

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56407

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 3

Zgłoszono: 01.III.1966 (P 113 263)

Pierwszeństwo: 25.III.1965 Austria

MKP C 07 c 93/42

Opublikowano: 31.X.1968

CZYTELNICIA

UKD

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: dr Roderich Höllinger, dr Wolf Wendtlandt
Właściciel patentu: Österreichische Stickstoffwerke AG, Linz (Austria)

Sposób wytwarzania nowych eterów zasadowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych eterów zasadowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, zaś R₁ oznacza grupę alkilową lub aryloalkilową, oraz ich soli.

Etery o wzorze ogólnym 1 posiadają interesujące własności farmakologiczne. Działają one przeciwbólowo i wstrzymują objawy podobne do choroby Parkinsona wywołane działaniem harminy lub tremoriny. Ponadto działają przeciwkurczowo.

Działanie przeciwbólowe eterów otrzymanych sposobem według wynalazku nie jest tak silne jak w przypadku morfiny lub podobnych związków, które można stosować tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, lecz są to środki przeciwbólowe o działaniu słabszym i nie wywołującym nałogu, odpowiednio zwłaszcza do doraźnego stosowania również bez nadzoru lekarza we wszelkiego rodzaju stanach bólowych. Właściwości takich nie wykazują znane środki przeciwbólowe, na przykład pochodne dwufenylometanu.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że w N-dwupodstawionych eterach zasadowych o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę podatną do odszczepienia hydrogenolitycznego, jak grupę benzylową lub benzhydrilową, zaś R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, albo w ich solach działając wodorem molekularnym w obecności katalizatora metalicznego, odszczepia się grupę podatną do hydroge-

2

nelizy, po czym otrzymane zasady przeprowadza się w sole względnie z soli uwalnia się zasady.

W celu przeprowadzenia redukcji stosuje się najkorzystniej katalizatory z metali szlachetnych jak na przykład węgiel palladowany.

Najlepsze rezultaty uzyskuje się stosując surowiec wyjściowy o wzorze ogólnym 2 w postaci soli na przykład chlorowodoru. W tym przypadku odpowiednie są również wszystkie inne zwykle stosowane metody odszczepiania grup podatnych do odszczepienia hydrogenolitycznego.

Produkty reakcji wyodrębnia się znanymi metodami, przy czym uprzednio odsadza się katalizator, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik. W przypadku gdy produktami końcowymi są zasady można je następnie przeprowadzić w sole. Jeżeli w reakcji występują bezpośrednio sole, na przykład sole kwasów chlorowodorowych, to wówczas można z nich otrzymać zarówno wolne zasady jak i sole innych kwasów, na przykład takich jak siarkowego, azotowego, bursztynowego, toluenosulfonowego, winowego i migdałowego.

N-dwupodstawione etery o wzorze ogólnym 2, służące jako materiał wyjściowy do wytwarzania nowych eterów zasadowych o wzorze 1 są nowe. Można je otrzymać poddając eter dwufenylometylowy o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, reakcji z amidkami metali alkalicznych w ciekłym amoniaku jako rozpuszczalniku, a następnie powstałe związki konden-

3
suje się z N-dwupodstawionymi halogenkami aminoetylu o wzorze ogólnym 4, w którym Hal oznacza atom chlorowca, zaś R i X mają wyżej podane znaczenie, przy czym również podczas prowadzenia kondensacji jako rozpuszczalnik stosuje się amoniak.

Przykład. 159 g chlorowodoru 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-dwubenzylaminopropanu przeprowadza się w stan zawiesiny w 900 ml alkoholu i w obecności 10 g 10%-wego węgla palladowanego jako katalizatora, poddaje uwodornieniu w temperaturze pokojowej, przy czym substancje stałe przechodzą stopniowo do roztworu. Po pobraniu 1 równoważnika molowego wodoru proces uwodornienia przerywa się, po czym odsąca się katalizator i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekształca się z alkoholu. Otrzymuje się 108 g chlorowodoru 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-benzylaminopropanu o temperaturze topnienia 186,5—188°C, z wydajnością 85% teoretycznej. Wolna zasada otrzymana zwykle stosowanymi metodami, ma temperaturę topnienia 69—69°C. Przez poddanie wolnej zasady reakcji z odpowiednimi kwasami otrzymuje się następujące sole:

azotan	temp. topnienia	133—134,5°C
d-winian	" "	150—151°C
d,1-maleinian	" "	153—155°C
bursztynian	" "	142—144°C
cykloheksyloamido-	" "	
sulfonian	" "	127—129°C
sól kwasu 1-migda-	" "	
łowego	" "	134—135,5°C

Użyty jako materiał wyjściowy chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-dwubenzylaminopropanu otrzymuje się na drodze reakcji eteru benzhydrolometylowego z amidkiem potasowym w cieplem amoniaku, po czym otrzymany związek poddaje się kondensacji z 1-dwubenzylamino-2-chloroetanem. Mieszaninę poreakcyjną po oddestylowaniu amoniaku zakwasza się kwasem solnym, przez co wytrąca się otrzymany w reakcji eter w postaci chlorowodoru. Chlorowodorek ten odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem.

4
Temperatura topnienia 186—188°C.

W podobny sposób otrzymuje się:

1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-metyloaminopropan (temperatura topnienia chlorowodoru 164—165°C, temperatura topnienia wolnej zasady 46—48°C) z chlorowodoru 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-metylobenzylaminopropanu o temperaturze topnienia 198—199°C.

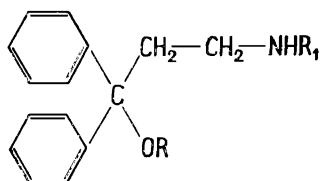
1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-metyloaminopropan (temperatura topnienia chlorowodoru 81—84°C) z chlorowodoru 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-metylobenzylaminopropanu o temperaturze topnienia 149—151°C.

1,1-dwufenylo-1-propoksy-3-metyloaminopropan (temperatura topnienia chlorowodoru 88°C) z chlorowodoru 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3-metylobenzylaminopropanu o temperaturze topnienia 142—145°C.

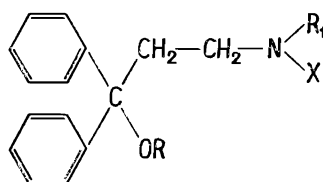
1,1-dwufenylo-1-butoksy-3-metyloaminopropan (temperatura topnienia chlorowodoru 71—73°C) 1,1-dwufenylo-1-butoksy-3-metylobenzylaminopropanu o temperaturze topnienia 50—51°C.

Zastrzeżenia patentowe

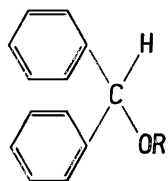
1. Sposób wytwarzania nowych eterów zasadowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, zaś R₁ oznacza grupę alkilową lub aryloalkilową, oraz ich soli, **znamienny tym**, że w N-dwupodstawionych eterach zasadowych o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę podatną do odszczepienia hydrogenolitycznego jako grupę benzylową lub benzhydriową, zaś R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, albo w ich solach, odszczepia się grupę podatną do hydrogenolizy działając wodorem molekularnym w obecności katalizatora metalicznego, po czym gdy produktem reakcji jest wolna zasada przeprowadza się ją ewentualnie w sól, a gdy produktem reakcji jest sól, ewentualnie uwalnia się z niej wolną zasadę.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się katalizator z metalu szlachetnego.



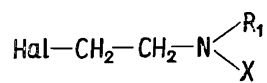
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4