

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 743

(21) PV 1455-89.R
(22) Přihlášeno 08 03 89

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 06 02 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 149/42

(75) Autor vynálezu

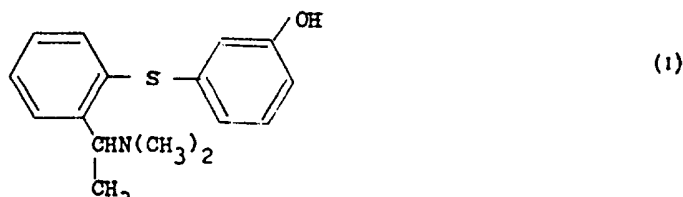
ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc.,
DLOHOŽKOVÁ NATAŠA RNDr. CSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54)

N, N-Dimethyl-1-(2-(3-hydroxyfenylthio)-fenyl)
-ethylamin, jeho enantiomery a soli

(57) Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je N,N-dimethyl-1-(2-(3-hydroxyfenylthio)fenyl)ethylamin, a to jak ve formě racemátu, tak i příslušných enantiomerů a jejich soli. Tyto látky jsou inhibitory zpětného příjmu noradrenalinu v mozkové kůře krysy a dále vykazují antireserpinový účinek v testu ptosy u myši. To obojí naznačuje, že látky podle řešení jsou potenciálními antidepresivy. První typ účinku je stereoselektivní, takže nejvyšší je u pravotočivého isomeru a nejnižší u levotočivého. Jmenovaná látka podle řešení se získá demethylací N,N-dimethyl-1-(2-(3-methoxyfenylthio)fenyl)ethylaminu, což lze provést nejlépe zahříváním s 48% kyselinou bromovodíkovou na 120 až 130 °C. Tato reakce probíhá jak s racemátem, tak i s opticky aktivními enantiomery.

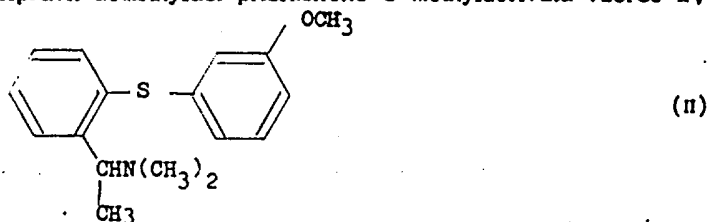
Vynález se týká nového derivátu 1-fenylethylaminu vzorce I,



tj. N,N-dimethyl-1-(2-(3-hydroxyfenylthio)fenyl)ethylaminu, jeho enantiomerů a soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látka vzorce I, zvláště se formě hydrobromidu pravotočivého enantiomeru, účinně inhibuje zpětný příjem noradrenalinu v kůře krysího mozku a jako taková je potenciálním antidepresivem. Tento úsudek je potvrzován nálezem v testu ovlivnění reserpinem vyvolávané ptosu očního víčka u myši. Látka I a její enantiomery ve formě hydrobromidů účinně antagonizují reserpinovou ptosu v orální dávce 100 mg/kg, přičemž prahová dávka je 30 mg/kg. Současně je látka I relativně málo toxická při orálním podání u myši. Dávka 100 mg/kg racemátu nebo enantiomerů (ve formě hydrobromidu) nevyvolává toxické příznaky; teprve dávka 500 mg/kg je toxická a vyvolává letalitu u 100 % zvířat. V testu inhibice zpětného příjmu noradrenalinu v kůře krysího mozku a při použití (^3H) noradrenalinu jako ligandu v koncentraci 10 nM je nejúčinnější pravotočivý enantiomer látky I, jehož střední inhibiční koncentrace IC_{50} je 151,1 nM. Racemát je poněkud slabší, $\text{IC}_{50} = 4\,411$ nM. Levotočivý isomer je nejslabší, $\text{IC}_{50} = 6\,606$ nM. Ve všech třech případech byla látka I použita jako hydrobromid a její účinek v uvedeném testu je evidentně stereoselektivní.

Látku vzorce I lze připravit demethylací příslušného O-methylderivátu vzorce II,



tj. N,N-dimethyl-1-(2-(3-methoxyfenylthio)fenyl)ethylaminu, což platí pro racemát i pro enantiomery. Demethylaci lze provést nejlépe zahříváním s vroucí 48 % kyselinou bromovodíkovou, tj. na teplotu 120 až 130 °C. Tento způsob je popsán v příkladech. K demethylaci lze použít i jiných způsobů, například zahřívání s hydrochloridem pyridinu na 200 až 220 °C nebo reakci s bromidem boritým při teplotě místnosti v dichlormethanu nebo chloroformu.

Výchozí látka vzorce II je nová a v racemické formě ji lze připravit čtyřstupňovou syntesou, popsanou v příkladu, která vychází ze známého 3-methoxythiofenolu (Mauthner F.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 3596 /1906/). Štěpení racemické sloučeniny II na antipody lze provést obvyklým způsobem, tj. frakcionovanou krystalizací diastereoisomerních směsí vznikajících neutralisací racemické base II opticky aktivními organickými dikarboxylovými kyselinami. V příkladu je popsáno použití kyselin (-)-O,O'-dibenzoyl-L-vinné a (+)-O,O'-dibenzoyl-D-vinné. Vzniklé enantiomerní látky II lze demethylovat stejnými způsoby jako racemický amin II a bez racemisace vznikají opticky aktivní formy (enantiomery) látky I. Sloučeniny vzorce I (racemát i enantiomery) jsou základní povahy a neutralisací farmaceuticky nezávadnými kyselinami poskytují soli, které jsou součástí předmětu vynálezu.

Látka vzorce I jako racemát i ve formě enantiomerů je nová a nové jsou také všechny v příkladech popisované meziprodukty. Jejich identita byla zajištěna obvyklými analytickými i spektrálními metodami. Příklady jsou pouhou ilustrací možností vynálezu a není jejich účelem popisovat všechny možné způsoby přípravy látky vzorce I a jejích solí, což ostatně není ani předmětem vynálezu.

Příklad 1

(+)-N,N-dimethyl-1-(2-(3-hydroxyfenylthio)fenyl)ethylamin

Racemický olejovitý N,N-dimethyl-1-(2-(3-methoxyfenylthio)fenyl)ethylamin (19,2 g) se zahřívá za míchání 7 h se 100 ml 48 % kyseliny bromovodíkové pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 120 až 130 °C. Po ochlazení se směs zředí 250 ml vody a po stání přes noc se isoluje filtrací vykrystalovaný hydrobromid žádané látky, promyje se malým množstvím vody a vysuší se ve vakuu. Hydrobromid se získá ve výtěžku 22,7 g (95 %). Po krystalisaci ze směsi ethanolu a etheru taje při 195 až 196 °C.

Z hydrobromidu se uvolní base působením přebytkého vodného amoniaku a isoluje se extrakcí etherem. Zpracováním extraktu vysušením a odpařením se získá v krystalické formě a po rekrystalisaci z ethanolu taje při 107 až 108 °C. Neutralisací kyselinou L(-)-jablečnou poskytuje diastereomerní směs solí tajících při 133,5 až 135,5 °C (aceton-ethylacetat-ethanol).

Výchozí racemický N,N-dimethyl-1-(2-(3-methoxyfenylthio)fenyl)ethylamin je nový a lze jej připravit dále uvedeným postupem:

Směs 20,0 g 3-methoxythiofenolu (literatura citována), 40 ml dimethylformamidu, 20 g bezvodého uhlíkatu draselného a 20,1 g 2-chlorbenzaldehydu se míchá a zahřívá 5 h na 90 °C. Potom se směs nalije do 200 ml vody a produkt se isoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu a krystalisací surového produktu z 25 ml methanolu se získá 28,5 g (82 %) 2-(3-methoxyfenylthio)benzaldehydu, t. t. 63,5 až 64,5 °C.

Z 60 g methyljodidu a 10,2 g hořčiku se ve 250 ml etheru připraví roztok Grignardova činidla, ke kterému se během 30 min přikape za míchání roztok 67,8 g předešlého aldehydu ve 250 ml směsi etheru a benzenu (1 : 1). Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží pomalým přidáním 200 ml 20 % roztoku chloridu amonného, oddělená organická vrstva se vysuší a odpaří. V teoretickém výtěžku (73 g) se získá surový 1-(2-(3-methoxyfenylthio)fenyl)ethanol, který destiluje bez rozkladu při 183 °C/1 kPa.

Pod zpětným chladičem se vaří směs 71,2 g předešlého alkoholu, 250 ml benzenu a 1 kapky dimethylformamidu a za míchání se během 30 min přikape 30 ml thionylchloridu. Směs se vaří 1,5 h pod zpětným chladičem a zpracuje se destilací. Získá se 70 g (92 %) 1-(2-(3-methoxyfenylthio)fenyl)ethylchloridu s t. v. 177 až 180 °C/0,2 kPa.

Směs 28,7 g předešlého chlorderivátu, 200 ml dioxanu a 29 g dimethylaminu se v autoklávu zahřívá 6 h na 90 °C. Po ochlazení se směs odpaří ve vakuu, zbytek se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Z benzenového extraktu se base převede třepáním do přebytké zředěné kyseliny chlorovodíkové. Odpařením benzenové vrstvy se regeneruje 10,9 g výchozího chlorderivátu. Kyselý vodný roztok se zalkalísuje 20 % vodným roztokem hydroxidu sodného a base se isoluje extrakcí benzenem. Potřebný N,N-dimethyl-1-(2-(3-methoxyfenylthio)fenyl)ethylamin se získá v teoretickém výtěžku (počítáno na konverzi) 18,3 g ve formě viskózního oleje. Pro charakterisaci jej lze převést neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru na krystalický hydrochlorid tající při 123 až 126 °C (ethanol).

Příklad 2

(-)-N,N-Dimethyl-1-(2-(3-hydroxyfenylthio)fenyl)ethylamin

Neutralisací 20 g racemického N,N-dimethyl-1-(2-(3-methoxyfenylthio)fenyl)ethylaminu (viz příklad 1) pomocí 27,6 g kyseliny (-)-O,O'-dibenzoyl-L-vinné ve 100 ml ethylacetatu se získá 39,5 g diastereoisomerní směsi hydrogen-(-)-O,O'-dibenzoyl-L-tartaratů, která se krystalisuje třikrát ze směsi ethylacetatu a acetonu, čímž se dospěje k 10,0 g jednoho homogenního diastereoisomeru, t. t. 123 až 126 °C, $[\alpha]_D^{20} = -38,84^\circ$ (ethanol, c = 1). Tato sůl se rozloží vodným amoniakem a uvolněná base (3,5 g), izolovaná extrakcí etherem a odpařením extraktu, se zahřívá s 25 ml 48 % kyseliny bromovodíkové pod zpětným chladičem na 120 °C. Po ochlazení se zředí vodou a málo rozpustný hydrobromid (-)-base I se isoluje filtrací; 2,9 g, t. t. 213,5 až 214,5 °C (ethanol), $[\alpha]_D^{20} = +40,94^\circ$ (ethanol, c = 1). Z této soli uvolněná (-)-base krystalisuje z methanolu a taje při 97,5 až 99 °C, $[\alpha]_D^{20} = -42,6^\circ$ (ethanol, c = 1).

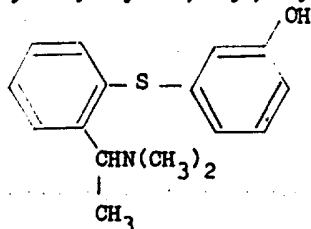
Příklad 3

(+)-N,N-Dimethyl-1-(2-(3-hydroxyfenylthio)fenyl)ethylamin

Malečné louhy se po předešlém štěpení racemátu spojí a uvolněná base (16 g) se neutralizuje pomocí 12 g kyseliny (+)-O,O'-dibenzyl-D-vinné ve 200 ml směsi acetonu a ethylacetátu (1 : 1) a získaná diastereoizomerní směs se třikrát krystalizuje z téže směsi; 13,8 g homogenního diastereoizomeru, t. t. 125,5 až 127,5 °C, $[\alpha]_D^{20} = +36,25^\circ$. Tato sůl se rozloží vodným amoniakem a uvolněná base se extrahuje etherem. Po odpaření rozpouštědla se zbytek (5,9 g) zahřívá 8 h s 50 ml 45 % kyseliny bromovodíkové pod zpětným chladičem na 120 °C. Po ochlazení se zředí vodou a po stání přes noc se filtrací získá 7,0 g hydrobromidu (+)-base I, t. t. 213,5 - 214,5 °C (ethanol), $[\alpha]_D^{20} = -41,33^\circ$. Z této soli uvolněná (+)-base I krystalizuje z methanolu a taje při 95,5 - 99,5 °C, $[\alpha]_D^{20} = +45,36^\circ$.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

N,N-Dimethyl-1-(2-(3-hydroxyfenylthio)fenyl)ethylamin vzorce I,



(I)

jeho enantiomery a soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.