

(19) **KG** (11) **66** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **C07C 211/08, 209/00;**
A61K 31/135

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(10) 1487810

(21) 4015073/SU

(22) 30.01.1986

(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, HU

(72) Золтан Эчери, Йожеф Кнолл, Ева Шомфай, Золтан Терек, Ева Синньеи, Карой Можолитч, 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-пропиламина**

(57) Изобретение касается аминов, в частности способа получения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиламина или его фармакологически приемлемых солей в виде рацемата или оптически активного изомера, обладающих антидепрессивной активностью, что может быть использовано в медицине. Цель изобретения - создание новых более активных соединений указанного класса. Синтез ведут реакцией п-фторфенилацетона с амином формулы HNR_1R_2 , где R_1 -H или пропирил, R_2 -H или метил. Полученный кетимин или оксиамин восстанавливают и в случае, если R_1 -H, его пропирилируют и, если R_2 -H, его метилируют. Целевой продукт выделяют в виде свободного основания или фармакологически приемлемой соли в форме рацемата или оптически активного изомера. Испытания показывают, что новые соединения являются очень активными селективными ингибиторами моноаминоксидазы типа В и ингибиторами поглощения тирамина и биогенных аминов. 5 табл.

Изобретение относится к способу получения нового соединения -N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиламина (ПФФ), и его фармакологически приемлемых солей.

Указанные соединения, 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-фенилизопропиламинаминов новых соединений, обладающих более высокой антидепрессивной активностью в сочетании с избирательным ингибирующим МАО-В эффект действием.

Пример 1. В 55 мл 96 %-ного этанола растворяют 10 г (0.065 моль) 4-фторфенилацетона и 5.3 г (0.097 моль) пропаргиламина. Раствор перемешивают в течение 0.5 ч при 60°C, после чего добавляют 1.75 г алюминиевой фольги, активированной хлористой ртутью. Реакционную смесь оставляют на ночь, после чего добавляют 15 мл 40 %-ного раствора гидроокиси натрия, спирт отгоняют и остаток экстрагируют бензолом. Бензольный раствор экстрагируют 10 %-ной соляной кислотой, водно-кислотную фазу подщелачивают и экстрагируют бензолом. После высушивания бензольную фазу выпаривают, и остаток перегоняют под вакуумом. Таким образом, получают 4.9 г (+)-N-пропинил - [2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, выход 36 %. Т. кип. 134-140°C/17 мм рт.ст., $n_D^{20}=1.5031$.

В 25 мл ацетона растворяют 4 г вышеуказанного соединения, после чего добавляют 4 г карбоната калия и 4 г йодистого метила. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют в 10 %-ной соляной кислоте, фильтруют, подщелачивают 40 %-ным раствором гидроокиси натрия и экстрагируют толуолом. После высушивания толуольный раствор подкисляют этанольным раствором хлористого водорода, выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют и высушивают. Таким образом, получают 3.1 г хлоргидрата (+)-N-метил-N-пропинил - [2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина с т. пл. 131-133°C.

Пример 2. В 60 мл 96 %-ного этанола растворяют 10 г 4-фторфенилацетона и 6.9 г N-метил-пропаргиламина. К смеси добавляют 1.8 г алюминиевого листа, активированного хлористой ртутью при 60°C, смесь перемешивают в течение 10 ч, фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют в 10 %-ной соляной кислоте, и экстрагируют бензолом. Водный слой подщелачивают и экстрагируют бензолом, после чего бензольный экстракт высушивают и выпаривают. Остаток перегоняют под вакуумом. Получают 5.1 г (+)-N-метил-N-(2-пропинил)- [2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, т. кип. 120-123°C/2 мм рт.ст.; $n_D^{20}=1.5058$.

Пример 3. 50 см³ 31.1 %-ного раствора метиламина в метаноле и 15.2 г (0.1 моль) 4-фторфенилацетона смешивают с одновременным охлаждением. Добавляют 6.8 г палладированного древесного угля, после чего смесь нагревают до 40°C. Реакцию проводят в течение 4 ч под давлением 10 бар. Полученный раствор отфильтровывают в вакууме. Осадок растворяют в 50 см³ бензола и заливают в 30 мл хлористоводородной кислоты. Водную фазу подщелачивают и экстрагируют бензолом. После высушивания бензол выпаривают, а осадок дистиллируют в вакууме.

В результате получают 13.6 г N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, выход 81.4 %. Т. кип. 87-89°C; $n_D^{20}=1.4922$.

Пример 4. 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. Смесь охлаждают до -10°C и оставляют на 6-8 ч для кристаллизации. Кристаллическое вещество отфильтровывают и промывают холодным этанолом. В результате получают 1.15 г соли, т. пл. 88-94°C.

0.5 г полученной соли диспергируют в 3.2 мл воды, добавляют 1.3 мл 10 %-ного раствора гидроокиси натрия, после чего смесь экстрагируют эфиром.

Объединенную органическую фазу высушивают на безводном сульфате натрия и выпаривают.

Получают вещество (-)-N-метил- [2-(4-фторфенил) -1-метил]-этиламин. $[\alpha]_D^{20}=-0.632^\circ$ (этанол), $n_D^{20}=3.44$.

Пример 5. 7.4 г (0.0443 моль) (-) -N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина $[\alpha]_D^{20}=-3.44^\circ$ (этанол)) растворяют в 60 мл ацетона, добавляют 28.9 г (0.21 моль)

карбоната калия, а затем по каплям при перемешивании добавляют 60 %-ный раствор 7.56 г (0.045 моль) пропаргилбромида в толуоле. Реакционную смесь перемешивают в течение 3-4 ч при 35-40°C, отфильтровывают, промывают ацетоном и фильтрат выпаривают. Осадок дистиллируют при 2 мм рт.ст. В результате получают 3.3 г.

(-) -N-метил -N- пропинил -[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина; т. пл. 120-122°C; $[n]_D^{20} = 1.5052$. Гидрохлорид плавится при 169-179°C; $[\alpha]_D^{20} = -6.20$ (этанол, C=2.4); $[\alpha]_D^{20} = 10.98$ (вода, C=2.9).

Синтезированное в результате предлагаемого способа соединение было испытано на фармакологическую активность.

Использованы следующие обозначения:

пфф- /±/-N-метил-N-пропинил-2-(4-фторфенилметил) этиламин
хлористоводородный;

пфф- /-/-N-метил-N-пропинил-2-(4-фторфенилметил) этиламин
хлористоводородный;

пСІф- /±/-N-метил-N-пропинил-2-(4-хлорфенилметил) этиламин
хлористоводородный;

пBrФ- /±/-N-метил-N-пропинил -2- (4-бромфенилметил) этиламин
хлористоводородный;

дезметил-пфф-N-пропинил-2-(4-фторфенилметил) этиламин.

Моноаминоксидаза (MAO) ингибиторная активность.

Опыты *in vitro* на не содержащем ядер гомогенате крысиного мозга и печени.

Субстраты: MAO-B: ^{14}C -ФЭА (фенэтиламин) 0.2 мМ; специфическая активность 0.5 $\mu\text{Ci/мл}$; MAO-A: ^{14}C -5НТ (^3H -5-окситринтамин) 5.0 мМ; специфическая активность 0.25 $\mu\text{Ci/мл}$.

Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Доза	Орган	-пфф	пфф	пСІф	пBrФ
ИК ₅₀ (М)	Мозг	4.57×10^{-8}	4.17×10^{-8}	1.48×10^{-7}	3.98×10^{-7}
MAO-B (М)	Печень	1.98×10^{-8}	1.19×10^{-8}	1×10^{-7}	1.64×10^{-7}
	Печень	238.38	580.67	43.47	51.28

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

Вывод: пфф является более активным и более селективным ингибитором MAO типа В, чем пСІф и пBrФ, при испытании *in vitro* на гомогенате крысиного мозга и печени.

Опыты *in vitro* на митохондриях крысиного мозга.

Метод. Из мозга крыс-самцов СРУ массой 200 - 250 г готовят митохондрии следующим образом. После обезглавливания готовят гомогенат ткани в 0.25 М сахарозе. Раствор центрифугируют в течение 10 мин при 1000 g, и всплывший на поверхность слой продолжают центрифугировать в течение еще 15 мин при 9000 g и осадок растворяют в 0.25 М сахарозе.

Субстраты: MAO-A: 6×10^4 М 5НТ; MAO-B: 2×10^5 МФЭА.

Результаты: значения ИК₅₀ (М) соединения пфф: MAO-A: 5×10^{-5} ; MAO-B: 3×10^{-8} .

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

Опыты *in vivo* на не содержащем ядер гомогенате крысиного мозга и печени.

Метод. Крысы получают подкожно различные дозы вещества, спустя 4 ч после введения вещества органы отрезают и определяют активность.

Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Доза	Орган	-пфф	пфф	пВрф
ИК ₅₀	Мозг	0.104	0.076	5.61
МАО-В, мг/кг	Печень	0.770	0.292	8.85
Индекс селективности	Печень	148.8	168.8	13.33

$$\text{Индекс селективности} = \frac{\text{ИК}_{50} \text{ МАО - А}}{\text{ИК}_{50} \text{ МАО - В}}$$

После обработки в течение 21 дня соединением пфф (дневная доза 0.25 мг/кг подкожно) МАО-В ингибирование составляет 92-94 % (выражено в процентах от контрольных), а МАО-А ингибирование равно 0 %.

Вывод: пфф является селективным МАО-В ингибитором *in vivo* у крыс и более активен, чем пВрф.

Определение МАО-В активности *in vivo* у кошки путем измерения изменений эффекта внутривенно введенного фенилэтиламина (ФЭА).

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 действие ФЭА, как показывает сдвиг влево кривой ответа на дозу после введения МАО-В ингибитора.

Результаты пфф при дозе 0.1-0.25 мг/кг значительно усиливает эффект ФЭА в этом опыте и сдвигает влево кривые ответа на дозу.

Вывод: пфф является очень активным селективным ингибитором МАО-В *in vivo* у кошки.

Повышение индуцированного ФЭА стереотипного поведения.

Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

Соединение	мг/кг	Максимальный счет	Суммарный счет
Контрольное	-	0.5 ± 0.22	1.17 ± 0.54
пфф	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 ± 0.01

Ингибирование метаболизма ¹⁴C-ФЭА *in vitro* в мозговой ткани (табл. 4).

Таблица 4

Концентрация лекарства (М)	пфф	Дезметил-пфф
10 ⁻⁸	28.98 ± 0.79	5.49±0.96
10 ⁻⁷	87.49 ± 0.41	9.62±0.49
2.5 x 10 ⁻⁷	-	16.73±0.76
5 x 10 ⁻⁷	-	29.45±0.50
7.5 x 10 ⁻⁷	-	38.41±0.52
10 ⁻⁶	92.15 ± 0.31	47.43±0.81
2.5 x 10 ⁻⁶	-	68.91±0.14
5 x 10 ⁻⁶	-	79.34±0.36
7.5 x 10 ⁻⁶	-	82.24±0.27
10 ⁻⁵	100.00	85.46±0.57

5×10^{-5}	-	91.21±0.19
10^{-4}	-	93.68±0.15
10^{-3}	-	99.62±0.22

Вывод: МАО тип В ингибирующая активность дезметил-пфф в 100 раз меньше активности пфф.

Ингибирующая поглощение тирамина активность.

Опыты из легочной артерии кроликов.

Метод. Для экспериментов применены кролики обоих полов массой 2-4 кг. Животные убиты ударом в шею, и сразу же сердце изъято и помещено в насыщенный 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 очищен от соединительной ткани, из ткани вырезана спираль шириной 1.5 мм. Полученный таким образом сегмент кровеносного сосуда помещен в баню емкостью 5 мл, содержащую раствор Кребса, через который пропускают газовую смесь, состоящую из 95 % O₂ + 5 % CO₂, при постоянной температуре (37°C). Механическую активность регистрируют на полуизометрическом компенсографе с предварительной нагрузкой 1 г.

Результат: поглощение тирамина ингибировано на вышеописанном препарате соединением -пфф в зависимости от дозы ИД₋₅₀= 4.5×10^{-5} М, при этом соединения - пСІФ и -пВгФ не проявляют ингибирующего действия.

Вывод: -пфф ингибирует поглощение тирамина в терминалы норадренергетического нерва в полоске легочной артерии кролика, тогда как -пСІФ и -пВгФ не оказывают этого действия.

Тот факт, что пфф является ингибитором поглощения тирамина, согласуется с результатами других опытов. Однако аналог дезметил-пфф, отличающийся только отсутствием одной метильной группы на альфа-углероде, является агентом, способствующим выделению норадреналина, и это действие ингибируется пфф. Это показывает, что различное строение требуется для ингибирующей активности к поглощению тирамина по сравнению с селективной МАО типа В ингибирующей активностью (вещество В является активным и селективным ингибитором МАО типа В, хотя и менее активным, чем пфф, как показано выше).

Ингибирование поглощения биогенных аминов (см. табл. 5).

Таблица 5

Лиганд	Концентрация лиганда (М)	Участок	пфф ИК ₅₀ (М)
NA*	5×10^{-8}	Гипоталам	8×10^{-6}
5НТ**	1×10^{-7}	Гиппокамп	6×10^{-4}
ДА	1×10^{-7}	Полосатое тело	2×10^{-7}

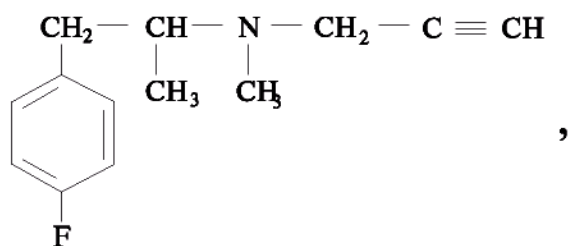
*NA: ³H - норадреналин;

**5НТ: ³H - 5-окситриптамиин.

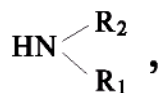
Благодаря такому высокому специфическому спектру фармакологической активности пфф может быть использован в качестве антидепрессанта путем противодействия связанному с возрастом ослаблению функции черно-полосатого допаминэргического нейрона, кроме того, улучшается "качество жизни" старых людей.

Формула изобретения

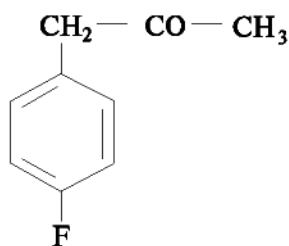
Способ получения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиламина формулы



или его фармакологически приемлемых солей в виде рацемата или оптически активного изомера, отличающийся тем, что амин общей формулы



где R_1 - атом водорода или пропинил; R_2 - атом водорода или метил, подвергают взаимодействию с п-фторфенил-ацетоном формулы



с последующим восстановлением полученного кетимина или оксиамина, и в случае, если R_1 - атом водорода, его пропинилируют и, если R_2 - атом водорода, его метилируют, и целевой продукт выделяют в виде свободного основания или фармакологически приемлемой соли в форме рацемата или оптически активного изомера.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03