

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50097

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 28.VII.1962 (P 99 387)

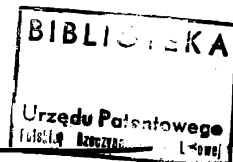
Pierwszeństwo: 10.III.1962 dla zastrz. 7
30.III.1962 dla zastrz. 3 i 5
Węgry

Opublikowano: 28.IX.1965

Kl. 12q, 1/01

MKP C 07 c 91/30

UKD



Współtwórcy wynalazku: inż. dr Kalman Harsanyj, inż. Derso Korbanitz,
inż. Kalman Takatz, dr mec Leszlo Tardos,
inż. dr György Leszkovszky

Właściciel patentu: Chinoin Gyogyszer — es Vegyeszeti Termekek
Gyara R T, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania podstawionych pochodnych propyloaminy

1

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych związków o zastosowaniu farmaceutycznym. Jest rzeczą znaną, że zasadowo podstawione pochodne dwufenylometanu wywierają wpływ na krążenie w naczyniach wieńcowych (według opisu patentowego N.R.F. Nr 1.111.642).

Obecnie stwierdzono, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową, R¹ oznacza wodór, grupę hydroksylową, grupę alkoxyłową lub dwualkiloaminową, R² oznacza wodór, grupę hydroksylową lub alkoxyłową, podczas gdy A oznacza grupę etylenową lub nie oznacza żadnej grupy a w związkach, w których R oznacza grupę etylową A może również oznaczać grupę metylenową, wykazują doskonałe działanie rozszerzające naczynia wieńcowe a same lub w kombinacji z innymi środkami rozszerzającymi naczynia, środkami uspokajającymi, środkami stymulującymi, środkami nasennymi albo z związkami podobnymi do rezerpiny, mogą być stosowane przy leczeniu schorzeń serca.

Stwierdzono, że szczególnie korzystne działanie mają związki, w których R oznacza grupę alkilową o mniej niż 4 atomach węgla. Związki, w których R¹ oznacza grupę hydroksylową usytuowaną w stosunku do grupy A w pozycji para- lub meta- lub grupę alkoxyłową o 1-3 atomach węgla, również wykazują bardzo korzystne właściwości farmaceutyczne. Również związki, w których R¹ oznacza grupę dwualkiloaminową (np. dwumety-

2

loaminową, dwuetyloaminową itd.) a R² oznacza wodór, znajdują zastosowanie w farmacji.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, otrzymuje się działając na związek o wzorze 4, w którym Y oznacza grupę —CH₂CH₂NH₂, —CH₂CHO, odpowiednim związkiem o wzorze 2 i 3, przy czym użyte w tych wzorach symbole R, A, R¹, R² mają wyżej podane znaczenie. Związki o wzorach 2, 3, 4 stosuje się w zależności od grupy jaką oznacza Y. Jeżeli Y we wzorze 4 oznacza grupę —CH₂CH₂NH₂ wówczas do reakcji stosuje się keton o wzorze 2 i równocześnie lub potem całość poddaje się redukcji. Jeżeli zaś Y we wzorze 4 oznacza grupę —CH₂CHO, wówczas na aldehyd β,β-dwufenylo-propionowy działa się aminą o wzorze 3, z jednocześnie lub potem następującą redukcją.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzać w sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi na przykład z kwasem solnym, siarkowym, maleinowym, mlekowym, glukonowym, cytrynowym, askorbinowym względnie winowym w celu zwiększenia ich rozpuszczalności.

Według wynalazku w czasie reakcji ketonu o wzorze 2 z γ,γ-dwufenylopropyloaminą lub po jej zakończeniu, przeprowadza się redukcję na drodze katalitycznego uwodornienia. Reakcja przebiega korzystnie w obecności rozpuszczalnika organicznego. Jako rozpuszczalnik stosuje się meta-

nol, bezwodny etanol, 98%-owy roztwór etanolu, octan etylu, dioksan, tetrawodorofuran itd. Zakres temperatur w czasie reakcji wynosi korzystnie 25–80°C. Jako katalizator korzystnie jest stosować nikiel Raney'a lub pallad, w postaci silnie rozdrobnionej i naniesionej na węgiel aktywny lub siarczan baru. Można pracować również w obecności platyny.

Redukcję można prowadzić również wodorem in statu nascendi, na przykład za pomocą sodu w alkoholu lub za pomocą amalgamatu sodowego, amalgamatu glinowego, albo za pomocą wodoroków metali, np. borowodoru wapnia, borowodoru sodu, borowodoru litu, glinowodoru litu itp.

Reakcja aldehydu β,β -dwufenylopropionowego z aminami o wzorze 3, przebiega z równoczesną lub następującą potem redukcją, którą przeprowadza się na drodze katalitycznego uwodorniania w podobnych warunkach jak wyżej opisano, albo za pomocą wodoru in statu nascendi. Przy uwodornianiu katalitycznym stosuje się reagenty korzystnie w ilościach stechiometrycznych, korzystnie w obecności rozpuszczalników. Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład bezwodny etanol metanol, etanol 96%-owy, octan etylu, dioksan, tetrawodorofuran itp. Zakres temperatury reakcji zależy od rozpuszczalnika i leży w granicach 15–70°C; reakcję prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym albo przy stosowaniu niewielkiego nadciśnienia.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można stosować w medycynie w dawkach około 0,015 mg. W tym celu z wolnej zasady lub jej soli sporządza się w znany sposób tabletki, drażetki, czopki, kapsułki, sproszkowane mieszaniny, roztwory, zawiesiny, preparaty do iniekcji i ewentualnie wprowadza dodatki o użyteczności medycznej.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku są opisane w przykładach.

Przykład I. 21,13 g — γ,γ -dwufenylo-propyloaminy i 12,01 g acetofenonu w 200 ml alkoholu metylowego uwodornia się wodorem w obecności czerni palladowej w temperaturze 55°C i przy nadciśnieniu 9 atmosfer. Po usunięciu katalizatora roztwór zagęszcza się, po czym pozostałość poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (0,3 mm Hg). Otrzymuje się 25,38 g N-[1'-fenylo-etylo-(1')]-1,1-dwufenylo-propylo-(3)-aminy w temperaturze 206–210°C.

Produkt rozpuszcza się w 134 ml 96%-owego etanolu po czym w czasie chłodzenia lodem dodaje się najpierw 26,8 ml stężonego kwasu solnego a następnie 201 ml wody. Oddzielony osad odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 100°C. Otrzymuje się 22,98 g chlorowodoru N-[1'-fenylo-etylo-(1')]-1,1-dwufenylo-propylo-(3)-aminy. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 200–201°C. Produkt można przekrystalizować z 285 ml mieszaniny wodoru i etanolu w stosunku 2:1, co jednak nie wpływa na temperaturę topnienia produktu. Analiza produktu wykazała % C = 78,34; % H = 7,50; % N = 4,02 (Obliczono: % C = 78,50; % H = 7,45; % N = 3,98).

Według metody Nieschultz'a i współpracowników (Arzneimittelforschung, 5, 680–695) związek wyżej opisany wykazuje u szczurów działanie rozszerzające naczynia wieńcowe ($ED_{50} = 5$ mg/kg). U psów zaobserwowano także efekt rozszerzania naczyń wieńcowych przy podawaniu in situ preparatów nasercowych w dawkach dożylnych 1 mg/kg. Po podaniu produktu w dawkach 1 mg/kg i 2 mg/kg spada pierwotna odporność organizmu na rozszerzanie naczyń wieńcowych do 76,5 względnie 67%. Przy podaniu dawki 1 mg/kg spada ciśnienie krwi u kota narkotyzowanego za pomocą mieszanki dwóch środków nasennych a mianowicie produktu kondensacji glukozy i chlorału i estru etylowego kwasu karbaminowego o 20–30 mg Hg.

Produkt w stężeniu $2,5 \times 10^{-6}$ likwiduje spazmy, które wywołano na izolowanym jelicie świnki morskiej za pomocą acetylocholinylu względnie chlorku barowego. Toksyczność produktu wynosi: $DL_{50} = 14,5$ mg/kg, przy podaniu dożylnym u myszy i 950 mg/kg przy podaniu myszom doustnie (w zawieszynie). Produkt nie powoduje u szczurów po sześciotygodniowym doustnym codziennym podawaniu w dawkach 10 mg/kg żadnych zakłóceń przemiany materii ani schorzeń organicznych.

Przykład II. 15,83 g γ,γ -dwufenylo-propyloaminy 10,06% propiofenonu w 200 ml metanolu uwodornia się wodorem w temperaturze 55°C, przy nadciśnieniu 9 atmosfer w obecności czerni palladowej. Katalizator oddziela się a rozpuszczalnik odpędza. Otrzymuje się 17,42 g N-[1'-fenylo-propylo-(1')]-1,1-dwufenylo-propylo-(3)-aminy. Produkt wrze w temperaturze 215–217°C (0,6 mm Hg).

Z powyższego produktu można otrzymać chlorowodorek przez dodanie mieszaniny w stosunku 1:1 alkoholu i kwasu solnego. Wytrąca się sól, która topi się w temperaturze 207–208°C i którą można przekrystalizować z mieszaniny absolutnego etanolu i octanu etylowego w stosunku 1:1. Analiza produktu wykazała: % C = 79,05; % H = 7,69; % N = 5,89 (Obliczono: % C = 78,77; % H = 7,71; % N = 3,83).

Produkt zbadany metodą według przykładu I, podany dożylnie wykazuje u szczurów rozszerzenie naczyń wieńcowych: $ED_{50} = 5$ mg/kg. W dawkach 1 mg/kg produkt powoduje spadek ciśnienia krwi o 30 mm Hg u kotów narkotyzowanych za pomocą mieszanki dwóch środków nasennych, a mianowicie produktu kondensacji glukozy z chlorałem i estru etylowego kwasu karbaminowego.

Przykład III. 3,15 g aldehydu β,β -dwufenylo-propionowego miesza się z 1,99 ml α -fenyloetyloaminy i w końcu ogrzewa na łaźni wodnej przez 20 minut. Mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się następnie w 30 ml octanu etylowego i uwodornia wodorem w obecności czerni palladowej. Po pobraniu obliczonej objętości wodoru odsącza się od katalizatora, po czym po dodaniu kwasu solnego wydziela się produkt. Otrzymuje się 3,87 g chlorowodoru N-[1'-fenylo-etylo-(1')]-1,1-dwufenylo-propylo-(2)-aminy.

Przykład IV. 15,9 g γ,γ -dwufenylo-propyloaminy i 11,1 g etylobenzylketonu w 200 ml metanolu uwodornia się wodorem w obecności czerni palladowej w temperaturze 55°C i przy nadciśnie-

niu 10 atmosfer. Katalizator odsąca się, rozpuszczalnik zagęszcza, po czym zasadę stosuje się bezpośrednio do wytwarzania soli: do 21,14 g pozostałości podestylacyjnej dodaje się 20,40 g kwasu maleinowego w mieszaninie 140 ml 90%-owego etanolu i 210 ml wody. Roztwór ogrzewa się do wrzenia, odbarwia węglem zwierzęcym i chłodzi, po czym otrzymuje się 26,58 g N-[1'-fenylobutylo-(2')]-1,1-dwufenylopropylo-(3)-aminy w postaci soli kwasu maleinowego. Temperatura topnienia wynosi 118–120°C. Po przekrystalizowaniu z 30 ml bezwodnego etanolu i 120 ml octanu etylu otrzymuje się 19,72 g produktu, którego temperatura topnienia wynosi 129–130°C.

Analiza produktu wykazała: % C = 75,65; % H = 7,05; (obliczono: % C = 75,95; % H = 7,03).

Po podaniu produktu psom w dawkach 1 mg/kg i 2 mg/kg metodą opisaną w przykładzie I obserwuje się spadek odporności do 78 względnie 69%. Toksyczność w badaniach na szczurach DL_{50} = 32 mg/kg (dożylnie).

Przykład V. 19,9 g γ,γ -dwufenylo-propyloaminy i 11,1 g benzyloacetonu w 200 ml metanolu uwodornia się wodorem w obecności czerni palladowej w temperaturze 50°C pod ciśnieniem atmosferycznym. Po odsączeniu katalizatora odpędza się rozpuszczalnik, po czym do tak otrzymanej surowej zasady wprowadza się 25 ml benzenu i 6,5 ml bezwodnego etanolu, z 20% kwasu solnego. Po krótkim oziębieniu w lodówce, odsąca się wydzielone kryształy i przekrystalizowuje je z octanu etylu. Otrzymuje się chlorowodorek N-[1'-fenylobutylo-(3')]-1,1-dwufenylo-propylo-(3)-aminy, który topi się w temperaturze 137°C. Analiza produktu wykazała: % C = 78,53; % H = 7,81; % N = 4,01 (obliczono: % C = 79,02; % H = 7,81; % N = 3,69).

Wytwarzanie soli kwasu maleinowego przeprowadza się korzystnie wychodząc z zasady, którą oczyszczono poprzez sól kwasu solnego. Sól kwasu solnego zawieszają się w tym celu w benzenie, po czym dodaje się wodnego roztworu wodorotlenku sodowego (5 n). Zasada uwolnia się i przechodzi do fazy benzenowej. Czystą zasadę otrzymuje się przez zagęszczenie roztworu benzenowego.

8,0 g oczyszczonej zasady rozpuszcza się w 50 ml 96%-owego etanolu, po czym dodaje się do roztworu 7,00 g kwasu maleinowego w 75 ml wody. Substancja w temperaturze wrzenia rozpuszcza się, po czym roztwór odbarwia się węglem zwierzęcym, przesącza i chłodzi. Otrzymuje się 8,68 g soli kwasu maleinowego, która topi się w temperaturze 132–133°C i którą można przekrystalizować z wodnego roztworu alkoholu. Analiza produktu wykazała: % C = 75,88; % H = 6,98 (obliczono: % C = 75,95; % H = 7,03).

Przykład VI. 4,30 g aldehydu γ,γ -dwufenylo-propionowego i 3,30 g 4-(γ -aminobutylo)-fenolu ogrzewa się przez 20 minut na łaźni wodnej. Stop rozpuszcza się w octanie etylu i uwodornia wodorem w obecności czerni palladowej, pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze 50–55°C. Roztwór oddzielony od katalizatora zagęszcza się do 10–12 ml, po czym po niedługim stanie wypada krystaliczna N-[1'-(4"-hydroksy-fenilo)-buty-

lo-(3')]-1,1-dwufenylo-propylo-(3)-amina, której temperatura topnienia wynosi 115–117°C.

Przykład VII. 15,83 g dwufenylo-propyloaminy i 12,30 g p-hydroksy-benzyloacetonu w acetonie uwodornia się wodorem w obecności czerni palladowej, po czym mieszaninę reakcyjną odsąca się od katalizatora a rozpuszczalnik odparowuje się. Po dodaniu 30 ml octanu etylowego wytrąca się krystaliczna N-[1'-(4"-hydroksy-fenilo)-butylo-(3')]-1,1-dwufenylo-propylo-(3)-amina. Temperatura topnienia wynosi 117–120°C. Zasadę można przekrystalizować z octanu etylu. Analiza produktu wykazała: % C = 83,17; % H = 8,11; (obliczono: % C = 83,52; % H = 8,13).

Z 16,25 g powyższego produktu wytwarza się 18,49 g soli kwasu maleinowego, za pomocą 6,40 g kwasu maleinowego w 25 ml absolutnego alkoholu i w 75 ml eteru, którą można przekrystalizować z wodnego roztworu alkoholu. Temperatura topnienia wynosi: 119–120°C. Analiza produktu wykazała: % C = 73,28; % H = 6,90; (obliczono: % C = 73,24; % H = 6,99).

Produkt podany dożylnie psom daje następujące wyniki: (Metoda badania: po wprowadzeniu kanki Morwitz'a do zatoki wieńcowej zwierzęcia, krew płynąca z zatoki prowadzi się przez rotametr do prawej żyły udowej. Ciśnienie krwi mierzy się w żyłę udowej barometrem rtęciowym. Nerwy błędne znajdujące się na szyji przecięto. Działanie substancji trwa 15–30 minut. Pierwotna odporność organizmu na rozszerzanie naczyń wieńcowych spada do 77,7%. Ilość przepływającej krwi wzrasta do 115–120% ilości pierwotnej. Stwierdzono podobną do rezerpiny mobilizację noradrenaliny.

Przykład VIII. 15,83 g γ,γ -dwufenylo-propyloaminy i 14,6 g 3-metoksy-4-hydroksy-benzyloacetonu uwodornia się wodorem w 200 ml metanolu, w obecności czerni palladowej w temperaturze 50–60°C, przy nadciśnieniu 3–9 atmosfer. Po usunięciu katalizatora, roztwór zagęszcza się. Pozostałość rozpuszcza się w 800 ml octanu etylowego, po czym po ochłodzeniu roztworu otrzymuje się 23,35 g N-[1'-(3"-metoksy-4"-hydroksy-fenilo)-butylo-(3')]-1,1-dwufenylo-propylo-(3)-aminy, w postaci krystalicznej. Temperatura topnienia wynosi 111°C. Analiza produktu wykazała: % C = 80,02; % H = 7,96; % N = 3,58; (obliczono: % C = 80,17; % H = 8,02; % N = 3,60).

Chlorowodorek topi się w temperaturze 154°C, stop staje się klarowny w temperaturze 162°C. Analiza produktu wykazała: % C = 72,89; % H = 7,65; % N = 3,43; (obliczono: % C = 73,30; % H = 7,56; % N = 3,29).

Z 23,35 g zasady wytwarza się za pomocą 7,86 g kwasu maleinowego w alkoholu i eterze 27,10 g kwaśnego maleinianu, który przekrystalizowuje się z octanu etylu. Otrzymuje się 25,26 g kwaśnego maleinianu. Temperatura topnienia wynosi: 120–130°C. Analiza produktu wykazała: % C = 71,44; % H = 6,98; (obliczono: % C = 71,26; % H = 6,98).

Produkt zbadano na psach metodą opisaną w przykładzie VII. Stwierdzono, że przy podawaniu dawek 1 mg/kg pierwotna odporność organizmu spada do 80% a przy dawkach 2 mg/kg do

75,5%. Ilość przepływającej krwi wynosi 100—110% ilości pierwotnej. Czas działania wynosi 15 minut. Według metody Nieschultz'a sól kwasu maleinowego wykazuje u szczurów działanie rozszerzające naczynia wieńcowe. ($ED_{50} = 5$ mg/kg). Toksyczność 38 mg/kg u myszy przy podaniu dożylnym. Toksyczność chlorowodoru $DL_{50} = 42,5$ mg/kg u myszy przy podaniu dożylnym.

Przykład IX. 6,30 g aldehydu β,β -dwufenylopropionowego i 5,85 g 3-amino-1-(3-metoksy-4-hydroksy-fenilo)-butanu ogrzewa się przez 20 minut na łaźni wodnej po czym stop rozpuszcza się w octanie etylu i uwodornia wodorem w obecności czerni palladowej w temperaturze 50—55° przy ciśnieniu atmosferycznym. N-[1'-(3"-metoksy-4'-hydroksy-fenilo)-butylo-(3')] - 1,1-dwufenylopropylo-(3)-aminę, w postaci krystalicznej. Temperatura topnienia wynosi 115°C.

Przykład X. 16,31 g γ,γ -dwufenylopropyloaminy i 14,76 g p-dwumetylo-amino-benzyloacetanu uwodornia się wodorem w 200 ml metanolu w obecności czerni anilinowej, przy nadciśnieniu 5 atmosfer i w temperaturze 50—60°C. Mieszaninę reakcyjną odsacza się od katalizatora, po czym po odpędzeniu rozpuszczalnika pozostaje 29,37 g produktu. Przez poddanie reakcji z 16,70 g kwasu maleinowego otrzymuje się 31,74 g maleinianu. Temperatura topnienia: 103—105°C. Produkt można oczyścić przez przemycie wodą i przekrystalizowanie z alkoholu. Jest on identyczny z maleinianem N-[1'-(4"-dwumetylo-amino-fenilo)-butylo-(3')] - 1,1-dwufenylopropylo-(3)-aminy. Analiza produktu wykazała: % C = 72,74; % H = 7,69; % N = 5,62; (obliczono: % C = 72,77; % H = 8,00; % N = 5,85).

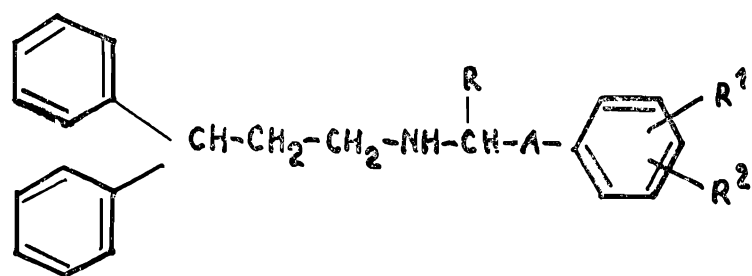
Za pomocą metody Nieschultz'a stwierdzono, u szczurów działanie rozszerzające naczynia wieńcowe. ($ED_{50} =$ mg/kg). Po podaniu dawki 1 mg/kg ciśnienie krwi u kotów narkotyzowanych za pomocą mieszanki dwóch środków nasennych, a mianowicie produktu kondensacji glukozy z chlorkiem i estru etylowego kwasu karbaminowego spada do 25—30 mm Hg).

Zastrzeżenia patentowe

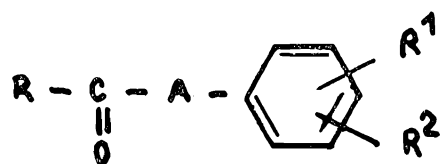
1. Sposób wytwarzania podstawionych pochodnych propyloaminy i ich soli o ogólnym wzorze 1,

w którym R oznacza grupę alkilową, R^1 oznacza wodór, grupę hydroksylową, alkoksylową lub dwualkiloaminową, R^2 oznacza wodór, grupę hydroksylową lub alkoksylową, podczas gdy A oznacza grupę etylową lub nie oznacza żadnej grupy, a gdy R oznacza grupę etylenową, A może oznaczać również grupę metylenową, **znamienny tym**, że na związki o ogólnym wzorze 4, w którym Y oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ lub $-\text{CH}_2\text{CHO}$, działa się ketonem o ogólnym wzorze 2 lub aminą o ogólnym wzorze 3, w których to wzorach symbole R, A, R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, przy czym gdy we wzorze 4 Y oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ do reakcji wprowadza się keton o wzorze 2 i potem lub jednocześnie całość poddaje się redukcji, zaś gdy we wzorze 4 Y oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{CHO}$ do reakcji wprowadza się aminę o wzorze 3 i potem lub jednocześnie całość poddaje się redukcji po czym tak otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w sole.

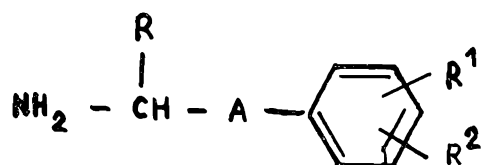
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związki o wzorach 2 i 3, w których R oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związki o wzorach 2 i 3, w których R^1 oznacza grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, podczas gdy R^2 oznacza tylko wodór lub grupę hydroksylową.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związki o wzorach 2 i 3, w których R^1 oznacza grupę hydroksylową usytuowaną w pozycji para — w stosunku do grupy A albo grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związki o wzorach 2 i 3, w których R^1 oznacza grupę dwualkiloaminową.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się na drodze katalitycznego uwodorniania za pomocą wodoru, lub wodoru in statu nascendi.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że w czasie redukcji jako katalizator stosuje się nikiel Raney'a, pallad lub platynę.



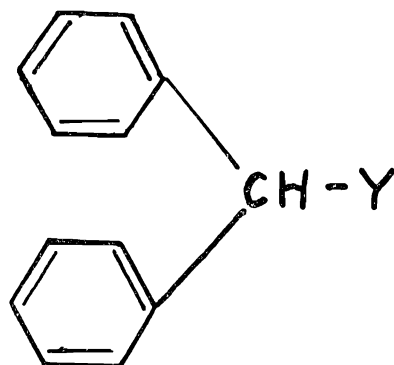
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4