



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.10.72 (P. 158526)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1977

MKP C07d 27/26

Int. Cl.²
C07D 207/02

CZYTELNICIA

Urząd Patentowy
Pracownicy i Technik

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Whitefin Holding S. A., Lugano (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania aryloalkilopiryloaminoetanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania aryloalkilopiryloaminoetanoli z nowych związków pośrednich.

W brytyjskim opisie patentowym nr 1154744 opisano piryloaminoetanolę działającą na ośrodkowy układ nerwowy.

Spośród opisanych piryloaminoetanoli najbardziej interesujące działanie znieczulające wykazuje 1-[1'-(o-chlorobenzyl)-2'-pirylo]-2-dwu-II-rzęd.-butyloaminoetanol, nazwany przez Common International Denomination jako Viminolo (W.H.O. Chronicle, 1970, nr 3 list 25).

Według wymienionego wyżej brytyjskiego opisu patentowego, benzylopiryloaminoetanolę wytwarza się przez redukcję odpowiednich ketonów o wzorze 1 za pomocą wodoru litowo-glinowego, borowodoru sodowego lub izopropanolanu glinowego, w obecności obojętnego rozpuszczalnika.

Ketony o wzorze 1 otrzymuje się na drodze hydroлізу odpowiednich chlorowodorów ketimin, w obecności wody i rozpuszczalnika organicznego. Jednakże proces ten jest na skalę przemysłową skomplikowany, gdyż wymaga zastosowania dużych objętości rozpuszczalnika, a ponadto ketony stosowane jako produkt wyjściowy oczyszcza się z trudnością z uwagi na ich nietrwałość i postać oleistą.

Obecnie opracowano nowy sposób wytwarzania aryloalkilopiryloaminoetanoli w szczególności 1-[1'-(o-chlorobenzyl)-2'-pirylo]-2-dwu-II-rzęd.-butylo-

2

aminoetanolu, jak również jego izomerów optycznie czynnych.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania aryloalkilopiryloaminoetanoli na drodze redukcji aryloalkilopiryloglioksyloamidów za pomocą wodoru metaloorganicznych. Aryloalkilopiryloglioksyloamidy są związkami nowymi. Wytwarza się je w reakcji aryloalkilopirołu z halogenkiem oksalilu, a następnie wytworzonego halogenku aryloalkilopiryloglioksyłu z odpowiednią aminą.

Sposób według wynalazku wytwarzania aryloalkilopiryloaminoetanoli o wzorze 2, w którym R oznacza rodnik aryloalkilowy, a R₁ i R₂ są takie same lub różne i oznaczają prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, prowadzi się w dwóch etapach. Pierwszy etap polega na wytworzeniu nowego glioksyloamidu o wzorze 3, w którym R, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, w reakcji odpowiedniego 1-aryloalkilopirołu z halogenkiem oksalilu, a następnie wytworzonego halogenku 1-aryloalkilo-2-piryloglioksyłu z aminą o wzorze HNR₁R₂, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie. W drugim etapie wytworzony glioksyloamid poddaje się reakcji z wodorkiem metaloorganicznym, korzystnie z wodorkiem sodowo-bis-(2-metoksyetoksy)-glinowym.

Reakcję pomiędzy 1-aryloalkilopirolem i halogenkiem oksalilu korzystnie prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze poniżej 0°C. Wytwarzający się w cza-

sie reakcji kwas chlorowcowodorowy eliminuje się z mieszaniny reakcyjnej za pomocą środka wiążącego kwas, takiego jak pirydyna, trójalkiloamina lub N,N-dwualkiloanilina, albo za pomocą strumienia gazu obojętnego. Halogenek oksalilu stosuje się tylko w ograniczonym nadmiarze w stosunku do ilości stechiometrycznej i 1-aryloalkilopirrol dodaje się powoli do halogenu oksalilu, a nie odwrotnie. Wytworzony halogenek 1-aryloalkilopiryloglioksyłu poddaje się następnie reakcji z aminą lub jej solą addycyjną z kwasem, w obecności obojętnego rozpuszczalnika i środka wiążącego kwas, takiego jak pirydyna, trójalkiloamina, N,N-dwualkiloanilina lub kwaśne węglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych. Redukcję w drugim etapie korzystnie prowadzi się za pomocą wodorunku sodowo-bis(2-metoksyetoksy)-glinowego, w obecności obojętnego rozpuszczalnika, w temperaturze między temperaturą pokojową a temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Po zakończeniu reakcji nadmiar wodorunku rozkłada się za pomocą wody, a aryloalkilopiryloaminoetanol wydziela się przez odparowanie fazy organicznej.

Poniższy przykład ilustruje sposób wytwarzania nowych związków przejściowych oraz sposób według wynalazku.

Przykład. Do kolby o pojemności 1 litra, zaopatrzonej w mieszkadło, termometr, rurkę do wprowadzania azotu oraz chłodnicę zwrotną zabezpieczoną rurką z chlorkiem wapnia, wprowadza się roztwór 15 g chlorku oksalilu w 130 ml bezwodnego pentanu i oziębia do temperatury -10°C . Przez roztwór w kolbie przepuszcza się azot, wkrapla roztwór 18,9 g 1-(o-chlorobenzyl)-pirolu w 60 ml pentanu w takim tempie, aby utrzymać temperaturę mieszaniny reakcyjnej -10°C . Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1,5 godziny w tej samej temperaturze. Następnie rozpuszczalnik i nadmiar chlorku oksalilu odpędza się za pomocą strumienia azotu, pod niewielkim obniżonym ciśnieniem i podnosząc stopniowo temperaturę do 40°C . Wytrącony krystaliczny, żółty osad chlorku kwasowego rozpuszcza się w 190 ml dwuchlorometanu, roztwór ten ponownie oziębia się do temperatury -10°C i dodaje, w trakcie mieszania roztwór 20,75 g bromowodorunku (R,R) (—) N,N-dwu-II-rzęd.-butyloaminy i 20 g trójetyloaminy w 180 ml dwuchlorometanu. Po zakończeniu dodawania temperaturę podnosi się stopniowo do 40°C i kontynuuje mieszanie przez 1,5 godziny. Otrzymany roztwór po ochłodzeniu przemywa się wodą, 5% wodnym roztworem kwasu solnego, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i na końcu wodą. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem magnezowym, sączy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 33,8 g suchej pozostałości. Produkt ten oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny izopropanolu i heksanu, zawierającej 78% wagowych heksanu, odbarwienie za pomocą węgla aktywnego w metanolu, odsączenie, odparowanie metanolu i rekrytalizację pozostałości z określonej wyżej mieszaniny izopropanolu i heksanu. Otrzymuje się związek o temperaturze topnienia $104-105^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23,3^{\circ}$ ($c = 4,35\%$ w metanolu).

Analogicznym sposobem otrzymuje się następujące związki: S,S(+)-N,N-dwu-II-rzęd.-butylo-[1-(o-chlorobenzyl)-2-pirylo]-glioksyloamid o temperaturze topnienia $104-105^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23,3^{\circ}$ ($c = 4,35\%$ w metanolu), R,S-N,N-dwu-II-rzęd.-butylo-[1-(o-chlorobenzyl)-2-pirylo]-glioksyloamid o temperaturze topnienia $98,5-100,5^{\circ}\text{C}$, N,N'-dwu-II-rzęd.-butylo-[1-(o-chlorobenzyl)-2-pirylo]-glioksyloamid o temperaturze topnienia $87-89^{\circ}\text{C}$. Związkiem wyjściowym jest handlowa dwu-II-rzęd.-butyloamina, która jest mieszaniną trzech stereoizomerów.

W czteroszynowej kolbie o pojemności 230 ml, zaopatrzonej w rurkę doprowadzającą azot, chłodnicę zwrotną zabezpieczoną rurką z wapnem sodowym, mieszkadło, termometr i wkraplacz, umieszcza się 29,5 ml 70% roztworu wodorunku sodowo-bis(2-metoksy-etoksy)-glinowego w benzenie. Do roztworu wkrapla się w atmosferze azotu i w trakcie mieszania, roztwór 18 g (-)N,N-dwu-(R,R)-II-rzęd.-butylo-[1-(o-chlorobenzyl)-2-pirylo]-glioksyloamidu w 40 ml bezwodnego benzenu. Wkraplanie reguluje się tak, aby utrzymać temperaturę reakcji 40°C i kończy po upływie 50 minut. Ogrzewanie w temperaturze 40°C kontynuuje się w ciągu następnej półtorej godziny i następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 0°C . W celu rozłożenia nadmiaru wodorunku dodaje się ostrożnie 4 ml wody. Po zdekanzowaniu warstwy organicznej wytrąca się stały produkt, który ekstrahuje się dwukrotnie mieszaniną równych objętości 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i benzenu. Wyciągi benzenowe dodaje się do uprzednio zdekantowanej warstwy organicznej i przemywa wielokrotnie 10% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Wszystkie fazy wodne łączy się i ekstrahuje benzenem. Wszystkie wyciągi benzenowe łączy się, przemywa wielokrotnie wodą, suszy nad MgSO_4 i sączy. Przesączając odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 60°C w celu całkowitego usunięcia benzenu. Oleistą pozostałość w ilości 16,7 g stanowi mieszanina dwóch diastereoizomerów 1-[1'-(o-chlorobenzyl)-2'-pirylo]-2-dwu-(R,R)-II-rzęd.-butylo-amino-(1R + 1S)-etanolu. Przez wysolenie tej mieszaniny kwasem p-hydroksybenzoesowym otrzymuje się produkt stały o temperaturze topnienia $125-130^{\circ}\text{C}$ z rozkładem i o $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ zawartym między -9 a -11° . Opatentowane wartości dotyczą równomolekularnej mieszaniny 1-[1'-(o-chlorobenzyl)-2'-pirylo]-2-dwu-(R,R)-II-rzęd.-butyloamino-(1R + 1S)-etanolu. Jednakże gdy wprowadzi się różne zmiany warunków reakcji, takie jak zmiana stosunków izomerów, właściwości otrzymanych p-hydroksybenzoesanów mogą zmieniać się w szerokim zakresie.

Przez redukcję i wysolenie w sposób wyżej opisany następujących związków: S,S(+)-N,N-dwu-II-rzęd.-butylo-[1-(o-chlorobenzyl)-2-pirylo]-glioksyloamidu; R,S-N,N-dwu-II-rzęd.-butylo-[1-(o-chlorobenzyl)-2-pirylo]-glioksyloamidu i N,N-dwu-II-rzęd.-butylo-[1-(o-chlorobenzyl)-2-pirylo]-glioksyloamidu (wytworzonych z handlowej dwu-II-rzęd.-butyloaminy) otrzymuje się następujące p-hydroksybenzoesany: 1-[1'-(o-chlorobenzyl)-2'-pirylo]-2-dwu-(S,S)-II-rzęd.-butyloamino(1R + 1S) etanolu,

1-[1'-(o-chlorobenzyl-2'-pirylo)-2-dwu (S,R)-II-rzęd.-butyloamino (1R + 1S)etanolu, 1-[1'-(o-chlorobenzyl-2'-pirylo)-2-dwu-II-rzęd.-butyloamino-etanolu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania aryloalkilopiryloaminoetanoli o wzorze 2, w którym R oznacza rodnik aryloalkilowy, a R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że 1-aryloalkilopirrol poddaje się reakcji z halogenkiem oksalilu, wytworzony halogenek 1-aryloalkilo-2-piryloglioksylu poddaje się reakcji z aminą o wzorze HNR_1R_2 , w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie lub z jej solą addycyjną z kwasem, a następnie otrzymany glioksyloamid o wzorze 3, w którym R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się redukcji za pomocą wodorku metalu lub wodorku metaloorganicznego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję 1-aryloalkilopirrolu z halogenkiem oksalilu prowadzi się przez powolne dodawanie 1-aryloalkilopirrolu do niewielkiego nadmiaru w stosunku do ilości stechiometrycznej halogenku oksalilu, rozpu-

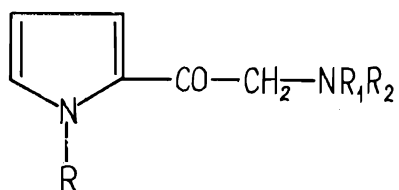
szczonego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, przy czym kwas chlorowcowodorowy usuwa się w trakcie powstawania.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że powstający kwas chlorowcowodorowy usuwa się za pomocą środka wiążącego kwas, korzystnie takiego, jak trójalkiloaminy, N,N'-dualkiloaniliny lub pirydyna.

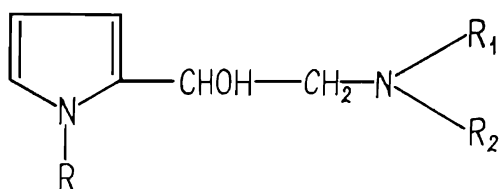
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że powstający kwas chlorowcowodorowy usuwa się za pomocą strumienia gazu obojętnego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję halogenku 1-aryloalkilo-2-piryloglioksylu i aminy lub jej soli addycyjnej z kwasem prowadzi się w obecności substancji wiążącej kwas chlorowcowodorowy, korzystnie takiej jak pirydyna, trójalkiloaminy, N,N'-dualkiloaniliny lub kwaśne węglany metali alkalicznych albo metali ziem alkalicznych.

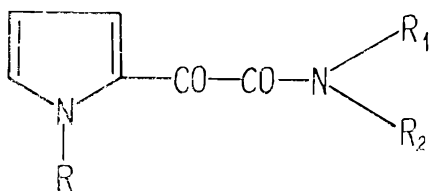
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że glioksyloamidy o wzorze 3, w którym R, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1 poddaje się redukcji za pomocą wodorku sodowo-bis-(2-metoksyetoksy)-glinowego w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego i w temperaturze między temperaturą pokojową a temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej.



wzór 1



wzór 2



wzór 3

