

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 268 634

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 6946-88.C
(22) Přihlášeno 20 10 88

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 07 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 C 93/14

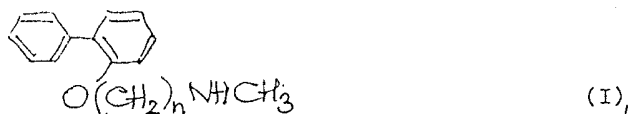
(75)
Autor vynálezu

ČERVENÁ IRENA ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 2-(methylaminoalkoxy)-
bifenylo a jejich hydrochloridů

(57) Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy 2-(2-methylaminoethoxy)- a 2-(3-methylaminopropoxy) bifenylo a jejich hydrochloridů. Jmenované base jsou meziprodukty syntézy farmakodynamicky účinných látek a hydrochloridy mají samy o sobě antiserpinový účinek a jsou tedy potenciálními antidepressivy. Způsob jejich přípravy spočívá v reakci příslušných 2-(dimethylaminoalkoxy)bifenylo s chlormravenčanem ethylnatým ve vroucím benzenu a v následující hydrolyse vzniklých ethylesterů N-((2-bifenyloxy)alkyl)-N-methylkarbamových kyselin vroucím ethanolic-kým roztokem hydroxidu draselného. Vzniklé base lze případně neutralisací chlorovodíkem nebo kyselinou chlorovodíkovou převést na krystalické hydrochloridy.

Vynález se týká způsobu přípravy 2-(methylaminoalkoxy)bifenylů obecného vzorce I



ve kterém n je 2 nebo 3, a jejich hydrochloridů.

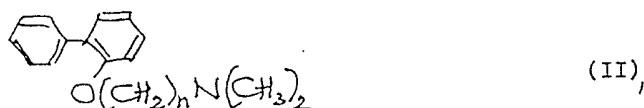
Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou meziprodukty synthesy farmakodynamicky účinných látek a kromě toho samy o sobě vykazují vlastnosti potenciálních antidepresiv.

Konkrétně lze o látkách podle vynálezu uvést toto:

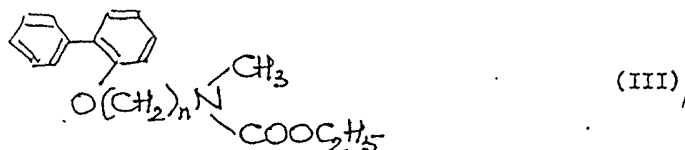
2-(2-Methylaminoethoxy)biphenyl (I, n = 2) byl testován ve formě hydrochloridu. Jeho akutní toxicita u myši při orálním podání, $LD_{50} = 242$ mg/kg. V orální dávce 50 mg/kg vykazuje mírné antagonistické působení v testu ulcerogenního účinku reserpinu u krys, což je typické pro antidepresiva. Dále vykazuje ochranný účinek v testu maximálního elektrošoku u myši, $PD_{50} = 22,7$ mg/kg p.o., což je typické pro antiepileptika.

2-(3-Methylaminopropoxy)biphenyl (I, n = 3) byl testován rovněž ve formě hydrochloridu při orálním podání. Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 401$ mg/kg. V orální dávce 50 mg/kg vykazuje rovněž mírné antagonistické působení v testu reserpinových vředů u krys.

Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle vynálezu spočívá ve dvoustupňovém procesu, který vychází z 2-(dimethylaminoalkoxy)bifenylů obecného vzorce II



ve kterém n značí totéž jako ve vzorci I. Tyto látky se v prvním stupni parciálně demethylují reakcí s ohlormravenšanem ethylnatým ve vroucím benzenu. Vznikají karbamáty obecného vzorce III



ve kterém n značí opět totéž jako ve vzorci I. Ve druhém stupni se tyto karbamáty hydrolyzují vroucím roztokem hydroxidu draselného v ethanolu. Získají se base obecného vzorce I, které lze případně neutralisovat ohlоровodíkem nebo kyselinou ohlоровodíkovou převést na hydrochloridy. Výchozí látky obecného vzorce II byly popsány v literatuře (Brit.pat. 521,575). Dále uvedené příklady jsou pouze ilustrací možností vynálezu a není jejich úkolem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat. Látky ve vynálezu popsané jsou nové a jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami.

Příklad 1

2-(2-Methylaminoethoxy)bifenyl (I, $n = 2$)

K míchanému roztoku 8,5 g 2-(2-dimethylaminoethoxy)bifenylu v 50 ml benzenu se během 10 min přikape roztok 7,8 g chlormravenčanu ethylnatého ve 20 ml benzenu, směs se míchá 30 min při 60 až 70 °C a potom vaří 5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zředí benzenem, promyje se 1 : 1 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se a odpaří. Získá se 9,5 g (90 %) olejovitého ethylesteru kyseliny N-(2-(2-bifenyloxy)ethyl)-N-methylkarbamové, který krystalisuje ze směsi benzenu a petroletheru, t.t. 35 až 38 °C.

Směs 23,5 g tohoto produktu, 22 g hydroxidu draselného a 35 ml vody se míchá a vaří 9,5 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří ve vakuu, zbytek se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Z benzenového extraktu se base převede třepáním s přebytkem 3MHC1 do vodné fáze, oddělený vodný roztok se zalkalísuje vodným amoniakem a uvolněná base se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá žádaný produkt vzorce I ($n = 2$) jako olej ve výtěžku 17,3 g (97 %). Rozpustí se ve 20 ml ethanolu a k roztoku se přidá mírný přbytek roztoku chlorovodíku v etheru. Stáním se vyloučí krystalický hydrochlorid, který krystalisuje z ethanolu a taje při 153 až 155 °C.

Příklad 2

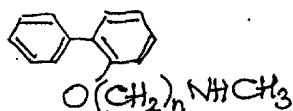
2-(3-Methylaminopropoxy)bifenyl (I, $n = 3$)

Podobně jako v předešlém příkladu se vařením 17,1 g 2-(3-dimethylaminopropoxy)-bifenylu s 15,0 g chlormravenčanu ethylnatého ve 40 ml benzenu po dobu 6 h získá 19,0 g (90 %) olejovitého ethylesteru kyseliny N-(3-(2-bifenyloxy)propyl)-N-methylkarbamové, který se dále zpracuje bez jakéhokoliv čištění.

Reakcí 12,2 g tohoto produktu s vroucím roztokem 11,4 g hydroxidu draselného ve 20 ml ethanolu (9 h) se získá 9,2 g (90 %) surové olejovité base vzorce I ($n = 3$). Podobně jako v předešlém příkladu se převede na hydrochlorid, který krystalisuje z ethanolu a taje při 141 až 143 °C.

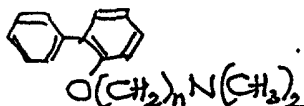
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 2-(methylaminoalkoxy)bifenylů obecného vzorce I



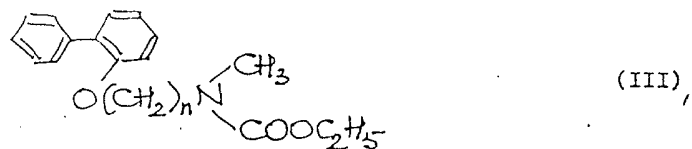
(I),

ve kterém n je 2 nebo 3, a jejich hydrochloridů, vyznačující se tím, že se 2-(dimethylaminoalkoxy)bifenylů obecného vzorce II



(II),

ve kterém n značí totéž jako ve vzorci I, podrobí reakci s chlormravenďanem ethylnatým ve vroucím benzenu, získané karbamáty obecného vzorce III



ve kterém n značí totéž jako ve vzorci I, se hydrolysuji vroucím roztokem hydroxidu draselného v ethanolu, načež se získané base případně převedou neutralisací chlorovodíkem nebo kyselinou chlorovodíkovou na hydrochloridy.