



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 149/42
A 61 K 31/135

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

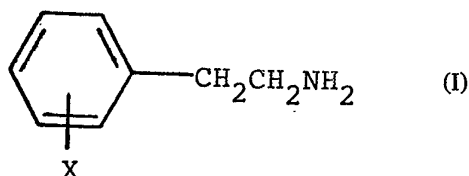
⑪

645 351

⑳ Gesuchsnummer:	1471/80	㉗ Inhaber:	Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem (IL)
㉑ Anmeldungsdatum:	25.02.1980		
㉓ Priorität(en):	27.02.1979 IL 56755	㉘ Erfinder:	Dikstein, Shabtay, Jerusalem (IL) Segal, Mark, Jerusalem (IL)
㉔ Patent erteilt:	28.09.1984		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	28.09.1984	㉙ Vertreter:	Patentanwälte Dr.-Ing. Hans A. Troesch und Dipl.-Ing. Jacques J. Troesch, Zürich

⑤④ **o- und m-Methylthiophenyläthylamin, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen.**

⑤⑦ o- und m-Methylthiophenyläthylamin werden hergestellt durch Umsetzung des entsprechenden Benzyl-nitrilderivats in einem geeigneten Lösungsmittel mit Lithiumaluminiumhydrid. Pharmazeutische Zubereitungen enthalten Verbindungen der Formel I

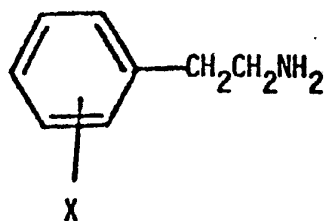


in der X sich in o- oder m-Stellung befindet und eine Methoxy- oder Methylthiogruppe oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet.

Die erfindungsgemässen Verbindungen und pharmazeutischen Zubereitungen zeichnen sich durch eine sexualstimulierende Wirksamkeit bei Mensch und Säugetier aus.

PATENTANSPRÜCHE

1. o- und m-Methylthiophenyläthylamin.
2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das entsprechende Benzylnitrilderivat in einem Lösungsmittel mit Lithiumaluminiumhydrid umsetzt.
3. Pharmazeutische Zubereitungen für Mensch und Säugetier mit sexualstimulierender Wirksamkeit, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I



in der X sich in o- oder m-Stellung befindet und eine Methoxy- oder Methylthiogruppe oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet oder ihre Salze oder Komplexe und Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel und/oder Hilfsstoffe.

4. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die aktive Verbindung I das o-Methoxyphenyläthylamin ist.

5. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die aktive Verbindung I das o-Methylthiophenyläthylamin ist.

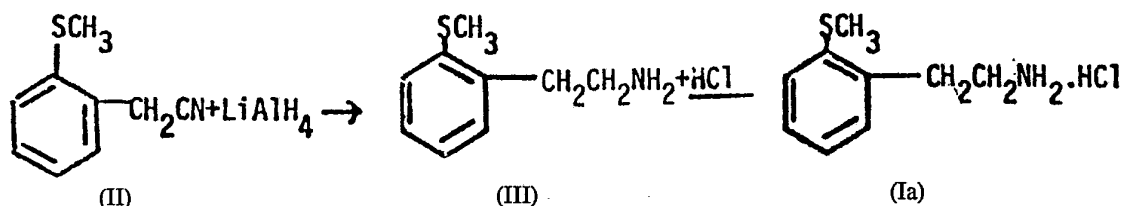
6. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die aktive Verbindung I das m-Methoxyphenyläthylamin ist.

7. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die aktive Verbindung I das m-Methylthiophenyläthylamin ist.

8. Pharmazeutische Zubereitungen nach den Ansprüchen 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die aktive Verbindung I in Form ihres Hydrochloridsalzes vorliegt.

Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen gekennzeichneten Gegenstand. Die neuen Verbindungen und die pharmazeutischen Zubereitungen sind Sexualstimulantien für Säugetiere. Der Ausdruck Säugetiere kennzeichnet sowohl Menschen als auch Tiere, insbesondere Haustiere.

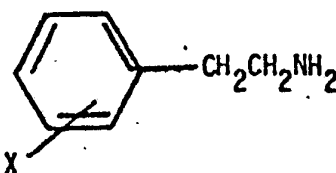
Die Erfindung betrifft bestimmte neue Verbindungen, die als aktive Bestandteile in den beanspruchten pharmazeutischen Zubereitungen dienen, sowie die Herstellung dieser neuen Verbindungen.



Aus Res. Comm. Psychol. Psychist. Behav. 2, 161, 1967 ist bekannt, dass p-Methoxyphenyläthylamin bei Verabreichung an Säugetiere eine sexualstimulierende Wirksamkeit aufweist. Die Verabfolgung erfolgte während 2 Tagen in hohen Dosen oder über eine Zeitdauer von 2 Wochen in kleineren Dosen. Allerdings ist p-Methoxyphenyläthylamin nicht zur Verabreichung an Menschen geeignet, da es den Blutdruck verändert. Es wurde festgestellt, dass bei i.v.-Verabfolgung von 0,2 mg/kg an Katzen ein Ansteigen des Blutdrucks erfolgt, während chronische orale Verabfolgung von 50 mg/kg eine blutdrucksenkende Wirksamkeit bei uninephrektomierten DOCA-Salzlauge-behandelten Ratten verursacht. Dieses Verfahren wird in Experientia 33, 14301, 1977, beschrieben.

Die Methode zur quantitativen Bestimmung der Sexualstimulierung bei weiblichen Ratten wird in Res. Comm. Psychol. Psychiat. Behav. 3, 359, 1978 beschrieben.

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen für Mensch und Säugetier mit sexualstimulierender Wirksamkeit, die eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten



in der X sich in o- oder m-Stellung befindet und eine Gruppe -OCH₃, -SCH₃ oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, sowie ihre Salze oder Komplexe.

Die Erfindung betrifft weiterhin neue Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine in ortho- oder meta-Stellung befindliche -SCH₃-Gruppe darstellt, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verbindungen I, in der X eine Methoxygruppe darstellt, sind bekannt und werden in an sich bekannter Weise hergestellt. Diese Verbindungen weisen die nachstehenden physikalischen Kenndaten auf:

o-Methoxyphenyläthylamin . HCl	F. = 138-140°C
m-Methoxyphenyläthylamin . HCl	F. = 134-141°C

Die Beispiele erläutern die Erfindung. In den nachstehenden Beispielen 1 und 2 wird die Herstellung der erfindungsgemässen neuen Thiophenylderivate beschrieben.

Beispiel 1

Herstellung von o-Methylthiophenyläthylamin . HCl

Die Verbindung wird gemäss dem nachstehenden Reaktionsschema hergestellt:

13 g der Verbindung II (Christians et al. Bull. Soc. Chim. Biol. 79, 1970), gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran werden in eine gerührte Suspension von 5,0 g LiAlH₄ derart eingebracht, dass ein leichtes Rückflusssieden aufrechterhalten wird. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 16 bis 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ent-

standene Reaktionsgemisch wird sodann auf einem Eisbad abgekühlt und langsam mit Wasser und anschliessend mit einer 20prozentigen Natronlauge versetzt. Danach werden unlösliche Salze abfiltriert und in zwei Portionen mit Di-äthyläther gewaschen. Die vereinten Filtrate werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird nochmals filtriert und in das Filtrat wird gasförmige Chlorwasserstoffsäure während 3 Minuten eingeleitet. Man erhält gelbliche Kristalle, die abgetrennt und mit einer geringen Menge Dichlormethan gewaschen werden. Ausbeute 5,5 g des HCl-Salzes vom F. 165 bis 167°C (Zers.).

Beispiel 2

Herstellung von *m*-Methylthiophenyläthylamin

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 1 hergestellt. Durch Elementaranalyse des Hydrochloridsalzes wird die Zusammensetzung bestätigt.

Beispiel 3

Herstellung von *ortho*- und *meta*-halogensubstituierten Verbindungen I

Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt gemäss J. Med. Pharm. Chem. 5, 793 (1962).

Die *o*-Chlor-, *m*-Chlor-, *o*-Brom-, und *m*-Bromverbindungen werden bei Tieren getestet. Es zeigt sich, dass alle vorgenannten Verbindungen eine hohe sexualstimulierende Wirksamkeit aufweisen.

Ergebnisse bei Tierversuchen:

In der nachstehenden Tabelle I sind Versuchsergebnisse von Tierversuchen zusammengefasst, aus denen der drastische Unterschied zwischen der Wirksamkeit der *o*- und *m*-Derivate im Vergleich mit den *p*-Derivaten klar hervorgeht.

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben darüber hinaus bei oraler Verabfolgung keine nachteilige Wirkung auf den Blutdruck bei Ratten.

Die Untersuchung wird bei DOCA-Salzlauge-behandelten Ratten durchgeführt und es wird selbst bei einer Verabfolgung von 50 mg/kg pro Tag während 1 Woche kein Einfluss auf den Blutdruck festgestellt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können als solche oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze oder Komplexe verwendet werden. Die pharmazeutischen Zubereitungen der Erfindung können in Form von Zubereitungen mit verzögerter Wirkstoffabgabe oder in Form von Implantaten verabfolgt werden.

Wie aus vorläufiger Testversuchen an Menschen hervorgeht, weisen die erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitungen eine besonders deutliche Wirksamkeit bei männlichen Versuchspersonen auf. Die Versuche ergeben, dass *o*-Methoxy- und *o*-Methylthiophenyläthylamin in Dosen von 35 bis 50 mg wirksam sind, sofern sie oral als Hydrochloridsalze verabfolgt werden. Vorzugsweise erfolgt die Dosierung in einem Verabfolgungsbereich von 5 bis 10 mg, mehrere Male am Tag. Die pharmazeutischen Zubereitungen werden vorzugsweise oral in Form von Kapseln verabfolgt. Die Wirksamkeit wird nach wenigen Stunden bis zu einem Zeitraum von wenigen Tagen erzielt.

Die Wirkstoffe in den erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitungen können in Form ihrer freien Basen, als pharmazeutisch verträgliche Salze oder als Komplexe vorliegen.

TABELLE I

Wirkung von Methoxy- und Methylthiophenyläthylaminen * mit verzögerter Wirkstoffabgabe auf das sexuelle Verhalten von Ratten

Verabreichung	geringste wirkungsvolle orale Dosis (MED), mg/kg/Tag	männliche Versuchstiere: Begattungen/Versuchstier in den ersten 15 Minuten	weibliche Versuchstiere: Koeffizient der Lordosen/Begattung
Kontrolle	—	1 ± 1	0,1 ± 0,03
<i>o</i> -Methoxyphenyläthylamin	0,25	20 ± 4	0,5 ± 0,05
<i>o</i> -Methylthiophenyläthylamin	0,25	25 ± 5	0,5 ± 0,05
<i>m</i> -Methoxyphenyläthylamin	1,00	20 ± 4	0,5 ± 0,05
<i>m</i> -Methylthiophenyläthylamin	1,00	20 ± 4	0,5 ± 0,05
<i>p</i> -Methoxyphenyläthylamin	10,00	10 ± 2	0,3 ± 0,05
<i>p</i> -Methylthiophenyläthylamin,	10,00	10 ± 3	0,3 ± 0,05
<i>o</i> -Chlor-phenyläthylamin	10,00	10 ± 2	0,3 ± 0,05

* in Form von Hydrochloridsalzen