

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 243 277 A5

4(51) C 07 C 91/15  
C 07 C 91/16  
C 07 C 91/23  
C 07 C 91/40  
C 07 C 93/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

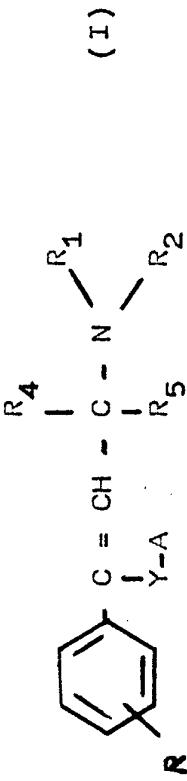
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 287 313 5	(22)	15.02.85	(44)	25.02.87
(31)	8402338	(32)	16.02.84	(33)	FR

(71) siehe (73)  
(72) Barriere, Jean-Claude; Corbet, Jean-Pierre; Cotrel, Claude; Farge, Daniel; Paris, Jean-Marc, FR  
(73) Rhone-Poulenc Sante, 92400 Courbevoie, FR

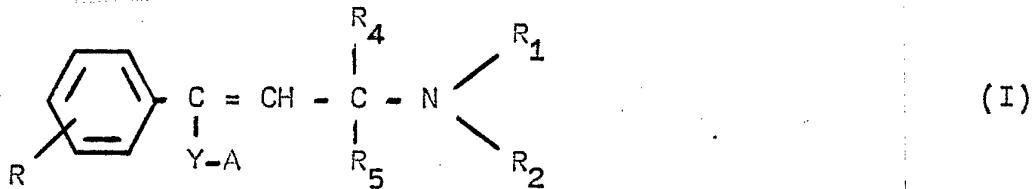
(54) Verfahren zur Herstellung neuer 3-Phenyl-2-propenamin-Derivate

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-Phenyl-2-propenamin-Derivate der allgemeinen Formel I, in der die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen. Die neuen Verbindungen besitzen interessante pharmakologische, insbesondere antidepressive Eigenschaften. Formel (I)



**Erfindungsanspruch:**

Verfahren zur Herstellung eines neuen 3-Phenyl-2-propenamin-Derivates der allgemeinen Formel I



in der

R ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder ein Alkyl-, Alkyloxy-, Alkylthio-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Trifluormethyl-Radikal darstellt,

- R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> entweder ein Wasserstoffatom bedeuten und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, gleich oder verschieden, ein Wasserstoffatom oder ein gegebenenfalls durch ein Alkenylradikal mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkylradikal sind, oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein gesättigtes heterocyclisches Radikal mit 4 bis 7 Ringgliedern bilden, das gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, gegebenenfalls substituiert durch ein Alkylradikal, enthält,
- oder R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom ist, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder ein Alkylradikal darstellt und, R<sub>2</sub> und R<sub>5</sub> zusammen ein Alkylenradikal mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen bilden, und
- i) A ein Alkylradikal oder ein Phenylradikal darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch ein oder zwei Substituenten, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Radikalen Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Nitro oder Trifluormethyl, oder A auch Pyridyl-, Benzyl- oder Cycloalkyl-Radikal mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, und Y ein Radikal der allgemeinen Formel II

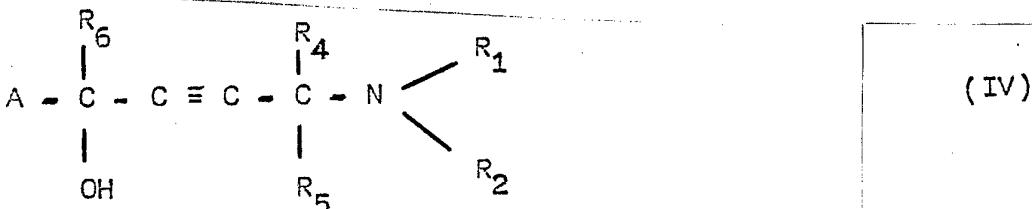


bedeutet, in der R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder ein Alkylradikal ist, oder

- ii) Y und A zusammen ein 1-Hydroxy-cycloalkyl-Radikal bilden, dessen Ring 5 oder 6 Kohlenstoffatome enthält, gegebenenfalls gebunden an einen Benzen-Ring, sowie seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze, mit der Maßgabe, daß in den vorstehenden Definitionen die Alkyl-Radikale und Alkyl-Teile 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten, und daß sich die Erfindung auf die geometrischen Isomeren der E-Form bezieht, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Organomagnesium-Derivat der allgemeinen Formel III



in der R wie vorstehend definiert ist und X<sub>0</sub> ein Halogenatom darstellt, mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV



zur Reaktion bringt, in der die Symbole wie vorstehend definiert sind, anschließend das erhaltene Produkt isoliert und gegebenenfalls in ein pharmazeutisch akzeptables Salz umwandelt.

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-Phenyl-2-propenamin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antidepressiver Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Syndromen verschiedener depressiver Zustände und von psychasthenischen Zuständen.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus dem BE-781 105 sind 2-Propenamine mit antidepressiven Eigenschaften bekannt, jedoch weist keines dieser beschriebenen Produkte in seinem Molekül ein Radikal Y auf, wie es in der vorliegenden Erfindung definiert wurde, und nichts im Stand der Technik konnte den Fachmann veranlassen, ein derartiges Radikal in das Molekül einzuführen.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere antidepressiven Eigenschaften.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 3-Phenyl-2-propenamin-Derivaten der allgemeinen Formel I



]und ihren Salzen.

In der allgemeinen Formel I stellt R ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder ein Alkyl-, Alkyloxy-, Alkylthio-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Trifluormethyl-Radikal dar,

- R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> bedeuten entweder ein Wasserstoffatom, und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, gleich oder verschieden, sind ein Wasserstoffatom oder ein gegebenenfalls durch ein Alkenylradikal mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkylradikal, oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein gesättigtes heterocyclisches Radikal mit 4 bis 7 Ringgliedern, das gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, gegebenenfalls substituiert durch ein Alkylradikal, enthält;
- oder R<sub>4</sub> ist ein Wasserstoffatom, R<sub>1</sub> stellt ein Wasserstoffatom oder ein Alkylradikal dar, und R<sub>2</sub> und R<sub>5</sub> bilden zusammen ein Alkenylradikal mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und
- i) A stellt ein Alkylradikal oder ein Phenylradikal dar, nicht substituiert oder substituiert durch ein oder zwei Substituenten, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Radikalen Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Nitro oder Trifluormethyl, oder A ist auch ein Pyridyl-, Benzyl- oder Cycloalkyl-Radikal mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen; und Y bedeutet ein Radikal der allgemeinen Formel II



in der R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder ein Alkylradikal ist, oder

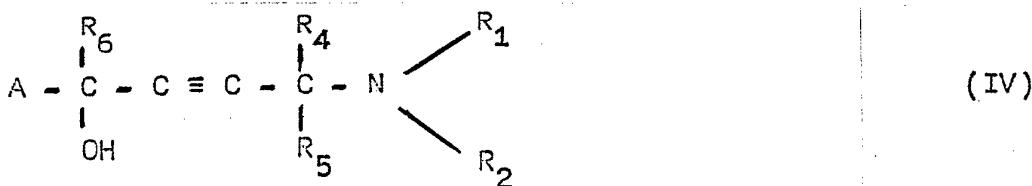
- ii) Y und A bilden zusammen ein 1-Hydroxycycloalkyl-Radikal, dessen Ring 5 oder 6 Kohlenstoffatome enthält, gegebenenfalls gebunden an einen Benzen-Ring,

mit der Maßgabe, daß in den vorstehenden Definitionen und in denen, die folgen, die Alkyl-Radikale und Alkyl-Teile 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten, und daß sich die Erfindung auf die geometrischen Isomeren der E-Form bezieht.

Erfindungsgemäß können die Produkte der allgemeinen Formel I durch Umsetzung eines Organomagnesium-Derivates der allgemeinen Formel III



in der R wie vorstehend definiert ist und X<sub>0</sub> ein Halogenatom (vorzugsweise Brom) darstellt, mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV



hergestellt werden, in der die Symbole wie vorstehend definiert sind.

Man arbeitet nach den dem Fachmann bekannten Methoden zur Umsetzung eines Organomagnesium-Derivates mit einem acetylenischen Derivat, ohne den Rest des Moleküls zu beeinflussen.

Die Produkte der allgemeinen Formel IV können durch Reaktion eines Produktes der allgemeinen Formel V



in der A und R<sub>6</sub> wie vorstehend definiert sind, mit einem Propargylamin der allgemeinen Formel VI



hergestellt werden, in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie vorstehend definiert sind.

Im allgemeinen führt man die Reaktion in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie in 1,2-Dimethoxy-ethan, bei einer Temperatur zwischen -40°C und 0°C durch, nachdem man nach bekannten Methoden das Propargylamin der allgemeinen Formel VI metalliert hat. Die Metallierung kann beispielsweise mit Hilfe einer Organometall-Base, wie n-Butyllithium, in Lösung von n-Hexan bei einer Temperatur von nahe -70°C erfolgen.

Die Produkte der allgemeinen Formel VI können durch Reaktion eines Amins der allgemeinen Formel VII



in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie vorstehend definiert sind, mit Propargylbromid hergestellt werden, indem man unter Anwendung oder Anpassung der Methode von M. GAUDEMAR, Ann. Chim. (France) 13, 161 (1956) arbeitet.

Es ist für den Fachmann selbstverständlich, daß jedesmal, wenn in einer der Phasen der vorstehend ausgeführten Verfahren Organometall-Derivate und reagierende Moleküle von Produkten eingesetzt werden, die eine primäre oder sekundäre Amin-Funktion enthalten, diese zuvor geschützt werden muß. Zu diesem Zweck arbeitet man nach dem Fachmann bekannten Methoden: Man kann beispielsweise die Amin-Funktion mit Hilfe eines labilen Silyl-Derivates schützen, das man am Ende der Umsetzung leicht wieder entfernt.

Die neuen Produkte der allgemeinen Formel I können nach üblichen Methoden, wie Kristallisation, Chromatographie oder schrittweise Extraktionen im sauren oder basischen Medium, gereinigt werden.

Die neuen Produkte der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls in Additionssalze mit Säuren umgewandelt werden, durch Reaktion mit einer Säure in einem organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, einem Keton, einem Ester oder einem chlorierten Lösungsmittel. Das gebildete Salz fällt aus, gegebenenfalls nach Konzentrieren seiner Lösung, es wird mittels Filtration oder Dekantieren abgetrennt.

Die neuen Produkte der allgemeinen Formel I und ihre Salze weisen interessante pharmakologische Eigenschaften auf, die sie als Antidepressiva verwendbar machen.

Sie erweisen sich insbesondere aktiv im Test der antagonistischen Wirkung gegenüber der durch Tetrabenazin bei der Maus in Dosen zwischen 1 und 100 mg/kg auf oralem Weg induzierten Depression.

Ihre letale Dosis DL<sub>50</sub> liegt im allgemeinen zwischen 50 und 900 mg/kg auf oralem Weg.

Man kennt bereits aus dem belgischen Patent 781 105 2-Propenamine mit antidepressiven Eigenschaften, jedoch weist keines dieser beschriebenen Produkte in seinem Molekül ein Radikal Y auf, wie es in der vorliegenden Erfindung definiert wurde, und nichts im Stand der Technik konnte den Fachmann veranlassen, ein derartiges Radikal in das Molekül einzuführen.

Für die medizinische Anwendung können die neuen Produkte der allgemeinen Formel I so, wie sie sind, oder in Form ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze, das heißt nicht toxischen Salze bei den angewendeten Dosen, eingesetzt werden.

Als Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze können die Additionssalze mit Mineralsäuren (wie Hydrochloride, Sulfate, Nitrate, Phosphate) oder organischen Säuren (wie Acetate, Propionate, Succinate, Benzoate, Fumarate, Maleate, Methansulfonate, Isothionate, Theophyllinacetate, Salicylate, Phenolphthaleinate, Methylen-bis-β-oxy-naphthoate) sowie die Substitutions-Derivate dieser Verbindungen genannt werden.

Die folgenden, als nicht einschränkend gegebenen Beispiele zeigen, wie die Erfindung in der Praxis angewendet werden kann. In einigen Beispielen werden die Produkte durch „Flash“-Chromatographie gereinigt, man bezeichnet mit diesem Namen eine Reinigungstechnik, die durch die Anwendung einer kurzen Chromatographie-Kolonne gekennzeichnet ist und bei der man unter einem mittleren Druck (50 kPa) arbeitet, sowie unter Verwendung einer Kieselerde-Granulometrie von 40 bis 63 µm, gemäß W.C. STILL, M. KAHN und A. MITRA, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978).

**Beispiel**

Zu einer Suspension von 3,85 g Magnesium-Spänen in 100 cm<sup>3</sup> Ethylether gibt man tropfenweise innerhalb von etwa 1 Stunde eine Lösung von 24,8 g Brombenzen in 120 cm<sup>3</sup> Ethylether. Zu der erhaltenen schwarzen Lösung gibt man innerhalb von ungefähr 15 Minuten 10 g 4-Dimethylamino-1-phenyl-2-butin-1-ol in 30 cm<sup>3</sup> Ethylether. Die Reaktionsmischung wird anschließend 3 Stunden 30 Minuten lang unter Rückfluß gehalten und dann in eine Mischung von 400 g Eis und 200 cm<sup>3</sup> einer gesättigten, wäßrigen Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die organische Phase wird mittels Dekantieren abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 200 cm<sup>3</sup> Methylchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderterem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur von 40°C bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird mittels „Flash“-Chromatographie gereinigt (Eluat: Methanol-Ethylacetat [60/40 Vol.]), die Fraktionen 18 bis 39 werden vereinigt und unter verminderterem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur von 40°C bis zur Trockne konzentriert. Man erhält nach Rekrystallisation des Rückstandes in Isopropylether 3,9 g 4-Dimethylamino-1,2-diphenyl-2-butin-1-ol (E) in Form weißer Kristalle vom Schmelzpunkt 113°C.

Das 4-Dimethylamino-1-phenyl-2-butin-1-ol kann auf die folgende Art und Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 33,2 g N,N-Dimethylpropargylamin in 400 cm<sup>3</sup> 1,2-Dimethoxyethan fügt man unter Stickstoffatmosphäre und bei einer Temperatur von nahe -70°C 280 cm<sup>3</sup> einer 1,55M-Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Dann gibt man zu dieser erhaltenen Suspension bei einer Temperatur von nahe -30°C eine Lösung von 42,4 g Benzaldehyd in 100 cm<sup>3</sup> 1,2-Dimethoxyethan. Die Reaktionsmischung wird dann 30 Minuten lang bei einer Temperatur von nahe 0°C gerührt, wonach man 20 cm<sup>3</sup> destilliertes Wasser hinzufügt und die erhaltene Suspension filtriert. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderterem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur von 40°C bis zur Trockne konzentriert. Man erhält auf diese Weise 72,3 g 4-Dimethylamino-1-phenyl-2-butin-1-ol in Form eines gelben Öls (*R*<sub>f</sub> = 0,56, Dünnschichtchromatographie auf Tonerde-Gel; Eluant: Ethylacetat).