

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(18)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

230309
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 93/06

(22) Prihlášené 21 01 81
(21) (PV 6458-81)

(40) Zverejnené 25 11 83

(45) Vydané 15 10 86

[75]
Autor vynálezu

TEGZA MARIAN ing., KOŠICE, HESEK DUŠAN ing.,
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., KOŠALKO RUDOLF ing. CSc.,
MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., BRATISLAVA

[54] Spôsob prípravy 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylamínu

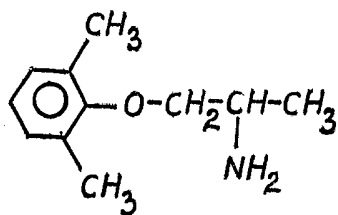
1

2

Syntéza 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylamínu, ktorý sa používa v medicíne ako antiarytmikum.

Príprava 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylamínu z 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylazidu pôsobením trifenyfosfínu za vzniku príslušného P-ylidu a zahrievaním tohoto mezoproductu s vodou.

Vynález sa týka spôsobu prípravy 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylamínu vzorca I



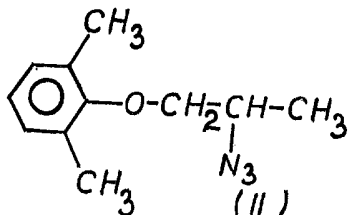
(I)

ako aj jeho soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými, alebo organickými kyselinami. Zlúčenina I sa vo forme uvedených soli používa v medicíne ako antiarytmikum.

Doposiaľ sa táto zlúčenina vyrábala z oximu alebo hydrazónu 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-acetonu, alebo 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-iminopropánu hydrogenáciou s vodíkom za katalýzy Raney-niklu alebo redukciou s komplexným hydrídom kovu (H. Köppe, K. Zeile, W. Kummer, H. Stähle, P. Denneberg, čsl. pat. 166 236; U. S. pat. 3 954 872; franc. pat. 1 551 055; juhoafrický pat. 6 9903 772). Ďalšou popísanou metódou prípravy zlúčeniny je odstránenie benzylovej skupiny z 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-ftaliminopropánu, toluénsulfonylovej skupiny z 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-toluénsulfonamidopropánu, alebo formylovej skupiny z 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-formamidopropánu pomocou katalytickej hydrogenácie, alebo hydrolýzou (H. Köppe, K. Zeile, W. Kummer, H. Stähle, P. Danneberg, čsl. pat. 1 662 234). Ďalšia známa metóda prípravy zlúčeniny I je reakciou 2,6-dimetylfenolu, alebo jeho soli s alkalickými kovmi s propylénimínom alebo s 1-chlór-, prípadne 1-bróm-2-amínopropánom (H. Köppe, K. Zeile, W. Kummer, H. Stähle, P. Danneberg, čsl. pat. 1 662 235).

Poslednou známou metódou prípravy zlúčeniny I je amonolýza 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-alkánsulfoxy-, resp. arénsulfoxypropánu s amoniakom v prostredí nižších alifatických alkoholov (Karima K., Ruchonen J., fin. pat. 54 292).

Spôsob prípravy zlúčeniny I podľa vynálezu je založený na redukcii 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylazidu vzorca II



(II)

vhodnými redukčnými činidlami, napríklad hydridom borito-sodným, hydridom hlinito-litným, bis-(2-metoxyetoxy)hydridom hlinito-sodným, sírovodíkom, kyslík sírníkom sodným, propán-1,3-ditiolom, hliníkom, zin-

kom za prítomnosti hydrogenačných katalyzátorov, alebo hydrazínhydátom za prítomnosti hydrogenačných katalyzátorov.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zlúčenina vzorca II redukuje pôsobením hydridu borito-sodného v prostredí nižších alifatických alkoholov s počtom uhlíkov 1 až 5 s výhodou v 2-propanole v rozsahu teplôt 5 °C až teplota varu použitého alkoholu. Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa na azid vzorca II pôsobí hydridom hlinito-litným v prostredí bezvodého lineárneho, alebo cyklického éteru, napríklad dietyléteru, tetrahydrofuránu pri teplote -25 °C až +25 °C, najlepšie pri -20 °C až -10 °C. Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa azid vzorca II redukuje pôsobením bis-(2-metoxyetoxy)hydridu hlinito-sodného v prostredí bezvodého aromatického uhlovodíka, napríklad benzénu, toluénu, alebo v prostredí lineárneho alebo cyklického éteru, napríklad dietyléteru, dibutyléteru, tetrahydrofuránu, dioxanu, resp. v zmesi týchto rozpúšťadel v rozmedzí teplôt 0 až 30 °C, najlepšie pri 5 až 10 °C. U doposiaľ uvedených troch postupov sa po ukončení redukcie rozloží vhodným spôsobom prebytočný komplexný hydrid, napríklad opatrným prídavkom protónického rozpúšťadla, prípadne jeho zmesi s vodou a vzniklý amín vzorca I sa vyextrahuje organickým, s vodou nezmiešateľným rozpúšťadlom a pôsobením farmaceuticky vhodnej kyseliny, napríklad chlór vodíku, sa prevedie na soľ zlúčeniny vzorca I.

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zlúčenina vzorca II redukuje sírovodíkom v prostredí nižších alifatických alkoholov, napríklad v metanole, etanole, 2-propanole, n-amylalkohole v teplotnom intervale 10 až 60 °C, najlepšie pri 40 až 50 °C. Pri redukcii vznikajúca síra sa odstráni z reakčnej zmesi filtráciou a amín sa z alkoholického roztoku izoluje, napríklad ako hydrochlorid. Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa ako redukčné činidlo použije kyslík sírní sodný v prostredí nižších alifatických alkoholov, napríklad metanole, etanole, 2-propanole, resp. v zmesi uvedených alkoholov s vodou pri laboratornej teplote až pri teplote varu rozpúšťadla. Po zriedení reakčnej zmesi vodou sa vzniklý amín izoluje extrakciou do vhodného rozpúšťadla, napríklad dietyléteru, dichlórmetánu, chloroformu, tetrachlórmetánom.

Ďalší postup prípravy zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu sa uskutočňuje zahrievaním azidu vzorca II s propán-1,3-ditiolom v prostredí nižších alifatických alkoholov, napr. v metanole, etanole, propanoloch, butanoloch pri teplote 40 °C až pri teplote varu použitého rozpúšťadla v inertnej atmosfére, napríklad dusíka. Vzniklý amín vzorca I sa izoluje extrakciou do vhodného rozpúšťadla po zalkalizovaní reakčnej zmesi. Zalkalizo-

vanie reakčnej zmesi má za cieľ previesť nezreagovaný propán-1,3-ditiol na vo vode rozpustný merkaptid.

Ďalší postup prípravy zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu sa uskutočňuje miešaním azidu vzorca II s aktivovaným hliníkom vo forme prášku, alebo stružlín v prostredí vodou nasýteného alifatického éteru, napr. dietyléteru, di-izopropyléneteru pri laboratórnej teplote až teplote varu rozpúšťadla v inertnej atmosfére, napríklad dusíka. Amín vzorca I sa izoluje odsatím anorganických podielov a zahustením filtrátu s výhodou za vákua.

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje prídávaním malých dávok zinku vo forme prášku alebo stružlín do roztoku azidu vzorca II v prostredí nižších alifatických kyselín, napríklad kyseliny mravčej, octovej, propionovej za miešania pri teplote 30 až 100 °C, najlepšie pri 50 až 60 °C.

Vzniklý amín vzorca I sa izoluje extrakciou do vhodného rozpúšťadla po opatrnom zalkalizovaní reakčnej zmesi, napríklad roztokom alkalických uhličitánov alebo lúhov.

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje prídávaním malých dávok sodíka k roztoku azidu vzorca II v nižších alifatických alkoholoch, napríklad v metanole, etanole, 2-propanole, n-butanole. Vzniklý amín vzorca I sa izoluje extrakciou do vhodného rozpúšťadla po úprave pH reakčnej zmesi na hodnotu 6 až 7, napríklad zriedenou kyselinou chlórovodíkovou.

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa azid vzorca II hydrogenuje za prítomnosti obvyklých hydrogenačných katalyzátorov typu paládia, platiny buď samotných, alebo nanesených na vhodných nosičoch, alebo na niklových katalyzátoroch, s výhodou na Raney-niklí v prostredí nižších alkoholov, napríklad v metanole, etanole, 2-propanole pri teplotách 10 až 40 °C a tlaku 0,1 až 0,2 MPa. Amín vzorca I sa izoluje po odfiltrovaní katalyzátora zahustením filtrátu, s výhodou za vákua.

Posledný postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že k roztoku azidu vzorca II v nižších alifatických alkoholoch, napríklad v metanole, etanole, 2-propanole a vodného hydrazínhydrátu, napríklad 80 %-ného sa pridáva vopred pripravený Raney-nikel po malých dávkach tak, že ďalšia dávka katalyzátora sa pridá k reakčnej zmesi až prestane vývoj dusíka po predošlej dávke katalyzátora. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote varu použitého alkoholu. Amín vzorca I sa izoluje po zriedení reakčnej zmesi s vodou.

Hlavnou výhodou uvedených postupov podľa vynálezu, oproti doposiaľ popísaným, je vznik čiste primárneho amínu bez prímеси príslušného sekundárneho amínu, ktorý sa musí odstrániť náročnou kryštalizáciou, čo má nepriaznivý vplyv na výťažky.

Ďalšou výhodou je napríklad možnosť použitia beztlakových aparátúr na hydrogená-

ciu azidu vzorca II, resp. použitie lacných redukčných činidiel, napríklad kyslého sírnika sodného.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

Príklad 1

K suspenzii 1,5 g (0,04 mól) hydridu borito-sodného v 20 ml 2-propanolu sa pri laboratórnej teplote prikvapká 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II v 30 ml 2-propanolu a zmes sa zahrieva do varu počas 5 hodín za miešania. V miešaní sa pokračuje pri laboratórnej teplote ešte 8 až 12 hodín.

Prebytočný hydrid borito-sodný sa rozloží a zmes sa vyextrahuje do dichlórmetanu. Spojené a vysušené extrakty sa nasýtia s chlórovodíkom. Olej získaný odparením rozpúšťadla sa prevrství éterom a nechá voľne prekryštalizovať. Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získá hydrochlorid amínu vzorca I vo výťažku 56,3 až 65 % s t. t. 201 až 202 stupňom Celsia.

Príklad 2

K suspenzii 0,38 g (0,015 mól) hydridu litno-hlinitého v 30 ml dietyléteru sa pri -10 °C prikvapká roztok 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II v 20 ml dietyléteru. Po 1 hodine udržiavania teploty na -20 až -10 °C sa nechá teplota vystúpiť na 10 °C pri neustálom miešaní reakčnej zmesi. Nadbytočný hydrid litnohlinitý sa rozloží opatrným prikvapkávaním 20 ml 5 %-ného hydroxidu sodného a 10 ml vody za účinného chladenia. Organická vrstva sa po oddelení a vysušení nasýti plynným chlórovodíkom. Vy-lúčený hydrochlorid amínu vzorca I sa odsaje a vysuší. Výťažok 79 až 85 %, s t. t. 200 až 202 °C.

Príklad 3

K 4,0 g 70 %-ného bis-(2-metoxetyoxy)hydridu hlinito-sodného v 20 ml toluénu sa prikvapká roztok 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II v 20 ml toluéne sa tak za miešania, aby teplota reakčnej zmesi neprestúpila 7 °C. Po skončení prídávania sa zmes mieša 1 hod. pri teplote pod 10 °C, prebytočný hydrid sa rozloží opatrným prídavkom 20 ml 5 %-ného hydroxidu sodného. Oddelená organická vrstva sa vysuší a prídavkom etanolického roztoku chlórovodíka upraví jej pH na hodnotu 5. Odparením rozpúšťadiel a kryštalizáciou z éteru sa získa hydrochlorid amínu vzorca I vo výťažku 80 %, s t. t. 200,5 až 203 °C.

Príklad 4

Roztok 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II v 15 až 20 ml metanolu sa trepe na tre-

pačke s cca 1000 ml plynného sírovodíka pri teplote 45 až 50 °C počas 2 hodín. Vylúčená síra sa odsaje, roztok zahustí a olej extrahuje do suchého dietyléteru. Okyselením extraktu s etanolickým chlórrovodíkom sa získa hydrochlorid amínu vzorca I vo výťažku 80 až 85 %, s t. t. 195 až 198 °C.

Príklad 5

K 2,0 g (0,04 mól) kyslého sirníka sodného sa prileje 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II rozpusteného v 15 ml etanole. Zahrievaním k teplote varu sa po 0,5 hod. vylúči z bieleho koloidného roztoku žltá zrazenina, ktorá sa rozpustí priliatím 5 ml vody. Po 1 hod. ďalšieho zahrievania sa z emulzie oddelí organická vrstva, ktorá sa extrahuje po zriedení s 50 ml vody do dichlórmetánu. Premytý a vysušený extrakt sa okyselí s etanolickým chlórrovodíkom, zahustí a vzniklý olej sa rozmieša s etylacetátom a nechá kryštalizovať. Výťažok 85 %, s t. t. 201 až 202,5 °C. Vyšší výťažok na úkor čistoty sa dosiahne, ak sa namiesto etylacetátu použije dietyléter.

Príklad 6

Zmes 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II, 1,1 ml propán-1,3-ditiolu a 25 ml etanolu sa refluxuje počas 3 hod. za miešania v dusíkovej atmosfére. Ochladená reakčná zmes sa pa alkalizácií s lúhom sodným zahustí vo vákuu a extrahuje 3 × 10 ml dichlórmetánu. Extrakt premytý s vodou sa po vysušení okyselí s etanolickým chlórrovodíkom, zahustí na polovičný objem vo vákuu a prevrství etylacetátom. Po cca 0,5 hod. vykryštalizuje hydrochlorid amínu vzorca I v 60 percentnom výťažku, s t. t. 200 až 202 °C.

Príklad 7

K aktívanému hliníku z 1,0 g hliníkovej fólie sa prileje 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II v 10 až 20 ml dietyléteru a mieša sa pod dusíkovou atmosférou 6 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa prefiltruje, filtrát vysuší, okyslí s etanolickým chlórrovodíkom. Získa sa produkt v 52 percentnom výťažku s t. t. 199,5 až 201 °C.

Príklad 8

2,04 g azidu vzorca II sa rozpustí v 20 ml kyseliny octovej a pri 60 °C sa za miešania

postupne pridáva práškový zinok (2,0 g) takou rýchlosťou, aby sa reakčná zmes udržala pri teplote cca 60 °C. Po doreagovaní sa reakčná zmes udržuje pri tejto teplote ohrevom ďalšiu 0,5 hod. Po odfiltrovaní nerozpustných podielov sa filtrát zneutralizuje pomocou uhličitanu draselného a pomocou roztoku hydroxidu sodného sa zmes upraví do slabozásaditej reakcie. Vzniknutá suspenzia sa extrahuje dichlórmetánom, okyselí sa etanolickým chlórrovodíkom a po odparení rozpúšťadiel kryštalizuje rozmiešaním v etylacetáte. Výťažok 77 %, s t. t. 199 až 201,5 °C.

Príklad 9

K 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II v 30 mililitroch 2-propanolu sa pridáva za refluxu 0,025 mól sodíka. Po jeho rozpustení (cca 2 hod.) a ochladení reakčnej zmesi sa táto okyselí so zriedenou kyselinou chlórrovodíkovou (1 : 3) a zahustí za vákuu. Po extrakcii do éteru, vysušením extraktu a okyselení s etanolickým chlórrovodíkom sa získa hydrochlorid amínu vzorca I vo výťažku 52 %, s t. t. 198 až 200,5 °C.

Príklad 10

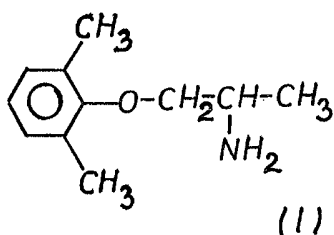
2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II sa rozpustí v 20 ml etanolu a po prídavku 0,1 g 10 %-ného paládia na uhlí sa hydrogenuje v aparátúre na beztlakovú hydrogenáciu pri laboratórnej teplote. Po odfiltrovaní katalyzátora sa roztok amínu okyselí etanolickým chlórrovodíkom a vákuove zahustí. Výťažok hydrochloridu amínu vzorca I je 95 percent. Teplota tání 199,5 až 202 °C.

Príklad 11

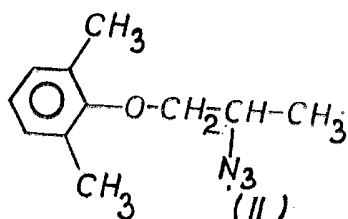
K 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II v 20 mililitroch etanolu sa prileje 1 ml 80 %-ného hydrazínhydrátu a pri laboratórnej teplote sa presype 3 × cca 0,1 g Raney-niklu. Nová dávka katalyzátora sa pridá až po predošlej dávke ak ustane vývoj plynov. Na doreagovanie sa zmes ešte refluxuje 1 hod. Po odfiltrovaní katalyzátora sa filtrát zahustí, prídavkom vody sa dostráňa zbytky hydrazínu a organická vrstva sa vyextrahuje s dietyléterom. Po okyselení s etanolickým chlórrovodíkom a kryštalizácii zo zmesi etanol-dietyléter sa získa hydrochlorid amínu vzorca I vo výťažku 17 g — 94 %, s t. t. 201 až 202,5 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob prípravy 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylamínu vzorca I



ako aj jeho solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami, vyznačený tým, že sa 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylazid vzorca II



redukuje vhodnými redukčnými činidlami.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije hydrid borito-sodný v prostredí nižších alifatických alkoholov, ako napríklad metanol, etanol, 2-propanol, 1-pentanol.

3. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije hydrid hlinito-litný v prostredí bezvodého lineárneho, alebo cyklického éteru, ako napríklad dietyléteru, tetrahydrofuránu.

4. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije bis-(2-metoxietoxy)hydrid hlinito-sodný v prostredí bezvodého aromatického uhľovodíka, ako napríklad benzénu, toluénu, alebo v lineárnom, alebo cyklickom éteri, ako napríklad dietyléteri, dibutyléteri, tetrafuráne, dioxane.

5. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije sírovo-dík v prostredí nižších alifatických alkoholov, ako napríklad metanole, etanole, 2-propanole, n-amylalkohole.

6. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije kyslý sírník sodný v prostredí nižších alifatických alkoholov, ako napríklad metanole, etanole, 2-propanole, alebo ich zmesí s vodou.

7. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije propán-1,3-ditiol v prostredí nižších alifatických alkoholov, ako napríklad v metanole, etanole, 1-propanole, 2-propanole, 1-butanole.

8. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije aktívovaný hliník v prostredí vodou nasýteného lineárneho éteru, ako napríklad dietyléteru, di-izopropyléteru.

9. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije zinok v prostredí alifatických kyselín s počtom uhlíkov 1 až 3.

10. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije sodík v prostredí nižších alifatických alkoholov, ako napríklad v metanole, etanole, n-butanole, s výhodou v 2-propanole.

11. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije vodík za prítomnosti hydrogenačných katalyzátorov, ako napríklad paládia, platiny, s výhodou Raney-niklu v prostredí nižších alifatických alkoholov, ako napríklad metanole, etano-2-propanole, alebo ich zmesí s vodou. tlaku 0,1 až 0,2 MPa.

12. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako redukčné činidlo použije hydrázínhydrát za prítomnosti hydrogenačných katalyzátorov, ako napríklad Raney-niklu v le, 2-propanole pri teplotách 10 až 40 °C a prostredí nižších alifatických alkoholov, ako napríklad metanole, etanole, 2-propanole pri teplote 10 °C až pri teplote varu použitého alkoholu.