



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207621
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 49/76//
A 61 K 31/12

[22] Přihlášeno 01 06 78

[21] (PV 3575-78)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 02 06 77
(52-63969) a od 02 06 77 (52-63970)
Japonsko

[40] Zveřejněno 15 09 80

[45] Vydáno 15 02 84

[72]
Autor vynálezu

SHIOZAWA AKIRA, TOKIO, KURASHIGE SHUJI, YONO, HAMANO
HIROAKI, HIGASHIMURAYAMA, FURUTA YASUHIKO, TOKIO,
IKEDA MASAKO, MITAKA, MIYAZAKI HIROSHI, KAWASAKI, AOYAGI
CHIYOKO, URAWA a ISHII YASUO, KASHIWA (Japonsko)

[73]
Majitel patentu

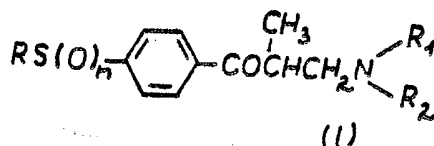
NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA, TOKIO (Japonsko)

[54] Způsob výroby derivátů α -methyl- β -aminopropiofenonu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů α -methyl- β -aminopropiofenonu, vykazujících bronchodilatační účinky.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I,



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenyllovou skupinu,

R₁ a R₂ buď nezávisle na sobě představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo oba tyto symboly společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, a popřípadě společně s atomem kyslíku nebo dalším atomem dusíku tvoří nasycený pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, a

n je číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2, s tím, že má-li n hodnotu 0, představuje R methylovou nebo ethylovou skupinu.

2

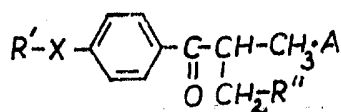
Do rozsahu vynálezu spadají rovněž netoxické soli shora uvedených sloučenin.

Největší počet bronchodilatačních činidel, používaných v současné době k léčbě chorob, u nichž se jeví abnormality trachey, jako je astma, jsou stimulanty β -adrenoceptorů. Jako typické příklady těchto látek lze uvést isoproterenol, terbutalin, salbutamol, trimethochinol apod. Účinek výše zmíněných sloučenin je založen na jejich stimulačním účinku na β -adrenoceptory v tracheálním hladkém svalstvu, který má za následek dilataci svalstva. Z klinické praxe je však známo, že tyto farmakologicky aktivní sloučeniny působí rovněž na β -adrenoceptory přítomné v jiných místech, než je tracheální hladké svalstvo, a jsou původci vážných vedlejších účinků, jako je tachykardie, vasodilatace, tremor a jiné nepříjemné stavy. Vážným nedostatkem těchto známých bronchodilatačních činidel je to, že se musí používat při podávání s velkou péčí právě se zřetelem na výše zmíněné postranní účinky a v závislosti na patologických stavech pacienta. V současné době se má za to, že závažnou podmínkou pro bronchodilatační činidla je, aby působila selektivně pouze na tracheální hladké svalstvo.

Původci vynálezu vynaložili mnoho úsilí na nalezení nových farmaceutických čini-

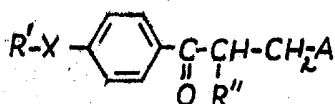
del prostých výše zmíněných nedostatků a v důsledku toho našli, že sloučeniny odpovídající výše uvedenému obecnému vzorci I jsou velmi vhodným a použitelným novým typem bronchodilatačních látek, právě se zřetelem na mechanismus jejich účinku a chemickou strukturu, lišící se od běžných stimulatorů β -adrenoreceptorů; vyznačují se totiž selektivním působením na tracheální hladké svalstvo a způsobují tak značnou úlevu, přičemž ovlivňují jen velmi málo kardiovaskulární činnost. Tento vynález je právě založen na uvedených zjištěních.

Je známo, že sloučeniny odpovídající dále uvedenému obecnému vzorci



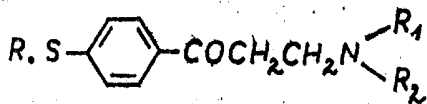
kde znamená R' skupinu n-propylovou, n-butylovou, cyklohexylovou, fenylovou, benzylovou a fenethylovou, R'' nižší dialkylaminoskupinu, X kyslík nebo síru a organickou nebo anorganickou kyselinu, se vyznačují lokálně anestetickými účinky, jak je to uvedeno v japonském patentovém spise č. 426 718 [japonská patentová publikace 1671/1964, Folia Pharmacol. Japan, 58, 67, 1962] a podobně.

Lokálně anestetické účinky sloučenin dále uvedeného obecného vzorce



kde R' , R'' a A mají výše uvedené významy, jsou rovněž popsány v japonském patentovém spise 426 717.

Dále pak japonský patentový spis 277 099 [japonská patentová publikace 18 278/1960] rovněž popisuje sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce



kde R znamená alkylovou skupinu, R_1 a R_2 znamenají methylové skupiny nebo tvoří dohromady a spolu s dusíkovým atomem heterocyklický kruh s tím, že tyto sloučeniny se vyznačují antibiotickými účinky proti viru chřipky.

Žádný z těchto literárních údajů však neobsahuje údaj o tom, že by sloučeniny podle tohoto vynálezu mohly mít bronchodilatační účinky.

Předmětem tohoto vynálezu je tedy — jak

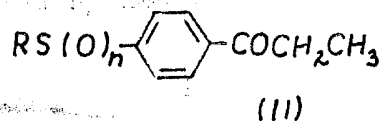
je to patrné z předchozího úvodu — způsob výroby nových bronchodilatačních látek, schopných selektivního působení na tracheální hladké svalstvo, u něhož vyvolávají dilataci, a vyvolávajících současně jen velmi malé kardiovaskulární účinky. Mimo to vynález popisuje i použití těchto látek jako bronchodilatačních činidel v humánní i veterinární medicíně.

Jako příklady alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku ve významu symbolů R, R_1 a R_2 je možno uvést methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, pentylovou a hexylovou skupinu.

Jako příklady nasycených pěti- nebo šestičlenných heterocyklických zbytků tvořených symboly R_1 a R_2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, a popřípadě společně s dalším atomem kyslíku nebo dusíku, je možno uvést skupinu pyrrolidinovou, piperidinovou, morfolinovou, 4-methylpiperazinovou apod.

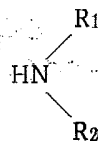
Jako netoxické soli sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I je možno uvést například soli s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, bromovodíkovou, octovou, šťavelovou, citrónovou, jablečnou, vinnou, fumarovou, maleinovou, jantarovou apod.

V souladu s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I a jejich netoxické soli vyrábějí tak, že se derivát propiofenonu, obecného vzorce II,



ve kterém

R a n mají shora uvedený význam, nechá reagovat s formaldehydem nebo paraformaldehydem a sekundárním aminem obecného vzorce III,



(III),

ve kterém

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, nebo s jeho solí, reakční produkt se popřípadě podrobí oxidaci a výsledná sloučenina se popřípadě převede na svoji netoxickou sůl.

Odpovídající netoxické soli je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I s fyziologicky přijatelnou netoxickou organickou nebo anorganickou kyselinou ve vhodném rozpouštědle. Jestliže se při práci způsobem podle vynálezu použije paraformaldehyd, provádí se reakce s výhodou v přítomnosti chlorovodíkové kyseliny.

Detailní popis reakčních podmínek, množství reakčních složek apod. je uveden níže.

V souladu s vynálezem se bronchodilata-

ce dá dosáhnout použitím účinné dávky sloučeniny obecného vzorce I nebo odpovídající netoxické soli za podávání lidem nebo zvířatům.

Bronchodilatační přípravek podle tohoto vynálezu obsahuje účinnou dávku sloučeniny obecného vzorce I nebo netoxické soli, jakož i vhodné adjuvans, přičemž se přípravek podává lidem nebo zvířatům orálním dávkováním nebo injekcemi.

Krátký popis výkresů:

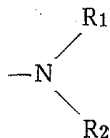
Na vyobrazení 1 je zachycen graf vztahu křivky účinné dávky sloučeniny č. 51 podle tohoto vynálezu a sloučeniny č. 51 podle tohoto vynálezu za přítomnosti propranololu,

na vyobrazení 2 vztah křivky účinné dávky sloučeniny č. 29 podle tohoto vynálezu a sloučeniny 29 za přítomnosti propranololu,

na vyobrazení 3 vztah křivky účinné dávky sloučeniny č. 16 podle tohoto vynálezu a sloučeniny č. 16 za přítomnosti propranololu a

na vyobrazení 4 vztah křivky dávkové odezvy isoproterenolu a isoproterenolu za přítomnosti propranololu.

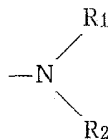
V obecném vzorci I sloučenin podle tohoto vynálezu znamená R s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, a nejvýhodněji skupinu methylovou, ethylovou, n-butylovou a fenylovou. S výhodou znamenají R₁ a R₂ jako jednotlivé substituenty methylovou a/nebo ethylovou skupinu nebo jsou spojeny spolu dohromady, ať již zahrnují atom kyslíku nebo dusíku, a to tak, že seskupení



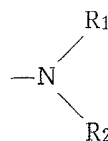
znamená pětičlenný nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, který může být popřípadě substituován nižší alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou methylovou skupinou. Pětičlenný nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh zahrnuje například pyrrolidinovou, morfolinovou, 4-methylpiperazinovou nebo piperidinovou skupinu, a s výhodou znamená pyrrolidinový zbytek nebo 4-methylpiperazinový nebo piperidinový zbytek, nejvýhodněji právě piperidinový zbytek.

Takže výhodnými sloučeninami obecného vzorce I podle tohoto vynálezu jsou ty látky, kde R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

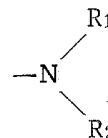
R₁ a R₂ jako jednotlivé substituenty znamenají methylovou a/nebo ethylovou skupinu, nebo tvoří nesycený heterocyklický kruh tak, že seskupení



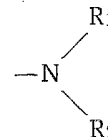
znamená pyrrolidinovou, 4-methylpiperazinovou nebo piperidinovou skupinu a nejvýhodněji znamená R ve sloučeninách obecného vzorce I alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek; dále R₁ a R₂ jako jednotlivé substituenty znamenají methylové skupiny nebo tvoří nasycený heterocyklický kruh tak, že seskupení



znamená piperidinový kruh a n znamená 0 nebo 2, to za omezení, že R znamená methylovou skupinu, pokud R₁ a R₂ znamenají methylovou skupinu. Dále jsou výhodné ty sloučeniny, kde R, R₁ a R₂ znamenají methylovou skupinu a n znamená 0, nebo sloučeniny, kde R znamená methylovou, ethylovou, n-butylovou nebo fenylovou skupinu a seskupení



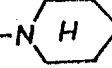
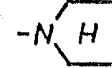
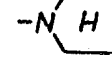
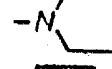
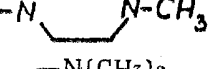
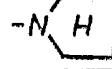
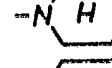
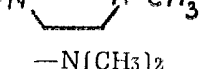
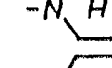
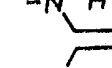
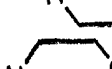
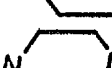
znamená piperidinovou skupinu, přičemž n znamená 0 nebo 2. Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou látky, kde R znamená methylovou nebo ethylovou skupinu,

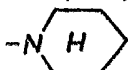
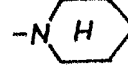
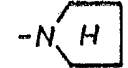
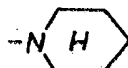
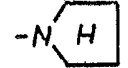
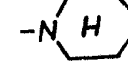
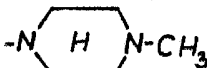
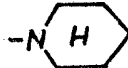
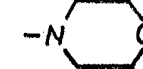
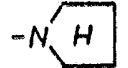
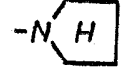
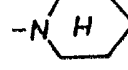
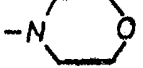


znamená piperidinovou skupinu a n znamená 0.

Předmětné látky, význam substituentů a b. t. soli jsou uvedeny v následující tabulce 1.

TABULKA 1

Slouče- mina číslo	R	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	n	Sůl kyseliny	T. t. °C
1	CH ₃	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1	fumarové	139 — 141
2	CH ₃	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1	fumarové	100 — 101
3	CH ₃		1	fumarové	118 — 119
4	CH ₃		1	fumarové	127 — 128
5	CH ₃		1	fumarové	119 — 120
6	CH ₃		1	fumarové	150 — 152
7	C ₂ H ₅	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1	fumarové	143 — 145
8	C ₂ H ₅	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1	fumarové	145 — 146
9	C ₂ H ₅		1	fumarové	103 — 105
10	C ₂ H ₅		1	fumarové	100 — 102
11	C ₂ H ₅		1	fumarové	108 — 111
12	C ₂ H ₅		1	fumarové	152 — 153
13	CH ₃	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	chlorovodíkové	170 — 172
14	CH ₃	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2	fumarové	99 — 100
15	CH ₃		2	chlorovodíkové	142 — 143
16	CH ₃		2	chlorovodíkové	144 — 147
17	CH ₃		2	chlorovodíkové	159 — 161
18	CH ₃		2	chlorovodíkové	198 — 200
19	C ₂ H ₅	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	chlorovodíkové	158 — 159
20	C ₂ H ₅	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2	fumarové	101 — 102
21	C ₂ H ₅		2	chlorovodíkové	149 — 150
22	C ₂ H ₅		2	chlorovodíkové	148 — 149
23	C ₂ H ₅		2	chlorovodíkové	156 — 157
24	C ₂ H ₅		2	chlorovodíkové	217 — 218
25	C ₂ H ₅		0	chlorovodíkové	160 — 161
26	C ₂ H ₅		0	chlorovodíkové	188 — 189

Slouče- nina číslo	R	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	n	Sůl kyseliny	T. t. °C
27	n-C ₄ H ₉	-N(CH ₃) ₂	1	fumarové	141 — 144
28	n-C ₄ H ₉		1	fumarové	145 — 146
29	C ₂ H ₅		0	chlorovodíkové	158 — 160
30	-CH ₂ -		1	volná báze	128 — 131
31	—	-N(CH ₃) ₂	1	fumarové	150 — 152
32	—		1	fumarové	161 — 162
33	n-C ₃ H ₇	-N(CH ₃) ₂	2	chlorovodíkové	209 — 210
34	n-C ₃ H ₇		2	fumarové	148 — 149
35	n-C ₄ H ₉	-N(CH ₃) ₂	2	fumarové	114 — 115
36	n-C ₄ H ₉		2	chlorovodíkové	143 — 144
37	C ₂ H ₅		0	chlorovodíkové	97 — 98
38	-CH ₂ -		2	maleinové	143 — 144
39	-CH ₂ -		2	chlorovodíkové	115 — 116
40	—	-N(CH ₃) ₂	2	chlorovodíkové	172 — 174
41	—		2	chlorovodíkové	151 — 152
42	—		2	chlorovodíkové	172 — 174
43	n-C ₃ H ₇	-N(C ₂ H ₅) ₂	1	fumarové	118 — 119
44	n-C ₃ H ₇		1	fumarové	149 — 150
45	-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	1	volná báze	115 — 116
46	n-C ₄ H ₉		2	chlorovodíkové	179 — 180
47	-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	2	maleinové	103 — 104
48	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	0	chlorovodíkové	160 — 161
49	CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	0	fumarové	101 — 102
50	CH ₃		0	chlorovodíkové	138 — 139
51	CH ₃		0	chlorovodíkové	146 — 149
52	CH ₃		0	chlorovodíkové	159 — 160
53	CH ₃		0	chlorovodíkové	164 — 165
54	C ₂ H ₅	-N(CH ₃) ₂	0	chlorovodíkové	125 — 128
55	C ₂ H ₅	-N(C ₂ H ₅) ₂	0	fumarové	91 — 93

Ze sloučenin, uvedených v tabulce 1, lze uvést tyto další látky s vynikajícími účinky:

- 1-(4-methylthiofenyl)-3-dimethylamino-2-methylpropan-1-on,
- 1-(4-methylsulfonylphenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on,
- 1-(4-ethylsulfonylphenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on,
- 1-(4-butylsulfonylphenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on,
- 1-(4-butylsulfonylphenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on,
- 1-(4-fenylsulfonylphenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on,
- 1-(4-methylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on nebo
- 1-(4-ethylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on a podobné látky.

Zvláště vynikající účinky mají

- 1-(4-methylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on a
- 1-(4-ethylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on.

Protože nové sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují teoreticky 2 typy optických isomerů v důsledku přítomnosti nejméně jednoho asymetrického uhlíkového atomu v molekule, zahrnuje tento vynález příslušné racemáty i optické isomery získané rozštěpením těchto racemátů.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s formaldehydem nebo paraformaldehydem a sloučeninou obecného vzorce III se s výhodou provádí za podmínek Mannichovy reakce, v běžném rozpouštědle, zejména v nižším alkoholu obsahujícím s výhodou 1 až 6 atomů uhlíku, zvláště 2 až 4 atomy uhlíku, jako v ethanolu, butanolu apod.

Amin shora uvedeného obecného vzorce III se k reakci nasazuje obvykle ve formě soli, s výhodou hydrochloridu.

Vzájemné poměry reagujících složek nehrají sice rozhodující úlohu, účelně se však na každý mol sloučeniny obecného vzorce II používá nejméně 0,2 moly, s výhodou 1 až 4 moly a zejména 1,5 až 2,0 moly formaldehydu nebo příslušné množství paraformaldehydu odpovídající shora uvedené dávce formaldehydu, a 0,2 až 5 molů, s výhodou 0,5 až 2 moly a zejména 1,0 až 1,1 moly sloučeniny obecného vzorce III.

Reakce se účelně provádí při teplotě od 20 do 200 °C, s výhodou od 60 do 150 °C. Obvykle se pracuje za varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

I když reakční doba se mění v závislosti na výchozích látkách, reakčních podmínkách apod., provádí se reakce s výhodou po dobu 3 až 12 hodin, pokud se pracuje v nižším alkoholu, jako je ethanol, butanol a podobné látky, použité za odpovídající teploty varu pod zpětným chladičem.

Očekávanou sloučeninu je možno izolovat z reakční směsi nejprve oddestilováním rozpouštědla, přidáním vody ke zbytku, čímž se tento rozpustí, načež se reakční směs neutralizuje bází, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhličitán sodný, amoniak a podobně. Vysráží se tím krystalický nebo olejovitý produkt, který se extrahuje do organického nevodného rozpouštědla, jako je ether, benzen, chloroform a podobně, extrakt se promyje vodou, suší se obvyklým postupem, načež se rozpouštědlo oddestiluje.

Pokud takto připravená sloučenina patří mezi thiosloučeniny nebo sulfinylderiváty, může se oxidovat získaná sloučenina — je-li to žádoucí — působením oxidačního činidla na očekávanou sloučeninu obecného vzorce I, kde n znamená 1 nebo 2.

Oxidaci thiosloučeniny nebo sulfinylderivátu podle tohoto vynálezu je možno provést běžným způsobem, zahrnujícím stupeň převedení thioderivátu nebo sulfinylderivátu na sůl organické nebo anorganické kyseliny, která se zcela nebo částečně rozpustí ve vodě, methanolu, ethanolu nebo ve směsi rozpouštědla s vodou, tedy ve směsi vody a methanolu nebo vody a ethanolu, načež se přidá 1 nebo 2 ekvivalenty peroxidu vodíku nebo jodistanu sodného za teploty v rozmezí od 0 °C až do teploty místnosti za reakční doby od několika hodin až po dobu noci.

Sloučenina očekávaná jako produkt po provedené oxidaci se dá izolovat z reakční směsi tím, že se oddestiluje z reakční směsi rozpouštědlo, tedy použitý alkohol, zbytek se neutralizuje bází, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydrogenuhličitán sodný, vysrážená látka se extrahuje do nevodného rozpouštědla, extrakt se vysuší obvyklým sušicím prostředkem a po destilaci se použité rozpouštědlo oddestiluje.

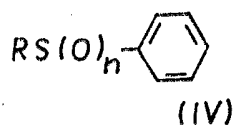
Sloučeniny obecného vzorce I, připravené postupem podle tohoto vynálezu, je možno čistit překrystalováním z vhodného rozpouštědla, jako je cyklohexan a hexan, nebo je možno krystalovat odpovídající netoxickou a krystalovatelnou sůl z vhodného rozpouštědla, jako je methanol, ethanol, propanol, aceton a ethylester octové kyseliny. Jako sůl přichází v úvahu například adiční sůl organické nebo anorganické kyseliny, jako je odpovídající hydrochlorid, síran, hydrobromid, octan, oxalát, sůl kyseliny citrónové, jablečné, vinné, fumarové, maleinové nebo jantarové.

Mezi typické sloučeniny obecného vzorce II, uvedeného zde výše, patří například:

- 1-(4-methylthiofenyl)propan-1-on,
- 1-(4-ethylthiofenyl)propan-1-on,
- 1-(4-n-propylthiofenyl)propan-1-on,
- 1-(4-isopropylthiofenyl)propan-1-on,
- 1-(4-n-butylthiofenyl)propan-1-on,
- 1-(4-isobutylthiofenyl)propan-1-on,
- 1-(4-fenylthiofenyl)propan-1-on,

1-(4-benzylthiofenyl)propan-1-on,
 1-(4-methylsulfinylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-ethylsulfinylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-n-propylsulfinylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-isopropylsulfinylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-n-butylsulfinylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-isobutylsulfinylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-fenylsulfinylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-benzylsulfinylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-methylsulfonylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-ethylsulfonylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-n-propylsulfonylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-isopropylsulfonylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-n-butylsulfonylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-isobutylsulfonylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-fenylsulfonylfenyl)propan-1-on,
 1-(4-benzylsulfonylfenyl)propan-1-on.

Tyto sloučeniny je možno syntetizovat kondenzací sloučeniny obecného vzorce IV,



kde R a n mají výše uvedené významy, a propionylhalogenidem za použití katalyzátoru Friedelovy a Craftsovy reakce. Pokud je sloučenina obecného vzorce II sulfinylovým nebo sulfonylovým derivátem, může se připravit oxidací odpovídající thiosloučeniny působením oxidačního činidla. Jde-li o sloučeninu obecného vzorce II typu thioderivátu, pak jsou ponejvíce známy z Folia Pharmacol. Japan 58, 67 (1962) a J. Proc. Pay. Soc. 82, 262 (1948) nebo J. Org. Chem. 18, 1209 (1953). Ze sloučenin obecného vzorce III, pokud jde o sulfinylderiváty nebo sulfonylderiváty, jsou tyto sloučeniny ponejvíce novými látkami, ačkoliv jsou částečně známy, viz Chem. Abstr. 47, 2740c (1953). Příklady způsobů výroby takových uvedených dále.

Syntéza 1-(4-n-propylsulfinylfenyl)-propan-1-onu:

V 600 ml methanolu se rozpustí 20,83 g 1-(4-n-propylthiofenyl)propan-1-onu a do roztoku se přikapává vodný roztok 22,46 g metajodistanu sodného. Reakční směs se míchá za teploty místnosti přes noc, potom se methanol oddestiluje, zbytek se extrahuje chloroformem a vrstva chloroformu se promyje vodou. Po vysušení organického roztoku síranem hořečnatým se obvyklým zpracováním získá krystalický produkt a krystalizací z benzenu a hexanu se izoluje 20,8 g (94,5 %) 1-(4-n-propylsulfinylfenyl)-propan-1-onu o t. t. 53 až 56 °C.

Analýza: pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$

vypočteno:

64,25 % C, 7,19 % H,

nalezeno:

64,38 % C, 7,39 % H.

Infračervené spektrum v bromidu draselném (cm^{-1}):

1674 (C=O), 1020 (SO).

Podobným způsobem je možno syntetizovat tyto dále uvedené látky:

Sloučenina	Výtěžek	T. t. °C
1-(4-benzylsulfinylfenyl)-propan-1-on	59,6 %	155—156
1-(4-fenylsulfinylfenyl)-propan-1-on	48,4 %	98—100

Syntéza 1-(4-methylsulfonylfenyl)-propan-1-onu:

Směs 108,2 g 1-(4-methylmerkaptofenyl)-propan-1-onu a 122,5 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku se zahřívá 15 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se reakční směs vlije do ledové vody a vysrážené krystaly se odfiltrují. Po promytí vodou a sušení se krystalováním získané látky z ethanolu získá 71,1 g (56,3 %) produktu, t. t. 106 až 108 °C.

Analýza: pro $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$

vypočteno:

56,58 % C, 5,70 % H,

nalezeno:

56,71 % C, 5,73 % H.

Stejným způsobem se syntetizují tyto dále uvedené sloučeniny:

Sloučenina	Výtěžek	T. t. °C
1-(4-ethylsulfonylfenyl)-propan-1-on	81,3 %	80—82
1-(4-n-propylsulfonylfenyl)propan-1-on	83,3 %	64—65
1-(4-n-butylsulfonylfenyl)propan-1-on	65,3 %	63—64
1-(4-benzylsulfonylfenyl)-propan-1-on	68,2 %	157—158
1-(4-fenylsulfonylfenyl)-propan-1-on	66,1 %	104—105

Mezi sloučeniny obecného vzorce III patří hydrochlorid dimethylaminu, diethylaminu, di-n-propylaminu, diisopropylaminu, di-n-butylaminu, pyrrolidinu, piperidinu, piperazinu, morfolinu, 4-methylpiperazinu a podobně.

Způsob výroby sloučenin podle tohoto vynálezu se zde dále popisuje specificky s odkazem na připojené příklady.

Příklad 1

Syntéza 1-(4-n-propylsulfinylfenyl)-3-diethylamino-2-methylpropan-1-onu

(sloučeniny č. 43) a odpovídající soli kyseliny fumarové

Do 20 ml ethanolu se vnese 6,73 g 1-(4-n-propylsulfinylfenyl)propan-1-onu, 6,57 g hydrochloridu diethylaminu a 2,0 g paraformaldehydu, přidá se 0,2 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem 24 hodin. Ethanol se vydestiluje za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve směsi vody a chloroformu, chloroformová vrstva se oddělí a vodný podíl se neutralizuje za chlazení ledem přidáváním uhličitanu sodného. Olejovitý produkt, který se tím vyloučí, se extrahuje do etheru a roztok v etheru se promyje vodou, načež se vysuší síranem hořečnatým. Oddestilováním etheru se izoluje 1,43 g (15,3 %) 1-(4-n-propylsulfinylfenyl)-3-diethylamino-2-methylpropan-1-onu. Olejovitý 1-(4-n-propylsulfinylfenyl)-3-diethylamino-2-methylpropan-1-on se převede na sůl reakcí s ekvimolárním množstvím fumarové kyseliny, rozpuštěné v acetonu, a roztok se míchá, až se začnou vylučovat krystaly. Ty se odfiltrují a vysuší, čímž se získá sůl o t. t. 118 až 119 °C.

Analýza: pro $C_{21}H_{31}NO_6S$

vypočteno:

59,27 % C, 7,44 % H, 3,29 % N,

nalezeno:

59,53 % C, 7,30 % H, 3,50 % N.

Stejným způsobem je možno syntetizovat sloučeniny č. 27, 30, 31, 32, 44 a 45, jakož i jejich odpovídající soli, uvedené v tabulce 1.

Příklad 2

Syntéza 1-(4-methylsulfonylfenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-onu (sloučenina č. 16) a odpovídajícího hydrochloridu

V prostředí 15 ml ethanolu se smíchá 10,61 g 1-(4-methylsulfonylfenyl)propan-1-onu, 6,07 g hydrochloridu piperidinu a 2,25 g paraformaldehydu, přidá se 0,2 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin. Dále se zpracuje reakční směs, jak je to popsáno v příkladu 1, ale místo etheru se použije k extrakci chloroform. Získané krystaly se čistí krystalováním z etheru a izoluje se tím 10,23 g (66,2 %) 1-(4-methylsulfonylfenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-onu. Látka má t. t. 81,5 až 82 °C.

Infračervené spektrum (v bromidu draselném, cm^{-1}):

1674 (C=O), 1310, 1290, 1150 (SO₂).

NMR-spektrum (CDCl₃), ppm:

1,17 (3H, dublet, J = 7,4 Hz, CH₃-C),

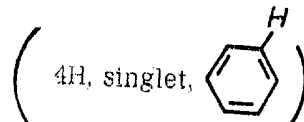
1,38 (6H, multiplet, CH₂),

2,2 — 3,0 (6H, multiplet, CH₂-N),

3,08 (3H, singlet, CH₃S),

3,67 (1H, multiplet, CH),

8,17 (4H, singlet,



Hmotnostní spektrum M⁺/e: 279.

Analýza: pro $C_{16}H_{23}NO_3S$

vypočteno:

62,11 % C, 7,49 % H, 4,53 % N,

nalezeno:

61,95 % C, 7,39 % H, 4,45 % N.

Výše uvedené krystaly se rozpustí v suchém etheru a zavedením suchého plynného chlorovodíku se vyloučí odpovídající hydrochlorid, t. t. 144 až 147 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{24}ClNO_3S$

vypočteno:

55,56 % C, 6,69 % H, 4,05 % N,

nalezeno:

55,38 % C, 7,21 % H, 4,23 % N.

Stejným způsobem se připraví sloučeniny č. 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 41, 42, 46 a 47, jakož i jejich odpovídající soli, uvedené v tabulce 1.

Příklad 3

Syntéza 1-(4-methylsulfinylfenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on (sloučenina č. 4) a odpovídající soli kyseliny fumarové

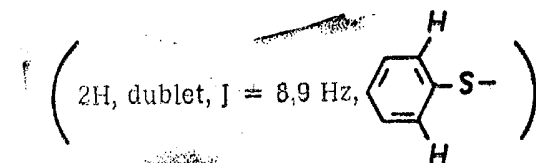
V 120 ml vody se rozpustí 13,0 g 1-(4-methylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-onu a k roztoku se přikapává 7,15 ml 30 % vodného roztoku peroxidu vodíku za chlazení na 5 °C. Reakční směs se míchá za teploty místnosti přes noc a jednou extrakcí do chloroformu se odstraní vedlejší produkty. Potom se zbylá vodní vrstva neutralizuje hydrogenuhličitanem sodným a novou extrakcí do chloroformu se získá roztok v chloroformu, který se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se tím 9,74 g (82,3 %) 1-(4-methylsulfinylfenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-onu, t. t. 79 až 81 °C.

Infračervené spektrum (v bromidu draselném, cm^{-1}):

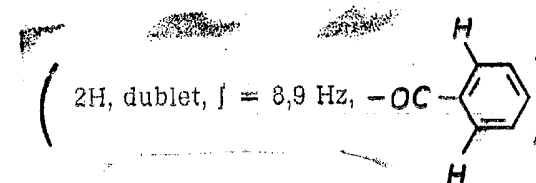
1680 (C=O), 1050 (SO).

NMR-spektrum (CDCl₃), ppm:

1,18 (3H, dublet, $J = 7,5$, CH₃-C),
1,40 (6H, multiplet, CH₂-C),
2,78 (3H, singlet, CH₃-S),
2,2 — 3,0 (6H, multiplet, CH₂-N),
3,70 (1H, multiplet, CH),
7,84.



8,24



Hmotnostní spektrum (M^+/e): 293.

Výše uvedená báze se v množství 5,89 g rozpustí v 500 ml roztoku obsahujícího 3,48 gramu fumarové kyseliny v acetonu. Roztok se míchá 4 hodiny za teploty místnosti a získá se tím 7,27 g (77,6 %) soli kyseliny fumarové, t. t. 127 až 128 °C.

Analýza: pro C₂₀H₂₇NO₆S

vypočteno:

58,66 % C, 6,65 % H, 3,42 % N,

nalezeno:

58,87 % C, 6,72 % H, 3,53 % N.

Stejným způsobem se připraví sloučeniny č. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 a 28, jakož i jejich odpovídající soli, uvedené v tabulce 1.

Příklad 4

Syntéza 1-(4-methylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-2-onu (sloučeniny č. 51) a odpovídajícího hydrochloridu

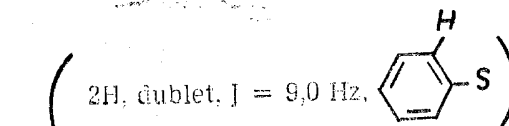
264,6 g 1-(4-methylthiofenyl)propan-1-onu, 110,4 g paraformaldehydu a 196,6 g hydrochloridu piperidinu se vnese do 350 ml sek.butylalkoholu, obsahujícího 5,9 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny, a reakční směs se zahřívá 4 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Za sníženého tlaku se vydestiluje butylalkohol a zbytek se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se promyje etherem, neutralizuje se uhlíčitánem sodným, izolovaný olejovitý produkt se extrahuje do etheru, roztok v etheru se zpracuje obvyklým způsobem a získá se tím 369,3 g (95,0

procent) 1-(4-methylthiofenyl-3-piperidino-2-methylpropan-1-onu.

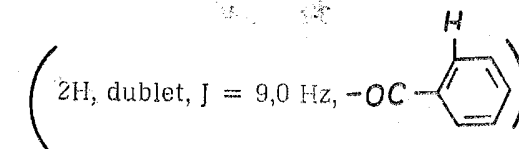
Infračervené spektrum (za tepla, cm⁻¹):
1670 (C=O).

NMR-spektrum (CDCl₃), ppm:

1,15 (3H, dublet, $J = 7,3$, Hz, CH₃-C),
1,40 (6H, multiplet, —CH₂—),
2,47 (3H, singlet, —SCH₃),
2,1 — 3,0 (6H, multiplet, N—CH₂),
3,60 (1H, multiplet, CH),
7,27



7,90



Získaný výše uvedený olejovitý produkt se rozpustí v etheru a do roztoku se zavade plynný chlorovodík; získá se tím hydrochlorid 1-(4-methylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-onu, t. t. 146 až 149 °C.

Analýza: pro C₁₆H₂₄ClNOS

vypočteno:

61,22 % C, 7,71 % H, 4,46 % N,

nalezeno:

61,24 % C, 7,76 % H, 4,36 % N.

Reakce se provede stejným způsobem jako v tomto příkladu, ale nahradí se butylalkohol jako reakční rozpouštědlo ethylalkoholem a jako extrakční činidlo se nahradí ether benzenem. Syntetizují se tím sloučeniny č. 48, 49, 50, 52, 53, 55, 37, 29 a 26, jakož i jejich odpovídající soli, uvedené v tabulce 1.

Příklad 5

Syntéza 1-(4-ethylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-onu (sloučenina č. 29) a odpovídajícího hydrochloridu

Stejným způsobem, jak je to popsáno v příkladu 4, ale za použití 1-(4-ethylthiofenyl)propan-1-onu místo 1-(4-methylthiofenyl)propan-1-onu se připraví 1-(4-ethylthiofenyl)-3-piperidino-2-methylpropan-1-on. Výtěžek 85,8 %, t. t. hydrochloridu 158 až 160 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{26}ClNO_2S$

vypočteno:

62,27 % C, 7,99 % H, 4,27 % N,

nalezeno:

62,38 % C, 8,00 % H, 4,15 % N.

Příklad 6

Syntéza 1-(4-ethylthiofenyl)-3-morfolino-2-methylpropan-1-onu (sloučenina č. 25) a odpovídajícího hydrochloridu

Do 80 ml ethanolu, obsahujícího 1 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny, se vnese 40,7 g 1-(4-ethylthiofenyl)propan-1-onu, 25,9 g hydrochloridu morfolinu a 9,46 gramu paraformaldehydu a reakční směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem po 12 hodin. Po oddestilování ethanolu se zbylý pevný podíl překrystaluje z acetonu a získá se tím 58,93 g (95,6 %) hydrochloridu 1-(4-ethylthiofenyl)-3-morfolino-2-methylpropan-1-onu. Látka má t. t. 160 až 167 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{24}ClNO_2S$

vypočteno:

58,25 % C, 7,33 % H, 4,25 % N,

nalezeno:

58,27 % C, 7,31 % H, 4,17 % N.

Sloučenina č. 54 se rovněž syntetizuje podobným způsobem, jak je to popsáno v tomto příkladu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu se používají spolu s běžným adjuvans jako bronchodilatační přípravky ve formě konečných produktů, jako jsou tablety, granule, suché sirupy, prášky, kapsle, aerosoly a podobně. Výše uvedený přípravek obsahuje obvykle 1,0 až 99 %, s výhodou 5 až 50 % (hmotnostních) sloučeniny obecného vzorce I, a 1 až 99 %, s výhodou 50 až 95 hmotnostních % adjuvans.

Mezi použitelná adjuvantia patří:

Pro tablety plniva a desintegrační látky, jako je laktosa, mannitol, hydrogenfosforečnan vápenatý a kukuřičný škrob, pojiva, jako je hydroxypropylmethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon, dále kluzná činidla, jako je hořečnatá sůl kyseliny stearové a talek. V případě granulí se použije podobné složení s výjimkou kluzných činidel. U suchých sirupů jsou plnivy práškovany cukr, mannitol, laktosa a maltoza, plniva, jako hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon, dále příchutě a vonné látky, jako je sacharin a parfémy. Pro práškované přípravky se používají plniva atd., podobně jako v případě tablet a granulí.

Dále je uvedeno několik specifických příkladů přípravků podle tohoto vynálezu.

Příklad 7

Příprava tablet

Složka	dílů
Složka	dílů
sloučenina č. 29	50
laktosa	30
kukuřičný škrob	17
hydroxypropylmethylcelulóza	2
hořečnatá sůl stearové kyseliny	1

Výše uvedená směs s výjimkou hořečnaté soli kyseliny stearové se vnese do 13 dílů směsi isopropylalkoholu a acetonu (2:8), vše se dobře propracuje, vysuší a rozpráskuje, načež se přidá hořečnatá sůl kyseliny stearové a ze směsi se vylisují tablety za použití odpovídajícího tabletovacího stroje.

Příklad 8

Sloučenina č. 51	98 dílů
polyvinylpyrrolidon	2 díly

Výše uvedené složky se vzájemně dobře propracují, přidá se 15 dílů chloroformu a směs se za použití vytlačovacího zařízení rozdrtí na částičky o průměru 0,8 mm, ty se vysuší a ze směsi se tvarují granule.

Sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu je možno aplikovat orálním podáváním nebo injekčně v účinném množství, s výhodou 0,1 mg/kg až 3 mg/kg, výhodněji 0,5 mg/kg až 2 mg/kg, v době, kdy je nutná tracheální dilatace u lidí nebo zvířat. Jsou podle toho předmětné sloučeniny velmi užitečné v terapii onemocnění podmíněných tracheálními abnormalitami, jako je asthma.

Dále bude věnována pozornost farmakologickému působení sloučenin podle tohoto vynálezu. Pro pokusné vyhodnocení bronchodilatace a vedlejších účinků sloučenin při klinickém používání se použijí v případě vyhodnocování bronchodilatace tracheální přípravek izolovaný z morčete, a to in vitro, jakož i tracheální krevní perfúzní přípravek z králíka in situ, a pro vyhodnocování vedlejších účinků se použije femorální arteriální přípravek z králíka, tracheální krevní perfusní přípravek z králíka, jakož i pravý atriální přípravek izolovaný z králíka po cirkulaci.

Selektivita výše uvedených předmětných sloučenin vůči trachee se vyjadřuje jako poměr první a druhé hodnoty ve srovnání s hodnotou isoproterenolu, což je nejčastěji používanější bronchodilatační látka současnosti.

Další pokus byl proveden rovněž za použití myši, a to jako index akutní toxicity celého těla.

Farmakologické vyhodnocení

(1) Relaxační účinek na izolované tracheální svalstvo morčete a vasodilatační působení na femorální arteriální přípravek z anestetizovaného králíka se využijí ke srovnání farmakologických účinků každé ze sloučenin. Relaxační účinek na tracheální hladké svalstvo se vyjádří pomocí molární koncentrace (A) sloučeniny, které je třeba k dosažení 50% relaxace izolovaného tracheálního hladkého svalstva v koncentraci po podání 10^{-4} M histaminu, a vasodilatační účinek se vyjádří formou podávaného množství (B) v μg sloučeniny, po arteriální injekci, nutné pro zvýšení krevního toku o 30 ml/min. Poměr B/A se použije jako index vyjadřující selektivitu každé ze sloučenin na tracheální hladké svalstvo a hodnota B/A se propočte pro každou sloučeninu na podkladě referenční hodnoty B/A isoproterenolu, určené jako 1. Větší hodnota B/A ukazuje na vyšší selektivitu na tracheální hladké svalstvo. Výsledky pro hlavní sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou v tabulce 2.

(2) S přihlédnutím k potvrzení farmakologických účinků výše uvedených sloučenin za podmínek blízkých těm, které jsou v živém těle, byly provedeny pokusy s tracheálním perfusním krevním přípravkem z králíků in situ, a vliv na snížení tracheálního

intraluminálního tlaku (bronchodilatace) a vliv na zvýšení perfusního krevního toku (vasodilatační působení) byly porovnány s hodnotami běžných bronchodilatačních činidel, používaných v klinické praxi. Bronchodilatační působení se vyjadřuje jako dávka (C) v μg sloučeniny, jež je nutná ke snížení intraluminálního tlaku 961,3 Pa a vasodilatační působení se vyjadřuje jako dávka (D) v μg sloučeniny, jež je nutná ve zvýšení perfusního krevního toku o 5 ml/min. Hodnota D/C se použije jako index naznačující selektivitu a stanoví se na základě referenční hodnoty D/C pro isoproterenol, jež je určena jako 1. Výsledky jsou rovněž v tabulce 2.

(3) Účinek výše uvedených sloučenin na srdce byl studován za použití pravého atriálního přípravku izolovaného z králíka. Sledovaná sloučenina se podává arteriální injekcí a výše uvedený účinek se vyjadřuje změnou (E) sinusové rychlosti (sinusová rychlost/min). Výsledky jsou rovněž v tabulce 2.

(4) Akutní toxicita

Přibližné hodnoty LD₅₀ intraperitoneálních injekcí se stanoví pro myši. Výsledky jsou rovněž v tabulce 2.

TABULKA 2

Sloučenina
Kontrolní sloučenina

Farmakologické vyhodnocení

Metoda (1)

A
M
($\times 10^{-6}$)

B
(μg)

B/A

C
(μg)

Metoda (2)
D
(μg)

D/C
 $\times 10$

Dávka
(μg)

Metoda (3)
E
Změny
sinusové rychlosti
(min.)

Akutní toxicita
F
mg/kg

isoproterenol	0,005	0,0053	1	0,1	0,01	1	0,001	+ 18	
salbutamol				2	0,4	2			
terbutalin				0,5	0,2	4			
trimethochinol				0,2	0,05	2,5			
Sloučenina podle tohoto vynálezu č. 4	300	800	3						300—1000
10	200	700	4						300
16	60	750	12						300—1000
22	60	580	9						100—300
28	60	460	8						100—300
36	20	360	18	333	100	3	100	—2	100—300
42	20	175	9						100—300
48	6	100	17						100—300
50	6	43	7						100—300
51	6	240	40	62,5	50	8	100	—2	100—300
53	200	430	2						100—300
54	60	350	6						200
55	60	270	5						200
37	30	175	6						200
29	2	180	90	109	77	7	100	—6	100—300
25	100	100	1						200

- A: 50% účinné množství pro tracheální hladké svalstvo, izolované z králíka.
 B: Dávka, jež je nutná pro 30 ml/min zvýšení perfusního krevního toku v femorálním arteriálním přípravku z králíka.
 C: Dávka, jež je potřebná pro 961,3 Pa snížení tracheálního intraluminálního tlaku krevního perfusního tracheálního přípravku z králíka.
 D: Dávka, jež je nutná pro 5 ml/min zvýšení perfusního krevního toku krevního perfusního tracheálního přípravku z králíka.
 E: Změny sinusové rychlosti krevního perfusního a pravého atriálního přípravku z králíka.
 F: Přibližná LD₅₀ hodnota (intraperitoneální injekce myši).
 B/A: Hodnota B/A pro každou sloučeninu na podkladě referenční hodnoty B/A = 1 pro isoproterenol.
 D/C: Hodnota D/C pro každou ze sloučenin na podkladě referenční hodnoty D/C = 1 pro isoproterenol.

Na podkladě výsledků výše uvedených bylo zjištěno, že se sloučeniny podle tohoto vynálezu vyznačují vyššími selektivními účinky pro tracheální hladké svalstvo ve srovnání s účinky běžných bronchodilatačních činidel.

(5) Relaxační účinek sloučenin podle tohoto vynálezu byl rovněž studován za použití těchto přípravků, jako tomu bylo v případě farmakologického vyhodnocení (1) za přítomnosti propranololu (10^{-7} g/ml) jako činidla blokujícího β -adrenoceptor, a to se zřetelem na dokázání, že bronchodilatační

působení sloučenin podle tohoto vynálezu není podmíněno stimulováním β -adrenoceptoru.

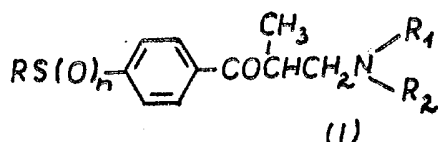
Výsledky jsou zachyceny na vyobrazeních 1, 2, 3 a 4, přičemž na vyobrazení 1 jsou účinky sloučeniny č. 51, na vyobrazení 2 účinky sloučeniny č. 29 a na vyobrazení 3 výsledky účinků sloučeniny č. 16. Histamin (10^{-4} M v prostředí lázně) byl použit na tracheální přípravek izolovaný z morčete, a to ke smrštění svalů, a účinek výše uvedených sloučenin na inhibování kontrakce (v %) se nanáší na osu pořadnic pro každý z bodů koncentrace propojených pevnou čarou do tvaru křivky. Křivka dávkové odezvy pro sloučeninu za přítomnosti propranololu ($2,5 \times 10^{-5}$ M) se získá a nanáší tečkovanou čarou. Na vyobrazeních není podstatnější rozdíl mezi křivkou pevné čáry a tečkovanou křivkou. Dokazuje to, že sloučeniny podle tohoto vynálezu se stěží vyznačují stimulačním účinkem na β -adrenoceptor.

Na druhé straně s přihlédnutím k vyobr. 4, kde je vyhodnocen účinek isoproterenolu, o němž se předpokládá, že se vyznačuje typickým stimulačním působením β -adrenoceptoru, se tamže jeví nápadný rozdíl mezi pevnou čarou, tj. použitím samotného isoproterenolu, a tečkovanou čarou, kde se použije isoproterenol spolu s propranololem. Dokazuje to, že isoproterenol má zcela jasný stimulační účinek na β -adrenoceptor.

Z předchozích výsledků pokusů lze zjistit, že bronchodilatační působení sloučenin podle tohoto vynálezu se vyvíjí — a to je rozdíl proti isoproterenolu — nikoli v závislosti na stimulačním působení na β -adrenoceptor, ale v závislosti na jiném mechanismu působení.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů α -methyl- β -aminopropiofenonu obecného vzorce I,

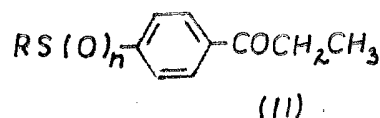


ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenyllovou skupinu,

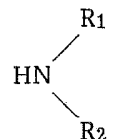
R₁ a R₂ buď nezávisle na sobě představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo oba tyto symboly společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, a popřípadě společně s atomem kyslíku nebo dalším atomem dusíku tvoří nasycený pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, a

n je číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2, s tím, že má-li n hodnotu 0, představuje R methylovou nebo ethylovou skupinu, a jejich netoxických solí, vyznačující se tím, že se 1 mol derivátu propiofenonu obecného vzorce II,



ve kterém

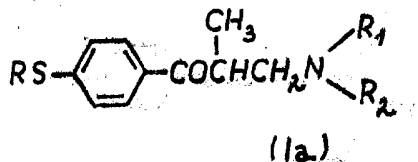
R a n mají shora uvedený význam, nechá reagovat s nejméně 0,2 molu formaldehydu nebo odpovídajícím množstvím paraformaldehydu a 0,2 až 0,5 molu sekundárního aminu obecného vzorce III,



ve kterém

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, nebo jeho soli, v přítomnosti nižšího alkoholu, jako ethanolu, při teplotě mezi 20 a 200 °C, reakční produkt se popřípadě oxiduje působením oxidačního činidla a výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji netoxickou sůl.

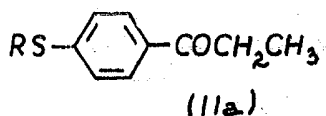
2. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce Ia,



ve kterém

R znamená methylovou nebo ethylovou skupinu a

R₁ a R₂ mají význam jako v bodě 1, a jejich netoxických solí, vyznačující se tím, že se derivát propiofenonu obecného vzorce IIa,



ve kterém

R má v tomto bodě uvedený význam, nechá reagovat s nejméně 0,2 molu formaldehydu nebo odpovídajícím množstvím paraformaldehydu, a 0,2 až 0,5 molu sekundárního aminu shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém R₁ a R₂ mají význam uvedený v bodě 1, nebo jeho soli, v přítomnosti nižšího alkoholu, jako ethanolu, při teplotě mezi 20 a 200 °C, a výsledná sloučenina se popřípadě převede na svoji netoxickou sůl.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R, R₁ a R₂ mají význam jako v bodě 1, a n má hodnotu 1 nebo 2, a jejich netoxických solí, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R a n mají význam jako v bodě 1, nechá reagovat s nejméně 0,2 molu formaldehydu nebo odpovídajícím množstvím paraformaldehydu, a 0,2 až 0,5 molu sekundárního aminu shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém R₁ a R₂ mají význam jako v bodě 1, nebo jeho soli, v přítomnosti nižšího alkoholu, jako ethanolu, při teplotě mezi 20 a 200 °C, reakční produkt se popřípadě oxiduje působením oxidačního činidla a výsledná sloučenina se popřípadě převede na svoji netoxickou sůl.

2 listy výkresů

