



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196397
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 08 01 75
(21) (PV 7781-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 01 74
(432379) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 85/00
A 61 K 31/135

(72)
Autor vynálezu

MOLLOY BRYAN BARNET a
SCHMIEGEL KLAUS KURT, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 3-aryloxy-3-fenylpropylaminů

1

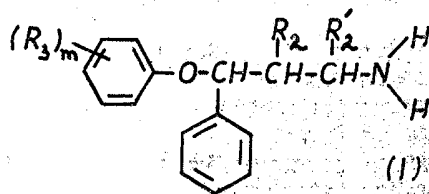
Předložený vynález se týká způsobu přípravy nových 3-aryloxy-3-fenylpropylaminů a jejich solí s kyselinami, které jsou použitelné jako psychotropní činidla, zejména jako antidepresanty.

Terciární 2-fenoxy-2-fenylethylaminy tvoří předmět amerického patentu č. 3 106 564. Sloučeniny jsou použitelná farmakologická činidla s účinkem na centrální nervový systém, včetně použitelnosti jako analeptická činidla bez signifikantního účinku na dýchání. Sloučeniny mají také vysoký účinek jako antihistaminická a anticholinergická činidla. Některé terciární 3-fenoxy-3-fenylpropylaminy a kvartérní amoniové sloučeniny jsou uvedeny v J.Pharmaceutical Society, Japan, 93, 508—519, 1144—53, 1154—61 (1973). Tyto sloučeniny mají mydriatický účinek.

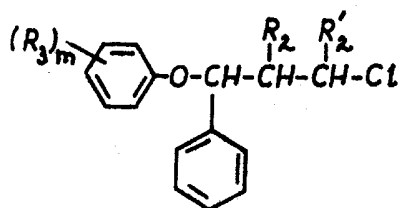
Sekundární a primární 3-aryloxy-3-fenylpropylaminy nejsou dosud známy.

Předložený vynález se týká způsobu přípravy nových 3-aryloxy-3-fenylpropylaminů obecného vzorce I

2



kde R₂ a R'₂ jsou na sobě nezávislé atom vodíku nebo methyl, R₃ je atom halogenu, trifluormethyl, alkyl s 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenyl s 3 až 4 atomy uhlíku a m je 0 nebo 1 a jejich soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami. Způsob podle předloženého vynálezu se vyznačuje tím, že se 3-chlor-1-(substituovaný fenoxy)-fenylpropan obecného vzorce



kde R_2 , R'_2 , R_3 a m mají význam uvedený výše, nechá reagovat s azidem sodným a pak se provede redukce borohydridem sodným a případně se vytvoří soli s farmaceuticky vhodnou kyselinou.

Ve výše uvedeném vzorci R_3 je atom halogenu, alkyl s 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenyl s 3 až 4 atomy uhlíku, například následující atomy nebo skupiny: fluor, chlor, brom, jod, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl, t-butyl, methoxyl, ethoxyl, n-propoxyl, isopropoxyl, allyl, methallyl nebo krotyl. Sloučeniny spadající do rozsahu předloženého vynálezu jsou například:

3-(p-isopropoxyfenyloxy)-3-fenylpropylamin methansulfonát,

3-(p-t-butylfenyloxy)-3-fenylpropylamin glutarát,

3-(o-ethylfenyloxy)-3-fenylpropylamin dihydrogenofosfát.

Do rozsahu předloženého vynálezu rovněž spadají farmaceuticky vhodné soli aminů výše uvedeného vzorce s netoxickými kyselinami. Tyto soli zahrnují soli odvozené od anorganických kyselin jako je

kyselina chlorovodíková,
kyselina dusičná,
kyselina fosforečná,
kyselina sírová,
kyselina bromovodíková,
kyselina jodovodíková,
kyselina dusitá nebo
kyselina fosforitá,

jakož i soli s netoxickými organickými kyselinami včetně alifatických monokarboxylových a dikarboxylových kyselin, fenylem substituovaných alkanových kyselin, hydroxyalkanových kyselin a hydroxyalkandikarboxylových kyselin, aromatických kyselin, alifatických sulfonových kyselin a aromatických sulfonových kyselin. Tyto farmaceuticky vhodné soli zahrnují:

sulfáty,
pyrosulfáty,
bisulfáty,
sulfidy,
bisulfidy,
nitráty,

fosfáty,
monohydrogenofosfáty,
dihydrogenofosfáty,
metafosfáty,
pyrofosfáty,
chloridy,
bromidy,
jodidy,
fluoridy,
acetáty,
propionáty,
dekanonáty,
kapryláty,
akryláty,
formiáty,
isobutyryáty,
kapronáty,
heptanoáty,
propionáty,
oxaláty,
malonáty,
sukcináty,
suberáty,
sebakáty,
fumaráty,
maleáty,
butin-1,4-dioáty,
hexin-1,6-dioáty,
benzoáty,
chlorbenzoáty,
methylbenzoáty,
dinitrobenzoáty,
hydroxybenzoáty,
methoxybenzoáty,
ftaláty,
tereftaláty,
benzensulfonáty,
toluensulfonáty,
chlorbensensulfonáty,
xylensulfonáty,
fenylacetáty,
fenylpropionáty,
fenylbutyryáty,
citráty,
laktáty,
 β -hydroxybutyryáty,
glykoláty,
maláty, tartráty,
methansulfonáty,
propansulfonáty,
naftalen-1-sulfonáty,
naftalen-2-sulfonáty nebo
mandeláty.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou vysokovroucí oleje jestliže jsou ve formě volné báze, ale ve formě solí s kyselinami jsou bílé krystalické pevné látky. Sloučeniny se mohou připravit několika způsoby.

Podle jedné metody se 1-fenyl-3-chlorpropan nechá reagovat s halogenačním činidlem jako je N-bromsukcinimid za vzniku odpovídajícího 1-fenyl-1-brom-3-chlorpropanu. Selektivní náhradou atomu bromu reakcí se sodnou solí fenolu, jako je například sodná sůl o-methoxyfenolu (quajakol) se získá 3-

chlor-1-(1-methoxyfenoxý)-1-fenylpropan také nazývaný jako 3-chlor-1-(o-anisýloxy)-1-fenylpropan). Reakcí 3-chlorderivátu takto vzniklého s azidem sodným se získá odpovídající 3-azido-1-(o-anisýloxy)-1-fenylpropan. Redukcí azidu methaloorganickým redukčním činidlem, jako je borohydrid sodný se získá požadovaný primární amin. Alternativně se chlorsloučenina může nechat reagovat přímo s přebytkem amoniaku ve vysokotlakém reaktoru za vzniku primárního aminu.

Sloučeniny, kde R₂ skupiny jsou methyly se připraví z odpovídajících výchozích sloučenin.

Ty sloučeniny, kde R₂ skupina připojena buď na α nebo β atom uhlíku, je methyl, májí dva asymetrické atomy uhlíku, atom uhlíku nesoucí R₂ methyl a γ atom uhlíku nesoucí fenoxý a fenyl skupiny. Tak mohou tyto sloučeniny existovat ve čtyřech diastereoisomerních formách vyskytujících se jako dva racemické páry, přičemž méně rozpustný pár je označený jako α -dl forma a více rozpustný jako β -dl forma. Každý racemát se může rozdělit na individuální d a l isomery známým způsobem, zejména tvorbou solí s opticky aktivními kyselinami a rozdělením solí krystalisací.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech.

Příklad 1

Příprava 3-(o-methoxyfenoxý)-3-fenylpropylaminu.

Roztok 2,6 g azidu sodného v 10 ml vody se umístí v 100 ml tříhrdlé kulaté baňce opatřené míchadlem, chladičem a teploměrem. Druhý roztok obsahující 2,76 g 3-chlor-1-(o-methoxyfenoxý)-1-fenylpropanu v 30 mililitrech dimethylformamidu se přidá k roztoku azidu sodného a vzniklá směs se zahřívá přes noc při 95 °C. Reakční směs se ochladí, zředí se vodou a třikrát se extrahuje etherem. Etherické extrakty se spojí, spojené extrakty se pětkrát promyjí vodou a pak nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší. Odpařením etheru ve vakuu se získá bezbarvá kapalina sestávající z 3-azido-1-(o-methoxyfenoxý)-1-fenylpropanu. 41 g této sloučeniny se rozpustí v 350 ml isopropanolu. Vzniklý roztok se umístí do 1 litrové kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem, zpětným chladičem a sušicí trubicí. Pak se k roztoku azidu přidá 15,2 g 96 % pevného borohydridu sodného. Vzniklá směs se zahřívá přes noc k bodu varu, načež se nechá vychladnout. Z roztoku se pak ve vakuu odpaří alkohol. Přidá se asi 1,5 litru vody a vzniklá vodná směs se opatrně okyslí 2 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. 3-(o-methoxyfenoxý)-3-fenylpropylamin vzniklý výše uvedenou reakcí se rozpustí ve vodné kyselé fázi jako hydrochlorid. Vodná kyselé fáze se tři-

krát extrahuje etherem, aby se odstranil nereagovaný výchozí materiál. Kyselé fáze se zalkalizuje 5N vodným roztokem hydroxidu sodného. Primární amin, který je v alkalickém roztoku nerozpustný, se oddělí a extrahuje do etheru. Etherická fáze se oddělí a vodně alkalická fáze se ještě dvakrát extrahuje etherem. Etherické extrakty se spojí a spojené fáze se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Odpařením etheru ve vakuu se získá 17 g 3-(o-methoxyfenoxý)-3-fenylpropylamin, který se převede na oxalát postupem podle příkladu 1, 3-(o-methoxyfenoxý)-3-fenylpropylamin oxalát, připravený tímto způsobem má t. t. 118 až 121 °C po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a cyklohexanu. Oxalát se pak převede na hydrochlorid vytvořením volné báze v etherickém roztoku a pak nasycením etherického roztoku plynným chlorovodíkem. Hydrochlorid má t. t. 77 až 78 °C.

Analýsa

vypočteno:

C 65,91, H 6,86, N 4,77, Cl 12,07,

nalezeno:

C 65,13, H 7,12, N 4,61, Cl 12,21.

Výše uvedeným postupem se připraví 3-(p-trifluormethylfenoxý)-3-fenylpropylamin oxalát a teplotě tání 162 až 164 °C. Oxalát se převede na hydrochlorid vytvořením volné báze, extrakcí volné báze do etheru a pak nasycením etherického roztoku volné báze plynným chlorovodíkem. Hydrochlorid má t. t. 130 až 133 °C.

Analýsa

vypočteno:

C 57,93, H 5,17, N 4,22, Cl 10,69,
F 17,18,

nalezeno:

C 57,66, H 5,08, N 4,09, Cl 11,15,
F 16,66.

Výše uvedeným způsobem se připraví 3-fenoxý-3-fenylpropylamin teploty tání 170 až 173 °C.

Analýsa

vypočteno:

C 64,34, H 6,04, N 4,41,

nalezeno:

C 64,49, H 5,80, N 4,67.

Příklad 2

Příprava solí

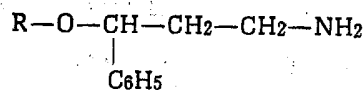
Soli volných bází podle předloženého vynálezu, jiné než hydrochloridy a oxaláty, je-

jichž příprava je uvedena v příkladu 1, se připravují ropuštěním volné báze v etheru a přidáním ekvivalentu vhodné netoxické kyseliny, rovněž v etheru. Takto vzniklé soli, jako jsou například acetáty a benzoáty, jsou nerozpustné v etheru a mohou se izolovat filtrací. Alternativně se aminická báze může rozpustit v ethanolu a přidá se ekvivalent kyseliny v ethanolickém roztoku. V tomto případě vzhledem k tomu, že takto vzniklé soli jsou rozpustné v reakční směsi, mohou se izolovat odpařením rozpouštědla ve vakuu. Soli, které mohou vzniknout výše popsaným postupem, jsou sulfáty, hydrobromidy, fosfáty, hydrogenofosfáty, dihydrogenofosfáty, acetáty, methansulfonáty, subkináty, tartráty, citráty, benzoáty a p-toluensulfonáty.

Jako indikace psychotropní aktivity bylo nalezeno, že sloučeniny podle předloženého vynálezu blokují zvýšení různých fyziologicky aktivních monoaminů. Tato blokáda je prokázána jak in vitro použitím radioak-

tivně značených sloučenin pro stanovení množství zvýšení monoaminu symptosomu z morku krysy, tak in vivo použitím různých metod. Mezi fyziologicky aktivní monoaminy, jejichž zvýšení je blokováno sloučeninami podle předloženého vynálezu patří serotonin a norepinefrin. Zatímco veškeré sloučeniny podle předloženého vynálezu blokují zvýšení monoaminů, některé z nich vykazují vynikající selektivitu, neboť blokují zvyšování jednoho z monoaminů daleko více než ostatních dvou. Tabulka 1 shrnuje výsledky některých stanovení in vitro při blokování zvýšení monoaminů sloučeninami podle předloženého vynálezu. V tabulce ve sloupci 1 je uveden R-substituent 3-fenylpropylaminu a ve sloupcích 2 až 4 je uvedena koncentrace v μg na ml , která blokuje 50 % zvýšení aminu, například aminů norepinefrinu a serotoninu. V nadpisu každého sloupce je uvedena koncentrace určitého monoaminu použitého v pokusu.

Tabulka 1



koncentrace mcg/ml, která blokuje 50% zvýšení aminu

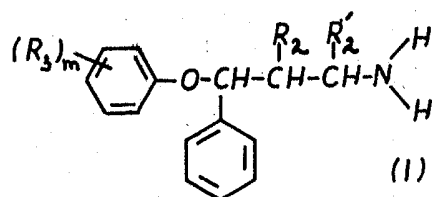
R	Serotin 0,1 μM	Norepinephrin 0,48 μM
fenyl	1,27	0,60
o-methoxyfenyl	0,88	0,97
p-trifluormethylfenyl	0,23	16,6

Při testování u lidí s různými psychosami, které mají depresivní složku, se mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu aplikovat orálně nebo parenterálně. V obou případech je výhodné použít soli sloučenin vzniklých s farmaceuticky vhodnou netoxickou kyselinou. Pro účely orální aplikace se soli mohou smíchat se standardními farmaceutickými nosiči a připravit z nich želatinové kapsle. Obdobně se sloučeniny mohou smísit se škrobem, pojidly apod. a upravit na tablety se zářezem pro snadné dě-

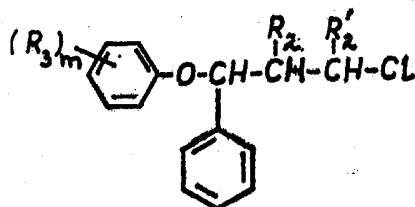
lení na menší dávky. Pro parenterální aplikaci se soli sloučeniny podle předloženého vynálezu, která je rozpustná ve vodě a která je farmaceuticky vhodná, může rozpustit v isotonickém roztoku a aplikovat intramuskulárně, intravenosně nebo podkožně. Pro chronické aplikace se přirozeně dává přednost orálním farmaceutickým formám. Dávková hladina se pohybuje od 1 do 50 mg/dávka 1 až 4krát denně, přičemž celková denní dávka pro člověka je od 1 do 200 mg/den.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 3-aroxy-3-fenylpropylaminů obecného vzorce I



kde R_2 a R_2' jsou na sobě nezávisle atom vodíku nebo methyl, R_3 je atom halogenu, trifluormethyl, alkyl s 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenyl s 3 až 4 atomy uhlíku a m je 0 nebo 1 a jejich soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami, vyznačený tím, že se nechá reagovat 3-chlor-[1-substituovaný fenoxi]-1-fenylpropan obecného vzorce



kde R_2 , R_2' , R_3 a m mají výše uvedený význam s azidem sodným a pak se provede redukce borohydridem sodným a případně se připraví sůl s farmaceuticky vhodnou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu 3-(p-trifluormethylfenoxi)-3-fenylpropylaminu, vyznačený tím, že se 3-chlor-1-(p-trifluormethylfenoxi)-1-fenylpropan nechá reagovat s azidem sodným a pak se provede redukce borohydridem sodným.

3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu 3-(o-methoxyfenoxi)-3-fenylpropylaminu, vyznačený tím, že se nechá reagovat 3-chlor-1-(o-methoxyfenoxi)-1-fenylpropan s azidem sodným a pak se provede redukce s borohydridem sodným.

4. Způsob podle bodu 1 pro přípravu 3-fenoxi-3-fenylpropylaminu, vyznačený tím, že se 3-chlor-1-fenoxi-1-fenylpropan nechá reagovat s azidem sodným a pak se provede redukce s borohydridem sodným.