område som er tomt i primæraminets spektrum. I området omkring $\delta = 6,2$ ble det oppnådd en dobbelt tripplett som viser at forbindelsen besto av en isomerblanding. Z-isomeren og E-isomeren ble oppnådd slik som beskrevet i eksempel 2.

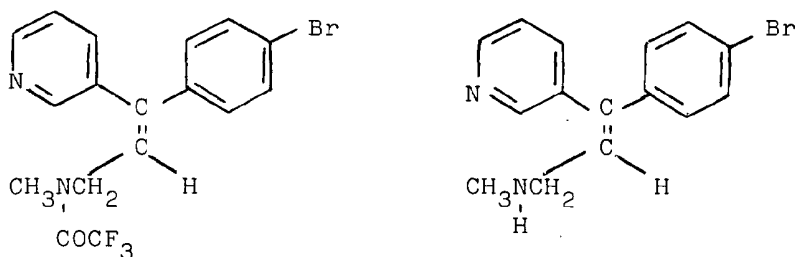
Eksempel 4 1-(4-bromfenyl)-3-metylamino-1-(3-pyridyl)prop-1-en (metode d)

Trinn 1



Natriumsaltet av metylfluoracetamid ble fremstilt ved omrøring av en blanding av 0,06 g (0,002 mol) 80 %-ig natriumhydrid og 0,25 g (0,002 mol) $\text{CF}_3\text{CONHCH}_3$ i 10 ml DMF-eter (1:1) under N_2 -atmosfære i 1 time ved romtemperatur. En oppløsning av 0,61 g (0,002 mol) Z-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylchlorid i 5 ml av samme oppløsningsmiddel ble tilsatt. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur ble vann langsomt tilsatt og reaksjonsblandingen ekstrahert med eter. De kombinerte eterfaser ble rystet med 0,5 M saltsyre, vannfasen ble gjort lett alkalisk og ekstrahert med metylenklorid. Tørking og inndamping av oppløsningsmidlet ga 0,5 g N-metyl-N-trifluoracetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)propenylamin i form av en olje. Denne ble karakterisert ved hjelp av tynnsjiktskromatografi i to adskilte systemer. Den iakttatte R_f -verdi var 0,23 når isopropyleter inneholdende 5 % metanol ble benyttet og 0,47 når etylacetat ble brukt. I begge tilfeller benyttet man kommersielt tilgjengelige belagte plater av typen "Merck Silica Gel F₂₅₄". NMR-spekteret i deuterio-kloroform hadde en karakteristisk topp ved δ 3,0 ppm. IR-spekteret hadde et karbonylbånd ved 1680 cm^{-1} .

Trinn 2



Til en oppløsning av 0,4 g (0,001 mol) av det oppnådde trifluoracetamid i 10 ml etanol, ble det tilsatt 0,2 ml (0,002 mol) 10M NaOH og blandingen ble omrørt i 1,5 timer ved romtemperatur. Tilsetningen av 0,38 g (0,003 mol) oksalsyredihydrat i 10 ml isopropylalkohol ga krystaller av oksalatet. OmkrySTALLISERING fra 5 ml 95 % metanol ga 0,3 g (76 %) 1-(4-bromfenyl)-3-methylamino-1-(3-pyridyl)-prop-1-en, sm.p. 165-175°C. Z-isomeren og E-isomeren ble fremstilt som slik beskrevet i

149775

22

eksempel 2.

g) Farmakologiske forsøk

Det er ikke mulig eksperimentelt å fremkalle kunstige depresjoner hos forsøksdyr. For å bedømme en mulig antidepressiv virkning for nye forbindelser er man henvist til biokjemisk-farmakologiske forsøksmetoder. En slik metode som synes å gi en god indikasjon på potensielle anti-depressive virkninger av forsøksforbindelser beskrives i Europ.J.Pharmacol. 17,107, 1972.

Fremgangsmåten består i måling av nedsettelsen i opptaket av ^{14}C -5-hydroksytryptamin (^{14}C -5-HT) og ^3H -noradrenalin (^3H -NA) i skivepreparater fra musehjerner etter in vivo- og in vitro-administrasjon av forsøksforbindelsen.

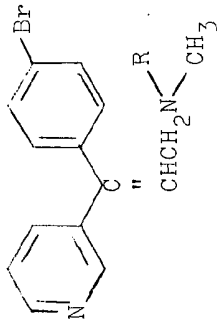
Inhibering av opptak av ^{14}C -5-HT og ^3H -NA in vitro og in vivo

Forsøksforbindelsen ble gitt intraperitonealt 1/2 time før dyrene ble drept. Midt-hjernen ble tatt ut, preparert i skiver og inkubert i en blanding av 0,2 mol ^{14}C -5-HT, 0,2 nmol ^3H -NA og 11 μmol glukose i 2 ml Krebs-Henseleit-puffer, pH 7,4 pr. 100 mg skivepreparater. Inkuberingstiden var 5 min. med 5 min. for-inkubering før de radioaktivt merkede aminer ble tilsatt. Skivene ble oppløst i "Solue" og mengden radioaktive aminer som ble opptatt ble målt ved væske-scintillasjon. Doseringer som ga 50 % reduksjon av aktivt opptak (ED_{50}) for ^{14}C -5-HT og ^3H -NA ble bestemt grafisk ut fra dose-reaksjonskurver. Aktivt opptak defineres som den del av det radioaktive opptak som inhiberes av en høy kokainkonsentrasjon.

Ved in vitro-metoden ble skiver av muse-midthjerne for-inkubert 5 min. med en oppløsning av forsøksforbindelsen, og derpå inkubert som ovenfor beskrevet.

TABELL

Hemming av neuronal-opptaket av 5-hydroksytryptamin og noradrenalin i skivepreparater fra musehjerne



Forbindelse		Opptak av ¹⁴ C-5-HT		Opptak av ³ H-NA		
R	Isomer	Salt	in vitro EC ₅₀ µM	in vivo ED ₅₀ µM/kg i.p.	in vitro EC ₅₀ µM	in vivo ED ₅₀ µM/kg i.p.
	H	blanding	0,5	32	-1)	-1)
Forbindelser i henhold til oppfinnelsen	H	oksalat	0,5	18	2,5	102
	H	hydroklorid	0,1	15,2	1,5	>101 2)
	H	oksalat	2,5	102	0,8	25
Kjente forbindelser	CH ₃	hydroklorid	1,7	49	24,4	>98
	CH ₃	oksalat	6,1	>98	6,1	25
	imi- pramin	hydroklorid	0,3	125	0,08	63

1) ikke undersøkt

2) 38 % inhibering avlest ved en dose på 101 µmol/kg i.p.

149775

149775

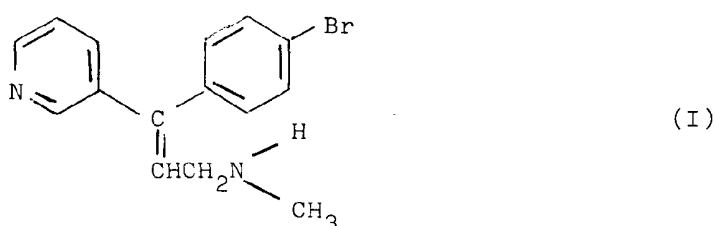
24

Som man vil se av tabellen er forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen kraftige inhibitorer av nerveopptaket av 5-hydroksytryptamin og noradrenalin. Z-formen av forbindelsen viser kraftigere inhibering av opptak av 5-HT in vivo enn noen av de kjente forbindelser som ble undersøkt.

Z-formen av forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen og undersøkt i form av hydroklorid, er videre en kraftigere inhibitor for opptak av 5-HT in vitro enn noen av de tidligere kjente forbindelser. (Forskjellen som fremkommer mellom virkningen av oksalatet og hydrokloridet antar man skyldes at hydrokloridet er fremstilt ut fra oksalatet slik at man fikk en renere Z-isomer. Forbindelsens E-form fremstilt i henhold til oppfinnelsen vil hovedsakelig inhibere opptak av noradrenalin. Inhibering av nerveopptaket av 5-hydroksytryptamin og noradrenalin som er beskrevet kan gi forbindelsene verdi som antidepressive midler. Likeledes kan de benyttes som nerveberoligende midler.

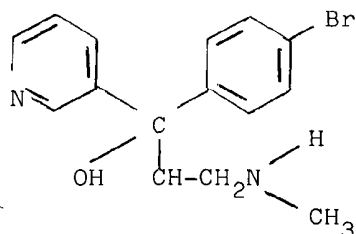
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme forbindelser i Z-form og E-form og med formelen:



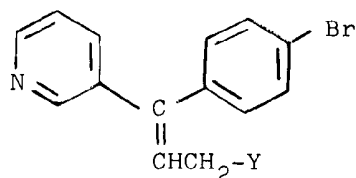
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

a) dehydratiserer en forbindelse med formelen:



for dannelsen av en forbindelse med formelen I;

b) alkylerer monometylamin med en forbindelse med formelen:

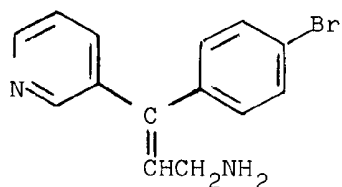


der Y er en avspaltbar gruppe, for oppnåelse av en forbindelse ifølge formel I;

c) innfører en metylgruppe på i og for seg kjent måte i en forbindelse med formelen:

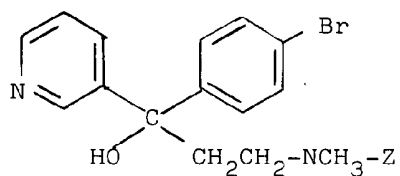
149775

26



for dannelse av en forbindelse med formel I, eller

d) behandler under hydrolyserende betingelser en acyl- eller sulfonylforbindelse med formelen:



der Z er en acyl- eller sulfonylgruppe for dannelse av en forbindelse ifølge formel I enten direkte eller via en umettet acyl- eller sulfonylforbindelse, hvorefter den forbindelse som oppnås ifølge fremgangsmåtene a) - d) isoleres som ren Z-isomer og E-isomer og eventuelt overføres til et farmasøytisk akseptabelt salt.