

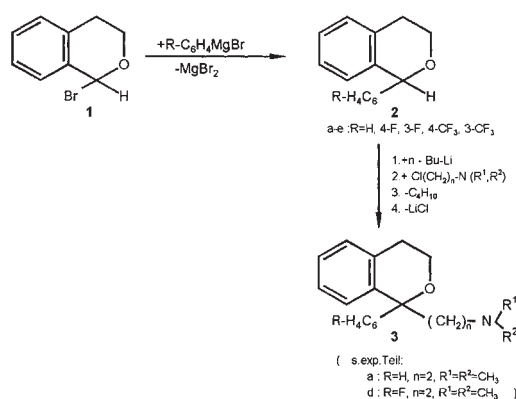
Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Germany

1-Aryl-isochromane mit fluoxetinähnlicher Struktur

B. UNTERHALT und U. HEPPERT

1-Aminoalkyl-3-aryl-isochromane besitzen Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor bzw. zum Serotonin-Transporter [1]. Es war nun herauszufinden, wie sich die analogen 1-Aminoalkyl-1-aryl-isochromane verhalten. Dazu wurde 1-Brom-isochroman (**1**) mit den zugehörigen Grignard-Reagenzien zu den 1-Aryl-isochromanen **2a–e** umgesetzt, wobei anzumerken ist, dass sich die Trifluormethyl-magnesiumbromide explosionsartig zersetzen können. Aus **2a** und **2b** wurden mit *n*-Butyl-Lithium die Carbanionen gebildet, die mit den frisch destillierten Chloralkyldialkylaminen die Basen **3a–f** lieferten (Schema), die in Hydrochloride übergeführt wurden.

Schema



Radioligandbindungsstudien mit **3** erfolgten am homogenisierten zerebralen Cortex der Ratte mit [³H]-Ketanserin (5HT_{2A}-Rezeptoraffinität) und [³H]-Paroxetin (5-HT-Transporter) [2]. Die Auswertung der Hemmkurven durch nicht-lineare Regressionsanalyse (LIGAND-Programm) lieferte IC₅₀-Werte, aus denen nach Cheng und Prusoff K_i-Werte ermittelt wurden [3]. Die höchste Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor konnte durch **3a** [K_i = 42 nM], die zum 5-HT-Transporter durch **3f** [K_i = 48 nM] erreicht werden. Keine der Verbindungen besaß jedoch die gewünschten hohen Affinitäten.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.) wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert bestimmt, Elementaranalysen mit dem CHN-Analyser 240 Perkin-Elmer und dem CHNO-Rapid-Analyser Heraeus durchgeführt. Die Ergebnisse lagen bis auf den C-Wert von **3f** (Ber.: 68,66; Gef.: 67,99) innerhalb ± 0,4% der theoretischen Werte. NMR-Messungen (¹H, ¹³C) erfolgten am Gemini-200-Gerät Varian, Massenspektren wurden mit dem MAT 44S Finnigan aufgenommen. 1-Brom-isochroman (**1**) und 1-Phenyl-isochroman (**2a**) konnten nach Literaturangaben [4] hergestellt werden.

1. 1-Aryl-isochromane 2a–f

Eine Lösung von 3,0 g (0,014 mol) 1-Brom-isochroman (**1**) in 25 ml Benzen wird innerhalb von 10 min unter Eiskühlung in eine Grignard-Lösung von 0,29 g (0,012 mol) Magnesiumspänen und 0,012 mol Arylbromid in

100 ml Et₂O getropft. Man erwärmt 30 min lang auf dem Wasserbad, hydrolysiert mit 10 ml H₂O und 5 ml HOAc, trennt die organ. Phase ab, wäscht mit H₂O, trocknet über MgSO₄ und engt ein. Der Rückstand wird destilliert und nach dem Erstarren aus EtOH umkristallisiert.

1.1. 1-Phenyl-isochroman (**2a**)

Ausbeute: 56%; Schmp.: 90 °C (89 °C [4]).

1.2. 1-(4-Fluorphenyl)-isochroman (**2b**)

Ausbeute: 45%; Schmp.: 92–95 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2,82 (dt, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 16,3 Hz, H-4); 3,18 (ddd, J₁ = 5,7 Hz, J₂ = 9,4 Hz, J₃ = 16,2 Hz, H-4); 3,95 (ddd, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 9,5 Hz, J₃ = 11,4 Hz, H-3); 4,20 (ddd, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 5,5 Hz, J₃ = 11,4 Hz, H-3); 5,77 (s, H-1); 6,8–7,5 (m, 8H_{ar.}). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm) = 28,86 (C-4); 63,96 (C-3); 78,98 (C-1); 125,88; 126,43; 126,78; 128,14; 128,56; 128,78; 129,12; 134,02; 138,21; 141,99 [C_{ar.}]. MS: m/z (%) = 229 (17), 228 (100, M⁺), 227 (39), 212 (19), 200 (39), 199 (102), 197 (21), 196 (22), 183 (13), 133 (54), 132 (30), 123 (42), 105 (49), 104 (27), 91 (13), 77 (24). C₁₅H₁₃FO (228,3)

1.3. 1-(3-Fluorphenyl)-isochroman (**2c**)

Ausbeute: 27%; Schmp.: 94–96 °C. Die spektralen Daten stimmen praktisch mit denen von **2b** überein.

1.4. 1-(4-Trifluormethylphenyl)-isochroman (**2d**)

Ausbeute: 52%; Schmp. 55 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2,64 (dd, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 16,6 Hz, H-4); 3,11 (m_c, H-4); 4,07 (ddd, J₁ = 1,3 Hz, J₂ = 6,1 Hz, J₃ = 11,1 Hz, H-3); 4,34 (dt, J₁ = 3,3 Hz, J₂ = 11,2 Hz, H-3); 6,12 (s, H-1); 7,10–7,25 (m, 8H_{ar.}). C₁₆H₁₃F₃O (278,3)

1.5. 1-(3-Trifluormethylphenyl)-isochroman (**2e**)

Ausbeute: 45%; Schmp.: 53 °C. Die ¹H-NMR-Daten stimmen praktisch mit denen von **2b** überein.

2. 1-Aryl-1-dialkylaminoalkyl-isochromane 3a–f

In einer ausgeheizten, mit trockenem N₂ gespülten Apparatur werden 3,0 g (14 mmol) **2a** bzw. 3,2 g (14 mmol) **2b** in 30 ml trockenem THF auf –30 °C abgekühlt und aus einer Einwegspritze tropfenweise mit 6,1 g (15 mmol) *n*-Bu-Li (15proz. Lsg. in *n*-Hexan) versetzt. Die Mischung zeigt sofort eine deutliche Verfärbung, die am Ende dunkelrot bis violett ist. Man rührt 2 h lang bei –30 °C und 1 h bei Raumtemp. Nach erneutem Abkühlen auf –30 °C tropft man 14 mmol frisch destill. Chloralkyldialkylamin hinzu, lässt auf Raumtemp. erwärmen und rührt 12 h lang weiter. Die hellgelbe Lösung wird mit wenig kaltem H₂O hydrolysiert, mit 2M HCl angesäuert, die wäss. Phase abgetrennt, mit Et₂O gewaschen und mit 2M NaOH alkalisiert. Nach 3mal. Extrahieren mit je 50 ml Et₂O werden die vereinigten Et₂O-Phasen über MgSO₄ getrocknet, eingengt und der ölige Rückstand durch SC an Kieselgel 60 Merck (CH₂Cl₂/EtOH=5/1) gereinigt. Man fällt mit ethanol. HCl die Hydrochloride, filtriert ab und kristallisiert aus EtOH/Et₂O um.

2.1. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-1-phenyl-isochroman (**3a**)

Ausbeute: 89%; Schmp.: 67–68 °C (Petroleumbenzin, Sdp.: 60–90 °C); 202 °C (**3a**-HCl). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 1,8–2,2 (m, 1H); 2,20 (s, 6H); 2,25–2,75 (m, 4H); 3,05 (m_c, 1H); 3,60 (m_c, 1H); 3,87 (m_c, 1H); 7,1–7,5 (m, 9H_{ar.}). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm) = 29,00 (C-4); 40,69 (CH₃); 45,56 (CH₂); 55,03 (CH₂); 59,84 (C-3); 80,47 (C-1); 125,64; 126,60; 127,19; 127,25; 127,43; 128,02; 129,30; 134,69; 137,70; 145,99 [C_{ar.}]. MS: m/z (%) = 281 (5, M⁺), 253 (6), 210 (4), 209 (8), 194 (7), 192 (3), 165 (4), 105 (7), 103 (6), 91 (5), 77 (15), 59 (29), 58 (100), 57 (33), 51 (6). C₁₉H₂₄CINO (317,9): **3a**-HCl

2.2. 1-Morpholinoethyl-1-phenyl-isochroman (**3b**)

Ausbeute: 54%; Schmp.: 74–76 °C (Petroleumbenzin, Sdp.: 60–90 °C); 237–242 °C (**3b**-HCl). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2,2–2,8 (m, 8H); 3,5–3,8 (m, 7H); 3,86 (m_c, 1H); 7,0–7,5 (m, 9H_{ar.}). C₂₁H₂₆CINO₂ (359,9): **3b**-HCl

2.3. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-phenyl-isochroman (**3c**)

Ausbeute: 56%; Schmp.: 47–49 °C (Petroleumbenzin, Sdp.: 60–90 °C); 183–186 °C (**3c**-HCl). Die NMR-Daten zeigen bis auf die zusätzliche

CH₂-Gruppe [¹H: 2 m_c: 1,22 u. 1,65 ppm; ¹³C: 22,60 ppm] eine gute Übereinstimmung mit **3a**.
C₂₀H₂₆ClNO (331,9): **3c-HCl**

2.4. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-1-(4-fluorphenyl)-isochroman (**3d**)

Ausbeute: 62%; Schmp.: 206–208 °C (**3d-HCl**). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2,5–2,9 (m, 3 H); 2,72 (s, 6 H); 3,10 (m_c, 2 H); 3,48 (m_c, 2 H); 3,86 (m_c, 1 H); 7,02 (m_c, 2 H_{ar}); 7,1–7,5 (m, 6 H_{ar}). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm) = 28,62 (C-4); 36,90 (CH₃); 43,14 (CH₂); 54,52 (CH₂); 59,82 (C-3); 79,26 (C-1); 114,93; 115,35; 126,52; 127,02; 127,69; 128,99; 129,15; 129,89; 134,69; 135,40; 139,85; 139,91; 159,87; 164,79 [C_{ar}]. MS: m/z (%) = 299 (21, M⁺), 271 (12), 227 (12), 212 (10), 103 (7), 95 (7), 77 (4), 72 (10), 59 (11), 58 (100), 57 (36).
C₁₉H₂₃ClNOF (335,9): **3d-HCl**

2.5. 1-(4-Fluorphenyl)-1-morpholinoethyl-isochroman (**3e**)

Ausbeute: 58%; Schmp.: 230–233 °C (**3e-HCl**). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 1,98 (m_c, 1 H); 2,2–2,7 (m_c, 7 H); 2,98 (m_c, 1 H); 3,4–3,7 (m, 6 H); 3,78 (m_c, 1 H); 6,88 (m_c, 2 H_{ar}); 7,0–7,3 (m, 6 H_{ar}).
C₂₁H₂₅ClFNO₂ (377,9): (**3e-HCl**)

2.6. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorphenyl)-isochroman (**3f**)

Ausbeute: 48%; Schmp.: 188–190 °C (**3f-HCl**). Die NMR-Daten zeigen bis auf die zusätzliche CH₂-Gruppe [¹H: 2 m_c: 1,60 u. 1,85 ppm; ¹³C: 19,52 ppm] eine gute Übereinstimmung mit **3d**.
C₂₀H₂₅ClNOF (349,9): (**3f-HCl**)

Literatur

- Unterhalt, B.; Heppert, U.: Pharmazie **56**, 445 (2001)
- Wir danken Frau Dr. L. Unger, Knoll-AG, Ludwigshafen, für die Untersuchungen
- Cheng, Y.; Prusoff, W. H.: Biochem. Pharmacol. **22**, 3099 (1973)
- Rieche, A.; Schmitz, E.: Chem. Ber. **89**, 1254 (1956); s. auch Unterhalt, B.: Dissertation, Marburg 1963, sowie Heppert, U.: Dissertation, Münster 1998

Eingegangen am 13. Juli 2001
Angenommen am 12. Dezember 2001

Prof. Dr. B. Unterhalt
Feldbergstr. 48
D-35043 Marburg
bernard.unterhalt@gmx.de

Drug Development, Hafnarfjörður, Iceland

Enalapril maleate polymorphs: instability of form II in a tablet formulation

R. EYJOLFSSON

Like most angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril maleate is inherently prone to degradation in solid dosage forms, the main degradate being a diketopiperazine derivative (DKP) arising from an intramolecular nucleophilic attack of the secondary amino nitrogen in the aliphatic chain on the carboxylic carbon resulting in expulsion of water, formation of a N–C-bond and cyclization. This reaction may be arrested or minimized for example by including basic reagents, e.g. sodium hydrogen carbonate, in the formulation that transform the carboxylic moiety into a carboxylate anion [1].

Enalapril maleate is polymorphic and two polymorphic forms, form I and form II, have been described and characterized by spectroscopic methods [2, 3]. The X-ray powder diffraction spectra are rather similar but form II exhibits a distinctive peak of medium intensity at 13.0° 2θ whereas form I displays no peak at this position. Although these two polymorphs have been stated to be very similar in energy, differing only by 0.6 kcal/mol [2], evidence presented in the sequel indicates that form II is much less stable in a tablet formulation.

The two polymorphic forms of enalapril maleate used in this study were produced by the same manufacturer and were very similar in assay, purity and particle size distributions. Two tablet batches (1 and 2) were prepared from each polymorph using identical conditions: batch size 5.2 kg, strength 10 mg, tablet mass 130 mg, wet granulation, drying of granulate to less than 2.0% loss on drying (IR-balance, 105 °C), main excipient lactose monohydrate, stabilizing agent sodium hydrogen carbonate in a practically stoichiometric amount [4], compaction in a rotary tablet press. The tablets obtained were packaged into aluminium/aluminium (Al/Al) blisters and put on stability trial at 40 °C/75% RH for one month. The results of DKP analyses performed by HPLC [5] on the tablets at the zero

Table: Results of the DKP analyses

Polymorph	DKP-content (%)	
	0 point	1 month
Form I, batch 1	< 0.15	< 0.15
Form I, batch 2	< 0.15	< 0.15
Form II, batch 1	0.34	7.94
Form II, batch 2	0.23	6.77

and one month points are enumerated in the Table. These results clearly show that enalapril maleate Form II is unsuitable for tablet production at least in the formulation employed.

References

- Gu, L.; Strickley, R. G.; Chi, L. H.; Chowhan, Z. T.: Pharm. Res. **7**, 379 (1990)
- Ip, D. P.; Brenner, G. S.; Stevenson, J. M.; Lindenbaum, S.; Douglas, A. W.; Klein, S. D.; McCauley, J. A.: Int. J. Pharm. **28**, 183 (1986)
- Ip, D. P.; Brenner, G. S.: In: Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 16, p. 207, Academic Press, New York 1987