



Patent dodatkowy
do patentu

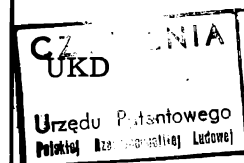
Zgłoszono: 02.X.1964 (P 105 870)

Pierwszeństwo: 04.X.1963 Wielka
Brytania

Opublikowano: 25.II.1967

Kl. 12 q, 6/01

MKP C 07 c 93/24



Właściciel patentu: UCB (Union Chimique — Chemische Bedrijven) S.A.,
Bruksela (Belgia)

Sposób wytwarzania nowych estrów drugorzędowych aminoalkoholi

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów drugorzędowych aminoalkoholi o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, alkoksylowy, karboalkoksylowy, aminowy lub alkilokarbamylowy, Y oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Z i Z' oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub tworzą razem z atomem azotu pierścień heterocykliczny, R i R' oznaczają każdy niższy rodnik alkilowy albo tworzą razem z atomem węgla w pozycji alfa w stosunku do grupy —COO— pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny, a n stanowi liczbę całkowitą 0, 1, 2, 3 lub 4, oraz ich soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Stwierdzono, że estry drugorzędowych aminoalkoholi o wzorze ogólnym 1 odznaczają się interesującymi właściwościami terapeutycznymi, a zwłaszcza znacznym działaniem przeciwkaszlowym w teście R. Engelhorna (Arzn. Forsch. 10 (1960), 785-94) opartym na mechanicznym podrażnieniu tchawicy kota uspiętego. I tak w próbie tej chlorowoderek 4-fenilo-tetrahydropirano-4-karboksylanu 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2 (przykład I) i cytrynian 4-fenilo-tetrahydropirano-4-karboksylanu 5-(N-dwuetyloamino)-pentylu-2 (przykład II) wykazują aktywność stosunkowo jednakową, wyższą od działania kodeiny.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez wprowadzenie w reakcję chlorku kwasu karbo-

2

ksylogowego o wzorze, 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, z drugorzędowym aminoalkoholem o wzorze 5, przy czym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Chlorki kwasów karboksylowych stosowane do wytwarzania związków według wynalazku otrzymuje się z odpowiednich kwasów. I tak chlorki 4-(X-fenilo)-tetrahydropirano-4-karbonylu (X ma wyżej podane znaczenie) stosowane do wytwarzania niektórych związków według wynalazku otrzymuje się za pomocą znanych sposobów, podając reakcji odpowiednie kwasy z chlorkiem tionylu. Same zaś kwasy otrzymuje się drogą syntezy z odpowiednich nityli, stosując metody klasyczne. Nityle, a mianowicie 4-cyjano-4-(X-fenilo)-tetrahydropirany wytwarza się sposobem opisanym przez O. Eisleba (Ber. 74, (1942), 1447), przez kondensację odpowiedniego fenyloacetonitrylu z eterem bis-(chloroetylowym) w obecności amidku sodowego. Schemat reakcji podany na rysunku przedstawia różne etapy syntezy chlorków 4-(X-fenilo)-tetrahydropirano-4-karbonylu, stosowanych do wytwarzania niektórych aminoestrów sposobem według wynalazku.

Ze względu na to, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku są zasadami, można wykorzystać fakt rozpuszczalności ich soli w wodzie w celu wydzielenia i (lub) oczyszczenia tych związków, a także do wytwarzania wodnych roztworów tych soli, nadających się do stosowania.

Oczywiste jest, że jedynie sole utworzone z kwasów farmaceutycznie dopuszczalnych można stosować do celów leczniczych. Takimi kwasami są na przykład kwasy chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, azotowy, fosforowy, benzenosulfonowy, maleinowy itd. Sole wytwarza się za pomocą znanych metod, na przykład przez poddanie reakcji związku zasadowego z równoważnikiem kwasu w roztworze alkoholowym. Można także stosować inne sposoby.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2 o wzorze 2.

Pod chłodnicą zwrotną ogrzewa się w ciągu 5 godzin 78,7 g chlorku 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karbonylu i 50,7 g 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2 w 200 cm³ bezwodnego toluenu. Środowisko reakcyjne oziębia się, po czym dodaje 200 ml wody i 150 ml 10%-ego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Dekantuje się warstwę organiczną i przemywa ją trzy razy po 100 ml wody. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, odpędza rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 97,5 g 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylanu 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura wrzenia: 150°C/0,1 mm Hg. Wydajność: 83,7%.

Otrzymany ester przeprowadza się w chlorowodorek przez rozpuszczenie w izopropanolu i traktowanie roztworu alkoholowego lekkim nadmiarem roztworu eterowego kwasu solnego. Temperatura topnienia chlorowodoru: 136°C. Temperatura topnienia cytrynianu otrzymanego w znany sposób w mieszaninie etanolu i eteru: 108–110°C.

Przykład II. 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 5-(N-dwuetyloamino)-pentylu-2 o wzorze 3.

Pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin ogrzewa się mieszaninę 22,4 g chlorku 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karbonylu i 15,9 g 5-(N-dwuetyloamino)-pentanolu-2 w 100 ml bezwodnego toluenu.

Mieszaninę oziębia się, a następnie dodaje do niej 100 ml wody i 50 ml 10%-ego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Warstwę toluenową dekantuje się i przemywa trzy razy po 100 ml wody. Następnie suszy się ją nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje do sucha.

Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml etanolu i dodaje gorący roztwór 19,2 g kwasu cytrynowego w 100 ml etanolu. Następnie oziębia się i dodaje małą ilość eteru. Krystalizuje cytrynian 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylanu 5-(N-dwuetyloamino)-pentylu-2. Otrzymuje się 38,5 g produktu o mało wyraźnej temperaturze topnienia 100°C.

W ten sam sposób wytwarza się następujące estry drugorzędowych aminoalkoholi: 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 3-(N-dwuetyloamino)-propylu-2. Temperatura topnienia chlorowodoru: 172–173°C (wychodzi się z mieszaniny izopropanolu i eteru), 4-p-chlorofenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 3-(N-dwuetyloamino)-propylu-2. Temperatura wrzenia zasady: 170°C/0,5 mm

Hg. 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura wrzenia zasady: 142°C/0,001 mm Hg. 4-o-metylofenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura topnienia chlorowodoru: 154°C (wychodzi się z acetonu).

4-p-chlorofenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura topnienia chlorowodoru: 146°C (wychodząc z mieszaniny izopropanolu i eteru).

4-p-metoksyfenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura topnienia cytrynianu: 103°C (wychodząc z mieszaniny etanolu i eteru).

4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-dwuizopropylamino)-butylu-2. Temperatura wrzenia zasady: 135–137°C/0,001 mm Hg. 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-3-metylobutylu-2. Temperatura wrzenia zasady: 152°C/0,01 mm Hg. Temperatura topnienia chlorowodoru: 126°C (wychodząc z acetonu). 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-morfolino)-butylu-2. Temperatura topnienia chlorowodoru: 148–149°C (wychodząc z mieszaniny toluenu i eteru).

4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-piperydino)-butylu-2. Temperatura wrzenia zasady: 160°C/0,1 mm Hg. Temperatura topnienia cytrynianu: 86°C (wychodząc z mieszaniny etanolu i eteru). 4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura topnienia chlorowodoru: 156°C (wychodząc z toluenu).

4-fenylo-tetrahydropirano-4-karboksylan 5-(N-dwuetyloamino)-pentylu-2. Temperatura topnienia chlorowodoru: 154°C (wychodząc z toluenu).

1-fenylo-cykloheksano-1-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura topnienia chlorowodoru: 142°C (wychodząc z mieszaniny izopropanolu i eteru).

1-metylo-4-fenylo-piperydino-4-karboksylan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura wrzenia zasady: 140°C/0,005 mm Hg. Temperatura topnienia dwucytrynianu: 107°C (wychodząc z etanolu). 2-etylo-2-fenylo-maślan 4-(N-dwuetyloamino)-butylu-2. Temperatura cytrynianu: 121°C (wychodząc z etanolu).

Do wytwarzania niektórych aminoestrów według wynalazku zastosowano następujące nowe związki pośrednie: 4-cyjano-4-chlorofenylo-tetrahydropiran. Temperatura wrzenia: 137–140°C/1 mm Hg.

Kwas 4-p-chlorofenylo-tetrahydropirano-4-karboksylowy. Chlorek 4-p-chlorofenylo-tetrahydropirano-4-karbonylu, o temperaturze wrzenia 145°C/0,2 mm Hg.

4-cyjano-4-o-metylofenylo-tetrahydropiran. Temperatura wrzenia 124–125°C/0,01 mm Hg.

Kwas 4-o-metylofenylo-tetrahydropirano-4-karboksylowy. Temperatura topnienia 160–162°C.

Chlorek 4-o-metylofenylo-tetrahydropirano-4-karbonylu. Temperatura wrzenia 178°C/15 mm Hg.

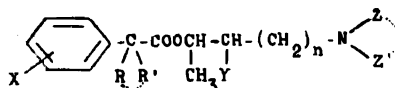
4 - cyjano - 4 - p - metoksyfenylo-tetrahydropirano.
Temperatura wrzenia 130°C/0,15 mm Hg.

Kwas 4-p-metoksyfenylo-tetrahydropirano-4-
-karboksylowy. Chlorek 4-p-metoksyfenylo-cztero-
wodoropirano-4-karbonylu.

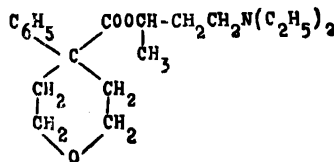
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estrów drugorzędowych
aminoalkoholi o wzorze 1, w którym X oznacza
atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy,
alkoksyłowy, karboalkoksyłowy, aminowy lub alki-
lokarbamyłowy, Y oznacza atom wodoru lub rodnik
alkilowy, Z i Z' oznaczają atom wodoru, niższy

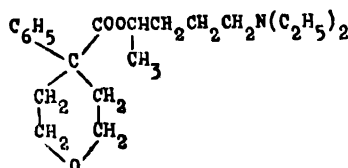
6
rodnik alkilowy lub tworzą razem z atomem azotu
pierścień heterocykliczny, R i R' oznaczają niższy
rodnik alkilowy lub tworzą razem z atomem wę-
gla w pozycji alfa w stosunku do grupy -COO —
5 pierścień karbocykliczny albo heterocykliczny, a n
stanowi liczbę całkowitą 0, 1, 2, 3 lub 4, **znanien-**
ny tym, że chlorek kwasowy o wzorze 4 poddaje
się reakcji z aminoalkoholem o wzorze 5, przy
czym symbole X, R, R', Y, Z, Z' i n mają wyżej
10 podane znaczenie i otrzymany w postaci wolnej
zasady ester aminoalkoholu ewentualnie przepro-
wadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym
lub organicznym.



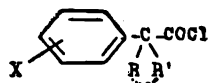
WZOR 1



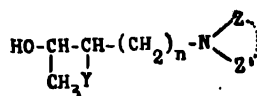
WZOR 2



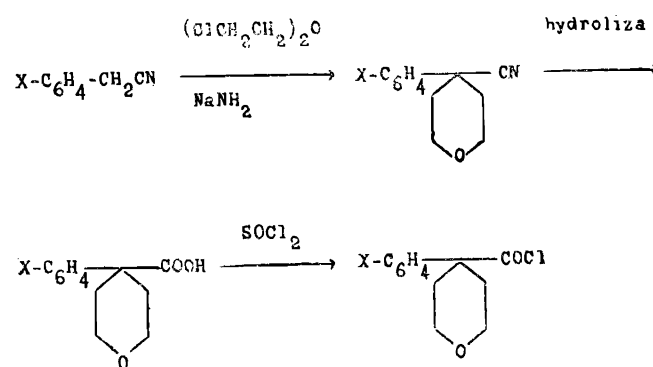
WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5



Schemat reakcyjny