



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252843

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 87/29
A 61 K 31/13

(22) Přihlášeno 15 02 85
(21) PV 554-86
(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 02 84
(84 02338) Francie

(40) Zveřejněno 12 03 87

(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

BARRIERE JEAN-CLAUDE, MASSY, CORBET JEAN-PIERRE, ECULLY, COTREL CLAUDE,
PAŘÍŽ, FARGE DANIEL, THIAIS, PARIS JEAN-MARC, VAIRES S/MARNE (Francie)

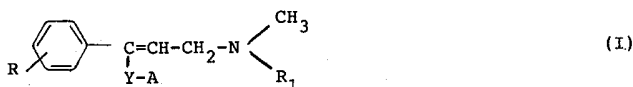
(73) Majitel patentu

RHONE-POULENC SANTE, COURBEVOIE (Francie)

(54) Způsob výroby nových derivátů 3-fenyl-2-propenaminu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 3-fenyl-2-propenaminu obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R₁ znamená atom vodíku nebo metyl,

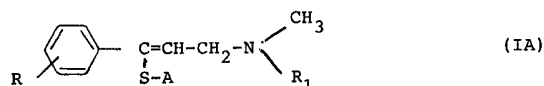
A znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkylovým zbytkem s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo pyridyl a

Y znamená atom síry nebo sulfinylový zbytek.

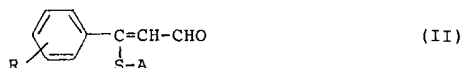
jakož i soli těchto sloučenin.

Do oboru vynálezu spadají i všechny geometrické i optické isomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi.

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce I, v němž Y znamená atom síry a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, tj. sloučeniny obecného vzorce IA



působením aminu zvoleného ze skupiny zahrnující metylamin a dimethylamin na aldehyd obecného vzorce II



kde

A a R mají svrchu uvedený význam;
aldehyd obecného vzorce II má konfiguraci Z nebo E.

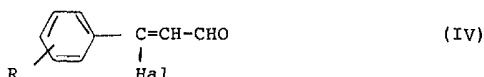
Postup se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například v alkoholu jako metanolu za přítomnosti borohydridu alkalického kovu jako kyanborohydridu sodíku a molekulárního síta při teplotě přibližně 20 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno získat působením merkaptanu obecného vzorce III



kde

A má svrchu uvedený význam,
na sloučeninu obecného vzorce IV



kde

R má svrchu uvedený význam a
Hal znamená atom halogenu jako atom chloru nebo bromu;
sloučenina se nachází v konfiguraci E nebo Z.

Postup se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například v metylenchloridu za přítomnosti látky, která váže kyselinu například triethylaminu při teplotě 0 až 20 °C.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno získat aplikací nebo přizpůsobením způsobu, který byl popsán v publikaci H. Meerwein, W. Florian, N. Schon a G. Stoop, Ann. Chem., 641, 1, 1961.

Při provádění způsobu podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce I, v nichž Y znamená sulfinylový zbytek a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam následnou oxidací sloučeniny obecného vzorce IA svrchu uvedeným způsobem.

Oxidaci je možno provádět při použití činidla, běžně užívaného pro převádění sirníku na sulfoxid nebo na sulfon, postup se provádí ve vhodném rozpouštědle bez ovlivnění zbytku molekuly. Je například možno užít peroxid vodíku v acetonu nebo v kyselině octové, jodistan alkalického kovu v alkoholu nebo v acetonitrilu, karboxyl obsahující peroxykyselinu (peroctovou, perbenzoovou, m-chlorperbenzoovou, p-nitroperbenzoovou nebo perftalovou) v éteru (například dioxanu nebo tetrahydrofuranu) nebo v chlorovaném rozpouštědle (například v metylenchloridu nebo dichloreтанu), v kyselině octové nebo ve směsi svrchu uvedených rozpouštědel.

V případě, že má být získán sulfoxid, tj. sloučenina obecného vzorce I, v němž Y znamená sulfinylový zbytek, je zvláště výhodné provádět postup v metylenchloridu za přítomnosti dvou ekvivalentů oxidačního činidla, s výhodou kyseliny m-chlorperbenzoové při teplotě přibližně 0 °C, s výhodou za přítomnosti jednoho ekvivalentu anorganické kyseliny.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno čistit běžným způsobem, například krystalizací, chromatografií nebo postupnou extrakcí v kyselém a bazickém prostředí.

Pokud sloučeniny obecného vzorce I a jejich meziprodukty existují ve formě E nebo Z, je možno je z reakční směsi izolovat odděleně, například chromatografií.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno popřípadě převést na adiční soli s kyselinami v organickém rozpouštědle, například v alkoholu, ketonu, esteru nebo chlorovaném rozpouštědle. Vzniklá sůl se vysráží po případném zahuštění roztoku a pak se oddělí filtrací nebo dekantací.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají zajímavé farmakologické vlastnosti, které dovolují jejich použití jako antidepresivních látek.

Tyto látky jsou účinné například jako antagonistické sloučeniny v případě deprese, která byla vyvolána tetrabenazinem u myši v dávkách 1 až 100 mg/kg při perorálním podání.

Dávka DL_{50} se u sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu pohybuje obvykle v rozmezí 50 až 900 mg/kg při perorálním podání.

Z belgického patentového spisu č. 781 105 jsou známy 2-propenaminové deriváty a anti-depresivními vlastnostmi. Žádný z uvedených výsledných produktů však v molekule neobsahuje skupinu -CHOH- a ani jiné známé publikace neuvádějí, že by tato skupina kdy byla do uvedených sloučenin zavedena.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít v lékařství jako takové nebo ve formě jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, tj. netoxických v podávaných dávkách.

Jako příklad solí, použitelných z farmaceutického hlediska je možno uvést soli s anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, sulfáty, nitráty, fosfáty, nebo soli s kyselinami organickými, například acetáty, propionáty, sukcináty, benzoáty, fumaráty, maleáty, methansulfonáty, isotionáty, teofyllinacetáty, salicyláty, fenolftaleináty, metylen-bisnaftoáty nebo substituční deriváty svrchu uvedených sloučenin.

V následujících příkladech bude osvětleno praktické provedení způsobu podle vynálezu. V některých příkladech byly výsledné produkty čištěny velmi rychlou chromatografií na krátkém sloupci při tlaku přibližně 50 kPa při použití oxidu křemičitého s velikostí částic 40 až 63 μm , jak je uvedeno v publikaci W. C. Still, M. Kahn a A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923, 1978.

P ř í k l a d 1

K míchanému roztoku 40,5 g 3-fenyl-3-fenylthio-2-propanolu (Z) ve 370 ml metanolu se přidá v argonové atmosféře 139 g hydrochloridu dimethylaminu a 2 g molekulárního síta o velikosti otvorů $3 \cdot 10^{-10}$ m. Po 5 minutách míchání se přidá 10,7 g kyanborohydridu sodíku a pak se směs míchá ještě 18 hodin. Pak se přidá 26 ml vodného roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové a pak se směs odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Získá se odparek, který se smísí s vodou a roztok se promyje etyléterem. Vodná fáze se pak alkalizuje na pH 10 přidáním 35% vodného roztoku hydroxidu sodného a pak se smísí s metylenchloridem. Organická fáze se slije a zfiltruje infusoriovou hlinkou, promyje se 100 ml vody a pak se suší síranem sodným. Po filtraci se organická fáze odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se získá olejovitá kapalina, která se čistí chromatografií na silikagelu, přičemž jako eluční činidlo se užije směs metylenchloridu a metanolu v objemovém poměru 90:10, odebírají se frakce po 50 ml. Frakce 20 až 30 se odpaří do sucha, čímž se získá odparek, který se rozpustí v 10 ml etanolu a 70 ml etyletému. K tomuto roztoku se přidá 17 ml roztoku plynného chlorovodíku v etyletému o koncentraci 3,5 N. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací a nechá se překrystalovat ze směsi 38 ml etanolu a 50 ml etyletému.

Tímto způsobem se získá 8,9 g hydrochloridu 1-dimethylaminu-3-fenyl-3-fenyltio-2-propenu (Z) ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 176 °C.

3-fenyl-3-fenylthio-2-propenal (Z) se získá následujícím způsobem:

K roztoku 9,4 g 3-chlor-3-fenyl-2-propenal (Z) v 50 ml dichlormetanu se přidá při teplotě 0 °C 9,66 ml triethylaminu a 5,7 ml tiofenolu. Po 14 hodinách míchání při teplotě 20 °C se směs vlije do 50 ml vody. Roztok se upraví na pH 7 přidáním koncentrovaného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a pak se smísí s metylenchloridem.

Organická fáze se slije, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá odparek, který se čistí chromatografií na oxidu křemičitém, přičemž jako eluční činidlo se užije hexan a pak etylacetát. Nejprve se vymyjí nepolární nečistoty 400 ml hexanu, frakce 8 až 15, které se vymyjí 400 ml etylacetátu, se slijí a odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se získá 7,8 g 3-fenyl-3-fenylthio-2-propenolu (Z) ve formě červené olejovité kapaliny o R_f 0,9 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití etylacetátu a hexanu v objemovém poměru 50:50 jako elučního činidla.

3-chlor-3-fenyl-2-propenal (Z) je možno získat způsobem podle publikace C. M. Beaton, N. B. Chapman, K. Clarke, J. Chem. Soc. Perkin I, 2355 (1976).

Obdobným způsobem jako v příkladu 1 je při použití příslušných výchozích látek možno získat následující sloučeniny:

1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenyltio-2-propen (Z), jehož hydrochlorid má formu bílých krystalů o teplotě tání 176 °C,

1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenyltio-2-propen (E), jehož hydrochlorid má formu bílé pevné látky o teplotě tání 146 až 147 °C,

3-(4-chlor-fenylthio)-1-dimethylamino-3-fenyl-2-propen (Z), jehož hydrochlorid má formu bílého prášku o teplotě tání 226 °C,

1-dimethylamino-3-fenyl-3-(4-pyridyl-2-propen) (Z), jehož seskvioxalát má formu bílých krystalů o teplotě tání 173 °C,

3-(4-chlorfenyl)-1-dimethylamino-3-fenylthio-2-propen (Z), jehož oxalát má formu bílých krystalů o teplotě tání 183 °C,

1-dimethylamino-3-(4-fluorfenyl)-3-fenyltio-2-propen (E), jehož hydrochlorid má formu bílé pevné látky o teplotě tání 160 °C,

1-dimethylamino-3-(4-fluorofenyltio)-3-fenyl-2-propen (Z), jehož oxalát má formu bílé pevné látky o teplotě tání 163 °C,

3-(4-bromfenyl)-1-dimetylamino-3-fenyltio-2-propen (E), jehož hydrochlorid má formu bílých krystalů o teplotě tání 187 °C,

3-(4-bromfenyltio)-1-dimetylamino-3-fenyl-2-propen (Z), jehož hydrochlorid má formu bílé pevné látky o teplotě tání 252 °C,

3-(2-chlorfenyltio)-1-dimetylamino-3-fenyl-2-propenu (Z), jehož hydrochlorid má formu bílé pevné látky o teplotě tání 162 °C,

3-(3-chlorfenyltio)-1-dimetylamino-3-fenyl-2-propen (Z), jehož hydrochlorid má formu bílé pevné látky o teplotě tání 156 až 157 °C,

1-dimetylamino-3-(4-metylfenyltio)-3-fenyl-2-propen (Z), jehož hydrochlorid má formu bílé pevné látky o teplotě tání 197 až 198 °C,

1-metylamino-3-fenyl-3-fenyltio-2-propen (Z), jehož hydrochlorid má formu bílé pevné látky o teplotě tání 141 °C.

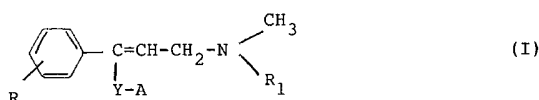
P ř í k l a d 2

K roztoku 6 g hydrochloridu 1-dimetylamino-3-fenyl-3-fenyltio-2-propanu (Z) v 68 ml dichlormetanu se přidá při teplotě 0 °C celkem 4,7 g kyseliny m-chlorperbenzoové. Po 24 hodinách míchání při teplotě 20 °C se přidá ještě 4,7 g kyseliny m-chlorperbenzoové a pak se směs míchá ještě 3 hodiny. Pak se reakční směs vlije do 100 ml vody. Roztok se upraví na pH 10 přidáním 35% vodného roztoku hydroxidu sodného a pak se extrahuje metylenchloridem. Organická fáze se slije, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá odparek, který se rozpustí v 10 ml etanolu. K roztoku se přidá 6 ml roztoku plynného chlorovodíku v etyléteru o koncentraci 3 N a vysrážená pevná látka se oddělí filtrací a nechá se překrystalizovat ze směsi 60 ml etanolu a 5 ml acetonitrilu. Tímto způsobem se získají 2 g hydrochloridu 1-dimetylamino-3-fenyl-3-fenylsulfinyl-2-propenu (Z') jako bílá krystalická látka o teplotě tání 268 °C za rozkladu.

Hydrochlorid 1-dimetylamino-3-fenyl-3-fenyltio-2-propen (Z) je možno získat způsobem podle příkladu 1.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nových derivátů 3-fenyl-2-propenaminu obecného vzorce I



kde

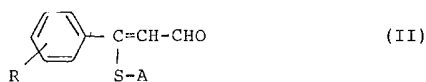
R znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R₁ znamená atom vodíku nebo metyl,

A znamená fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu nebo alkylovým zbytkem s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo pyridyl a

Y znamená atom síry nebo sulfinylový zbytek,

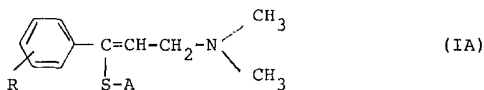
jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska, geometrických a optických isomerů i jejich směsí, vyznačující se tím, že se působí aminem zvoleným ze skupiny zahrnující metylamin a dimetylamín na aldehyd obecného vzorce II



kde

A a R mají svrchu uvedený význam,

který se nachází v konfiguraci E nebo Z, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž Y znamená atom síry a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, tj. za vzniku sloučeniny obecného vzorce IA



načež se výsledný produkt izoluje a popřípadě se převede na sůl, účinnou z terapeutického hlediska nebo se oxidací převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I, v němž Y znamená sulfinylový zbytek a ostatní substituenty mají svrchu uvedený význam a získaný produkt se popřípadě izoluje a popřípadě převede na svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska nebo popřípadě vždy se produkt převede na geometrický nebo optický isomer nebo směs isomerů.