

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 126223

Int. Cl. C 07 c 97/00 Kl. 12q-32/20

Patentsøknad nr. 4819/69 Inngitt 5.12.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 8.6.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 8.1.1973

Prioritet begjært fra: 6.12.1968 Tyskland,
nr. P 18 13 061

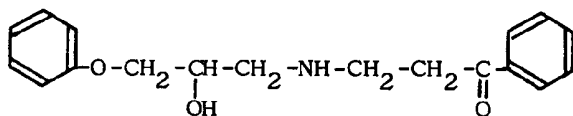
Kali-Chemie Aktiengesellschaft,
Hans-Böckler-Allee 20, 3 Hannover, Tyskland.

Oppfinnere: Wolfgang Milkowski, Fasanenweg, 3167 Burgdorf,
Werner Stühmer, Marktstr. 4, 3213 Eldagsen og
Klaus-Wolf v. Eickstedt, Hedwigsweg 8, 3011
Hannover-Bemerode, alle: Tyskland.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av
3-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)-amino-1-fenyl-
propanon-(1) og syreaddisjonssalter derav.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved
fremstilling av 3-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)-amino-1-fenyl-
propanon-(1) av formelen:

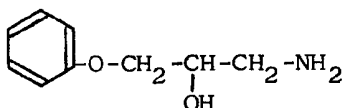


og syreaddisjonssalter derav.

Foreliggende analogifremgangsmåte ved fremstilling av den nye
ketofenoxy-aminoalkohol er karakterisert ved at 2-hydroxy-3-fenoxy-
propylamin:

126223

2



II

omsettes med saltsyre, acetofenon og formaldehyd eller med fenyl-vinylketon, fremstilt ved omsetning av β -klorpropiofenon og kalium-acetat, fortrinnsvis ved høyere temperatur i et egnet oppløsningsmiddel, og det på denne måte erholdte 3-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)-amino-1-fenyl-propanon-(1) (I) hensiktsmessig isoleres fra reaksjonsblandingen som syreaddisjonssalt, og renses ved behandling med egnede oppløsningsmidler som methanol eller aceton, og omkrystalliseres fra ethanol.

Den nye keto-fenoxy-aminoalkohol er karakterisert ved lav toksisitet og god enteral resorpsjon ved en god sentraldempende virkning under samtidig virkning på kretsløpet og det vegetative nervesystem. Den er et blodtrykksenkende middel med dempende virkning på sentralnervesystemet. LD₅₀ for albino-mus (stamme NMRI, handyr av vekt 18 - 20 g) var ved administrasjon pr. os 308 (237 - 400) mg/kg legemsvekt. Hos våken hund (Beagle) ble der påvist en blodtrykksenkende virkning med 2,2 mg/kg legemsvekt. En virkning over flere timer ble iaktatt med 3,2 mg/kg legemsvekt pr. os hos våken hund (Beagle). Av resultatene fra dyreforsøk fremgår det at forbindelsen har god terapeutisk bredde.

Forbindelsen virker blodtrykksenkende på pasienter med høyt blodtrykk etter peroral administrasjon. Den terapeutiske anvendelse av forbindelsen hos mennesker kan skje i form av tabletter som fremstilles med de vanlige hjelpeforbindelser.

Eksempel 1

138 g 2-hydroxy-3-fenoxypropylamin-hydroklorid (II) med smeltepunkt 129 - 135°C, 164 g acetofenon og 40 g paraformaldehyd ble oppvarmet i 500 ml isopropanol i 4 timer under tilbakeløp. Det ved avkjøling utfelte bunnfall ble frasuget og ettervasket med isopropanol. Derpå ble bunnfallet kokt opp med methanol, det oppløste ble frafiltrert det uoppløselige og filtratet inndampet. Innføringsresiduet ble kokt opp med aceton. Etter avkjøling ble det ikke oppløste frasuget og omkrystallisert fra ethanol. Det erholdte 3-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)-amino-1-fenyl-propanon-(1)-hydroklorid (I) hadde et smeltepunkt på 134 - 138°C, og utbyttet utgjorde

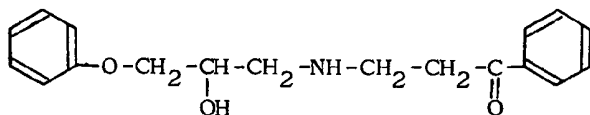
50%. Den frie base hadde et smeltepunkt på $104 - 105^{\circ}\text{C}$ og ga med maleinsyre et maleinat med smeltepunkt $118 - 119^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 2

6,74 g β -klorpropiofenon ble oppvarmet med 5 g vannfritt kaliumacetat i 5 minutter under tilbakeløp, og den erholdte oppløsning ble dryppet til 6,72 g 2-hydroxy-3-fenoxypropylamin (II) med smeltepunkt $89 - 93^{\circ}\text{C}$, som var oppløst i methanol. Etter 12 timer ble reaksjonsoppløsningen filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i ether, og et hydroklorid ble utfelt ved innføring av hydrogenkloridgass, som ble opparbeidet og renset analogt med fremgangsmåten i eksempel 1. Det hadde etter omkrystallisasjon fra ethanol et smeltepunkt på $134 - 138^{\circ}\text{C}$ og ga ingen smeltepunktsdepresjon med det i eksempel 1 erholdte 3-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)-amino-1-fenyl-propanon-(1)-hydroklorid (I).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktiv 3-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)-amino-1-fenyl-propanon-(1) av formelen:



og syreaddisjonssalter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) 2-hydroxy-3-fenoxypropylamin-hydroklorid omsettes med aceto-fenon og formaldehyd, eller

b) 2-hydroxy-3-fenoxypropylamin omsettes med fenylvinylketon, intermediært fremstilt fra β -klorpropiofenon og kaliumacetat, og at den således dannede forbindelse hensiktsmessig isoleres fra reaksjonsblandingen som syreaddisjonssalt, og at syreaddisjonssaltet eventuelt overføres til den frie base eller et annet syreaddisjons-salt på i og for seg kjent vis.

Anførte publikasjoner:

Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XI/1, side 285-289 og side 733-734