

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216169
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 29 12 76
[21] (PV 1044-81)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 29 12 75
(CI-1632) Maďarská lidová republika
[40] Zveřejněno 30 11 81
[45] Vydáno 15 10 84

[51] Int. Cl.³
C 07 D 307/52

[72]
Autor vynálezu

KNOLL JÓZSEF dr., ECSERY ZOLTÁN, HERMANN JUDIT, TÖRÖK ZOLTÁN,
SOMFAI ÉVA dr., BUDAPEŠT, BERNÁTH GÁBOR dr., SZEGED (MLR)

[73]
Majitel patentu

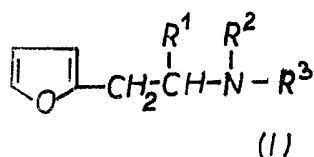
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových N-substituovaných N-2-(2-furylethyl)-aminů a jejich solí

1

Vynález se týká způsobu výroby N-substituovaných N-2-(2-furylethyl)-aminů, které se vyznačují výhodnými farmakologickými účinky.

Uvedené sloučeniny je možno znázornit obecným vzorcem I

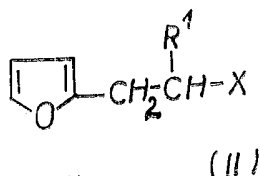


kde

každý ze symbolů R¹ a R² znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku a

R³ znamená halogenalkenylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku nebo propynylový zbytek.

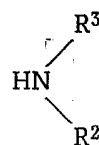
Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli nebo jejich opticky aktivní isomery se podle vynálezu vyrobí tak, že se sloučenina obecného vzorce II



2

kde

R¹ má výše uvedený význam a
X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru sulfonové kyseliny, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



kde

R² a R³ mají výše uvedený význam, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla a/nebo činidla vázajícího kyselinu, a získaný konečný produkt se izoluje v podobě volné zásady nebo soli nebo opticky aktivního isomeru.

Jako činidla vázajícího kyselinu se používá hydroxidů nebo uhličitánů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin nebo terciárních aminů, popřípadě nadbytku N-2-(2-furylethyl)-aminu.

Jako rozpouštědlo přicházejí v úvahu uhlovodíky, například benzín, benzen a jeho homology, dále alkoholy, ketony atd. Jako rozpouštědlo může též sloužit nadbytek aminové reakční složky.

Reakce se provádí v tlakové trubici při

teplotách v rozmezí 20 až 130 °C, s výhodou 50 až 90 °C.

Po izolaci se produkt čistí obvyklým způsobem extrakcí, destilací, popřípadě krystalizací.

Je-li vyráběným produktem terciární zásada (R^2 znamená alkylový zbytek), je možno přečištění obzvláště výhodně provést acylací zbytku. Přitom se nezreagovaná sekundární zásada acyluje, čímž se stane nerozpustnou ve zředěných kyselinách. Vyrobenou terciární zásadu je pak možno izolovat v čistém stavu extrahováním zředěnou kyselinou.

Acylovat je možno například za tepla anhydridem kyseliny octové nebo benzoylchloridem a louhem. Acylovaná reakční směs se za studena extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, kyselý extrakt se zalkalizuje a terciární báze se vyjme rozpouštědlem. Extrakt se odpaří, zbytek se předestiluje a zásada se popřípadě přemění v organickou nebo anorganickou sůl.

Při popsaném provedení způsobu podle vynálezu se vychází ze sloučenin, v nichž již trojná vazba existuje. Trojnou vazbu je však možno vytvořit v získaných sekundárních (R^2 znamená vodík) nebo terciárních (R^2 znamená alkylový zbytek) aminech i dodatečně, například z halogenalkylenaminů odštěpením halogenovodíku. Odštěpení halogenovodíku je možno dosáhnout hydroxidem alkalického kovu nebo hydroxidem kovu alkalických zemin nebo organickými zásadami.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno nechat reagovat s biologicky výhodnými nebo netečnými kyselinami za vzniku jejich solí, popřípadě — když se čištění sloučenin provádí přeměnou v sůl — je možno je uvolnit z jejich solí. K tvorbě solí jsou vhodné anorganické kyseliny, například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, a organické kyseliny, například kyselina maleinová, kyselina mléčná, kyselina citrónová, kyselina askorbová atd.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená alkylovou skupinu, obsahují chirální atom uhlíku a jsou opticky aktivní. Opticky aktivní isomery je možno získat, když se racemické sloučeniny obecného vzorce I rozloží ve své optické antipody nebo když se vyjde z opticky aktivních sloučenin obecného vzorce II.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové. Jejich farmakologická účinnost je podobná účinnosti fenylethylaminu [J. Pharmacol. **72**, str. 265 (1941)]. N-substituované 2-(2-furyl-ethyl)-aminy obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, však nemají nežádoucí amfetaminový účinek, nýbrž překvapivě brzdí selektivně monoaminoxidázu. Takovýto inhibiční účinek byl již dokázán u několika sloučenin, strukturně podobných sloučeninám vyrobeným způsobem podle vynálezu [Biochemical Pharmacology, **18**, str.

1447 (1969); Br. J. Pharmacology, **45**, str. 490 (1972)]. Tam popsané sloučeniny však inhibují hlavně oxidaci 5-hydroxytryptaminu, jenom N- α -dimethyl-N- β -fenylethyl-N-propinylamin, popsaný v dřívějším britském patentovém spisu č. 1 031 425, se vyznačuje podobným inhibičním účinkem na oxidaci benzylaminu [Br. J. Pharmacology, **45**, str. 490 (1972)]. Nové sloučeniny obecného vzorce I se, jak již bylo uvedeno, vyznačují výhodnými farmakologickými účinky.

Oxidace benzylaminu v játrech se inhibuje například N-methyl-N-propinyl-N-(2-furyl-ethyl)aminem in vivo v dávce 6,25 mg/kg ze 79 %, zatímco při stejné dávce činí inhibice oxidace tyraminu jen 44 %. N-methyl-N-propinyl-N-(2-furyl-1-methylethyl)-aminem v dávce 5 mg/kg se inhibuje oxidace benzylaminu v mozku z 53 %, oxidace 5-hydroxytryptaminu jen ze 2 %. Při stejné dávce vykazuje 1-N-methyl-N-propinyl-N-(2-fenyl-1-methylethyl)-amin v mozku inhibici oxidace benzylaminu z 80 %, inhibice oxidace 5-hydroxytryptaminu činí 15 %. V dávce 10 mg/kg inhibuje fenylový derivát oxidaci benzylaminu v játrech ze 78 %, oxidaci 5-hydroxytryptaminu z 56 %.

Z těchto údajů je zřejmé, že při inhibici monoaminoxidázy mají furanové deriváty selektivnější účinek než známé fenylové deriváty. Selektivita je při pokusech in vitro ještě výraznější. I antidepressivní účinek furanových derivátů, antagonistický účinku reserpinu, je silnější než účinek obdobných fenylových sloučenin. Furanové deriváty se vyznačují nižší toxicitou než příslušné fenylové deriváty.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, popřípadě jejich soli se mohou zpracovat známým způsobem na léčiva. K výrobě léčebných preparátů se sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, smísí například s kapalnými nebo tuhými plnivy, nosiči a pomocnými látkami, jako jsou kluzné prostředky, aromatické látky, konzervační činidla atd., a známým způsobem se formulují na bezprostředně použitelná léčiva v podobě tablet, dražé, tobolek, mikrotobolek, čípků, práškových směsí, vodných suspenzí, roztoků atd. Léčebné preparáty se podávají zejména perorálně a parenterálně.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn dále uvedenými příklady.

Příklad 1

12,8 g {0,1 molu} 1-methyl-2-(2-furyl)-ethylchloridu a 15 g {0,208 molu} methylpropinylaminu se zahřívá po 4 hodiny při teplotě v rozmezí 70 až 80 °C v zatavené tlakové trubici. Pak se směs ochladí a přidá se k ní 30 ml 40% louhu sodného. Poté se reakční směs extrahuje benzenem, benzenový roztok se vysuší a odpaří. Zbytek se předestiluje za sníženého tlaku, čímž se získá 9,8 g N-methyl-N-[1-methyl-2-(2-fu-

ryl]-ethyl]-propinylaminu o teplotě varu 113 až 115 °C za tlaku 2,67 kPa. $n_D^{20}=1,4904$.

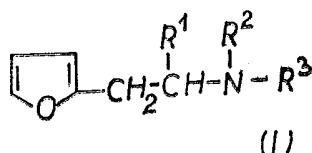
Příklad 2

Postupem popsaným v příkladu 1 z 11,45 g

(0,1 molu) 2-furylethylchloridu a 15 g (0,208 molu) methylpropinylaminu získá 8,8 g N-methyl-N-[2-(2-furyl)-ethyl]-propinylaminu o teplotě varu v rozmezí 104 až 105 °C za tlaku 2,67 kPa. $n_D^{20} = 1,4868$.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

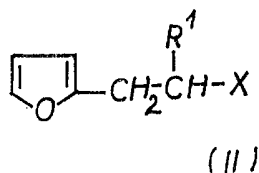
1. Způsob výroby N-substituovaných N-2-(2-furylethyl)-aminů obecného vzorce I



kde

každý ze symbolů R^1 a R^2 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku a

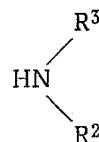
R^3 znamená halogenalkenylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku nebo propinyllový zbytek, nebo jejich solí nebo jejich opticky aktivních isomerů, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R^1 má výše uvedený význam a

X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru sulfonové kyseliny, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



(III),

kde

R^2 a R^3 mají výše uvedený význam, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla za následného přidání činidla vázajícího kyselinu, a získaný konečný produkt se izoluje v podobě volné zásady nebo soli nebo opticky aktivního isomeru.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce provádí v tlakové trubici při teplotě v rozmezí 50 až 90 °C.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že jako činidla vázajícího kyselinu se použije hydroxidů nebo uhličitánů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemí nebo terciárních aminů nebo nadbytku N-2-(2-furyl)-ethyl)-aminu.