



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.05.1969 (P. 133773)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1976

MKP C07c 93/06

Int. Cl². C07C
93/06

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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 2 atomach węgla, a R₂ do R₆ są takie same lub różne i oznaczają wodór lub grupę alkilową o 1—5, korzystnie 1—2 atomach węgla, przy czym jednak co najmniej jedna reszta od R₁—R₆ ma inne znaczenie niż wodór i w przypadku kiedy R oznacza grupę metylową, a R₁ oznacza wodór lub R₁ oznacza grupę metylową, a R oznacza wodór i równocześnie R₄ oznacza grupę metylową lub wodór, co najmniej jeden z pozostałych podstawników R₂, R₃, R₅ i R₆ ma inne znaczenie niż wodór jak również w przypadku, gdy R₂, R₄ i R₆ oznaczają grupę metylową, co najmniej jedna z pozostałych grup R, R₁, R₃ i R₅ ma inne znaczenie niż wodór oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez działanie środkiem redukującym na związek o wzorze ogólnym 2, w którym R i R₁—R₆ mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza wodór, grupę hydroksylową lub aminową, takim jak katalitycznie aktywowany wodór lub kompleksowe wodorki metali.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 wytwarza się z odpowiednio podstawionych 1-fenoksy-2-ketoalkanów (które otrzymuje się w reakcji fenolanów

2

z 1-chlorowco-2-ketoalkanami o odpowiedniej długości łańcucha) przez reakcję z amoniakiem, hydroksyloaminą lub hydrazyną, przy czym reakcję prowadzi się w warunkach redukujących również w przypadku związków o wzorze ogólnym 1.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają jeden asymetryczny atom węgla związany z wolną grupą aminową, mogą więc występować jako racematy i w postaci optycznie czynnej. Racematy można rozszczepiać na antypody optycznie czynne w znany sposób np. za pomocą kwasu D-3-bromokamforo-8-sulfonowego lub kwasu dwubenzozilo-D-winowego. Celem otrzymania związków optycznie czynnych można również stosować optycznie czynne związki wyjściowe.

Wytwarzane sposobem według wynalazku 1-fenoksy-2-aminoalkany o wzorze ogólnym 1 można w znany sposób przeprowadzać w fizjologicznie dopuszczalne sole z odpowiednimi kwasami. Odpowiednimi kwasami są np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, bursztynowy lub metanosulfonowy.

Związki o wzorze ogólnym 1 lub też ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają cenne właściwości terapeutyczne. Wykazały one w doświadczeniach na myszach silne długotrwałe działanie antykonwulsyjne, z tym, że nie występowało tu zwykle towarzyszące działanie sedatywne. Szczególnie cennymi okazały się dwu-

podstawione 1-fenoksy-2-aminopropany i -butany, zwłaszcza takie, które w położeniu 2 i 4 lub 2 i 6 pierścienia benzenowego posiadają grupę metylową i/albo etylową. Bardzo cenne są również otrzymywane sposobem według wynalazku związki, które posiadają jeszcze obok grupy metylowej lub etylowej w położeniu 2 pierścienia benzenowego, dwa podstawniki alkilowe w położeniach 3, 4 lub 5. Szczególnie cennym związkiem jest, na przykład chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylo)-fenoksy-2-aminopropanu, dobrze działa również chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopentanu, jak również chlorowodorek 1-(2',3',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu.

Z terapeutycznego punktu widzenia interesujące jest również działanie związków otrzymywanych sposobem według wynalazku pobudzające oddychanie, przy czym w badaniach na myszach szczególnie czynnymi okazały się związki, podstawione w położeniu 4 grupą metylową lub etylową, zwłaszcza chlorowodorek 1-(4-toliloksy)-2-aminopropanu.

Jako jednorazową dawkę doustną substancji, otrzymywanych sposobem według wynalazku lub ich fizjologicznie dopuszczalnych soli z kwasami stosuje się 1—300 mg (0,016—5 mg/kg), korzystnie 30—200 mg (0,5—3,3 mg/kg), przy czym można również stosować połączenia z innymi farmakodynamicznymi substancjami takimi jak na przykład środki uspokajające typu benzodwiazepiny lub fenotiazyny lub rozkurczowe typu skopolaminy.

Można również łączyć razem dwa lub więcej związków czynnych o wzorze ogólnym 1.

Jednorazowa dawka substancji otrzymanych według wynalazku przy stosowaniu pozajelitowym wynosi 0,1—20 mg (0,0016 do 0,33 mg/kg).

Użytkowymi postaciami substancji o wzorze ogólnym 1 są na przykład tabletki, drażetki, proszki, czopki, roztwory i preparaty o przedłużonym działaniu. Do ich wytwarzania można stosować powszechnie używane farmaceutyczne środki pomocnicze, powlekające, wiążące, poślizgowe, smarne, zagęszczające i/lub rozcieńczające, smakowe, substancje pomocnicze do wytwarzania zawiesiny lub też dla osiągnięcia efektu przedłużonego działania. Przydatnymi nośnikami jak i środkami rozcieńczającymi są np. węglan wapnia lub fosforanu wapnia oraz cukier mlekowy. Przydatnymi środkami dodatkowymi są np. skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, przydatnymi środkami wiążącymi jest np. poliwinylpirolidon, skrobia, żelatyna, odpowiednimi środkami poślizgowymi mogą być np. stearynian magnezu lub talk, do wytwarzania powłok stosuje się np. ester celulozy lub ftalanoacetylcelulozy lub związki poliwinylowe jak np. polioctan winylowy. Odpowiednimi środkami do wytwarzania form o przedłużonym działaniu jest, np. polikarboksymetylen, karboksymetyloceluloza lub polialkohol winylowy. Odpowiednimi środkami słodzącymi i smakowymi są np. cukier, sorbit, sacharyna, cykloaminian, wanilina lub ekstrakt pomarańczowy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu.

245 g oksymu 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-propanonu rozpuszcza się w 1300 ml metanolu i uwodornia przy użyciu niklu Raneya pod ciśnieniem 5 atm. w temperaturze 60°C. Po oddzieleniu katalizatora metanol oddestylowuje się, a pozostały osad rozpuszcza w etanolu. Po dodaniu alkoholowego roztworu chlorowodoru wykrystalizowuje chlorowodorek, który po oziębieniu odsącza się krystalizuje z etanolu z dodatkiem eteru. Temperatura topnienia 203—205°C. Wydajność 140,5 g (51,5% teorii).

Analogicznie jak w przykładzie 1 otrzymuje się szereg związków o wzorze ogólnym 1, w którym znaczenie podstawników dla poszczególnych związków zestawiono w następującej tabeli:

R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Temperatura topnienia chlorowodorów (°C)
H	H	H	CH ₃	H	H	H	139—140
H	H	H	H	CH ₃	H	H	151—152
C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	H	H	137—138
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	213—214
H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	162—164
H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	211—213

Przykład II. Chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu.

18,3 g (0,095 mola) 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-butanonu przeprowadza się w oksym przez działanie 14 g (0,2 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy 100 ml etanolu w obecności 25 ml wody i 20 ml pirydyny; 17,6 g otrzymanej substancji uwodornia się w stanie surowym przy użyciu niklu Raney'a w 50 ml metanolu w temperaturze 60°C i 5 atm. Po oddzieleniu katalizatora oddestylowuje się rozpuszczalnik, pozostałość ługuje wodą, zakwasza kwasem solnym i uzyskany produkt ekstrahuje eterem. Kwaśną wodną fazę alkalizuje się i wydzieloną oleistą zasadę rozpuszcza się w eterze. Ekstrakt eterowy suszy się nad MgSO₄ i w końcu eter oddestylowuje.

Pozostałość w ilości 12,6 g rozpuszcza się w małej ilości alkoholu i zakwasza eterowym roztworem chlorowodoru, przy czym wykrystalizowuje chlorowodorek. Po dwukrotnej krystalizacji z etanolu i eteru temperatura topnienia wynosi 210—211°C. Wydajność 8,2 g.

Przykład III. Chlorowodorek 1-(3',5'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu.

11 g chlorowodoru 1-(3',5'-dwumetylofenoksy)-2-butanonu przeprowadza się w oksym przez działanie 8 g hydroksyloaminy w 100 ml etanolu w obecności 100 ml pirydyny i 10 ml wody. Po od-

destylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem luguje się wodą i ekstrahuje eterem. Z osuszonego ekstraktu oddestylowuje się eter, a pozostałość w ilości 15 g uwodornia w temperaturze 40°C pod ciśnieniem 5 atn. w metanolu niklem Raney'a. Po oddzieleniu niklu i oddestylowaniu metanolu otrzymuje się 10 g surowej zasady, którą rozpuszcza się w małej ilości etanolu i wytrąca jako chlorowoderek eterowym roztworem chlorowodoru. Po krystalizacji z etanolu/eteru uzyskuje się 7,6 g czystej substancji, o temperaturze topnienia 166—168°C.

Przykład IV. Chlorowoderek 1-(2',4',6'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu.

20,7 g (0,1 m) oksymu 1-(2',4',5'-trójmetylofenoksy)-propanu-2 rozpuszcza się w 250 ml metanolu i uwodornia w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 5 atn. w obecności niklu Raney'a. Po odsączeniu katalizatora oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Pozostałość w ilości 14 g (67% wydajności teoretycznej) rozpuszcza się w etanolu. Po dodaniu eterowego roztworu HCl wykryszalizowuje 14 g chlorowodoru, który ponownie krystalizuje się z etanolu z dodatkiem eteru. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 10,1 g = 50% wydajności teoretycznej, czystych, białych kryształów, o temperaturze topnienia 198—199°C.

Analogicznie jak w przykładzie otrzymuje się następujące związki:

Chlorowoderek 1-(3',4',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 216—217°C.
Chlorowoderek 1-(2',3',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 163—164°C.
Chlorowoderek 1-(2',4',6'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 257—258°C.
Chlorowoderek 1-(2',3',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 160—162°C.
Chlorowoderek 1-(2',3',6'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 214—215°C.
Chlorowoderek 1-(2',4',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 160—165°C.
Chlorowoderek 1-(3',4',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 173—174°C.
Chlorowoderek 1-(2',3',6'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 241—243°C.
Chlorowoderek 1-(2',4'-dwumetylofenoksy)-2-amino-
butanu, o temperaturze topnienia 176—178°C.
Chlorowoderek 1-(3',4'-dwumetylofenoksy)-2-amino-
butanu, o temperaturze topnienia 138—140°C.
Chlorowoderek 1-(2',3'-dwumetylofenoksy)-2-amino-
butanu, o temperaturze topnienia 204—206°C.
Chlorowoderek 1-(2',5'-dwumetylofenoksy)-2-amino-
butanu, o temperaturze topnienia 138—140°C.

Przykład V. Chlorowoderek 1-(3'-metylofenoksy)-2-aminopentanu.

9,6 g (0,05 m) 1-(3'-metylofenoksy)-pentanonu-2 rozpuszcza się w mieszaninie 75 ml etanolu i 8,5 g amoniaku. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej przez 14 godzin. Następnie wkrapla się przy temperaturze 20°C roztwór 3,7 g borowodoru sodowego w 100 ml etanolu, miesza w ciągu jednej godziny w temperaturze 45—50°C i zadaje kwasem solnym. Po cał-

kowitym oddestylowaniu rozpuszczalnika dodaje się wody i ekstrahuje eterem początkowo kwaśny roztwór, następnie zalkalizowany ługiem sodowym. Zasadowy ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą, potem suszy siarczanem magnezu i wytrąca chlorowoderek 1-(3'-metylofenoksy)-2-aminopentanu świeżo przygotowanym eterowym roztworem chlorowodoru. W ten sposób otrzymuje się 5,1 g (44,3% wydajności teoretycznej) czystego białego nadającego się już do analizy produktu, o temperaturze topnienia 142—143°C. Produkt krystalizuje się z mieszaniny metanolu/eteru.

Analogicznie wytwarza się również: chlorowoderek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopentanu o temperaturze topnienia 230—231°C, chlorowoderek 1-(2'-metylofenoksy)-2-aminopentanu o temperaturze topnienia 162—163,5°C, dalej chlorowoderek 1-(4'-metylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 172—173°C.

Przykład VI. Chlorowoderek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminoheksanu.

13 g (0,04 m) oksymu 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-heksanonu-2 otrzymanego z 2',6'-dwumetylofenoksymetylo-n-butyloketonu i chlorowodoru hydroksyloaminy uwodornia się w obecności niklu Raney'a we wstrząsanym autoklawie w temperaturze 60°C (5 atn) rozpuszczalnik: metanol. Po zaprzestaniu pochłaniania H₂ katalizator odsąca się, a z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, odsąca od nierozpuszczalnych składników, a ekstrakt eterowy zasady zakwasza do reakcji kwaśnej kwasem solnym wobec papierka Kongo. Wypadają piękne, białe kryształy chlorowodoru o temperaturze topnienia 209—211°C w chromatograficznie (chromatografia cienkowarstwowa) i analitycznie (analiza elementarna) czystej postaci.

Po odsączeniu, obmyciu eterem i osuszeniu, wydajność wynosi 4,0 = 31,1% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. Chlorowoderek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu.

10,3 g (0,05 mola) 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-3-metylobutanonu rozpuszcza się w mieszaninie 75 ml etanolu i 8,5 g amoniaku i pozostawia w temperaturze 20°C przez 16 godzin. Następnie wkrapla się w temperaturze około 20°C roztwór 3,7 g borowodoru sodowego w 100 ml etanolu przy mieszaniu. Po wklepieniu miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, po czym zakwasza kwasem solnym. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje wodą i ekstrahuje eterem. Wodną warstwę alkaliczuje się i wydzieloną zasadę rozpuszcza w eterze. Po osuszeniu nad MgSO₄, eter oddestylowuje się, a pozostałość rozpuszcza w małej ilości metanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru. Wydzielony chlorowoderek krystalizuje się z mieszaniny metanol/eter. Wydajność 6,2 g. Temperatura topnienia 170°C.

Przykład VIII. Chlorowoderek 1-(3-metylo-5-etylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu.

8,0 g (0,034 mola) nieoczyszczonego oksymu 1-(3-metylo-5-etylofenoksy)-3-metylobutanu-(2) roz-

puszcza się w 150 ml metanolu i uwodornia w obecności niklu Raney'a w temperaturze 60°C przy ciśnieniu 5 atm. Po godzinie ustaje pochłanianie wodoru. Następnie odsąca się katalizator i odparowuje pod lekko zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w alkoholu i przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru wytrąca chlorowodorek 1-(3-metylo-5-etylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu. Odsąca się białe kryształy i czyści je przez ponowne rozpuszczenie w etanolu, zadanie węglem i po oddzieleniu węgla wytrącenie eterem. Otrzymany czysty produkt topnieje w temperaturze 167°C. Wydajność wynosi 2,2 g (25% wydajności teoretycznej).

Następujące związki otrzymywano analogicznie:

Chlorowodorek 1-(2-propylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 159—160°C.

Chlorowodorek 1-(2,3,5,6-czterometylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 228°C.

Chlorowodorek 1-(2,3,5,6-czterometylofenoksy)-2-aminopentanu o temperaturze topnienia 220°C.

Chlorowodorek 1-(2-propylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 156—157°C.

Chlorowodorek 1-(2-n-propylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 111—113°C.

Chlorowodorek 1-(2-II-rzęd. pentylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 112—115°C.

Chlorowodorek 1-(3-metylo-5-etylofenoksy)-2-aminoheksanu, o temperaturze topnienia 114°C.

Chlorowodorek 1-(2-metylo-6-propylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 124—125°C.

Chlorowodorek 1-(3-metylo-5-etylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 123—124°C.

Chlorowodorek 1-(2-metylo-6-propylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 167—168°C.

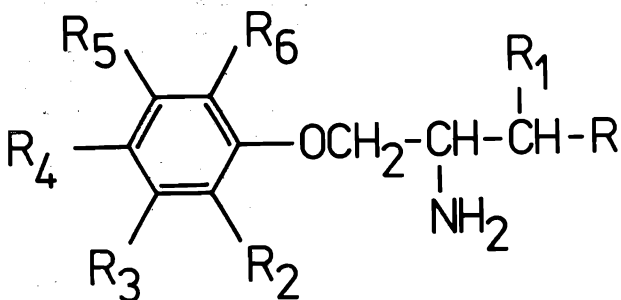
Chlorowodorek 1-(2-etylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 134—137°C.

Chlorowodorek 1-(2',3'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 189—192°C.
Chlorowodorek 1-(2',5'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 140—142°C.

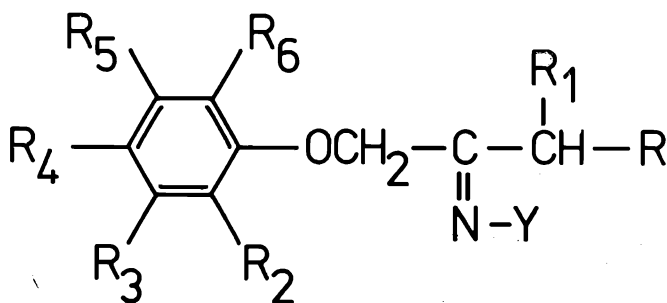
Zastrzeżenia patentowe

1. 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, R_1 oznacza wodór lub grupę alkilową o 1—2 atomach węgla, a R_2 do R_6 są takie same lub różne i oznaczają wodór lub grupę alkilową o 1—5, zwłaszcza 1—2 atomach węgla, przy czym jednak co najmniej jedna reszta spośród R_1 do R_6 ma inne znaczenie niż wodór i w przypadku gdy R oznacza grupę metylową, a R_1 oznacza wodór lub R_1 oznacza grupę metylową, a R oznacza wodór i równocześnie R_4 oznacza grupę metylową lub wodór, co najmniej jedna z pozostałych reszt R_2 , R_3 , R_5 i R_6 ma inne znaczenie niż wodór, oraz w przypadku, gdy R_2 , R_4 i R_6 oznaczają grupę metylową, co najmniej jedna z pozostałych grup R, R_1 , R_3 i R_5 ma inne znaczenie niż wodór, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny** tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R i R_1 — R_6 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza wodór, grupę hydroksylową lub grupę aminową, uwodornia się katalitycznie aktywowanym wodorem lub kompleksowym wodorkiem metalu i otrzymany związek o wzorze 1 występujący w postaci racematu ewentualnie rozdziela się na optycznie czynne antypody i/lub przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem..

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że jako półprodukty wyjściowe stosuje się optycznie czynne związki o wzorze 2, w którym R i R_1 — R_6 oraz Y mają wyżej podane znaczenie.



Wzór 1



Wzór 2

Cena 10 zł