

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 6095-88.F
(22) Přihlášeno 12 09 88

(40) Zveřejněno 13 06 89
(45) Vydáno 31 07 92

267 449

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴

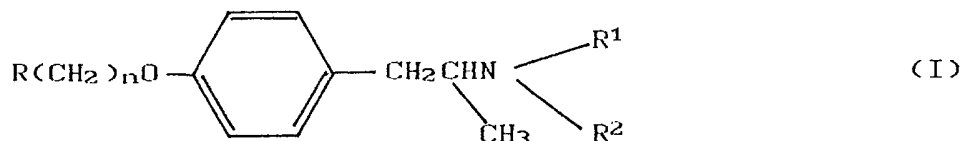
C 07 C 93/14

(75) Autor vynálezu KMONÍČEK VOJTĚCH ing., PROTIVA MIROSLAV dr.ing.DrSc.,
VALCHÁŘ MARTIN RNDr.CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy nových 1-(4-aminoalkoxy)fenyl)-
2-propylaminů a jejich solí

(57) Řešení spadá do oboru syntesy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nových 1-(4-(aminoalkoxy)fenyl)-2-propylaminů a jejich solí, které jsou jednak meziprodukty výroby léčiv, jednak mají samy o sobě vlastnosti potenciálních antidepresiv a mírných trankvilizérů. Způsob přípravy spočívá v O-alkylaci 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu a jeho N-methyl- a N,N-dimethyl-derivátu terc. aminoalkylchloridy (amino je dimethylamino, diethylamino, pyrrolidino nebo piperidino a alkyl je ethyl nebo propyl) ve vroucím 2-propanolu za přítomnosti hydroxidu sodného. Získané nehomogenní base se převedou neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami na soli a v této formě se čistí krystalizací.

Vynález se týká způsobu přípravy nových 1-(4-(aminoalkoxy)fenyl)-2-propylaminů obecného vzorce I,



ve kterém R značí zbytek dimethylamino, diethylamino, pyrrolidino nebo piperidino, n značí 2 nebo 3 a R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo methyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I jsou jednak meziprodukty syntézy léčiv, jednak samy o sobě vykazují určité farmakodynamické efekty. Při mírné toxicitě vykazují např. antagonismus vůči reserpinem vyvolané hypothermii u myší. Mají tedy antireserpinový účinek a lze je tedy považovat za potenciální antidepresiva. Některé vykazují antireserpinový účinek ještě v dalších testech na zvířatech, zejména vůči reserpinové ptose u myší a dále vůči tvorbě reserpinem vyvolávaných vředů u krys. Většinou mají mírně centrálně tlumivé působení (inhibují spontánní lokomotorickou aktivitu myší) takže jsou současně mírnými trankvilizéry. Pro ilustraci jsou uvedeny účinky několika typických látek podle vynálezu; všechny byly podávány orálně ve formě uvedených solí a uváděné dávky (v mg/kg) jsou přepočty na base.

1-(4-(2-Dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin byl testován jako dihydrochlorid. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 563 mg/kg. V dávce 10 mg/kg signifikantně antagonisuje reserpinovou hypothermii u myší. V dávce 50 mg/kg signifikantně inhibuje tvorbu reserpinových vředů u krys a v dávce 10 mg/kg mírně inhibuje lokomotorickou aktivitu u myší.

N-Methyl-1-(4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin byl testován jako monohydrát bis(hydrogenoxalátu). Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 386 mg/kg. V dávce 10 mg/kg signifikantně antagonisuje reserpinovou hypothermii u myší a v téže dávce mírně, ale signifikantně, tlumí lokomotorickou aktivitu myší.

N,N-Dimethyl-1-(4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin byl testován jako dihydrochlorid. Akutní toxicita u myší, LD_{50} je vyšší než 1 000 mg/kg. V dávce 10 mg/kg signifikantně antagonisuje reserpinovou hypothermii u myší a v téže dávce mírně inhibuje lokomotorickou aktivitu myší.

1-(4-(3-Dimethylaminopropoxy)fenyl)-2-propylamin byl testován rovněž jako dihydrochlorid. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 306 mg/kg. V dávce 10 mg/kg mírně inhibuje lokomotorickou aktivitu myší.

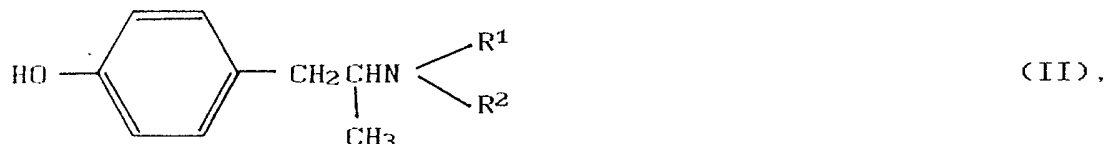
N,N-Dimethyl-1-(4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin byl testován rovněž jako dihydrochlorid. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 247 mg/kg. V dávce 10 mg/kg mírně inhibuje lokomotorickou

aktivitu myší a v dávce 25 mg/kg signifikantně inhibuje reserpinovou ptosu u myší.

N,N-Dimethyl-1-(4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin byl testován jako hemihydrát dihydrochloridu. Akutní toxicita u myší, LD₅₀ = 273 mg/kg. V dávce 10 mg/kg signifikantně antagonizuje reserpinovou hypothermii u myší a v téže dávce mírně inhibuje lokomotorickou aktivitu myší.

N,N-Dimethyl-1-(4-(3-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin byl testován rovněž jako hemihydrát dihydrochloridu. Akutní toxicita u myší, LD₅₀ = 186 mg/kg. V dávce 10 mg/kg signifikantně antagonizuje reserpinovou hypothermii u myší a v téže dávce mírně inhibuje lokomotorickou aktivitu myší.

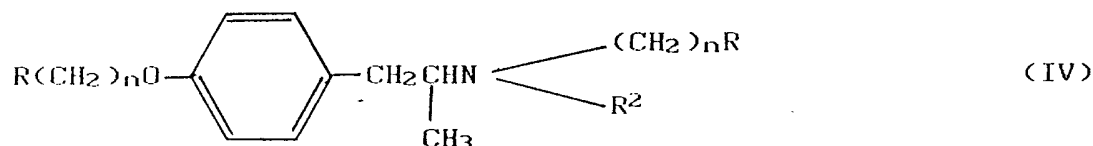
Látky vzorce I jsou přístupné syntetickým postupem podle vynálezu, který spočívá v O-alkylaci 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminů obecného vzorce II



ve kterém R¹ a R² značí totéž jako ve vzorci I terc.aminoalkylchlorid obecného vzorce III,



ve kterém R a n značí rovněž totéž jako ve vzorci I. Tuto O-alkylaci lze provést za různých podmínek, avšak zvláště výhodné je provedení reakce ve vroucím 2-propanolu za přítomnosti potřebného množství 40 až 50% vodného roztoku hydroxidu sodného. Zvláště výhodné je použít látek II jako hydrobromidů a látek III jako hydrochloridů, při čemž je třeba použít příslušně většího množství hydroxidu sodného, který v první řadě uvolní ze solí látek II a III volné base a potom převede fenolické aminy vzorce II na příslušné sodné soli, které jsou pak již schopny reagovat s aminoalkylchloridy vzorce III. V případě, že výchozí látka vzorce II je terciálníminem (R¹ = R² = CH₃), je průběh reakcí celkem jednoznačný. V případech, kdy výchozí látka II je aminem primárním (R¹ = R² = H) nebo sekundárním (R¹ = H, R² = CH₃), jsou reakce komplikovány paralelně probíhající N-alkylací, jejímiž produkty jsou trisminoethoxy obecného vzorce IV,



ve kterém R, n a R² značí totéž jako ve vzorci I. V těchto případech jsou surové reakční produkty směsami látek I a IV, jejichž separace je možná jednak opakovanou krystalisací solí, jednak chromatografií, jak je to popsáno v příkladech. Látky vzorce I jsou vesměs olejovité, avšak poskytují s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou pikrovou nebo s dikarboxylovými alifatickými kyselinami krystalické soli, které jsou vhodné jak pro čištění, tak i pro charakterisaci látek vzorce I. Uvedené neutralizační reakce jsou součástí způsobu přípravy podle tohoto vynálezu. Z čistých solí uvolněné olejovité base I jsou homogenní a vhodné k měření spekter. Též hydrochloridy jsou vhodné k měření spekter, pomocí kterých je zajištěna identita látek podle vynálezu. Východní látky vzorců II a III jsou vesměs známé a pokud nejde o látky komerčně přístupné (všechny látky vzorce III), je příslušná literatura citována v příkladech. Tyto jsou pouhou ilustrací možností vynálezu a není jejich účelem vyčerpávajícím způsobem všechny tyto možnosti popisovat.

Příklad 1

1-(4-(2-Dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin

K suspenzi 4,7 g hydrobromidu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu (Walker G.N., Moore M.A., J.Org.Chem. 26, 432, 1961) v 30 ml 2-propanolu se za míchání přikape roztok 3,6 g hydroxidu sodného ve 4 ml vody a po 30 min míchání se přidá 3,6 g hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu. Směs se vaří za míchání 6 h pod zpětným chladičem a 2-propanol se odpaří ve vakuu. Zbytek se zředí 15 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou a po vysušení síranem sodným se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 3,0 g nehomogenního surového produktu, který se rozpustí ve 20 ml ethanolu a roztok se zneutralisuje roztokem chlorovodíku v etheru. Získá se 4,1 g dihydrochloridu, který po krystalisaci z 2-propanolu je homogenní a taje konstantně při 250 až 251 °C.

Příklad 2

N-Methyl-1-(4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Analogickou reakcí 4,95 g N-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu (U.S.pat. 2,204,494) s 5,4 g hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu v 30 ml 2-propanolu za přídavku roztoku 4,0 g hydroxidu sodného v 6 ml vody se získá 3,2 g surového nehomogenního produktu, jehož vakuovou destilací se získá asi polovina žádané base vroucí při 162 až 165 °C/0,5 kPa. Neutralizační dihydrátem kyseliny oxalové v acetonu poskytuje krystalický bis(hydrogenoxalát), který krystalisuje z vodného ethanolu a v čistém stavu taje při 154 až 156 °C.

Příklad 3

N,N-Dimethyl-1-(4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin

K suspensi 5,2 g hydrobromidu N,N-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu (D.R.P. 693,353) v 30 ml 2-propanolu se přidá roztok 2,9 g hydroxidu sodného ve 3 ml vody a po 30 min míchání se přidá 2,9 g hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 10 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší

se a odpaří. Získá se 2,8 g (56 %) prakticky homogenní base, která se neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru převede na dihydrochlorid, který se vyčistí krystalisací z těžší směsi rozpouštědel, t.t. 235 až 237 °C.

Příklad 4

1-(4-(3-Dimehtylaminopropoxy)fenyl)-2-propylamin

Reakcí 5,8 g hydrobromidu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 5,1 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu v 35 ml 2-propanolu za přítomnosti 4,5 g hydroxidu sodného v 5 ml vody se získá analogicky 4,5 g nehomogenní olejovité base, která se převede na dihydrochlorid a vyčistí se jeho krystalisací z ethanolu, t.t. 233 až 235 °C.

Příklad 5

N-Methyl-1-(4-(3-dimethylaminopropoxy)fenyl)-2-propylamin

Reakcí 7,3 g N-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 8,0 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu v 45 ml 2-propanolu za přítomnosti 9,0 g hydroxidu sodného v 10 ml vody se získá jako v předešlých příkladech 8,0 g nehomogenního surového produktu, který neutralisací chlorovodíkem ve směsi 2-propanolu a etheru poskytne 10,8 g dihydrochloridu. Jeho krystalisací ze směsi ethanolu a acetonu se získá homogenní dihydrochlorid žádané látky tající při 212 až 214 °C.

Příklad 6

N,N-Dimethyl-1-(4-(3-dimethylaminopropoxy)fenyl)-2-propylamin

Reakcí 5,2 g hydrobromidu N,N-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 4,0 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu v 30 ml 2-propanolu za přítomnosti 3,6 g hydroxidu sodného ve 4 ml vody se získá analogicky 4,2 g téměř homogenní olejovité base, která neutralisací chlorovodíkem v 2-propanolu poskytne krystalický dihydrochlorid, který krystalisuje ze směsi ethanolu a etheru a taje v čistém stavu při 259 až 261 °C.

Příklad 7

1-(4-(3-Dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin

K suspensi 10,5 g hydrobromidu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu v 60 ml 2-propanolu se přidá roztok 5,4 g hydroxidu sodného v 7 ml vody a po 30 min míchání se přidá 6,9 g hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu. Směs se vaří za míchání 6 h pod zpětným chladičem. Analogickým zpracováním se získá 10,2 g směsi basí, která se chromatografuje na 300 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 5,55 g (35 %) homogenního vedlejšího produktu, kterým je N-(2-diethylaminoethyl)-1-(4-(2-diethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin, který poskytuje krystalický trihydrochlorid tající při 187 až 189 °C (ethanol-ether). Pokračováním chromatografie elucí chloroformem se získá 6,15 g (54 %) homogenní žádané base, která poskytuje krystalický dipikrát (t.t. 181 až 183 °C (ethylacetát)) a krystalický bis(hydrogenoxalát), t.t. 135 až 137 °C, který krystalisuje z ethanolu jako hemihydrát.

Příklad 8

N-Methyl-1-(4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 3,70 g N-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu a 5,4 g hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu v 35 ml 2-propanolu za přítomnosti 3,2 g hydroxidu sodného ve 4 ml vody se získá 5,4 g olejovité směsi basí, z které se chromatografií na 120 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II) předem oddělí elucí směsí petroletheru a benzenu a potom samotným benzenem 1,75 g (22 %) homogenního vedlejšího produktu, tj. N-(2-diethylaminoethyl)-N-methyl-1-(4-(2-diethylaminoethoxy)-fenyl)-2-propylaminu (tripikrát, t.t. 188 až 190 °C (ethylacetát)). Pokračováním chromatografie elucí směsí benzenu a chloroformu a samotným chloroformem se získá 2,7 g (46 %) homogenní žádané base, která poskytuje krystalický dipikrát tající při 160 až 162 °C (ethylacetát).

Příklad 9

N,N-Dimethyl-1-(4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 5,2 g hydrobromidu N,N-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 4,3 g hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu v 30 ml 2-propanolu za přítomnosti 3,6 g hydroxidu sodného ve 4 ml vody a 0,2 g benzyltriethylamoniumchloridu se získá 4,9 g surové base, která se vyčistí krystalisací dihydrochloridu, t.t. 177 až 179 °C (ethanol-ether).

Příklad 10

1-(4-(2-Pyrrolidinoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 5,8 g hydrobromidu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 5,3 g hydrochloridu 2-pyrrolidinoethylchloridu ve 40 ml 2-propanolu za přítomnosti 4,5 g hydroxidu sodného v 6 ml vody se získá 6,0 nehomogenního olejovitého produktu, který se převede na dihydrochlorid. Krystalisací z vodného ethanolu se získá hemihydrát dihydrochloridu žádané látky s t.t. 208 až 210 °C.

Příklad 11

N-Methyl-1-(4-(2-pyrrolidinoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 3,7 g N-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 5,3 g hydrochloridu 2-pyrrolidinoethylchloridu v 35 ml 2-propanolu za přítomnosti 3,2 g hydroxidu sodného v 6 ml vody se získá 5,6 g nehomogenního olejovitého produktu. Ten se převede na bis(hydrogenoxalát), který se vyčistí krystalisací z vodného 2-propanolu; krystalisuje jako hemihydrát tající při 145 až 147 °C.

Příklad 12

N,N-Dimethyl-1-(4-(2-pyrrolidinoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 5,2 g hydrobromidu N,N-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 4,3 g hydrochloridu 2-pyrrolidinoethylchloridu v 30 ml 2-propanolu za přítomnosti 3,6 g hydroxidu sodného ve 4 ml vody se získá 4,7 g surového olejovitého produktu, který se převede na dihydrochlorid. Jeho krystalisací ze směsi 95% ethanolu a etheru se získá v čisté formě jako monohydrát tající při 221 až 222 °C.

Příklad 13

1-(4-(2-Piperidinoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 4,7 g hydrobromidu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 4,3 g hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu v 35 ml 2-propanolu za přítomnosti 3,6 g hydroxidu sodného ve 4 ml vody se získá 4,5 g směsi basí, která se převede na dihydrochlorid. Jeho opakovanou krystalisací ze směsi 95% ethanolu a acetonu se získá hemihydrát dihydrochloridu žádané látky.

Příklad 14

N-Methyl-1-(4-(2-piperidinoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 3,3 g N-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 5,0 g hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu v 35 ml 2-propanolu za přítomnosti 2,8 g hydroxidu sodného v 5 ml vody a 0,2 g benzyltriethylamoniumchloridu se získá 5,4 g nehomogenního olejovitého produktu, který se destiluje ve vakuu; t.v. 175 až 178 °C/0,13 kPa. Převede se na dihydrochlorid, který krystalisuje ze směsi ethanolu a acetonu a v čistém stavu taje při 140 až 142 °C.

Příklad 15

N,N-Dimethyl-1-(4-(2-piperidinoethoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 5,2 g hydrobromidu N,N-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 4,6 g hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu v 35 ml 2-propanolu za přítomnosti 3,6 g hydroxidu sodného ve 4 ml vody se získá 5,1 g olejovitého produktu, který se převede na dihydrochlorid. Krystalizací ze směsi ethanolu a etheru se získá jako homogenní hemihydrát tající při 236,5 až 238,5 °C.

Příklad 16

1-(4-(3-Piperidinopropoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 5,8 g hydrobromidu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 6,3 g hydrochloridu 3-piperidinopropylchloridu ve 40 ml 2-propanolu za přítomnosti 4,5 g hydroxidu sodného v 6 ml vody se získá 6,6 g nehomogenního olejovitého produktu, který se převede na dihydrochlorid. Jeho krystalisací z 95% ethanolu se získá čistý monohydrát žádaného dihydrochloridu, t.t. 265 až 267 °C.

Příklad 17

N-Methyl-1-(4-(3-piperidinopropoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 7,4 g hydrobromidu N-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 14,7 g hydrochloridu 3-piperidinopropylchloridu v 50 ml 2-propanolu za přítomnosti 9,0 g hydroxidu sodného v 10 ml vody se získá 16,2 g nehomogenního olejovitého produktu, ze kterého se žádaná base vydestiluje jako frakce s t.v. 180 až 185 °C/0,13 kPa. Převede se na dihydrochlorid, který krystalisuje ze směsi ethanolu a acetonu a taje při 236 až 238 °C.

Příklad 18

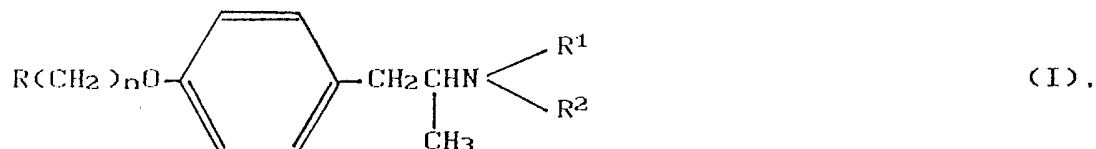
N,N-Dimethyl-1-(4-(3-piperidinopropoxy)fenyl)-2-propylamin

Podobnou reakcí 5,2 g hydrobromidu N,N-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminu s 5,1 g hydrochloridu 3-piperidinopropylchloridu v 35 ml 2-propanolu za přítomnosti 3,6 g hydroxidu sod-

ného ve 4 ml vody se získá 4,6 g surové olejovité base, která se vyčistí krystalisací dihydrochloridu ze směsi 95% ethanolu a etheru; hemihydrát tající při 253 až 255 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových 1-(4-(aminoalkoxy)fenyl)-2-propylaminů obecného vzorce I



ve kterém R značí zbytek dimethylamino, diethylamino, pyrrolidino nebo piperidino, n značí 2 nebo 3 a R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo methyl a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se 1-(4-hydroxyfenyl)-2-propylaminy obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako ve vzorci I, podrobí působení tero.aminoalkylchloridů obecného vzorce III



ve kterém R a n značí opět totéž jako ve vzorci I, ve vroucím 2-propanolu za přítomnosti 40 až 50% vodného roztoku hydroxidu sodného, načež se získané surové base I převedou na soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami a vyčistí se jejich krystalisací.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že vychází aminy vzorce II se použijí ve formě basí nebo hydrobromidů a aminy vzorce III výhradně ve formě hydrochloridu a podle toho se použije 2 nebo 3 ekvivalentů hydroxidu sodného.