



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 213/38

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

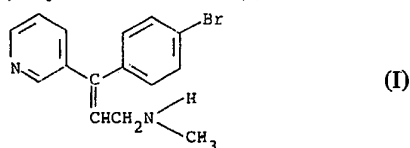
11

626 065

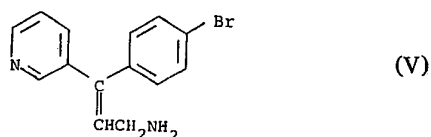
21 Gesuchsnummer: 93/79 62 Teilgesuch von: 15129/75 22 Anmeldungsdatum: 21.11.1975 30 Priorität(en): 21.11.1974 SE 7414622 24 Patent erteilt: 30.10.1981 45 Patentschrift veröffentlicht: 30.10.1981	73 Inhaber: Astra Läkemedel Aktiebolag, Södertälje (SE) 72 Erfinder: Per Arvid Emil Carlsson, Göteborg (SE) Bernt Sigfrid Emanuel Carnmalm, Södertälje (SE) Svante Bertil Ross, Södertälje (SE) Carl Bengt Johan Ulff, Södertälje (SE) 74 Vertreter: Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich
--	--

54 Verfahren zur Herstellung des reinen Z-Isomers von 3-(4-Bromphenyl)-N-methyl-3-(3-pyridyl)-allylamin.

- 57 Das reine Z-Isomer von 3-(4-Bromphenyl)-N-methyl-3-(3-pyridyl)-allylamin der Formel (I)



oder eines seiner pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalze wirkt als stark selektiver Inhibitor für die Neuronalaufnahme von 5-Hydroxytryptamin und kann als Antidepressiva oder Neuroleptika verwendet werden. Es wird gewonnen, indem eine Verbindung der Formel (V)

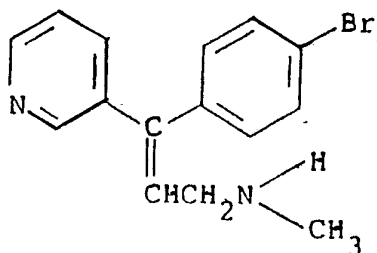


methyliert wird. Das erhaltene Stereoisomerengemisch wird dann in Form seines Säureadditionssalzes mehrere Male aus einem organischen Lösungsmittel umkristallisiert, in dem die beiden E- und Z-Isomeren eine erheblich unterschiedliche Löslichkeit aufweisen. Erhalten wird das reine Z-Isomer der Formel (I).

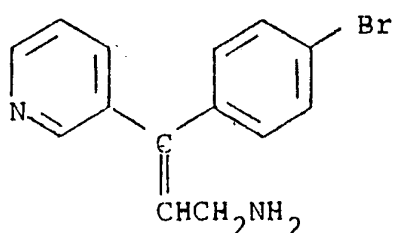
Bei einer anderen Herstellung des reinen Z-Isomers der Formel (I) wird als Ausgangsverbindung zur N-Methylierung das reine Z-Isomer der Formel (V) eingesetzt, welches durch Umkristallisierung des Stereoisomerengemisches eines Säureadditionssalzes der Verbindung der Formel (V) aus einem organischen Lösungsmittel erhalten wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung des reinen Z-Isomers von 3-(4-Bromphenyl)-N-methyl-3-(3-pyridyl)-allylamin der Formel (I)

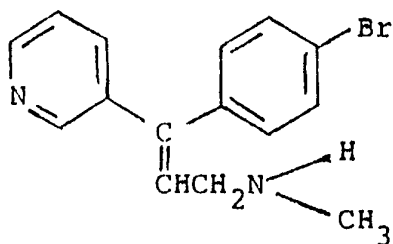


oder eines pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzes davon als stark selektiver Inhibitor für die Neuronalaufnahme von 5-Hydroxytryptamin, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (V)



methyliert wird und dass das erhaltene Stereoisomerengemisch in Form eines Säureadditionssalzes mehrere Male aus einem organischen Lösungsmittel, in dem die beiden E- und Z-Isomeren eine erheblich unterschiedliche Löslichkeit aufweisen, umkristallisiert wird und dass das reine Z-Isomer der Verbindung der Formel (I) isoliert wird, wobei — bei Bedarf — die erhaltene Verbindung noch zu einem pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalz umgesetzt wird.

2. Verfahren zur Herstellung des reinen Z-Isomers von 3-(4-Bromphenyl)-N-methyl-3-(3-pyridyl)-allylamin der Formel (I)



oder eines pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzes davon als stark selektiver Inhibitor für die Neuronalaufnahme von 5-Hydroxytryptamin, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (V) in Form ihres reinen Z-Isomers, das mittels mehrmaligem Umkristallisieren des Stereoisomerengemisches eines Säureadditionssalzes der Verbindung der Formel (V) aus einem organischen Lösungsmittel, in dem die beiden Isomere erheblich unterschiedlich löslich sind, erhalten wird, zum reinen Z-Isomer der Formel (I) methyliert wird, und — bei Bedarf — die erhaltene Verbindung noch zu einem pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalz umgesetzt wird.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalz das Hydrobromid, Hydrochlorid, Phosphat, Sulfat, Sulfamat, Lactat, Acetat, Citrat, Tartrat, Malat oder Maleat, ist.

4. Verfahren gemäss Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalz das Hydrobromid, Hydrochlorid, Phosphat, Sulfat,

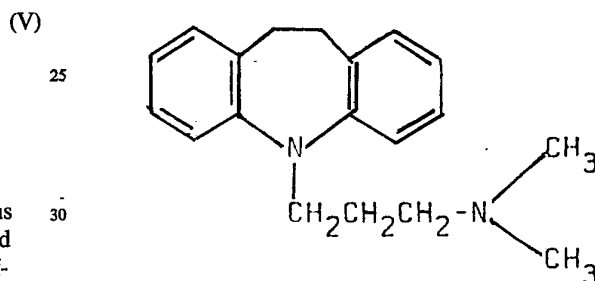
Sulfamat, Lactat, Acetat, Citrat, Tartrat, Malat oder Maleat, ist.

5. Nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 hergestelltes reines Z-Isomer von 3-(4-Bromphenyl)-N-methyl-3-(3-pyridyl)-allylamin der Formel (I) sowie pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze davon.

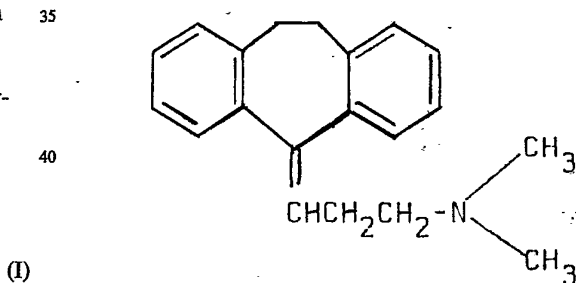
6. Nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 2 hergestelltes reines Z-Isomer von 3-(4-Bromphenyl)-N-methyl-3-(3-pyridyl)-allylamin der Formel (I) sowie pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung des reinen Z-Isomers von 3-(4-Bromphenyl)-N-methyl-3-(3-pyridyl)-allylamin.

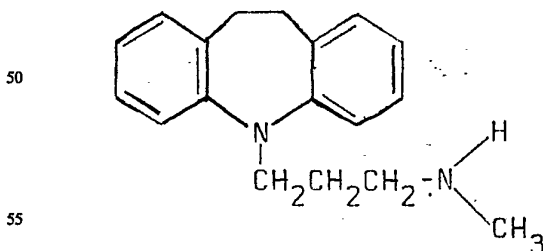
Depressive Störungen bzw. Erkrankungen wurden bisher mit mehr oder weniger Erfolg mit verschiedenen Verbindungen behandelt. Antidepressive Mittel, die die weitest verbreitete klinische Anwendung gefunden haben, sind die tricyclischen tertiären Amine Imipramin, das die folgende Formel aufweist:



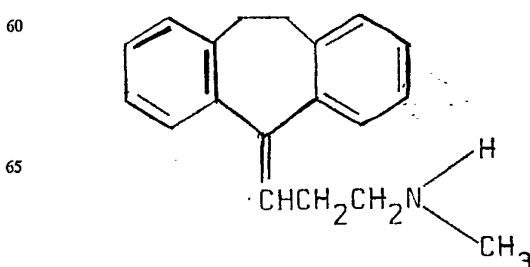
und Amitriptylin mit der Formel:



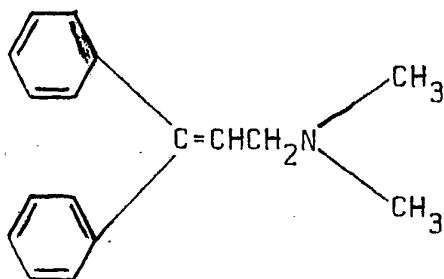
Sekundäre Amine, wie Desipramin, das die Strukturformel



hat und Nortriptylin, das die Formel

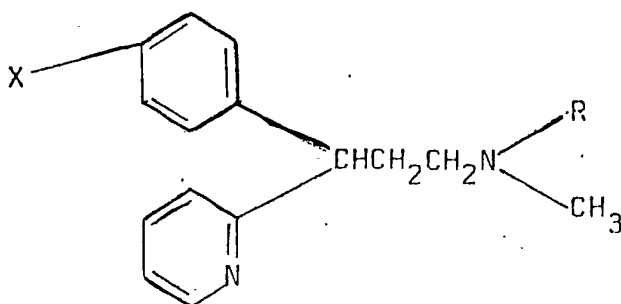


hat, werden in etwas geringerem Ausmass angewendet. Diese Substanzen haben jedoch für die therapeutische Anwendung unerwünschte Nebenwirkungen, wie beispielsweise Orthostatismus, anticholinergische Wirkungen und hauptsächlich insbesondere bei Verabreichung in grossen Dosen an ältere Patienten eine arrhythmogene Wirkung, d.h. es entwickelt sich eine Herzarrhythmie. Darüber hinaus zeigen sämtliche erwähnten Substanzen den Nachteil, dass die antidepressive Wirkung erst nach einigen Wochen Behandlung beginnt. Ferner ist aus der Literatur bekannt, dass bestimmte 1,1-Diphenyl-3-aminopropene(1) wie beispielsweise die Verbindung

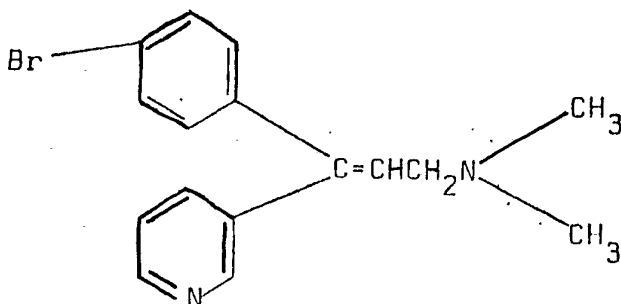


eine antidepressive Wirkung zeigen, vgl. J. Med. Chem. 14, 161-4 (1971).

Verbindungen der Formel



worin X Chlor oder Brom und R Wasserstoff oder Methyl bedeuten, weisen antidepressive Wirkung auf, wie in der US-PS 3 423 510 beschrieben ist; diese Verbindungen haben jedoch ausserdem eine starke Antihistaminwirkung. Aus der Literatur ist ausserdem bekannt, dass eine Verbindung der Formel



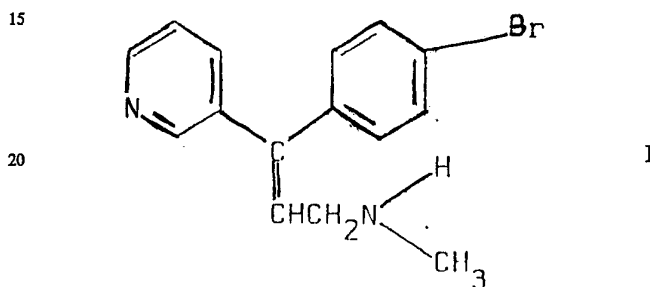
bei Tierversuchen eine antidepressive Wirkung aufwies, vgl. BE-PS 781 105.

In der klinischen Praxis werden verschiedene Typen depressiver Erkrankungen beobachtet. Depressive Patienten sprechen in verschiedener Weise auf die zahlreichen klinisch verwendeten Antidepressiva an. Viele dieser Substanzen hemmen die Noradrenalinaufnahme in den Neuronen, und einige hemmen zusätzlich die 5-Hydroxytryptaminaufnahme. Es wird angenommen, dass Hemmung der 5-Hydroxytryptaminaufnahme der Mechanismus ist, der die Eigenschaft der Stim-

mungsanhebung bewirkt, der bei einigen dieser Antidepressiva beobachtet wird. Zusätzlich zu den absoluten Werten für die Hemmung der Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin oder Noradrenalin ist die Selektivität gegenüber der Aufnahme einer dieser beiden Amine von grossem Interesse.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen mit guter antidepressiver Wirksamkeit. Die neue Verbindung soll ausserdem nur geringe Nebenwirkungen, insbesondere arrhythmogene 10 Wirkungen, aufweisen und therapeutische Wirkung gegen Angstzustände haben.

Überraschenderweise wurde nunmehr gefunden, dass das reine Z-Isomer der Verbindung der Formel I



sowie pharmazeutisch zulässige Salze dieser Verbindung die genannten Bedingungen erfüllen.

Da die in der Verbindung der Formel I vorhandene Doppelbindung die freie Rotation verhindert, kann die Verbindung in verschiedenen stereoisomeren Formen, d.h. in Form von cis-trans-Isomeren, auftreten. Nach der IUPAC-Nomenklatur (J. Org. Chem. 35, 2849-2867, September 1970) werden diese Formen als E-Form und Z-Form bezeichnet. Die Verbindung kann therapeutisch als ein Gemisch der geometrischen Isomeren oder in der reinen E- bzw. Z-Form angewendet werden. Die reinen geometrischen Isomeren werden aus einem Isomerengemisch oder aus einem isomerenreinen Ausgangsmaterial hergestellt.

Die erfindungsgemäss erhaltene Verbindung kann in Form einer freien Base oder in Form eines Salzes mit nicht-toxischen Säuren angewendet werden. Einige charakteristische Beispiele für diese Salze sind das Hydrobromid, Hydrochlorid, Phosphat, Sulfat, Sulfamat, Lactat, Acetat, Citrat, Tartrat, 45 Malat und Maleat.

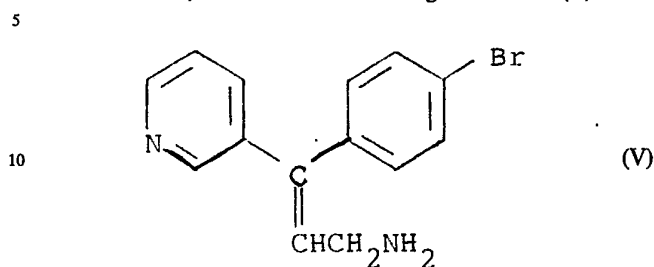
Bei der klinischen Anwendung werden die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen normalerweise oral, rektal oder durch Injektion in Form von pharmazeutischen Präparaten, die die wirksame Verbindung entweder als freie Base oder als pharmazeutisch zulässiges, nicht toxisches Säureadditionssalz, z.B. eines der oben vorgeschlagenen, zusammen mit einem pharmazeutisch zulässigen Trägerstoff enthalten, angewendet. Demgemäss beziehen sich alle Ausdrücke, die die neue erfindungsgemäss erhältliche Verbindung betreffen, sowohl auf die freie Aminbase als auch auf die Säureadditionssalze der freien Base, falls der Zusammenhang, in dem diese Ausdrücke gebraucht werden, z.B. in den spezifischen Beispielen, nicht mit dieser breiten Bedeutung im Widerspruch stehen. Der Trägerstoff kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel sein. Üblicherweise macht die wirksame Substanz 0,1 bis 95 Gew.-% aus. Bei Präparaten zur Injektion macht die wirksame Substanz vorzugsweise 0,5 bis 20 Gew.-% und bei Präparaten für orale Verabreichung vorzugsweise 2 bis 50 Gew.-% des Präparats aus.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, die eine erfindungsgemäss erhältliche Verbindung in Einheitsdosierungsformen für orale Verabreichung enthalten, kann

die ausgewählte Verbindung mit einem festen, pulverförmigen Trägerstoff vermischt werden, beispielsweise mit Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, wie beispielsweise Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine sowie mit einem Gleitmittel, z.B. Magnesiumstearat, Calciumstearat oder Polyäthylenglykolwachsen, und dann zu Tabletten gepresst werden. Falls Dragées gewünscht werden, können die wie oben beschrieben hergestellten Kerne mit einer konzentrierten Zuckerlösung, die beispielsweise Gummi arabicum, Gelatine, Talk oder Titandioxyd enthält, überzogen werden. Wahlweise können die Tabletten mit einem Lack, der in einem leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel gelöst ist, überzogen werden. Diesen Überzügen können Farbstoffe zugesetzt werden, um die leichte Unterscheidung zwischen Tabletten mit verschiedenen wirksamen Substanzen oder unterschiedlichen Mengen an wirksamer Substanz zu ermöglichen.

Die erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung des reinen Z-Isomers von 3-(4-Bromphenyl)-N-methyl-3-(3-pyridyl)-allylamin sind in den Patentansprüchen 1 und 2 definiert.

Die Methylierung im erfindungsgemässen Verfahren geschieht dadurch, dass in eine Verbindung der Formel (V)

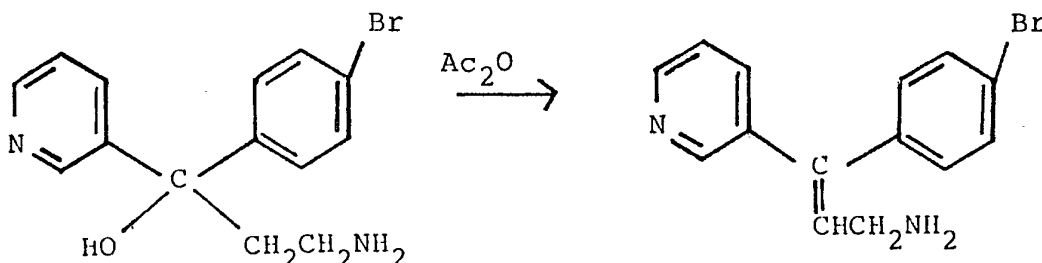


15 an primären Amin eine Methylgruppe eingeführt wird.

Beispiel

Herstellung des reinen Z-Isomers der Verbindung der Formel (V)

3-(4-Bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin



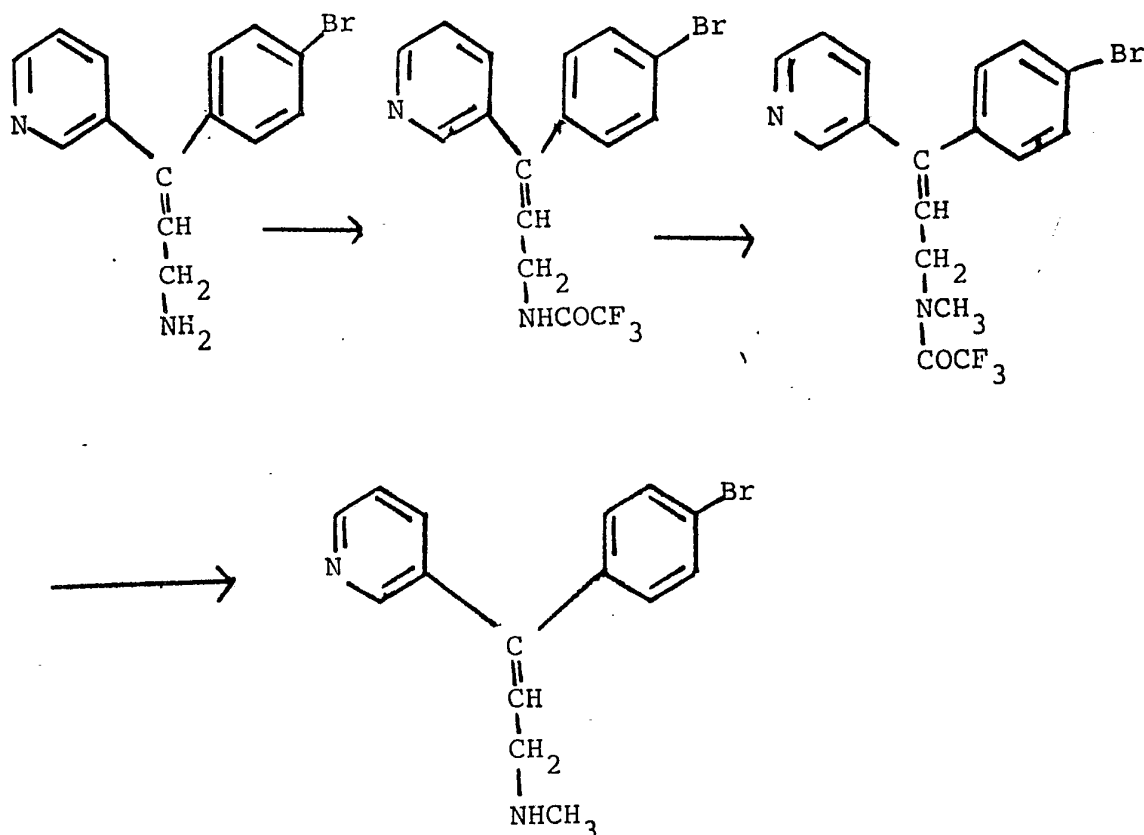
Das Rohprodukt von 3-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-3-(3-pyridyl)-propylamin von 0,4 g 3-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-3-(3-pyridyl)-propionamid wurde unter Rühren zu 50 ml Essigsäureanhydrid und 0,25 ml konzentrierte Schwefelsäure gegeben, die Mischung wurde 45 Minuten lang auf 130°C erhitzt. Die Mischung wurde dann abgekühlt, auf zerstoßenes Eis gegossen, mit 30%iger Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Eindampfen ergab 0,36 g eines Öls. Nach 4 Stunden langer Hydrolyse mit 15 ml konzentrierter Salzsäure wurden 0,25 g eines Öls erhalten. Dünnschichtchromatographie ergab 2 Flecken mit $R_f = 0,1$ und 0,8. Säulenchromatographie an Silikagel mit Methanol als Elutionsmittel ergab 0,06 g der schnellen laufenden Fraktion und 0,19 g der langsamer laufenden Fraktion, die das Amin bildete. Das Oxalat dieser Verbindung wurde hergestellt und aus Äthanol umkristallisiert; F. 153,5 bis 155,5°C.

Das NMR-Spektrum zeigte das Vinylproton als ein Doppeltriplett bei 6,1 bis 6,5 ppm, was ein Isomenenverhältnis von 1:1 anzeigt. Die Formel $C_{14}H_{13}BrN_2 \cdot 1 H_2O$ wurde durch Elementaranalyse bestätigt.

Das Oxalat wurde weiter aus einer Mischung gleicher Volumina von Methanol und Isopropylalkohol umkristallisiert und einmal aus reinem Methanol. Es wurde eine bei 160 bis 162°C schmelzende Substanz erhalten. Das NMR-Spektrum zeigte, dass es das reine Z-Isomer ist.

Herstellung des reinen Z-Isomers der Verbindung
der Formel (I)

Z-1-(4-Bromphenyl)-3-methylamino-1-(3-pyridyl)-prop-1-
-en



Zu 0,58 g 3-Amino-1-(4-bromphenyl)-1-(3-pyridyl)-prop-1-en in 10 ml Äther wurden 0,43 g Äthyltrifluoracetat in 5 ml Äther gegeben. Die Zugabe geschah bei Raumtemperatur. Nach 1,5 Stunden wurde die Lösung mit verdünnter, 2M-Salzsäurelösung extrahiert und das Extrakt alkalisch gemacht. Diese Lösung wurde nun mit Äther extrahiert. Aus dem Extrakt wurde der Äther abdestilliert; erhalten wurde das Trifluoracetamidderivat in öliger Form. Das Öl wurde nun in 25 ml Dimethylformamid, das über CaH_2 getrocknet worden war, aufgelöst. Zur Lösung wurden 0,1 g Natriumhydroxyd als 50%ige Emulsion in Öl gegeben, wobei die Zugabe unter Stickstoff geschah. Die Lösung wurde nun bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Nun wurden 0,3 g Methyljodid in 10 ml Dimethylformamid zugegeben. Die Lösung wurde wiederum unter Stickstoffatmosphäre 1,5 Stunden lang gerührt. Dann wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Aus dem Extrakt wurde der Äther abdestilliert und es verblieb eine ölige Flüssigkeit. Der ölige Substanz, d.h. das methylierte Trifluoracetamidderivat wurde in 30 ml Äthanol gelöst. Der Äthanol war vorgängig mit 5 ml 10 M-Natriumhydroxydlösung versetzt worden. Diese Mischung wurde nun 50 Minuten lang unter Rückflusstemperatur gehalten. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte nachgewiesen werden, dass die Hydrolyse nach der angegebenen Zeit abgeschlossen war. Nach Verdünnung mit Wasser, nach Extraktion mit Äther und nach Extraktion des Ätherextraktes mittels Salzsäurelösung wurde das letzte Extrakt alkalisch gemacht. Diese Lösung wurde nun wiederum mit Methylchlorid extrahiert und man erhielt als Feststoff des Extraktes das methylierte Amin in Form einer öligen Substanz. Ausgewogen wurden 0,36 g. Die ölige Substanz wurde als Oxalat aus Isopropanolalkohol ausgefällt und

aus Methanol rekristallisiert. Die erhaltene Verbindung wies einen Schmelzpunkt von ungefähr 185°C auf und das NMR-Spektrum zeigte einen Peak für die Methylgruppe bei δ 2,4, entsprechend der Referenzsubstanz. Das entsprechende NMR-Spektrum des primären Amins zeigt in dieser Gegend keine Peaks. In der Gegend um $\delta = 6,2$ wurde ein Doppeltriplett nachgewiesen, welches beweist, dass die erhaltene Verbindung als isomere Mischung vorlag. Nun wurde das Stereoisomerenmischungs als Oxalat dreimal in Äthanol umkristallisiert. Wegen der unterschiedlichen Löslichkeit der beiden Z-Isomere konnte so das reine Z-Isomer der Verbindung der Formel (I) isoliert werden.

Es ist mit experimentellen Mitteln nicht möglich, Depressionen bei Versuchstieren zu erzeugen. Um eine mögliche antidepressive Wirkung der neuen Substanzen bestimmen zu können, muss man seine Zuflucht zu biochemisch-pharmakologischen Testmethoden nehmen. Eine solche Methode, die einen guten Hinweis auf mögliche antidepressive Wirkungen der Testsubstanzen zu geben scheint, ist in Europ. J. Pharmacol. 17, 107, 1972, beschrieben.

Diese Methode besteht in der Messung der Abnahme der Aufnahme von ^{14}C -5-Hydroxytryptamin (^{14}C -5-HT) und ^3H -Noradrenalin (^3H -NA) in Gehirnschnitten von Mäusen nach der in-vivo- und in-vitro-Verabreichung der Testsubstanzen.

Inhibierung der Aufnahme von ^{14}C -5-HT und ^3H -NA
in vitro und in vivo

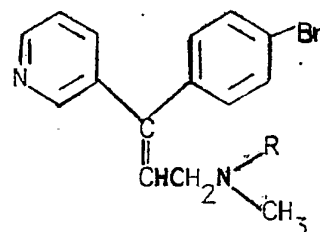
Die Testsubstanzen wurde $\frac{1}{2}$ Stunde, bevor die Tiere getötet wurden, intraperitoneal verabreicht. Das Mittelhirn wurde herausgenommen, in Scheiben geschnitten und in einer Mischung inkubiert, die aus 0,2 nMol ^{14}C -5-HT, 0,2 nMol

³H-NA und 11 µMol Glucose in 2 ml Krebs-Henseleit-Puffer, pH 7,4 pro 100 mg Gehirnscheiben bestand. Die Inkubationszeit betrug 5 Minuten, wobei die Präinkubationszeit vor der Zugabe der markierten Amine 5 Minuten betrug. Die Scheiben wurden in Soluene[®] gelöst, und die aufgenommene Menge an radioaktiven Aminen wurde durch Flüssigszintillation bestimmt. Die Dosis, die 50% Abnahme der aktiven Aufnahme (ED₅₀) von ¹⁴C-5-HT und ³H-NA bewirkt, wurde aus den Dosis/Reaktion-Kurven graphisch bestimmt. «Aktive Aufnahme» ist definiert als der Teil der radioaktiven Aufnahme, der durch eine hohe Konzentration von Kokain inhibiert wird.

Bei der in-vitro-Methode wurden Scheiben von Mäuse-mittelhirn 5 Minuten lang mit einer Lösung der zu testenden Verbindung präinkubiert und dann wie oben beschrieben inkubiert.

TABELLE

Inhibierung der Neuronal-Aufnahme von
5-Hydroxytryptamin
und Noradrenalin durch Scheiben von Mäusehirn



	R	Verbindung		Aufnahme von ¹⁴ C-5-HT		Aufnahme von ³ H-NA	
		Isomer	Salz	in vitro EC ₅₀ µM	in vivo ED ₅₀ µMol/kg i.p.	in vitro EC ₅₀ µM	in vivo ED ₅₀ µMol/kg i.p.
Erfindungsgemäss erhältliche Verbindungen	H	Mischung	Oxalat	0,5	32	— ¹⁾	— ¹⁾
	H	Z	Oxalat	0,5	18	2,5	102
	H	Z	Hydrochlorid	0,1	15,2	1,5	>101 ²⁾
	H	E	Oxalat	2,5	102	0,8	25
Bekannte Verbindungen	CH ₃	Z	Hydrochlorid	1,7	49	24,4	> 98
	CH ₃	E	Oxalat	6,1	>98	6,1	25
	Imipramin		Hydrochlorid	0,3	125	0,08	63

¹⁾ nicht getestet

²⁾ 38% Inhibition (gemessen bei der Dosis 101 µMol/kg i.p.)

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, sind die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen wirksame Inhibitoren der Neuronalaufnahme von 5-Hydroxytryptamin und Noradrenalin. Die Z-Form der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung zeigt eine stärkere Hemmwirkung auf die Aufnahme von 5-HT in vivo als irgendeine der versuchten bekannten Verbindungen.

Die Z-Form der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung, untersucht in Form des Hydrochlorids, ist ferner ein wirksamerer Inhibitor der Aufnahme von 5-HT in vitro als irgendeine der bekannten Verbindungen. (Es wird angenommen, dass der Unterschied, der zwischen dem Oxalat und dem

Hydrochlorid beobachtet wird, auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass das Hydrochlorid aus dem Oxalat hergestellt wurde, wobei ein reineres Z-Isomer erhalten wurde.) Die E-Form der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung inhibiert in erster Linie die Aufnahme von Noradrenalin. Die offenbarte Inhibierung der Neuronalaufnahme von 5-Hydroxytryptamin und Noradrenalin kann den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen Wert als antidepressive Mittel verleihen. In gleicher Weise können die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen als Mittel zur Behebung von Angstzuständen (Neuroleptika) wertvoll sein.