

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143275 B

(21) Ansøgning nr. 131/77

(51) Int.Cl.³ C 07 D 307/87

(22) Indleveringsdag 14. jan. 1977

(24) Løbedag 14. jan. 1977

(41) Alm. tilgængelig 15. jul. 1977

(44) Fremlagt 3. aug. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 14. jan. 1976, 1486/76, GB

(71) Ansøger KEFALAS A/S, Ottiliavej 7-9, 2500 Valby, DK.

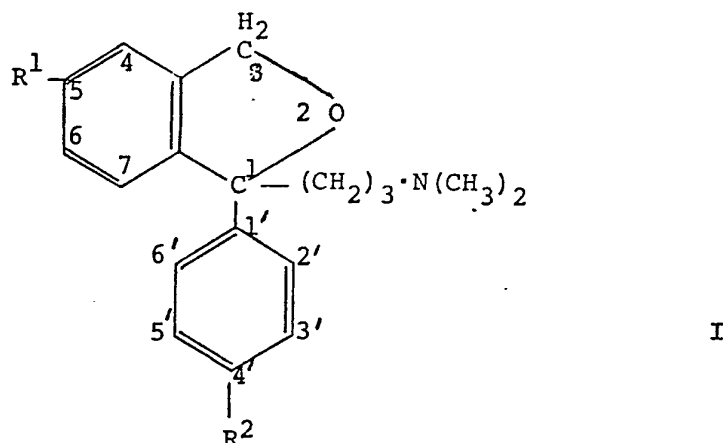
(72) Opfinder Klaus Peter Bøgesø, DK: Anders Stausbøll Toft, DK.

(74) Fuldmægtig -

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-(3-dimethylaminopropyl)-phthalanderivater eller syreadditionssalte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte phthalaner med den almene formel:

DK 143275 B



hvor R^1 og R^2 hver repræsenterer halogen, en trifluormethylgruppe, en cyanogruppe eller $R\text{-CO-}$, hvor R er en alkylgruppe med fra 1-4 carbonatomer inklusive, eller syreadditionssalte af disse forbindelser med farmaceutisk akcepterbare syrer.

I mange år er endogene depressioner blevet anset for at være knyttet til nedsat aktivitet af centrale adrenerge processer, og den antidepressive virkning af imipraminlignende forbindelser antoges at være resultatet af en hæmning af noradrenalin-genoptagelsen. I overensstemmelse hermed koncentreredes anstrengelserne om at finde stoffer, som potenserede noradrenalin ved at forhindre genoptagelsen i cellevævet. Mellem phthalaner, beskrevet i beskrivelsen til dansk patent nr. 114,981, fandtes den mest aktive noradrenalinpotenserende forbindelse at have to methylgrupper i 3-stillingen, ingen substituent i ring-systemets fenylderne, en usubstitueret fenylder knyttet til position 1 og en monomethylaminopropylgruppe knyttet til position 1. Som det fremgår af artiklen af P.V.Petersen m.fl. i Acta pharmacol. et toxicol. 1966, Vol.24, p.121 og følgende, var det i realiteten kun forbindelser med to methylgrupper i position 3, som havde en rimelig potenserende effekt på noradrenalin.

På grundlag af nylige fremskridt i udforskningen af farmakologi og biokemi af antidepressiva og depressioner har Carlsson m.fl. i "Effect og antidepressant drugs on the

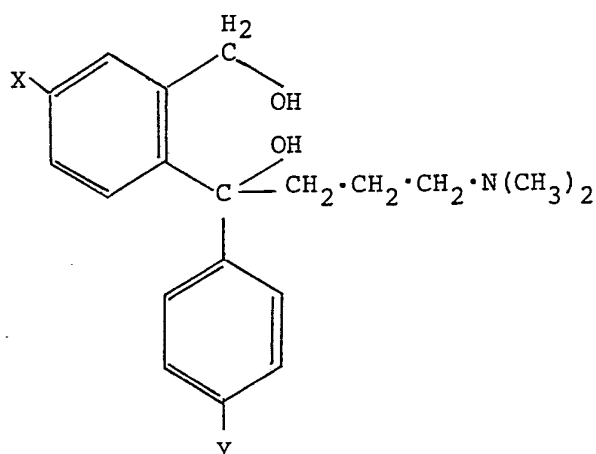
depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- α -ethyl-meta-tyramine" : Europ.J.Pharmacol.1969, 5, 357-366, foreslået, at blokade af 5-hydroxytryptamin-genoptagelse er omfattet af den hævn-ning af stemningslejet, som tricykliske antidepressiva med-fører, hvorimod blokade af noradrenalin-genoptagelsen fremmer handlekraft hos deprimerede patienter. Også Lapin & Oxenkrug: "Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect": Lancet 1969, 1, 132-136, foreslår, at hævnningen af stemningslejet forårsaget af monoaminoxidasehæmmere og af elektrochock er knyttet til en intensivering af serotoninerge processer i hjernen.

Det har nu overraskende vist sig, at phthalaner med formlen I, såvel som deres syreadditionssalte med farmaceutisk akcepter-bare syrer, har kraftigt potenserende effekter på tryptophan og 5-hydroxytryptophan påvist i farmakologiske forsøg in vivo på dyr, og ligeledes in vitro. Samtidigt har forbindelserne praktisk taget ingen potenserende effekter på noradrenalin og adrenalin.

Forbindelserne med formlen I, hvori mindst en af substi-tuentterne R^1 eller R^2 er en cyano-gruppe eller $R-CO$, er hidtil ukendte, og især de cyanosubstituerede forbindelser udmærker sig ved at besidde de ønskede farmakologiske effekter i ud-præget grad. For de øvrige forbindelser gælder det, at de ligeledes er hidtil ukendte, selvom de er omfattet af den brede formulering af krav 1 i ovennævnte danske patentbe-skrivelse. Da de hverken har to methyl-grupper i 3-stillingen eller en monomethylamino-gruppe i sidekæden i 1-stillingen, har deroverhovedet ikke foreligget nogen tilskyndelse til at fremstille og gennemprøve dem, og det har da også nu vist sig, at de ikke har nogen potenserende effekt på noradrenalin.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved at

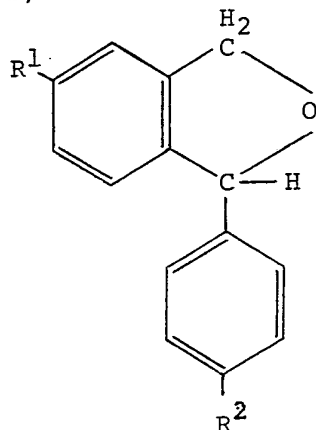
a) en forbindelse med følgende formel:



II

hvor X og Y hver repræsenterer halogen eller en trifluor-methylgruppe, ringsluttet ved behandling med et dehydratiserende middel, og i det tilfælde, hvor X eller Y eller begge repræsenterer brom, den dannede forbindelse med formelen I, om ønsket, behandles med cuprocyanid i et inert organisk opløsningsmiddel for at opnå en forbindelse med formelen I, hvori R^1 eller R^2 eller begge er en cyanogruppe, eller

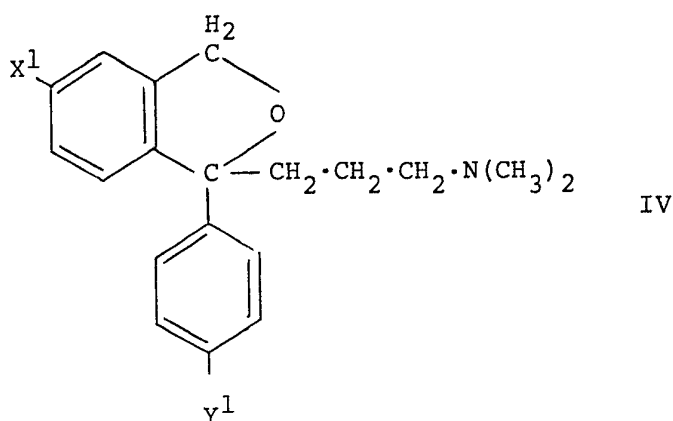
b) en forbindelse med den almene formel:



III

hvor R^1 og R^2 er som defineret ovenfor, omsættes med et 3-dimethylaminopropylhalogenid i nærværelse af et kondensationsmiddel, eller

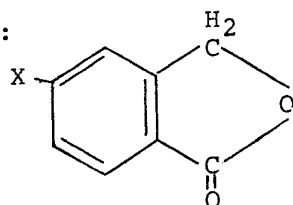
c) en forbindelse med den almene formel:



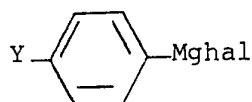
hvor X^1 og Y^1 hver repræsenterer halogen, en trifluor-methylgruppe eller en cyanogruppe, idet mindst en af X^1 og Y^1 repræsenterer en cyanogruppe, omsættes med et alkylmagnesiumhalogenid med formlen $RMgHal$, hvori R er som tidligere defineret, hvorpå det dannede Grignardkompleks hydrolyseres, hvorved dannes en forbindelse med formlen I, hvori mindst en af R^1 og R^2 er $R-CO-$, hvorpå forbindelsen med formlen I isoleres som den frie amin eller et syreadditionssalt deraf med en farmaceutisk akcepterbar syre.

Ringslutningen ifølge metodevariant a) gennemføres ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt, ved at der anvendes sædvanlige dehydratiseringsmidler, såsom koncentreret saltsyre, eventuelt blandet med iseddike, fosforsyrer, et hydrogenhalogenid, for eksempel hydrogenchlorid i et inert organisk opløsningsmiddel såsom chloroform, benzen eller toluen. Fortrinsvis anvendes svage til middelstærke sure dehydratiseringsmidler, idet anvendelsen af stærke dehydratiseringsmidler som koncentreret svovlsyre kan føre til uønskede derivater som beskrevet i britisk patentskrift nr. 939.856.

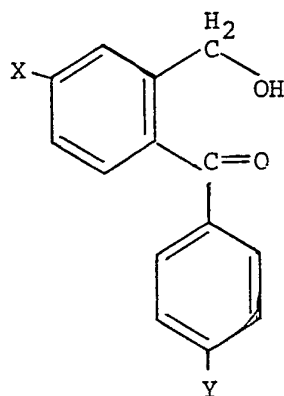
Udgangsforbindelserne med formlen II kan hensigtsmæssigt fremstilles ved at omsætte en forbindelse med følgende formel:



hvor X er som defineret ovenfor med en Grignardforbindelse med følgende formel:



hvor Y er som defineret ovenfor, hvorpå reaktionsblandingen underkastes en sur hydrolyse, og den dannede forbindelse med formlen:



isoleres og omsættes derpå med et N,N -dimethylaminopropylmagniumhalogenid i en ether, såsom diethylether eller tetrahydrofuran, hvorpå den dannede forbindelse med formlen II isoleres på kendt måde efter hydrolyse.

Som kondensationsmidler ifølge metodevarianten b) anvendes ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt et alkalimetalamid, f. eks. natriumamid eller kaliumamid, butyllithium eller phenyllithium, og reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom dimethylsulfoxyd, toluen eller benzen.

Som eksempler på farmaceutisk akcepterbare syrer, der ifølge opfindelsen kan finde anvendelse ved dannelsen af salte af forbindelserne med formlen I, kan eksempelvis nævnes hydrogenchlorid, hydrogenbromid, fosforsyrer, svovlsyre, eddikesyre, propionsyre, vinsyre, maleinsyre, citronsyre, oxalsyre, benzosyre, methansulphonsyre og embonsyre.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende illustreres ved en række eksempler.

Eksempel 1.

En Grignardopløsning fremstillet af 220 g (1,15 mol) p-chloro-brombenzen og 29 g magnesiumspåner (1,2 mol) i 1500 ml tør ether dryppedes i løbet af en time til en suspension af 213 g 5-brom-phthalid (1 mol) i 1500 ml tør tetrahydrofuran. Reaktions-temperaturen blev holdt under 10°C. Efter endt tildrypning henstod reaktionsblandingen under omrøring i 3 timer ved stuetemperatur. Blandingen hældtes derpå i 2 liter isvand og 100 ml mættet vandig ammoniumchloridopløsning tilføjedes. Etherfasen skiltes fra, og vand-tetrahydrofuranfasen ekstraheredes med 500 ml ether. De kombinerede etherfaser vaskedes med vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, filtreredes og inddampedes, tilsidst i vakuum, hvorved vandtes 320 g 2-hydroxymethyl-4-brom-4'-chlor-benzofenon i form af en gul olie, som ikke rensedes yderligere men anvendtes direkte i det næste trin.

De 320 g olie opløstes i 200 ml tør tetrahydrofuran og dryppedes til et stort overskud af N,N-dimethylaminopropylmagniumchlorid i tetrahydrofuran, idet reaktionsblandingen holdtes ved svag tilbagesvaling. Efter endt tildrypning holdtes blandingen under tilbagesvaling natten over. Reaktionsblandingen hældtes derpå i 5 liter isvand, og 200 ml mættet vandig ammoniumchloridopløsning tilføjedes. Blandingen ekstraheredes derpå med ialt 2500 ml ether. Etherfasen ekstraheredes derpå med 20% vandig eddikesyre til sur reaktion, hvorpå eddikesyreopløsningen blev gjort alkalisk med 10N natriumhydroxydopløsning. Efter afkøling ekstraheredes den udskilte olie to gange med 500 ml ether. De kombinerede etherekstrakter tørredes over vandfrit kaliumcarbonat, behandledes med aktivt kul og inddampedes i vakuum. Remanensen - en gullig olie - bestod af 219 g urent (4-brom-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-chlorphenyl)-(3-dimethylaminopropyl) methanol, som brugtes i næste trin uden yderligere rensning.

219 gr. olie fra det foregående trin opvarmedes i 3 timer på dampbad med 1800 ml 60% vandig fosforsyre under kraftig omrøring. Reaktionsblandingen neutraliseredes med ammoniakvand under vedvarende tilføjelse af knust is. Reaktions-

blandingen ekstraheredes derpå med 1500 ml ether, etherfasen fraskiltes, tørredes over vandfrit kaliumcarbonat, behandlede med aktivt kul og inddampedes i vakuum. Remanensen destilleredes i vakuum, hvorved vandtes 105 g 1-(4'-chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-bromphthalan som en olie, der kogte ved 188-190°C / 0,1 mm Hg.

Det tilsvarende oxalat fremstilledes på konventionel måde ved fældning fra ethanol og smeltede ved 178-180°C.

På tilsvarende måde fremstilledes følgende forbindelser med formlen I:

1-(4'-fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-bromphthalan;
Kp. 174°C / 0,1 mm Hg; det tilsvarende oxalat smelter ved 148-150°C.

1-(4'-chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan;
Oxalatet smelter ved 180-182°C, og hydrobromidet smelter ved 136-142°C.

1-(4'-bromphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan;
Kp. 185°C / 0,08 mm Hg.

1-(4'-fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan;
Kp. 160-164°C / 0,05 mm Hg; Oxalatet smelter ved 152-155°C, og hydrochloridet smelter ved 168-171°C.

1-(4'-chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-trifluormethylphthalan; Oxalatet smelter ved 184-186°C.

1-(4'-bromphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-trifluormethylphthalan; Kp. 162°C / 0,2 mm Hg; Oxalatet smelter ved 190-193°C.

1-(4'-fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-trifluormethylphthalan; Oxalatet smelter ved 141-147°C, og hydrochloridet smelter ved 159-161°C.

1-(4'-fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-fluorphthalan;
Kp. 140°C / 0,02 mm Hg; hydrochloridet smelter ved 172-174°C.

1-(4'-chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-fluorphthalan;
Kp. 161°C / 0,02 mm Hg; Oxalatet smelter ved 155-157°C.

Eksempel 2. 105 g 1-(4'-chlorphenyl)-1-(3-dimethylamino-propyl)-5-bromphthalan og 28 g cuprocyamid i 75 ml dimethylformamid kogtes under tilbagesvaling i fire timer. Medens den endnu var varm, hældtes reaktionsblandingen i en opløsning af 55 ml ethylendiamin i 165 ml vand. Blandingen rystedes kraftigt, og den blåfarvede vandige fase decanteredes fra oliefasen. Den vandige fase ekstraheredes en gang med 200 ml benzen, og benzenfasen føjedes til oliefasen. De samlede organiske faser vaskedes med 10% vandig natriumcyanidopløsning og vand, tørredes over vandfrit natriumsulfat, behandledes med aktivt kul og inddampedes. Den resulterende olie opløstes i ether og ekstraheredes med 20% vandig eddikesyre. Eddikesyreopløsningen blev gjort alkalisk med 10N vandig natriumhydroxydopløsning og ekstraheredes med ether. Etherfasen skiltes fra, tørredes over vandfrit kaliumcarbonat, behandledes med aktivt kul og inddampedes i vakuum. Udbytte: 76 g 1-(4'-chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril. Hydrochloridet fremstilledes på konventionel måde og smeltede ved 148-150°C efter omkrystallisation af isopropylalkohol. På tilsvarende måde fremstilledes følgende forbindelser:

1-(4'-fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril; Kp. 175°C / 0,03 mm Hg ; Oxalatet smelter ved 164-166°C, og hydrobromidet smelter ved 182-183°C.

1-(4'-cyanophenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril; hydrochloridet smelter ved 167-169°C.

1-(4'-cyanophenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-chlorphthalan; Oxalatet smelter ved 187-191°C.

1-(4'-cyanophenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-trifluormethylphthalan; Oxalatet smelter ved 189-192°C.

Eksempel 3.

300 g 4-brom-4'-fluor-2-(hydroxymethyl)benzofenon opløstes i 750 ml ether og dryppedes til en suspension af 25 g lithiumaluminiumhydrid i 900 ml ether med en sådan hastighed, at blandingen kogte under svag tilbagesvaling. Derpå kogtes

blandingen under tilbagesvaling i to timer, hvorpå den hydrolyseredes med vand. Etherfasen decanteredes fra de fældede metalsalte, som vaskedes to gange med ether. De samlede etherfaser tørredes over vandfrit magniumsulfat og inddampedes i vakuum.

Udbytte: 305 g urent (4-brom-2-(hydroxymethyl)phenyl)-(4-fluorphenyl)methanol i form af en olie, som brugtes direkte i det næste trin.

De 305 g olie opvarmedes i tre timer på dampbad i 2400 ml 60% vandig fosforsyre under kraftig omrøring. Blandingen hældtes i to liter isvand og ekstraheredes med ether. Etherfasen vaskedes til neutral reaktion med vand og tørredes over vandfrit magniumsulfat, behandledes med aktivt kul og inddampedes i vakuum. Remanensen (256 g) destilleredes i vakuum, hvorved 177 g 1-(4'-fluorphenyl)-5-bromphthalan, som kogte ved 170-175°C / 1 mm Hg, vandtes som en gul olie.

De 177 g olie og 62,5 g cuprocyanid i 200 ml dimethylformamid kogtes under tilbagesvaling i fire timer. Reaktionsblandingen hældtes i en opløsning af 120 g natriumcyanid i 600 ml vand. Blandingen omrørtes i ti minutter og afkøledes. Krystallerne, som skilte ud, blev suget fra og filtratet ekstraheret en gang med 200 ml benzen. Krystallerne opløstes i 200 ml benzen, og de kombinerede benzenfaser ekstraheredes med 10% vandig natriumcyanidopløsning og vand, tørredes over vandfrit magniumsulfat, behandledes med aktivt kul og inddampedes i vakuum. Ved afkøling udkrystalliserede 1-(4'-fluorphenyl)-5-phthalancarbonitril, petroleumether tilsattes, og krystallerne sugedes fra. Udbytte: 122 g, som smeltede ved 87-90°C.

Ved omkrystallisation af ether-petroleumether (1:1) vandtes 96 g, som smeltede ved 95-97°C.

21 g natriumhydrid (50% i mineralolie) opløstes i nitrogenatmosfære i 900 ml dimethylsulfoxyd ved 60-70°C. Til den dannede natriummethylsulfinylmethidopløsning tildryppedes under afkøling 96 g 1-(4'-fluorphenyl)-5-phthalancarbonitril opløst i 150 ml dimethylsulfoxyd. Reaktionstemperaturen holdtes omkring 25°C. Efter endt tildrypning omrørtes blandingen i 10 minutter ved stuetemperatur. Derpå tilføjedes hurtigt 53 g 3-dimethylaminopropylchlorid i 25 ml dimethylsulfoxyd, og reaktionsblandingen opvarmedes til 40°C og holdtes der

i 50 minutter. Derpå hældtes blandingen i isvand og ekstraheredes med ether. Etherfasen ekstraheredes med 20% vandig eddikesyre. Eddikesyreopløsningen blev gjort alkalisk med 10N natriumhydroxydopløsning og ekstraheret med ether, som derpå vaskedes adskillige gange med vand. Etherfasen skiltes fra, tørredes over vandfrit kaliumcarbonat, behandlede med aktivt kul og inddampedes i vakuum. Remanensen var en olie (80 g), som destilleredes i vakuum, hvorved vandtes 56 g 1-(4'-fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril, som kogte ved 175-181°C / 0,03 mm Hg. Det tilsvarende oxalat vandtes på konventionel måde af ethanol og smeltede ved 163-166°C. Hydrobromidet smelter ved 182-183°C.

På tilsvarende måde fremstilledes følgende forbindelse med formlen I:

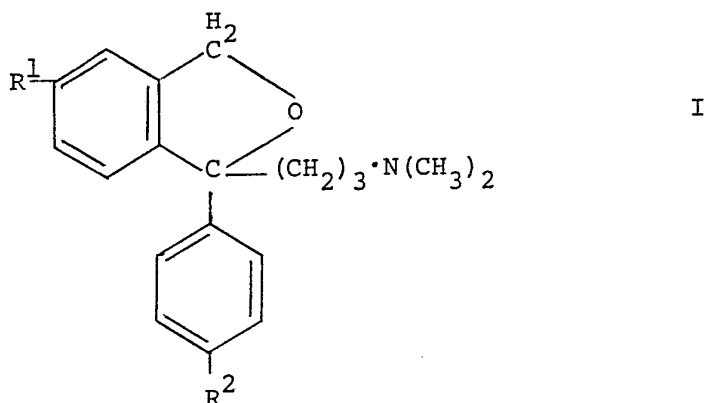
1-(4'-chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-propionylphthalan; Oxalatet smelter ved 134-139°C.

Eksempel 4. En opløsning af 1-(4-chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril (23 g, 0,068 mol) i 100 ml tør benzen føjedes til ethylmagniumbromid (fremstillet af 20 g ethylbromid og 4,8 g magniumspåner i 100 ml diethylether). Etheren destilleredes fra reaktionsblandingen indtil temperaturen nåede 70°C, hvorpå der kogtes under tilbagesvaling natten over. Blandingen hældtes derpå i en iskold vandig opløsning af ammoniumchlorid og ekstraheredes med ether. Den organiske fase ekstraheredes derpå med 4N saltsyre og ekstrakten opvarmedes i 2 timer på dampbad. Efter afkøling gjordes opløsningen alkalisk, ekstraheredes med ether, vaskedes med vand, tørredes og inddampedes, hvorved 18 g 1-(4-chlorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-propionylphthalan vandtes som en gullig olie.

Oxalatet, som smeltede ved 134-139°C, vandtes på konventionel måde, efterfulgt af krystallisation fra methylisobutylketon.

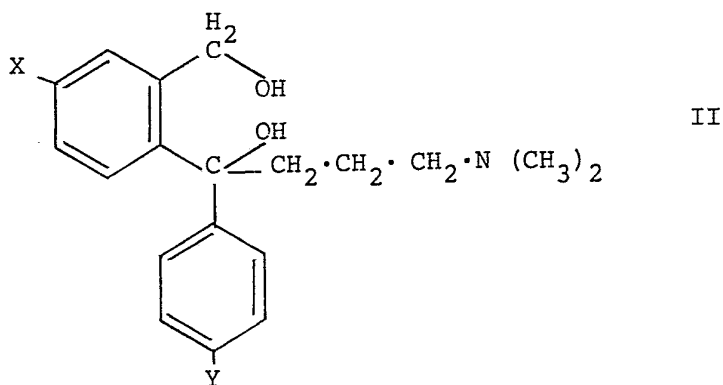
PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af phthalaner med den almene formel:



hvor R^1 og R^2 hver repræsenterer halogen, en trifluor-methylgruppe, en cyanogruppe eller $R-CO-$, hvor R er en alkylgruppe med fra 1-4 carbonatomer inklusive, eller syreadditionssalte af disse forbindelser med farmaceutisk akcepterbare syrer, k e n d e t e g n e t v e d, a t

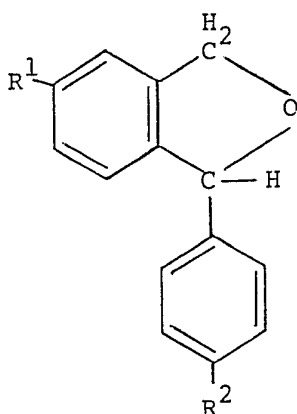
- a) en forbindelse med følgende formel:



hvor X og Y hver repræsenterer halogen eller en trifluor-methylgruppe, ringsluttet ved behandling med et dehydratiserende middel, og i det tilfælde, hvor X eller Y eller begge repræsenterer brom, den dannede forbindelse med formelen I, om ønsket, behandles med cuprocyanid i et inert organisk opløsningsmiddel for at opnå en forbindelse med formelen I, hvor R^1 eller R^2 eller begge er en cyanogruppe,

eller

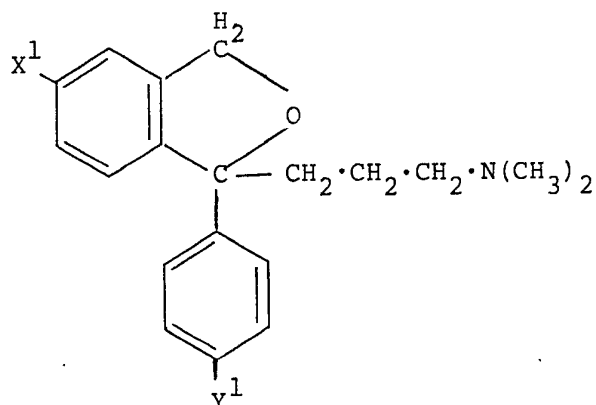
b) en forbindelse med den almene formel:



III

hvor R^1 og R^2 er som defineret ovenfor, omsættes med et 3-dimethylaminopropylhalogenid i nærværelse af et kondensationsmiddel, eller

c) en forbindelse med den almene formel:



IV

hvor X^1 og Y^1 hver repræsenterer halogen, en trifluor-methylgruppe eller en cyanogruppe, idet mindst en af X^1 og Y^1 repræsenterer en cyanogruppe, omsættes med et alkyl-magnesiumhalogenid med formlen $RMgX$, hvor R er som tidligere defineret, hvorpå det dannede Grignardkompleks hydrolyseres, hvorved dannes en forbindelse med formlen I, hvor mindst en af R^1 og R^2 er $R-CO-$, hvorpå forbindelsen med formlen I isoleres som den frie amin eller et syreadditionssalt deraf med en farmaceutisk akcepterbar syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at en forbindelse med formlen III, hvori mindst en af R^1 og R^2 er en cyanogruppe, omsættes med et 3-dimethylaminopropylhalogenid i tilstedeværelse af et kondensationsmiddel, hvorpå den dannede forbindelse med formlen I isoleres som den frie amin eller et farmaceutisk akcepterbart syreadditionssalt deraf.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t v e d, at 1-(4'-fluorphenyl)-5-phthalancarbonitril omsættes med et 3-dimethylaminopropylhalogenid i tilstedeværelse af et kondensationsmiddel, hvorpå 1-(4'-fluorphenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-phthalancarbonitril dannet ved reaktionen, isoleres som den frie amin eller et farmaceutisk akcepterbart syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer:
