



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 56824

C (45) Patentti myönnetty 10.04.1980
Patent meddelat

(51) Kv.lk.²/Int.Cl.² C 07 C 93/00

SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	2022/73
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	21.06.73
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	21.06.73
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	12.03.74
(44) Nähtäväksi panon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.12.79
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	11.09.72

Itävalta-Österrike(AT) A 7766/72

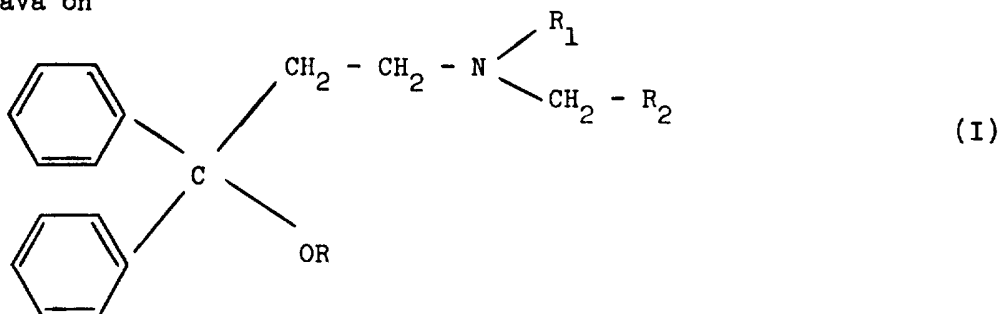
(71) Chemie Linz Aktiengesellschaft, St. Peter 224, Linz, Itävalta-Österrike(AT)

(72) Roderich Höllinger, Leonding bei Linz/Donau, Itävalta-Österrike(AT)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä uusien analgeettisten emäksisten eettereiden valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya analgetiska basiska etrar

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa uusia analgeettisia emäksisiä eettereitä, joiden yleiskaava on



jossa R on alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, R_1 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, bentsyyli tai allyyli ja R_2 on alkenyyli-ryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia, styryyli, p-metoksistyryyli, haloetenyyli, etinyyli, sykloalkyyli, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia tai sykloheksyyli-derivaatti, ja näiden suoloja.

Yhdisteille on tunnusomaista analgeettinen vaikutus, johon liittyy morfiinin vastainen vaikutus.

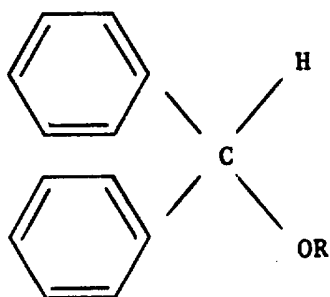
Emäksiset eetterit, joissa on difenyylipropaniryhmä, ovat tun-

nettuja itävaltalaisista patenteista 270.617, 255.400, 255.401, 264.501 ja 266.085. Nämä yhdisteet, jotka eivät sisällä tyypen sidottuina tyydyttämättömiä alkyyliiryhmiä tai sykloalkyyliiryhmiä, ovat suureksi osaksi analgeettisia aineita, mutta niillä ei kuitenkaan ole morfiinin vastaisia ominaisuuksia. Itävaltalaisten patenttien 255.400 ja 264.501 mukaan tapahtuu tällaisten eettereiden valmistus muuntamalla bentsyylihydriyलिएetterit alkaliamidien kanssa C-metalliyhdisteiksi ja näiden reaktiolla vastaavien aminoetyylihalogenidien kanssa, jolloin molemmissa vaiheissa liuottimena on ammoniakki.

Morfiini ja muut voimakkaat narkoottiset analgeettiset aineet synnyttävät tunnetusti jatkuvasti käytettynä himoa, joka johtaa fyysiseen, psyykkiseen riippuvuuteen aineesta ja joka rajoittaa voimakkaasti näiden aineiden terapeuttista käyttöä. Tyypiltään morfiinin vastaiset aineet estävät morfiinin vaikutukset ja siten aiheuttavat morfiinia himoavissa eläimissä vieraantumista. Koska keksinnön mukaisilla yhdisteillä on morfiinin vastaisen vaikutuksen lisäksi myös analgeettinen vaikutus, niitä voidaan käyttää analgeettisina aineina, jolloin niiden morfiinin vaikutuksen vastaisen ominaisuuksiensa ansiosta voidaan yleisen käsityksen mukaisesti päätellä, ettei niiden käyttö aiheuta himoa.

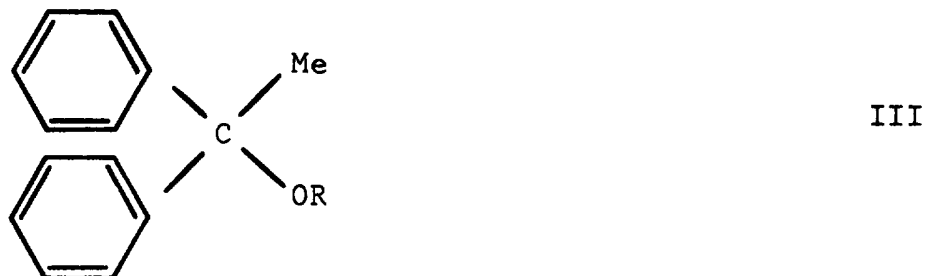
Tähän mennessä tunnetaan jo lukuisia yhdisteitä, joilla on morfiinin vastaisia vaikutuksia ja joilla on osaksi myös samalla kertaa analgeettinen vaikutus. Tällöin on kysymys kuitenkin kauttaaltaan monimutkaisista heterosyklisistä yhdisteistä, so. sellaisista, jotka sisältävät renkaassa typpiä atomin emäksisenä keskustana. Tätä vastoin keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on puhtaan alifaattisen amiinin yksinkertainen rakenne.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että bentshydriyलिएetteri, jonka yleiskaava on

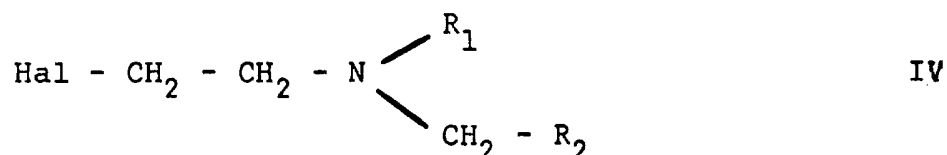


II

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan vaihtoreagoimaan alkaliamidien kanssa käyttämällä liuottimena nestemäistä ammoniakkia, ja että tällöin syntyneet alkalimetalliyhdisteet, joiden kaava on



jossa Me merkitsee alkalimetalliatomia ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan myös nestemäisessä ammoniakissa N-substituoitujen aminoetyylihalogenidien kanssa, joiden yleiskaava on



jossa Hal tarkoittaa halogeeniatomia ja R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suolojen kanssa, jolloin saadut emäkset muunnetaan suoloiksi tai vapautetaan emäkset suoloista.

Alkaliamidi, esim. natrium- tai kaliumamidi, on mahdollista saattaa reagoimaan sellaisenaan. Erittäin edullista on myös synnyttää tämä vasta suoraan nestemäisessä ammoniakissa siten, että tähän lisätään alkalimetallia ja sopivaa katalyyttiä, kuten esim. ferrinitraattia, ja vasta sen jälkeen lisätään kaavan II mukaista etteriä. Alkaliamia voidaan lisätä stökiometrinen määrä tai ylimäärä. Jos lähtöainena käytetään suoloja, alkaliamidin määrää on vastaavasti lisättävä.

Reaktioseoksen jatkokäsittelyssä ja nestemäisen ammoniakin poistislaamisen jälkeen kaavan I mukaiset yhdisteet poistetaan tarkoituksen mukaisesti seoksesta käsittelemällä mineraalihapoilla.

Happamista liuoksista voidaan eristää kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat, jotka otetaan talteen joko sellaisenaan tai muunnetaan vapaiksi emäksiksi tai suoloiksi muilla hapoilla. Tällaisina suoloina voidaan mainita esim. seuraavat: vetyhalogenidi, sulfaatti, tartraatti,

mandelaatti, fumaraatti, sykloheksyyliisulfamaatti. Vapaat emäkset saadaan tavallisilla menetelmillä.

Lähtöaineena toimivat aminoetyylihalogenidit ovat osaksi uusia. Niitä voidaan saada siten, että vastaava aminoetanoli saatetaan vaihtoreagoimaan tionyylikloridin kanssa. Aminoetanoleja voidaan vuorostaan saada antamalla etyleenioksidin vaikuttaa vastaavaan primääriin tai sekundääriseen amiiniin.

Esimerkki 1

28,1 g natriumamidia suspendoidaan 700 ml:aan nestemäistä ammoniakkia ja tähän tiputetaan liuos, jossa on 119 g bentshydryylimetyylieetteriä 150 ml:ssa eetteriä. Sen jälkeen kun liuosta on sekoitettu 1 tunti, siihen tiputetaan 72 g β -kloorietyyli-allyyliamiinia 200 ml:ssa tolueenia ja sekoitetaan vielä 2 tuntia. Ammoniakin haihduttamisen jälkeen lisätään suolahappoa ja kiteytynyt suola erotetaan imulla. 1,1-difenyyli-1-metoksi-3-allyyliaminopropaani-hydrokloridia saadaan 71,3 g eli 39 % saannolla teoreettisesta. Saatu hydrokloridi sulaa lämpötilassa $134 - 136^{\circ}\text{C}$, kiteytyy sen jälkeen uudelleen ja sulaa lopuksi lämpötilassa 153°C .

Esimerkki 2

14,0 g natriumamidia suspendoidaan 500 ml:aan nestemäistä ammoniakkia ja tähän tiputetaan liuos, jossa on 59,5 g bentshydryyli-metyylieetteriä 100 ml:ssa eetteriä. Sen jälkeen kun ollaan sekoitettu 1 tunti, lisätään annoksittain 53,6 g β -kloorietyyli-krotyyliamiini-hydrokloridia, sulamispiste = $163 - 168^{\circ}\text{C}$, ja sekoitetaan vielä 2 tuntia. Jatkokäsittely tapahtuu kuten esimerkissä 1. 1,1-difenyyli-1-metoksi-3-krotyyliaminopropaani-hydrokloridia saadaan 41,3 g eli 42 % saannolla teoreettisesta. Vesipitoisesta alkoholista uudelleen kiteyttämisen jälkeen sulamispiste oli $178 - 180^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 3

3,3 g kaliumia 400 ml:ssa nestemäistä ammoniakkia, johon on lisätty katalyyttinä 20 mg ferrinitraattia, sekoitetaan niin kauan, että sininen väri häviää. Sen jälkeen tiputetaan 16,0 g bentshydryylimetyylieetteriä ja sekoitetaan edelleen 1 tunti. Tämän jälkeen tiputetaan

liuos, jossa on 11,0 g β -kloorietyyli-(syklopropyyliimetyyli)-amiinia (hydrokloridin sulamispiste $256 - 258^{\circ}\text{C}$) 80 ml:ssa eetteriä ja sekoitetaan edelleen 2 tuntia. Jatkokäsittely tapahtuu kuten esimerkissä 1. 1,1-difenyli-1-metoksi-3-(syklopropyyliimetyyli)-amino-propaani-hydrokloridia saadaan 12,7 g eli 48 % saannolla teoreettisesta. Kiteytetään uudelleen vedestä, jolloin sulamispisteeksi saadaan $179 - 180^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 4

Toimitaan kuten esimerkissä 1 käyttämällä 7,0 g natriumamidia, 31,8 g bentshydryylietyylieetteriä ja 500 ml nestemäistä ammoniakkia. Sen jälkeen tiputetaan liuos, jossa on 21,0 g β -kloorietyyliallyyli-metyyliamiinia 50 ml:ssa eetteriä ja sekoitetaan edelleen 2 tuntia.

Sen jälkeen kun ammoniakki on haihdutettu pois, lisätään vettä ja tehdään happameksi suolahapolla. Vesikerros erotetaan, tehdään alkali-seksi ja uutetaan eetterillä. Eetterin poistolaamisen jälkeen saadaan 24,2 g 1,1-difenyli-1-etoksi-3-metyyliallyyliaminopropaania viskoosisena öljynä, joka tislautuu lämpötilassa 134°C ja 0,07 torrissa. Tämä vastaa 52 % saantoa teoreettisesta.

Hydrokloridi voidaan saada tästä siten, että emäs liuotetaan eetteriin tai bentseeniin ja sen jälkeen johdetaan kloorivetyä, kunnes reaktio on hapan, jolloin hydrokloridi saostuu. Tämä erotetaan imulla ja sen sulamispiste on $116 - 118^{\circ}\text{C}$.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa esimerkkien 1-4 mukaisesti:

1,1-difenyli-1-metoksi-3-diallyyliaminopropaani öljymäisenä emäksenä, hydrokloridin sulamispiste $143 - 145^{\circ}\text{C}$.

1,1-difenyli-1-metoksi-3-(trans- γ -klooriallyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = $174 - 176^{\circ}\text{C}$

1,1-difenyli-1-butoksi-3-(β -sykloheksylideenietyyli)-aminopropaani-mandelaatti
sp. = $126 - 129^{\circ}\text{C}$

1,1-difenyli-1-etoksi-3-allyyliaminopropaani-hydrobromidihydraatti
sp. = $81 - 87^{\circ}\text{C}$

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-metyyliallyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. 173 - 175,5°C

1,1-difenyyli-1-propoksi-3-allyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 164 - 167°C

1,1-difenyyli-1-propoksi-3-allyylimetyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 125 - 128°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-krotyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 182 - 185°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-krotyyli-metyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 133 - 135°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(β-metyyliallyyli)-aminopropaani-mandelaatti
sp. = 160°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(β-metyyliallyyli)-metyyli-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 169 - 173°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-(β-metyyliallyyli)-metyyli-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 99 - 103°C.

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(γ,γ-dimetyyliallyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 138 - 140°C
vedystä uudelleenkiteytettynä sp. = 85 - 88°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-(γ,γ-dimetyyliallyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 183 - 184,5°C

1,1-difenyyli-1-propoksi-3-(γ,γ-dimetyyliallyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 156 - 159°C

1,1-difenyyli-1-propoksi-3-(γ,γ-dimetyyliallyyli)-metyyliaminopropaanivetyfumaraatti
sp. = 130 - 135°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-kinnamyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 195 - 198°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-kinnamyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 214 - 218°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-kinnamyyli-metyyli-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 183 - 188°C

1,1-difenyyli-1-propoksi-3-kinnamyyli-metyyli-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 168 - 173°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(p-metoksi-kinnamyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 166 - 169°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-(trans-γ-klooriallyyli)-metyyli-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 118 - 125°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-(β-klooriallyyli)-amino-propaani-mandelaatti
sp. = 134 - 137°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(β-bromiallyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 168 - 172°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(β-bromiallyyli)-metyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 183 - 186°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(β-sykloheksyylideenietyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 193 - 195°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(syklobutyylimetyyli)-metyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 151 - 155°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-(β-sykloheksyylideenietyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 203 - 206°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-propargyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 161 - 163°C

1,1-difenyyli-1-etoksi-3-propargyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 168 - 172°C

1,1-difenyyli-1-metoksi-3-propargyyli-metyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 182 - 185°C

- 1,1-difenyyli-1-etoksi-3-(syklopropyyylimetyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 179 - 181°C
- 1,1-difenyyli-1-propoksi-3-(syklopropyyylimetyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 170 - 174°C
- 1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(syklopropyyylimetyyli)-metyyli-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 168 - 169°C
- 1,1-difenyyli-1-etoksi-3-(syklopropyyylimetyyli)-metyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 154,5 - 156°C
- 1,1-difenyyli-1-propoksi-3-(syklopropyyylimetyyli)-metyyliaminopropaani-hydrokloridi
amorfisena jauheena
- 1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(syklobutyyylimetyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 194 - 196°C
- 1,1-difenyyli-1-etoksi-3-(syklobutyyylimetyyli)-metyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 129 - 130°C
- 1,1-difenyyli-1-metoksi-3-bentsyyli-allyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 148 - 151°C
- 1,1-difenyyli-1-etoksi-3-bentsyyli-allyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 165 - 167°C
- 1,1-difenyyli-1-etoksi-3-diallyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 155 - 156°C
- 1,1-difenyyli-1-propoksi-3-diallyyliaminopropaani-hydrokloridi
sp. = 133 - 137°C
- 1,1-difenyyli-1-metoksi-3-bentsyyli-(syklopropyyylimetyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 149 - 152°C
- 1,1-difenyyli-1-etoksi-3-bentsyyli-(syklopropyyylimetyyli)-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 165 - 167°C
- 1,1-difenyyli-1-metoksi-3-(syklobutyyylimetyyli)-etyyli-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 176 - 177°C

1,1-difenyyli-1-butoksi-3-allyyliaminopropaani-mandelaatti
sp. = 100 - 103°C

1,1-difenyyli-1-butoksi-3-krotyyliaminopropaani-mandelaatti
sp. = 88 - 91°C

1,1-difenyyli-1-butoksi-3-(γ,γ-dimetyyliallyyli)-aminopropaani-
mandelaatti sp. = 121 - 123°C

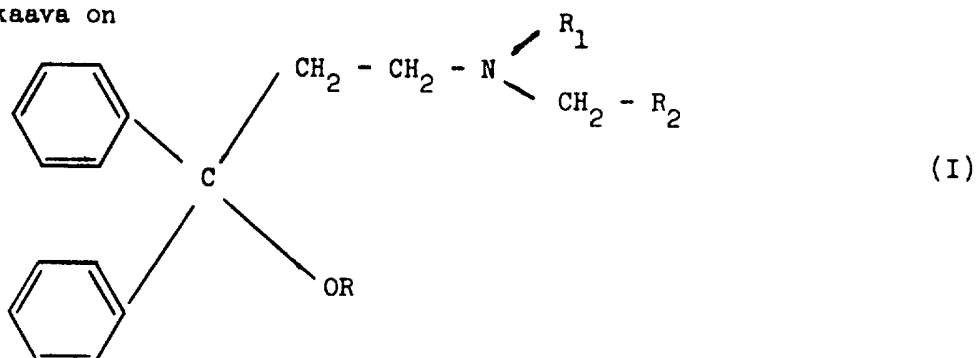
1,1-difenyyli-1-butoksi-3-(β-sykloheksyylideenietyyli)-aminopropaani-
mandelaatti sp. = 126 - 129°C

1,1-difenyyli-1-butoksi-3-(syklopropyylimetyyli)-aminopropaani-mande-
laatti sp. = 114 - 117°C

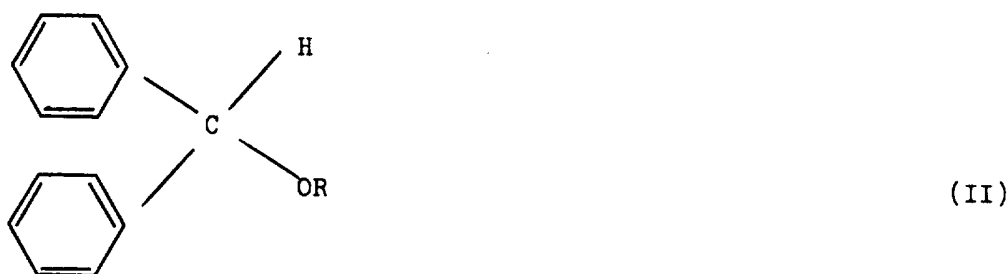
1,1-difenyyli-1-metoksi-3-allyyli-propyyli-aminopropaani-hydrokloridi
sp. = 143 - 145°C

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa uusia analgeettisia emäksisiä eettereitä, joiden yleiskaava on



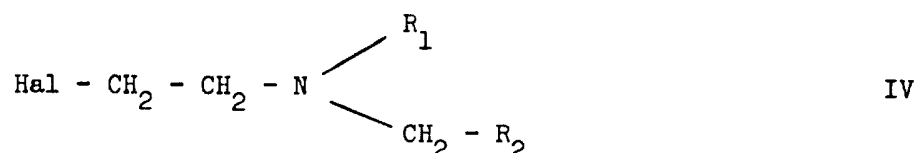
jossa R on alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, R_1 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, bentsyyli tai allyyli ja R_2 on alkenyyli-ryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia, styryyli, p-metoksistyryyli, haloetenyyli, etinyyli, sykloalkyyli, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia tai sykloheksyyliidenimetyyli, ja näiden suoloja, t u n n e t t u siitä, että bentshydriyleetteri, jonka yleiskaava on



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan vaihtoreagoimaan alkaliamidien kanssa käyttämällä liuottimena nestemäistä ammoniakkaa, ja että tällöin syntyneet alkalimetalliyhdisteet, joiden kaava on



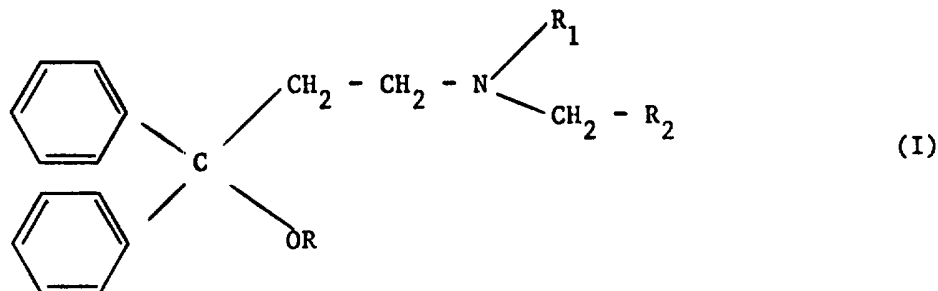
jossa Me tarkoittaa alkalimetalliatomia ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan N-substituoitujen aminoetyylihalogenidien, joiden yleiskaava on



jossa Hal tarkoittaa halogeeniatomia ja R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai näiden suolojen kanssa, jonka jälkeen saadut emäkset muunnetaan suoloiksi tai emäkset vapautetaan suoloista.

Patentkrav

Förfarande för framställning av nya analgetiska basiska etrar med den allmänna formeln



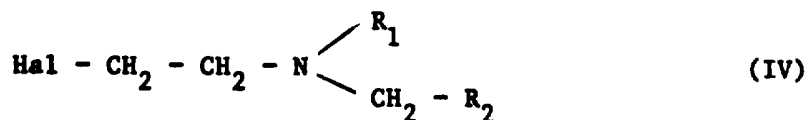
där R är en alkyl med högst 4 kolatomer, R_1 är väte, en alkyl med 1-4 kolatomer, en benzyl eller allyl och R_2 är en alkenyl, med 2-4 kolatomer, en styryl, en p-metoxystyryl, en haloetenyl, och etinyl, cykloalkyl med 3 eller 4 kolatomer eller en cyklohexylidenmetyl, och deras salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att benzhydryleter, vars allmänna formel är



i vilken R har ovan angiven betydelse, bringas i omlagringsreaktion med alkaliamider under användning av vätskeformig ammoniak som lösningsmedel, och att de härvid uppkomna alkalimetallföreningarna, vilkas formel är



i vilken Me betyder alkalimetallatom och R har ovan angiven betydelse, bringas i omlagringsreaktion med N-substituerade aminoetylhalogenider, vilkas allmänna formel är



i vilken Hal betyder halogenatom och R_1 och R_2 har ovan angiven betydelse, eller deras salter, varefter de erhållna baserna överföres till salter eller baserna befrias från salter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer