



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147048 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 2211/77

(51) Int.Cl.³: **C 07 D 213/38**

(22) Indleveringsdag: 20 maj 1977

(41) Alm. tilgængelig: 22 nov 1977

(44) Fremlagt: 26 mar 1984

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 21 maj 1976 SE 7605780

(71) Ansøger: *ASTRA LAEKEMEDEL AKTIEBOLAG; S-151 85 Soedertaelje, SE.

(72) Opfinder: Thore Oskar Vaerner *Rydh; SE, Carl Bengt Johan *Ulf; SE.

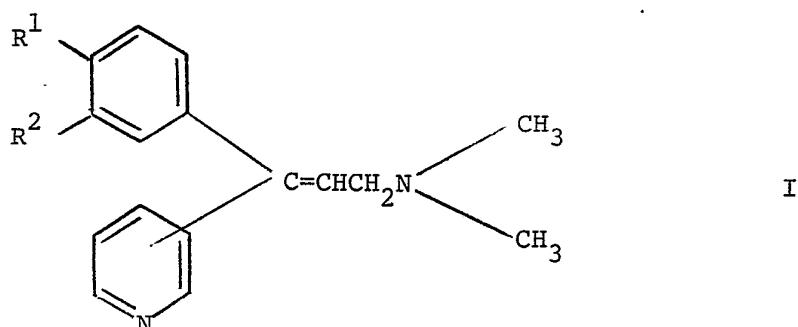
(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af
Z-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-
-allylamin-dihydroklorid-monohydrat**

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af den hidtil ukendte forbindelse Z-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid-monohydrat, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i patentkravets kendetegnende del angivne. Formålet med opfindelsen er at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med forbedrede lagringsegenskaber og som kan fremstilles på en teknisk fordelagtig måde i sammenligning med lignende, tidligere kendte forbindelser.

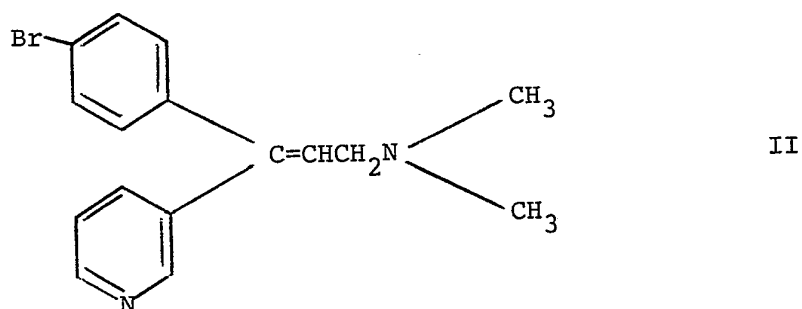
Fra belgisk patentskrift nr. 781 105 kendes der forbindelser med den almene formel

DK 147048 B



hvor R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, klor eller brom, og hvor pyridylgruppen er bundet i 2-, 3- eller 4-stilling.

Specielt nævnt blandt andre forbindelser er det vandfri dihydroklorid af forbindelsen



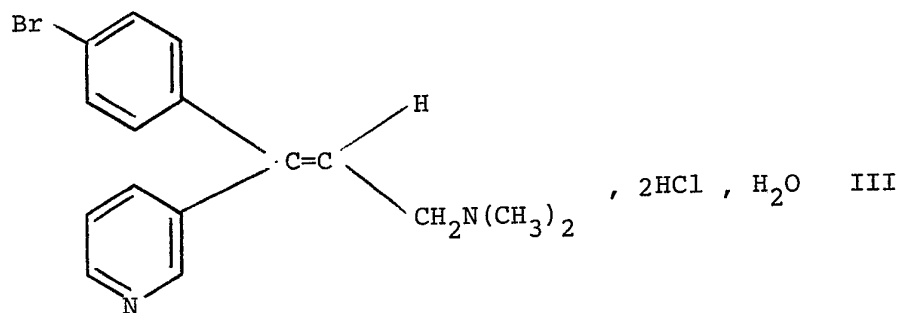
som har terapeutisk værdi til behandling af depressive tilstande.

I henhold til det nævnte patentskrift vindes det vandfri dihydroklorid ud fra den tilsvarende base i æteropløsning ved indførelse af tørt HCl. Det har imidlertid vist sig at det vandfri dihydroklorid er fugtighedsfølsomt og ved oparbejdning af forbindelsen ved separation og tørring danner den vandfri forbindelse klumper, så den dårligt kan oparbejdes til faste farmaceutiske præparater. For lignende forbindelser kendes krystallisation af dihydrokloriderne fra ætanol fra det nævnte patentskrift. Ved denne fremgangsmåde vindes vedkommende ætanolat. Det har imidlertid vist sig at der ved oparbejdning af ætanolatet ved separation og tørring tilbageholdes en betydelig mængde opløsningsmiddel. For at fjerne dette opløsningsmiddel behøves tørring i omkring 1-2 døgn ved en temperatur på omkring 90-100°C. Disse betingelser, som

er ubekvemme i sig selv, kan desuden bevirke misfarvning og sønderfald af produktet. Den vandfri forbindelse er ikke velegnet til fremstilling af farmaceutiske præparater såsom tabletter på grund af dens hygroskopiske egenskaber. Ved lagring absorberer den vandfri forbindelse fugtighed under dannelse af hårde kager, der må brydes op før den videre behandling.

Ulemperne ved den tidligere kendte forbindelse er med held overvundet ved den foreliggende opfindelse, der tilvejebringer en fremgangsmåde til fremstilling af det hidtil ukendte dihydroklorid-monohydrat af Z-isomeren af forbindelsen med den ovenfor viste formel II, dvs. N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid-monohydrat.

Denne forbindelse eksisterer i to stereoisomere former, dvs i en E-form og en Z-form. De terapeutiske egenskaber af forbindelsen ligger hovedsageligt hos den ene af de nævnte isomerer, nemlig Z-isomeren, og derfor fremstilles Z-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid-monohydrat med formel III



Farmaceutiske præparater af den angivne forbindelse kan tilvejebringes ved at indblende forbindelsen i forskellige former for faste farmaceutiske præparater såsom tabletter eller granulater. Hensigtsmæssigt indblandes forbindelsen i farmaceutiske præparater til oral anvendelse. Sædvanligvis udgør det virksomme stof 0,1 - 95 vægt% af præparatet, navnlig 2 - 50 vægt% i præparater egnet til oral indgift.

For at fremstille farmaceutiske præparater indeholdende den angivne forbindelse i form af dosisenheder til oral anvendelse kan forbindelsen blandes med en fast pulverformig bærer som fx laktose, sakkarose, sorbitol, mannitol, stivelsesarter såsom kartoffelstivelse, majsstivelse eller amylopektin, cellulosederivat eller gelatine, og med et smøremiddel såsom magnesiumstearat, kalciumstearat eller polyætylenglykolvokser, og blandingen presses derefter til dannelsen af tabletter. Hvis der ønskes overtrukne tabletter kan tabletkærner fremstilles som beskrevet og derefter overtrækkes med en koncentreret sukkeropløsning som kan indeholde fx gummiarabikum, gelatine, talkum eller titandioxyd. Tabletterne kan også dækkes med en lak opløst i et letflygtigt organisk opløsningsmiddel eller en blanding af organiske opløsningsmidler. Der kan sættes farvestoffer til disse overtræk så at man let kan skelne mellem tabletter der indeholder forskellige aktive stoffer eller forskellige mængder af samme aktive stof.

Doseringsenheder til rektal anvendelse kan fremstilles af suppositorier indeholdende det virksomme stof i blanding med et neutralt fedtgrundlag, eller rektale gelatinekapsler indeholdende det virksomme stof i blanding med vegetabilsk olie eller parafinolie.

Den omhandlede forbindelse fremstilles enten

a) ved omsætning af basen N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin (II) med vandigt hydrogenklorid, idet omsætningen sker i et polært organisk opløsningsmiddel og under afkøling, fortrinsvis til ca. 0°C. Et egnet organisk opløsningsmiddel er acetone. Det vandige hydrogenklorid er hensigtsmæssigt koncentreret saltsyre. Det er også muligt at sætte H₂O til en opløsning af basen og derefter tilsætte vandfrit HCl.

b) eller ved hydratisering af vandfrit dihydroklorid af forbindelsen ifølge formel II.

Eksempel 1

90 g N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin opløstes i 900 ml acetone og der tilsattes under afkøling 2 ækvivalenter koncentreret saltsyre. Efter afkøling til ca. 0°C i 1 time frafiltreredes udfældningen og vaskedes med acetone. Omkrystallisation foretoges fra isopropanol (800 ml) og vand (15 ml). Der vandtes (Z)-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid-monohydrat efter vask med isopropanol og tørring ved ca. 50°C. Smeltepunkt 195-200°C (sønderdeling). Karl Fischer-analyse viste et vandindhold på 4,4 vægt%.

Der tilvejebragtes et IR-spektrum ved KBr-pelletteknikken (1 mg i 250 mg KBr). Områder: 4000-650 cm⁻¹. Indtstrument: Perkin-Elmer IR spektrometer.

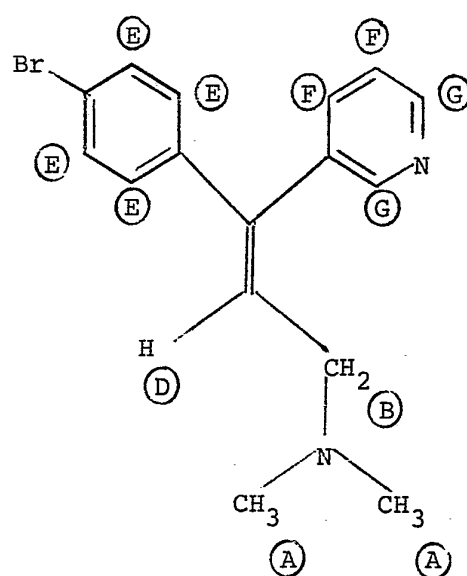
Markeret absorption (i almindelighed mindre end 50% transmittens) målt i de bølgetal som anført nedenfor sammen med deres formodede tilsvarende strukturelementer.

Bølgetal cm ⁻¹	Strukturelement
3300	OH ⁻ i vand
2600-2400	ammonium
1650	kulstofdobbelbinding (transmittens ~ 60%)
1490 og 1470	aromatisk, dobbeltbinding
820	disubstitueret benzen

Der opnåedes et NMR-spektrum fra en opløsning af 100 mg af forbindelsen i 0,5 ml deuteriumoxyd. Der brugtes tetrametylsilan (TMS) som intern standard. Instrument: Varian T 60 (60 MHz).

De kemiske skifter anføres nedenfor.

Proton	Kemisk skifte (ppm)
A	3,12
B	4,12
C	4,88
D	6,73
E	7,23 - 7,84
F	8,24 - 8,87
G	8,90 - 9,30



, 2HCl , H₂O
(C) (C)

Eksempel 2

30,0 g rå N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin opløstes i 300 ml æter og der tilsattes 95 ml 2,6 N HCl i æter. Der vandtes det rå vandfri dihydroklorid som frafiltreredes og vakuumtørredes. Det vandfri dihydroklorid opløses i 150 ml isopropanol og 4 ml vand (5 ækvivalenter) under opvarmning, og man lod produktet krystallisere. Udbytte 20 g (Z)-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid-monohydrat. Karl Fischer analyse viste et vandindhold på 4,5 vægt%.

SammenligningsforsøgStabilitet ved konstant fugtighed og stuetemperatur

Den omhandlede forbindelse sammenlignedes med det tilsvarende vandfri dihydroklorid og med dihydrokloridet indeholdende 1 ækvivalent ætanol.

T a b e l 1

Vægt efter lagring ved forskellig relativ fugtighed

Relativ fugtighed	Monohydrat	Vandfri	Ætanol
40%	uforandret (1 uge)	øget 4,6% (1 døgn)	nedsat 5% (4 døgn)
60%	uforandret (1 uge)	øget 4,6% (1 døgn)	nedsat 4% (5 døgn)
90%	øget 12% (1 uge)	øget 50% (6 døgn) sønderdelt	uforandret (8 timer) øget 11% (4 døgn)

Resultat: Monohydratet er stabilt ved 40% og 60% relativ fugtighed ved stuetemperatur, under hvilke omstændigheder den vandfri forbindelse og ætanolet ikke er stabile.

Stabilitet ved vakuumtørring

Ætanolatet: Tørring ved 110°C i ca. 24 timer behøvedes for at nedsætte mængden af ætanol til det acceptable niveau på 0,5%. Efter tørring var der tegn på sønderdeling, antydning af turbiditet, farve ($A_{405\text{ nm}}=0,165$) og ekstra pletter på TLC.

Monohydrat: Tørring ved 40°C i omkring 2-4 timer behøvedes for at opnå et produkt der var egnet til fremstilling af faste farmaceutiske præparater. Sønderfald kunne ikke opdages ved at studere turbiditet, farve eller TLC. Efter lagring ved 45°C i 6 døgn var $A_{405\text{ nm}}=0,05$.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelsen
Z-N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklor-
id-monohydrat, k e n d e t e g n e t ved at man enten

a) omsætter basen N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-3-(3-
pyridyl)-allylamin i et polært organisk opløsningsmiddel med
vandigt hydrogenklorid under afkøling,
eller

b) hydratiserer vandfrit N,N-dimetyl-3-(4-bromfenyl)-
3-(3-pyridyl)-allylamin-dihydroklorid,
hvorefter man isolerer Z-isomeren.

Fremdragne publikationer:
