

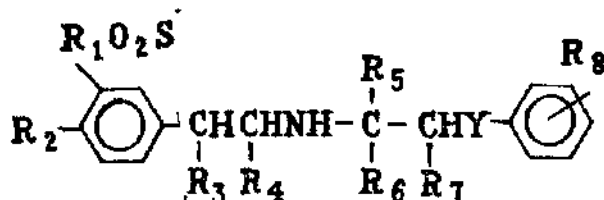


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

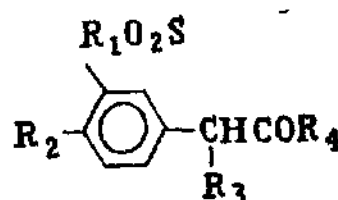
- (21) 3382004/23-04  
(62) 3245545/23-04  
(22) 29.01.82  
(23) 06.02.81  
(31) 14382/80  
(32) 08.02.80  
(33) JP  
(46) 30.07.86. Бюл. № 28  
(71) Яманути Фармасьютикал КО, ЛТД (JP)  
(72) Казуо Имаи, Кунихиро Нингата, Такаси Фудзикара, Синати Хасимото и Тонти Такенака (JP)  
(53) 547.541.52.07 (088,8)  
(56) Бюлер К и Пирсон Д. Органические синтезы. Мир, ч. II, 1974, с. 178-179.  
Патент Великобритании № 2006772, кл. C 07 C 143/80, опублик. 1979.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУЛЬФАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНЭТИЛАМИНА ИЛИ ЕГО СОЛЯНОКИСЛОЙ СОЛИ  
(57) Способ получения сульфамойлзамещенных производных феэтиламина общей формулы



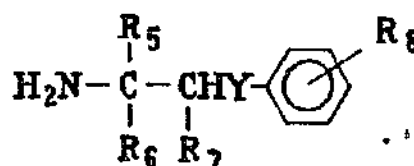
где  $R_1$  - моно- или ди- низшая алкиламиногруппа;

- $R_2$  - низшая алкоксигруппа;  
 $R_3$  - водород;  
 $R_4$  - низшая алкильная группа;  
 $R_5, R_6, R_7$  - водород;  
 $R_8$  - низшая алкоксигруппа;  
 $Y$  - кислород,

или его солянокислая соль, отличающийся тем, что соединение формулы



где  $R_1, R_2, R_3, R_4$  имеют указанные значения, конденсируют с соединениями формулы



где  $R_5 - R_8, Y$  имеют указанные значения,

в среде низшего алифатического насыщенного одноатомного спирта, полученный при этом продукт восстанавливают водородом в присутствии катализатора - двуокиси платины в целевой продукт и в случае необходимости его переводят в соль.

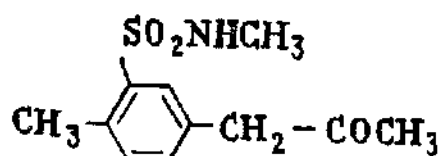
Изобретение относится к области получения биологически активных веществ, а конкретно к способу получения новых сульфоамилзамещенных производных феноксиламина и их солей при соединении кислоты, которые проявляют сильное  $\alpha$ -адреноблокирующее действие и могут быть использованы в качестве антигипертензивных агентов, а также в качестве средств для лечения застойной сердечной недостаточности.

Целью изобретения является разработка способа получения новых биологически активных соединений, проявляющих высокую гипотензивную активность, основанную на  $\alpha$ -адреноблокирующем действии.

Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1 (сравнительный).

Получение исходного соединения

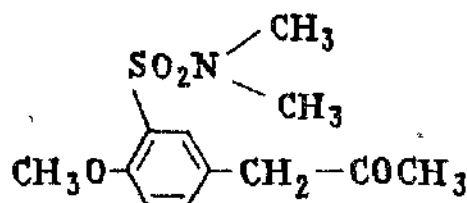


1.1. К 250 мл хлорсульфоновой кислоты при 0-5°C по каплям добавляют 50 г 4-метоксифенилацетона. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 4 ч эту реакционную смесь выливают в 2500 мл смеси воды со льдом и подвергают трехкратной экстракционной обработке 500 мл этилацетата. Далее экстракт промывают водой и после его сушки с безводным сульфатом магния из экстракта при пониженном давлении отгоняют растворитель. Полученные при этом неочищенные кристаллы перекристаллизовывают из смеси бензола с диэтиловым эфиром, в результате получают 32 г 3-хлорсульфонил-4-метоксифенилацетона с т.пл. 80-81°C.

1.2. В 26 мл тетрагидрофурана растворяют 2,6 г 3-хлорсульфонил-4-метоксифенилацетона, а затем в этот раствор при температуре ниже 10°C по каплям добавляют 1,2 г 40%-ного метиламина. После перемешивания смеси в течение 1 ч при комнатной температуре при пониженном давлении из нее отгоняют растворитель, а остаток подвергают экстракционной обработке этилацетатом. Экстракт промывают водой и после сушки над безводным сульфатом магния при понижен-

ном давлении из него удаляют (отгоняют) растворитель. Полученные при этом сырые кристаллы перекристаллизовывают из смеси изопропанола с диэтиловым эфиром, в результате получают 1,8 г 4-метокси-3-N-метилсульфамилфенилацетона с т.пл. 100-101°C.

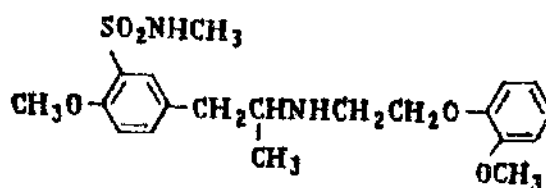
Пример 2 (сравнительный).  
Получение исходного соединения



Проведением реакции 2,6 г 3-хлорсульфонил-4-метоксифенилацетона с 0,6 г диметиламина аналогично примеру 1.2 получают 2,5 г маслоподобного 4-метокси-3-N,N-диметилсульфамилфенилацетона.

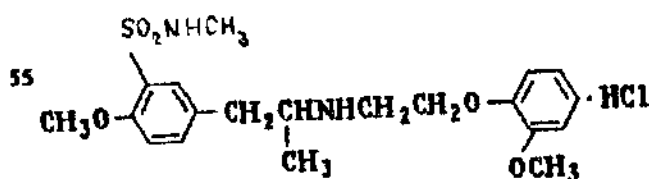
ЯМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,18 (3H, C,  $\text{COCH}_3$ ), 2,82 (6H, C, N  $(\text{CH}_3)_2$ ), 3,69 (2H, C  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3,90 (3H, C, O- $\text{CH}_3$ ).

Пример 3а.

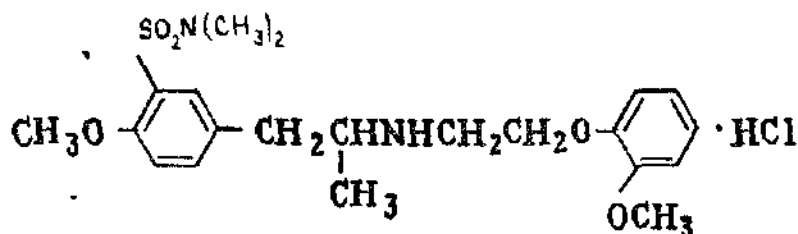


Смесь 1,4 г 4-метокси-3-N-метилсульфамилфенилацетона, 1 г 2-метоксифеноксизтиламина и 3 мл метанола нагревают с обратным холодильником 1 ч. После охлаждения смеси добавляют туда 60 мг окиси платины в качестве катализатора и восстановление водородом проводят при нормальных температуре и давлении. После поглощения теоретического количества водорода катализатор отфильтровывают для получения фильтрата, содержащего 2-метокси-5-[2-(2-метоксифенокси) этиламино]-2-метилэтил-N-метилбензолсульфонамида.

Пример 3б.



После подкисления фильтрата 5%-ным спиртовым раствором хлористоводородной кислоты растворитель отгоняют при пониженном давлении, что дает 1,6 г кристаллов, которые выделяют и перекристаллизовывают. Получают 1,2 г хлористоводородной соли 2-метокси-5-[2-[2-(2-метоксифенокси)этиламино]-2-метилэтил]-N-метилбензолсульфонамида в виде бесцветных кристаллов. Т.пл. 162-163°C, выход 50%.



2-метокси-5-[2-[2-(2-метоксифенокси)этиламино]-2-метилэтил]-N,N-диметилбензолсульфонамид, хлористоводородная соль. Т.пл. 185-187°C, выход 52%.

Вычислено, %: С 54,95; Н 6,81; N 6,10

$C_{24}H_{30}N_2O_5S \cdot HCl$

Найдено, %: С 54,73; Н 6,88; N 5,85

ЯМР-спектр ( $d_6$  - DMSO):  $\delta$ : 1,16 (3H, d,  $CHCH_3$ ), 2,71 (6H, s, N  $(CH_3)_2$ ), 3,76 и 3,87 (3H - 3H), s, -O  $-OCH_3$ )

$\alpha$  - Аденоблолирующее действие.

У крыс, анестезированных уретаном и обработанных пентоллином, измеряют кровяное давление. Далее измеряют эффекты испытываемых образцов (путем внутривенного введения), вызывающие противодействие гипертензивной реакции, обусловленной воздействием фенилфрина (при внутривенной инъекции в дозировке 10 мкг/кг живого веса). Полученные результаты сведены в таблице.

| Соединение по примеру | $\alpha$ - Аденоблолирование, $ED_{50}$ (мг/кг) при внутривенном введении. |
|-----------------------|--|
| 3                     | 0,00035  |
| 4                     | 0,00026  |
| Известные соединения  | 0,034-0,0091   |
| Фентоламин            | 0,061  |

Вычислено, %: С 53,99; Н 6,57; N 6,30

$C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$

Найдено, %: С 53,85; Н 6,70; N 6,27.

ЯМР-спектр ( $d_6$  - DMSO):  $\delta$ : 1,15 (3H, d,  $-CHCH_3$ ); 3,76 и 3,88 (3H, s,  $OCH_3$ ).

Пример 4. Аналогично примеру 3 получают соединение

Клиническое введение в организм предложенного соединения практикуют внутривенной инъекцией или перорально в виде свободных оснований или солей присоединения кислоты. Приемлемые результаты достигаются при введении в виде одной дозировки от 10 кг до 1 кг соединения по несколько раз в день в случае внутривенной инъекции и от 0,1 до 100 мг соединения по 2-3 раза в день в случае введения через рот.

На основе предложенного соединения препараты в виде обычных доз могут быть приготовлены, например, в форме таблеток, капсул, пилюль, растворов и тому подобного, причем медикаменты с этой целью могут быть приготовлены согласно обычным методам с использованием известных медицинских наполнителей (носителей).

Как видно из таблицы, предложенные соединения обладают повышенной по структуре  $\alpha$ -адреноблолирующей активностью по сравнению с известными, которые проявляют как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адреноблолирующую активность, что не позволяет вводить эти соединения пациентам, страдающим сердечной недостаточностью. Предложенные соединения не обладают таким недостатком, поскольку блокируют только  $\alpha$ -адреногенный рецептор.

