



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260090

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 12 05 87

(21) PV 3398-87.B

(40) Zveřejněno 15 03 88

(45) Vydáno 15 05 89

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 103/178,

C 07 C 109/087

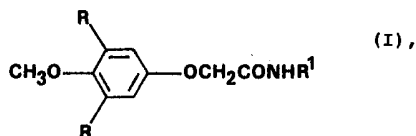
(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

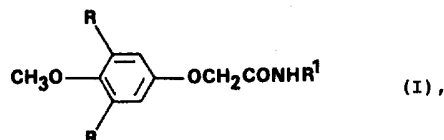
(54) Způsob přípravy nových amidů a hydrazidů methoxyfenoxycetových kyselin

Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nových amidů a hydrazidů methoxyfenoxycetových kyselin obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo methoxyl a R¹ je 2-fenylethyl-, isopropylamin-, piperidino- nebo morfolinoskupina. Látky obecného vzorce I jsou meziprodukty syntézy farmakodynamicky účinných sloučenin a některé z nich samy o sobě mají použitelné biologické účinky. Způsob přípravy spočívá v reakcích chloridů nebo methyl-esterů příslušných methoxyfenoxycetových kyselin s 2-fenylethylaminem, isopropylhydrazinem, 1-aminopiperidinem a 4-aminomorfolinem.

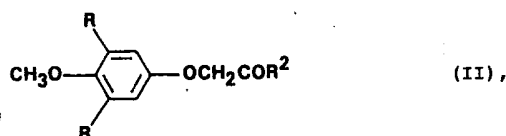
Vynález se týká způsobu přípravy nových amidů a hydrazidů methoxyfenoxycetových kyselin obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo methoxyl a R^1 je 2-fenylethyl-, isopropylamino-, piperidino- nebo morfolinoskupina.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou meziprodukty syntézy farmakodynamicky účinných sloučenin, použitelných v praxi jako léčiva. Některé z nich samy o sobě vykazují biologické efekty. Tak např. N-(2-fenylethyl)-4-methoxyfenoxycetamid, který je velmi málo toxický (akutní toxicita u myši při orálním podání LD_{50} je vyšší než 2 500 mg/kg). V orálních dávkách vyšších než 300 mg/kg tlumí látka spontánní motilitu myši, tj. působí centrálně tlumivě. V orálních dávkách 100 až 300 mg/kg inhibuje signifikantně ptosu u myši, vyvolávanou reserpinem. Má tedy antireserpinový účinek, který je indikátorem antidepresivního účinku u pacientů. V koncentraci 50 μ g/ml působí inhibičně vůči růstu *Mycobacteria tuberculosis* v testu in vitro. Má dále zřetelně naznačený anthelmintický efekt vůči tasemnici *Hymenolepis nana*. Další látka podle vynálezu, tj. 1-(3,4,5-trimethoxyfenoxycetyl)-2-(2-propyl)hydrazin, je rovněž málo toxická u myši; LD_{50} = 500 mg/kg i.v. V intravenósní dávce 100 mg/kg vyvolává u anestetizovaných normotenzních krys hluboké poklesy krevního tlaku, takže se projevuje jako hypotenzivum.

Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v reakcích derivátů methoxyfenoxycetových kyselin obecného vzorce II.



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I a R^2 je atom chloru nebo methoxyl, s primárními aminosloučeninami vzorce III



ve kterém R^1 značí totéž jako ve vzorci I. Tyto reakce lze provést za různých podmínek. V případě použití 4-methoxyfenoxycetylchloridu (II, $R = H$, $R^2 = Cl$) (Fridman S. G., *Ž. Obšč. Chim.* **24**, 642, 1954) jako výchozí látky, lze jeho reakce s látkami obecného vzorce III, použitými ve 100% přebytku, provést ve vroucím chloroformu. Používané látky obecného vzorce III jsou vesměs známé a jde o tyto sloučeniny: 2-fenylethylamin (komerčně přístupný), isopropylhydrazin (Kost A. N., Sagitullin R. S., *Ž. Obšč. Chim.* **33**, 867, 1963), 1-aminopiperidin (Zimmer H. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 790, 1955) a 4-aminomorfolin (Zimmer H. et al., předešlá citace). V případě použití methylesteru kyseliny 3,4,5-trimethoxyfenoxycetové (Proti-va M. et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **42**, 3628, 1977) je nutné reakci s látkami obecného vzorce III provádět za zvýšené teploty: nejméně při teplotě varu ethanolu, výhodněji ve výše vroucích rozpouštědlech (např. vroucí směs toluenu a butanolu), nebo bez prostředí zahříváním komponent na 100 až 150 °C. Látky podle vynálezu jsou vesměs krystalické, takže je lze čistit krystalizací. Hydrazidy jsou monobazické sloučeniny a poskytují krystalické soli, v první řadě hydrochloridy. Všechny látky ve vynálezu popsané jsou nové. Jejich identita byla zajištěna jednak analýzami, jednak obvyklými spektrálními metodami.

Další podrobnosti provedení přípravy látek podle vynálezu jsou uvedeny v příkladech, jejichž účelem je ilustrovat možnosti vynálezu, avšak v žádném případě není jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

P ř í k l a d 1

N-(2-fenylethyl)-4-methoxyfenoxyacetamid

K míchanému roztoku 4,84 g 2-fenylethylaminu ve 20 ml chloroformu se přikape roztok 4,2 g 4-methoxyfenoxyacetylchloridu v 10 ml chloroformu. Reakce je exotermní a směs se přivede do varu pod zpětným chladičem bez vnějšího zahřívání. Směs se míchá 4 h, ponechá přes noc v klidu při teplotě místnosti, druhý den se odsaje vyloučený hydrochlorid 2-fenylethylaminu (3,1 g) a promyje se chloroformem. Filtrát se promyje vodou, vysuší a odpaří. Zbytek stáním krystaluje a je to žádaný produkt ve výtěžku 5,7 g (100 %), který po krystalizaci ze směsi toluenu a petroletheru taje při 80 až 81,5 °C.

P ř í k l a d 2

N-(2-fenylethyl)-3,4,5-trimethoxyfenoxyacetamid

Směs 5,12 g methylesteru kyseliny 3,4,5-trimethoxyfenoxyoctové, 3,02 g 2-fenylethylaminu a 15 ml ethanolu se vaří 10 h pod zpětným chladičem a odpaří se za sníženého tlaku. Pevný zbytek (6,9 g, 100 %) se krystaluje z vodného methanolu. Čistý produkt taje poprvé při 90 až 92 °C, při dalším zahřívání ztuhne a definitivně taje při 98 °C.

P ř í k l a d 3

1-(3,4,5-trimethoxyfenoxyacetyl)-2-(2-propyl)hydrazin

Směs 7,7 g methylesteru kyseliny 3,4,5-trimethoxyfenoxyoctové, 4,5 g isopropylhydrazinu a 0,05 g methoxidu sodného se míchá a zahřívá 12 h pod zpětným chladičem na 100 až 120 °C. Po částečném ochlazení se tavenina rozpustí ve 250 ml benzenu, roztok se promyje vodou a zásaditý produkt se extrahuje do 75 ml 2,5M-HCl. Oddělený vodný roztok se zalkalizuje 20 ml konc. vodného amoniaku a produkt se extrahuje benzenem. Zpracováním extraktu se získá 7,9 g (88 %) žádané látky, která krystaluje ze směsi cyklohexanu a benzenu a v čistém stavu taje při 80 až 81,5 °C. Působením etherického roztoku chlorovodíku ve 2-propanolu poskytuje hydrochlorid tající při 180,5 až 182,5 °C.

P ř í k l a d 4

1-(3,4,5-trimethoxyfenoxyacetamido)piperidin

Směs 8,3 g methylesteru kyseliny 3,4,5-trimethoxyfenoxyoctové, 3,5 g 1-aminopiperidinu, 5 ml toluenu, 25 ml butanolu a 0,05 g methoxidu sodného se míchá a vaří 4 h pod zpětným chladičem. Část rozpouštědel (15 ml) se oddestiluje a zbytek se ponechá přes noc v chladu. Vyloučený krystalický produkt se filtruje a překrystalizuje z 18 ml methanolu. Žádaná látka se získá ve výtěžku 3,0 g (29 %); po další krystalizaci z methanolu je zcela čistá a taje při 156,5 až 158 °C.

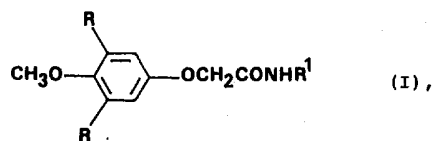
P ř í k l a d 5

4-(3,4,5-trimethoxyfenoxyacetamido)morfolin

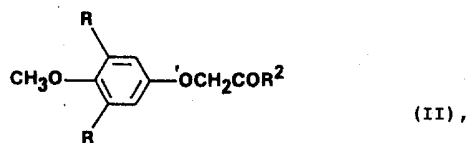
Směs 7,7 g methylesteru kyseliny 3,4,5-trimethoxyfenoxyoctové, 4,6 g 4-aminomorfolinu a 0,05 g methoxidu sodného se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 3 h na 120 až 125 °C. Po ochlazení se tavenina rozpustí v 200 ml chloroformu, roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se 5,4 g (55 %) krystalického produktu, který se rekrystalizuje z benzenu, t.t. 144,5 až 146,5 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových amidů a hydrazidů methoxyfenoxycetových kyselin obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo methoxyl a R^1 je 2-fenylethyl-, isopropylamino), piperidino- nebo morfolinoskupina, vyznačující se tím, že se deriváty methoxyfenoxycetových kyselin obecného vzorce II



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I a R^2 je atom chloru nebo methoxyl, přivedou k reakci s primárními aminosloučeninami obecného vzorce III



ve kterém R^1 značí totéž jako ve vzorci I.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozí látka vzorce II použije 4-methoxyfenoxycetylchlorid, k reakci s ním se použije látek vzorce III ve 100% přebytku a reakce se provede ve vroucím chloroformu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozích látek vzorce II použije methylesterů vzorce II, kde $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, látky vzorce II se použijí v přebytku 5 až 20 % a reakce komponent se provede buď ve vroucích rozpouštědlech, s výhodou ethanolu, toluenu nebo butanolu, nebo bez prostředí při 100 až 150 °C za přítomnosti stopových množství methoxidu sodného.