

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

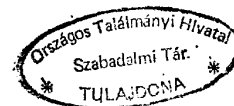
(11) (13)
195182 B

(22) A bejelentés napja: 86.04.24. (21) 1711/86
(33) FR:
(32) 85.04.25.
(31) 85.06335

(51) Int.Cl.
C 07 C 103/737

(41) (42) A közzététel napja: 1987.01.28.

(45) Megjelent: 1989.10.09.



(72) Feltalálók:
BONNAUD Bernard, COUSSE Henri, MOU-
ZIN Gilbert, PATOIESAU Jean-Francois,
Castres, FR

(71) Bejelentő:
P.F. Medicament, Párizs, FR

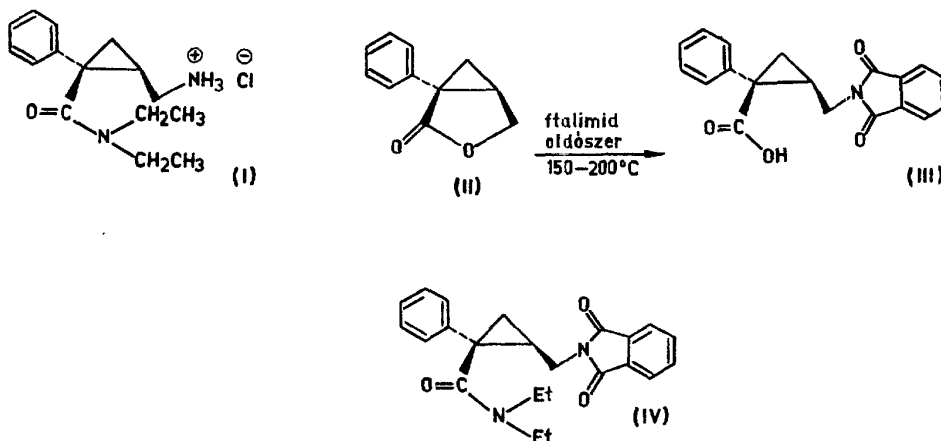
(54) ELJÁRÁS (Z)-1-FENIL-1-DIETIL-AMINO-KARBONIL-2-AMINO- -METIL-CIKLOPROPÁN. HCL ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű (Z)-1-fenil-1-dietil-amino-karbonil-2-amino-metil-ciklopropán-hidroklorid előállítására, amikor is kiindulási vegyületeként egy (II) képletű 1-fenil-2-oxo-3-oxabiciklo [3,1,0] hexánt alkalmaznak.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy a kiindulási vegyületet szerves oldószerben ftalimid-sóval kezelik, majd a kapott (III)

képletű (Z)-1-fenil-2-ftalimid-metil-ciklopropán-1-karbonsavat savkloriddal reagáltatják, majd a kapott savkloridot szerves oldószerben dietil-aminnal kondenzálják, majd a kapott (IV) képletű (Z)-1-fenil-1-dietil-amino-karbonil-2-ftalimido-metil-ciklopropánt primer alkil-aminnal vagy hidroxi-alkil-aminnal kezelik oldószer jelenlétében vagy anélkül, majd a kapott vegyületet és savaddíciós sóvá alakítják át.



A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű Midalcipran [(Z)-1-fenil-1-dietil-amin-karbonil-2-amino-metil-ciklopropan-hidroklorid] előállítására. E vegyületet eredményesen alkalmazzák antidepresszánsként a gyógyászatban.

Az A-2 508 035 számú francia szabadalmi leírás szerint a Midalcipran előállítása 5 lépésben történik 1-fenil-2-oxo-3-oxabiciklo [3.1.0] hexánból kiindulva. A kiindulási vegyületet az A-2 302 994 számú francia szabadalmi leírás ismerteti.

Az ismert megoldás legkényesebb lépése az 1-fenil-2-amino-metil-ciklopropán-karbonsav-klorid-hidrokloridnak dietil-ammal való reakciója. E műveletnél nemkívánatos mellékreakció lép fel, aminek során intramolekuláris ciklizáció következik be, amikor is egy laktám, az 1-fenil-2-oxo-3-azabiciklo [3.1.0] hexán keletkezik. A mellékreakció lefutását az A reakcióvázlat szemlélteti.

A keletkezett laktám eltávolítása egy további tisztítási lépés beiktatását igényli, ami a célvegyületnek, a Midalcipropánnak a hozamát csökkenti.

A találmány szerinti eljárással Midalcipránt állíthatunk elő 3 lépésben. Már az első lépésben a vegyületbe bevitt aminocsoportot védett csoporttá alakítjuk, ily módon a karboxilcsoport reakcióképességét a dietil-ammal való reakció során megnöveljük; a dietil-ammal való kondenzáció melléktermék képződése nélkül megy végbe. A találmány szerinti eljárást a B reakcióvázlat szemlélteti.

A találmány szerinti eljárás első lépésében (II) képletű laktont ftalimid sóval kondenzáltatunk; erre a célra előnyösen kalium-ftalimidet használunk; a műveletet szerves oldószerben, célszerűen dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban vagy metil-pirrolidban végezzük. A reakció hőmérséklete előnyösen 150 és 200°C között van, a reakcióidő 5 és 15 óra között változik.

A második lépésben (III) képletű savat savkloriddal, előnyösen tionil-kloriddal reagáltatunk. A komponenseket célszerűen sztöchiometrikus arányban alkalmazzuk. A reakcióelegyet célszerűen 0,5 — 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A tionil-klorid eltávolítása után a keletkezett savkloridot dietil-ammal kondenzáltatjuk szerves oldószerben. Oldószerként előnyösen metilén-kloridot, tetrahidrofuránt vagy dióxánt alkalmazunk. Az amidálás hőmérséklete előnyösen 5 és 30°C között van.

A harmadik reakciólépésben a (IV) képletű amidot rövidszénláncú alkil-ammal vagy hidroxil-alkil-ammal, előnyösen etanol-ammal reagáltatjuk, ily módon az amidcsoportból primer amincsoportot képezünk. A műveletet végezhetjük oldószerben vagy anélkül; így például vízben, rövidszénláncú alkoholban (metanol, etanol, propanol vagy izopropanol). A reakciót szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontjának hőmérséklete között,

hidroxil-alkil-amin esetében 60°C és 100°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Ezt követően a reakcióelegyet oldószerrel extraháljuk; oldószerként használhatunk metilén-kloridot, kloroformot, vagy etil-acetátot. Az oldószer elpárologtatása után olajos termék marad vissza, amit sósavval kezelünk, előnyösen etanos sósav oldatot alkalmazva. A keletkezett (I) képletű vegyületet izopropil- vagy metil-éter, hozzáadásával kristályosítjuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

1. lépés

(Z)-1-fenil-2-ftalimido-metil-ciklopropán-1-karbonsav [(III) képletű vegyület] előállítására

52,56 g (0,3 mól) 1-fenil-2-oxo-3-oxabiciklo-[3,1,0] hexánt [(II) képletű vegyület] és 61 g (0,33 mól) kalium-ftalimidet 270 ml dimetil-formamidhoz adunk, majd az elegyet keverés közben 12 óra hosszat 150°C hőmérsékleten tartjuk.

Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 1000 ml vízhez öntjük. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a vizes fázist ecetsav feleslegével megsavanyítjuk, jéggel lehűtjük. A kikristályosodó savat elkülönítjük, vízzel mossuk, etanolból átkristályosítjuk. 62,6 g (III) képletű vegyületet kapunk. Hozam: 65%.

A kapott vegyület olvadáspontja: 186°C.

Összegképlete: $C_{19}H_{15}NO_4$;

Molekulatömege: 321,22.

Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat (GF 254 Merck-féle szilikagéllel) eredménye: R_f : 0,6 (kloroform/metanol 85:15).

IR (KBr) ν CO: 1775, 1710 és 1650 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_2$) δ ppm (TMS): 1,1 — 2 (m, 3H, ciklopropán); 3,9 (d, 2H, CH_2N); 7,15 (s, 5H, aromás); 7,75 (s, 4H, aromás).

2. lépés

(Z)-1-fenil-1-dietil-amino-karbonil-2-ftalimido-metil-ciklopropán

(IV) képletű vegyület előállítása
16,2 g (0,05 mól) 1-fenil-2-ftalimido-metil-ciklopropán-1-karbonsavat [(III) képletű vegyület] 30 ml tionil-kloridhoz adunk keverés közben, szobahőmérsékleten. 2 óra alatt a vegyület teljesen feloldódik.

Az oldatot ezután 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A tionil-klorid felesleg eltávolítása után a nyers savkloridot 50 ml metilén-kloridban oldjuk fel, majd az oldatot 10,3 ml (0,1 mól) dietil-ammal 150 ml metilén-kloriddal készült oldatához csepegtetjük keverés és jeges hűtés közben. Ezután az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük; a kapott oldatot ezután vízzel

mossuk, Na_2SO_4 -tal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Izopropil-éter hozzáadása után 15,4 g (IV) képletű vegyületet kapunk. Hozam: 82%.

Olvadáspont: 131°C.

Összegképlet: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

Molekulatömeg: 376,46.

Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat eredménye:

(254-GF Merck Féle szilikagél-
len) R_f : 0,66

(kloroform/metanol 95:5).

IR (KBr) ν $\text{C}=\text{O}$ 1630, 1705 és 1770 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm (TMS): 0,65 (t, 3H, CH_3); 1,15 (t, 3H, CH_3); 1,25 (m, 1H, ciklopropán); 1,5 — 2,3 (m, 2H, ciklopropán); 3 — 3,7 (m, 5H, CH_2N , ciklo-CH-N); 4,15 (dd, 1H, ciklo-CH-N); 7,1 (s, 5H, aromás); 7,6 (m, 4H, aromás).

3. lépés

(Z)-1-fenil-1-dietil-amino-karbonil-2-amino-metil-ciklopropán-hidroklorid, Midalcipran [(I) képletű vegyület] előállítása
a) 18,82 g (0,5 mól) 1-fenil-1-dietil-amino-karbonil-2-ftalimido-metil-ciklopropánt [(IV) képletű vegyület] 95 ml 40%-os vizes metilamin-oldattal szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 5 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük.

A szilárd anyag feloldódik, majd N,N-dimetil-ftalamid válik le. A szuszpenziót etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, Na_2SO_4 -tal szárítjuk, szűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk. A maradékhoz etanolos sósav-oldatot, majd étert adunk. 10 g (I) általános képletű vegyületet kapunk kristályos anyag formájában.

Hozam: 71%.

Olvadáspont: 180°C.

Összegképlet: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$

Molekulatömeg: 282,82

Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat eredménye (245 GF Merck szilikagél alkalmazásával): R_f : 0,43 (kloroform/metanol/ NH_4OH 84:14:2)

IR (KBr): ν $\text{C}=\text{O}$ 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm (TSP) 0,8 (t, 3H, CH_3); 1,15 (t, 3H, CH_3); 1,5 — 2,1 (m, 3H, ciklopropán); 3 — 3,7 (m, CH_2N); 7,3 (s, aromás).

b) 60 g (0,159 mól) 1-fenil-1-dietil-amino-karbonil-2-ftalimido-metil-ciklopropánt 60 ml etanol-aminnal szuszpendálunk; a szuszpenziót 1 óra hosszat 90°C hőmérsékleten kevertetjük.

300 ml jéghideg vizet adunk a fenti elegyhez, majd etil-acetáttal háromszor extrahálunk.

A szerves fázist vízzel mossuk, Na_2SO_4 felett szárítjuk; az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

A maradékhoz 3n etanolos sósav-oldatot, majd étert adunk. 39,7 g (I) képletű vegyületet kapunk kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 178 — 180°C.

5

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű (Z)-1-fenil-1-dietil-amino-karbonil-2-amino-metil-ciklopropán-hidroklorid előállítására, amikor is kiindulási vegyületként egy (II) képletű 1-fenil-2-oxo-3-oxabiciklo[3,1,0]hexánt alkalmazunk, *azzal jellemezve*, hogy

1. a kiindulási vegyületet szerves oldószerben ftalimid-sósav előnyösen kálium-ftalimiddal reagáltatjuk, majd

2. a kapott (III) képletű (Z)-1-fenil-2-ftalimid-metil-ciklopropán-1-karbonsavat savkloriddal reagáltatjuk, majd kapott savkloridot szerves oldószerben dietil-aminnal kondenzáljuk, majd

3. a kapott (IV) képletű (Z)-1-fenil-1-dietil-amino-karbonil-2-ftalimido-metil-ciklopropánt primer alkil-aminnal vagy hidroxil-alkil-aminnal reagáltatjuk, alkil-aminnal vagy hidroxil-alkil-aminnal reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet só-savaddíciós sóvá alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ftalimidsóként kálium-ftalimidet használunk.

3. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első reakciólépésben szerves oldószerként dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy metil-pirrolidont alkalmazunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a ftáliumsónak a (II) képletű laktonnal való kondenzációját az oldószer forráspontjának hőmérsékletén, célszerűen 150 és 200°C közötti hőmérsékleten végezzük.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a második reakciólépésben savkloridként tionil-kloridot használunk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (III) képletű vegyületnek savkloriddal való reakcióját visszafolyató hűtő alkalmazásával a reakció-elegy forráspontjának hőmérsékletén végezzük.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a második reakció lépésben végzett amidálást szerves oldószerben, így metilén-kloridban, kloroformban, tetrahidrofuránban vagy dioxánban végezzük.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az amidálást 5 és 30°C közötti hőmérsékleten végezzük.

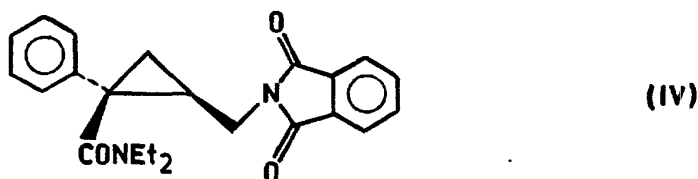
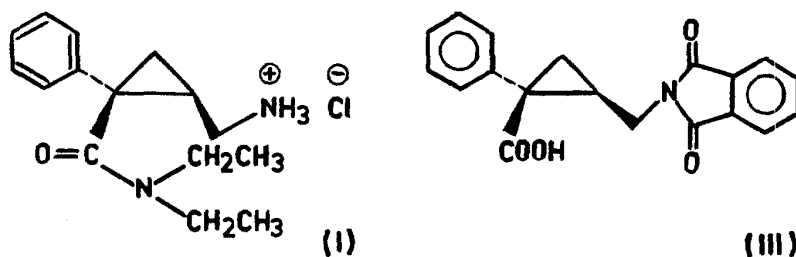
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a harmadik reakciólépésben primer aminként etanol-amint használunk.

10. Az 1-9. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (IV) képletű aminvegyületnek primer hidroxil-alkil-aminnal való reakcióját 60° és 100°C közötti hőmérsékleten végezzük.

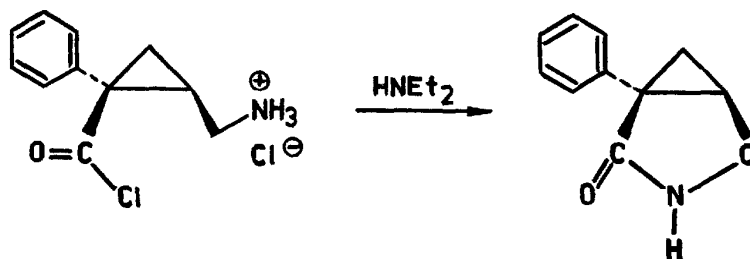
11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 3. lépésben a sósav addíciós sóvá alakítást etanolos sósav-oldat segítségével végezzük.

2 lap rajz képletekkel

Int.Cl₄ C 07 C 103/737

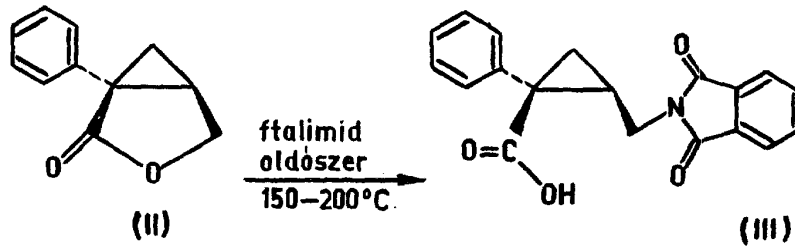


A reakcióvázlat

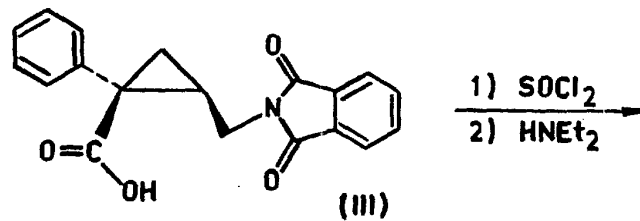


B reakcióvázlat

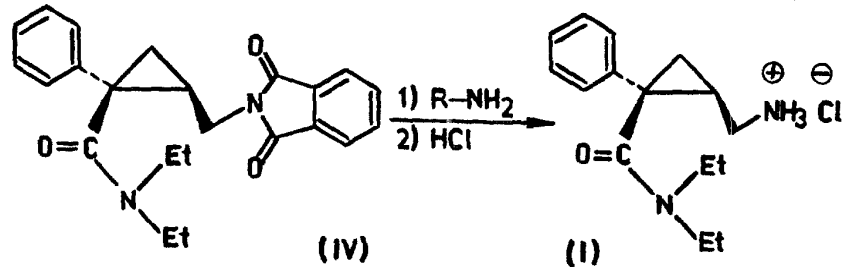
1. lépés



2. lépés



3. lépés



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 6002. Nyomdaipari vállalat, Ungvár