

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-3118**
(22) Přihlášeno: **20.09.1999**
(30) Právo přednosti: **28.09.1998 ES 1998/9802014**
(40) Zveřejněno: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
(47) Uděleno: **05.06.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.07.2006**
(Věstník č. 7/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/ES1999/000294**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/018722**

(11) Číslo dokumentu:

296 902

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 217/40 (2006.01)

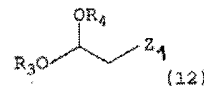
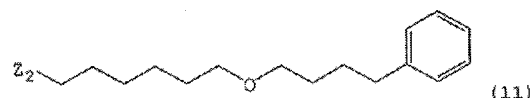
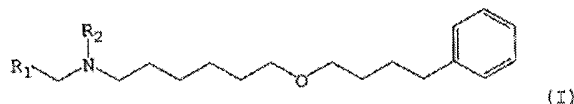
C07C 271/16 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
ES 2 065 269 A; EP 0 162 576 A; FR 2 545 482 A.

(73) Majitel patentu:
Vita Cientifica, Sant Joan Despi, ES
(72) Původce:
Bassa Bellmunt Jordi, Barcelona, ES
Dalmases Barjoan Pere, Sant Feliu de Llobregat, ES
Marquillas Olondriz Francisco, Barcelona, ES
(74) Zástupce:
Čermák Hořejš Myslíl a spol., JUDr. Karel Čermák,
advokát, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy derivátu 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu

(57) Anotace:
Způsob přípravy derivátu 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu obecného vzorce I, kde R_1 je skupina CHO nebo skupina $CHOR_3OR_4$, kde R_3 a R_4 jsou nezávisle alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklické nebo bicyklické aryllové části, nebo tvoří 5 nebo 6-členné cyklické acetaly; a R_2 je atom vodíku, benzylová skupina nebo alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina vzorce $R-CO-$, kde R znamená alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, fenylyl nebo fenylylalkyl; přičemž ve skupinách představovaných R_2 všechny alkylové zbytky obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a aryllové zbytky obsahují 6 až 10 atomů uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém systému; při němž se (i) sloučenina vzorce 11 nechá reagovat se sloučeninou vzorce 12 za vzniku sloučeniny vzorce I, kde R_1 je skupina $CHOR_3OR_4$, kde R_3 je atom vodíku nebo benzylová skupina a R_4 má shora uvedený význam; a R_2 je atom vodíku nebo benzylová skupina; která se popřípadě dále transformuje pro získání celého rozsahu sloučenin vzorce I.



CZ 296902 B6

Způsob přípravy derivátu 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminuOblast techniky

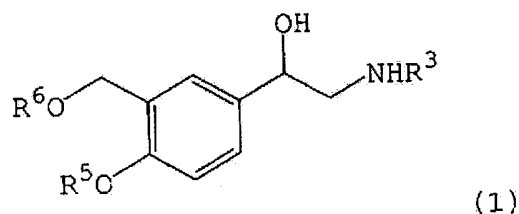
Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy nových derivátů 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu obecného vzorce I. Deriváty obecného vzorce I jsou vhodné jako meziprodukty pro přípravu Salmeterolu.

Dosavadní stav techniky

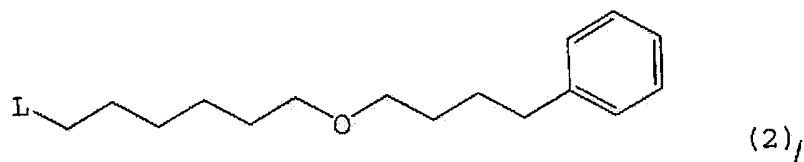
Terapeutické použití Salmeterolu je známo zejména v oblasti léčení astmatu, protože je broncho-dilatátorem. V literatuře je popsáno několik odkazů, které popisují způsob přípravy Salmeterolu.

Patent FR 2545482 uvádí následující způsoby přípravy Salmeterolu.

První způsob je alkylace aminu obecného vzorce 1

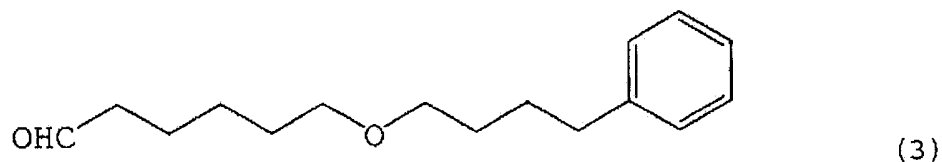


alkylačním činidlem vzorce 2:



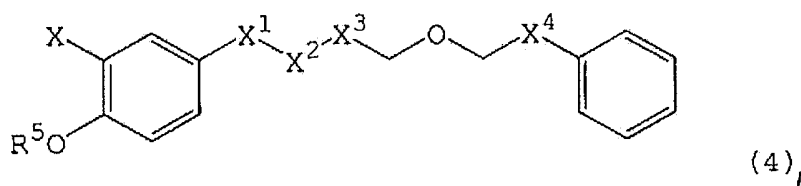
kde R^3 , R^5 a R^6 jsou atomy vodíku nebo chránicí skupiny a L je odstupující skupina jako atom chloru, bromu, jódu, methansulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina; a následné odstranění případně přítomných chránicích skupin.

Alternativně lze alkylaci provést reduktivní aminací aldehydu vzorce 3



aminem vzorce 1 (R_3 je atom vodíku nebo skupina, kterou lze za reakčních podmínek převést na atom vodíku).

Dalším způsobem je redukce sloučeniny obecného vzorce 4:



kde R^5 je atom vodíku nebo chránicí skupina a alespoň jeden ze zbytků X , X^1 , X^2 , X^3 a X^4 je redukovatelná skupina; a dále odstranění případně přítomných chránicích skupin.

5

Vhodné redukovatelné skupiny jsou:

X : skupina COOH nebo skupina COOR^7 (kde R^7 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina nebo arylalkylová skupina) a skupina CHO .

10

X^1 : skupina C=O

X^2 : skupina CH_2NY (kde Y lze převést na atom vodíku hydrogenací), skupina CH=N a skupina CONH .

15

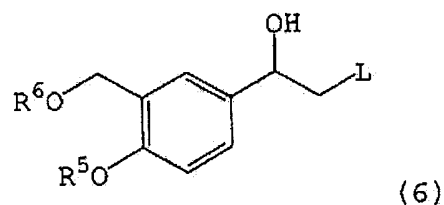
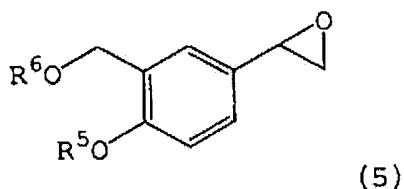
X^3 : skupina $\text{CO}(\text{CH}_2)_5$, skupina $\text{CH=CH}-(\text{CH}_2)_4$, skupina $\text{CH}_2\text{CH=CH}(\text{CH}_2)_3$, atd.

X^2-X^3 : skupina $\text{CH}_2\text{N=CH}(\text{CH}_2)_5$.

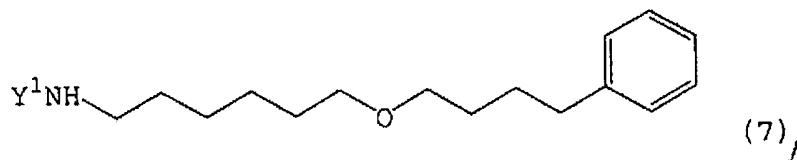
20

X^4 : skupina $\text{CH=CH}(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_2$, atd.

Dalším způsobem je reakce epoxidu 5 nebo halogenhydrinu 6



s aminem vzorce 7



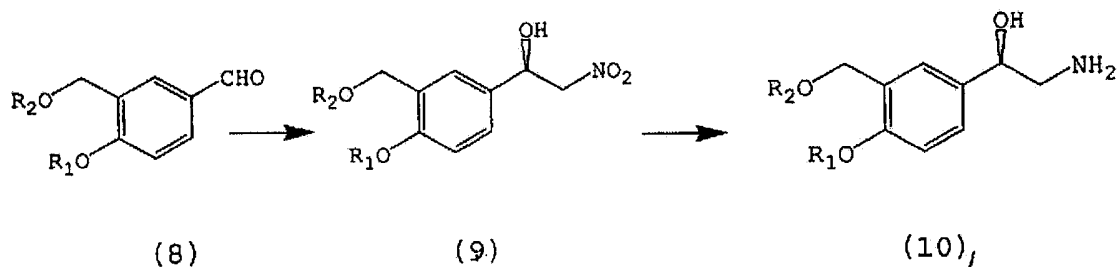
25

kde Y^1 je atom vodíku nebo skupina, kterou lze převést na atom vodíku hydrogenací; a následné odstranění případně přítomných chránicích skupin.

30

Na druhou stranu spis WO 98/24753 uvádí asymetrickou syntézu aminu 10 a její aplikaci na syntézu opticky aktivního Salmeterolu.

Asymetrická adice nitromethanu na aldehyd 8 vede k opticky aktivnímu nitroderivátu 9, jehož redukce poskytne amin 10.



kde R_1 a R_2 jsou vhodné chránicí skupiny.

Ale tyto popsané postupy vykazují určité nedostatky. Výchozí látky jsou vysoce funkcionalizované nízkomolekulární meziproducty, přičemž jejich příprava představuje složitý reakční komplex zejména v průmyslovém měřítku zejména kvůli tvorbě nežádoucích vedlejších produktů, které navíc snižují výtěžek reakce.

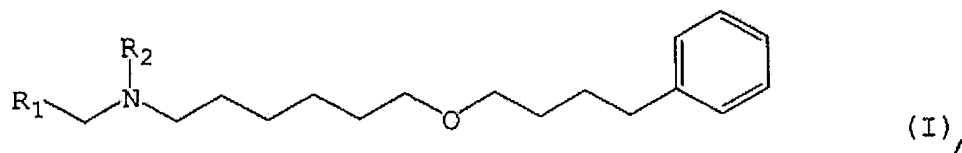
Tak například získání sloučeniny 1 (GB 1200886) zahrnuje řadu kroků mezi něž patří bromace a chlormethylace, které mohou vést k tvorbě dibromderivátů resp. izomerů.

Na druhou stranu je halogenhydrin 6 velmi nestabilní sloučenina, kterou je obtížné izolovat kvůli tendenci přecházet v bazických podmínkách na epoxid 5. Ani příprava epoxidů není jednoduchá a i použití epoxidu 5 znamená další komplikaci, protože získání Salmeterolu je ovlivněno otevřením epoxidu, což je nevhodná reakce, protože poskytuje řadu vedlejších produktů (Raal a další, Tetrahedron Letters 1986, 2451–2454).

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy derivátů 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu, které jsou vhodné jako výchozí látky v novém postupu přípravy Salmeterolu. Uvedené nové deriváty jsou snadno dostupné z průmyslově vyráběných sloučenin jednoduchou reakcí, jako je hydrolýza nebo alkylace alkoholu nebo aminu.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátu 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu obecného vzorce I



kde

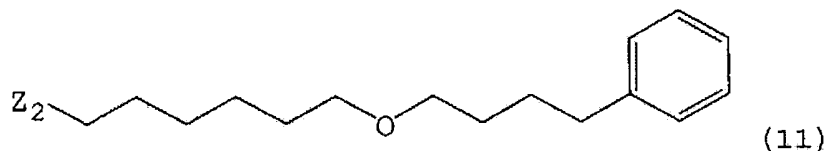
– R_1 je skupina CHO nebo skupina $CHOR_3OR_4$, kde R_3 a R_4 jsou nezávisle alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklické nebo bicyklické arylové části, nebo tvoří 5 nebo 6-členné cyklické acetal; a

– R_2 je atom vodíku, benzylová skupina nebo alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina vzorce $R-CO-$, kde R znamená alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, fenyl nebo fenylalkyl; přičemž ve skupinách

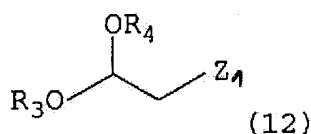
představovaných R_2 všechny alkylové zbytky obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a arylové zbytky obsahují 6 až 10 atomů uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém systému;

jehož podstata spočívá v tom, že se

(i) sloučenina vzorce 11



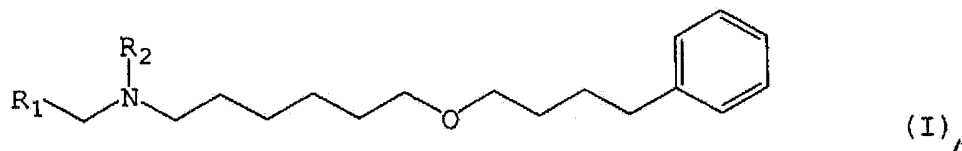
nechá reagovat se sloučeninou vzorce 12



kde

– R_3 a R_4 mají shora uvedený význam; a

– Z_1 a Z_2 se vzájemně liší a jsou stejné jako L nebo NHR_2 , kde L je odstupující skupina jako atom chloru, bromu, jódu, methansulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina; a R_2 je atom vodíku nebo benzylová skupina; v inertním rozpouštědle v přítomnosti organické nebo anorganické báze při teplotě od 25 do 110 °C, za získání alkylovaného aminu obecného vzorce I:

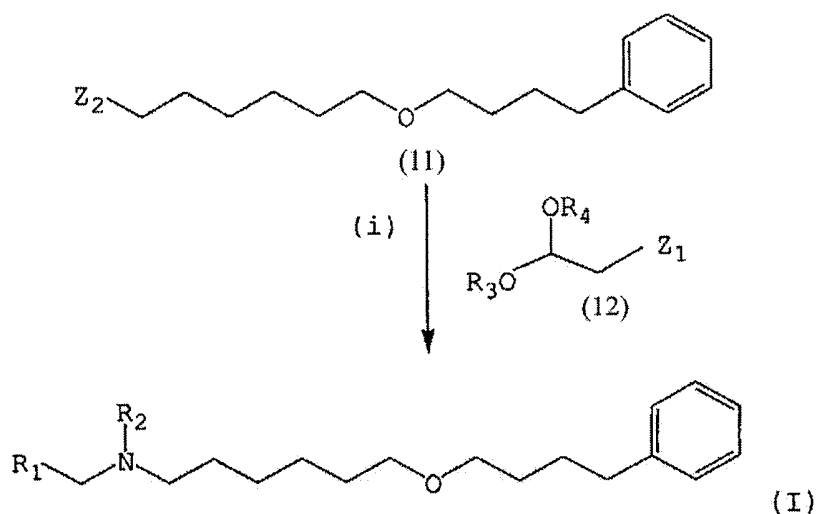


kde R_1 je skupina $CHOR_3OR_4$ a R_2 je atom vodíku nebo benzylová skupina;

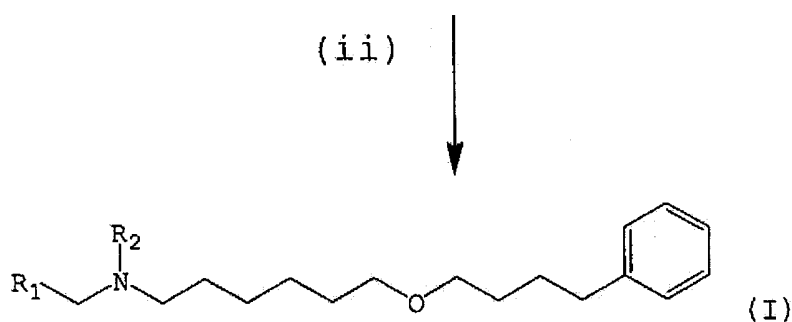
(ii) aminoskupina sloučeniny vzorce I získané v kroku (i) se chrání tak, že se sloučenina vzorce I nechá reagovat s vhodným činidlem, po předchozí hydrogenaci, pokud R_2 je benzylová skupina, v inertním rozpouštědle a volitelně v přítomnosti organické nebo anorganické báze při teplotě od 0 do 50 °C, za získání sloučeniny vzorce I, kde R_1 je skupina $CHOR_3OR_4$ a R_2 je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina vzorce $R-CO$, kde R znamená alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, fenyl nebo fenylalkyl; přičemž ve skupinách představovala R_2 všechny alkylové zbytky obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a arylové zbytky obsahují 6 až 10 atomů uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém systému;

(iii) sloučenina získaná v kroku (ii) se převede na odpovídající aldehyd hydrolyzou transacetalizací nebo hydrogenolýzou acetalové skupiny za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 je skupina CHO a R_2 je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina vzorce $R-CO-$, kde R znamená alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, fenyl nebo fenylalkyl; přičemž ve skupinách představovaných R_2 všechny alkylové zbytky obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a arylové zbytky obsahují 6 až 10 atomů uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém systému.

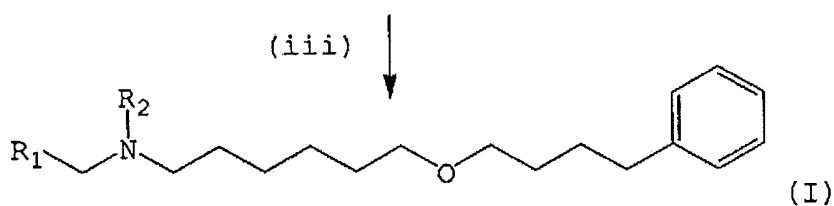
Výše uvedený způsob je znázorněn na schématu I níže.



($R_1 = \text{CHOR}_3\text{OR}_4$, $R_2 = \text{H}$ nebo benzylová skupina)



($R_1 = \text{CHOR}_3\text{OR}_4$, $R_2 = \text{alkyloxykarbonylová}$, $\text{aryloxykarbonylová}$, $\text{arylalkyloxykarbonylová}$ nebo acylová skupina)



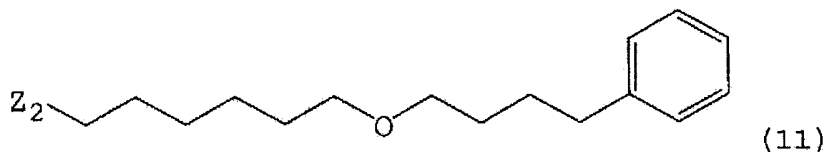
($R_1 = \text{CHO}$, $R_2 = \text{alkyloxykarbonylová}$, $\text{aryloxykarbonylová}$, $\text{arylalkyloxykarbonylová}$ nebo acylová skupina)

kde:

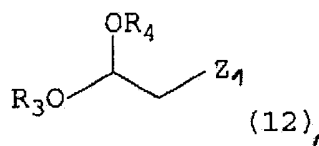
– R_3 a R_4 mají význam uvedený výše;

– Z_1 a Z_2 se vzájemně liší a jsou stejné jako skupina L nebo NHR_2 , L je odstupující skupina jako atom chloru, bromu, jódu, methansulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina zejména atom bromu; a R_2 je atom vodíku nebo benzylová skupina.

V kroku (i) se sloučenina vzorce 11

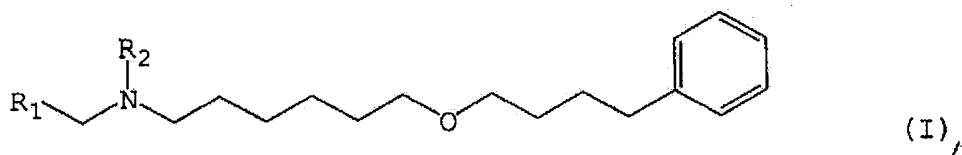


nechá reagovat se sloučeninou vzorce 12



5 kde

- R₃ a R₄ mají shora uvedený význam; a
- Z₁ a Z₂ se vzájemně liší a jsou stejné jako L nebo NHR₂, kde L je odstupující skupina jako atom chloru, bromu, jódu, methansulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina; a R₂ je atom vodíku nebo benzylová skupina; v inertním rozpouštědle v přítomnosti organické nebo anorganické báze při teplotě od 25 do 110 °C, za získání alkylovaného aminu obecného vzorce I:



kde R₁ je skupina CHOR₃OR₄ a R₂ je atom vodíku nebo benzylová skupina.

15

Inertní rozpouštědlo může být vysokovroucí aprotické rozpouštědlo jako například N,N-dimethylformamid, N-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, halogenované rozpouštědlo jako methylenchlorid nebo chloroform, ether jako tetrahydrofuran nebo dioxan nebo aromatický uhlíkový jako benzen, toluen nebo xylen.

20

Organickou bází může být terciární amin jako například triethylamin nebo diizopropylethylamin, aromatický amin jako N,N-dimethylanilin nebo heterocyklický amin jako pyridin. Anorganickou bází může být uhličitán nebo hydrogenuhličitán.

25

Krok (ii) zahrnuje chránění aminoskupiny sloučeniny vzorce I získané v kroku (i) vhodným činidlem po hydrogenaci, pokud R₂ je benzylová skupina, což vede k získání sloučeniny vzorce I, kde R₁ je skupina CHOR₃OR₄, R₂ je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina, nebo acylová skupina.

30

S ohledem na sloučeniny vzorce I (pokud R₁ je skupina CHCOR₃OR₄, R₂ je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina) musí být skupiny R₂, R₃ a R₄ vybrány tak, aby existovala možnost odstranění skupin R₃ a R₄ bez ovlivnění skupiny R₂.

35

Chránění aminoskupiny alkyloxykarbonylovou skupinou, aryloxykarbonylovou skupinou a arylalkyloxykarbonylovou skupinou se provádí reakcí sloučeniny vzorce I, kde R₁ je skupina CHOR₃OR₄, R₁ je atom vodíku, s chlorformátem jako je například ethylchlorformát, t-butyl-

chlorformát nebo benzylchlorformát; s dikarbonátem jako je di-*t*-butyldikarbonát nebo dibenzyl-dikarbonátem; nebo se specifickými činidly jako je N(benzoyloxykarbonyl)sukcinimid. Chránění acylovou skupinou se provádí konvenčními činidly jako je chlorid nebo anhydrid kyseliny.

- 5 Chránění se provádí v inertním rozpouštědle, eventuálně v přítomnosti organické nebo anorganické báze při teplotě od 0 do 50 °C.

Inertním rozpouštědlem může být keton jako například aceton; halogenderivát jako methylenchlorid nebo chloroform; ester jako například ethylacetát; ether jako tetrahydrofuran nebo dioxan; nebo vysokovroucí rozpouštědlo jako N,N-dimethylacetamid nebo N,N-dimethylformamid.

Báze použitá pro tuto reakci může být stejná jako je uvedena výše u kroku (i).

- 15 Podstatou kroku (iii) je konverze sloučeniny vzorce I získané v kroku (ii) na odpovídající aldehyd hydrolýzou, transacetalizací nebo hydrogenolýzou acetalové skupiny – při výběru postupu je třeba vzít v úvahu kompatibilitu se skupinou R₂. Tato konverze vede k získání sloučeniny vzorce I, kde R₁ je skupina CHO, R₂ je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina.

20 Hydrolýza se provádí v organickém rozpouštědle v přítomnosti alespoň stechiometrického množství vody a organické nebo anorganické kyseliny, jako je chlorovodíková, sírová, methansulfonová, *p*-toluensulfonová nebo trifluoroctová kyselina při teplotě vhodně od 15 do 50 °C.

- 25 Rozpouštědlo může být keton jako aceton, alkohol jako methanol, ethanol nebo izopropanol, amid jako N,N-dimethylformamid nebo N,N-dimethylacetamid atd.

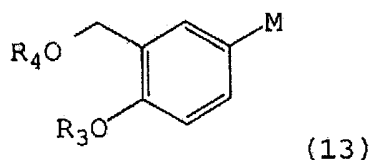
30 Transacetalizace se provádí v přítomnosti ketonu jako je například aceton, který zároveň působí jako rozpouštědlo, a organické nebo anorganické kyseliny jako je methansulfonová, *p*-toluensulfonová, chlorovodíková nebo sírová kyselina při teplotě vhodně od 15 do 50 °C.

Hydrogenolýza se typicky provádí za debenzylačních podmínek v přítomnosti katalyzátoru v inertním rozpouštědle při teplotě od 10 do 50 °C. Katalyzátor je výhodně palladium adsorbované na uhlí.

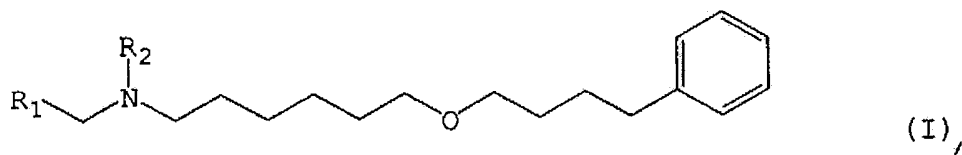
- 35 Rozpouštědlo může být alifatický alkohol obsahující 1 až 4 atomy uhlíku jako například methanol, ethanol, izopropanol nebo butanol, ester jako například ethylacetát nebo ether jako například tetrahydrofuran.

- 40 Reakční teplota vhodně od 15 do 25 °C.

Sloučeniny vzorce I získané výše uvedeným postupem jsou vhodné jako meziprodukty pro novou syntézu Salmeterolu. Při této syntéze se Salmeterol nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné soli připravují reakcí organokovové sloučeniny obecného vzorce 13



se sloučeninou obecného vzorce I:



kde

5 – R_3 a R_4 jsou nezávisle alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo tvoří cyklické acetaly 1,3-dioxolanového typu;

– M je skupina obsahující kov jako lithium, hořčík nebo měď, M je vhodně Li, MgBr nebo MgCl; a

10 – R_1 je skupina CHO a R_2 je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina.

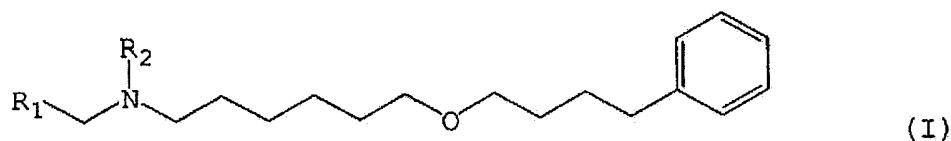
15 R_3 a R_4 jsou nezávisle methylová skupina, ethylová skupina nebo benzylová skupina, nebo tvoří cyklické acetaly jako 2,2-dimethyl-1,3-dioxan nebo 2-methyl-1,3-dioxan.

R_2 je výhodně t-butoxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, acetylová skupina, benzoylová skupina nebo trifluoracetylová skupina.

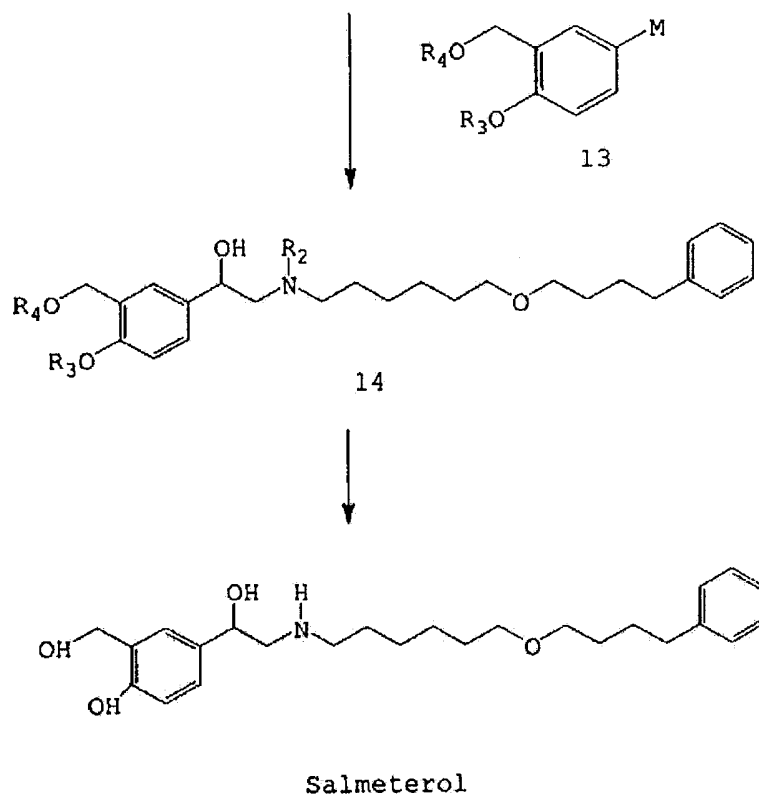
20 Reakce se provádí v etherickém inertním rozpouštědle, vhodně ethylesteru nebo tetrahydrofuranu při nízkých teplotách vhodně od -40 do 40 °C a výhodněji od -40 do 10 °C.

25 Organokovovou sloučeninu vzorce 13 lze získat způsobem popsáním v literatuře (Effenberger F.; Jager J., J. Org. Chem. (1977), 62, 3867–3873; Seebach D., Neumann H., Chem. Ber. (1974), 107, 874–853).

Jak ukazuje schéma II, poskytuje reakce sloučeniny I s organokovovým činidlem 13 po následné hydrolýze alkohol 14, ze kterého se odstraněním chránicích skupin R_2 , R_3 a R_4 získá Salmeterol.



30 (R_1 je skupina, R_2 je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina, nebo acylová skupina)



kde:

- 5 – R₃ a R₄ jsou nezávisle alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, nebo tvoří cyklické acetaly 1,3-dioxanového typu jako je 2,2-dimethyl-1,3-dioxan nebo 2-methyl-1,3-dioxan; a
- 10 – R₂ je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina.

Izolace alkoholu ze surového produktu reakce 14 zahrnuje reakci s vodou v okyseleném prostředí.

- 15 Odstranění výše uvedených chránicích skupin R₂, R₃ a R₄ ze sloučeniny vzorce 15 vede k Salmeterolu. Tento stupeň lze provést v jednom nebo několika krocích. Podmínky reakce závisí na povaze různých chránicích skupin, a reakci lze provést kyselou nebo bazickou hydrolyzou nebo hydrogenolýzou známými postupy (viz. například „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydání, John Wiley & Sons Ed., Inc. 1991).

20

Salmeterol lze běžnými postupy převést na jeho farmakologicky upotřebitelné adiční soli jako je hydrochlorid, fumarát, maleát nebo xynafoát.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-(6-Bromhexyloxy)butylbenzen

Ke směsi 5 ml (32,75 mmol) 4-fenylbutanolu a 10,1 ml (65,66 mmol) 1,6-dibromhexanu se přidá 8 g (121,2 mmol) práškového hydroxidu draselného a 1,112 g (3,28 mmol) hydrogensíranu tetrabutylamonného. Suspenze se míchá 20 hodin při teplotě místnosti, pak se filtruje a filtrát se rozpustí v 50 ml diethyletheru. Výsledný roztok se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, ether se odpaří a zbytek destiluje ve vakuu (při tlaku 13,3 Pa; 0,1 mm sloupce rtuti). První frakce s teplotou varu do 100 °C obsahuje směs výchozích látek, druhá frakce s teplotou varu 150 °C obsahuje 7,60 g 4-(6-bromhexyloxy)butylbenzenu (74,4 %).

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,3 – 2,0 (m, 12H), 2,6 (t, 2H, –CH₂–C₆H₅), 3,4 (m, 6H, –CH₂–O–CH₂– + –CH₂Br), 7,1 – 7,4 (m, 5H, –C₆H₅).

Příklad 2

Hydrobromid N-dimethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu

K roztoku 8,7 ml (79,85 mmol) dimethylacetalu aminoacetaldehydu v 60 ml toluenu se za varu přidá po kapkách roztok 10 g (31,94 mmol) 4-(6-bromhexyloxy)butylbenzenu ve 40 ml toluenu. Reakční směs se 4 hodiny zahřívá k varu, pak se toluen odpaří za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 50 ml dichlormethanu. Výsledný roztok se míchá 15 min s roztokem 20 ml 47% bromovodíkové kyseliny zředěné 20 ml vody. Reakční směs se dekantuje, dichlormethan se odpaří do sucha, zbytek se převrství etherem a filtruje. Tím se získá 4,31 g (32,3 %) hydrobromidu N-dimethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu.

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,3 (m, 4H), 1,6 (m, 6H), 1,9 (m, 2H), 2,6 (t, 2H, –CH₂–C₆H₅), 3,0 (m, 4H, –CH₂–NH–CH₂–), 3,4 (c, 4H, –CH₂–O–CH₂–), 3,45 (s, 6H, 2*CH₃), 4,95 (t, 1H, –CH(OCH₃)₂), 7,1 – 7,3 (m, 5H, –C₆H₅).

Příklad 3

Hydrobromid N-benzyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu

Směs obsahující 7,34 g (25,53 mmol) 4-(6-bromhexyloxy)butylbenzenu a 10,3 ml (94,30 mmol) benzylaminu se zahřívá 8 hodin na teplotu 125 °C. Přebytek benzylaminu se odstraní destilací a zbytek se rozpustí ve 30 ml methylethylketonu. K výslednému roztoku se při teplotě 50 °C přidá roztok 7,43 ml 47% kyseliny bromovodíkové v 50 ml vody. Směs se pak 15 minut míchá a pak dekantuje. Organická fáze se odpaří do sucha a zbytek se rozmíchá v etheru a filtruje za získání 5,9 g (59,8 %) hydrobromidu N-benzyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu.

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,2 – 2,0 (m, 12H), 2,6 (t, 2H, –CH₂–C₆H₅), 2,8 (m, 2H, –NH–CH₂–CH₂–), 3,35 (m, 4H, –CH₂–O–CH₂–), 4,05 (t, 2H, –NH–CH₂–C₆H₅), 7,1 – 7,7 (m, 10H, 2*–C₆H₅), 9,35 (s, 2H).

IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 2930, 2830, 2785, 1430, 1105, 750, 690.

Příklad 4

6-(4-Fenylbutoxy)hexylamin

- 5 Roztok 4,02 g (11,86 mmol) N-benzyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu se ve 40 ml ethanolu hydrogenuje při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku za pomoci 0,4 g 5% palladia na uhlí. Po spotřebování 300 ml vodíku se směs filtruje na křemelině a filtrát se zahustí za získání 2,89 g (97,9 %) 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu ve formě oleje.
- 10 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 1,2 – 1,8 (m, 12H), 2,65 (c, 4H, $-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$), + $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 3,4 (c, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 7,1 – 7,4 (m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$).

Příklad 5

15

N-Benzyl-6-N-diethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylamin

- K 25 ml dimethylformamidu se přidá 5 g (11,90 mmol) N-benzyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu, 1,85 ml (11,93 mmol) diethylacetalu bromacetaldehydu a 3,29 g (23,84 mmol) uhličitanu draselného. Suspenze se 22 hodin zahřívá na teplotu 80 °C, pak se dimethylformamid odstraní filtrací za sníženého tlaku. K surovému produktu se přidá 30 ml methylenchloridu a směs se promyje 30 ml vody. Organická fáze se dekantuje, vysuší bezvodým síranem sodným, zahustí do sucha a čistí kolonovou chromatografií na silikagelu (gradient methylenchlorid až methylenchlorid/ethylacetát 9:1). Získá se 2,25 g (51 %) N-benzyl-N-diethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu ve formě oleje.
- 25

- ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 1,2 (t, 6H, 2* $-\text{CH}_3$), 1,2 – 1,8 (m, 12H), 2,45 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 2,6 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 3,3 – 3,7 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, + 2* $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4,55 (t, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_2-\text{CH}_3)$), 7,1 – 7,4 (m, 10H, 2* $-\text{C}_6\text{H}_5$).
- 30

Příklad 6

N-Diethoxyethyl-5-(4-fenylbutoxy)hexylamin

35

- K roztoku 2,77 g (11,12 mmol) 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 1,54 g (11,16 mmol) uhličitanu draselného a 1,68 g (11,17 mmol) diethylacetalu bromacetaldehydu. Směs se nechá míchat 20 hodin při teplotě 80 °C, dimethylformamid se odstraní destilací za sníženého tlaku. Výsledný surový produkt se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu, promyje se 30 ml vody, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným, zahustí do sucha a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (gradient methylenchlorid/ethylacetát 1:1 až ethylacetát). Tím se získá 1,73 g (42,6 %) N-diethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu ve formě oleje.
- 40

- Alternativně se 2,39 g (90,3 %) N-diethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu získá hydrogenací směsi 3,24 g (7,53 mmol) N-benzyl-diethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu a 0,32 g 5% palladia na uhlí v 35 ml ethanolu při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku.
- 45

- ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 1,2 (t, 6H, 2* CH_3), 1,25 – 1,8 (m, 12H), 2,6 (c, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,7 (d, 1H, $-\text{NH}-$), 3,4 (c, 4H, 2* $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3,5 – 3,8 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 4,6 (t, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 7,1 – 7,3 (m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$).
- 50

Příklad 7

N-Benzyloxykarbonyl-N-dimethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylamin

- 5 K roztoku 4,15 g (9,93 mmol) hydrobromidu N-dimethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu ve 40 ml acetonu se přidá 1,4 ml triethylaminu a 2,41 g (10,71 mmol) N-(benzyloxykarbonyloxy)-sukcinimidu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, aceton se pak odpaří a ke zbytku se přidá 40 ml etheru. Výsledná směs se třikrát promyje 40 ml vody. Po oddělení se etherová fáze vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 4,46 g (95,3 %) N-benzyloxykarbonyl-N-dimethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu ve formě oleje.

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,2 – 1,8 (m, 12H), 2,65 (t, 2H, CH₂-C₆H₅), 3,2 – 3,5 (m, 14H, 2*CH₃ + -CH₂-N-CH₂- + -CH₂-O-CH₂-), 4,3 – 4,6 (dt, 1H, -CH(OCH₃)₂), 5,15 (s, 2H, -O-CH₂-C₆H₅), 7,1 – 7,4 (m, 10H, 2*C₆H₅).

15

Příklad 8

N-Benzyloxykarbonyl-N-diethoxyethyl-6-(fenylbutoxy)hexylamin

- 20 K roztoku 2,39 g (6,55 mmol) N-diethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu v 25 ml acetonu se přidá 1,59 g (7,07 mmol) N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinimidu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, aceton se odstraní odpařením a přidá se 30 ml ethylacetátu. Výsledná směs se třikrát promyje 30 ml vody. Organická fáze se po oddělení vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se 3,28 g (99 %) N-benzyloxykarbonyl-N-diethoxyethyl-6-(fenylbutoxy)hexylaminu ve formě oleje.

- 25 ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,1 – 1,8 (m, 18H), 2,65 (t, 2H, CH₂-C₆H₅), 3,3 – 3,8 (m, 12H, 2*-O-CH₂CH₃ + -CH₂-N-CH₂- + -CH₂-O-CH₂-), 4,4 – 4,7 (dt, 1H, -CH(OCH₂CH₃)₂), 5,15 (s, 2H, -O-CH₂-C₆H₅), 7,1 – 7,4 (m, 10H, 2*-C₆H₅).

30

Příklad 9

- 35 N-Benzyloxykarbonyl-N-(2-oxoethyl)-6-(4-fenylbutoxy)hexylamin

- K roztoku 3,89 g (8,26 mmol) N-benzyloxykarbonyl-N-dimethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu v 50 ml acetonu se přidá 0,786 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny (4,13 mmol). Směs se nechá míchat 4 hodiny při teplotě místnosti, aceton se pak odpaří a surový produkt se rozpustí v 50 ml etheru a promyje 50 ml vody. Organická fáze se oddělí, vysuší bezvodým síranem sodným, odpaří do sucha a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (gradient methylenchlorid až směs methylenchlorid/ethylacetát 4:1). Získá se 2,66 g (75,7 %) N-benzyloxykarbonyl-N-(2-oxoethyl)-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu ve formě oleje.

- 45 Alternativně se 1,66 g (72,3 %) N-benzyloxykarbonyl-N-(2-oxoethyl)-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu získá z 2,70 g (5,41 mmol) N-benzyloxykarbonyl-N-diethoxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu postupem popsáním výše.

- 50 ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,2 – 1,8 (m, 12H), 2,65 (t, 2H, CH₂-C₆H₅), 3,4 (m, 6H, -CH₂-N<, -CH₂-O-CH₂-), 4,0 (d, 2H, -O-CH₂-C₆H₅), 5,15 (d, 2H, -CH₂-CHO), 7,1 – 7,4 (m, 10H, 2*C₆H₅), 9,6 (d, 1H, -CHO).

Příklad 10

2,2-Dimethyl-6-brombenzo-1,3-dioxan

- 5 K roztoku 5,0 g (24,63 mmol) 3-brom-6-hydroxybenzylalkoholu v 30 ml acetonu chlazenému na teplotu 0 °C se po kapkách přidá roztok 1,15 g (8,62 mmol) chloridu hlinitého ve 20 ml etheru. Výsledný směs se nechá míchat 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 50 ml 10% roztoku hydroxidu sodného předem ochlazeného na teplotu 5 °C. Organická vrstva se oddělí, dvakrát promyje 20 ml vody, vysuší bezvodým síranem sodným
- 10 a odpaří do sucha. Zbytek se destiluje za sníženého tlaku za získání 4,85 g (81 %) 2,2-dimethyl-6-brombenzo-1,3-dioxanu ve formě oleje.

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,5 (s, 6H, 2*CH₃), 4,8 (s, 2H, -O-CH₂-), 6,7 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,25 (dd, 1H).

15

Příklad 11

- 20 N-[2-(2,2-Dimethyl-4H-benzo[1,3]dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl-N-benzyloxykarbonyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylamin

- Ke směsi 0,166 g (6,83 mmol) hořčičku a 1 ml tetrahydrofuranu se přidá několik kapek roztoku obsahujícího 1,51 g (6,21 mmol) 2,2-dimethyl-6-brombenzo-1,3-dioxanu ve 20 ml tetrahydrofuranu a katalytické množství 1,2-dibromethanu. Po nastartování reakce se přidává roztok 2,2-dimethyl-6-brombenzo-1,3-dioxanu, čímž se udržuje teplota 40 °C. Po dokončení přidávání
- 25 (15 min) se reakční směs nechá míchat dalších 30 minut při teplotě 40 °C.

- Směs se pak ochladí na teplotu -7 °C a přidá se roztok 2,64 g (6,21 mmol) N-benzyloxykarbonyl-N-2-oxoethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu v 5 ml tetrahydrofuranu. Směs se nechá
- 30 míchat 1 hodinu při teplotě 0 °C, pak se vytemperuje na teplotu místnosti a přidá se 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a směs se míchá 15 minut. Nakonec se přidá 30 ml ethylacetátu, organická fáze se oddělí, promyje 30 ml vody, vysuší bezvodým síranem sodným, zahustí do sucha a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (gradient methylenchlorid až methylenchlorid/ethylacetát 4:1). Získá se 1,50 g (40,9 %) N-[2-(2,2-dimethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]-N-benzyloxykarbonyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu.
- 35

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,4 - 1,8 (m, 18H), 2,65 (t, 2H, -CH₂-C₆H₅), 3,1 - 3,6 (m, 9H), 4,8 (m, 3H, -CH(OH)-, -CH₂-O-), 5,15 (s, 2H, -O-CH₂-C₆H₅), 6,8 (d, 1H), 7,0 - 7,4 (m, 12H).

- 40 IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3430, 2930, 2860, 1695, 1500, 1265, 1120.

Příklad 12

- 45 N-[2-(2,2-Dimethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylamin

- 0,9 g (1,53 mmol) N-[2-(2,2-dimethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl-N-benzyl-oxykarbonyl-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu se hydrogenuje za přítomnosti 0,1 g 5% palladia na uhlí v 30 ml methanolu za atmosférického tlaku a teploty místnosti. Když se spotřebuje 50 ml
- 50 vodíku, katalyzátor se odfiltruje na křemelině a filtrát se zahustí do sucha za získání 0,69 g (99 %) N-[2-(2,2-dimethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl-6-(4-fenylbutoxy)-hexylaminu.

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 1,3 – 2,0 (m, 12H), 1,55 (s, 6H, 2^*CH_3), 2,6 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 2,9 – 3,2 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 3,35 (c, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 4,8 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 5,25 (dd, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 6,75 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,1 – 7,3 (m, 6H).

5 IČ spektrum (KBr , cm^{-1}): 3355, 2930, 2855, 1630, 1595, 1490, 1260, 1120.

Příklad 13

10 4-Hydroxy-a1-[[[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol

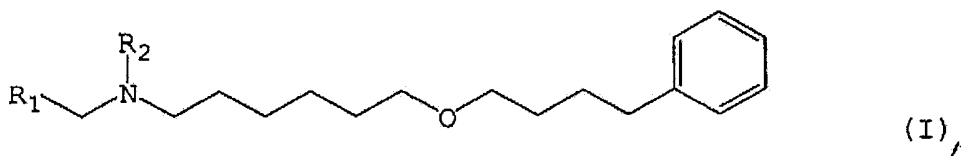
K roztoku 0,6 g (1,32 mmol) [2-(2,2-dimethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]-6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu ve 20 ml směsi methanolu a vody 1:1 se přidá 0,15 ml (1,75 mmol) 35% kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti, pak se methanol odpaří za sníženého tlaku. Výsledná vodná směs se extrahuje 20 ml methylenchloridu. Organická
15 fáze se promyje postupně 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 20 ml vody a vysuší bezvodým síranem sodným. Odpaření směs do sucha poskytne 0,24 g (43,9 %) 2-hydroxymethyl-4-{1-hydroxy-2-[6-(4-fenylbutoxy)hexylamino]ethyl} fenolu.

20 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 1,2 – 1,8 (m, 12H), 2,4 – 2,7 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 3,3 – 3,5 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 4,4 – 4,6 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$ + $-\text{CH}(\text{OH})-$), 5,1 (s, 4H, $3^*\text{OH} + \text{NH}$), 6,7 (d, 1H), 6,8 – 7,0 (m, 2H), 7,1 – 7,3 (m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$).

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30 1. Způsob přípravy derivátu 6-(4-fenylbutoxy)hexylaminu obecného vzorce I



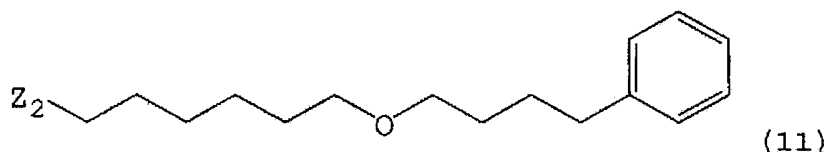
kde

35 – R_1 je skupina CHO nebo skupina CHOR_3OR_4 , kde R_3 a R_4 jsou nezávisle alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a 6 až 10 atomy uhlíku v monocyklické nebo bicyklické aryllové části, nebo tvoří 5 nebo 6-členné cyklické acetal; a

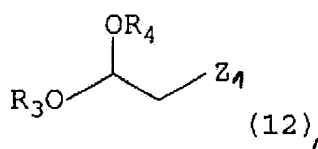
40 – R_2 je atom vodíku, benzylová skupina nebo alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina vzorce $\text{R}-\text{CO}-$, kde R znamená alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, fenyl nebo fenylalkyl; přičemž ve skupinách představovaných R_2 všechny alkylové zbytky obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a aryllové zbytky obsahují 6 až 10 atomů uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém systému;

45 **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se

(i) sloučenina vzorce 11



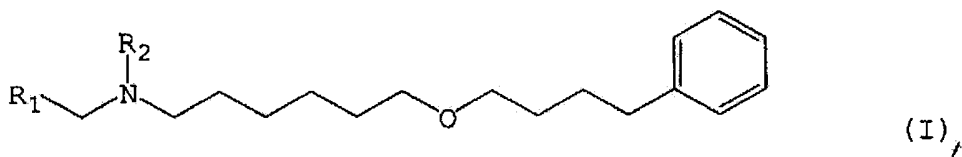
nechá reagovat se sloučeninou vzorce 12



5 kde

– R₃ a R₄ mají shora uvedený význam; a

10 – Z₁ a Z₂ se vzájemně liší a jsou stejné jako L nebo NHR₂, kde L je odstupující skupina jako atom chloru, bromu, jódu, methansulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina; a R₂ je atom vodíku nebo benzylová skupina; v inertním rozpouštědle v přítomnosti organické nebo anorganické báze při teplotě od 25 do 110 °C, za získání alkylovaného aminu obecného vzorce I:



kde R₁ je skupina CHOR₃OR₄ a R₂ je atom vodíku nebo benzylová skupina;

15

– (ii) aminoskupina sloučeniny vzorce I získané v kroku (i) se chrání tak, že se sloučenina vzorce I nechá reagovat s vhodným činidlem, po předchozí hydrogenaci, pokud R₂ je benzylová skupina, v inertním rozpouštědle a volitelně v přítomnosti organické nebo anorganické báze při teplotě od 0 do 50 °C, za získání sloučeniny vzorce I, kde R₁ je skupina CHOR₃OR₄ a R₂ je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina vzorce R–CO, kde R znamená alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, fenyl nebo fenylalkyl; přičemž ve skupinách představovala R₂ všechny alkylové zbytky obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a arylové zbytky obsahují 6 až 10 atomů uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém systému;

25

– (iii) sloučenina získaná v kroku (ii) se převede na odpovídající aldehyd hydrolyzou trans-acetalizací nebo hydrogenolýzou acetalové skupiny za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ je skupina CHO a R₂ je alkyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina nebo acylová skupina vzorce R–CO, kde R znamená alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, fenyl nebo fenylalkyl; přičemž ve skupinách představovaných R₂ všechny alkylové zbytky obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a arylové zbytky obsahují 6 až 10 atomů uhlíku v monocyklickém nebo bicyklickém systému.

30

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v kroku (i) se inertní rozpouštědlo vybere z vysokovroucích aprotických rozpouštědel, jako je N,N-dimethylformamid, N-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, nebo halogenovaných rozpouštědel, jako je methylenchlorid

35

nebo chloroform, nebo etherů, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo aromatických uhlovodíků, jako je benzen, toluen nebo xylen.

3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že organická nebo anorganická báze v kroku (i) a (ii) se vybere z terciárních aminů, jako je triethylamin nebo diizopropylamin, aromatických aminů, jako je N,N-dimethylanilin, nebo heterocyklických aminů jako je pyridin, nebo z uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu.

4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v kroku (ii) se uvedené činidlo vybere z chlorformiátů, jako je ethylchlorformiát, *tert*-butylchlorformiát nebo benzylchlorformiát; dikarbonátů, jako je di-*tert*-butyldikarbonát nebo dibenzyldikarbonát; nebo specifických činidel, jako je N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid; nebo chlorid kyseliny nebo anhydrid.

5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v kroku (ii) se inertní rozpouštědlo vybere z ketonů, jako je aceton, halogenovaných derivátů, jako je methylenchlorid nebo chloroform, esterů, jako je ethylacetát, etherů, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan nebo vysokovroucích rozpouštědel, jako je N,N-dimethylacetamid nebo N,N-dimethylformamid.

6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v kroku (iii) se hydrolyza provádí v organickém rozpouštědle v přítomnosti alespoň stechiometrického množství vody a organické nebo anorganické kyseliny.

7. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v kroku (iii) se transacetalizace provádí v přítomnosti ketonu a organické nebo anorganické kyseliny.

8. Způsob podle kteréhokoliv nároku 6 nebo 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí v přítomnosti chlorovodíkové, sírové, methansulfonové, *p*-toluensulfonové nebo trifluoroctové kyseliny při teplotě od 15 do 50 °C.

9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v kroku (iii) se hydrogenolýza provádí v přítomnosti katalyzátoru a v inertním rozpouštědle při teplotě od 10 do 50 °C.

10. Způsob podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že katalyzátorem je palladium.

11. Způsob podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se rozpouštědlo vybere z alifatických alkoholů obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methanol, ethanol, izopropanol nebo butanol, esterů, jako je ethylacetát nebo etherů, jako je tetrahydrofuran.

Konec dokumentu
