



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 307/52

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

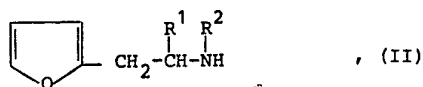
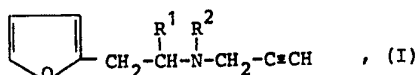
11

633 284

21 Gesuchsnummer:	381/81	73 Inhaber:	Chinoïn Gyógyszer- és Vegyszeti Termékek Gyara RT, Budapest IV (HU)
62 Teilgesuch von:	16404/76		
22 Anmeldungsdatum:	28.12.1976	72 Erfinder:	József Knoll, Budapest (HU) Zoltan Ecsery, Budapest (HU) Judit Hermann-Vörös, Budapest (HU) Zoltan Török, Budapest (HU) Eva Somfai, Budapest (HU) Gabor Bernath, Szeged (HU)
30 Priorität(en):	29.12.1975 HU CI 1632		
24 Patent erteilt:	30.11.1982		
45 Patentschrift veröffentlicht:	30.11.1982	74 Vertreter:	Kirker & Cie, Genève

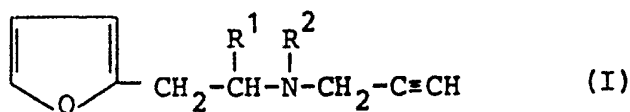
54 Verfahren zur Herstellung von neuen, N-substituierten N-2-(2-Furyläthyl)-Aminen, deren Salzen und optischen Antipoden.

57 Die neuen N-2-(2-Furyläthyl)-amine der Formel I, worin die Symbole R¹ und R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, weisen eine auf den Monoaminoxidasen hemmende Wirkung auf ohne unerwünschte Amphetamin-Wirkung. Man stellt sie her, indem man eine Verbindung der Formel II mit Formaldehyd und Acetylen kondensiert.



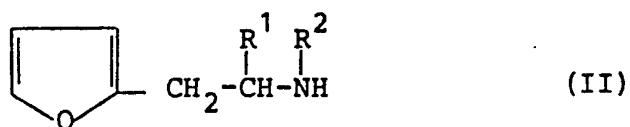
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen N-substituierten N-[2-(2-Furyl)-äthyl]-2-propinylaminen der allgemeinen Formel



worin

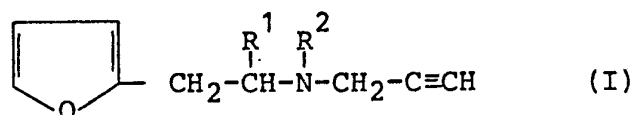
R¹ und R² jeweils für Wasserstoff oder C₁- bis C₄-Alkyl stehen, sowie von deren Salzen und optischen Antipoden, dadurch gekennzeichnet, dass man eine gegebenenfalls racemische oder optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel



worin die Bedeutung von R¹ und R² die gleiche wie oben ist, in einem hochsiedenden Äther, in Gegenwart von Kupferacetylid oder einer Kupferacetylid bildenden Verbindung mit Formaldehyd, welches in Form von Paraformaldehyd eingesetzt wird, und Acetylen kondensiert, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ein Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes racemisches Gemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I in die optischen Antipoden aufspaltet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen N-substituierten N-[2-(2-Furyl)-äthyl]-2-propinylaminen der allgemeinen Formel

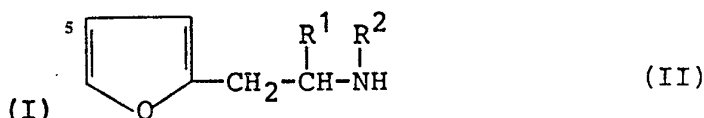


worin

R¹ und R² jeweils für Wasserstoff oder C₁- bis C₄-Alkyl stehen, sowie deren Salzen und optischen Antipoden.

Die pharmakologische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist der des Phenyläthylamins (J. Pharmacol. 72, 265, 1941) ähnlich. Die erfindungsgemäss erhältlichen N-substituierten 2-(2-Furyläthyl)-amine der allgemeinen Formel (I) haben jedoch keine unerwünschte Amphetamin-Wirkung, sondern hemmen in überraschender Weise selektiv die Monoaminoxidase. Eine derartige Hemmwirkung wurde schon für einige den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen strukturell ähnliche Verbindungen nachgewiesen (Biochemical Pharmacology 18, 1447, 1969; Br. J. Pharmacology 45, 490, 1972). Die dort beschriebenen Verbindungen hemmen jedoch hauptsächlich die 5-Hydroxytryptaminoxidation, nur das den Gegenstand eines Patentbesitzes der Anmelderin bildende N-α-Dimethyl-N-β-phenyläthyl-N-propinylamin (GB-PS 1 031 425) übt eine ähnliche Hemmwirkung auf die Oxidation des Benzylamins (Br. J. Pharmacology 45, 490, 1972) aus. Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen eine vorteilhaftere pharmakologische Wirkung auf.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine gegebenenfalls racemische oder optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel



10 worin die Bedeutung von R¹ und R² die gleiche wie oben ist, in einem hochsiedenden Äther, wie Dibutyläther oder Dioxan, in Gegenwart von Kupferacetylid oder einer Kupferacetylid bildenden Verbindung mit Formaldehyd, welches in Form von Paraformaldehyd eingesetzt wird, und Acetylen 15 kondensiert, ein gegebenenfalls erhaltenes racemisches Gemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gewünschtenfalls in die optischen Antipoden aufspaltet und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ein Salz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

20 Die Reaktionstemperatur beträgt zweckmässig 80 bis 150°C. Die Reaktion kann z.B. so ausgeführt werden, dass man ein 2-(2-Furyl)-äthylamin der allgemeinen Formel (II) in Dioxan löst, der Lösung Paraformaldehyd sowie Kupferacetylid oder eine Kupferacetylid bildende Verbindung zusetzt 25 und unter Rühren und Erwärmen Acetylen in das Reaktionsgemisch einleitet. Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden in üblicher Weise isoliert.

Ist die hergestellte Verbindung der allgemeinen Formel (I) eine tertiäre Base (R² = Alkyl), so kann durch Acylieren des 30 Rückstandes gereinigt werden. Dabei wird die nicht umgesetzte sekundäre Base der allgemeinen Formel (II) acyliert, wodurch sie in verdünnten Säuren unlöslich wird. Die hergestellte tertiäre Base kann dann durch Extraktion mit einer verdünnten Säure rein isoliert werden.

35 Acyliert werden kann z.B. in der Wärme mit Essigsäureanhydrid oder mit Benzoylchlorid und Lauge. Das acylierte Reaktionsgemisch wird mit kalter verdünnter Salzsäure extrahiert, der salzsaure Extrakt alkalisch gemacht und die tertiäre Base mit einem Lösungsmittel extrahiert. Der Extrakt 40 wird eingedampft, der Rückstand destilliert und die Base gewünschtenfalls mit einer organischen oder anorganischen Säure in ein Salz übergeführt.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können mit biologisch vorteilhaften oder indifferenten Säuren zu 45 ihren Salzen umgesetzt werden bzw. in Fällen, wo die Reinigung der Verbindung über ein Salz erfolgt, aus ihren Salzen freigesetzt werden. Zur Salzbildung sind anorganische Säuren, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, und organische Säuren, z.B. Maleinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure usw., geeignet.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für Alkyl steht, enthalten ein chirales Kohlenstoffatom und sind optisch aktiv. Die optisch aktiven Isomeren können erhalten werden, indem man racemische Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in ihre optischen Antipoden zerlegt oder aber, indem man von optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ausgeht.

Die pharmakologische Wirkung erfindungsgemäss erhältlicher Verbindungen der Formel (I) wird nachstehend 50 demonstriert.

Die Oxidation des Benzylamins in der Leber wird z.B. durch N-Methyl-N-[2-(2-furyl)-äthyl]-2-propinylamin in vivo in einer Dosis von 6,25 mg/kg um 79% gehemmt, während bei der gleichen Dosis die Hemmung der Tyraminoxidation nur 44% beträgt. Durch N-Methyl-N-[1-Methyl-2-(2-furyl)-äthyl]-2-propinylamin in einer Dosis von 5 mg/kg wird im Gehirn die Benzylaminoxidation um 53%, die des 5-Hydroxytryptamins nur um 2% gehemmt. Bei der gleichen

Dosis zeigt das N-Methyl-N-[(1-methyl-2-phenyl)-äthyl]-2-propinylamin im Gehirn eine Hemmung der Benzylaminoxidation von 80%, die Hemmung der Oxidation des 5-Hydroxytryptamins beträgt 15%. In einer Dosis von 10 mg/kg angewendet, hemmt das Phenylderivat die Oxidation des Benzylamins in der Leber um 78%, die des 5-Hydroxytryptamins um 56%.

Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass bei der Hemmung der Monoaminoxidase die Furanderivate eine selektivere Wirkung haben als die bekannten Phenylderivate. Die Selektivität ist bei In-vitro-Versuchen noch ausgeprägter. Auch die Reserpin-antagonistische antidepressive Wirkung der Furanderivate ist stärker als die der analogen Phenylverbindungen. Die Furanderivate weisen eine geringere Toxizität auf als die entsprechenden Phenylderivate.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen bzw. deren Salze können in an sich bekannter Weise zu Arzneimittelformulierungen verarbeitet werden. Zur Herstellung der Arzneimittelpreparate werden die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen z.B. mit flüssigen oder festen Streckmitteln, Trägerstoffen und Hilfsstoffen wie Gleitmittel, Aromastoffen, Konservierungsmitteln usw. vermischt und in an sich bekannter Weise zu unmittelbar verwendbaren Arzneimitteln, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Mikrokapselformen, Suppositorien, Pulvermischungen, wässrigen Suspensionen, Lösungen usw. formuliert. Die Arzneimittelpreparate werden hauptsächlich peroral und parenteral angewendet.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird durch folgende Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

13,9 g (0,1 Mol) N-Methyl-[1-methyl-2-(2-furyl)]-äthylamin werden in 80 ml Dioxan gelöst. Zu der Lösung werden 6 g Paraformaldehyd und 1 g Kupfer(I)-chlorid gegeben. Dann wird unter Rühren 30 Stunden lang Acetylen in die Lösung eingeleitet, danach filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol gelöst, die Lösung mit

Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Es werden 6,8 g N-Methyl-N-[1-methyl-2-(2-furyl)-äthyl]-2-propinylamin erhalten. Kp.: 114–116°C/26,6 mbar; n_D^{20} : 1,4910.

Beispiel 2

Das nach Beispiel 1 hergestellte N-Methyl-N-[1-methyl-2-(2-furyl)-äthyl]-2-propinylamin wird mit Dibenzoyl-D-weinsäure umgesetzt. Fp. des erhaltenen Salzes: 170–172°C (aus Chloroform).

Beispiel 3

D-(+)-N-Methyl-[1-methyl-2-(2-furyl)]-äthylamin wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise mit Formaldehyd und Acetylen umgesetzt. Das (-)-N-Methyl-N-[1-methyl-2-(2-furyl)-äthyl]-2-propinylamin wird in gleicher Ausbeute erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -1,2^\circ$ $n_D^{20} = 1,4892$

Der (+)-Antipode wird analog erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +1,2^\circ$ $n_D^{20} = 1,4891$

Beispiel 4

12,5 g (0,1 Mol) 1-Methyl-2-(2-furyl)-äthylamin werden in 70 ml Dioxan gelöst. Zu der Lösung werden 6 g Paraformaldehyd und 1 g Kupfer(I)-chlorid zugegeben, wonach in die Lösung Acetylen — wie im Beispiel 1 beschrieben — eingeleitet und die erhaltene Lösung gemäss Beispiel 1 aufgearbeitet wird. 6,3 g N-[1-Methyl-2-(2-furyl)-äthyl]-2-propinylamin werden erhalten.

Kp.: 55 bis 60°C/6,7 mbar $n_D^{20} = 1,4895$

Fp. (Hydrochlorid): 107 bis 111°C

Analyse: (C₁₀H₁₃NO·HCl) (%)

Ber.: C 60,15 H 7,06 N 7,01 Cl 17,75

Gef.: C 60,39 H 7,03 N 6,94 Cl 18,27