

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 550

Patent dodatkowy
do patentu 65976

Kl. 12q,1/02

Zgłoszono: 14.III.1969 (P. 132 339)

Pierwszeństwo: 15.III.1968 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07c 87/28

Opublikowano: 29.XII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Johannes Keck, Gerd Krüger, Hans Machleidt,
Klaus-Reinhold Woll, Günther Engelhardt, Al-
brecht Eckenfels

Właściciel patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss (Nie-
miecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania amino-dwuchlorowco-fenylloetyloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania
amino-dwuchlorowco-fenylloetyloamin.

Znany jest z patentu nr 65976 sposób wytwarza-
nia amino-dwuchlorowco-fenylloetyloamin, przy
czym jedna z odmian tego sposobu dotyczy wy-
tworzenia amino-dwuchlorowco-fenylloetyloamin o
wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki Hal, są
takie same lub różne i oznaczają atom bromu lub
atom chloru w dowolnych pozycjach pierścienia
benzenowego, a podstawniki R₄ i R₅, które są tak-
że same lub różne i oznaczają atomy wodoru, niż-
sze reszty alkilowe o prostym lub rozgałęzionym
łańcuchu, grupy alkenylowe, alkinyłowe, hydro-
ksyalkilowe, alkoksyalkilowe, dwualkiloaminoalki-
lowe, cykloalkilowe, fenylowe, benzyłowe lub ada-
mantylowe, albo łącznie z atomem azotu tworzą
pierścień pirolidynowy, piperidynowy, piperazyno-
wy, morfolinowy, sześciometylenoiminowy lub kam-
fidynowy, ewentualnie podstawiony niższymi re-
szkami alkilowymi, oraz ich fizjologicznie dopu-
szczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub
organicznymi kwasami, polegającego na tym, że
amid kwasu amino-dwuchlorowco-fenyllogliksalo-
wego lub amid kwasu amino-dwuchlorowco-feny-
loglikolowego poddaje się redukcji za pomocą kom-
pleksowego wodorku metali alkalicznych.

Stwierdzono nieoczekiwanie że w ten sam spo-
sób można wytwarzać związki o wzorze ogólnym
2, w którym podstawniki Hal, R₄ i R₅ mają po-
dane wyżej znaczenie. W tym celu związki o wzo-

2

rze ogólnym 3, w którym Hal R₄ i R₅ mają po-
dane wyżej znaczenie poddaje się redukcji za po-
mocą kompleksowych wodorków metali alkalicz-
nych, na przykład wodorku litowo-glinowego, w
roztworze obojętnego bezwodnego rozpuszczalnika,
na przykład eteru dwuetylowego, albo też przez
redukcję związków o wzorze ogólnym 4, w którym
Hal, R₄ i R₅ mają podane wyżej znaczenie, za po-
mocą kompleksowych wodorków metali alkalicz-
nych, na przykład wodorku litowo-glinowego, w
obojętym bezwodnym rozpuszczalniku, na przy-
kład w eterze dwuetylowym.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki
o wzorze ogólnym 3 wytwarza się znanymi z lite-
ratury metodami, na przykład przez poddanie re-
akcji odpowiednich estrów z aminami.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 4
otrzymuje się, na przykład przez redukcję odpo-
wiednich pochodnych kwasu fenyllogliksalowego
z wodorkiem sodowo-borowym.

Według wymienionych wyżej metod wytwarza
się na przykład następujące związki wyjściowe:

dwuetyloamid kwasu 4-amino-3,5-dwubromofe-
nylogliksalowego o temperaturze topnienia 139—
140,5°C

dwuetyloamid kwasu 4-amino-3,5-dwubromofe-
nyloglikolowego o temperaturze topnienia 151,5—
153°C

tert-butyloamid kwasu 4-amino-3,5-dwuchloro-

-fenyloglikolowego o temperaturze topnienia 182—186°C

metyloamid kwasu 4-amino-3,5-dwubromo-fenylogliksalowego o temperaturze topnienia 176—177°C

metyloamid kwasu 4-amino-3,5-dwubromo-fenyloglikolowego o temperaturze topnienia 164—166°C.

Otrzymane związki o wzorze 2 można przeprowadzać za pomocą nieorganicznych lub organicznych kwasów w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, na przykład przez podanie reakcji z alkoholowym roztworem odpowiedniego kwasu. Odpowiednimi do tego celu kwasami są na przykład kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas mlekowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas maleinowy lub kwas fumarowy. Otrzymane sole są rozpuszczalne w wodzie. Można wytworzyć sole z jednym, dwoma lub nawet z trzema równoważnikami odpowiedniego kwasu w przypadku, gdy w cząsteczce obecne są trzy zasadowe reszty.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku, jak również ich sole, posiadają cenne farmakologiczne właściwości. Wykazują one oprócz działania na układ krążenia w szczególności działanie analgetyczne, broncholityczne, sedatywne, przeciwwgorączkowe, przeciwwzapalne i przeciwnakrzusłowe, przy czym zależnie od istniejących podstawników przeważa to lub inne działanie.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-dwumetylo-aminoetanol.

7,6 g dwumetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylo-gliksalowego w 200 ml absolutnego eteru zadaje się 1,9 g sproszkowanego wodoru litowo-glinowego i mieszając ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie rozkłada się nadmiar wodoru litowo-glinowego za pomocą estru etylowego kwasu octowego, wody i 2n roztworu wodorotlenku sodowego i oddziela się fazę organiczną. Mieszaninę nieorganiczną ekstrahuje się jeszcze raz chloroformem, połączone organiczne fazy osusza się i odparowuje. Pozostałość rozdziela się chromatograficznie na kolumnie z żelam krzemionkowym za pomocą estru etylowego kwasu octowego. Uzyskaną surową zasadę rozpuszcza się w małej ilości absolutnego etanolu, zakwasza etanolem roztworem chlorowodoru i wytrąca chlorowoderek 1-/4-amino-3,5-dwubromofenylo/-2-dwumetyloaminoetanolu przez dodanie eteru, który przekształca się z absolutnego etanolu. Temperatura topnienia 198—199°C (rozkład).

Przykład II. 1-/4-Amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-tert-butyloaminoetanol.

Do 8,7 g tert-butyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenylogliksalowego w 100 ml absolutnego eteru dodaje się mieszaninę 2,9 g sproszkowanego wodoru litowo-glinowego w 200 ml absolutnego eteru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną przy mieszaniu i następnie rozkłada nadmiar wodoru litowo-glinowego za pomocą estru etylowego kwasu octowego, sodu i 2n roztworu wo-

dorotlenku sodowego. Organiczną fazę oddziela się, nieorganiczną pozostałość wytrąca z chloroformem, połączone roztwory organiczne osusza i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie wypełnionej żelam krzemionkowym za pomocą estru etylowego kwasu octowego i wytrąca chlorowoderek 1-/4-amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-tert-butyloaminoetanolu ze stężonego roztworu w izopropanolu za pomocą izopropanolowego roztworu chlorowodoru. Temperatura topnienia 174—175,5°C (rozkład).

Przykład III. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-dwumetyloaminoetanol.

5,3 g dwumetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylo-glikolowego w 100 ml absolutnego eteru zadaje się 1,2 g wodoru litowo-glinowego i przy mieszaniu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozkłada się nadmiar wodoru litowo-glinowego za pomocą estru etylowego kwasu octowego, wody i 2n roztworu wodorotlenku sodowego, oddziela się fazę organiczną i wymywa nieorganiczną pozostałość za pomocą chloroformu. Połączone fazy organiczne osusza się, odparowuje, a pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie wypełnionej żelam krzemionkowym za pomocą estru etylowego kwasu octowego. Surową zasadę rozpuszcza się w małej ilości absolutnego alkoholu i zobojętnia etanolem roztworem chlorowodoru. Po dodaniu nieco eteru wykrystalizowuje chlorowoderek 1-/4-amino-3,5-dwubromofenylo/-2-dwumetyloaminoetanolu, który po przekształceniu z absolutnego etanolu topnieje w temperaturze 178—178,5°C (rozkład).

Przykład IV. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-dwumetylo-aminoetanol.

Temperatura topnienia chlorowodoru 178—178,5°C (rozkład). Wytworzony z dwumetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylo-gliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład V. 2-Etyloamino-1-/4-amino-3,5-dwuchlorofenylo/-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodoru 141—143°C (rozkład). Wytworzony z etyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenylo-gliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie II.

Przykład VI. 2-Alliloamino-1-/4-amino-3,5-dwuchlorofenylo/-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodoru 181—184°C (rozkład). Wytworzony z alliloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenylo-gliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie II.

Przykład VII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-/3-metoksypropyloamino/-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodoru 115—117°C (rozkład). Wytworzony z 3-metoksypropyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład VIII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-/2-dwumetylo-aminoetyloamino/-etanol.

Temperatura topnienia 120—122°C. Wytworzony z 2-dwumetylo-aminoetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład IX. 2-N-Etylocykloheksyloamino/-1-/4-amino-3,5-dwubromofenylo/-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 196—197°C (rozkład). Wytworzony z N-etylocykloheksyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład X. 1-/4-Amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-/metylofenyloamino/-etanol.

Temperatura topnienia 154—158°C. Wytworzony z N-metyloanilidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie II.

Przykład XI. 1-/4-Amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-benzylo-aminoetanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 181—181,5°C (rozkład). Wytworzony z benzyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenylo-gliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie II.

Przykład XII. 2-Adamantyloamino-1-/4-amino-3,5-dwubromofenylo/-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 210—210,5°C (rozkład). Wytworzona z adamantyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylo-gliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład XIII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-pirolidyno-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 167—168°C (rozkład). Wytworzony z pirolidydu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład XIV. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-piperydino-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku z jedną cząsteczką metanolu krystalizacyjnego 190—191°C (rozkład). Wytworzony z piperydydu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład XV. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-sześciometylenoiminoetanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 190—191°C (rozkład). Wytworzony z sześciometylenoimidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I.

Przykład XVI. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-/4-metylopiperazyno/-etanol.

Temperatura topnienia dwuchlorowodorku z $\frac{1}{2}$ cząsteczki etanolu krystalizacyjnego 201—201°C (rozkład). Wytworzony z 4-metylopiperazydu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I.

Przykład XVII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-morfolino-etanol.

Temperatura topnienia dwuchlorowodorku 130—130,5°C (rozkład). Wytworzony z morfolidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład XVIII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-kamfidynoetanol.

Temperatura topnienia bromowodorku 207,5—208,5°C (rozkład). Wytworzony z kamfidydu kwa-

su 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład XIX. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-dwuetylo-aminoetanol.

5 Temperatura topnienia chlorowodorku 198—199°C (rozkład). Wytworzony z dwuetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XX. 1-/4-Amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-tert-butyloaminoetanol.

10 Temperatura topnienia chlorowodorku 174—175,5°C (rozkład). Wytworzony z tert-butyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXI. 2-Etyloamino-1-/4-amino-3,5-dwuchlorofenylo/-etanol.

20 Temperatura topnienia chlorowodorku 141—143°C (rozkład). Wytworzony z etyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXII. 2-Alliloamino-1-/4-amino-3,5-dwuchlorofenylo/-etanol.

25 Temperatura topnienia chlorowodorku 181—184°C (rozkład). Wytworzony z alliloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXIII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-/3-metoksypropyloamino/-etanol.

30 Temperatura topnienia chlorowodorku 115—117°C (rozkład). Wytworzony z 3-metoksypropyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

35 Przykład XXIV. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-/2-dwuetyloaminoetyloamino/-etanol.

40 Temperatura topnienia 120—122°C. Wytworzony z 2-dwuetyloaminoetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXV. 2-/N-Etylocykloheksyloamino/-1-/4-amino-3,5-dwubromofenylo/-etanol.

45 Temperatura topnienia chlorowodorku 196—197°C (rozkład). Wytworzony z N-etylocykloheksyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXVI. 1-/4-Amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-/metylofenyloamino/-etanol.

50 Temperatura topnienia 154—158°C. Wytworzony z N-metyloanilidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXVII. 1-/4-Amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-benzyloaminoetanol.

55 Temperatura topnienia chlorowodorku 181—181,5°C (rozkład). Wytworzony z benzyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXVIII. 2-Adamantyloamino-1-/4-amino-3,5-dwubromofenylo/-etanol.

60 Temperatura topnienia chlorowodorku 210—210,5°C (rozkład). Wytworzony z adamantyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXIX. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-pirolidynoetanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 167—168°C (rozkład). Wytworzony z pirolidydu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXX. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-piperydino-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku z jedną cząsteczką metanolu krystalicznego 190—191°C (rozkład). Wytworzony z piperydydu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXXI. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-sześciometylenoiminoetanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 190—191°C (rozkład). Wytworzony z sześciometylenoimidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXXII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-/4-metylopiperazyno/-etanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku wraz z $1\frac{1}{2}$ cząsteczki etanolu krystalicznego 201—202°C (rozkład). Wytworzony z 4-metylopiperazydu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXXIII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-morfolino-etanol.

Temperatura topnienia dwuchlorowodorku 130—130,5°C (rozkład). Wytworzony z morfolidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXXIV. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-kamfidyno-etanol.

Temperatura topnienia dwubromowodorku 207,5—208°C (rozkład). Wytworzony z kamfidydu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXXV. 1-/4-Amino-3-bromo-5-chlorofenylo/-2-dwuetyloaminoetanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 184—186°C. Wytworzony z dwuetyloamidu kwasu 4-amino-3-bromo-5-chlorofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

Przykład XXXVI. 1-/4-Amino-3-bromo-5-chlorofenylo/-2-dwuetyloaminoetanol.

Temperatura topnienia chlorowodorku 184—186°C. Wytworzony z dwuetyloamidu kwasu 4-amino-3-bromo-5-chlorofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład XXXVII. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-/N-metyloetyloamino/-etanol.

Temperatura topnienia dwuchlorowodorku 118—121°C (rozkład). Wytworzony z N-metyloetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenylogliksa-

lowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I.

Przykład XXXVIII. 1-/4-Amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-dwumetyloaminoetanol.

5 Temperatura topnienia chlorowodorku 196—198°C (rozkład). Wytworzony z dwumetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwuchlorofenylogliksalowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie II.

10 Przykład XXXIX. 1-/4-Amino-3,5-dwubromofenylo/-2-/N-metyloetyloamino/-etanol.

Temperatura topnienia dwuchlorowodorku 118—121°C (rozkład). Wytworzony z N-metyloetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

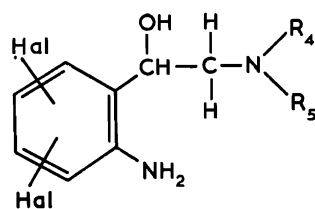
15 Przykład XL. 1-/4-Amino-3,5-dwuchlorofenylo/-2-dwumetylo-aminoetanol.

20 Temperatura topnienia chlorowodorku 196—198°C (rozkład). Wytworzony z dwumetyloamidu kwasu 4-amino-3,5-dwubromofenyloglikolowego w sposób analogiczny do podanego w przykładzie III.

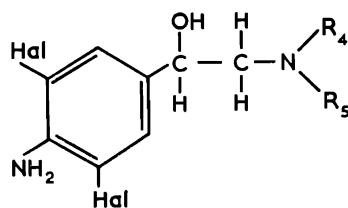
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania amino-dwuchlorowco-fenyloetyloamin o wzorze ogólnym 2, w którym podstawniki Hal są takie same lub różne i oznaczają atomy bromu lub chloru, a podstawniki R_4 i R_5 , które są takie same lub różne, oznaczają atomy wodoru, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu niższe reszty alkilowe, reszty alkenylowe, alkinyłowe, hydroksyalkilowe, alkoksyalkilowe, dwualkiłaminoalkilowe, cykloalkilowe, fenyłowe, benzyłowe lub adamantylowe, albo łącznie z atomem azotu tworzą pierścień pirolidynowy, piperydynowy, piperazynowy, morfolinowy, sześciometylenoiminowy lub kamfidynowy, ewentualnie podstawiony niższymi resztami alkilowymi, jak również ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, polegający na redukcji amidu kwasu amino-dwuchlorowco-fenylogliksalowego lub amidu kwasu amino-dwuchlorowco-fenyloglikolowego za pomocą kompleksowego wodorku metali alkalicznych, według patentu nr 65976, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się amid kwasu fenylogliksalowego o wzorze ogólnym 3 lub amid kwasu fenyloglikolowego o wzorze ogólnym 4, w których to wzorach Hal, R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie.

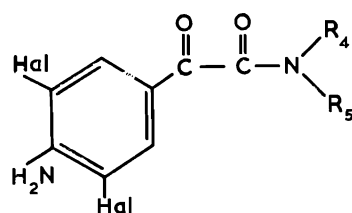
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą wodorku litowo-glinowego w bezwodnym obojętnym rozpuszczalniku.



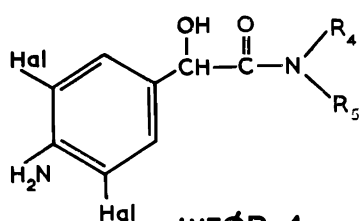
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4