

(19) **KG** (11) **63** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **C07C 211/27;**
A61K 31/135

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1609443

(21) 4027653/811

(22) 16.06.1986

(31) 2124/84

(32) 31.05.1984

(33) HU

(46) 01.02.1995 Бюл. №2, 1996

(71)(73) Хиноин Дьедьсер Еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ, НУ

(72) Золтан Эчери, Йожеф Кнолл, Ева Шомфай, Золтан Терек, Ева Синньеи, Карой Можолитч, НУ

(56) Патент Швейцарии №52468, кл. C07C 87/28, опубл. 1972 Патент США №3485874, кл. 260-5708, опубл. 1969

(54) Способ получения 1Ч-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-1Ч-метил-]-пропинамина в виде рацемата или L-изомера, или их солей

(57) Изобретение касается замещенных аминов, в частности получения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]этил-N-метил-N-пропинамина, обладающего антидепрессивным действием, что может быть использовано в медицине. Цель - создание нового более активного вещества указанного класса. Синтез ведут конденсацией соединений 4-F-C₆H₄-CH₂-CH(CH₃)-NH-CH₃ и B-R, где B = галоид, R = CH₂-C = CH-; CH₂-CBr = CH₂. В случае, когда R = CH₂CBr = CH₂, полученный продукт подвергают дегидрогалогенированию и целевой продукт выделяют в виде рацемата, L-изомера, свободном виде или в виде нужной соли. Новые соединения менее токсичны, более активны и более селективны в части ингибирования субстрата MAO-B при испытании in vitro на гомогенате крысиного мозга и печени. 5 табл.

Изобретение относится к способу получения новых соединений N-[2-(4-фторфенил) -1- метил] -этил-N-метил-N-пропинамина в виде рацемата или L-изомера, или их солей.

Указанные соединения 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-фенилизопропиламинаминов новых

соединений, обладающих более высокой антидепрессантной активностью в сочетании с избирательным ингибирующим МАОВ эффектом действием.

Пример 1. В 45 мл толуола растворяют 8.28 г (0.0495 моль) (\pm)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. К раствору добавляют 0.078 г бензилтриэтиламмоний хлорида, а затем по каплям при перемешивании в течение 5 мин параллельно добавляют 6.48 г (0.0545 моль) бромистого пропаргила и раствор 2.17 г (0.0543 моль) гидроокиси натрия в 7.5 мл воды. Температуру реакционной смеси повышают от 23 до 26°C. Реакционную смесь перемешивают при 26-28°C в течение 20 ч, после чего смесь разделяют на две фазы, толуольный слой высушивают над безводным сульфатом натрия и выпаривают. Остаток перегоняют при 80-82°C (0.1 мм рт.ст.). Получают 5.05 г (+)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил] этиламина, $n_D^{20} = 1.5050$. Хлоргидрат плавится при 132-138°C (из этанола и эфира). Вычислено, %: C 65.59; H 7.09; N 5.79; Cl 14.66; F 7.85. $C_{13}H_{17}NClF$. Найдено, %: C 65.00; H 6.97; N 5.95; Cl 14.90; F 8.01.

Пример 2. В 35 мл ацетона растворяют 3.38 г (0.022 моль) (+)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-метил]-этиламина, после чего добавляют 19 г (0.14 моль) карбоната калия, а затем по каплям при перемешивании в течение 10 мин прибавляют 2.95 г (0.025 моль) перегнанного бромистого пропаргила. Температура смеси повышается от 22 до 25°C. Реакционную смесь нагревают при 55°C в течение 3 ч 30 мин при перемешивании. Реакционную смесь оставляют на ночь, фильтруют, промывают трижды, каждый раз с помощью 25 мл ацетона, и ацетоновый фильтрат выпаривают. Остаток перегоняют при 2 мм рт. ст. Таким образом, получают 2.28 г (+)-1Ч-метил-М-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина с выходом 51.7 %, т. кип: 120-122°C (2 мм рт.ст.) $n_D^{20} = 1.5050$.

Пример. 3. В 310 мл ацетона растворяют 30.97 г (0.197 моль) (+)-К-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, после чего добавляют 174.5 г (1.26 моль) карбоната калия, а затем по каплям при перемешивании в течение 20 мин прибавляют 68 %-ный толу-ольный раствор бромистого пропаргила (39.7 г, 0.227 моль). Температуру смеси повышают от 26 до 40°C. Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 6 ч 30 мин, фильтруют, промывают ацетоном и ацетоновый фильтрат выпаривают. Остаток перегоняют при 0.6 мм рт.ст. Таким образом, получают 16.25 г (+)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина с выходом 41.2 % и т. кип. 90-92°C.

Пример 4. В 60 мл ацетона растворяют 7.4 г (0.0443 моль) (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил) -1-метил]-этил амина ($[\alpha]_D^{20} = -3.44$ о этанол), после чего прибавляют 28.9 г (0.21 моль) карбоната калия, а затем по каплям при перемешивании добавляют 60 %-ный раствор 7.56 г (0.045 моль) бромистого пропаргила в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при 35-40°C в течение 3-4 ч, фильтруют, промывают ацетоном и ацетоновый фильтрат выпаривают. Остаток перегоняют при 2 мм. рт. ст. Таким образом получают 3.3 г (-)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-метил]-этиламина с т. кип. 120-122°C, $n_D^{20} = 1.5052$. Хлоргидрат плавится при 169-171°C $[\alpha]_D^{20} = -6.20$ (этанол, $c = 2.4$); $[\alpha]_D^{20} = -10.98$ о (вода, $c = 2.9$).

Пример 5. Водный раствор 10 г (0.028 моль) дигидрата (-)- тартрата (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина (т. пл. 88-91°C) подщелачивают 40 %-ным водным раствором гидроокиси натрия (рН 12-13). Раствор экстрагируют хлористым метиленом и хлористометилено-вый экстракт высушивают над сульфатом натрия.

К указанному хлористометиленовому раствору прибавляют 22.5 г (0.916 моль) карбоната калия, после чего по каплям добавляют 60 %-ный раствор 5.96 г пропаргила бромистого в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, фильтруют и фильтрат экстрагируют сначала четырежды 25 мл 20 %-ной уксусной кислоты каждый раз, а после этого четырежды 25 мл 10 %-ной соляной кислоты каждый раз. Экстракты водной соляной кислоты подщелачивают 40 %-ным раствором гидроокиси натрия и экстрагируют хлористым метиленом. Хлористометиленовый раствор высушивают и в раствор вводят газообразный хлористый водород. При добавлении петролейного эфира получают 2.38 г хлоргидрата(-)-N-Метил-N-пропинил-[2-(4-

фторфенил) -1-метил]-этиламина. Т. пл. 168-170 °C $[\alpha]_D^{20} = -10.89^\circ$ (вода, $c=2.5$). Выход: 47.1%.

Пример 6. Из 10 г (0.028 моль) дигидрата (-)-тартрата (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина освобождают основание по примеру 5, после чего хлорометиленовый раствор выпаривают. Остаток растворяют в 60 мл ацетона, добавляют 22.5 г (0.16 моль) карбоната калия и по каплям прибавляют 60 %-ный раствор 5.96 г бромистого пропаргила в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют в толуоле и экстрагируют 10 %-ной соляной кислотой. Водно-кислотный экстракт подщелачивают 40 %-ным раствором гидроокиси натрия до pH 12-13 и экстрагируют толуолом. Толуольный раствор высушивают и подкисляют 31 %-ным этанольным раствором хлористого водорода до pH 3. Выпадающий в осадок кристаллический продукт фильтруют, промывают холодным ацетоном и высушивают. Таким образом, получают 2.05 г продукта, который идентичен с соединением, полученным по примеру 5. Выход 40.6 %.

Пример 7. К 10 г (0.028 моль) основания 43 дигидрата (-)-тартрата (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил) -1-метил]-этиламина прибавляют раствор 7.5 г гидроокиси натрия в 25 мл воды и 17 мл толуола. Смесь перемешивают в течение 30 мин. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют трижды толуолом, каждый раз по 6 мл.

Полученный таким образом толуольный раствор прибавляют к раствору 1.37 г гидроокиси натрия, 0.04 г бензилтриэтиламмоний хлорида и 5 мл воды. К смеси по каплям добавляют 4.1 г бромистого пропаргила и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15ч. Фазы разделяют, толуольный слой экстрагируют дважды, каждый раз по 7 мл 5 %-ной уксусной кислоты и дважды, каждый раз по 10 мл 10 %-ной соляной кислоты. Водно-кислотный экстракт подщелачивают добавлением 40 %-ного раствора гидроокиси натрия и после этого экстрагируют толуолом. После высушивания толуольный раствор подкисляют до pH 3 1 %-ным этанольным раствором хлористого водорода. Кристаллический продукт фильтруют, промывают холодным ацетоном и высушивают. Таким образом, получают 2.72 г продукта, который идентичен с соединением, полученным по примеру 5.

Пример 8. Из 10 г (0.028 моль) дигидрата (-)-тартрата (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина освобождают свободное основание. К высушенному толуольному раствору прибавляют 24.7 г (0.17 моль) карбоната калия, после чего по каплям добавляют 60 %-ный раствор 8.66 г (0.08 моль) бромистого пропаргила в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре и фильтруют. Толуольный фильтрат экстрагируют дважды каждый раз по 7 мл 5 %-ной уксусной кислоты и дважды каждый раз по 10 мл 10 %-ной соляной кислоты. Водно-кислотный экстракт обрабатывают согласно примеру 7. Таким образом, получают 2.6 г продукта, который идентичен с соединением, полученным согласно примеру 5.

Пример 9. К раствору 6.0 г (0.036 моль) (+)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина и 60 мл ацетона добавляют 33.6 г (0.24 моль) карбоната калия, после чего по каплям при 25-30 °C и перемешивании прибавляют 7.45 г (0.037 моль) 2,3-дибромпропена в течение 20-25 мин. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч, фильтруют и упаривают. Остаток перегоняется под вакуумом при 4-5 мм рт. ст. Таким образом получается 6.52 (+)-N-метил-N-(2-бромпропенил-3)-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина с выходом 63.3 %. Т. кип. 142-143 °C, $n_D^{20} = 1.5234$.

В 35 мл этанола растворяют 2.5 г указанного продукта, после чего добавляют 5 мл 50 %-ного раствора гидроокиси калия. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч и выпаривают. Остаток обрабатывают водой и экстрагируют бензолом. После высушивания бензольный раствор подкисляют этанольным раствором хлористого водорода. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют и высушивают. Таким образом получают 2.2 г хлоргидрата (+)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, т. пл. 131-133 °C.

Пример 10. 1.53 г (0.00916 моль) (+)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина и 1.46 г (0.00973 моль) D-винной кислоты растворяют в 15 мл этанола. Полученную смесь охлаждают до -10°C и кристаллизуют в течение 6-8 ч. Кристаллический продукт фильтруют и промывают холодным этанолом. В результате получают 1.15 г соли, т. пл. $88-94^{\circ}\text{C}$.

Полученную соль (0.5 г) суспендируют в 3.2 мл воды и добавляют 1.3 мл 10 %-ного раствора гидроксида натрия, после чего полученную смесь экстрагируют эфиром. Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия и упаривают. В результате получают (-)-N-метил-N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламин, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.6320$ (этанол).

Пример 11. Повторяют методику примера 5, используя в качестве исходного 0.05 моль (-)-N-метил-[2-(4-аминофенил)-1-метил]-этиламина.

В качестве основного вещества получают 5.2 г (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т. кип. $88-90^{\circ}\text{C}$ 10 мм Hg. ст $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.48$ (этанол), который реагировал с бромистым пропаргилом, причем обработку проводят согласно методике примера 9. В результате получают 3.1 г (-)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т. кип. $120-122^{\circ}\text{C}$ (2 мм Hg. ст $[n]_{\text{D}}^{20} = 1.5052$. Гидрохлорид имеет температуру плавления $169-171^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.20$ (этанол, $c=2.4$), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.98^{\circ}$ (вода, $c=2.9$).

Синтезированные в результате предлагаемого способа соединения испытывают на фармакологическую активность.

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

1B = хлоргидрат (-)-N-Метил-N-[(2-пропинил)-2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина;

pCIP = хлоргидрат (+)-N-Метил-N-[(2-пропинил)-2-(4-хлорфенил)-1-метил]-этиламина;

pBrP = хлоргидрат (+)-N-метил-N-[(2-пропинил)-2-(4-бромфенил)-1-метил]-этиламина.

1. Моноамин-оксидазу (MAO) ингибиторная активность.

1:1 Ин витро испытания.

1. 1. 1. Измеренные в гомогенизате головного мозга и печени крыс, освобожденном от клеточного ядра.

Субстраты: MAO-B: ^{14}C -PEA: 0.2 мМ: специфическая активность $0.5\mu\text{Ci/мл}$; MAO-A: ^{14}C -5HT: 5.0 мМ; специфическая активность $0.25\mu\text{Ci/мл}$.

Вывод: 1A является более активным и более селективным ингибитором MAO типа B, чем pCIP и n-BrP при испытании *in vitro* на гомогенате крысиного мозга и печени.

1. 1. 2. Измеренные на митохондриях головного мозга крысы.

Метод. Из головного мозга крыс-самцов вида СРУ весом 200-250 г митохондрии получены следующим образом: после обезглавливания гомогенизат ткани получен в 0.25 М сахарозе. Он центрифугирован в течение 15 мин при 9000 об. и осадок был внесен в 0.25 сахарозу.

Субстраты: MAO-A: 6×10^{-4} М 5HT; MAO-B: 2×10^{-5} М PEA.

Результаты: значения 1C50(M) соединения 1A: MAO-A: 5×10^{-5} ; MAO-B: 3×10^{-3} .

Вывод: 1A проявляет себя как очень активный и селективный ингибитор MAO типа B при испытании *in vitro* на митохондриях крысиного мозга.

1.2. Ин виво испытания, оцененные в гомогенизате головного мозга и печени крыс, освобожденном от клеточного ядра.

Метод: крысы обработаны подкожно различными дозами веществ и спустя 4 ч после введения вещества органы извлечены и MAO-активность определена так, как это раскрыто в 1.1.1.

Результаты приведены в табл. 2.

После обработки, которая длилась в течение 21 дней (каждодневная доза 0.25

мг/кг, подкожно, соединения 1А) МАО-В ингибирование составляло 92-94 %, выраженное в процентах от контроля, а МАО-А ингибирование 0 %.

Вывод. 1А и 1В являются селективными МАО-В ингибиторами, *in vivo* они проявляют большую активность, чем рВrР.

Ингибиторная активность поглощения тирамина на легочных артериях кроликов. Для опытов использованы кролики обоих полов и весом 2-4 кг. Кролики были умерщвлены ударом в шею и сердце немедленно изъято и помещено в продуваемый кислородом раствор Кребса. Состав раствора Кребса, ммоль-литр: NaCl 1.11, KCl 4.7, CaCl₂ 2.52, MgSO₄ 1.64, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, глюкоза 11. Кровеносный сосуд очищен от соединительной ткани и спираль шириной 1.5 мм вырезалась из ткани. Полученный таким образом сегмент кровеносного сосуда помещен в 5мл баню с органом, содержащей раствор Кребса, через который пропускают газовую смесь, состоящую из 95 % O₂-5 % CO₂, и который термостатировался при 37°C. Механическая активность зарегистрирована на полуизометрическом компенсографе, используя 1 г заранее установленного груза.

Поглощение тирамина ингибировано на указанном препарате соединением 1В в зависимости от дозы $IC_{50}=4,5 \times 10^{-5}$ М. При этом соединения рСIP и рВrР не проявляют ингибирующего действия.

Вывод. 1А ингибирует поглощение тирамина в терминалы норадренергического нерва в палочке легочной артерии кролика, тогда как рСIP и рВrР не оказывают этого действия.

Результаты ингибирования поглощения биогенных аминов приведены в табл. 3.

НА: ³H-норадреналин; 5НТ: ³H-5-окситриптамиин; ДА: ³H-допамин.

Вывод: 1А является активным ингибитором поглощения биогенных аминов. Определение МАО-В активности *in vivo* у кошки путем измерения эффекта внутривенно введенного фенилэтиламина (ФЭН).

Метод.

ФЭА выделяет норадреналин из терминалов нервов мигающей мембраны в количестве, зависящем от дозы. Поскольку ФЭА является специфическим субстратом для МАО-В в печени, селективные ингибиторы этого фермента усиливают действия ФЭА, как показывает сдвиг влево кривой ответа на дозу после введения МАО-В ингибитора.

Результаты. 1А в дозе 0.1 или 0.25 мг/кг значительно усиливает эффект ФЭА в этом опыте и сдвигает влево кривые ответа на дозу.

Вывод. 1А является очень активным селективным ингибитором МАО-В *in vivo* у кошки.

Повышение дозы ФЭА индуцирующего стереотипное поведение.

Результаты приведены в табл. 4.

Активность, вызываемая ФЭА при дозе 40 мг/кг, усиливается соединением 1А при дозах 0.5-0.25 мг/кг подкожно в зависимости от дозы.

Испытания центральной нервной системы. Испытание модифицированного вздрагивания. Соединение 1А не ингибирует рефлекса уклонения у крыс при дозе 15 мг/кг.

Метаболическая норма. Соединение 1А при дозе 5 мг/кг не повышает метаболизма (обмена веществ) у крыс.

Испытание активности на потребление пищи.

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

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

Действие на каталепсию.

Кататония, индуцируемая тетрабена-зином при дозе 3 мг/кг, ингибируется в зависимости от дозы обоих соединений 1А и 1В. ED₅₀-1А-2.6 мг/кг ; ED₅₀-1В=2.9 мг/кг.

Испытание сексуальной активности крыс-самцов. На инертных крыс - самцов соединение 1A оказывает сильное, длительно продолжающее стимулирующее действие. Возбуждающая похоть активность от одной единичной дозы (0.1 и 0.25 мг/кг соответственно) значительно увеличивает количество эякуляций (внезапных извержений семенной жидкости) за 24 ч и 2-3 и 4 недель, соответственно, после введения соединения 1A, относительно контроля.

Токсичность.

Испытания проведены на самцах и самках крыс-альбиносов вида СГУ весом 100-120 г. Соединения введены внутривенно и животные были под наблюдением 48 ч.

В табл. 5 указаны значения LD_{50} для испытанных соединений.

Из табл. 5 видно, что соединения, полученные в условиях описываемого способа, менее токсичны, чем pCIP.

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

Таблица 1.

Доза	Орган	IB	IA	pCIP	pBrP
$1C_{50}$	Головной мозг	4.57×10^{-8}	4.17×10^{-8}	1.48×10^{-7}	3.98×10^{-7}
MAO-B(M)	Печень	1.19×10^{-8}	1.19×10^{-8}	1×10^{-7}	1.64×10^{-7}
Показатель селективности	Печень	238.38	580.67	43.47	51.28
Показатель селективности= $\frac{IC_{50} \text{ MAO-A}}{1C_{50} \text{ MAO-B}}$					

Таблица 2

Доза	Орган	IB	IA	pBrP
IC_{50}	Головной мозг	0.104	0.076	5.61
MAO-B мг/кг	Печень	0.772	0.292	8.85
Показатель селективности	Печень	148.8	168.6	13.33
Показатель селективности= $\frac{ID_{50} \text{ MAO-A}}{ID_{50} \text{ MAO-B}}$				

Таблица 3

Лиганд	Концентрация лиганда (M)	Область	$1C_{50}$ (M) для IA
NA	5×10^{-8}	Гипоталамус	8×10^{-6}
5HT	1×10^{-7}	Гиппокампус (аммонов рог)	6×10^{-4}
ДА	1×10^{-7}	Стриатум	2×10^{-7}

Таблица 4

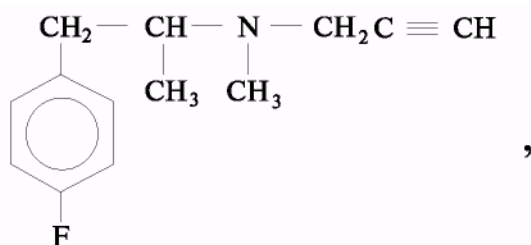
Соединение	Доза, мг/кг	Максимальная отметка	Общая отметка
Контроль IA	-	0.5±0.22	1.17±0.54
	0.25	2.17±0.31	8.17±0.87
	0.1	1.67±0.21	5.67±0.19
	0.05	1.0±0.37	2.83±1.01

Таблица 5

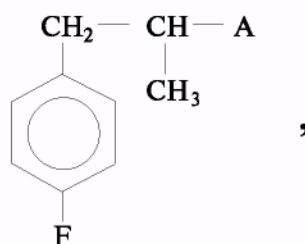
Доза	IA	IB	pCIP
LD ₅₀ , мг/кг	60	64	35

Формула изобретения

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



в виде рацемата или L-изомера, или их солей путем конденсации 2-фенил изопропилпроиз-водного общей формулы



где A-NHCH₃ с соединением B-R, где B-галоид;

R-CH₂C=CH или CH₂CBr=CH₂ в случае, если R-CH₂CBr=CH₂, полученный продукт подвергают дегидрогалогенированию и, целевой продукт выделяют в виде рацемата, L-изомера, в свободном виде или в солевой форме.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.