



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 02 09 83
(21) (PV 6413-83)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 91/30
C 07 C 87/28

(40) Zveřejněno 14 05 84

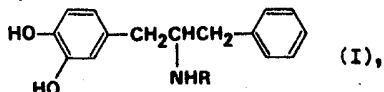
(45) Vydáno 15 07 86

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
VALCHÁR MARTIN RNDr. CSc., DLABÁČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

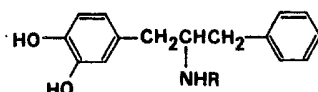
(54) 1-fenyl-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propylaminy, jejich hydrobromidy
a způsob jejich přípravy

Vynález spadá do oboru syntetických
léčiv. Jeho předmětem jsou 1-fenyl-3-
-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propylaminy obecné-
ho vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl,
jejich hydrobromidy a způsob jejich přípra-
vy, který spočívá v demethylaci příslušných
3,4-dimethoxyfenyl-analogů zahříváním
s kyselinou bromovodíkovou na 100 °C. Lá-
tky podle vynálezu, zvláště jmenované hydro-
bromidy, projevují dopaminemimetické vlast-
nosti a to i při orálním podání, takže při-
cházejí v úvahu jako léčiva proti parkinsonis-
mu. Mají také antimikrobiální účinky vůči
celé řadě mikroorganismů, čímž projevují
vlastnosti potenciálních chemoterapeutik.

Vynález se týká 1-fenyl-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propylaminů obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl, dále jejich hydrobromidů a způsob jejich přípravy.

Látky podle vynálezu vzorce I představují deriváty dopaminu a jeho N-methylderivátu, jejich molekuly jsou přítomností lipofilního benzylového zbytku v alfa-poloze k aminoskupině podstatně hydrofobnější než molekuly dopaminu a jeho N-methylderivátu. Tento posun v rovnováze mezi hydrofilními a hydrofobními částmi molekuly je důležitý z toho hlediska, že příliš hydrofilní molekula dopaminu neprochází při orálním nebo perenterálním podání hematoencefalickou bariérou a nemůže vykonat svůj účinek v mozku. Látky podle vynálezu jsou podstatně hydrofobnější a jak ukazuje jeden dále uvedený výsledek, mají dopaminomimetický účinek i při orálním podání, z čehož vyplývá, že mají schopnost pronikat do mozku. Látky tohoto typu mají dobré předpoklady pro použitelnost jako léčiva při parkinsonismu.

Látky vzorce I byly farmakologicky testovány ve formě hydrobromidů, avšak uváděné dávky jsou přepočty na base. Byly podávány výhradně orálně.

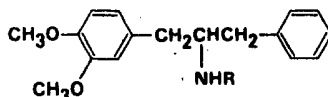
N-metyl-1-fenyl-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propylamin má akutní toxicitu u myši velmi nízkou; LD₅₀ = 750 mg/kg. V testu rotující tyčky u myši vykazuje diskoordinační působení až v relativně vysoké dávce; ED₅₀ = 75 mg/kg. V dávce 50 mg/kg je neúčinná katalepticky u krys a v téže dávce mírně potencuje (o 20 až 30 %) kataleptický účinek perfenazinu při současném nebo následném podání.

V dávce 80 mg/kg je neúčinná centrálně anticholinergicky, protože neovlivňuje oxotremorinový třes u myši. Nejdůležitější však je, že v dávce 100 mg/kg významně snižuje hladinu dopaminových metabolitů, tj. kyseliny homovanilové a kyseliny 3,4-dihydroxyfenylactové, v homogenátech krysího mozku. V intervalu 90 min po podání je konkrétně hladina kyseliny homovanilové snížena na 82 % kontrolní hodnoty. Výsledek je statisticky signifikantní a naznačuje jasně dopaminomimetický charakter substance.

Kromě toho prokazuje její schopnost průniku hematoencefalickou bariérou. Látka má kromě toho antimikrobiální aktivitu vůči řadě mikroorganismů v testech in vitro (jsou uvedeny minimální inhibiční koncentrace v µg/ml): Streptococcus Beta-haemolyticus 100, Streptococcus faecalis 100, Staphylococcus pyogenes aureus 100, Proteus vulgaris 50, Mycobacterium tuberculosis H36Rv 100, Saccharomyces pasterianus 100, Trichophyton mentagrophytes 100, Candida albicans 100, Aspergillus niger 100.

1-fenyl-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propylamin má farmakologické vlastnosti podobné jako látka předešlá. Jeho akutní toxicita u myši je vyšší než 500 mg/kg (tato dávka vůbec nepůsobí na myši toxicky). Antimikrobiální aktivita se projevuje v těchto minimálních inhibičních koncentracích: Saccharomyces pasterianus 100, Trichophyton mentagrophytes 50, Candida albicans 100, Aspergillus niger 100.

Vynález zahrnuje též způsob přípravy látek vzorce I, který spočívá v demethylaci látek vzorce II



(II),

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I. Tato demethylace se provede s výhodou zahříváním a kyselinou bromovodíkovou na 100 °C. Žádané hydrobromidy látek vzorce I přímo vykristalují z reakčních směsí stáním a chlazením. Výchozí látky vzorce II jsou nové a jejich příprava je popsána v dále uvedených příkladech. Identita nových látek v tomto vynálezu uvedených byla zjištěna analyticky a zčásti též spektrálními metodami. Příklady, popisující přípravu látek podle vynálezu, jsou pouhou ilustrací možností vynálezu, avšak není jejich účelem tyto možnosti popisovat vyčerpávajícím způsobem.

Příklad 1

1-fenyl-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propylamin

Směs 4,6 g 1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propylamin(hydrochloridu) a 20 ml 46% kyseliny bromovodíkové se míchá a zahřívá 1 h na 100 °C. Vzniklý tmavý roztok se ponechá v klidu přes noc, vyloučený pevný produkt se odsaje, promyje ethanolem a etherem a vysuší. Získá se 3,15 g (65%) surového hydrobromidu žádaného produktu, t.t., 244 až 246 °C. Krystalizací ze směsi ethanolu a etheru se získá vzorek zcela čisté látky, avšak t.t. zůstane nezměněna, t.j. 244 až 246 °C.

Použitý výchozí 1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propylamin(hydrochlorid) je novou látkou, kterou lze připravit např. postupem dále uvedeným:

Ve 150 ml ethanolu se rozpustí 9,2 g sodíku, k vzniklému roztoku ethoxidu sodného se přidá 35,4 g 3,4-dimethoxyfenylacetonitrilu a potom 40,0 g fenylacetanu ethylnatého. Získaná směs se míchá a vaří pod zpětným chladičem po dobu 3,5 h, ponechá se přes noc při teplotě místnosti v klidu a potom se vlije do 600 g směsi ledu a vody. Míchá se 15 min a promyje se etherem. Vedná alkalická vrstva, obsahující sodnou sůl enolu, se oddělí a okyslí 75 ml 5M-HCl. Vzniklý 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-oxo-4-fenylbutyronitril se izoluje extrakcí etherem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Olejovitý zbytek (60 g) je uveďený surový nitril, který se rozpustí v 600 ml kyseliny octové, k roztoku se přidá 400 ml kyseliny chlorovodíkové a směs se zahřeje na 35 až 50 °C. Potom se ponechá 48 h v klidu při teplotě místnosti. Vlije se do 6 l vody při 10 °C, míchá se 30 min, vyloučený produkt se odsaje, promyje vedou a vysuší. Získá se 40,4 g (64 %) 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-oxo-4-fenylbutyramidu tajícího při 137 až 143 °C. Analytický vzorek se získá rekrystalizací z ethanolu, t.t. 158 až 159 °C.

Suspense 15,7 g předešlého amidu v 550 ml 10% kyseliny chlorovodíkové se míchá a vaří 6 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs extrahuje etherem. Extrakt se promyje 10% roztokem hydrogenuhlitanu sodného a vedou, vysuší se chloridem vápenatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v 35 ml ethanolu, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek krystaluje stáním přes noc. Získá se 10,8 g (80 %) 1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propan-2-enu tajícího při 32 až 35 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru se získá analytický vzorek tající při 38 až 41 °C.

Směs 15,5 g předešlého ketenu, 43 g formamidu a 9,0 g kyseliny mravenčí se míchá a zvolna zahřívá až na 180 °C. Při této teplotě se udržuje 12 h. Po ochlazení na 90 °C se přidá 150 ml vody a směs se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vedou, zfiltruje s aktivním uhlím, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek (16,4 g, 100 %) je surový N-/1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propylformamid, který se k další práci používá bez čištění a charakterisace.

Směs 15,5 g surového substituevaného formamidu, 20 ml ethanolu a 20 g hydroxidu draselného se míchá a vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Potom se ředí 100 ml vody a po ochlazení se extrahuje etherem. Extrakt se vysuší uhlíčanem draselným a odpaří. Získá se 12,1 g surové olejovité base 1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propylaminu, která se rozpustí ve 25 ml ethanolu a k roztoku se přidá slabý přebytek roztoku chlorovodíku v etheru. Přídavkem dalšího

etheru se dokončí vyloučení žádaného hydrochloridu, který se získá ve výtěžku 11,5 g (72 %), t.t. 180 až 181 °C. Krystalizací ze směsi ethanolu a etheru se získá analytický produkt tající při 184 až 185,5 °C.

P ř í k l a d 2

N-methyl-1-fenyl-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propylamin

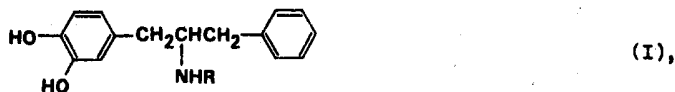
Směs 5,8 g N-methyl-1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propylamin(hydrochloridu) a 30 ml 46% kyseliny bromovodíkové se míchá a zahřívá 5 h na 100 °C. Přidá se 1 g aktivního uhlí a míchá se další 1 h. Potem se směs zfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se krystaluje z 10 ml 2-prepanolu (krystalizace vyžaduje několik dnů stání). Získá se 4,5 g (78 %) hydrobromidu žádané látky tajícího při 147 až 154 °C. Analytický vzorek se získá krystalizací ze směsi 2-prepanolu a etheru, t.t. 155 až 156 °C.

Výchozí N-methyl-1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propylamin(hydrochlorid) je látkou novou, kterou lze připravit např. dále uvedeným postupem ze surevého N-/1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propyl/formamidu, jehož příprava je popsána v příkladu 1:

Restek 14,9 g surevého N-/1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propyl/formamidu ve 150 ml etheru se přikape k míchané suspenzi 10,0 g lithiualuminiumhydridu v 200 ml etheru. Směs se vaří 8 h pod zpětným chladičem, ochladí, rozloží se pomalým přikapáním 10 ml vody, 10 ml 20% resteku hydroxidu sodného a ještě 25 ml vody, míchá se 1 h, přidá se 10 g uhlíčitánu draselného a po dalších 30 min míchání se pevná látka odsaje a promyje etherem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a jako odparek se získá 8,4 g olejevitá base N-methyl-1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propylaminu. Tato surevá base se přečistí chromatografií na 150 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se odstraní méně polární znečištění a produkt se potom eluuje chloroformem (5,4 g). Rozpustí se v 6 ml 2-prepanolu, k roztoku se přidá mírný přebytek resteku chloroformu v etheru a směs se zředí etherem. Vyloučí se 3,15 g žádaného hydrochloridu s t.t. 119 až 120 °C (2-prepanol-ether).

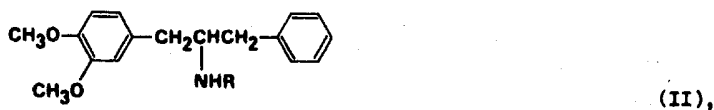
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. 1-fenyl-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propylaminy obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl, a jejich hydrobromidy.

2. Způsob přípravy látek podle bodu 1 vyznačující se tím, že se látky vzorce II



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, demethylují, s výhledem zahříváním s kyselinou bromovodíkovou na 100 °C.