



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209283
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 28 09 79
(21) (PV 6587-79)

(40) Zveřejněno 27 02 81
(45) Vydáno 01 05 83

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/195
C 07 C 101/04
(C 07 C 101/12,
101/16, 101/18)

(75)

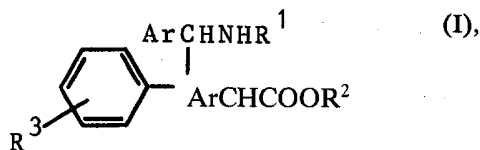
Autor vynálezu

FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
ROUBAL ZDENĚK RNDr. CSc. a NĚMEČEK OLDŘICH dr. ing. DrSc.,
PRAHA

(54) Deriváty 2-fenyl-3-aminopropanové kyseliny a způsob jejich výroby

Vynález se týká derivátů 2-fenyl-3-aminopropanové kyseliny a jejich přípravy, která spočívá v adici derivátů fenylactové kyseliny na dvojnou vazbu derivátů benzyldenaminu, resp. furfuryldenaminu. Látky byly hodnoceny z hlediska akutní toxicity a protizánětlivé účinnosti ve srovnávacích testech s Brufenem. Všechny látky vykazaly velmi nízkou toxicitu a u několika látek byla prokázána signifikantní protizánětlivá účinnost.

Vynález se týká derivátů 2-fenyl-3-aminopropanové kyseliny obecného vzorce I



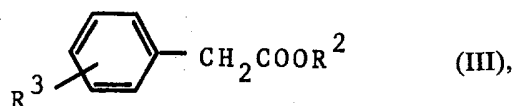
ve kterém R^1 značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný v libovolné poloze atomem chloru, methylovou, isopropylovou, ethoxykarbonylovou nebo 3,4-methylenedioxykupinou, R^2 atom vodíku nebo ethylskupinu, R^3 atom vodíku, atom chloru, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitroskupinu, Ar značí 2-furyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný v libovolné poloze atomem chloru nebo fluoru, isopropylovou nebo 3,4-methylenedioxykupinou.

Vynález se týká také způsobu výroby těchto derivátů, které mají zajímavé farmakodynamické vlastnosti, zejména protizánětlivé, analgetické a antipyretické účinky. Typickou látkou podle vynálezu je ethylester kyseliny 2-(4-chlorfenyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-fenylaminopropanové, který vykázal ve srovnání se známým a klinicky užívaným preparátem ibuprofenem, tj. 2-(p-isobutylfenyl)-propionovou kyselinou, v dávce 100 mg/kg signifikantní účinnost v kaolinovém a adjuvantním modelu experimentálního zánětu. Toxicita všech hodnocených látek je velmi nízká, vyjádřena jako LD_{50} je vyšší než 1 g/kg.

Podle vynálezu se nové deriváty 2-fenyl-3-aminopropanové kyseliny obecného vzorce I připravují tak, že se na nenasycenou sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém R^1 a Ar značí totéž co ve vzorci I, aduje derivát kyseliny fenylactové obecného vzorce III



ve kterém R^2 a R^3 značí totéž co ve vzorci I, přičemž při použití sloučeniny obecného vzorce III, kde R^2 značí ethylskupinu a R^3 má stejný význam jako ve vzorci I, se adice provádí v prostředí dimethylsulfoxidu v přítomnosti alkoholátu alkalického kovu za teploty místnosti a při použití sloučeniny obecného vzorce III, kde R^2 značí atom vodíku a R^3 má stejný význam jako ve vzorci I, se adice provádí při teplotě 100 °C.

Při realizaci první alternativy je reakce ukončena za 1 hodinu; reakční směs se neutralizuje kyselinou octovou a po oddestilování rozpouštědla se získá surový produkt, který se čistí krystalizací.

Při druhé alternativě probíhá reakce 2 hodiny bez použití rozpouštědla, krystalický produkt se odfiltruje a čistí opakovaným promýváním vroucím rozpouštědlem.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrné z příkladů provedení.

Příklad 1

K roztoku 4,5 g 3,4-methylenedioxybenzylidenanilinu a 4,9 g 4-chlorfenylactanu ethylnatého ve 20 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se přidají 2 ml 0,5 M roztoku ethylátu sodného v ethanolu a směs se udržuje 1 h při teplotě místnosti. Po této době se reakční směs zneutralizuje kyselinou octovou, dimethylsulfoxid se oddestiluje za sníženého tlaku k suchu a odparek se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získají se 3,5 g ethylesteru kyseliny 2-(4-chlorfenyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-fenylaminopropanové, t. t. 142 až 144 °C.

Stejným způsobem byly připraveny následující ethylestery:

2-fenyl-3-(4-isopropylfenyl)-3-N-(4-methylfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 145–147 °C,
2-fenyl-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-(4-methylfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 85–95 °C,
2-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-3-N-(4-methylfenyl)-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 148–153 °C,
2-fenyl-3-(4-isopropylfenyl)-3-N-(4-methylfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 139–142 °C,
2-fenyl-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 103–106 °C,
2-fenyl-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-(4-chlorfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 143–146 °C,
2-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-3-N-(3,4-methylenedioxyfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 110–112 °C,
2,3-difenyl-3-N-(3,4-methylenedioxyfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 160–163 °C,
2-fenyl-3-(4-isopropylfenyl)-3-N-(3,4-methylenedioxyfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 134–135 °C,
2-fenyl-3-(4-fluorfenyl)-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 113–115 °C,
2,3-difenyl-3-N-(4-ethoxykarbonyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 173–175 °C,
2,3-difenyl-3-N-(4-chlorfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 146–147 °C,
2,3-difenyl-3-N-(3-chlorfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 123–124 °C,
2-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-3-N-(4-chlorfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 118–120 °C,
2-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 149–151 °C,
2-fenyl-3-(4-isopropylfenyl)-3-N-(4-chlorfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 128–129 °C,
2-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-3-N-(4-ethoxykarbonyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 133–135 °C,
2-fenyl-3-(2-chlorfenyl)-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 121–122 °C,
2-fenyl-3-(4-isopropylfenyl)-3-N-(4-ethoxykar-

bonylfenyl)aminopropanové kyseliny, t. t. 169–171 °C,
 2-fenyl-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-(4-ethoxykarbonylfenyl)-aminopropanové kyseliny, t. t. 171–180 °C,
 2-(4-ethoxykarbonylfenyl)-3-fenyl-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 152–153 °C,
 2-(4-isopropylfenyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 141–143 °C,
 2-(4-isobutylfenyl)-3-fenyl-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 155–156 °C a
 2-fenyl-3-(2-furyl)-3-N-fenylaminopropanové kyseliny, t. t. 77–79 °C.

Příklad 2

Směs 3,2 g 4-isopropylbenzyliden-N-methylaminu a 3,4 g kyseliny 4-chlorfenyloctové se zahřívá v atmosféře dusíku 2 hodiny na 100 °C. Po ochlazení se vyloučená krystalická látka odsaje, rozmíchá s 25 ml isopropylalkoholu a suspenze se zahřívá za míchání 10 minut k varu. Tento proces

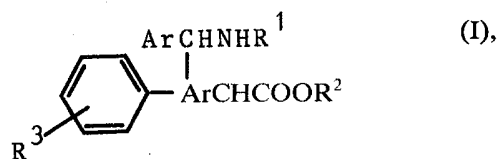
se opakuje tak dlouho, až teplota tání nerozpuštěné části zůstává konstantní. Získají se 2,45 g kyseliny 2-(4-chlorfenyl)-3-(4-isopropylfenyl)-3-N-methylaminopropanové, t. t. 227 až 230 °C.

Stejným způsobem byly připraveny následující kyseliny:

2-fenyl-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-methylaminopropanová, t. t. 229–235 °C,
 2-(4-nitrofenyl)-3-fenyl-3-N-methylaminopropanová, t. t. 158–160 °C,
 2-fenyl-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-isopropylaminopropanová, t. t. 220–221 °C,
 2,3-difenyl-3-N-n-butylaminopropanové, t. t. 225–230 °C,
 2-fenyl-3-(4-isopropylfenyl)-3-N-isopropylaminopropanová, t. t. 202–203 °C,
 2-fenyl-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-N-n-butylaminopropanová, t. t. 216–219 °C,
 2-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-3-N-n-butylaminopropanová, t. t. 214–215 °C a
 2,3-di(4-chlorfenyl)-3-N-methylaminopropanová, t. t. 203–204 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty 2-fenyl-3-aminopropanové kyseliny obecného vzorce I



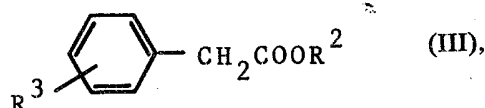
ve kterém R^1 značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný v libovolné poloze atomem chloru, methylovou, isopropylovou, ethoxykarbonylovou nebo 3,4-methylenedioxykupinou, R^2 atom vodíku nebo ethylskupinu, R^3 atom vodíku, atom chloru, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitroskupinu, Ar značí 2-furyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný v libovolné poloze atomem chloru nebo fluoru, isopropylovou nebo 3,4-methylenedioxykupinou.

2. Způsob výroby derivátů 2-fenyl-3-aminopropanové kyseliny obecného vzorce I podle bodu

1, vyznačující se tím, že se na nenasycenou sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém R^1 a Ar značí totéž co ve vzorci I, aduje derivát kyseliny fenyloctové obecného vzorce III



ve kterém R^2 a R^3 značí totéž co ve vzorci I, přičemž při použití sloučeniny obecného vzorce III, kde R^2 značí ethylskupinu a R^3 má stejný význam jako ve vzorci I, se adice provádí v prostředí dimethylsulfoxidu v přítomnosti alkoholátu alkalického kovu za teploty místnosti a při použití sloučeniny obecného vzorce III, kde R^2 značí atom vodíku a R^3 má stejný význam jako ve vzorci I, se adice provádí při teplotě 100 °C.

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 209 283

Int. Cl.³ A 61 K 31/195

C 07 C 101/04

(C 07 C 101/12,

101/16, 101/18)

V popise vynálezu k autorskému osvědčení č. 209 283 ve vzorcích v úvodní části popisu vynálezu a v předmětu došlo k několika tiskovým chybám.

Místo: ArCHNHR¹
 - ArCHCOOR²

Správně: ArCHNHR¹
 - GRCOOR²

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
