

СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1598865** **A3**

(51) **5** с 07 с 217/54, с 07 D 307/52,
333/20

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 4203804/23-04
(22) 17.12.87
(31) 945122
(32) 22.12.87
(33) US
(46) 07.10.90. Бюл. № 37
(71) Эли Англи энд Компани (US)
(72) Дэвид Вейн Робертсон, Дэвид
Тайвай Вонг и Джозеф Герман Крушин-
ски, мл. (US)
(53) 547.233.07(088.8)
(56) Патент США № 4018895,
кл. 424-330, опублик. 1980.
Патент США № 4500541,
кл. 52-285, опублик. 1984.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-АРИЛОКСИ-
3-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОПАНАМИНОВ ИЛИ ИХ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛОТ-
НО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
(57) Изобретение касается 3-арилокси-
3-замещенных пропанаминов, в част-
ности получения соединений общей

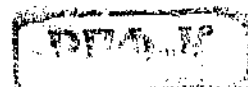
2
ф-лы I: $\text{Ar-O-CHR}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_2\text{R}_3$,
где R_1 - C_1 - C_4 -циклоалкил, тиенил,
фуранил, пиридил или триазол; один
из R_2 и R_3 - H, а другой CH_3 ; Ar -
(R_4)_m-замещенный фенил, (R_5)_m-за-
мещенный нафтил; каждый R_4 - галогид,
 C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_3 -алкоксил или CF_3 ;
каждый R_5 - галогид, C_1 - C_4 -алкил,
 CF_3 ; m=0-2; n=0-1, или их фармацев-
тически приемлемых кислотно-аддитив-
ных солей, в качестве ингибиторов по-
глощения серотонина и норэпинефрина.
Цель - создание новых более активных
веществ указанного класса. Синтез
ведут деметилированием соединения
ф-лы I, где $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{CH}_3$, с последующим
выделением целевого продукта в виде
основания или необходимой соли. Но-
вые вещества в сравнении с N-метил-3-
(4-трифторметил)фенокси-3-циклопро-
пилпропанамином более эффективно ин-
гибируют оба моноамина и менее ток-
сичны. 1 табл.

Изобретение относится к новым
производным 3-арилокси-3-пропанами-
нов, обладающих фармакологической
активностью, и которые могут быть
использованы в качестве ингибито-
ров поглощения серотонина и норэпи-
нефрина.

Целью изобретения является способ
получения новых 3-арилокси-3-за-
мещенных пропанаминов, а также их фар-
макологически приемлемых кислотно-
аддитивных солей, обладающих более
высокой ингибирующей активностью по
усвоению серотонина и норэпинефрина.

Пример 1. N-Метил-3-(1-наф-
талинилокси)-3-(2-тиенил)пропан-
аминоксалат (соединение 1).

Фенилхлорформат (794 мкл,
0,0063 моль) прибавляют по каплям
к нагреваемому с обратным холодильни-
ком раствору N,N-диметил-3-(1-наф-
талинилокси)-3-(2-тиенил)пропанамина
(1,79 г, 0,0058 моль) в 100 мл толу-
ола. Полученный раствор нагревают
с обратным холодильником в течение
1,5 ч и охлаждают до комнатной тем-
пературы. Раствор промывают 2,5 н.
раствором гидроксида натрия, водой.



(19) **SU** (11) **1598865** **A3**

1н. раствором хлористоводородной кислоты, соляным раствором, сушат в присутствии безводного сульфата натрия и концентрируют в вакууме с получением 2,4 г неочищенного карбамата, 5 н. раствор гидроокиси натрия (11,5 мл, 0,058 моль) прибавляют к раствору карбамата (2,4 г, 0,0058 моль) в пропиленгликоле (100 мл). Смесь 10 нагревают при 110°C в течение 75 мин. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют простым диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, а затем — насыщенным раствором хлористого натрия, сушат в присутствии безводного сульфата натрия и концентрируют в вакууме с получением 1,5 г масла. Кристаллизация масла в виде соли щавелевой кислоты из смеси этилацетата и метанола приводит к получению 920 мг (41,3%) соединения 1 в виде белого порошка, т.пл. 136 – 138,5°C.

Пример 2. N-Метил-3-[4-(трифторметил-1-нафталинилокси)]-3-(2-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 2).

В соответствии с методикой, изложенной в примере 1, N,N-диметил-3-[4-(трифторметил-1-нафталинилокси)]-3-(2-тиенил)пропанаминоксалат превращают в соединение 2. Кристаллизацию из смеси этилацетата и метанола приводит к получению 430 мг (33,8%) рыжевато-коричневого порошка, т.пл. 154–156°C.

Пример 3. N-Метил-3-(1-нафталинилокси)-3-(3-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 3).

Соединение 3 получают в соответствии с методикой, изложенной в примере 1, из N,N-диметил-3-(1-нафталинилокси)-3-(3-тиенил)пропанамина. Кристаллизация из смеси этилацетата и метанола приводит к получению 2,97 г (63,6%) порошка белого цвета, т.пл. 148 – 150°C.

Найдено, %: С 62,23; Н 5,59; N 3,85.

$C_{20}H_{21}NO_5$ S.

Вычислено, %: С 62,00; Н 5,46; N 3,62.

Пример 4. N-Метил-3-(4-хлор-1-нафталинилокси)-3-(2-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 4).

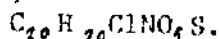
К перемешанному раствору N,N-диметил-3-(4-хлор-1-нафталинилокси)-3-(2-тиенил)пропанамина (2,81 г,

8,12 ммоль) и 20 мл толуола, нагретому при 85°C, прибавляют по каплям трихлораэтилформат (1,89 г, 8,93 ммоль). Перемешивание продолжают при 85°C в течение 3 ч, и полученный раствор охлаждают в ледяной бане. К смеси прибавляют 0,13 мл 98%-ной муравьиной кислоты с последующим прибавлением 0,28 мл триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь вливают в воду, и полученную смесь экстрагируют простым диэтиловым эфиром. Органические экстракты промывают последовательно насыщенным раствором хлористого натрия, 2 н. раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным раствором хлористого натрия. Органическую фазу сушат в присутствии безводного сульфата натрия. Летучие компоненты упаривают в вакууме с получением 3,63 г (92% выход) сырого карбамата в виде масла. К раствору сырого карбамата в 10,0 мл диметилформамида (DMF) прибавляют 98%-ную муравьиную кислоту (0,69 г, 14,9 ммоль). Реакционный раствор охлаждают до 15°C в атмосфере азота. Затем в течение 30-минутного периода прибавляют порциями циклопентановую пыль (1,22 г, 18,8 ммоль). Смесь перемешивают при 15°C в течение 1 ч и потом в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют через воронку из слюдяного стекла, и фильтрат разбавляют водой. Кислый раствор делают основным посредством избытка холодного раствора гидроокиси аммония и затем экстрагируют простым диэтиловым эфиром. Органические экстракты промывают водой, а затем насыщенным раствором хлористого натрия. Органическую фазу сушат в присутствии безводного сульфата натрия и упаривают в вакууме. Остаток очищают препаративной ВРЖХ, используя колонку силикагеля со смесью метиленахлорида, метанола и гидроокиси аммония (100:5:1 об.) в качестве элюента, получая при этом 1,26 г (51% выход) свободного основания в виде масла.

Соль щавелевой кислоты получают из свободного основания путем обработки раствора этилацетата свободного основания щавелевой кислотой. Полученный осадок кристаллизуют из метанола с получением бесцветных кристаллов, т.пл. 132°C (с разложением).

Найдено, %: С 57,22; Н 4,54;

Н 3,48

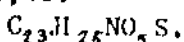


Вычислено, %: С 56,94; Н 4,78;
Н 3,32.

Пример 5. N-Метил-3-(4-метил-1-нафталинилокси)-3-(2-тиенил)-пропанаминмалеат (соединение 5).

Свободное основание соединения 5 получают при выходе 44% с использованием методики, описанной в примере 4. Соль малеиновой кислоты получают из свободного основания малеиновой кислотой. Полученный осадок перекристаллизовывают из этанола с получением бесцветных кристаллов, т.пл. 174°C (с разложением).

Найдено, %: С 64,49; Н 5,71;
В 3,48.



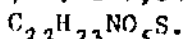
Вычислено, %: С 64,62; Н 5,89;
Н 3,28.

Следующие соединения получают в соответствии методиками, изложенными в примерах 1 и 2.

Пример 6. (+)-N-Метил-3-(1-нафталинилокси)-3-(2-тиенил)пропанаминмалеат (соединение 6), т.пл. 118-122°C.

$[\alpha]_{589}^{20} = +82^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = +391^\circ$ С при С=1 в метаноле.

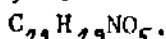
Найдено, %: С 63,78; Н 5,44;
Н 3,35; S 7,64.



Вычислено, %: С 63,90; Н 5,61;
Н 3,39; S 7,75.

Пример 7. N-Метил-3-(1-нафталинилокси)-3-циклогексилпропанаминоксалат (соединение 7), т.пл. 184-185°C.

Найдено, %: С 68,36; Н 7,30;
Н 3,45.



Вычислено, %: С 68,20; Н 7,54;
Н 3,61.

Пример 8. N-Метил-3-(1-нафтил-инилокси)-3-(2-тиазолил)пропанамин-оксалат (соединение 8, т.пл. 183-185°C.

Найдено, %: С 59,02; Н 4,94;
Н 7,47.

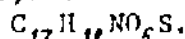


Вычислено, %: С 58,75; Н 5,19;
Н 7,21.

Пример 9. N-Метил-3-[4-(трифторметил)феноксид]-3-(2-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 9), т.пл. 167-168°C (с разложением).

Найдено, %: С 50,40; Н 4,66;

Н 3,72.

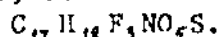


Вычислено, %: С 50,37; Н 4,48;
Н 3,46.

Пример 10. N-Метил-3-[4-(трифторметил)феноксид]-3-(3-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 10),

т.пл. 181-182°C.

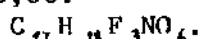
Найдено, %: С 40,49; Н 4,42;
Н 3,67.



Вычислено, %: С 50,37; Н 4,48;
Н 3,46.

Пример 11. N-Метил-3-[4-(трифторметил)феноксид]-3-(2-фуранил)пропанаминоксалат (соединение 11), т.пл. 98-102°C (с разложением).

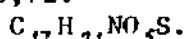
Найдено, %: С 52,52; Н 4,45;
Н 3,80.



Вычислено, %: С 52,45; Н 4,66;
Н 3,60.

Пример 12. N-Метил-3-(4-метилфеноксид)-3-(2-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 12), т.пл. 152-153°C.

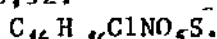
Найдено, %: С 58,05; Н 6,04;
Н 3,72.



Вычислено, %: С 58,10; Н 6,02;
Н 3,99.

Пример 13. N-Метил-3-(4-хлорфеноксид)-3-(2-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 13), т.пл. 126-129°C.

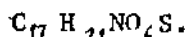
Найдено, %: С 51,60; Н 5,01;
Н 3,52.



Вычислено, %: С 51,68; Н 4,88;
Н 3,77.

Пример 14. N-Метил-3-(4-метоксифеноксид)-3-(2-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 14), т.пл. 130-143°C.

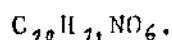
Найдено, %: С 55,31; Н 5,55;
Н 4,06.



Вычислено, %: С 55,57; Н 5,76;
Н 3,81.

Пример 15. N-Метил-3-(1-нафталинилокси)-3-(2-фуранил)пропанаминоксалат (соединение 15), т.пл. 145-146°C.

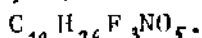
Найдено, %: С 64,79; Н 5,51;
Н 3,95.



Вычислено, %: С 64,68; Н 5,70;
N 3,77.

Пример 16. N-Метил-3-[4-(трифторметил)фенокси]-3-(циклогексил)пропанаминоксалат (соединение 16), т.пл. 212-213°C.

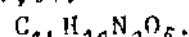
Найдено, %: С 56,19; Н 6,37;
N 3,32.



Вычислено, %: С 56,29; Н 6,46;
N 3,45.

Пример 17. N-Метил-3-(1-нафталинилокси)-3-(3-пиридил)пропанаминоксалат (соединение 17), т.пл. 98°C (с разложением).

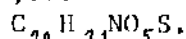
Найдено, %: С 64,27; Н 5,67;
N 7,01.



Вычислено, %: С 65,96; Н 5,80;
N 7,35.

Пример 18. (+)-N-Метил-3-(1-нафталинилокси)-3-(2-тиенил)пропанаминоксалат (соединение 18), т.пл. 133-134°C.

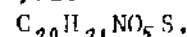
Найдено, %: С 62,0; Н 5,51;
N 3,87.



Вычислено, %: С 62,00; Н 5,46;
N 3,62.

Пример 19. (-)-N-Метил-3-(1-нафталинилокси)-3-(2-тионил)пропанаминоксалат (соединение 19), т.пл. 138-138,5°C.

Найдено, %: С 61,72; Н 5,32;
N 3,82.



Вычислено, %: С 62,00; Н 5,46;
N 3,62.

Предлагаемые соединения пригодны для ингибирования поглощения серотонина и норэпинефрина.

Фармакологическая активность предлагаемых соединений.

Самцов крыс Sprague-Dawley (110-150 г) кормили по меньшей мере 3 дня перед тем, как использовать в исследованиях. Крыс убивали обезглавливанием. Затем вынимали и препарировали все мозги. Кору головного мозга гомогенизировали в 9 объемах среды, содержащей 0,32 М сахарозы и 10 мМ глюкозы. Неочищенные синаптосомные препараты были выделены после дифференциального центрифугирования при 1000 г в течение 10 мин и 17000 г в течение 28 мин. Конечные осадки были суспендированы в той же самой

среде и хранились во льду перед их использованием в тот же день.

Синаптосомное поглощение 3Н-серотонина (3Н-5-гидрокситриптамина, 3Н-5ГТ) и 14С-1-норэпинефрина (14С-НЭ) определяли следующим образом. Кортикальные синаптосомы (эквивалентные 1 мг протеина) инкубировали при 37°C в течение 5 мин в 1 мл среды Кребс-бикарбонат, содержащей также 10 мМ глюкозы, 0,1 мМ проиназида, 1 мМ аскорбиновой кислоты, 0,17 мМ ЭДТК, 50 нМ 3Н-5ГТ и 100 нМ 14С-НЭ. Реакционную смесь разбавляли 2 мл охлажденного на льду буферного раствора Кребс-бикарбонат и фильтровали в вакууме. Фильтры промывали дважды, приблизительно, 5 мл охлажденного на льду 0,9%-ного соляного раствора, и переносили в счетную пробирку, содержащую 10 мл сцинтилляционной жидкости. Радиоактивность измеряли жидкостным сцинтилляционным спектрофотометром. Накопление 3Н-5ГТ и 14С-НЭ при 4°C представляло собой фон и было вычтено из всех проб.

Результаты оценки предлагаемых соединений представлены в таблице, где указаны структура соединений, форма соли, концентрация испытуемого соединения (IC₅₀) при 10⁻⁹М (нМ), необходимая для ингибирования 50% серотонина или норэпинефрина соответственно. Числа в скобках (круглых) представляют процент ингибирования при 10000 нМ.

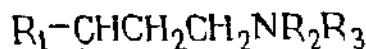
Сравнения по активности проведены с N-метил-3-(4-трифторметил)-фенокси-3-циклопропилпропанамином. Соединения подвергнуты испытанию по ингибированию усвоения (ИК₅₀) серотонина и норэпинефрина, нМ:

	3Н-5 ГТ	14С-НЭ
Предлагаемое соединение 16	79	285
Известное соединение	100	2500

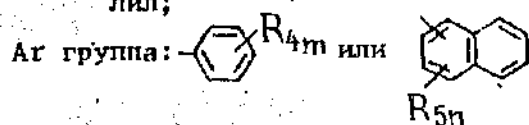
Из представленных данных видно, что предлагаемое соединение более эффективно по своей способности ингибировать усвоение серотонина и норэпинефрина, а также представляет собой более сбалансированные соединения по способности ингибировать оба моноамина. Предлагаемые соединения обладают улучшенной токсичностью и их можно отнести к категории малотоксичных.

Формула изобретения

Способ получения 3-арилокси-3-замещенных пропанаминов формулы

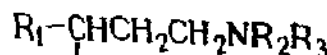


где R_1 - C_3 - C_7 -циклоалкил, тиенил, фуранил, пиридил или тиазол;



где один из R_2 и R_3 - водород, а другой - метил;

Ингибирование *in vitro* поглощения 5HT и норэпинефрина



Соединение	Ar	R_1	R_2	R_3	Форма соли	IC_{50}	
						3H-5ГТ	14C-HE (мкМ)
1			CH_3	H	Оксалат	17,5	38,5
2			CH_3	H	"	95	(46)
3			CH_3	H	"	18	69
4			CH_3	H	Оксалат	49	77
5			CH_3	H	Малеат	33	47
6			CH_3	H	Оксалат	125	30
7			CH_3	H	"	70	205
8			CH_3	H	"	46	(52)
			CH_3	H	Оксалат	100	(36)

каждый R_4 - галогид, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_3 -алкоксил или трифторметил;





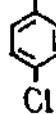

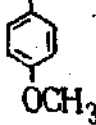

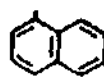



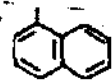

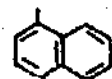

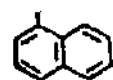

каждый R_5 - галогид, C_1 - C_4 -алкил или трифторметил;

$m = 0, 1$ или 2 ;

$n = 0$ или 1 ,

или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение формулы (I), где оба R_2 и R_3 - метил, подвергают деметилированию и целевой продукт выделяют в виде свободного основания или фармакологически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

Продолжение таблицы

Соединение	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Форма соли	IC ₅₀	
						3H-5ГТ	14C-HE (мМ)
10			CH ₃	H	—	54	1100
11			CH ₃	H	—	112	22
12			CH ₃	H	—	91	59
13			CH ₃	H	—	50	260
14			CH ₃	H	Оксалат	20	22,7
15			CH ₃	H	—	79	285
16			CH ₃	H	—	30	30
17			CH ₃	H	—	12,3	38
18			CH ₃	H	Оксалат	21,5	34

Редактор Н.Рогович

Составитель Л.Иоффе
Техред Л.Олейник

Корректор Н.Ревская

Заказ 3076

Тираж 334

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101