



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199675
(11) (B2)

[22] Přihlášeno 13 05 77
[21] (PV 3169-77)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 87/127 //
C 07 C 103/75 //
A 61 K 31/13 //
A 61 K 31/165

[40] Zveřejněno 31 10 79

[45] Vydáno 15 07 83

(72)

Autor vynálezu

COGNACQ JEAN-CLAUDE, GARCHES (Francie)

(73)

Majitel patentu

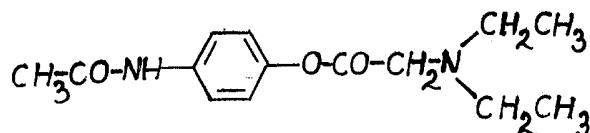
HEXACHIMIE, RUEIL MALMAISON (Francie)

(54) Způsob přípravy p-acetamidofenyl-diethylaminoacetátu

1

2

Vynález se týká způsobu výroby p-acetamidofenyl-diethylaminoacetátu vzorce I

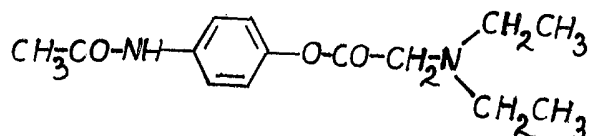


(I)

p-Acetamidofenol se v lékařství běžně používá vzhledem k svému analgetickému účinku; nevýhodou této sloučeniny je skutečnost, že je prakticky nerozpustná ve vodě.

Předmětem vynálezu je proto způsob přípravy derivátu p-acetamidofenolu, který je velmi dobře rozpustný ve vodě a který po-

skytuje vodné roztoky, které jsou časově stálé. V organismu se z tohoto derivátu rychle uvolňuje účinný p-acetamidofenol. Uvedeným derivátem je p-acetamidofenyl-diethylaminoacetát, odpovídající následujícímu vzorci I



(I)

který se používá zejména ve formě jeho adičních solí s kyselinami, obzvláště ve formě jeho chlorhydrátu.

Podstata způsobu přípravy p-acetamidofenyl-diethylaminoacetátu podle vynálezu spočívá v tom, že se uvede v reakci p-acetamidofenyl-halogenacetát, zejména p-acetamidofenyl-chloracetát, s ekvivalentem diethylaminu v přítomnosti akceptoru halogenvodíkové kyseliny, která se tvoří během uvedené reakce, načež se izoluje vytvořený p-acetamidofenyl-diethylaminoacetát.

Uvedeným akceptorem halogenvodíkové kyseliny může být s výhodou přebytek diethylaminu nebo triethylamin.

I když uvedená reakce může být prováděna při obvyklých reakčních teplotách daných fyzikálními vlastnostmi výchozích látek a finálního produktu, je výhodné pracovat při teplotě nejvýše 50 °C, obzvláště s výhodou při teplotě mezi 40 a 50 °C.

Je samozřejmě možné pracovat i při teplotě vyšší než 50 °C, ale spotřebuje se při tom více energie, aniž by se dosáhlo zvýšeného výtěžku. Při reakční teplotě nad 50 °C naopak výtěžek požadovaného produktu dosti rychle klesá.

Převedení p-acetamidofenyl-diethylaminoacetátu na jeho adiční soli s netoxickými farmaceuticky přijatelnými kyselinami se provádí o sobě známým způsobem, tj. působením odpovídající kyseliny.

V následující části popisu bude způsob podle vynálezu blíže vysvětlen ve dvou příkladech provedení, které však vlastní rozsah vynálezu nikterak neomezuji.

Příklad 1

Ke 40 cm³ diethylaminu se v malých dávkách a za míchání přidá 22,8 g p-acetamidofenyl-chloracetátu; v případě potřeby se udržuje teplota reakční směsi v teplotním rozmezí 40 až 50 °C použitím chladicí lázně s chladnou vodou. V okamžiku, kdy ustane v reakční směsi vývoj tepla, nechá se reakční směs zahřívát na teplotu 45 °C po dobu dvou hodin a to za míchání, načež se ochladí, zředí 250 cm³ ledové vody a extrahuje se etherem. Potom se vysuší nad síranem hořečnatým a ether se za vakua odpaří k získání p-acetamidofenyl-diethylaminoacetátu ve formě hutného oleje.

Takto získaná báze se použije v surovém stavu k přípravě adiční soli s kyselinou.

Za účelem přípravy odpovídajícího chlorhydrátu se výše uvedený zbytek rozpustí v acetonu (150 cm³), roztok se okyslí kyselinou chlorovodíkovou v etheru na pH=1, načež se reakční směs odstaví na dobu jedné hodiny a potom zfiltruje, promyje aceto-

nem, vysuší a získá se 13,2 g krystalů chlorhydrátu p-acetamidofenyl-diethylaminoacetátu.

Teplota tání produktu je 228 °C.

Příklad 2

K roztoku 7,5 g diethylaminu ve 30 cm³ triethylaminu se v malých dávkách a za míchání přidá 22,8 g p-acetamidofenyl-chloracetátu, přičemž se reakční směs případně udržuje na teplotě 40 až 50 °C použitím chladicí lázně s chladnou vodou. Potom se postupuje stejným způsobem jako v předcházejícím příkladě 1 k získání 12 gramů chlorhydrátu p-acetamidofenyl-diethylaminoacetátu.

Teplota tání produktu je 228 °C.

V následující části popisu budou ilustrovány farmakologické vlastnosti derivátu p-acetamidofenolu podle vynálezu.

Analgetická účinnost uvedeného produktu byla stanovena následující metodou:

skupinám šesti myších samečků (SPF, druh OF1), majících hmotnost 19 až 20 g, byl podán intravenózně testovaný produkt. Současně jim bylo intraperitoneálně injikováno 0,3 cm³/myš 0,02% roztoku fenylobenzoninu. 5 a 10 minut po posledně uvedené injekci byl počítán počet bolestných reakcí (abdominální torse).

V následující tabulce I je vyhodnocena inhibice uvedených reakcí v procentech.

Tabulka I

mg/kg I.V.	Inhibice (%)
8	26
16	41
32	68
64	94

Antipyretický účinek produktu podle vynálezu byl stanoven následující metodou:

skupinám pěti králíčích samečků (Fauve de Bourgogne), majících hmotnost 2 až 3 kilogramy, byl intravenózně podán 1 cm³/kg roztoku endotoxinu Salmonelly abortus equi ve fyziologickém roztoku o koncentraci 1 μ/kg.

Dvě a půl hodiny poté byl testovým zvířatům podán intravenózně produkt podle vynálezu ve fyziologickém roztoku.

V pravidelných intervalech byla potom zaznamenávána teplota v konečníku pomocí termočlánku E11ab. Sonda byla do konečníku zasunuta do hloubky 80 mm.

V následující tabulce II jsou teploty uvedeny ve stupních Celsia.

Tabulka II

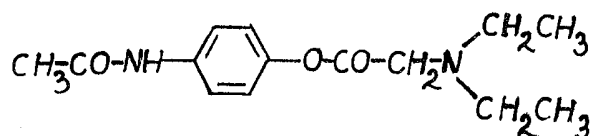
mg/kg I.V.	T-2 h 30 min	T-0	T+1 h 30 min	T+1 h	T+1 h 30 min	T+2 h
0	$38,8 \pm 0,10^\circ$	$40,9 \pm 0,15^\circ$	$41,3^\circ \pm 0,08^\circ$	$41,4^\circ \pm 0,06^\circ$	$41,2^\circ \pm 0,11^\circ$	$40,8^\circ \pm 0,13^\circ$
32	$38,8 \pm 0,06^\circ$	$41,1 \pm 0,19^\circ$	$41,2^\circ \pm 0,16^\circ$	$41,0^\circ \pm 0,22^\circ$	$40,9^\circ \pm 0,21^\circ$	$40,7^\circ \pm 0,50^\circ$
64	$38,8 \pm 0,12^\circ$	$41,2 \pm 0,24^\circ$	$40,8^\circ \pm 0,24^\circ$	$40,6^\circ \pm 0,19^\circ$	$40,4^\circ \pm 0,22^\circ$	$40,1^\circ \pm 0,28^\circ$
128	$38,8 \pm 0,21^\circ$	$41,3 \pm 0,34^\circ$	$41,2^\circ \pm 0,07^\circ$	$40,3^\circ \pm 0,22^\circ$	$40,1^\circ \pm 0,26^\circ$	$39,6^\circ \pm 0,22^\circ$

Závěrem lze konstatovat, že produkt podle vynálezu má farmakologické vlastnosti srovnatelné s farmakologickými vlastnostmi paracetamolu. Může být podáván v želé nebo v tabletkách obsahujících 200 mg účin-

né látky, a v ampulích, obsahujících 100 mg účinné látky. Perorálně se podává 3 až 6 krát denně; denní dávka při intravenózní aplikaci činí 100 až 300 mg.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy p-acetamidofenyl-diethylaminoacetátu vzorce I



(I)

nebo netoxické farmaceuticky neškodné adiční soli uvedené sloučeniny s kyselinou, vyznačený tím, že se uvede v reakci p-acetamidofenyl-halogenacetát s ekvivalentem diethylaminu v přítomnosti akceptoru halogenvodíkové kyseliny, tvořící se během reakce, načež se izoluje vytvořený p-acetamidofenyl-diethylaminoacetát, který se případně převede na netoxickou adiční sůl s kyselinou působením odpovídající kyseliny.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako akceptoru halogenvodíkové kyseliny použije přebytku diethylaminu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako akceptoru halogenvodíkové kyseliny použije triethylaminu.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě nejvýše 50 °C, s výhodou při teplotě 40 až 50 °C.