

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166018 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0457/86

(51) Int.Cl.5

C 07 C 211/29

(22) Indleveringsdag: 30 jan 1986

(24) Løbedag: 31 maj 1985

(41) Alm. tilgængelig: 30 jan 1986

(44) Fremlagt: 01 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: PCT/HU85/00035

(86) International indleveringsdag: 31 maj 1985

(85) Videreførelsesdag: 30 jan 1986

(30) Prioritet: 31 maj 1984 HU 2124/84

(71) Ansøger: *CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT.; 1-5, To ucta; H-Budapest IV, HU

(72) Opfinder: Zoltan *Ecsery; HU, Jozsef *Knoll; HU, Eva *Somfai; HU, Zoltan *Toeroek; HU, Eva *Szinyei; HU, Karoly *Mozsolics; HU

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

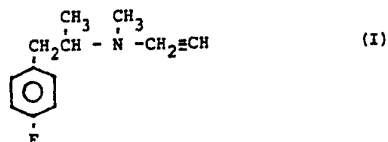
(54) N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methyl]-ethyl-N-methyl-N-propynylamin, isomere og salte deraf, deres fremstilling og farmaceutiske præparater indeholdende dem

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammen drag:

457-86

Den hidtil ukendte forbindelse N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethyl-N-methyl-N-propynylamin med den almene formel (I)



og isomere og salte deraf. Forbindelsen med formel (I) er anvendelig som lægemiddel. Forbindelsen med formel (I) kan fremstilles ved kendte fremgangsmåder.

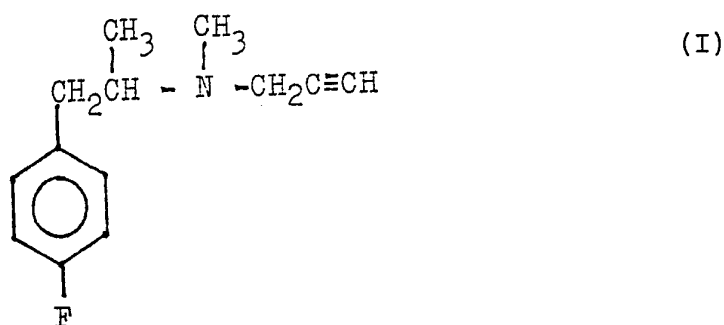
DK 166018 B

Den foreliggende opfindelse angår et hidtil ukendt phenylisopropylaminderivat med formelen I og dets fremstilling samt et farmaceutisk præparat indeholdende denne forbindelse, hvilket farmaceutikum hovedsageligt virker som en selektiv
5 MAO-B-inhibitor, som hæmmer optagelsen af biogene aminer og tyramin i organismen.

Den foreliggende opfindelse angår den biologisk aktive forbindelse med formel (I)

10

15



salte af denne forbindelse samt fremgangsmåder, som tjener til fremstilling af de aktive bestanddele, og farmaceutiske
20 præparater, som indeholder den aktive ingrediens eller saltene deraf.

De nedenfor anvendte substituentter har overalt følgende betydning:

R^1 er methyl eller propynyl eller en gruppe, som kan
25 omdannes til methyl eller propynyl,
 R^2 er fluor eller en gruppe, som kan omdannes til fluor,
A og B kan, når de omsættes med hinanden, danne en bivalent gruppe med formelen



30 eller omfatte denne gruppe,

R^3 er nitro, amino eller diazonium,

R^4 er hydrogen eller en mættet eller umættet, aliphatisk carbonhydridgruppe med 3 carbonatomer, som kan være

35 substitueret med halogen,

R^5 er hydrogen eller methyl, og

X er halogen eller en sulfonsyreestergruppe.

0

I HU-patentbeskrivelserne nr. 154.060 og 154.655 er der beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af phenylisopropylaminderivater og deres optisk aktive derivater, og i HU-patentbeskrivelse nr. 154.060 er beskrevet
5 der coronardilatatoriske, hallucinogene, depressive, beroligende, analgetiske og slankende aktivitet af forbindelserne, medens den monoaminoxidasehæmmende (MAO-hæmmende) aktivitet af den optisk aktive forbindelse er beskrevet i HU-patentbeskrivelse nr. 154.655.

10

Den foreliggende opfindelse angår N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethyl-N-methyl-N-propynylamin og isomere og salte deraf. Disse forbindelser er ikke tidligere beskrevet i litteraturen.

15

Forbindelserne med formel (I) og de isomere og saltene deraf er ifølge forsøgsdata fortrinlige MAO-hæmmende stoffer. Deres MAO-B-blokerende selektivitet er god. De udviser også en lange varende afrodisiatisk aktivitet. Deres toksicitetsegenskaber er også yderst gode. Det er meget signifikant, at forbindelserne ud
20 over disse aktiviteter har en aktivitet, som hæmmer optagelsen af biogene aminer og tyramin.

20

På grund af ovenstående egenskaber er produktet ifølge opfindelsen særlig egnet til behandling af ældre mennesker. Ved fremskreden alder kan ved indgift af
25 forbindelsen med formel (I) stemningselementerne forbedres, den seksuelle aktivitet kan stimuleres, og de motoriske ændringer kan hæmmes ved indgift af forbindelsen kontinuerligt, de ældre menneskers livskvalitet kan forbedres. Produktet er et farmaceutikum, som kan tilpasses til mod-
30 virkning af konsekvenserne af aldersafhængig nedgang i hjernens dopaminkoncentration. Det letter dopaminergisk modulation i hjernen uden at indvirke på den postsynaptiske dopaminreceptor, forbliver effektivt selv ved indgift i årevis og er rimeligt frit for bivirkninger.

35

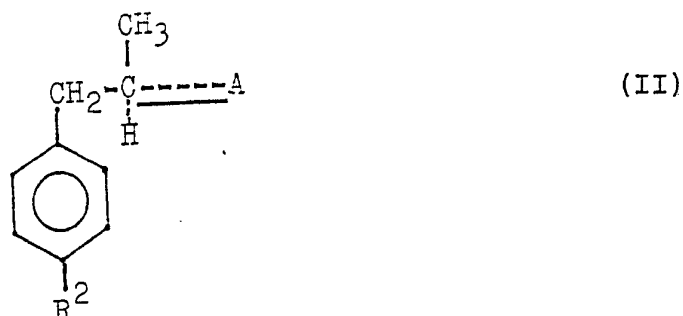
Medmindre det specielt er fremhævet, at der er refereret til en specielt isomer eller et specielt salt,

omfatter produktet ifølge opfindelsen i hele den følgende beskrivelse alle isomere og salte med formel (I).

Den foreliggende opfindelse er baseret på den erkendelse, at stillingen af substituenterne på phenylringen og substituenternes art i forbindelsesgruppen N-alkyl-N-phenylalkylaminer har indflydelse på molekylet i en sådan udstrækning, at en generalisering kunne føre til fejl.

Derfor har den specielle biologiske aktivitet, som er påvist ved den foreliggende opfindelse, ikke kunnet forventes på basis af de forbindelser, som hører til den kendte teknik, og som er blevet explicit beskrevet.

Ifølge en yderligere udførelsesform for den foreliggende opfindelse er der tilvejebragt en fremgangsmåde til fremstilling af N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethyl-N-methyl-N-propynylamin og isomere og salte deraf, ved hvilken fremgangsmåde man omsætter et 2-phenylisopropyl-derivat med den almene formel (II)



med en forbindelse med den almene formel (III)



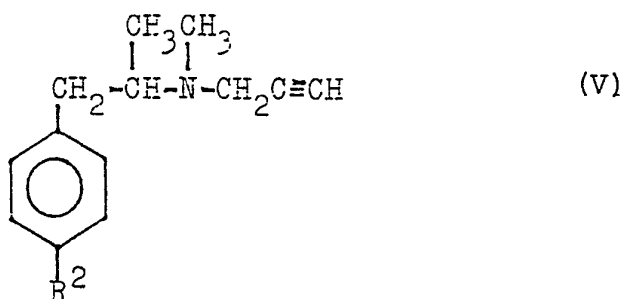
hvor R^1 betyder methyl eller propynyl eller en gruppe, som kan omdannes til methyl eller propynyl, R^2 betyder fluor eller en gruppe, som kan omdannes til fluor, A og B betyder grupper, som ved indbyrdes reaktion er i stand til at danne en bivalent gruppe med den almene formel



0

eller som omfatter denne bivalente gruppe, og A
 kan være knyttet til carbonatomet gennem en enkelt-
 binding eller en dobbeltbinding, idet den i sidstnævnte
 tilfælde ikke kan bære et hydrogenatom, om nødvendigt
 5 i den opnåede amin med den almene formel (V)

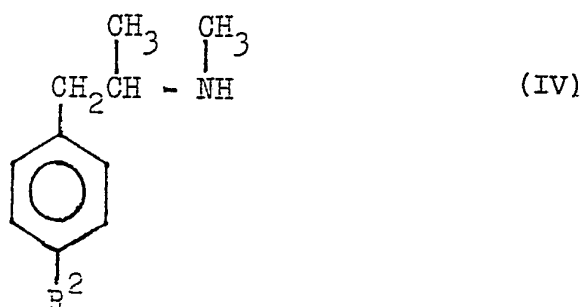
10



15

omdanner R^2 -gruppen til fluor, og/eller om nødvendigt
 i den opnåede amin med den almene formel (IV)

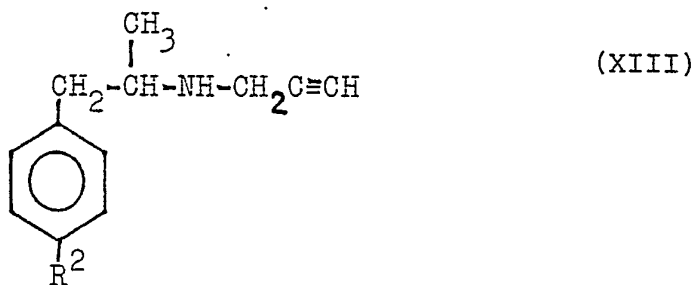
20



25

danner propynylgruppen i et eller flere trin, og/eller
 underkaster en forbindelse med den almene formel (XIII)

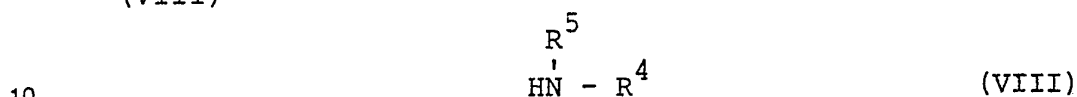
30



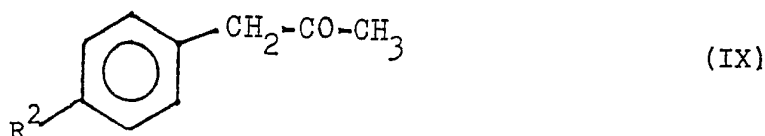
35

0 hvori R^2 har den ovenfor anførte betydning, N-methylering, idet de tre sidstnævnte trin kan gennemføres i vilkårlig rækkefølge, og om ønsket omdanner en opnået propynylamin med formel (I) til et salt dannet med en uorganisk eller
 5 organisk syre eller frigør basen fra et salt deraf.

Ifølge en form for realisation af fremgangsmåden ifølge opfindelsen omsættes en amin med den almene formel (VIII)

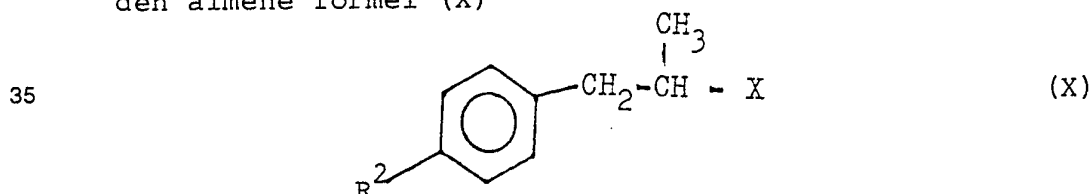


hvor R^4 betyder hydrogen eller en eventuelt halogen-substitueret, mættet eller umættet, aliphatisk carbonhydridgruppe med tre carbonatomer, og R^5 betyder hydrogen eller methyl, med et phenylacetonederivat med
 15 den almene formel (IX)



hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning. Ved denne reaktion dannes den tilsvarende ketimin eller oxyamin som et mellemprodukt, som derefter reduceres. Reduktionen
 25 kan gennemføres på kendt måde. Katalytisk hydrogenering eller nascerende hydrogen kan anvendes. I den således opnåede forbindelse omdannes om nødvendigt R^4 -gruppen til propynyl og/eller R^5 -gruppen til methyl. Disse reaktioner kan gennemføres i vilkårlig rækkefølge.

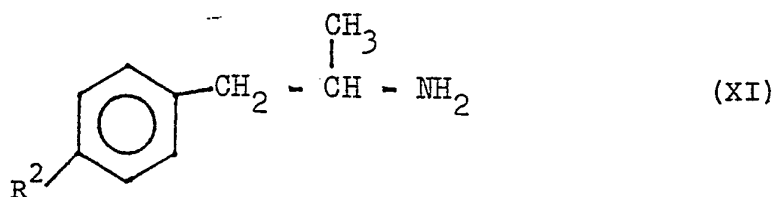
30 Ifølge en anden form for realisering af fremgangsmåden ifølge opfindelsen omsættes en amin med den almene formel (VIII) med et phenylisopropyllderivat med den almene formel (X)



0 hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, og X betyder
 halogen eller en sulfonsyreestergruppe. Som halogen er
 X fortrinsvis chlor, brom eller iod. Som en sulfonsyre-
 estergruppe er X fortrinsvis en alkylsulfonyloxy-, f.eks.
 5 methylsulfonyloxy-, eller arylsulfonyloxy-, fortrinsvis
 benzensulfonyloxy-, p-toluensulfonyloxy- eller p-brom-
 sulfonyloxygruppe. Reaktionen kan med fordel gennemføres
 i nærværelse af et syrebindende middel. I den således
 opnåede forbindelse kan om nødvendigt R^2 omdannes til
 10 fluor og/eller R^4 til propynyl og/eller R^5 til methyl.
 Disse reaktioner kan gennemføres i vilkårlig rækkefølge.

Ifølge en yderligere form for realisering af frem-
 gangsmåden ifølge opfindelsen underkastes en amin med den
 almene formel (XI)

15



20

hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, methylering
 og propynylering. Disse reaktioner kan gennemføres i vil-
 kårlig rækkefølge.

25 Propynylering kan opnås trinvist ved først at indføre
 en halogenpropyl- eller propenylgruppe i molekylet.

Man kan således gå frem på den måde, at aminen
 med den almene formel (XI) omsættes med 1,2-dibrom-propen,
 og det således opnåede 2-brompropenylderivat omdannes til
 30 det ønskede propenylderivat ved fraspaltning af hydrogen-
 bromid. Denne reaktion kan gennemføres, ved at 2-brom-
 propenylderivatet omsættes med en base, eller ved at
 det underkastes en varmebehandling.

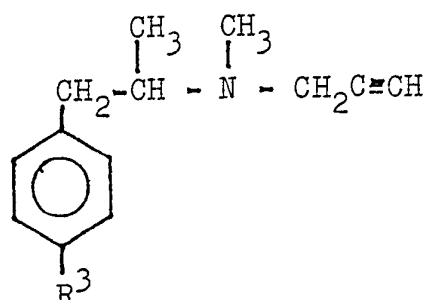
Methyleringsreaktionen ifølge opfindelsen kan
 35 gennemføres, ved at en amin med den almene formel (XIII),
 hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med

formaldehyd og myresyre. Man kan også gå frem på den måde, at en amin med den almene formel (XIII) omsættes med en methylester. Som methyleringsmiddel kan der anvendes et methylhalogenid, f.eks. methylbromid, dime-

thylsulfat, methylsvovlsyre eller trimethylphosphat. Ifølge en anden form for realisering af fremgangs-

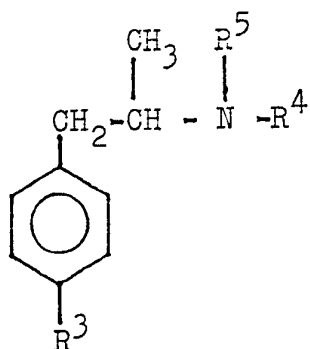
måden ifølge opfindelsen til forbindelser, som ikke indeholder fluor, indføres et fluoratom på et egnet trin af syntesen. Man kan også gå frem på den måde, at en for-

bindelse med den almene formel (VI)



(VI)

eller (XII)



(XII)

hvor R^3 betyder nitro, amino eller diazonium, og R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, anvendes som udgangsmateriale. Reaktionen kan gennemføres, ved at

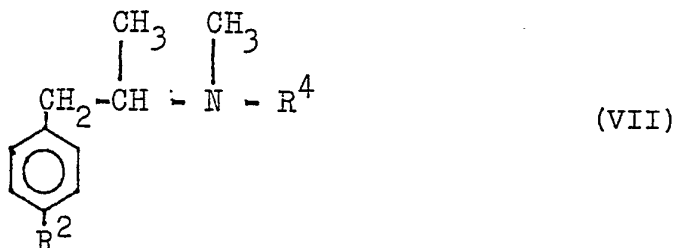
nitrogruppen reduceres til en aminogruppe, aminogruppen diazoteres, diazoniumgruppen omdannes til diazoniumfluorborat, og fluorsubstituenten dannes via sidstnævnte gruppe.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen omfatter fremstillingen af forbindelsen med formel (I) i racemisk og optisk aktiv form. Hvis optisk ensartede antipoder

0

skal fremstilles, skal der gennemføres et spaltningstrin på et egnet trin af syntesen. Spaltningen kan gennemføres på et udgangsmateriale for det indledende trin af syntesen. I dette tilfælde anvendes der ved syntesen et laevo- eller dextro-drejende udgangsmateriale med de almene formler (II), (IV), (V), (VII)

10



eller (XIII), C.A. 14 (1920), 745, HU-patentbeskrivelse nr. 154.635 og 169.844.

Man kan også gå frem på den måde, at en forbindelse med den almene formel (I) eller (VI) underkastes en spaltning. Reaktionen kan gennemføres på kendt måde ved dannelse af et diastereomert saltpar ved anvendelse af en egnet, optisk aktiv syre, f.eks. vinsyre eller dibenzoylvinsyre.

De olieagtige, lipoidopløselige forbindelser ifølge opfindelsen kan omdannes til vandopløselige salte, eller de frie baser kan frigøres fra saltene. Således kan der fremstilles salte dannet med saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, myresyre, maleinsyre, vinsyre, mælkesyre, 3,5-dinitrobenzoesyre, citronsyre og oxalsyre. De biologisk indifferente eller acceptable salte eller de frie baser er egnede til anvendelse i humanmedicinen.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer foruden forbindelserne med formel (I) farmaceutiske præparater, som indeholder forbindelser med formel (I) og salte deraf.

De farmaceutiske præparater kan fremstilles på kendt måde i form af tabletter, drageer, suppositorier, kapsler, opløsninger, emulsioner og injektioner, og eventuelt kan der tilsættes additiver, bærestoffer, smøremidler og fyldstoffer.

0

En del af udgangsmaterialerne, hovedsageligt de fluorsubstituerede derivater, er ikke kendte fra litteraturen, og derfor er fremstillingen af disse forbindelser beskrevet kortfattet i udførelseseksemplerne.

5

De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen kan til voksne indgives som følger: Som geriatrikisk medicin anvendes 1-5 mg, som optagelseshæmmende antidepressivt middel anvendes 20-50 mg, og som medicin imod Parkinson's sygdom anvendes 5-10 mg pr. dag.

10

Eksempel 1

8,28 g (0,0495 mol) ($\pm$)-N-methyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin (J. Am. Chem. Soc. 68, 1009-1011) opløses i 45 ml toluen. Til denne opløsning sættes 0,078 g benzyltriethylammoniumchlorid, og parallelt tilsættes dråbevist 6,48 g (0,0545 mol) propargylbromid og en opløsning af 2,17 g (0,0543 mol) natriumhydroxid i 7,5 ml vand under omrøring i løbet af 5 minutter. Reaktionsblandingens temperatur stiger fra 23°C til 26°C. Reaktionsblandingen omrøres ved 26-28°C i 20 timer, hvorefter de to faser adskilles, og toluenlaget tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes. Remanensen destilleres ved 80-82°C/0,1 mm Hg. På denne måde fås 5,05 g ($\pm$)-N-methyl-N-propynyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin, $n_D^{20} = 1,5050$. Hydrochloridet smelter ved 132-133°C (fra ethanol og ether).

25

Analyse af $C_{13}H_{17}NClF$:

	C%	H%	N%	Cl%	F%
30 Beregnet:	65,59	7,09	5,79	14,66	7,85
Fundet:	65,00	6,97	5,95	14,90	8,01

35

0

Eksempel 2

3,38 g (0,022 mol) ($\pm$)-N-methyl-[2-(4-fluor-phenyl)-1-methyl]-ethylamin opløses i 35 ml acetone, hvorefter 19 g (0,14 mol) kaliumcarbonat tilsættes, og
5 2,95 g (0,025 mol) destilleret propargylbromid tilsættes dråbevist under omrøring i løbet af 10 minutter. Blandings-
temperatur stiger fra 22°C til 25°C. Blandingen opvarmes til 55°C i 3,5 timer under omrøring. Reaktions-
blandingen får lov at henstå natten over, filtreres,
10 vaskes tre gange med 25 ml acetone ad gangen, og acetone-
filtratet inddampes. Remanensen destilleres ved 2 mm Hg. På denne måde fås 2,28 g ($\pm$)-N-methyl-N-propynyl-[2-
-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin, udbytte: 51,7%,
kp. 120-122°C/2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5050$.

15

Eksempel 3

30,97 g (0,197 mol) ($\pm$)-N-methyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin opløses i 310 ml acetone, hvorefter
174,5 g (1,26 mol) kaliumcarbonat tilsættes, og en
20 68%'s tolueopløsning af 39,7 g (0,227 mol) propargyl-
bromid tilsættes dråbevist under omrøring i løbet af
20 minutter. Blandings temperatur stiger fra 26°C
til 40°C. Reaktionsblandingen omrøres ved 55°C i 6,5 ti-
mer, filtreres, vaskes med acetone, og acetonefiltratet
25 inddampes. Remanensen destilleres ved 0,6 mm Hg. På denne
måde fås 16,25 g ($\pm$)-N-methyl-N-propynyl-[2-(4-fluorphenyl)-
-1-methyl]-ethylamin, udbytte: 41,2%, kp. 90-92°C.

25

Eksempel 4

30 7,4 g (0,0443 mol) ($\pm$)-N-methyl-[2-(4-fluorphenyl)-
-1-methyl]-ethylamin ($[\alpha]_D^{20} = -3,44^\circ$, ethanol) opløses
i 60 ml acetone, hvorefter 28,9 g (0,21 mol) kaliumcarbonat
tilsættes, og en 60%'s tolueopløsning af 7,56 g (0,045 mol)
propargylbromid tilsættes dråbevist under omrøring. Reak-
35 tionsblandingen omrøres ved 35-40°C i 3-4 timer, filtreres,
vaskes med acetone, og acetonefiltratet inddampes. Rema-

0

nensen destilleres ved 2 mm Hg. På denne måde fås
3,3 g (-)-N-methyl-N-propynyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-
-methyl]-ethylamin, kp. 120-122°C, $n_D^{20} = 1,5052$.
Hydrochloridet smelter ved 169-171°C, $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$
5 (ethanol, c = 2,4), $[\alpha]_D^{20} = -10,98^\circ$ (vand, c = 2,9).

Eksempel 5

En vandig opløsning af 10 g (0,028 mol) (-)-N-
-methyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin-(+)-
10 -tartrat-dihydrat (smp. 88-91°C) gøres alkalisk med
en 40%'s vandig natriumhydroxidopløsning (pH-værdi 12-13).
Opløsningen ekstraheres med dichlormethan, og dichlor-
hexanekstrakten tørres over natriumsulfat.

Til ovennævnte dichlormethanopløsning sættes
15 22,5 g (0,16 mol) kaliumcarbonat, hvorefter en 60%'s
toluenopløsning af 5,96 g propargylbromid tilsættes drå-
bevist. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i
5 timer, filtreres, og filtratet ekstraheres først fire
gange med hver gang 25 ml 20%'s eddikesyre og derefter
20 fire gange med hver gang 25 ml 10%'s saltsyre. De vandige
saltsyreekstrakter gøres alkaliske med en 40%'s natrium-
hydroxidopløsning og ekstraheres med dichlormethan. Di-
chlormethanopløsningen tørres, og gasformigt hydrogen-
chlorid tilledes. Ved tilsætning af petroleumsether fås
25 der 2,38 g (-)-N-methyl-N-propynyl-[2-(4-fluorphenyl)-
-1-methyl]-ethylamin-hydrochlorid, smp. 168-170°C,
 $[\alpha]_D^{20} = -10,89^\circ$ (vand, c = 2,5), udbytte: 47,1%.

Eksempel 6

30 Fra 10 g (0,028 mol) (-)-N-methyl-[2-(4-fluor-
phenyl)-1-methyl]-ethylamin-(+)-tartrat-dihydrat fri-
gøres basen som beskrevet i eksempel 5, hvorefter dichlor-
methanopløsningen indampes. Residualen opløses i 60 ml
acetone, 22,5 g (0,16 mol) kaliumcarbonat tilsættes, og
35 en 60%'s tolueopløsning af 5,96 g propargylbromid
tilsættes dråbevist. Reaktionsblandingen omrøres ved

0

stuetemperatur i 3 timer, filtreres og inddampes. Remanensen opløses i toluen og ekstraheres med en 10%'s saltsyre. Den vandige sure ekstrakt gøres alkalisk med en 40%'s natriumhydroxidopløsning til en pH-værdi på 12-13 og ekstraheres med toluen. Toluenuopløsningen tørres og gøres sur med 31%'s ethanolisk hydrogenchlorid til en pH-værdi på 3. Det udfældede, krystallinske produkt frafiltreres, vaskes med kold acetone og tørres. På denne måde fås 2,05 g af et produkt, som er identisk med den ifølge eksempel 5 fremstillede forbindelse, udbytte: 40,6%.

10

Eksempel 7

Til 10 g (0,028 mol) (-)-N-methyl-[2-(4-fluor-phenyl)-1-methyl]-ethylamin-(+)-tartrat-dihydrat ifølge eksempel 5 sættes en opløsning af 7,5 g natriumhydroxid i 25 ml vand og 17 ml toluen. Blandingen omrøres i 30 minutter. Faserne adskilles, og det vandige lag ekstraheres tre gange med hver gang 6 ml toluen.

20

Den således opnåede toluenuopløsning sættes til en opløsning af 1,37 g natriumhydroxid, 0,04 g benzyltriethylammoniumchlorid og 5 ml vand. Til blandingen sættes dråbevist 4,1 g propargylbromid, og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 15 timer. Faserne adskilles, toluenlaget ekstraheres 2 gange med hver gang 7 ml 5%'s eddikesyre og to gange med hver gang 10 ml 10%'s saltsyre. Den vandige sure ekstrakt gøres alkalisk ved tilsætning af en 40%'s natriumhydroxidopløsning og ekstraheres derefter med toluen. Efter tørring af toluenuopløsningen syrnes til en pH-værdi på 3 med 31%'s ethanolisk hydrogenchlorid. Det krystallinske produkt frafiltreres, vaskes med kold acetone og tørres. På denne måde opnås 2,72 g af et produkt, som er identisk med den ifølge eksempel 5 fremstillede forbindelse.

25

30

35

0

Eksempel 8

Ud fra 10 g (0,028 mol) (-)-N-methyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin-(+)-tartrat-dihydrat frigøres basen som beskrevet i eksempel 7. Til den tørrede
5 toluenopløsning sættes 24,7 g (0,17 mol) kaliumcarbonat, hvorefter en 60%'s toluenopløsning af 3,66 g (0,03 mol) propargylbromid tilsættes dråbevist. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur og filtreres. Toluenfiltratet ekstraheres to gange med hver gang 7 ml 5%'s eddikesyre
10 og to gange med hver gang 10 ml 10%'s saltsyre. Den vandige sure ekstrakt oparbejdes som beskrevet i eksempel 7. På denne måde fås 2,6 g af et produkt, som er identisk med den ifølge eksempel 5 fremstillede forbindelse.

15 Eksempel 9

Til en opløsning af 8,3 g (0,05 mol) ($\pm$)-N-methyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin, 5,4 g (0,1 mol) propargylchlorid og 100 ml 96%'s ethanol sættes 3 g bladaluminium aktiveret med mercurichlorid
20 i portioner ved 20-30°C. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 24 timer, filtreres, og filtratet indampes. Remanensen opløses i en 10%'s saltsyre, ekstraheres med benzen, gøres alkalisk med en 40%'s natriumhydroxidopløsning og ekstraheres igen med benzen. Benzenopløsningen
25 tørres og indampes. Remanensen destilleres i vakuum ved 2 mm Hg. På denne måde fås 5,6 g ($\pm$)-N-methyl-N-propynyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin, kp. 120-123°C/-2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5055$. Smeltepunktet af hydrochloridet er 130-132°C.

30

Eksempel 10

10 g (0,065 mol) 4-fluorphenylacetone og 5,3 g (0,097 mol) propargylamin opløses i 55 ml 96%'s alkohol. Opløsningen omrøres i 1/2 time ved 60°C, hvorefter 1,75 g
35 bladaluminium aktiveret med mercurichlorid tilsættes. Reaktionsblandingen får lov at henstå natten over, hvorefter 15 ml af en 40%'s natriumhydroxidopløsning tilsættes,

0

alkoholen afdestilleres, og remanensen ekstraheres med benzen. Benzenopløsningen ekstraheres med 10%'s saltsyre, den vandige sure fase gøres alkalisk og ekstraheres med benzen. Efter tørring indampes benzenfasen, og remanensen destilleres i vakuum. På denne måde fås 4,9 g ($\pm$)-N-propynyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin, udbytte 36%, kp. 134-140°C/17 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5031$.

5

10

15

4 g af ovenstående forbindelse opløses i 25 ml acetone, hvorefter 4 g kaliumcarbonat og 4 g methyliodid tilsættes. Reaktionsblandingen tilbagesvales i 2 timer, filtreres og indampes. Remanensen opløses i 10%'s saltsyre, klares, filtreres, gøres alkalisk med en 40%'s natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med toluen. Efter tørring syrnes toluenopløsningen med ethanolisk hydrogenchlorid, og det udfældede produkt frafiltreres og tørres. På denne måde fås 3,1 g ($\pm$)-N-methyl-N-propynyl-[α -(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin-hydrochlorid, smp. 131-133°C.

20

Eksempel 11

25

30

Til en opløsning af 6,0 g (0,036 mol) ($\pm$)-N-methyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin og 60 ml acetone sættes 33,6 g (0,24 mol) kaliumcarbonat, hvorefter 7,4 g (0,037 mol) 2,3-dibrompropen tilsættes dråbevist ved 25-30°C under omrøring i løbet af 20-25 minutter. Reaktionsblandingen tilbagesvales i 6 timer, filtreres og indampes. Remanensen destilleres i vakuum ved 4-5 mm Hg. På denne måde fås 6,52 g ($\pm$)-N-methyl-N-(2-brompropenyl-3-)-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin, udbytte 63,3%, kp. 142-143°C, $n_D^{20} = 1,5234$.

35

2,5 g af ovenstående produkt opløses i 35 ml ethanol, hvorefter 5 ml af en 50%'s kaliumhydroxidopløsning tilsættes. Reaktionsblandingen tilbagesvales i 16 timer og indampes. Remanensen optages i vand og ekstraheres med benzen. Efter tørring syrnes benzenopløsningen med ethanolisk hydrogenchlorid. Det udfældede

0

produkt frafiltreres og tørres. På denne måde fås 2,2 g ($\pm$)-N-methyl-N-propynyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylaminhydrochlorid, smp. 131-133°C.

5

Eksempel 12

16,7 g ($\pm$)-N-methyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin opløses i 150 ml acetone, og 69,2 g natriumcarbonat tilsættes under omrøring. Efter tilsætning af 13,3 g allylbromid tilbagesvales reaktionsblandingen i 8 timer, afkøles og filtreres. Filtratet inddampes og destilleres i vakuum. Der fås 15,2 g ($\pm$)-N-methyl-N-(2-propenyl)-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin. Produktet opløses i 100 ml carbontetrachlorid, og 11,8 g brom tilsættes dråbevist. Efter omrøring i 8 timer inddampes opløsningen, og remanensen opløses i 400 ml ethanol. 100 ml af en 50 vægtprocents vandig natriumhydroxidopløsning tilsættes, og reaktionsblandingen tilbagesvales i 20 timer. Efter afdampning af ethanolen tilsættes vand, og blandingen ekstraheres med benzen. Benzenopløsningen ekstraheres med 2N saltsyre, og efter tilsætning af en natriumhydroxidopløsning gentages ekstraktionen med benzen. Benzenekstrakten tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Efter destillation af remanensen i vakuum fås 5,6 g ($\pm$)-N-methyl-N-(2-propynyl)-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin, kp. 90-93°C/0,6 mm Hg.

25

Eksempel 13

10 g 4-fluorphenylacetone og 6,9 g N-methyl-propargylamin opløses i 60 ml 96%'s ethanol. 1,8 g aluminiumfolie (aktiveret med mercurichlorid) tilsættes ved 60°C, og blandingen omrøres i 10 timer, filtreres og inddampes. Remanensen opløses i 10%'s saltsyre og ekstraheres med benzen. Det vandige lag gøres alkalisk og ekstraheres med benzen, hvorefter benzenekstrakten tørres og inddampes. Remanensen destilleres i vakuum. Der fås 5,1 g ($\pm$)-N-methyl-N-(2-propynyl)-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin, kp. 120-123°C/2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5058$.

35

0

Eksempel 14

1,72 g 1-(4-fluorphenyl)-2-chlorpropan (Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 79 (1973), 433) og 1,4 g N-methylpropargylamin opvarmes i et lukket rør i 5 timer. Reaktionsblandingen opløses i 30%'s vandig ethanol indeholdende saltsyre og inddampes. Fra remanensen fås 0,35 g ($\pm$)-N-methyl-N-(2-propynyl)-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-ethylamin-hydrochlorid, smp. 130-132°C.

10

Eksempel 15

En opløsning af 8,2 g (0,05 mol) ($\pm$)-N-methyl-2-(4-aminophenyl)-1-methylethylamin (HU-patentskrift nr. 154.060) i 30 ml 56%'s fluorborsyre og 3,5 g (0,051 mol) i 25 ml vand dryppes samtidig til 100 ml 56%'s fluorborsyre under omrøring og afkøling til fra -5°C til -7°C, således at der under tilsætningen opretholdes et ringe overskud af nitritopløsning i reaktionsblandingen. Derefter omrøres blandingen i yderligere 30 minutter ved fra -5°C til -7°C, og i små portioner sættes 2,5 g frisk fremstillet kobber(I)chlorid til opløsningen. Blandingen omrøres i 2 timer ved stuetemperatur og omrøres ved 80-90°C i 2 timer. Efter afkøling ekstraheres blandingen med ether, og det vandige sure lag gøres alkalisk med koncentreret ammoniumhydroxid og ekstraheres med benzen. Benzenekstrakten inddampes efter tørring, og remanensen destilleres ved 10 mm Hg. Som hovedfraktion fås 5,6 g ($\pm$)-N-methyl-2-(4-fluorphenyl)-1-methylethylamin, kp. 87-90°C/10 mm Hg, som omsættes ifølge eksempel 2 med propargylamid og behandles som beskrevet i eksempel 2. Der fås 3,8 g ($\pm$)-N-methyl-N-propynyl-2-(4-fluorphenyl)-1-methylethylamin, kp. 120-123°C/2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5054$.

35

Eksempel 16

Til 7,65 g (0,05 mol) ($\pm$)-2-(4-fluorphenyl)-1-methylethylamin (BE-patentskrift nr. 609.630) i 25 ml benzen sættes 5,3 g (0,05 mol) destilleret benzaldehyd,

0 og opløsningen får lov at henstå natten over og tørres.
 Til den tørrede opløsning sættes 6,3 g (0,05 mol) dimethyl-
 sulfat, og blandingen får lov at koge under tilbage-
 svaling i 3 timer, og efter afkøling under omrøring
 5 tilsættes en opløsning af 2 ml koncentreret saltsyre
 i 50 ml vand. Efter omrøring i 1 time adskilles de to lag,
 og det vandige sure lag gøres alkalisk med natriumhydroxid
 og ekstraheres med benzen. Benzenopløsningen tørres og
 indampes, og remanensen destilleres i vakuum. Hovedfrak-
 10 tionen (4,15 g, kp. 87-90°C/10 mm Hg) opløses i 40 ml
 toluen, og efter tilsætning af 23,5 g (0,17 mol) kalium-
 carbonat sættes en opløsning af 3,65 g (0,031 mol) propar-
 gylbromid i 60% toluen dråbevist til blandingen, som om-
 røres i 14 timer ved stuetemperatur. Derefter filtreres
 15 blandingen, og filtratet syrnes med 31%'s ethanol inde-
 holdende HCl til en pH-værdi på 3. Det krystallinske produkt
 frafiltreres og omkrystalliseres fra en blanding af ethanol
 og ether. Der fås 2,1 g ($\pm$)-N-methyl-N-propynyl-2-(4-
 -fluorphenyl)-1-methyl-1-ethylamin-hydrochlorid, smp.
 20 130-132°C.

Farmakologiske forsøg

Der anvendes følgende symboler:

- 25 IA = ($\pm$)-N-methyl-N-[(2-propynyl)-2-(4-fluorphenyl)-1-
 -methyl]-ethylaminhydrochlorid,
 IB = (-)-N-methyl-N-[(2-propynyl)-2-(4-fluorphenyl)-1-
 -methyl]-ethylaminhydrochlorid,
 pClP = ($\pm$)-N-methyl-N-[(2-propynyl)-2-(4-chlorphenyl)-1-
 -methyl]-ethylaminhydrochlorid,
 30 pBrP = ($\pm$)-N-methyl-N-[(2-propynyl)-2-(4-bromphenyl)-1-
 -methyl]-ethylaminhydrochlorid.

0

1. Monoaminoxydasehæmmende (MAO-hæmmende) aktivitet.

1.1. Forsøg in vitro.

1.1.1. Målt på kernefrit homogenisat af rottehjerner og
-lever.

5 Metode. Biochem. Pharmacol. 1963, 12, 1417, og
1978, 27, 1739.

Substrater:

MAO-B: ^{14}C -PEA: 0,2 mM; spec.akt. 0,5 $\mu\text{Ci/ml}$.

MAO-A: ^{14}C -5HT: 5,0 mM; spec.akt. 0,25 $\mu\text{Ci/ml}$.

10

Resultater:

	Organ	IB	IA	pClP	pBrP
IC ₅₀	hjerne	$4,57 \times 10^{-8}$	$4,17 \times 10^{-8}$	$1,48 \times 10^{-7}$	$3,98 \times 10^{-7}$
MAO-B	lever	$1,98 \times 10^{-8}$	$1,19 \times 10^{-8}$	1×10^{-7}	$1,64 \times 10^{-7}$
(M)					
selekt.					
index	lever	238,38	580,67	43,47	51,28

15

$$\text{selekt.index} = \frac{\text{IC}_{50} \text{ MAO-A}}{\text{IC}_{50} \text{ MAO-B}}$$

20

1.1.2. Målt på rottehjernemitochondrium.

Metode: Fra hjernen af CFY-hanrotter, som vejer 200-250 g,
fremstilles mitochondria som følger: Efter

25

decapitering fremstilles et vævshomogenisat i
0,25 M saccharose. Det centrifugeres ved 1000 g
i 10 minutter, og den ovenstående væske centrifu-
geres yderligere i 15 minutter ved 9000 g, og sedi-
mentet optages i 0,25 M saccharose.

30

Substrater:

MAO-A: 6×10^{-4} M 5HT.

MAO-B: 2×10^{-5} M PEA.

Resultater: IC₅₀-værdier (M) af forbindelse IA:

MAO-A: $5, \times 10^{-5}$,

35

MAO-B: 3×10^{-8} .

1.2. Forsøg in vivo målt på kernefrit homogenisat af rottehjerner og -lever.

Metode: Rotterne behandles subcutant med forskellige doser af stofferne, og 4 timer efter indgiften af stoffet udtages organerne, og MAO-aktiviteten måles som beskrevet i 1.1.1.

	Organ	IB	IA	pBrP
ID ₅₀	hjerne	0,104	0,076	5,61
MAO-B	lever	0,772	0,292	8,85
(mg/kg)				
selekt.	lever	148,8	168,6	13,33
index				
$\text{selekt.index} = \frac{\text{ID}_{50} \text{ MAO-A}}{\text{ID}_{50} \text{ MAO-B}}$				

Efter en behandling, som har varet i 21 døgn (daglig dosis 0,25 mg/kg subcutant af IA) er MAO-B-hæmningen 92-94% udtrykt som procent i forhold til kontrollen, og MAO-A-hæmningen er 0%.

2. Tyraminoptagelseshæmmende aktivitet på arteria pulmonalis på kaniner.

Kaniner af begge køn, som vejer 2-4 kg, anvendes til forsøgene. Dyrene dræbes ved et slag på halsen, og hjertet udtages øjeblikkeligt og anbringes i en oxygenet Krebs-opløsning. Sammensætningen af Krebs-opløsningen er (mmol/liter): NaCl 111, KCl 4,7, CaCl₂ 2,52, MgSO₄ 1,64, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1,2, glucose 11. Blodkarret renses for bindevæv, og en 1,5 mm bred spiral udskæres fra vævet. Det således opnåede blodkarsegment anbringes i et 5 ml organbad indeholdende en Krebs-opløsning, hvorigennem en gasblanding bestående af 95% O₂ + 5% CO₂ ledes, og som med termostat er indstillet på 37°C. Den mekaniske aktivitet registreres på en halvisometrisk kompensograf ved anvendelse af 1 g forbelastning.

0

Tyraminoptagelsen hæmmes på ovenstående præparat af forbindelsen IB afhængigt af dosen. $IC_{50} = 4,5 \times 10^{-5}$ M.

3. Hæmning af optagelsen af biogene aminer.

5 (metode: J. Pharm. Exp. Ther. (1969) 165, 78-86)

	Ligand	Koncentration af liganden (M)	Region	IA IC_{50} (M)
10	NA	5×10^{-8}	hypothalamus	8×10^{-6}
	5HT	1×10^{-7}	hippocampus	6×10^{-4}
	DA	1×10^{-7}	striatum	2×10^{-7}

15 NA: 3 H-noradrenalin
 5HT: 3 H-5-hydroxytryptamin
 DA: 3 H-dopamin.

4. Aktiviteter, som stimulerer aktiviteten af ekstern 20 phenethylamin (PEA) (in vivo MAO-B).

4.1. Aktivitet, som stimulerer blinkhinden på bedøvede katte. Blinkhinden trækker sig sammen ved intravenøs indgift af PEA afhængigt af dosen. PEA-kontraktions-aktivitetskurverne forskydes mod venstre afhængigt af
 25 dosen ved intravenøs indgift af forbindelsen IA i en dosis på 0,1 eller 0,25 mg/kg.

4.2. Forøgelse af PEA-fremkaldt stereotyp opførsel.

Metode: Arzneimittel Forsch. (Drug Research) 22, 1178 (1972).

Resultater:

30	Forbindelse	mg/kg	Maksimal score	Total score
	Kontrol	-	$0,5 \pm 0,22$	$1,17 \pm 0,54$
	IA	0,25	$2,17 \pm 0,31$	$8,17 \pm 0,87$
		0,1	$1,67 \pm 0,21$	$5,67 \pm 0,49$
35		0,05	$1,0 \pm 0,37$	$2,83 \pm 1,01$

0

Aktiviteten af 40 mg/kg PEA forstærkes af forbindelse IA i en dosis på 0,05-0,25 mg/kg subcutant i afhængighed af dosen.

5

5. Centralnervesystemforsøg.

5.1. Modificeret springforsøg (MJT).

Forbindelsen Ia hæmmer ikke rotternes afværge-refleks i en dosis på 15 mg/kg (metode: Knoll 1963).

5.2. Stofskiftehastighed.

10

Forbindelse IA forøger i en dosis på 5 mg/kg ikke rotternes stofskifte (metode: Issekutz 1942).

5.3. Afprøvning af aktiviteten på foderindtagelsen.

15

Forsøgene gennemføres på rotter (n = 10-13) efter 96 timers faste. Indgivet subcutant i en dosis på 5 mg/kg er for forbindelsen IA hovedsageligt foderindtagelsen efter 1 time signifikant nedsat, og ved anvendelse af højere doser (10-15 mg/kg subcutant) er foderindtagelsen efter 5 timer signifikant nedsat.

20

5.4. Virkning på catalepsi.

Katatonia fremkaldt af 3 mg/kg tetrabenazin hæmmes af både forbindelse IA og forbindelse IB afhængigt af dosen.

ED₅₀-IA = 2,6 mg/kg.

25

ED₅₀-IB = 2,9 mg/kg.

6. Afprøvning af den seksuelle aktivitet på hanrotter.

30

På træge hanrotter har forbindelse IA vist sig at være et stærkt, længevarende stimulerende middel. Den afrodisiatiske aktivitet af en enkelt dosis (0,1 mg/kg og 0,25 mg/kg i hvile) forøger i forhold til kontrollen signifikant antallet af ejaculationer 24 timer og 2-3 og 4 uger efter indgiften (metode: Medical Science 33, 179-180, 1982).

35

0

7. Toksicitet.

Forsøgene gennemføres på CFY-han- og -hunalbino-rotter, som vejer 100-120 g. Forbindelserne indgives intravenøst, og dyrene iagttages i 48 timer.

5

	IA	IB	pClP	
LD ₅₀	60	64	35	mg/kg

10 Farmaceutiske præparaterEksempel 17

Der anvendes følgende bestanddele:

- 10 g (±)-N-methyl-N-propargyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-
 15 -methyl]-ethylamin-hydrochlorid,
 6 g talkum,
 6 g magnesiumstearat,
 20 g polyvidone,
 90 g majsstivelse,
 20 160 g lactose.

Bestanddelene homogeniseres, og ud fra blandingen presses 1000 tabletter.

Eksempel 18

25 Følgende bestanddele blandes:

- 110 g (-)-N-methyl-N-propargyl-[2-(4-fluorphenyl)-1-
 -1-methyl]-ethylamin-hydrochlorid,
 7 g talkum,
 5 g magnesiumstearat,
 30 20 g polyvidone,
 100 g kartoffelstivelse,
 150 g lactose.

Bestanddelene homogeniseres, og ud fra blandingen presses 1000 tabletter.

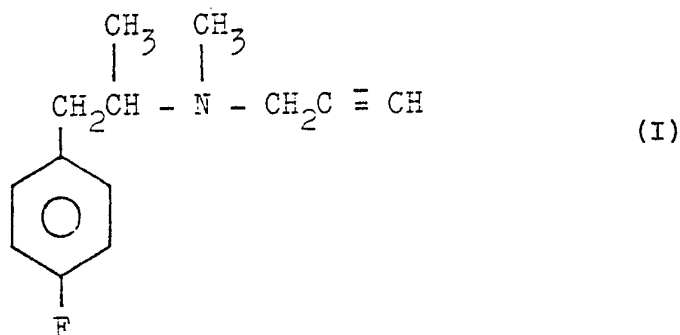
35

0

P A T E N T K R A V.

1. Phenylisopropylaminderivat, k e n d e t e g -
n e t ved, at det har formel (I)

5



10

samt isomere og salte deraf.

15

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at den er N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-2-ethyl-N-
-methyl-N-propynylamin eller salte deraf.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at den er (-)-N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methyl]-2-
-ethyl-N-methyl-N-propynylamin eller salte deraf.

20

4. Farmaceutiske præparater, k e n d e t e g n e t
ved, at de indeholder en forbindelse med formel (I) eller
salte deraf som aktiv ingrediens og eventuelt farmaceutisk
acceptable excipienter.

25

5. Farmaceutisk eller fysiologisk præparat, som
hæmmer aldersbetingede ændringer, har selektiv MAO-B
blokerende aktivitet og samtidigt hæmmer dopamin og
tyraminoptagelsen, k e n d e t e g n e t ved, at det som
aktiv ingrediens indeholder en forbindelse med den almene
formel (I) eller salte deraf.

30

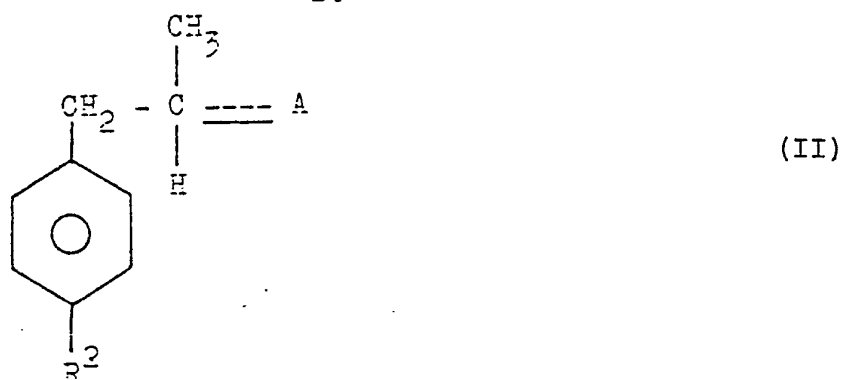
6. Fremgangsmåde til fremstilling af N-[2-(4-fluor-
phenyl)-1-methyl]-ethyl-N-methyl-N-propynylamin og isomere
og salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter
et 2-phenylisopropylderivat med den almene formel (II)

35

24

0

5



med en forbindelse med den almene formel

10



hvor R^1 er methyl eller propynyl eller en gruppe, som kan omdannes til methyl eller propynyl, R^2 er fluor eller en gruppe, som kan omdannes til fluor, A og B, er grupper, som ved reaktion med hinanden er i stand til dannelsen af en bivalent gruppe med den almene formel

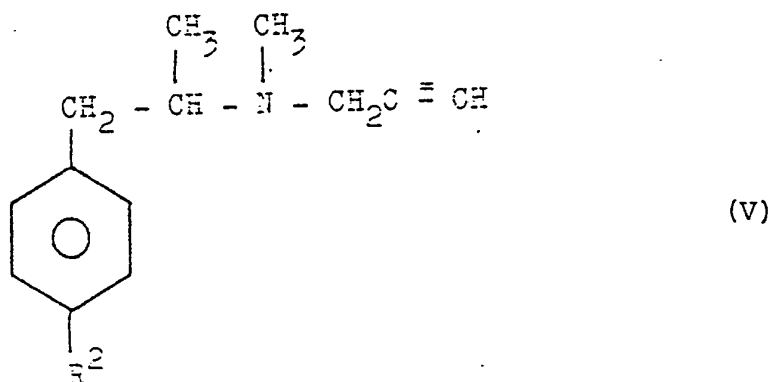
15



eller som omfatter denne bivalente gruppe, idet A kan være knyttet til carbonatomet via en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, idet den i sidstnævnte tilfælde ikke kan bære et hydrogenatom, om nødvendigt i den opnåede amin med den almene formel (V)

25

30

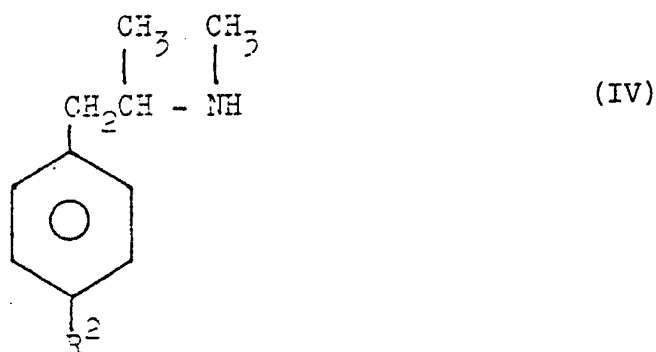


omdanner R^2 til fluor, og/eller om nødvendigt i den opnåede amin med den almene formel (IV)

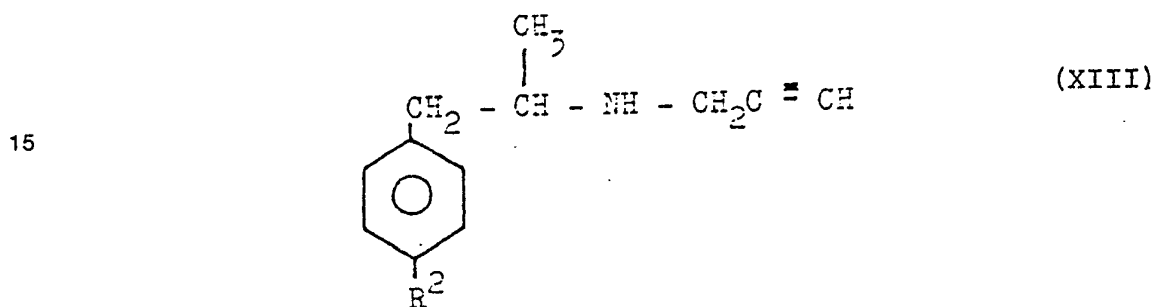
35

0

5



danner propynylgruppen i et eller flere trin, og/eller
 10 underkaster en forbindelse med den almene formel
 (XIII)



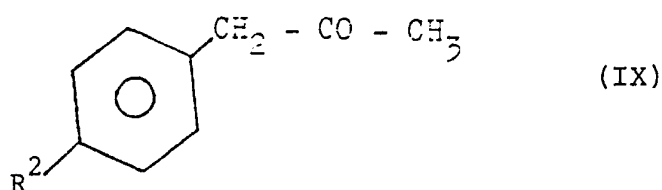
20 hvori R^2 har den ovenfor anførte betydning, N-methylering,
 idet de tre sidstnævnte trin kan gennemføres i vilkårlig
 rækkefølge, og om ønsket omdanner en opnået propynylamin
 med formel (I) til et salt dannet med en uorganisk eller
 organisk syre eller frigør basen fra et salt deraf.

25 7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t
 ved, at en amin med den almene formel (VIII)



30 hvor R^4 er hydrogen eller en eventuelt halogensubstitueret,
 mættet eller umættet, alifatisk carbonhydridgruppe med
 3 carbonatomer, og R^5 er hydrogen eller methyl, omsættes
 med et phenylacetonederivat med den almene formel (IX)

35



0

hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, den således opnåede ketimin eller oxyamin reduceres, og R^4 -gruppen om nødvendigt omdannes til en propynylgruppe, og/eller R^5 -gruppen om nødvendigt omdannes til methyl, idet disse to eventuelle trin kan gennemføres i vilkårlig rækkefølge.

5

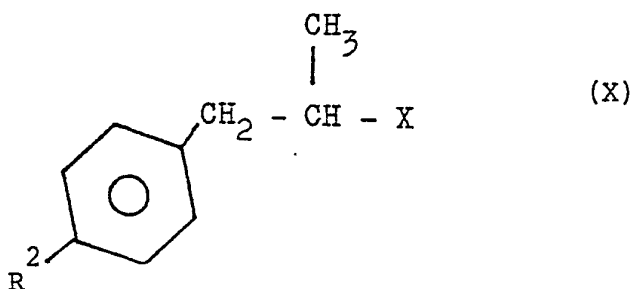
8. Fremgangsmåde ifølge krav 6, kendetegnethet ved, at man omsætter en amin med den almene formel (VIII)



10

hvor R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, med et phenylisopropylderivat med den almene formel (X)

15



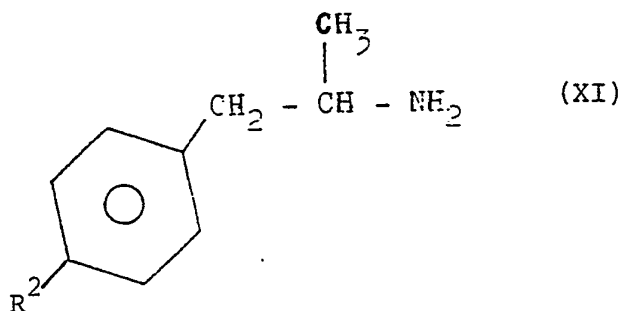
20

hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, og X er halogen eller en sulfonsyreestergruppe, og om nødvendigt omdanner R^2 -gruppen til fluor og/eller omdanner R^4 -gruppen til propynyl og/eller omdanner R^5 -gruppen til methyl, idet disse tre eventuelle trin kan gennemføres i vilkårlig rækkefølge.

25

9. Fremgangsmåde ifølge krav 6, kendetegnethet ved, at en amin med den almene formel (XI)

30



35

0

hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, underkastes methylering og propynylering, idet disse to reaktioner kan gennemføres i vilkårlig rækkefølge.

5

10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at en amin med den almene formel (IV), hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med formaldehyd og acetylen.

10

15

20

25

30

35