



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216828
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 25. 04. 75
(21) (PV 6837-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 27. 04. 74
(P 24 20 618.6)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 26. 02. 82

(45) Vydáno 15. 01. 85

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/28
C 07 C 103/44
C 07 C 127/19

(72)

Autor vynálezu

SCHROMM KURT dr., MENTRUP ANTON dr., RENTH ERNST OTTO dr.,
INGELHEIM (NSR), PICHler LUDWIG dr., VÍDEŇ (Rakousko),
TRAUNECKER WERNER dr., MÜNSTER (NSR)

(73)

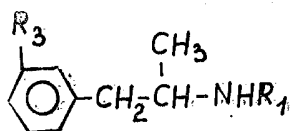
Majitel patentu

C. H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM/R. (NSR)

(54) Způsob výroby fenylalkylaminů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
fenylalkylaminů obecného vzorce I,



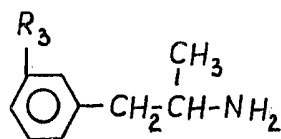
(I)

kde

R₁ znamená methylovou nebo ethylovou
skupinu a

R₃ znamená skupinu —NH—CO—NH₂ ne-
bo —NH—CO—CH₃, popřípadě ve formě ra-
cemátů a čistých optických antipodů a je-
jich adičních solí s kyselinami.

Pro výrobu nových sloučenin obecného
vzorce I se do sloučeniny obecného vzorce
II



(II)

2

kde

R₃ má shora uvedený význam,
zavádí obvyklými metodami zbytek R₁.

K tomu se sloučenina obecného vzorce II
nechá reagovat při teplotě mezi teplotou
místnosti a teplotou varu reakční směsi se
sloučeninou obecného vzorce IV

X—R₁

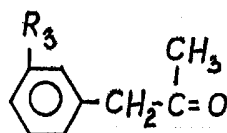
(IV),

kde

R₁ má shora uvedený význam a

X znamená zbytek, který společně s ato-
mem vodíku aminoskupiny se za současné-
ho zavedení R₁ do aminoskupiny lehce od-
štěpuje jako HX, a získaná sloučenina, po-
kud je ve formě racemátu, se popřípadě
rozštěpí na optické antipody a původně zís-
kané báze obecného vzorce I se popřípadě
převernou na adiční soli s kyselinami, adiční
soli s kyselinami se popřípadě převernou na
báze nebo na soli s jinými kyselinami.

Výchozí látky obecného vzorce II se zís-
kají podle o sobě známých postupů. Některé
sloučeniny obecného vzorce II se získají na-
příklad katalytickou hydrogenací sloučenin
obecného vzorce III



(III)

kde

R₃ má shora uvedený význam, v přítomnosti amoniaku.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě racemátů nebo optických isomerů. Čisté optické isomery se mohou získat, použije-li se k jejich výrobě výchozích látek odpovídající konfigurace. Výchozí látky se získají obvyklým způsobem. Optické isomery se mohou také získat, jestliže se rozdělí racemáty vyrobené způsobem podle vynálezu obvyklým způsobem. Ze získaných adičních solí s kyselinami se obvyklými metodami mohou vyrobit volné báze, a z bází libovolné adiční soli s kyselinami.

Nové sloučeniny jsou cenná léčiva. Jsou to látky účinné sympatomimeticky a na centrální nervový systém a mohou se používat jako prostředky pro ovlivňování krevního oběhu, přičemž projevují spolehlivý a dlouhotrvající účinek při orálním podání. Zvláště způsobují dlouhotrvající zvýšení tlaku krve.

Nové sloučeniny se používají v dávkách od 1 do 200 mg, s výhodou asi 5 až 100 mg.

Pro použití se účinné látky podle vynálezu zpracovávají s běžnými pomocnými látkami nebo nosiči na obvyklé farmaceutické přípravky, například na tablety, dražé, kapsle, čípky nebo roztoky. Dále se uvádějí příklady složení.

Tablety

Hydrochlorid 1-(3-ureidofenyl)-2-aminoacetaminopropanu	5 g
Kyselina stearová	6 g
Hroznový cukr	589 g

Složky se zpracují obvyklým způsobem na tablety o hmotnosti vždy 600 mg.

Čípky

Hydrochlorid 1-(3-ureidofenyl)-2-aminoacetylaminopropanu	50 g
Laktóza, prášková	50 g
Čípková hmota	1600 g

Tabulka

Sloučenina z příkladu	D ₅₀ μg/kg i. v.	HF _D 50	T _{1/2}
1	217	24	26
1a)	230	27	32
1b)	287	31	49

Laktóza se pečlivě smíchá s účinnou látkou a směs se rovnoměrně homogenizuje s roztavenou čípkovou hmotou. Připravují se čípky o hmotnosti vždy 1700 mg.

Následující příklad objasňuje způsob podle vynálezu.

Příklad

1-(3-Acetaminofenyl)-2-methylaminopropan

Roztok 38,4 g 1-(3-acetaminofenyl)-2-aminopropanu, 21,2 g benzaldehydu a 500 ml benzenu se vaří tak dlouho, až se oddestiluje teoretické množství vody. Po odpaření se získá 1-(3-acetaminofenyl)-2-benzalaminopropan, který se ve 250 ml bezvodého benzenu vaří s 21 ml dimethylsulfátu 2½ hodiny. Benzen se odlije a zbytek promyje benzenem. Po rozkladu vodou se zbytek jednou vytřepe s etherem. Vodná fáze se silně zalkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje methylenchloridem. Z odpařeného methylenchloridového roztoku získá se 1-(3-acetaminofenyl)-2-methylaminopropan, který poskytne v ethanolu s kyselinou šťavelovou za přídavku acetonitrilu oxalát. Z alkoholického roztoku s acetonitrilem se pomocí chlorovodíku rozpuštěného v etheru vysráží hydrochlorid. Pro přečištění látky se uvolní zředěným hydroxidem sodným a extrakcí etherem báze, která se opět převede v ethanolu s chlorovodíkem v etheru na hydrochlorid. Po rekrystalizaci z acetonitrilu se dostane čistý hydrochlorid 1-(3-acetaminofenyl)-2-methylaminopropanu o teplotě tání 162 až 165 °C.

Stejným způsobem jako je popsáno v příkladě se vyrobí tyto sloučeniny:

a) hydrochlorid 1-(3-acetaminofenyl)-2-ethylaminopropanu o teplotě tání 180 až 182 °C,

b) maleinát 1-(3-ureidofenyl)-2-methylaminopropanu o teplotě tání 152 až 153 °C.

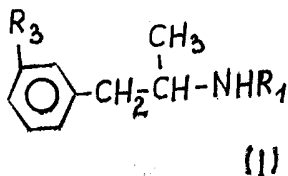
Sloučeniny podle vynálezu jsou orálně účinné prostředky pro ovlivňování krevního oběhu s dlouhotrvajícím účinkem. Tyto sloučeniny způsobují zvýšení tlaku krve a zvýšení četnosti tepu srdce, jak dokládají údaje uvedené v následující tabulce.

D_{50} = dávka, při které vzroste tlak krve u kočky, které byla odpreparovaná hlava (A. femoralis) o 6666 Pa,

$HF_{D_{50}}$ = zvýšení četnosti tepu srdce při D_{50}
(stanoveno na EKG),
 $T_{1/2}$ = poločas účinku na četnost tepu srdce.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby fenylalkylaminů obecného vzorce I,

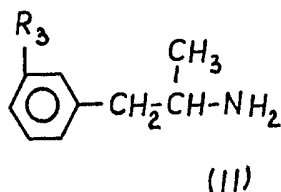


kde

R_1 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu a

R_3 znamená skupinu —NH—CO—NH_2 nebo —NH—CO—CH_3

popřípadě ve formě racemátů a čistých optických antipodů a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R_3 má shora uvedený význam, nechá reagovat při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi se sloučeninou obecného vzorce IV

X—R_1

(IV),

kde

R_1 má shora uvedený význam a

X znamená zbytek, který společně s atomem vodíku aminoskupiny se za současného zavedení R_1 do aminoskupiny lehce odštěpuje jako HX , a získaná sloučenina, pokud je ve formě racemátu, se popřípadě rozštěpí na optické antipody a původně získané báze obecného vzorce I se popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami, adiční soli s kyselinami se popřípadě převedou na báze nebo na soli s jinými kyselinami.