

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

101229



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.01.75 (P.196996)

Pierwszeństwo: 10.01.74 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 31.01.76

Opis patentowy opublikowano: 14.07.1979

Int. Cl.² C07C 93/06

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 3-aryloksy-3-fenylopropyloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-aryloksy-3-fenylopropyloamin oraz ich soli addycyjnych z kwasami, użytecznych jako czynniki psychotropowe, szczególnie jako środki przeciw depresji.

Trzeciorzędowe 2-fenoksy-2-fenyloetyloaminy zostały przedstawione w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 106 564. Związki te określono jako farmakologicznie użyteczne środki działające na centralny układ nerwowy takie jak środki pobudzające, działające bez wyraźnego wpływu na oddychanie. Związki te określono również jako środki o wysokiej aktywności przeciwhistaminowej i przeciwocholinergicznej. Szereg trzeciorzędowych 3-fenoksy-3-fenylopropyloamin i czwartorzędowych związków amoniowych opisano w J. Pharmaceutical Society, Japonia, 93, 508 — 519, 1144 — 53, 1154 — 61 (1973). Związki te przedstawiono jako środki rozszerzające źrenicę.

Nie są znane dotychczas pierwszo- i drugorzędowe 3-aryloksy-3-fenylopropyloaminy.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe 3-aryloksy-3-fenylopropyloaminy o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie atom wodoru lub grupę metylową, R_3 i R_4 oznaczają atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla lub grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla, n i m oznaczają liczbę 0, 1 lub 2, z tym, że obydwa n i m nie oznaczają

2

liczby 0 gdy obydwa podstawniki R_1 oznaczają grupę metylową i obydwa podstawniki R_2 oznaczają atom wodoru, oraz ich sole addycyjne z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami.

5 Nowe 3-aryloksy-3-fenylopropyloaminy wykazują szereg nieoczekiwane korzystnych właściwości. W porównaniu z najbliższymi im strukturami 2-fenoksy-2-fenyloetyloaminami znanymi z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 106 564, nowe 10 związki są znacznie bardziej skuteczne jako inhibitory pobierania serotoniny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 3-chloro-1-fenoksy-propylobenzen o wzorze 2, w którym R_2 , R_3 , R_4 , n i m mają wyżej podane 15 znaczenie poddaje się reakcji z aminą o wzorze 3 i ewentualnie otrzymany związek przekształca w sól addycyjną z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem.

Gdy w powyższym wzorze R_3 i R_4 oznaczają 20 atom chlorowca, grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, alkenylową o 3—4 atomach węgla, to przykładami ich są atomy fluoru, chloru, bromu lub jodu, grupy 25 takie jak etylowa, izopropylowa, n-propylowa, n-butylowa, izobutylowa, IIrz.-butylowa, IIIrz.-butylowa, metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa, izopropoksylowa, allilowa, metyloallilowa lub 2-butenylova.

Poniżej podano przykłady związków otrzymanych sposobem według wynalazku: 30

metanosulfonian 3-(p-izopropoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 p-hydroksybenzoesan N,N-dwumetylo-3-(3', 4-dwumetoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 glutaran 3-(p-III rz.-butylofenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 cytrynian 3-(2', 4'-dwuchlorofenoksy)-fenylo-2-metylopropyloaminy,
 maleinian N,N-dwumetylo-3-(m-anizyloksy)-3-fenyl-1-metylopropyloaminy,
 2,4-dwunitrobenzoesan N,N-dwumetylo-3-(2', 4'-dwufluorofenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 dwuwodorooortofosforan 3-(o-etylofenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 maleinian N-metylo-3-(2'-chloro-4'-izopropylfenoksy)-3-fenyl-2-metylopropyloaminy,
 bursztynian N,N-dwumetylo-3-(2'-etylo-4'-fluorofenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 fenylloctan N,N-dwumetylo-3-(o-izopropoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 β-fenylpropionian N,N-dwumetylo-3-(o-bromofenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 propiolan N-metylo-3-(p-jodofenoksy)-3-fenylpropyloaminy,
 kaprynian N-metylo-3-(3-n-propylofenoksy)-3-fenylpropyloaminy.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się również farmakologicznie dopuszczalne sole amin o powyższym wzorze z nietoksycznymi kwasami. Solami tymi są sole z kwasami nieorganicznymi takimi jak kwas solny, kwas azotowy, kwas fosforowy, kwas siarkowy, kwas bromowodorowy, kwas jodowodorowy, kwas azotawy lub kwas fosforawy, jak również sole z nietoksycznymi kwasami organicznymi takimi jak alifatyczne kwasy jedno- i dwukarboksylowe, kwasy alkanokarboksylowe podstawione grupą fenylową, kwasy hydroksyalkanokarboksylowe i alkanodwukarboksylowe, kwasy aromatyczne oraz aromatyczne i alifatyczne kwasy sulfonowe.

Do farmakologicznie dopuszczalnych soli należą więc siarczany, piosiarczany, wodorosiarczany, siarczyny, wodorosiarczyny, azotany, fosforany, metafosforany, wodorofosforany, dwuwodorofosforany, pirofosforany, chlorki, bromki, jodki, fluorki, octany, propioniany, kapryniany, kaprylany, akrylany, mrówczany, sole kwasu izomasłowego, kaproniany, sole kwasu enantowego, sole kwasu propiolowego, szczawiany, maloniany, bursztyniany, sole kwasu suberynowego, sole kwasu sebacynowego, fumarany, sole kwasu etynodwukarboksylowego-1,2, butynodwukarboksylowego-1,4, benzoesany, chlorobenzoesany, metylobenzoesany, dwunitrobenzoesany, hydroksybenzoesany, metoksybenzoesany, ftalany, tereftalany, benzenosulfoniany, toluenosulfoniany, chlorobenzenosulfoniany, ksylenosulfoniany, fenylloctany, fenylpropioniany, sole kwasu fenylomasłowego, cytryniany, mleczały, sole kwasu β-hydroksyomasłowego, sole kwasu glikolowego, jabłczany, winiany, metanosulfoniany, propanosulfoniany, naftaleno-1-sulfoniany, naftaleno-2-sulfoniany lub sole kwasu migdałowego.

Otrzymywane sposobem według wynalazku wolne zasady są oleistymi cieczami o wysokiej tem-

peraturze wrzenia, natomiast sole addycyjne z kwasami stanowią krystaliczne, białe ciała stałe.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się w następującym procesie: 3-chloropropylbenzen poddaje się działaniu elektrofilowego czynnika chlorowującego, takiego jak N-bromosukcynimid otrzymując 3-chloro-1-bromopropylbenzen. Selektywne podstawienie atomu bromu solą sodową fenolu, na przykład solą sodową o-metoksyfenolu (gwajakolu), daje 3-chloro-1-(1-metoksyfenoksy)-propylbenzen określany również jako 3-chloro-1-(o-anizyloksy)-propylbenzen. Otrzymaną 3-chloropochodną poddaje się reakcji z metyloaminą lub dwumetyloaminą i otrzymuje się badaną N-metylo- lub N,N-dwumetylo-3-(o-anizyloksy)-3-fenylpropyloaminę.

Ewentualnie chloropochodną poddaje się bezpośrednio reakcji z dużym nadmiarem amoniaku w reaktorze wysokociśnieniowym otrzymując aminę pierwszorzędową.

Związki o wzorze 1, w których podstawniki R₂ oznaczają grupę metylową otrzymuje się z odpowiednich związków wyjściowych.

Związki o wzorze 1, w których podstawnik R₂ przyłączony do atomu węgla α lub β oznacza grupę metylową posiadającą dwa asymetryczne atomy węgla. Należy do nich atom węgla, do którego przyłączona jest grupa metylowa R₂ oraz atom węgla γ do którego przyłączona jest grupa fenoksylova i grupa fenylowa. Stąd związki te występują w czterech postaciach diastereomerycznych tworzących dwie pary racemiczne, z których gorzej rozpuszczalną oznacza się jako postać α-dl, a parę lepiej rozpuszczalną jako postać β-dl. Każdy z racematów można rozdzielić na izomery d i l dobrze znanymi sposobami, zwłaszcza przez utworzenie soli z optycznie czynnymi kwasami i rozdzielenie otrzymanych soli na drodze krystalizacji.

Zgodnie z danymi dotyczącymi aktywności psychotropowej, związki wytworzone sposobem według wynalazku hamują pobierania szeregu fizjologicznie aktywnych monoamin. To działanie blokujące stwierdza się zarówno in vitro z użyciem znaczących związków radioaktywnych, określając ilość monoaminy włączonej do synaptosomów z tkanki mózgowej szczura, jak również różnymi metodami w warunkach in vivo. Do aktywnych fizjologicznie monoamin należą serotonina, norepinefryna i dopamina (3,4-dwuhydroksyfenyloetyloamina). Aczkolwiek wszystkie związki otrzymane sposobem według wynalazku hamują pobieranie monoamin, szereg z nich wykazuje wyjątkową selektywność polegającą na tym, że blokują pobieranie jednej monoaminy w stopniu znacznie wyższym niż dwu pozostałych.

Tablice I, II i III przedstawiają wyniki oznaczeń in vitro hamowania pobierania monoamin przez związki otrzymane sposobem według wynalazku. W kolumnie pierwszej tablic przedstawiono podstawnik R 3-fenylpropyloaminy, a w kolumnach 2-4 stężenia związków w mikrogramach na ml powodujące 50 procentowe zahamowanie pobierania poszczególnych amin, tj. norepinefryny, serotoniny i dopaminy.

5

W nagłówku każdej kolumny podano stosowane w doświadczeniu stężenia poszczególnych monoamin.

Tablica I
R-O-CH(C₆H₅)CH₂-CH₂-N(CH₃)₂

R	Stężenia powodujące 50% zahamowania pobierania aminy, w µg/ml		
	Norepinefryna	Serotonina	Dopamina
	0,48 µM	0,1 µM	0,2 µM
m-fluorofenyl	0,15	0,01	0,6
p-chlorofenyl	0,3	0,03	1,3
m-metoksyfenyl	0,2	0,08	0,5
m-trójtfluorometylofenyl	8	0,18	>100
o-bromofenyl	—	0,1	5
m-chlorofenyl	0,02	0,15	2
p-trójtfluorometylofenyl	70	0,16	>100
o-chlorofenyl	0,45	0,2	0,2
o-etylofenyl	>100	3,5	>100
o-izopropylofenyl	1,5	>100	>100
o-IIIrz.-butylofenyl	1,5	40	>100
o-allylofenyl	1	0,8	50
o-trójtfluorometylofenyl	70	0,16	>100
o-anizyl	0,3	2,6	20
p-anizyl	7	1	3,6
o-etoksyfenyl	3	6	>100
o-fluorofenyl	0,05	0,3	0,35
p-fluorofenyl	100	1	0,45
2,4-dwufluorofenyl	0,2	0,3	10

Tablica II
R-O-CH(C₆H₅)CH₂-CH₂-NH-CH₃

R	Stężenie powodujące 50% zahamowanie pobierania aminy w µg/ml		
	Norepinefryna	Serotonina	Dopamina
	0,48 µM	0,1 µM	0,2 µM
p-trójtfluorometylofenyl	20	0,06	>100
m-chlorofenyl	0,07	0,15	50
fenyl	0,12	0,25	1
o-allylofenyl	0,5	1	>100
o-trójtfluorometylofenyl	6,0	2,5	>100
o-anizyl	0,06	0,3	0,6
m-anizyl	0,15	4,5	0,45
p-anizyl	0,16	0,01	—
o-fluorofenyl	0,1	3,5	10
m-fluorofenyl	0,05	0,8	4
p-fluorofenyl	2	1	0,25
p-chlorofenyl	0,8	0,2	>100
2,4-dwufluorofenyl	>100	4,5	>100

6

Tablica III
R-O-CH(C₆H₅)CH₂-CH₂-NH₂

R	Stężenie powodujące 50% zahamowanie pobierania aminy w µg/ml	
	Serotonina	Norepinefryna
	0,1 µM	0,48 µM
fenyl	1,27	0,60
o-metoksyfenyl	0,88	0,97
p-trójtfluorometylofenyl	0,23	16,6

Jak wspomniano, nowe 3-aryloksy-3-fenylpropyloaminy są znacznie bardziej skuteczne jako inhibitory pobierania serotoniny niż znane 2-fenoksy-2-fenyletyloaminy. Aktywność kilku reprezentatywnych pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych propyloamin oraz odpowiednich etyloamin przedstawia tablica IV. Aktywność etyloamin w blokowaniu pobierania serotoniny określano w analogicznych testach jak aktywność propyloamin. W pierwszej kolumnie tablicy IV podano nazwę związku, a w kolumnie drugiej stężenie w mikrogramach na mililitr powodujące 50% zahamowanie pobierania serotoniny, oznaczone jako ED₅₀. Stężenie serotoniny wyniosło 0,1 µM.

Tablica IV

Nazwa związku	ED ₅₀ w µg/ml
1	2
Dwumetyloaminy	
N,N-dwumetylo-3-(m-fluorofenoksy)-3-fenylpropyloamina	0,01
N,N-dwumetylo-3-(p-chlorofenoksy)-3-fenylpropyloamina	0,03
N,N-dwumetylo-3-(m-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloamina	0,08
N,N-dwumetylo-3-(m-trójtfluorometylofenoksy)-3-fenylpropyloamina	0,18
N,N-dwumetylo-3-(o-bromofenoksy)-3-fenylpropyloamina	0,1
N,N-dwumetylo-3-(m-chlorofenoksy)-3-fenylpropyloamina	0,15
N,N-dwumetylo-3-(p-trójtfluorometylofenoksy)-3-fenylpropyloamina	0,16
N,N-dwumetylo-3-(o-chlorofenoksy)-3-fenylpropyloamina	0,2
bromowodorek N,N-dwumetylo-3-fenoksy-3-fenylpropyloaminy	0,2

1	2
chlorowodorek N,N-dwumetylo-2-fenoksy-2-feniloetyloaminy	1,8
Jednometyloaminy	
N-metylo-3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenilo-propyloamina	0,6
N-metylo-3-(m-chlorofenoksy)-3-fenilo-propyloamina	0,15
N-metylo-3-fenoksy-3-fenilo-propyloamina	0,25
N-metylo-3-(o-allylofenoksy)-3-fenilo-propyloamina	1
N-metylo-3-(m-fluorofenoksy)-3-fenilo-propyloamina	0,8
chlorowodorek N-metylo-3-fenoksy-3-fenilo-propyloaminy	0,9
chlorowodorek N-metylo-2-fenoksy-2-feniloetyloaminy	2,9
Aminy pierwszorzędowe	
3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenilo-propyloamina	0,88
3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenilo-propyloamina	0,23
szczawian 3-fenoksy-3-fenilo-propyloaminy	1,1
chlorowodorek 2-fenoksy-2-feniloetyloaminy	nieaktywne przy dawce 2,5 µg/ml

Z porównania przedstawionych w tablicy danych widać, że wytwarzane sposobem według wynalazku propyloaminy są znacznie bardziej aktywne niż znane etyloaminy. Przykładowo, sól N,N-dwumetylo-3-fenoksy-3-fenilo-propyloaminy jest dziesięć razy bardziej aktywna niż odpowiednia etyloamina, sól N-metylo-3-fenoksy-3-fenilo-propyloaminy jest trzy razy bardziej aktywna niż odpowiednia etyloamina, natomiast pierwszorzędowe propyloaminy mają nieporównywalnie lepsze właściwości niż 2-fenoksy-2-feniloetyloamina, która jest nieaktywna. Pierwszorzędowa 2-fenoksy-2-feniloetyloamina nie została przedstawiona w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Am. nr 3 106 564, jednakże jej właściwości zbadano dla wykazania, że propyloaminy są bardziej aktywne niż etyloaminy, bez względu na to czy są to aminy pierwszo-, drugo- czy trzeciorzędowe.

Hamowanie pobierania serotoniny przez związki otrzymywane sposobem według wynalazku, w warunkach in vivo, przedstawiono w sposób pośredni w doświadczeniu opartym na badaniach Heeka i wsp. Biochem. Pharmacol., 20, 707, (1971) którzy wykazali, że inhibitory pobierania serotoniny zapobiega-

ją spadkowi stężenia serotoniny w mózgu wywołanemu przez wstrzyknięcie 4-chlorometamfetaminy. W doświadczeniu szczurom wstrzykiwano 4-chloroamfetaminę w ilości wywołującej 50-cio procentowy spadek stężenia serotoniny w mózgu. Następnie dootrzewnowo wstrzykiwano lek przeciwdziałający, stosując dawkę 15 mg/kg wagi szczura i po 4 godzinach oznaczano poziom serotoniny w mózgu.

W kolumnie 1 tablicy V podano nazwę stosowanego leku, a w kolumnie 2 poziom serotoniny w mózgu w µg/g tkanki mózgowej. Jako związki kontrolne użyto chloroimipraminę i N-desmetyloimipraminę, gdyż Heek i wsp. (cytowani powyżej) wykazali uprzednio, że związki te zapobiegają spadkowi stężenia serotoniny w mózgu wywołanemu przez 4-chlorometamfetaminę.

Tablica V

Nazwa leku	Poziom serotoniny w mózgu w µg/g
—	0,33 ± 0,02
Szczawian N-metylo-3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenilo-propyloaminy	0,69 ± 0,02
Chloroimipramina	0,45 ± 0,03
Desmetyloimipramina	0,44 ± 0,03
Kontrola, roztwór soli	0,70 ± 0,02

Jak widać z tablicy V, N-metylo-3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenilo-propyloamina w postaci soli z kwasem szczawowym zapobiega wyczerpaniu się serotoniny wywołanemu przez iniekcję 4-chloroamfetaminy. Poziom serotoniny w mózgu nie różni się od poziomu u szczurów kontrolnych, którym nie podawano żadnych leków. Podobne wyniki otrzymuje się stosując odpowiadające tej aminie pochodne trzeciorzędowe i pierwszorzędowe, jak szczawian N,N-dwumetylo-3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenilo-propyloaminy i szczawian 3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenilo-propyloaminy. Aminy drugorzędowe zapobiegają również spadkowi stężenia serotoniny po podaniu α-etylo-4-metylo-m-tyraminy lecz nie wpływają na spadek poziomu norepinefryny.

Stosowane obecnie leki przeciwdepresyjne z grupy trójcyklicznych działają hamująco na pobieranie monoamin przez neurony mózgu, przy czym większość z nich bardziej skutecznie hamuje pobieranie norepinefryny. Większość związków otrzymanych sposobem według wynalazku wykazuje działanie podobne, hamując bardziej skutecznie pobieranie norepinefryny niż serotoniny. Wyjątkami są wymienione wyżej p-trójfluorometylowe p-

chodne dwumetyloaminy, jednometyloaminy i niepodstawione aminy hamujące znacznie silniej pobieranie serotoniny niż norepinefryny. Stąd, aczkolwiek związki otrzymane sposobem według wynalazku są lekami przeciwdepresyjnymi, oczywiste jest, że N-metylo-3-(p-trójfliuorometylofenoksy)-3-fenylopropyloamina i jej trzeciorzędowe lub pierwszorzędowe analogi wykazują przeciwdepresyjne działanie innego typu niż obecnie stosowane leki. Związki te znaleźć mogą również zastosowanie w leczeniu schizofrenii zgodnie z hipotezą Wyatta i wsp., Science, 177, 1124 (1972), którym udało się u 6 z siedmiu pacjentów cierpiących na chroniczną schizofrenię uzyskać pewne złagodzenie stanu po doustnym podaniu 1-5-hydroksytryptofanu który jest prekursorem serotoniny.

Oprócz działania jako czynniki psychotropowe, powyższe związki są również użyteczne w leczeniu zaburzeń snu, wydolności seksualnej, apetytu, funkcji układu mięśniowego i wydzielniczego. Wszystkich tych funkcji fizjologicznych, które są pod wpływem serotonergicznego układu nerwowego.

Innym działaniem związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jako środków psychotropowych, zwłaszcza leków przeciwdepresyjnych, jest ich działanie antagonistyczne w stosunku do hipotermii wywołanej wstrzykiwaniem apomorfiny, a także przeciwdziałanie skutkom wywoływanym przez tremorynę i oksytremorynę takim jak hipotermia. Ponadto, związki te stanowią skuteczne środki znoszące hipotermię wywołaną przez rezerpinę, przy czym w znacznie mniejszym stopniu zapobiegają hipotermii wywołanej przez ten związek. Pochodne jednometyloaminowe związków o wzorze 1 są ogólnie znacznie bardziej aktywne jako czynniki antagonistyczne lub znoszące hipotermię niż ich analogi dwumetyloaminowe.

Test wykazujący antagonistyczne działanie w stosunku do hipotermicznego działania apomorfiny przeprowadza się w sposób następujący: myszom wstrzykuje się dawkę apomorfiny wywołującą obniżenie temperatury ciała o około 4°C. Związek poddawany testowi wstrzykuje się 1/2 godziny przed iniekcją apomorfiny, natomiast temperaturę mierzy się 1/2 godziny po tej iniekcji. Stopień działania antagonistycznego wyraża się jako procentowe zmniejszenie spadku temperatury (w porównaniu z grupą kontrolną) spowodowanego wstrzyknięciem ampomorfiny.

Test określający działanie znoszące efekt hipotermii wywołanej przez rezerpinę przeprowadza się w sposób następujący: grupom myszy wstrzykuje się rezerpinę i 16,5 godziny później wstrzykuje się dootrzewnowo wzrastające dawki leku, przy czym poszczególnym grupom myszy podaje się różne dawki. Temperaturę mierzy się po godzinie od iniekcji poddanego testowi leku, a jego skuteczność określa się znowu jako procentowe zmniejszenie hipotermii wywołanej wstrzyknięciem rezerpiny w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki testów przedstawiono w poniższych tablicach.

Tablica VI przedstawia wyniki testu określającego działanie drugorzędowych amin wytwarzanych

sposobem według wynalazku jako środków antagonistycznych w stosunku do apomorfiny oraz znoszących efekt hipotermii wywołanej przez rezerpinę. Kolumna pierwsza tablic określa podstawnik przyłączony do atomu tlenu w pozycji 3 łańcucha propyloaminowego, kolumny 2—4 przedstawiają wyrażone w procentach działanie antagonistyczne w stosunku do hipotermii wywołanej przez apomorfine dla dawek 0,3, 1 oraz 3 mg/kg, a kolumny 5—7 podają procentowe zmniejszenie hipotermii wywołanej przez rezerpinę, dla tych samych dawek.

W tablicy VII zamieszczono podobne dane dla dwumetyloaminowych pochodnych o wzorze 1.

Tablica VI
R-O-CH(C₆H₅)CH₂-CH₂-NH-CH₃

R	Działanie antagonistyczne w procentach					
	Apomorfina 30 min przed			Rezerpina 60 min po		
Dawka w mg/kg	0,3	1	3	0,3	1	3
fenyl	16	36	86	7	27	36
o-allilofenyl	19	29	120	—	11	29
o-trójfliuorometylofenyl	—	13	28	—	9	8
p-trójfliuorometylofenyl	—	11	25	—	—	10
2,4-dwufluorofenyl	20	53	64	13	17	27
o-anizyl	47	101	121	17	55	58
m-anizyl	15	15	71	8	21	21
p-anizyl	0	31	45	12	23	20
o-fluorofenyl	13	57	87	10	8	34
m-fluorofenyl	28	53	89	13	12	19
p-fluorofenyl	7	19	66	7	39	32
m-chlorofenyl	11	58	136	—	12	38
p-chlorofenyl	32	29	37	—	9	23

Tablica VII
 $R-O-\dot{C}H(C_6H_5)CH_2-CH_2-N-(CH_3)_2$

R	Działanie antagonistyczne w procentach							
	Apomorfina 30 min przed				Rezerpina 60 min po			
Dawka w mg/kg	0,3	1	3	10	0,3	1	3	10
o-etylofenyl			20	74		17	13	35
o-izopropylfenyl	3	17	39	65	12	20	28	35
o-allylofenyl			11	67				27
o-trójfluorometylofenyl		21	32	55				10
p-trójfluorometylofenyl				24				20
2,4-dwufluorofenyl		26	55	98	23	11	12	30
o-anizyl		11	30	61		17	16	48
m-anizyl		-12	-7	-5		-1	6	5
p-anizyl				25				67
o-etoksyfenyl			13	76			16	40
o-fluorofenyl		-10	11	31			26	40
m-fluorofenyl			24	41		-1	10	25
p-fluorofenyl		26	63	116	14	10	24	49
o-chlorofenyl		-10	-17	57		3	4	25
m-chlorofenyl		0	13	66		9	10	21
p-chlorofenyl		7	43	65		5	11	29
o-bromofenyl		19	40	47			18	30

Znoszenie hipotermii wywołanej przez rezerpinę oraz antagonistyczne działanie w stosunku do hipotermicznego działania apomorfiny stanowi test farmakologiczny, w którym stwierdzono aktywność stosowanych obecnie środków przeciwdepresyjnych, szczególnie imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny i desmetyloimipraminy. Tego samego rzędu aktywność antagonistyczną w stosunku do hipotermicznego działania apomorfiny, jak i aktywność znosząca hipotermię wywołaną przez rezerpinę, jak wspomniane wyżej handlowe środki przeciwdepresyjne wykazuje jeden ze związków o wzorze 1, a mianowicie N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloamina. Tak jak imipramina i amitryptylina związek ten stosowany w dawce 10 mg/kg po 60 minutach od wstrzyknięcia apomorfiny powoduje 100 procentową redukcję hipotermii. Podobnie, związek ten wykazuje szczególnie wysoką aktywność w znoszeniu hipotermii wywołanej działaniem rezerpiny i z tego punktu widzenia jest on równie skuteczny jak wymienione cztery handlowe związki przeciwdepresyjne, gdyż w podobnym stopniu znosi efekt hipotermii mierzonej w 60 i 120 minucie.

Działając jako środki psychotropowe, związki wytwarzane sposobem według wynalazku wpływają na zachowanie się zwierząt wytresowanych w różnych schematach zachowania. Działanie związków otrzymanych sposobem według wynalazku w tego typu testach jest zbliżone do działania znanych środków przeciwdepresyjnych, szczególnie do desmetyloimipraminy. Na przykład, N-metylo-3-(o-

-metoksyfenoksy)-3-propyloamina zwiększa tempo reakcji gołębi w badaniu szybkości ustalania wzroku i przerw między tym ustalaniem, efekt ten utrzymuje się w ciągu ponad 24 godzin. Podobny wpływ otrzymano stosując desmetyloimipraminę, aczkolwiek możliwe, że w tym przypadku oznaczone utrzymywanie się efektu wynikało z ćwiczenia zwierząt poddanych działaniu leku.

W teście unikowym Sidmana z użyciem małych długoogoniastych z gatunku Saimir, reakcja zwierząt zwiększa się przy dawce N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy równej 5 mg/kg. Podobnie reakcja małych w teście określającym wielokrotny stosunek skupiania do pauzowania, ulega skróceniu przy dawkach 2,5 lub 5 mg/kg. U gołębi podanych dodatkowej tresurze, związki otrzymane sposobem według wynalazku wpływają na zachowanie w ten sam sposób jak handlowy lek przeciwdepresyjny, desmetyloimipramina (DMI). W warunkach wspomnianego testu, leki o aktywności tego rodzaju w sposób nieznaczny wpływają na szybkość reakcji, lecz odbiciem wzmożenia reakcji zwierząt jest skrócenie czasu pauzowania. N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloamina powoduje ponadto znaczny procentowy wzrost stosunku reakcji do wzmożenia bodźców przy poziomie dawek stanowiących jedną czwartą dawek DMI wykazujących taki sam efekt. Powyższe wyniki zgodne są z działaniem przeciwdepresyjnym.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, testowane na izolowanych włóknach mięśniowych

w warunkach typowego postępowania laboratoryjnego, nie wykazują znacznego działania przeciwserotonowego, przeciwhistaminowego i przeciwocholinergicznego. N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloamina wykazuje różnice w porównaniu z desmetyloimipraminą, która działa 150 razy silniej jako czynnik przeciwhistaminowy i przeciwocholinergiczny oraz trzykrotnie silniej jako czynnik przeciwserotonowy. U kotów poddanych działaniu środków usypiających, dożylnie wstrzyknięcie amitryptyliny oraz innych handlowych trójcyklicznych środków przeciwdepresyjnych powoduje rozszerzenie kompleksu QRS elektrokardiogramu, wskazujące na opóźnienie w przewodzeniu śródkomorowym. 3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloamina wywołuje podobne zmiany w obrazie elektrokardiogramu, lecz w stężeniach znacznie wyższych od tych jakie użyto stosując wspomniane wyżej handlowe środki przeciwdepresyjne.

W leczeniu ludzi cierpiących na różnego rodzaju psychozy z czynnikiem depresyjnym, związki otrzymane sposobem według wynalazku podawać można doustnie lub pozajelitowo. W każdym przypadku korzystne jest stosowanie soli z nietoksycznymi farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami. Do stosowania doustnego sól miesza się ze standardowymi dodatkami farmaceutycznymi i umieszcza w podłużnych kapsułkach żelatynowych. Podobnie związek miesza się ze skrobią, środkami wiążącymi itp., a następnie formuje w tabletki, które mogą być ponacinane w celu łatwiejszego podawania w określonych dawkach.

Do stosowania pozajelitowego, rozpuszczalne w wodzie, farmakologicznie dopuszczalne sole związków rozpuszcza się w roztworze izotonicznym i podaje domięśniowo, dożylnie lub podskórnie. Do dłuższego stosowania korzystniejsze są oczywiście postaci doustne. Poziom stosowanych dawek wynosić powinien 1—50 mg podawanych 1—4 razy dziennie przy ogólnej dawce dziennej wynoszącej 1—200 mg (dzień) osobę.

Przedstawione poniżej przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie chlorowodoru N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy.

Mieszaninę reakcyjną zawierającą 1000 g 3-chloropropylbenzenu, 1500 g N-bromosukcynimidu, 5 g nadtlenku benzoilu i 6 litrów czterochlorku węgla umieszcza się w 12 litrowej, trójściennej okrągłej kolumnie wyposażonej w mieszadło i chłodnicę. Mieszaninę reagującą podgrzewa się aż do rozpoczęcia reakcji egzotermicznej, po czym przerywa się ogrzewanie, i wrzenie mieszaniny pod chłodnicą zwrotną kontroluje się stosując zewnętrzne chłodzenie.

Po zakończeniu reakcji, co określa się na podstawie zniknięcia N-bromosukcynimidu, mieszaninę oziębia się i odsącza krystaliczny sukcydimid. Osad sukcydimidu przemywa się na sączku czterochlorkiem węgla. Połączony przesącz i czterochlorek węgla użyty do przemycia osadu zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość stanowi otrzymany w wyniku reakcji 3-chloro-1-bromopro-

pylobenzen, co stwierdza się metodą magnetycznego rezonansu jądrowego. Związek ten stosuje bez dalszego oczyszczania. Otrzymuje się ilość związku zgodną ze stechiometrią reakcji.

5 Następnie wytwarza się sól sodową gwajakolu (o-metoksyfenolu) rozpuszczając 156 g wodorotlenku sodowego i 485,6 g gwajakolu w 2,5 litra etanolu. Etanol usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje się benzen i następnie benzen odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Proces ten powtarza się wielokrotnie w celu całkowitego wysuszenia soli sodowej gwajakolu. Otrzymaną sól sodową gwajakolu rozpuszcza się w około 3 litrach dwumetylosulfotlenku i roz-
10 twór oziębia do około 20°C. Do roztworu wkrapla się następnie w ciągu 3/4 godziny 3-chloro-1-bromopropylbenzen utrzymując temperaturę około 25°C, mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie przenosi do kąpieli lodowej. Otrzymaną warstwę wodną ekstrahuje się czterokrotnie dwulitrowymi porcjami heksanu. Ekstrakty heksanowe przemywa się wodą i osusza. Po odparowaniu heksanu pod zmniejszonym ciśnieniem jako pozostałość otrzymuje się 5-chloro-1-(o-metoksyfenoksy)propylbenzen. Związek destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak oczyszczony 3-chloro-1-(o-metoksyfenoksy)propylbenzen destyluje w temperaturze 135—145°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg. Strukturę
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

związku sprawdzano za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego.

Mieszaninę reakcyjną zawierającą 200 ml metyloaminy, 225 ml metanolu i 75 g 3-chloro-1-(o-metoksyfenoksy)propylbenzenu ogrzewa się w ciągu 12 godzin w autoklawie w temperaturze 140°C, po czym oziębia się i usuwa rozpuszczalnik przez odparowanie. Półpłynną pozostałość miesza się ze stężonym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się wielokrotnie eterem. Otrzymana N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloamina jest nierozpuszczalna w środowisku alkalicznym i ekstrahuje się ją eterem. Ekstrakty eterowe łączy się, przemywa wodą i suszy. Eter usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując jako pozostałość aminę o zabarwieniu ciemnym. Pozostałość tę rozpuszcza się w eterze i powoli dodaje 1 równoważnik kwasu szczawowego w metanolu. Szczawian N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy tworzy nierozpuszczalny osad, który odsącza się, przemywa na sączku eterem i suszy. Szczawian N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy ma temperaturę topnienia 150—152°C. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego związku jest zgodne z jego zakładaną strukturą.

Szczawian N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy rozpuszcza się podgrzewając w jak najmniejszej ilości wody i dodaje wodny roztwór wodorotlenku sodowego. Po schłodzeniu, roztwór alkaliczny ekstrahuje się wielokrotnie eterem. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą, osusza, a następnie usuwa eter przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydzieloną N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenyl-

15

propyloaminę w postaci wolnej zasady rozpuszcza się w eterze i roztwór eterowy nasycza suchym, gazowym chlorowodorem. Wytworzony chlorowodorek N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylopropyloaminy rekrytalizuje się z octanu etylu zawierającego niewielką ilość metanolu. Otrzymany i oczyszczony w ten sposób chlorowodorek N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylopropyloaminy ma temperaturę topnienia 129—131°C.

Powyższym sposobem otrzymuje się następujące N,N-dwumetylo- lub N-metylo-3-(podstawione fenoksy)-3-fenylopropyloaminy:

Maleinian N,N-dwumetylo-3-(o-chlorofenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 88—90°C po rekrytalizacji z mieszaniny octanu etylu-cykloheksan.

Wyniki analizy:

Obliczono: C 62,14; H 5,96; N 3,45; Cl 8,73
Znaleziono: C 61,94; H 5,67; N 3,68; Cl 8,92

Sól N,N-dwumetylo-3-(o-trójkfluorometylofenoksy)-3-fenylopropyloaminy z kwasem p-toluenosulfonowym o temperaturze topnienia 134—136°C po rekrytalizacji z octanu etylu.

Wyniki analizy:

Obliczono: C 60,59; H 5,70; N 2,83; F 11,50; S 6,47
Znaleziono: C 60,36; H 5,52; N 3,12; F 11,80; S 6,66

Szczawian N-metylo-3-fenylo-3-(m-chlorofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 177—179°C.

Wyniki analizy:

Obliczono: C 59,10; H 5,51; N 3,83; Cl 9,69
Znaleziono: C 58,89; H 5,45; N 4,07; Cl 9,24

Szczawian N,N-dwumetylo-3-fenylo-3-(m-metoksyfenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 125—128°C.

Wyniki analizy:

Obliczono: C 63,99; H 6,91; N 3,73
Znaleziono: C 63,93; H 6,90; N 3,59

Szczawian N,N-dwumetylo-3-fenylo-3-(o-allylofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 159—161°C.

Wyniki analizy:

Obliczono: C 68,55; H 7,06; N 3,63
Znaleziono: C 68,67; H 7,15; N 3,83

Maleinian N,N-dwumetylo-3-(p-fluorofenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 103—108°C.

Wyniki analizy:

Obliczono: C 64,77; H 6,21; N 3,60
Znaleziono: C 64,79; H 6,50; N 3,82

Szczawian N,N-dwumetylo-3-(m-chlorofenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 150—152°C.

(rekrytalizacja z izopropanolu)

Wyniki analizy:

Obliczono: C 60,08; H 5,87; N 3,69; Cl 9,33
Znaleziono: C 59,90; H 6,08; N 3,42; Cl 9,60

16

Chlorowodorek N,N-dwumetylo-3-(o-fluorofenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 166—168°C.

(rekrytalizacja z acetonu i cykloheksanu)

5 Wyniki analizy:

Obliczono: C 65,91; H 6,83; N 4,52; Cl 11,9; F 6,13
Znaleziono: C 65,78; H 6,82; N 4,78; Cl 11,70; F 5,99

10 Szczawian N-metylo-3-fenoksy-3-fenylo-2-metylopropyloaminy o temperaturze topnienia 158—160°C (z izopropanolu)

Wyniki analizy:

15 Obliczono: C 66,07; H 6,71; N 4,06
Znaleziono: C 66,12; H 6,72; N 4,26

Szczawian N-metylo-3-fenoksy-3-fenylo-1-metylopropyloaminy o temperaturze topnienia 80—100°C z rozkładem (z octanu etylu)

Wyniki analizy:

20 Obliczono: C 66,07; H 6,71; N 4,06
Znaleziono: C 65,85; H 6,45; N 4,20

25 Szczawian α dl-N,N-dwumetylo-3-fenoksy-3-fenylo-1-metylopropyloaminy o temperaturze topnienia 113—116°C.

Wyniki analizy:

Obliczono: C 66,84; H 7,01; N 3,90
Znaleziono: C 67,03; H 7,20; N 4,13

30 Szczawian N,N-dwumetylo-3-fenoksy-3-fenylo-2-metylopropyloaminy o temperaturze topnienia 130—134°C

Wyniki analizy:

35 Obliczono: C 66,89; H 7,01; N 3,90
Znaleziono: C 66,59; H 7,08; N 3,96

Szczawian N-metylo-3-(m-fluorofenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 177—179°C

40 Wyniki analizy:

Obliczono: C 61,87; H 5,77; N 4,01; F 5,44
Znaleziono: C 62,07; H 6,02; N 4,23; F 5,23

45 Szczawian N,N-dwumetylo-3-fenylo-3-(o-IIIrząd.-butylofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 146—149°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 68,88; H 7,78; N 3,49
Znaleziono: C 68,59; H 8,04; N 3,69

50 Szczawian N-metylo-3-fenylo-3-(p-fluorofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 159—161°C

Wyniki analizy:

55 Obliczono: C 61,88; H 5,77; N 4,01; F 5,44
Znaleziono: C 61,66; H 5,90; N 3,72; F 5,70

Chlorowodorek N-metylo-3-fenylo-(o-metoksyfenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 105—108°C (rekrytalizacja z octanu etylu)

60 Wyniki analizy:

Obliczono: C 66,33; H 7,20; N 4,55; Cl 11,52
Znaleziono: C 66,16; H 7,36; N 4,41; Cl 11,48

65 Szczawian N-metylo-3-fenylo-3-(o-fluorofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 148—150°C

17

Wyniki analizy:

Obliczono: C 61,88; H 5,77; N 4,01; F 5,44
Znaleziono: C 61,83; H 5,97; N 4,14; F 5,65

Szczawian N-metylo-3-fenyl-3-(m-metoksyfenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 140—143°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 63,15; H 6,42; N 3,88
Znaleziono: C 62,91; H 6,40; N 4,17

Szczawian N,N-dwumetylo-3-(o-etylofenoksy)-3-fenylpropyloaminy o temperaturze topnienia 152—154°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 67,54; H 7,29; N 3,75
Znaleziono: C 67,33; H 7,05; N 3,98

Szczawian N,N-dwumetylo-3-(o-izopropoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy o temperaturze topnienia 139—142°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 68,20; H 7,54; N 3,61
Znaleziono: C 68,50; H 7,82; N 3,85

Szczawian N-metylo-3-fenyl-(p-chlorofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 163—165°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 59,10; H 5,51; N 3,83; Cl 9,69
Znaleziono: C 59,33; H 5,58; N 4,07; Cl 9,45

Szczawian N,N-dwumetylo-3-fenyl-3-(p-chlorofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 139—141°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 60,08; H 5,84; N 3,69; Cl 9,33
Znaleziono: C 60,34; H 5,95; N 3,88; Cl 9,61

Maleinian N,N-dwumetylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy o temperaturze topnienia 93—103°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 65,82; H 6,78; N 3,49
Znaleziono: C 65,83; H 6,52; N 3,63

Maleinian N,N-dwumetylo-3-(p-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy o temperaturze topnienia 101—104°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 65,82; H 6,78; N 3,46
Znaleziono: C 65,96; H 6,50; N 3,68

Maleinian N-metylo-3-(p-fluorofenoksy)-3-fenylpropyloaminy o temperaturze topnienia 112,5—119°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 63,99; H 5,91; N 3,73
Znaleziono: C 63,77; H 6,19; N 3,90

Maleinian N-metylo-3-(p-metoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy o temperaturze topnienia 128,5—135°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 65,10; H 6,50; N 3,92
Znaleziono: C 64,94; H 6,54; N 3,67

18

Szczawian N,N-dwumetylo-3-(o-bromofenoksy)-3-fenylpropyloaminy o temperaturze topnienia 144—146°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 53,79; H 5,23; N 3,30; Br 18,86
Znaleziono: C 53,84; H 5,52; N 3,38; Br 18,86

Szczawian N-metylo-3-fenyl-3-(o-allylofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 144—147°C z rozkładem

Wyniki analizy:

Obliczono: C 67,91; H 6,78; N 3,77
Znaleziono: C 67,90; H 6,85; N 3,96

Szczawian N,N-dwumetylo-3-fenyl-3-(m-trójklorometylofenoksy)propyloaminy o temperaturze topnienia 163—165°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 58,11; H 5,36; N 3,39; F 13,79
Znaleziono: C 57,89; H 5,26; N 3,41; F 13,69

Szczawian N,N-dwumetylo-3-(o-etoksyfenoksy)-3-fenylpropyloaminy o temperaturze topnienia 101—104°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 64,77; H 6,99; N 3,60
Znaleziono: C 65,05; H 7,00; N 3,88

Szczawian β d1-N,N-dwumetylo-3-fenoksy-3-fenyl-1-metylopropyloaminy o temperaturze topnienia 131—133°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 66,89; H 7,01; N 3,90
Znaleziono: C 66,64; H 7,00; N 3,77

Przykład II. Wytwarzanie 3-fenoksy-3-fenylpropyloaminy.

Osiem gramów 3-fenoksy-3-fenylchloropropanu przygotowanego sposobem według przykładu I ogrzewa się w wysokociśnieniowym reaktorze w temperaturze 100°C w ciągu 20 godzin w 150 ml ciekłego amoniaku. Lotne składniki mieszaniny reakcyjnej odparowuje się, a pozostałość którą stanowi utworzona w tej reakcji 3-fenoksy-3-fenylpropyloamina rozpuszcza się w etanolu i lotne składniki ponownie usuwa przez odparowanie.

Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie eteru i 5 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Fazę eterową oddziela się i alkaliczną fazę wodną poddaje trzykrotnej ekstrakcji eterem. Ekstrakty eterowe łączy się i połączone ekstrakty przemywa wodą. Warstwę eterową ekstrahuje się następnie dwukrotnie 2 N wodnym roztworem kwasu solnego, amina pierwszorzędowa przechodzi do fazy zakwaszonej. Ekstrakty kwaśne łączy i alkalizuje dodając nadmiar 5 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Nierozpuszczalną w roztworze zasadowym aminę pierwszorzędową oddziela się drogą ekstrakcji eterem. Fazę eterową oddziela się, a roztwór zasadowy poddaje jeszcze dwukrotnej ekstrakcji eterem. Ekstrakty eterowe łączy się, połączone ekstrakty przemywa nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, a następnie osusza.

Po odparowaniu eteru pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 3-fenoksy-3-fenylopropyloaminy w postaci oleistej cieczy. Sól z kwasem szczawio-
wym otrzymuje się w reakcji aminy rozpuszczonej w octanie etylu z kwasem szczawio-
wym rozpuszczonym również w octanie etylu. Posiada ona temperaturę topnienia 170—173°C.

Wyniki analizy:

Obliczono: C 64,34; H 6,04; N 4,41
Znaleziono: C 64,49; H 5,80; N 4,67

Powyższym sposobem otrzymuje się następujące związki:

Szczawian 3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 118—121°C,

Chlorowodorek 3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 77—78°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 65,91; H 6,86; N 4,77; Cl 12,07
Znaleziono: C 65,13; H 7,12; N 4,61; Cl 12,12

Szczawian 3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 162—164°C

Chlorowodorek 3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenylopropyloaminy o temperaturze topnienia 130—133°C

Wyniki analizy:

Obliczono: C 57,93; H 5,17; N 4,22; Cl 10,69; F 17,18
Znaleziono: C 57; H 5,08; N 4,09; Cl 11,15; F 16,66

Przykład III. Wytwarzanie soli.

Sole wolnych zasad oprócz chlorowodoroków, ma-
leinianów i szczawianów, których wytwarzanie
ilustrują przykład I i II, sporządza się rozpusz-
czając wolną zasadę w eterze i dodając roztwór
eterowy równoważnej ilości odpowiedniego, nie-
toksycznego kwasu. Otrzymana w ten sposób sól,
na przykład octan lub benzoesan, jest związkiem
nierozpuszczalnym w eterze i można ją oddzielić
przez sączenie.

Inny sposób polega na rozpuszczeniu zasady ami-
nowej w etanolu i dodaniu równoważnej ilości
kwasu w roztworze etanolewym. Ponieważ w tym
przypadku utworzona sól jest rozpuszczalna w
mieszaniu reagującej, wyodrębnia się ją przez
odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym
ciśnieniem. Powyższym sposobem otrzymuje się
takie sole jak siarczany, bromowodorki, fosforany,
wodorofosforany, dwuwodorofosforany octany, so-
le kwasu metanosulfonowego, bursztyniany, wi-
niany, cytryniany, benzoesany i sole kwasu p-to-
luenosulfonowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 3-aryloksy-3-fenylopropyloamin o wzorze 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają niezależnie atom wodoru lub grupę metylową, R₃ i R₄ oznaczają atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, grupę alkoksylo-
wą o 1—3 atomach węgla lub grupę alkenylo-
wą o 3—4 atomach węgla, n i m oznaczają liczbę 0, 1 lub 2, z tym, że n i m nie oznaczają jednocześnie liczby 0 gdy obydwa podstawniki R₁ oznaczają grupę metylową i obydwa

podstawniki R₂ oznaczają atom wodoru, oraz ich soli addycyjnych z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, znamienny tym, że 3-chloro-1-fenoksypropylobenzen o wzorze 2, w którym R₂, R₃, R₄, n i m mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aminą o wzorze 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek przekształca się w sól addycyjną z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(o-metoksyfenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z metyloaminą.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania chlorowodoru N-metylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(o-metoksyfenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z metyloaminą, po czym otrzymuje się sól z kwasem chlorowodorowym.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania N-metylo-3-(2,4-dwufuorofenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(2,4-dwufuorofenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z metyloaminą.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania N-metylo-3-(m-fluorofenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(m-fluorofenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z metyloaminą.

6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania N-metylo-3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(p-trójfluorometylofenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z metyloaminą.

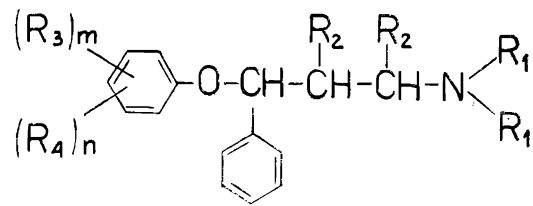
7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania chlorowodoru N-metylo-3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(p-trójfluorometylofenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z metyloaminą, po czym otrzymuje się sól z kwasem chlorowodorowym.

8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo-3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(p-trójfluorometylofenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z dwumetyloaminą.

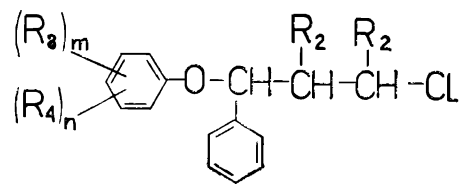
9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo-3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(o-metoksyfenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z dwumetyloaminą.

10. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 3-(o-metoksyfenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(o-metoksyfenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z amoniakiem.

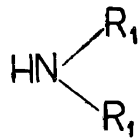
11. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 3-(p-trójfluorometylofenoksy)-3-fenylopropyloaminy, 3-chloro-1-(p-trójfluorometylofenoksy)propylobenzen poddaje się reakcji z amoniakiem.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3