

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

65441

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o, 25

Zgłoszono: 05.VII.1967 (P 121 541)

Pierwszeństwo: 06.VII.1966 Węgry

MKP C07c 35/02

Opublikowano: 20.X.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Zoltán Budai, Laszló Pallos, Endre Komlós, Lujza Erdélyi

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer és Tápszergyár, Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych alkiloaminoalkiloeterów cykloalkanolu

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania pochodnych alkiloaminoalkiloeterów cykloalkanolu i ich soli.

Spośród zasadowych eterów trzeciorzędowych alkoholi znane są etery 1-fenylocykloheksylowe, mające słabe działanie antyhistaminowe [Chem. Listy 42, 175 (1948)]. Poza tym znane są alkiloetery zawierające zasadowe grupy organiczne 1-fenylocykloalkanoli i 1-benzylocykloalkanoli. Związki te, mające głównie właściwości zwalczania choroby Parkinsona, jak wykazały najnowsze badania, działają blokująco na centralny układ nerwowy (opisy patentowe Niemieckiej Republiki Federalnej nr 1090201, nr 1094738, nr 1096347 i nr 1110155).

Na podstawie dalszych badań stwierdzono, że zasadowe etery 1-arylo-, 1-aralkilo- oraz 1-alkilocykloalkanoli, w przeciwieństwie do związków przytoczonych w wyżej podanych publikacjach, działają głównie rozkurczowo i uspokajająco, rozszerzają naczynia obwodowe, powodują miejscowe znieczulenie oraz działają przeciwwrzodowo, natomiast ich właściwości zwalczania choroby Parkinsona są bardzo słabe lub nawet nie przejawiają ich wcale.

Alkiloetery tego typu, zawierające grupy zasadowe, mogą być wytwarzane syntetycznie w znany sposób za pomocą metody Williamson'a lub przy użyciu aktywnych estrów, na przykład estrów mesylowych i tosyłowych. Ogólnie biorąc, eteryfikacja może być prowadzona bez trudności, ale z uwagi na powstawanie znacznej ilości produktów ubocznych, wytwarzanie monoalkiloaminoalkanoli oraz odpowiednich alkilohalogenków,

2

stosowanych przy tej metodzie jako materiały wyjściowe, jest możliwe tylko z bardzo niską wydajnością, wynoszącą 15—20% wydajności teoretycznej. Wad tych nie ma natomiast sposób według wynalazku.

5 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania monoalkiloaminoalkiloeterów cykloalkanolu o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, grupę fenylową lub grupę monochlorowocofenylową, R² oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mający 1—4 atomów węgla, korzystnie rodnik metylowy lub etylowy, R³ oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze —COOR⁴, w którym R⁴ oznacza niższy rodnik alkilowy, zwłaszcza metylowy lub etylowy, A oznacza rodnik alkilenowy prosty lub rozgałęziony o 2—5 atomach węgla, n oznacza liczbę całkowitą 4—6, zaś m oznacza liczbę całkowitą 0—8.

15 Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się łatwo i z dobrą wydajnością, poddając eter o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R², A, m oraz n mają wyżej podane znaczenie, zaś R⁵ oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mający 1—4 atomów węgla, reakcji z estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego o ogólnym wzorze 3, w którym R⁴ ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek karboalkoksylowy o ogólnym wzorze 1, w którym R³ oznacza grupę —COOR⁴, a symbole R¹, R², A, m, n oraz R⁴ mają wyżej podane znaczenie, zmydla się w razie potrzeby w znany sposób do związku o wzorze 1, w którym R³ oznacza atom wodoru.

30 Reakcję eterów o wzorze 2 z estrami o wzorze 3 pro-

wadzi się korzystnie w rozpuszczalniku niepolarnym, zwłaszcza w benzenie, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, przy czym jako ester o wzorze 3 korzystnie jest stosować ester etylowy. Zmydlanie związku karboalkoksylowego o wzorze 1, w którym R^3 oznacza grupę $-\text{COOR}^4$, może być dokonywane w rozpuszczalniku polarnym, korzystnie w środowisku alkoksylowym zawierającym alkalia, zwłaszcza wodorotlenek potasowy. Związki eterowe o wzorze 1 można oczyszczać przez destylację, korzystnie destylację frakcjonowaną pod zmniejszonym ciśnieniem.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają właściwości zasadowe i z kwasami tworzą sole addycyjne. Z soli tych można wytwarzać wolne zasady, a sole wytwarza się z zasad, poddając je reakcji z odpowiednim kwasem nieorganicznym lub organicznym, na przykład z kwasem chlorowodorowym, bromowodorowym, maleinowym, fumarowym, etanosulfonowym, 1,1'-metyleno-bis- (2-naftalo-3-karboksylowym), siarkowym, fosforowym, octowym, cytrynowym lub innymi kwasami farmakologicznie dopuszczalnymi, korzystnie w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, z którego można sól wyodrębnić. Sole przeprowadza się w wolne zasady przez rozpuszczenie soli w odpowiednim rozpuszczalniku, zobojętnienie czynnikiem zasadowym, na przykład wodorotlenkiem sodowym lub podobnym i wyosobnienie zasady drogą ekstrakcji lub w inny sposób.

Sposób według wynalazku obejmuje także wytwarzanie wszystkich stereoisomerów i mieszanin stereoisomerycznych związków o wzorze 1 i ich soli addycyjnych z kwasami.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości lecznicze. Ich działanie spazmolytyczne jest słabsze niż znanych eterów cykloalkanoldwualkilaminoalkilowych podstawionych w pozycji 1, a równocześnie mają one wyraźniejsze działanie uspokajające i uśmierzające.

Związki o wzorze 1 i ich addycyjne sole z kwasami można łatwo przeprowadzać w produkty użyteczne w lecznictwie, stosując je jako takie lub w połączeniu z innymi biologicznie czynnymi związkami, a także z nośnikami, środkami wiążącymi, wypełniaczami, substancjami powierzchniowo czynnymi i zapachowymi, stosowanymi w przemyśle farmaceutycznym.

Sposób według wynalazku jest wyjaśniony w niżej podanych przykładach, które ilustrują jedynie wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 57,9 g (0,2 mola) 1-benzyl-1-(3'-dwumetyloaminopropoksy)-cykloheptanu w 100 ml bezwodnego benzenu wkrapla się w temperaturze wrzenia roztwór 65 g (0,6 mola) chloromrówczanu etylu w 60 ml bezwodnego benzenu i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia aż do ustania wydzielania się chlorku metylu. Następnie roztwór odparowuje się i pozostałość frakcjonuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 59,2 g produktu (wydajność 85,3%) o temperaturze wrzenia 216°C pod ciśnieniem 5 torów, $n_D^{20} = 1,5138$. Analiza produktu wykazuje skład: 72,56% C, 9,44% H oraz 4,06% N, podczas gdy wzorowi $C_{21}H_{33}NO_3$ (347,478) odpowiada skład: 72,59% C, 9,57% H oraz 4,03% N.

41 g (0,118 mola) tak otrzymanego 1-benzyl-1-[3'-(N-metylo-N-karboetoksy)aminopropoksy]-cykloheptanu i 47,2 g (0,841 mola) wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 177 ml etanolu, utrzymuje w stanie wrzenia

pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin i odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Pozostałość rozpuszcza się w 150 ml wody, oddziela warstwę olejną i poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 30 g (wydajność 92,3%) 1-benzyl-1-(3'-metyloaminopropoksy)-cykloheptanu o temperaturze wrzenia 166°C/2 tor, $n_D^{20} = 1,5230$. Analiza produktu wykazuje zawartość: 78,85% C, 10,08% H oraz 5,02% N, podczas gdy wzorowi $C_{18}H_{29}NO$ (275,438) odpowiada skład: 78,6% C, 10,61% H oraz 5,08% N. Sól tego związku z kwasem fumarowym, przekrystalizowana z mieszaniny acetonu z etanolem topi się w temperaturze 129–130°C.

Przykład II. Do gorącego roztworu 29,6 g (0,1 mola) 1-p-chlorofenyl-1-(2'-metylo-3'-dwumetyloaminopropoksy)-cyklopentanu w 50 ml bezwodnego benzenu wkrapla się roztwór 32,5 g (0,3 mola) chloromrówczanu etylu w 30 ml bezwodnego benzenu. Utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 10 godzin, oddestylowuje rozpuszczalnik i pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 29,7 g produktu (wydajność 84%) o temperaturze wrzenia 200°C pod ciśnieniem 1,75 tora, $n_D^{20} = 1,5136$. Analiza produktu wykazuje skład: 64,4% C, 7,94% H, 10,1% Cl oraz 3,81% N, podczas gdy wzorowi $C_{19}H_{28}ClNO_3$ (353,898) odpowiada skład: 64,6% C, 7,98% H, 10,0% Cl oraz 3,96% N.

22 g (0,0622 mola) tak wytworzonego 1-p-chlorofenyl-1-(2'-metylo-3'-(N-metylo-N-karboetoksy)-aminopropoksy)-cyklopentanu i 25 g (0,445 mola) wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 90 ml 96% etanolu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej i ekstrahuje 100 ml eteru w 3 porcjach. Połączone wyciągi eterowe płucze się wodą do uzyskania odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 15 g (wydajność 85,7%) 1-p-chlorofenyl-1-(2'-metylo-3'-metyloaminopropoksy)-cyklopentanu o temperaturze wrzenia 148°C/0,5 tora, $n_D^{20} = 1,5221$. Analiza produktu wykazuje skład: 68,2% C, 8,4% H, 12,55% Cl oraz 5,0% N, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{24}ClNO$ (281,833) odpowiada skład: 68,4% C, 8,57% H, 12,6% Cl i 4,96% N. Sól tego związku z kwasem fumarowym, przekrystalizowana z acetonu, topi się w temperaturze 126–127°C.

Przykład III. Do roztworu 45 g (0,1385 mola) 1-oktylo-(2-dwuetyloaminoetoksy)-cykloheptanu w 90 ml bezwodnego benzenu, wkrapla się 38,5 g (0,4155 mola) chloromrówczanu etylu rozpuszczonego w 40 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 7,5 godzin, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 38,4 g (wydajność 75%) produktu o temperaturze wrzenia 170°C/0,6 tora, $n_D^{20} = 1,4677$. Analiza produktu wykazuje skład: 71,8% C, 11,8% H i 3,85% N, podczas gdy wzorowi $C_{22}H_{43}O_3N$ (369,594) odpowiada skład: 71,6% C, 11,7% H i 3,79% N.

11 g (0,0298 mola) tak otrzymanego 1-oktylo-1-[2'-(N-etylo-N-karboetoksy)-aminoetoksy]-cykloheptanu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin z 66 ml 22%-owego roztworu wodo-

rotlenku sodowego w n-butanolu. Następnie oddestylowuje się butanol, a pozostałość rozpuszcza w 150 ml wody i ekstrahuje 90 ml benzenu w 3 porcjach. Połączone wyciągi benzenowe płucze się wodą aż do uzyskania odczynu obojętnego i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 7,47 g (wydajność 84,5%) 1-oktylo-1-(2'-etyloaminoetoksy)-cykloheptanu.

Roztwór 7,47 g (0,0251 mola) 1-oktylo-1-(2'-etyloaminoetoksy)-cykloheptanu w 15 ml etanolu dodaje się do gorącego roztworu 2,73 g kwasu fumarowego w 50 ml wody. Po ochłodzeniu wykrystalizowuje sól kwasu fumarowego, którą odsącza się i przemywa małą ilością 30%-owego etanolu. Otrzymuje się 9 g (90,5% wydajności) jednowodzianu o temperaturze topnienia 53,54°C. Analiza tego produktu bez wody krystalizacyjnej wykazuje skład: 67,1% C, 10,35% H i 3,8% N, podczas gdy wzorowi $C_{23}H_{43}NO_5$ (413,605) odpowiada skład: 67,0% C, 10,45% H i 3,83% N.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych alkiloaminoalkiloeterów cykloalkanolu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza wodór, grupę fenyłową lub grupę monochlorowcofenylową, R^2 oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mający 1—4 atomów węgla, R^3 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze $-COOR^4$, w którym R^4 oznacza niższy rodnik alkilowy, A oznacza rodnik alkilenowy prosty lub rozgałęziony, mający 2—5 atomów węgla, n oznacza liczbę całkowitą 4—6, zaś m oznacza liczbę całkowitą 0—8,

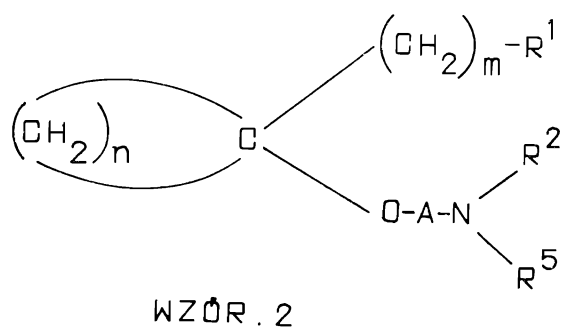
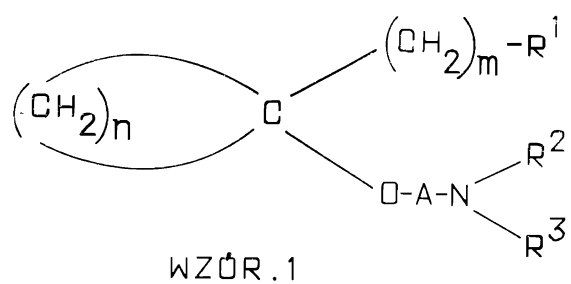
znamienny tym, że związek eterowy o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , A, m oraz n mają wyżej podane znaczenie, a R^5 oznacza rodnik alkilowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mający 1—4 atomów węgla, poddaje się reakcji z estrem o wzorze 3, w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , A, m oraz n mają wyżej podane znaczenie, zaś R^3 oznacza grupę o wzorze $-COOR^4$, w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie, zmydla się w razie potrzeby w znany sposób, wytwarzając związek o ogólnym wzorze 1, w którym R^3 oznacza atom wodoru, przeprowadzając zmydlenie korzystnie w środowisku alkalicznym oraz ewentualnie otrzymany produkt przeprowadza się ewentualnie w znany sposób w addycyjną sól z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku niepolarnym, zwłaszcza w bezwodnym benzenie.

3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że jako związek o wzorze 3 stosuje się chloromrówczan etylu.

5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że związek karboalkoksylowy o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , m, n i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R^3 oznacza grupę o wzorze $-COOR^4$, w którym R^4 ma znaczenie podane w zastrz. 1, zmydla się w rozpuszczalniku polarnym, zwłaszcza w alkoholu, za pomocą wodorotlenku potasowego jako środka alkalicznego.



WZÓR. 3