

FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

271 185

(21) PV 8508-88.Q  
(22) Přihlášeno 21 12 88

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 C 225/16  
C 07 K 5/06

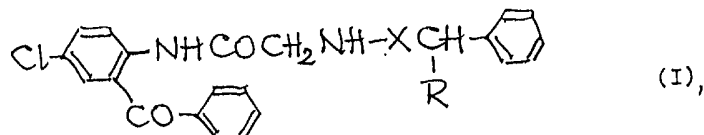
(40) Zveřejněno 12 01 90  
(45) Vydáno 25 07 91

(75) Autor vynálezu JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.,  
PROTIVA MIROSLAV Jr. Ing. DrSc.,  
POMYKÁČEK JOSEF, PRAHA  
WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

(54) N-Substituované 2-(aminoacetamido)-5-chlorbenzofenony a jejich soli

(57) Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou N-substituované 2-(aminoacetamido)-5-chlorbenzofenony a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými kyselinami. Látky podle řešení se vyznačují protikřečovou, analgetickou a antiserpinovou účinností; jsou tedy potenciálními antiepileptiky, analgetiky a anti-depresivy. Získají se substitučními reakcemi 5-chlor-2-(jodacetamido)benzofenonu a aminoalkoholy typu 2-amino-2-fenylethanolu, 2-amino-1-fenylethanolu, 3-amino-2-fenylpropanolu a norpseudofedrinu ve vroucím acetonu za přítomnosti uhličitanu draselného. Získané krystalické base se převedou neutralizací farmaceuticky nezávadnými kyselinami na soli.

Vynález se týká N-substituovaných 2-(aminoacetamido)-5-chlorbenzofenonů obecného vzorce I



ve kterém X značí přímou vazbu, skupinu  $-\text{CH}_2-$  nebo skupinu  $-\text{CH}-$  a R značí skupinu OH nebo  $\text{CH}_3$   
 bo  $\text{CH}_2\text{OH}$ , a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I podle vynálezu vykazují cenné farmakodynamické vlastnosti, které z nich činí potenciální léčiva. Při orálním podání jsou velmi málo toxické a vykazují protikřečové účinky vůči pentetrazolu, dále analgetickou (antinocicepční) účinnost v tzv. peritoneálním testu a konečně antireserpinový účinek u myši v testu hypothermie. Pokud není uvedeno jinak, látky byly podávány ve formě soli orálně a uvedené dávky jsou v mg/kg. Nyní o jednotlivých látkách podle vynálezu:

D(+)-N-(2-Benzoyl-4-chlorfenyl)-2-(1-fenyl-2-hydroxyethylamino)acetamid byl testován jako monohydrát hydrogenoxalátu. Akutní toxicita u myši,  $\text{LD}_{50}$  je vyšší než 2 500 mg/kg. V dávkách 10 až 50 mg/kg signifikantně chrání myši vůči křečím, vyvolávaným pentetrazolem; v dávce 300 mg/kg zcela zabraňuje letálnímu účinku pentetrazolu. V dávce 300 mg/kg prodlužuje thiopentalový spánek myši na 200 % kontrolní hodnoty. V peritoneálním testu u myši působí v dávce 300 mg/kg z 58 % analgeticky při stimulaci intraperitoneální injekcí zředěné kyseliny octové. V testu podle Thera snižuje spontánní motilitu myši v neznámém prostředí.

N-(2-Benzoyl-4-chlorfenyl)-2-(2-fenyl-2-hydroxyethylamino)acetamid byl testován jako hemihydrát hydrogenmaleinátu. Akutní toxicita u myši ( $\text{LD}_{50}$ ) je vyšší než 2500 mg/kg. V peritoneálním testu u myši působí v dávce 300 mg/kg analgeticky ze 75 % (stimulace peritoneální injekcí zředěné kyseliny octové).

N-(2-Benzoyl-4-chlorfenyl)-2-(2-fenyl-3-hydroxypropylamino)acetamid byl testován jako hydrogenmaleinát. Akutní toxicita u myši při i. v. podání  $\text{LD}_{50}$  = 80 mg/kg. V orální dávce 75 mg/kg působí analgeticky v peritoneálním testu u myši z 58 %.

threo(+)-N-(2-Benzoyl-4-chlorfenyl)-2-(1-fenyl-1-hydroxy-2-propylamino)acetamid byl testován jako methansulfonát. Akutní toxicita u myši při orálním podání ( $\text{LD}_{50}$ ) je vyšší než 2 500 mg/kg. V dávce 300 mg/kg má signifikantní antireserpinový účinek v testu hypothermie u myši. V dávce 300 mg/kg působí z 50 % analgeticky v peritoneálním testu u myši při intraperitoneální stimulaci zředěnou kyselinou octovou.

Látky vzorce I podle vynálezu lze získat substitučními reakcemi známého 5-chlor-2-(2-jodacetamido)benzofenonu (Bell S. C. et al., J. Heterocycl. Chem. 4, 647, (1967)) s aminy obecného vzorce II,



ve kterém X a R značí totéž jako ve vzorci I. Reakce se provede s výhodou ve vroucím acetonu za přítomnosti bezvodého uhlíčitanu draselného. Pokud se vyjde z výchozích aminů racemických, jsou racemické i produkty; pokud se vyjde z opticky aktivních aminů vzorce II, jsou i produkty opticky aktivní. Vynález zahrnuje látky racemické i opticky aktivní enantiomery. Výchozí aminy vzorce II byly v literatuře popsány; tato literatu-

ra je citována v příkladech. Získané krystalické base se převedou neutralizací kyselinami na příslušné soli. Látky ve vynálezu popsané jsou nové; jejich identita byla zajištěna obvyklými analytickými i spektrálními metodami. Další podrobnosti postupu přípravy látek podle vynálezu jsou zřejmé z příkladů, které jsou ovšem jen ilustrací možnosti vynálezu.

#### Příklad 1

##### D(+)-N-(2-Benzoyl-4-chlorfenyl)-2-(1-fenyl-2-hydroxyethylamino)acetamid

K roztoku 6,0 g 6-chlor-2-(2-jodacetamido)benzofenonu ve 150 ml acetonu se přidá roztok 6,0 g D(-)-2-amino-2-fenylethanolu (Apresella L., Lamanna A., Farmaco, Ed. Sc. 8, 212 (1953); Chem. Abstr. 48, 3921 (1954) ve 20 ml acetonu, přidá se 7,2 g uhličitanu draselného a směs se míchá 4 h při teplotě místnosti. Po stání přes noc se vaří 1 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se anorganické soli odfiltrují a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 150 ml benzenu, roztok se promyje vodou a potom protřepe se 120 ml 10% kyseliny methansulfonové. Vodný roztok spolu s vyloučeným olejovitým methansulfonátem se zalkalizuje vodným amoniakem a base se izoluje extrakcí chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na kolonce 70 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Benzenem a směsí 1 : 1 benzenu a chloroformu se vymyjí méně polární komponenty směsi. První frakce, eluovaná samotným chloroformem (1,4 g, 8 %), představuje žádanou krystalickou basi, t. t. 132 °C (ethanol),  $[\alpha]_{20}^D = +52,4^\circ$ . Neutralizací dihydrátem kyseliny oxalové v ethanolu poskytuje krystalický monohydrát hydrogenoxalátu, t. t. 131 až 132 °C (ethanol).

#### Příklad 2

##### N-(2-Benzoyl-4-chlorfenyl)-2-(2-fenyl-2-hydroxyethylamino)acetamid

Podobnou reakcí 14,6 g 2-(2-jodacetamido)-5-chlorbenzofenonu s 5,0 g 2-amino-1-fenylethanolu (Slotta K. H., Heller H., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 1024 (1930) za přítomnosti 6,05 g uhličitanu draselného ve 140 ml acetonu a podobným zpracováním (bez chromatografie) se získá 5,3 g (36 %) žádané krystalické base, t. t. 148 až 150 °C (ethanol). Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický hemihydrát hydrogenmalinátu, t. t. 92 až 93 °C (ethanol-ether).

#### Příklad 3

##### N-(2-Benzoyl-4-chlorfenyl)-2-(3-hydroxy-2-fenylpropylamino)acetamid

Podobnou reakcí 14,7 g 2-(2-jodacetamido)-5-chlorbenzofenonu s 5,6 g 3-amino-2-fenylpropanolu (Gensler W. J., Dheer S. K., J. Org. Chem. 46, 4051 (1981) za přítomnosti 6,0 g uhličitanu draselného ve 120 ml acetonu a podobným zpracováním se získá 9,7 g (62 %) surové, olejovité base, která zvolna krystalizuje, t. t. 100 až 101 °C (ethanol). Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu poskytuje krystalický hydrogenmaleinát tající při 140 až 141 °C (ethanol).

#### Příklad 4

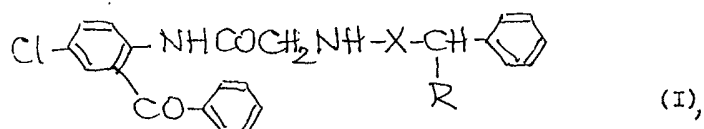
##### D(+)-N-(2-Benzoyl-4-chlorfenyl)-2-(1-fenyl-1-hydroxy-2-propylamino)acetamid

K roztoku 9,5 g 2-(2-jodacetamido)-5-chlorbenzofenonu v 30 ml chloroformu se přidá roztok 7,2 g D(+)-norpseudoefedrinu (Sicher J., Pánková M.; Collect. Czech. Chem. Commun. 20, 1409 (1955), Nagai W. N., Kaneo S.; Justus Liebigs Ann. Chem. 470, 157 (1929) v 50 ml chloroformu, přidá se 7,9 g uhličitanu draselného, směs se míchá 5 h při teplotě místnosti a nakonec vaří 1 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs filtruje, filtrát se zčásti odpaří a ponechá se krystalizovat; 2,8 g (28 %) žádané base tající při 205 °C (ethanol-chloroform),  $[\alpha]_{20}^D = +78,56^\circ$  (v chloroformu). Neutra-

lizací kyselinou methansulfonovou ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický methansulfonát, t. t. 117 až 120 °C (ethanol-ether).

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

N-Substituované 2-(aminoacetamido)-5-chlorbenzofenony obecného vzorce I



ve kterém X značí přímou vazbu, skupinu  $-\text{CH}_2-$  nebo skupinu  $-\text{CH}-$  a R značí skupinu OH nebo  $\text{CH}_2\text{OH}$ , a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.