



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211322

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 26 09 80
(21) (PV 6512-80)

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 03 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/28

(75)

Autor vynálezu

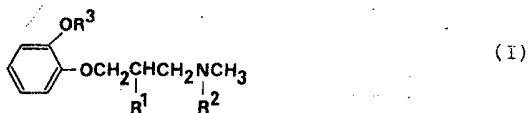
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠINDELAŘ KAREL ing. CSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54) 2-Substituované 3-(aryloxy)propylaminy a jejich soli

Vynález se týká 2-substituovaných 3-(aryloxy)propylaminů a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, v jejichž molekulách 2-substituent je methyl nebo fenyl, aryl je 2-methoxyfenyl, 2-ethoxyfenyl nebo 2-benzyloxyfenyl a aminoskupina je substituována jedním nebo dvěma methyly. Tyto látky a jejich soli mají v testech na zvířatech farmakologické účinky, které tvoří předpoklady jejich použitelnosti jako neurotropních a kardiovaskulárních léčiv. Hlavními typy účinků jsou mírná centrálně stimulační aktivita spojená s antireserpinovým efektem (typické pro antidepresiva), dále účinnost hypotenzivní a antiarytmická (použitelná v léčbě srdečních arytmií). Vynález je zaměřen na látkovou ochranu popisovaných substancí, avšak příklady provedení popisují i způsoby přípravy předmětných látek. Tyto spočívají v reakcích draselných solí guajakolu, 2-ethoxyfenolu a 2-benzyloxyfenolu s 2-methyl-3-dimethylaminopropylchloridem, resp. 2-fenyl-3-dimethylaminopropylchloridem, ve vroucím 2-butanonu za přítomnosti jodidu draselného. Tímto způsobem se získají N,N-dimethyl-3-(aryloxy)-2-methyl (nebo fenyl) propylaminy. Jejich parciální demethylací působením chlornaravenčanu ethylnatého a následující alkalickou hydrolysou resultujících surových karbamátů se potom získají N-methyl-3-(aryloxy)-2-methyl (nebo fenyl) propylaminy. Všechny připravené báze jsou olejovité, avšak neutralizací kyselinami poskytují krystalické soli (s výhodou hydrochloridy nebo hydrogenmaleináty).

211322

Tento vynález se týká 2-substituovaných 3-(aryloxy)propylaminů obecného vzorce I,



ve kterém R¹ značí methyl nebo fenyl, R² je methyl nebo atom vodíku a R³ je methyl, ethyl nebo benzyl, a jejich soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli se vyznačují farmakologickými účinky, které tvoří předpoklady jejich použitelnosti jako neurotropních a kardiovaskulárních léčiv. Hlavními typy účinků jsou mírná centrálně stimulační aktivita spojená s antireserpinovým efektem (typické pro antidepresiva), dále účinnost hypotenzivní a antiarytmická (použitelná v léčbě srdečních arytmií).

Příklady účinků jednotlivých látek podle vynálezu v testech na zvířatech:

N,N-Dimethyl-3-(2-methoxyfenoxy)-2-methylpropylamin(hydrogenmaleinát): Akutní toxicita na myších, LD₅₀ = 30,2 mg/kg i. v. V i. v. dávce 3 mg/kg prodlužuje trvání hypnotického účinku standardní dávky thiopentalu u myší 1,7 krát. V intraperitoneální dávce 40 mg/kg má signifikantní antireserpinový účinek v testu reserpinové ptosy u myší.

N,N-Dimethyl-3-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpropylamin(hydrogenmaleinát): LD₅₀ = 25 mg/kg i. v. V i. v. dávce 5 mg/kg zvyšuje aktivitu a reaktivitu myší a působí tedy mírně excitačně.

N,N-Dimethyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-methylpropylamin(hydrogenmaleinát): LD₅₀ = 17,5 mg/kg i. v. V i. v. dávce 3 mg/kg mírně snižuje krevní tlak normotensních krys.

N,N-Dimethyl-3-(2-ethoxyfenoxy)-2-fenylpropylamin(hydrochlorid): LD₅₀ = 12,5 mg/kg i. v. V dávce vyšší než 2 mg/kg i. v. zvyšuje aktivitu a reaktivitu myší a vyvolává ataxii. V i. v. dávce 1 mg/kg mírně zvyšuje krevní tlak normotensních krys. Celkově projevuje mírnou excitační a sympathomimetickou aktivitu.

N,N-Dimethyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-fenylpropylamin(hydrogenmaleinát): LD₅₀ = 20 mg/kg i. v. V i. v. dávce 2 mg/kg má účinek hypotenzivní; snižuje krevní tlak normotensních krys o 20 % na dobu nejméně 10 min. Má výrazný účinek antiarytmický; v i. v. dávkách 0,5-1,0 mg/kg statisticky významně prodlužuje latenci ventrikulárních extrasystol u krys vyvolávaných akonitinem; v tomto testu je účinnější než chinidin.

N-Methyl-3-(2-methoxyfenoxy)-2-methylpropylamin(hydrogenmaleinát): LD₅₀ = 24,5 mg/kg i. v. V i. v. dávce 2,5 mg/kg prodlužuje trvání hypnotického účinku standardní dávky thiopentalu u myší 4,8 krát. V i. p. dávce 40 mg/kg má signifikantní antireserpinový účinek v testu reserpinové ptosy u myší. V dávkách vyšších než 6 mg/kg i. v. vyvolává u myší zvýšení aktivity a výraznou ataxii. Látka má charakter potenciálního antidepresiva.

N-Methyl-3-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpropylamin(hydrogenmaleinát): LD₅₀ = 30 mg/kg i. v. V dávkách vyšších než 6 mg/kg i. v. působí u myší excitačně.

N-Methyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-methylpropylamin(hydrogenmaleinát): LD₅₀ = 25 mg/kg i. v. V dávkách 2,5-5,0 mg/kg i. v. vyvolává ataxii u myší v testu rotující tyčky. V dávkách vyšších než 5 mg/kg i. v. působí excitačně u myší. V dávkách 1-2,5 mg/kg i. v. působí hypotenzivně u normotensních krys a v dávkách dvojnásobných má antiarytmický účinek (vůči akonitinovým arytmiím) u krys (přibližně rovný účinku chinidinu).

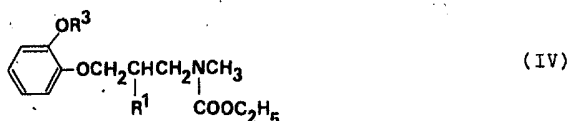
V příkladech provedení jsou popisovány metody syntesis látek podle vynálezu. Základní metodou je reakce 2-substituovaných 3-dimethylaminopropylchloridů vzorce II,



ve kterém značí totéž jako ve vzorci I, s draselnými solemi 2-substituovaných fenolů vzorce III,



ve kterém R^3 má rovněž stejnou platnost jako ve vzorci I. Reakce se provádí s výhodou ve vroucím 2-butanonu za přítomnosti jodidu draselného. Produkty jsou látky vzorce I, kde $\text{R}^2 = \text{methyl}$. Z těchto látek lze dospět k látkám vzorce I, kde $\text{R}^2 = \text{H}$, dvoustupňovým postupem, při kterém se na dimethylaminosloučeniny nejprve působí chlormravenčanem ethylnatým ve vroucím benzenu. Probíhá parciální demethylace a resultují karbamáty vzorce IV,



ve kterém R^1 a R^3 značí totéž jako ve vzorci I. Tyto karbamáty se neisolují v čistém stavu, ale jako surové produkty se podrobí hydrolyse koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného v ethanolu za horka. Tímto způsobem se získají látky vzorce I, kde $\text{R}^2 = \text{H}$.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou bazické povahy a neutralisací kyselinami poskytují soli. Některé z těchto solí dobře krystalují a jsou rozpustné ve vodě a jsou tudíž výhodnější než volné báze k přípravě lékových forem a pro provádění farmakologických testů. Pokud jsou takové soli farmaceuticky nezávadné, tj. jsou prakticky prosté farmakodynamických efektů, jsou součástí předmětu tohoto vynálezu.

Příklady provedení

1. N,N-Dimethyl-3-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpropylamin

Neutralisací 2-ethoxyfenolu (t. v. $116^\circ\text{C}/4,8 \text{ kPa}$, E. Klarmann a spol., J. Amer. Chem. Soc. **54**, 1204, 1932) hydroxidem draselným v ethanolu a odpařením získaného roztoku za sníženého tlaku se připraví pevná draselná sůl 2-ethoxyfenolu.

Směs 9,5 g této soli, 7,5 g 2-methyl-3-dimethylaminopropylchloridu, 80 ml 2-butanonu a 2,0 g jodidu draselného se míchá a vaří 16 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku, k zbytku se přidá 50 ml 5% roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se benzenem. Extrakt se suší bezvodým uhličitánem draselným a destiluje. Získá se 10,4 g (81 %) žádané báze vroucí při 111 až $113^\circ\text{C}/60 \text{ Pa}$. Neutralisací báze (3,0 g) kyselinou maleinovou (1,5 g) v ethanolu a přidáním etheru se připraví krystalický hydrogenmaleinát (4,2 g), který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 83 až 84°C .

Příprava výchozího 2-methyl-3-dimethylaminopropylchloridu byla sice v literatuře popsána (J. W. Jones, U. S. Pat. 3 317 474; J. P. Bourguin a spol., Helv. Chim. Acta **41**, 1072 (1958); J. Brajtburg, Pol. pat. 56 435), avšak látku lze výhodně připravit dále popsaným novým postupem:

Roztok 47,3 g 2-methyl-3-dimethylaminopropanolu (V. J. Traynelis, J. G. Dadura, J. Org. Chem. 26, 686, 1961) ve 200 ml benzenu se za míchání nasytí bezvodým chlorovodíkem. Potom se přikape 72 g thionylchloridu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem a vyloučený hydrochlorid 2-methyl-3-dimethylaminopropylchloridu se po ochlazení odsaje, promyje se trochou benzenu a vysuší ve vakuu. Získá se 66,4 g (96 %) látky tající při 172 °C. Rozkladem hydrochloridu 50% roztokem hydroxidu sodného se uvolní báze, která se extrahuje etherem, extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Zbylá olejovitá báze 2-methyl-3-dimethylaminopropylchloridu se používá k další práci v tomto surovém stavu.

2. N,N-Dimethyl-3-(2-methoxyfenoxy)-2-methylpropylamin

Podobně jako v předešlém případě se provede příprava draselné soli 2-methoxyfenolu neutralisací guajakolu hydroxidem draselným v ethanolu a odpařením roztoku.

Rovněž reakce 11,1 g této soli, 9,5 g 2-methyl-3-dimethylaminopropylchloridu, 2,5 g jodidu draselného ve 100 ml vroucího 2-butanonu se provede podobně jako v předešlém případě (doba varu 13 h). Získá se 11,7 g (77 %) žádané báze vroucí při 90 až 95 °C/33 Pa. Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje hydrogenmaleinát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 121 až 122 °C.

3. N,N-Dimethyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-methylpropylamin

Podobně jako v předešlých případech se připraví draselná sůl 2-benzyloxyfenolu neutralisací této látky (J. H. Jones, G.T. Young, J. Chem. Soc. /C/ 1968, 436) hydroxidem draselným v ethanolu a odpařením roztoku.

Rovněž reakce této soli (ze 14,0 g 2-benzyloxyfenolu), 10,0 g 2-methyl-3-dimethylaminopropylchloridu a 2 g jodidu draselného v 80 ml 2-butanonu se provede analogicky jako v předešlých případech (doba varu 16 h). Získá se 17,5 g (84 %) žádané báze s t. v. 163 až 166 °C/173 Pa. Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje hydrogenmaleinát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 95 až 97 °C.

4. N,N-Dimethyl-3-(2-ethoxyfenoxy)-2-fenylpropylamin

Roztok 7,0 g 2-ethoxyfenolu a 3,4 g hydroxidu draselného v ethanolu se za sníženého tlaku odpaří do sucha. K zbylé draselné soli se přidá 80 ml 2-butanonu, 10,2 g 2-fenyl-3-dimethylaminopropylchloridu a 1,5 g jodidu draselného a směs se míchá a vaří pod zpětným chladičem 16 h. Po ochlazení se zfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 5% roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a destiluje. Po odstranění 5,1 g níže vroucí frakce (60 až 95 °C/93 Pa) se jímá 7,0 g (46 %) žádané báze vroucí při 148 °C/93 Pa. Neutralisací chlorovodíkem v etheru poskytuje hydrochlorid, který krystaluje z acetonu a taje při 157 až 159 °C.

O potřebném výchozím 2-fenyl-3-dimethylaminopropylchloridu existuje v literatuře zmínka (G. Benoit, R. Herzog, Bull. Sci. Pharmacol. 42, 34, 102, 1935; Chem. Abstr. 33, 6259, 1939); lze jej připravit tímto způsobem:

Roztok 75,7 g ethylesteru kyseliny 2-fenyl-3-dimethylaminopropionové (G. Satzinger, Justus Liebig's Ann. Chem. 728, 64, 1969) ve 200 ml etheru se přikape během 4 h do míchané suspenze 8,2 g hydridu lithnohlinitého ve 150 ml etheru a směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží pomalým přikapáním roztoku 12 g hydroxidu sodného v 33 ml vody, směs se míchá 30 min, pevná látka se odsaje a promyje etherem. Filtrát se vysuší uhlíčitánem draselným a destiluje. Získá se 50,1 g (82 %) 2-fenyl-3-dimethylaminopropanolu vroucího při 136 až 146 °C/1,6 kPa.

Roztok 50,2 g 2-fenyl-3-dimethylaminopropanolu v 250 ml benzenu se za míchání nasytí

chlorovodíkem a potom se přikape 50 g thionylchloridu. Směs se vaří 2,5 h pod zpětným chladičem, ponechá se v klidu přes noc při teplotě místnosti, vyloučený hydrochlorid 2-fenyl-3-dimethylaminopropylchloridu se odsaje, promyje petroletherem a vysuší ve vakuu; 50,4 g (86 %), t. t. 179 až 181 °C. Báze se uvolní 50% roztokem hydroxidu sodného, izoluje se extrakcí etherem, extrakt se odpaří a olejovitý zbytek se používá v surovém stavu k další práci.

5. N,N-Dimethyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-fenylpropylamin

Podobně jako v předešlém případě se z 14,2 g 2-benzyloxyfenolu připraví pevná draselná sůl, ke které se přidá 80 ml 2-butanonu, 14,2 g 2-fenyl-3-dimethylaminopropylchloridu a 1,5 g jodidu draselného a směs se za míchání vaří 18 h pod zpětným chladičem. Zpracováním jako v předešlém případě se získá 12,1 g (47 %) žádané báze vroucí při 197 až 200 °C/93 Pa. Neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu a přidavkem etheru se získá hydrogenmaleinát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 64 až 68 °C.

6. N-Methyl-3-(2-methoxyfenoxy)-2-methylpropylamin

Roztok 11,6 g N,N-dimethyl-3-(2-methoxyfenoxy)-2-methylpropylaminu ve 40 ml benzenu se přivede k varu pod zpětným chladičem a za varu a za míchání se během 10 min přikape roztok 8,4 g chlormravenčanu ethylnatého ve 20 ml benzenu. Směs se vaří 90 min pod zpětným chladičem, po ochlazení se promyje zředěnou kyselinou solnou a vodou, vysuší se uhlíčenem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (14,2 g olejovitého karbamátu) se rozpustí v 16 ml ethanolu, přidá se 14 g hydroxidu draselného a směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 130 až 140 °C. Potom se zředí vodou a extrahuje benzenem.

Extrakt se promyje vodou a báze se převede do vodné fáze třepáním s přebytkem 10% kyselinou solnou. Oddělený roztok hydrochloridu se zalkalísuje zředěným roztokem hydroxidu sodného, uvolněná báze se extrahuje benzenem a extrakt se zpracuje destilací; 8,9 g (82 %), t. v. 102 °C/93 Pa. Takto získaná báze se převede neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu na hydrogenmaleinát, který se vyloučí přidavkem etheru a krystaluje ze směsi ethanolu a etheru, t. t. 84 až 86 °C.

7. N-Methyl-3-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpropylamin

Podobně jako v předešlém případě se provede reakce 7,2 g N,N-dimethyl-3-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpropylaminu s 5,0 g chlormravenčanu ethylnatého v 50 ml vroucího benzenu. Získaný surový karbamát se hydrolysuje analogicky jako v předešlém případě roztokem 10 g hydroxidu draselného ve 12 ml ethanolu. Získá se 4,7 g (70 %) báze vroucí při 103 °C/80 Pa. Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje hydrogenmaleinát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 90 až 92 °C.

8. N-Methyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-methylpropylamin

Jako v předešlých případech se provede reakce 13,35 g N,N-dimethyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-methylpropylaminu se 7,3 g chlormravenčanu ethylnatého v 60 ml benzenu a potom hydrolysa surového karbamátu pomocí 14 g hydroxidu draselného v 16 ml ethanolu. Získá se 6,0 g (47 %) báze s t. v. 153 až 156 °C/67 Pa. Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje hydrogenmaleinát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 75 až 77 °C. Báze poskytuje též krystalický hydrochlorid s t. t. 87 až 90 °C (aceton-ether).

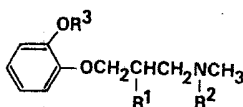
9. N-Methyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-fenylpropylamin

K vroucímu roztoku N,N-dimethyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-fenylpropylaminu (7,9 g) ve 30 ml vroucího benzenu se přikape roztok 3,55 g chlormravenčanu ethylnatého ve 20 ml benzenu a směs se zpracuje podobně jako v předešlých případech. Získaný surový karbamát (9,2 g)

se podobně hydrolysuje pomocí 9 g hydroxidu draselného v 10 ml ethanolu. Získaná báze (2,6 g oleje) poskytuje pomocí chlorovodíku v etheru 2,55 g hydrochloridu, který krystaluje z acetonu a konstantně taje při 124 až 126 °C. Pomocí analys a spekter byl charakterisován jako molekulární komplex hydrochloridů N-methyl-3-(2-benzyloxyfenoxy)-2-fenylpropylaminu a N-methyl-2-fenylallylaminu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2-Substituované 3-(aryloxy)propylaminy obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R¹ značí methyl nebo fenyl, R² je methyl nebo atom vodíku a R³ je methyl, ethyl nebo benzyl, a jejich soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami.