



(19) KG (11) 62 (13)

C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КР) №07С 2411/27, 209/24;

(51) A61K 31/135

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(10) 1549477

(21) 4027666/SU

(22) 16.06.1986

(31) 2124/84

(32) 31.05.1984

(33) HU

(46) 01.02.1995, Бюл. №2, 1996

(71)(73) Хиноин Дъедъсер Ева Ведьесети Термекек Дъяра РТ, HU

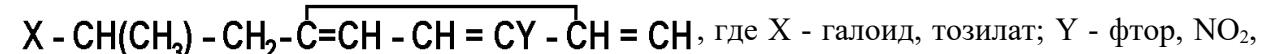
(72) Золтан Эчери, Йожеф Кнолл, Ева Шомфаи, Золтан Терек, Ева Синньеи, Карой Можолич, HU

(56) Патент Швейцарии №524568, кл. C07C 87/28, опубл. 1972

Патент США №3485874, кл. 260-570-8, опубл. 1969

(54) Способ получения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиниламина в виде рацемата или его L-изомера, или его солей

(57) Изобретение касается аминов, в частности способа получения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиниламина в виде рацемата или его L-изомера, или его солей, обладающих антидепрессивным действием и ингибирующих поглощение биогенных аминов, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных соединений указанного класса. Синтез ведут реакцией фенилизопропильного производного общей формулы



с амином общей формулы HNR₁R₂, где R₁ - CH₂-C≡CH, водород; R₂ - фтор, метил. В случае, если R₁ - H, полученный продукт обрабатывают CH≡C - CH₂Br; в случае, если Y - NO₂, продукт восстанавливают и затем полученное аминопроизводное диазотируют в среде фтор-борной кислоты с последующим разложением диазонийфторбората хлоридом меди. Целевой продукт выделяют в виде рацемата, L-изомера или его соли. Новые соединения являются селективными ингибиторами MAO-B-типа (фермент моноаминооксидаза), ингибируют поглощение катехоламинов и косвенно действующихmonoаминов (например, тирамина) и защищают нейроны от эндогенно (6-OHDA) и

экзогенно (МРТР) селективно действующих токсинов при токсичности ЛД₅₀ = 60-64 мг/кг. 4 табл.

Изобретение относится к способу получения нового соединения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиниламина (ПФФ) и его солей, которые получают в форме рацемата или оптически-активного изомера, обладают антидепрессивным действием, являясь при этом ингибитором поглощения биогенных аминов, и в силу указанных свойств могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - выявление в ряду N-фенилизопропилалкиламинов новых соединений, обладающих более высокой антидепрессантной активностью в сочетании с избирательным ингибирующим МАО - В эффект действием.

Пример 1. В запаянной трубке в течение 5 ч нагревают 1.72 г 1-(4-фторфенил)-2-хлорпропана и 1.4 г N-метилпропаргиламина. Реакционную смесь растворяют в 30 %-ном водном этаноле, содержащем хлористоводородную кислоту, и выпаривают. Из остатка получают 0.35 г хлоргидрата (+)-N-метил-N-(2-пропинил)-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т. пл. 130-132°C.

Пример 2. 8.6 г (0.05 моль) 1-(4-фторфенил)-2-хлорпропана и 25 мл 25 %-ного метиламина приводят во взаимодействие в герметичной трубке в течение 5 ч при 70-80°C. Смесь охлаждают, подщелачивают и экстрагируют бензолом. Соединенную органическую фазу высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток перегоняют в вакууме.

4.6 г полученного таким образом (±)-N-метил-[2(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина (т. кип. 87-90°C, 10 мм рт. ст., n_D²⁰=1.4920) растворяют в 48 мл ацетона, куда добавлено 25.28 г (0.19 моль) карбоната калия, затем добавляют по каплям при перемешивании 4.0 г (0.034 моль) дистиллированного пропаргилбромида. Реакционную смесь перемешивают в течение 3.5 ч при 55°C, затем охлаждают и фильтруют, промывают ацетоном и фильтрат выпаривают. Остаток перегоняют в вакууме.

Таким образом получают 3.15-(±)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т.кип. 120-122°C, 10 мм рт. ст., n_D²⁰=1.5050.

Пример 3. 8.34 г (0.03 моль) 1-(4-фторфенил)-2-пропил-n-толуол-сульфоната и 8.26 г N-пропаргиламина приводят во взаимодействие в герметичной трубке в течение 5 ч при 110°C. Смесь растворяют в бензole, затем экстрагируют водным раствором соляной кислоты. Водный слой подщелачивают, экстрагируют бензолом, сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток перегоняют в вакууме.

2.65 г полученного таким образом (+)-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина (т. кип. 117-126°C, 3 мм рт. ст., n_D²⁰= 1.5072) растворяют в 16 мл ацетона, куда добавлено 2.65 г метилиодида. Смесь нагревают с обратным холодильником 2 ч, затем фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют в 10 %-ном растворе соляной кислоты, осветляют и фильтруют. Фильтрат подщелачивают и экстрагируют толуолом. После сушки толуоловый раствор подкисляют этанольным раствором соляной кислоты. Выпавший в осадок продукт отфильтровывают и высушивают. Таким образом получают 2.1 г хлористоводородного (+)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, т.пл. 131-133°C.

Пример 4. 16.72 г (0.1 моль) (±)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил амина, полученного по способу, описанному в примере 2, приводят во взаимодействие с 7.5 г (0.05 моль) D-винной кислоты, растворенной в 1.4 мл воды, и 5 г (0.05 моль) 37 %-ной соляной кислоты в течение 5 ч при 0-5°C. Выделившуюся соль отфильтровывают и промывают водой.

10 г (0.028 моль) из 13.9 г полученного таким образом дигидрата (+)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламингемитартрата (т. пл. 88-91°C) растворяют в воде, подщелачивают и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют с 60 мл ацетона, затем добавляют 22.5 г (0.16 моль) карбоната калия, после чего приливают по каплям при перемешивании 60 %-

ный толуоловый раствор 5.96 г пропаргилбромида. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют в толуоле и экстрагируют 10 %-ным раствором соляной кислоты. Водный экстракт подщелачивают и экстрагируют толуолом. После сушки толуоловый раствор подкисляют до pH 3 31 %-ным этанольным раствором соляной кислоты. Продукт отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат.

Таким образом получают 2.0 г хлористоводородного (\pm)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т. пл. 168-170°C, $n_D^{20}=10.89^\circ\text{C}$ (вода, с=2.5).

Пример 5. 16.77 г (0.05 моль) 1-4-нитрофенил-2-пропил-n-толуолсульфоната приводят во взаимодействие с 7 г (0.1 моль) N-метилпропиниламина в герметичной трубке в течение 5 ч при 70-80°C. После охлаждения реакционную смесь растворяют в 30 %-ном этанольном растворе соляной кислоты и выпаривают. Остаток многократно кристаллизуют из этанола.

5 г (0.018 моль) из 6.7 г полученного таким образом хлористоводородного N-метил-N-пропинил-[2-(4-аминофенил)-1-метил]-этиламина (т. пл. 164-167°C) растворяют в смеси 10 мл воды и 3 мл концентрированной соляной кислоты, после чего добавляют 4.7 г цинковой пыли. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 75°C. Затем раствор подщелачивают и экстрагируют бензолом. Органический слой высушивают и фильтруют, затем выпаривают. Таким образом получают 5 г неочищенного (\pm)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-аминофенил)-1-метил]-этиламина, который диазотируют в среде фторборной кислоты. Полученный таким образом диазонийфторборат разлагают хлоридом меди (I) при 80°C. Получают (\pm)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]этиламин. Смесь подщелачивают и экстрагируют бензолом. Органический слой высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток дистиллируют в вакууме.

Таким образом получают 1.7 г (\pm)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т.кип. 120-122°C, 12 мм рт. ст., $n_D^{20}=1.5054$.

Пример 6. 8.28 г (0.0495 моля) (\pm)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил-N]-этиламина растворяют в 45 мл толуола. К полученному раствору добавляют 0.078 г бензилтриэтиламмонийхлорида и параллельно добавляют 6.48 г (0.0545 моля) бромистого пропаргила и при перемешивании в течение 5 мин при капывают раствор 2.17 г (0.0543 моль) гидроксида натрия в 7.5 мл воды. Температура реакционной смеси повышается от 23 до 26°C. Реакционную смесь перемешивают при 26-28°C в течение 20 ч, после чего происходит разделение фаз, и толуольный слой сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают. Остаток перегоняют при 80-82°C, 0.1 мм рт. ст. В результате получают 5.05 г (\pm)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, $n_D^{20}=1.5050$.

Гидрохлорид этого вещества имеет т. пл. 132-133°C (из этанола и эфира).

Вычислено, %: C 65.59; H 7.09; N 5.79; Cl 14.66; F 7.85.



Найдено, %: C 65.00; H 6.97; N 5.95; Cl 14.90; F 8.01.

Пример 7. 3.38 г (0.022 моль) (\pm)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина растворяют в 35 мл ацетона, после чего добавляют 19 г (0.14 моль) карбоната калия и при перемешивании, в течение 10 мин при капывают 2.95 г (0.025 моль) перегнанного бромистого пропаргила. Температуру смеси повышают от 22 до 25°C. Реакционную смесь в течение 3.5 ч нагревают при 55°C и перемешивании. Затем реакционную смесь выдерживают в течение ночи, фильтруют, трижды промывают 25 мл порциями ацетона и ацетоновый фильтрат выпаривают. Остаток перегоняют при давлении 2 мм рт. ст. В результате получают 2.28 г (\pm)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Выход 51.7 %. Т. кип. 120-122°C, 12 мм рт. ст., $n_D^{20}=1.5050$.

Синтезированное при осуществлении предлагаемого способа соединение было испытано на фармакологическую активность.

Использованы следующие обозначения: 1A-хлоргидрат (+)-N-метил-N-[(2-пропинил)-2(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина (ПФФ); 1B-хлоргидрат (-)-N-метил-N-[(2-

пропинил)-2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина; $p\text{C1P}$ =хлоргидрат (\pm) -N-метил-N-[(2-пропинил)-2-(4-хлорфенил)-1-метил]-этиламина; $p\text{BrP}$ =хлоргидрат $(+)$ -N-метил-N-[(2-пропинил)-2-(4-бромфенил)-1-метил]-этиламина.

1. Мономиноксидазы (МАО) ингибиторная активность

1.1. Ин витро испытания.

1.1.1. Измерение в гомогенизате головного мозга и печени крыс, освобожденном от клеточного ядра. Субстраты: МАО-В: ^{14}C -РЕА-: 0.2 мМ, спец. активность 0.5 $\mu\text{Ci}/\text{мл}.$ МАО-А: ^{14}C -5HT-: 5.0 мМ, спец. активность 0.25 $\mu\text{Ci}/\text{мл}.$

Результаты приведены в табл. 1.

1.1.2. Измеренные на митохондрии головного мозга крысы.

Метод: из головного мозга крыс-самцов вида CFy весом 200-250 г митохондрии были получены следующим образом.

После обезглавливания гомогенизат ткани был получен в 0.25 М сахарозе. Он был центрифужирован в течение 15 мин при 9000 об. и осадок был внесен в 0.25 М сахарозу.

Субстраты: МАО-А: 6×10^{-4} М 5HT, МАО-В: 2×10^{-5} М РЕА. Результаты: ID_{50} величины (М) соединения 1А: МАО-А: 5×10^{-5} , МАО-В: 3×10^{-8} .

1.2. Ин виво испытания, оцененные в гомогенизате головного мозга и печени крыс, освобожденном от клеточного ядра. Метод: крысы были обработаны подкожно различными дозами веществ и спустя 4 ч после введения вещества органы были извлечены и МАО-активность была определена так, как это раскрыто в 1.1.1.

Результаты приведены в табл. 2.

После обработки, которая длилась в течение 21 дня (каждодневная доза 0.25 мг/кг, подкожно, соединение 1А) МАО-В ингибирование составляло 92-94 %, выраженное в процентах от контроля, а МАО-А ингибирование составляло 0 %.

2. Ингибиторная активность поглощения тирамина на легочных артериях кроликов.

Для опытов были использованы кролики обоих полов и весом 2-4 кг. Кролики были умерщвлены ударом в шею и сердце немедленно было изъято и помещено в продуваемый кислородом раствор Кребса. Состав раствора Кребса, ммоль/л: NaCl 111; KCl 4.7; CaCl₂ 2.52; MgSO₄ 1.64; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1.2; глюкоза 11. Кровеносный сосуд был очищен от соединительной ткани и спираль шириной 1.5 мм вырезалась из ткани. Полученный таким образом сегмент кровеносного сосуда был помещен в баню с органом, содержащую раствор Кребса, через которую пропускали газовую смесь, состоящую из 95 % O₂ + 5 % CO₂ и которую термостатировали при 37°C. Механическая активность была зарегистрирована на полуизометрическом компенсографе, используя 1 г заранее установленного груза.

Поглощение тирамина было ингибировано на вышеуказанном препарате соединением 1 В в зависимости от дозы ID_{50} 4.5×10^{-5} М.

Результаты приведены в табл. 3.

3. Ингибирование поглощения биогенных аминов.

4. Активности, стимулирующие активность внешнего фенэтиламина (РЕА) (инвиво МАО-В).

4.1. Активность, стимулирующая мигательную мембрану анестезированных кошек.

Мигательная мембрана сжимается при введении внутривенно дозы, зависимой от РЕА. Кривые активности сжатия от РЕА являются дозами, которые зависимо, сдвигаются влево при внутривенном введении соединения 1А при дозе 0.1 или 0.25 мг/кг.

4.2. Повышение дозы РЕА, индуцирующего стереотипное поведение.

Результаты приведены в табл. 4.

Активность, вызываемая РЕА при дозе 50 мг/кг, усиливается соединением 1А при дозах 0.5-0.25 мг/кг подкожно в зависимости от дозы.

5. Испытания центральной нервной системы.

5.1. Испытание модифицированного вздрогивания.

Соединение 1А не ингибирует рефлекса уклонения у крыс при дозе 15 мг/кг

(метод: Кнолл, 1963).

5.2. Метаболическая норма.

Соединения 1А при дозе 5 кг/кг не повышает метаболизма (обмена веществ) у крыс.

5.3. Испытание активности на потребление пищи.

Испытания были проведены после 96 ч голодания крыс (n=10-13).

Когда соединение 1А вводилось подкожно при дозе 5 мг/кг, то главным образом одночасовое потребление пищи было значительно понижено, а когда были использованы более высокие дозы (10-15 мг/кг, подкожно), пятичасовое потребление пищи было значительно понижено.

5.4. Действие на каталепсию.

Кататония, индуцируемая тетрабеназином при дозе 3 мг/кг, ингибируется в зависимости от дозы обоих соединений 1А и 1В. LD₅₀-1A 2.6 мг/кг; LD₅₀-1B 2.9 мг/кг.

6. Испытания сексуальной активности крыс-самцов.

На инертных крыс-самцов соединение 1А оказывает сильное, длительно продолжающееся стимулирующее действие. Возбуждающее похоть активность от одной единичной дозы 0.1 мг/кг и 0.25 мг/кг соответственно значительно увеличивает количество эякуляций за 24 ч и 2-3 и 4 недели соответственно после введения соединения 1А относительно контроля.

7. Токсичность.

Испытания были проведены на самцах крыс-альбиносов вида CFu весом 100-120 г. Соединения были введены внутривенно и животные находились под наблюдением в течение 48 ч.

В результате для испытуемого вещества 1А токсичность LD₅₀ была 60 мг/кг, для 1В - 64 мг/кг, для pCIP - 35 мг/кг.

Проведенные испытания ин витро на гомогенатах крысиного мозга и печени и митохондриях крысиного мозга показали, что предлагаемые соединения являются более активными и селективными ингибиторами MAO-типа, В, чем pCIP и pBrP. Испытания ин виво на крысах показали, что 1А (ПФФ) является селективным MAO-B ингибитором и более активным, чем pBrP.

При этом 1А не ингибирует поглощение тирамина в терминале норадренергического нерва в полоске легочной артерии кролика.

Биологическая активность предлагаемых соединений обусловлена тремя различными биологическими действиями: селективное ингибирование MAO-B-типа (фермент моноаминоксидаза); ингибирование поглощения катехоламинов и косвенно действующихmonoаминов, например тирамина; защита нейрона от эндогенно (6-OHDA) и экзогено (МРТР) селективно действующих токсинов.

Сочетание этих биологических действий имеет исключительно важное значение для получения селективного и сильнодействующего MAO-B ингибитора без "сырного эффекта".

Благодаря высокому специальному спектру фармакологической активности предлагаемые соединения могут быть использованы в качестве антидепрессанта путем противодействия связанному с возрастом ослаблению функции чернополосатого допоминэргического нейрона, улучшить "качество жизни" старых людей.

Таблица 1

| Орган | 1В | 1А | pCIP | pBrP |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Головной мозг ID ₅₀ | 4.57 x 10 ⁻⁸ | 4.17 x 10 ⁻⁸ | 1.48 x 10 ⁻⁷ | 3.98 x 10 ⁻⁷ |
| MAO-печень, М | 1.98 x 10 ⁻⁸ | 1.19 x 10 ⁻⁸ | 1 x 10 ⁻⁷ | 1.64 x 10 ⁻⁷ |

| | | | | |
|----------------------------------|--------|--------|-------|-------|
| Показатель селективности, печень | 238.38 | 580.68 | 43.47 | 51.28 |
|----------------------------------|--------|--------|-------|-------|

$$\text{Показатель селективности} = \frac{\text{ID}_{50} \text{ MAO - A}}{\text{ID}_{50} \text{ MAO - B}}$$

Таблица 2

| Орган | IB | IA | pBrP |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| ID ₅₀ головной мозг | 0.104 | 0.076 | 5.61 |
| MAO-B - печень, мг/кг | 0.772 | 0.292 | 8.85 |
| Показатель селективности - печень | 148.8 | 168.6 | 13.33 |

$$\text{Показатель селективности} = \frac{\text{ID}_{50} \text{ MAO - A}}{\text{ID}_{50} \text{ MAO - B}}$$

Таблица 3

| Лиганд | Концентрация лиганда, М | Область | ID ₅₀ , М для 1A |
|--------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| NA* | 5 x 10 ⁻⁸ | Гипоталамус | 8 x 10 ⁻⁶ |
| 5HT** | 1 x 10 ⁻⁷ | Гипоталамус (аммонов рог) | 6 x 10 ⁻⁴ |
| DA*** | 1 x 10 ⁻⁷ | Стриатум | 2 x 10 ⁻⁷ |

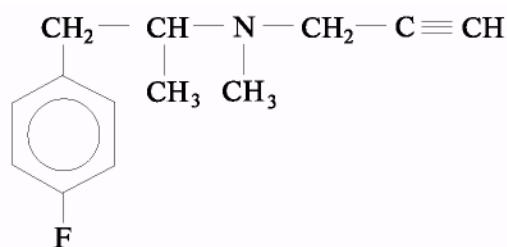
*NA : ³H-норадреналин**5HT : ³H-5-окси-триптамин*** DA : ³H-допамин

Таблица 4

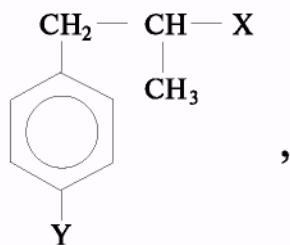
| Соединение | Единицы измерения, мг/кг | Максимальная отметка | Общая отметка |
|--------------|--------------------------|----------------------|---------------|
| 1 (контроль) | - | 0.5 ± 0.22 | 1.17 ± 0.54 |
| 1A | 0.25 | 2.17 ± 0.31 | 8.17 ± 0.87 |
| | 0.1 | 1.67 ± 0.21 | 5.67 ± 0.49 |
| | 0.05 | 1.0 ± 0.37 | 2.83 ± 1.01 |

Формула изобретения

Способ получения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиниламина формулы



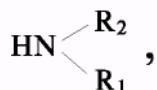
в виде рацемата или его L-изомера, или его солей, отличающийся тем, что фенилизопропильное производное формулы



где X - галоид, тозилат;

Y - фтор, NO₂

вводят во взаимодействие с амином общей формулы



где R₁--CH₂-C ≡ CH₂H;

R₂-H, -CH₃,

в случае, если R₁--CH₂C ≡ CH, R₂-H, полученный продукт метилируют и, в случае, если R₁-H, R₂--CH₃, полученный продукт вводят затем во взаимодействие с HC ≡ C-CH₂Br и, в случае, если J-NO₂, продукт восстанавливают, затем полученное аминопроизводное дигазотируют в среде фторборной кислоты с последующим разложением диазоний фторбората хлоридом меди и целевой продукт выделяют в виде рацемата, L-изомера или его солей.

Ответственный за выпуск Ногай С.А.

Государственная служба ИС КР, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03