



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.05.69 (P. 176284)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07c 93/06
C07c 87/28

Int. Cl.³ C07C 93/06
C07C 87/28



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych 1-fenoksy-2-aminoalkanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych 1-fenoksy-2-aminoalkanów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, R₁ oznacza wodór lub grupę alkilową o 1 lub dwóch atomach węgla i R₂—R₆ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe o 1—5, zwłaszcza 1 lub 2 atomach węgla, przy czym jeden z symboli R₁—R₆ ma inne znaczenie niż wodór i w przypadku, gdy R oznacza grupę metylową a R₁ oznacza wodór lub R₁ oznacza grupę metylową a R oznacza wodór i jednocześnie R₄ oznacza grupę metylową lub wodór, co najmniej jeden z pozostałych symboli R₂, R₃, R₅ i R₆ ma inne znaczenie niż wodór, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R₂—R₆ mają wyżej podane znaczenie i M oznacza wodór lub kation metalu alkalicznego, ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie i Z oznacza grupę o wzorze 4, w którym X oznacza zdolną do redukcji resztę estrową, np. atom chlorowca, jak chlor lub brom lub grupę o wzorze 5.

Związki wyjściowe o wzorze 3 wytwarza się znanymi metodami, np. metodą opisaną w opisie patentowym RFN nr 765 849 lub u „Houben-Weyl'a” 4 wydanie (1958) tom XI/2, str. 228—230.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają asymetryczny atom węgla związany z wolną grupą aminową i mogą wskutek tego występować w postaci racematów oraz op-

2

tycznie czynnych związków. Racematy można w znany sposób, np. za pomocą kwasu D-8-bromo-kamforo-8-sulfonowego lub kwasu dwubenzoiło-D-winowego, rozdzielać na optycznie antypody. Inny sposób otrzymywania optycznych antypodów polega na stosowaniu optycznie czynnego produktu wyjściowego.

Nowe 1-fenoksy-2-aminoalkany można w znany sposób przeprowadzić w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi kwasami są: kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, bursztynowy lub metanosulfonowy.

Związki o wzorze 1 względnie ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wykazują w badaniach klinicznych wartościowe właściwości terapeutyczne. W badaniach na zwierzętach odznaczają się one silnym, długotrwałym działaniem przeciwkonwulsyjnym, bez występującego w znacznym stopniu zawsze dotychczas wykazywanego, związanego z tym działaniem znanych związków, działania sedatywnego. Szczególnie wartościowymi okazały się dwukrotnie podstawione 1-fenoksy-2-aminopropan i -butan, w szczególności zaś takie związki, które w położeniu 2 i 4 względnie 2 i 6 pierścienia fenylowego posiadają grupy metylowe i/lub etylowe. Również związki otrzymywane sposobem według wynalazku, które oprócz grupy metylowej lub etylowej w położeniu 2 pierścienia fenylowego zawierają jeszcze dwa dodatkowe podstawniki alkilowe w położeniu 3, 4 lub 5, są bardzo wartościowymi. Szczególnie wartościowym związkiem jest, np. chlorowodórek 1-(2', 6'-dwumetylo-

fenoksy)-2-aminopropanu. Dobrze działa również chlorowodorek 1-(2', 6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopentanu oraz chlorowodorek 1-(2', 3', 5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu.

Dla celów terapeutycznych interesujące jest również wykazywane przez związki wytwarzane sposobem według wynalazku, działanie pobudzające oddychanie, przy czym najbardziej aktywnymi okazały się związki, które są podstawione w położeniu 4 grupą metylową lub etylową, w szczególności 1-(4'-toliloksy)-2-aminopropan.

Dawka jednostkowa do stosowania doustnego związków otrzymywanych sposobem według wynalazku względnie ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami wynosi 1—300 mg (0,016—5 mg/kg), zwłaszcza 30—200 mg (0,5—3,3 mg/kg). Można przy tym stosować mieszaniny z innymi farmakodynamicznie czynnymi substancjami, np. z środkami uspokajającymi typu benzodiazepiny lub fenotiazyny lub z środkami rozkurczowymi typu skopolaminy. Można również mieszać z sobą poszczególne substancje czynne o wzorze ogólnym 1.

Dawka jednostkowa do stosowania pozajelitowego związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wynosi 0,1—20 mg (0,0016—0,33 mg/kg).

Odpowiednimi formami użytkowymi związków o wzorze ogólnym 1 są, np. tabletki, drażetki, proszki, czopki, roztwory lub preparaty o przedłużonym działaniu. Do wytwarzania ich stosuje się znane farmaceutyczne środki pomocnicze, powłokowe, rozkruszające, wiążące, poślizgowe, smarne, zagęszczające i/lub rozcieńczające, substancje smakowe, zawierające lub powodujące efekt przedłużonego działania. Odpowiednimi nośnikami oraz rozcieńczalnikami są, np. węglan lub fosforan wapnia oraz cukier mlekowy. Odpowiednimi środkami rozkruszającymi są, np. skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, odpowiednimi środkami wiążącymi są, np. poliwinylpirolidon, skrobia lub żelatyna, odpowiednimi środkami poślizgowymi, są np. stearynian magnezu lub talk, odpowiednimi środkami powlekającymi są, np. estry celulozy, jak ftalan acetylcelulozy lub związki poliwinylowe, jak polioctan winylu, odpowiednimi środkami powodującymi efekt przedłużonego działania, są np. karboksypolimetylem, karboksymetyloceluloza lub polialkohol winylowy, odpowiednimi środkami słodzącymi i smakowymi są, np. cukier, sorbit, sacharyna, cykloaminian, wanilina lub ekstrakt pomarańczowy.

Następujący przykład wyjaśnia bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład. Chlorowodorek 1-(3'-metylofenoksy)-2-aminopropanu, 45,4 g (0,42 mola) m-krezolu rozpuszcza się w 200 ml chloroformu i wkrapla do niego podczas mieszania i ogrzewania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, roztwór 7,98 g (0,14 mola) 1,2-propylenoiminy w 50 ml chloroformu, w ciągu 15 minut. Ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1 i 1/2 godziny, po czym oddestylowuje chloroform. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i wytrząsa z rozcieńczonym ługiem sodowym, a następnie z kwasem solnym rozcieńczonym. Otrzymany przez wytrząsanie z rozcieńczonym kwasem solnym ekstrakt alkalizuje się i ekstrahuje eterem. Eterowy roztwór suszy się nad $MgSO_4$ i odparowuje. Pozostałość znowu rozpuszcza się w eterze i zadaje eterowym roztworem kwasu solnego. Wytrącony chlorowodorek przekształca się z układu etanol/eter. Temperatura topnienia 139—140°C.

Analogicznie otrzymuje się następujące związki:

Chlorowodorek 1-(2', 6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 203—205°C.
 chlorowodorek 1-(4'-metylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 151—152°C,
 chlorowodorek 1-(4'-metylofenoksy)-aminopentanu, o temperaturze topnienia 137—138°C,
 chlorowodorek 1-(2', 4'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 213—214°C,
 chlorowodorek 1-(3', 4'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu o temperaturze topnienia 162—164°C,
 chlorowodorek 1-(3', 5'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 211—213°C,
 chlorowodorek 1-(2', 6'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 210—211°C,
 chlorowodorek 1-(3', 5'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 166—168°C,
 chlorowodorek 1-(2', 4', 6'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 198—199°C,
 chlorowodorek 1-(3', 4', 5'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 216—217°C,
 chlorowodorek 1-(2', 3', 5'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 163—164°C,
 chlorowodorek 1-(2', 4', 6'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 257—258°C,
 chlorowodorek 1-(2', 4', 5'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 181—183°C,
 chlorowodorek 1-(2', 3', 5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 160—162°C,
 chlorowodorek 1-(2', 3', 6'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 214—215°C,
 chlorowodorek 1-(2', 4', 5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 160—165°C,
 chlorowodorek 1-(3', 4', 5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 173—174°C,
 chlorowodorek 1-(2', 3', 6'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 241—243°C,
 chlorowodorek 1-(2', 4'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 176—178°C,
 chlorowodorek 1-(3', 4'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 138—140°C,
 chlorowodorek 1-(2', 3'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 204—206°C,
 chlorowodorek 1-(2', 5'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 138—140°C,
 chlorowodorek 1-(3'-metylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 142—143°C,
 chlorowodorek 1-(2', 6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 230—231°C,
 chlorowodorek 1-(2'-metylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 162—163,5°C,
 chlorowodorek 1-(4'-metylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 172—173°C.

Zastrzeżenie patentowe

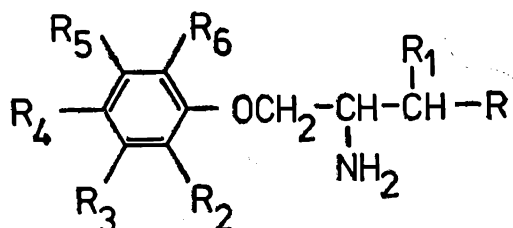
Sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznych czynnych 1-fenoksy-2-aminoalkanów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, R_1 oznacza wodór lub grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla i R_2 — R_6 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupę alkilową o 1—5, zwłaszcza 1 lub 2 atomach węgla, przy czym co najmniej jeden z symboli R_1 — R_6 ma inne znaczenie niż wodór i w przypadku, gdy R oznacza grupę metylową

5

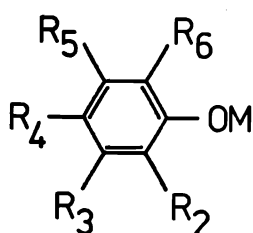
a R_1 oznacza wodór lub R_1 oznacza grupę metylową a R oznacza wodór i jednocześnie R_4 oznacza grupę metylową lub wodór, co najmniej jeden z pozostałych symboli R_2, R_3, R_5 i R_6 ma inne niż wodór znaczenie oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2-R_6 mają wyżej podane znaczenie i M oznacza wodór lub kation metalu alkalicznego, wprowadza się

6

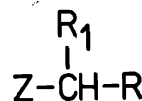
w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie i Z oznacza grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, przy czym X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru i ewentualnie o ile otrzymany 5 związek o wzorze 1 występuje w postaci racematu, rozdziela się go na optyczne antypody i związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.



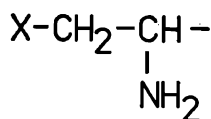
Wzór 1



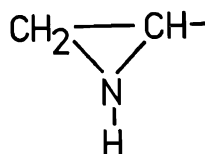
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5