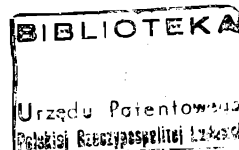




Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 02.I.1963 (P 100 439)

Pierwszeństwo:



Opublikowano: 25.V.1965

Kl. 12 q, 1/02

MKP C 07 c

UKD

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Łódź

Właściciel patentu: May & Baker Limited, Dagenham, (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania fenoksy- i fenylotioalkiloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych alkiloamin o właściwościach terapeutycznych.

Tymi nowymi alkiloaminami są fenoksy- i fenylotioalkiloaminy o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, A oznacza łańcuch alkilenowy o 2—6 atomach węgla, który może być podstawiony dwiema niższymi grupami alkilowymi, R₁, R₂ i R₃ są takie same lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę alilową lub trójfluorometylową, albo atom fluoru, chloru, bromu lub wodoru, R₄ oznacza albo grupę propargilową albo cyklopropylową, a R₅ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową albo alkosykarbonylową, oraz sole addycyjne tych związków z kwasami.

Pod określeniem „niższe” zastosowanym w opisie i w zastrzeżeniach przy grupach alkilowej, alkoksylowej i alkosykarbonylowej należy rozumieć, że każda z tych grup zawiera najwyżej 4 atomy węgla, uszeregowane w łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

Wspomiane fenoksy- i fenylotioalkiloaminy są silnymi inhibitorami monoaminooksydazy i posiadają użyteczne właściwości farmakologiczne w leczeniu zaburzeń psychicznych. Na przykład N-metylo-N-propargilo-3-(2,4-dwuchlorofenoksy)-propyloamina i jej sole addycyjne z kwasami wpływają korzystnie na usposobienie pacjentów psychicznie chorych. Oprócz tego wspomniane alkiloaminy

2

działają silnie jako środki obniżające ciśnienie krwi i dla tego można je stosować do leczenia nadciśnienia. Korzystnymi związkami o wzorze 1 są te, w których A stanowi prosty łańcuch alkilenowy o 2—4 atomach węgla, ewentualnie podstawiony przy atomie węgla sąsiadującym z atomem azotu, grupą metylową, R₁ jest podstawnikiem w pozycji orto w stosunku do grupy aminoalkilooksylowej lub -tio, takim jak grupa metylowa, metoksylowa i trójfluorometylowa oraz atom fluoru, chloru i bromu, R₂ i R₃ są takie same lub różne i oznaczają grupę metylową, metoksylową i trójfluorometylową oraz atom fluoru, chloru, bromu i wodoru, a R₅ stanowi grupę metylową. Związkami o szczególnym znaczeniu są te, w których X oznacza atom tlenu, R₁ jest grupą metylową albo chlorową w pozycji orto, a R₂ i R₃ są takie same lub różne i oznaczają atomy chloru lub wodoru albo grupy metylowe, R₄ oznacza grupę propargilową, a R₅ oznacza grupę metylową. Związkami takimi są na przykład N-metylo-N-propargilo-2/-o-chlorofenoksy/-etyloamina, N-metylo-N-propargilo-4/-o-chlorofenoksy/-butyloamina, N-metylo-N-propargilo-2/-2-6-dwumetylofenoksy/-izopropyloamina, N-metylo-N-propargilo-3/-2-, 4, 6, -trójchlorofenoksy/-propyloamina, i N-metylo-N-propargilo-3/-2,4-dwuchlorofenoksy/-propyloamina, oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Według wynalazku, związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez działanie pochodnej alkiloami-

nowej o wzorze $P-NHR_3$, na zdolny do reakcji ester o wzorze $Y-Q$, w których to wzorach jeden z symboli P i Q oznacza grupę o wzorze 2, a drugi — grupę R_4 o znaczeniu podanym poprzednio, Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub reszta kwasu siarkowego albo sulfonowego, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio.

Według innej postaci wynalazku, związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową albo alkoksycarbonylową wytwarza się przez działanie pochodnej alkiloaminowej o wzorze ogólnym 3 na związek o wzorze $Y-R_2$, w których to wzorach R_2 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksycarbonylową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio.

Wyżej podane reakcje korzystnie prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak eter (na przykład eter etylowy), alkohol (na przykład etanol), keton (na przykład aceton) lub węglowodór (na przykład benzen lub lekka nafta) albo chlorowcowany węglowodór szeregu benzenowego, w obecności środka wiążącego kwas, na przykład metalu alkalicznego lub jego związku, jak węglan metalu alkalicznego, alkoholan, amidek lub wodorek albo trzeciorzędowa zasada, taka jak trójetyloamina. Środkiem wiążącym kwas korzystnie jest nadmiar aminy stanowiącej produkt wyjściowy o wzorze $P-NHR_3$ lub o wzorze 3.

Według dalszej postaci wynalazku, związki o wzorze 1 wytwarza się przez działanie związkiem o wzorze 4 (w którym M oznacza atom wodoru lub metalu, takiego jak metal alkaliczny, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio) na związek o wzorze ogólnym 5 (w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio), korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak alkohol, na przykład etanol.

Według jeszcze innej postaci wynalazku, związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową wytwarza się przez redukcję amidu o wzorze 6, w którym R_4 ma znaczenie podane poprzednio, a R' oznacza albo ugrupowanie o wzorze 7 (w którym A_1 oznacza łańcuch alkilenowy o 1—5 węglach, które mogą być podstawione dwiema niższymi grupami alkilowymi, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane poprzednio, a R'' oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, albo R' oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, zawierającą do 3 atomów węgla, a R'' oznacza ugrupowanie o wzorze 2. Redukcję prowadzi się korzystnie za pomocą wodoru litowoklinowego w bezwodnym obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w eterze etylowym.

Według jeszcze innej postaci wynalazku, związki o wzorze 1 wytwarza się przez odkarboksylowanie estru o wzorze 8 (w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio), na przykład za pomocą ogrzewania samego estru lub w organicznym obojętnym rozpuszczalniku, mającym temperaturę wrzenia powyżej $100^\circ C$.

Według dalszej odmiennej postaci wynalazku, związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, wytwarza się przez redukcję w iminie o wzorze 9 (w którym symbole mają znaczenie

podane poprzednio) ugrupowania $-CH=N-$ do $-CH_2-NH-$, na przykład za pomocą wodoru sodowoborowego, lub gdy R_4 oznacza grupę cyklopropylową za pomocą wodoru w obecności odpowiedniego katalizatora uwodorniania, takiego jak nikiel Raney'a, tlenek platyny lub węgiel paladowy.

Według innej postaci wynalazku, związki o wzorze 1, w którym R_4 oznacza grupę propargilową, a R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, wytwarza się przez działanie drugorzędową aminą o wzorze ogólnym 10, (w którym R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio) na formaldehyd i acetylen w obecności acetylenku miedziawego.

Według jeszcze innej postaci wynalazku, związki o wzorze 1, w którym R_4 oznacza grupę propargilową, wytwarza się przez odszczepienie chlorowcowodoru ze związków o wzorze ogólnym 11, (w którym R_1 oznacza grupę 2- lub 3-bromo-, chloro- albo jodoallilową, albo grupę 2,3-dwubromo-, 2,3-dwuchloro- lub 2,3-dwujodopropylową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio), przez traktowanie amidkiem sodowym w ciekłym amoniaku.

Nadto, związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę metylową, można wytworzyć przez redukcję odpowiednich związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkoksycarbonylową, za pomocą wodoru litowoklinowego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w eterze etylowym.

Jeżeli fenoksy- i fenylotio-alkiloaminy o wzorze ogólnym 1 stosuje się do celów terapeutycznych w postaci soli addycyjnych z kwasami, to rozumie się, że tylko takie sole mogą być stosowane w praktyce, których aniony są stosunkowo nieszkodliwe dla organizmu ludzkiego przy stosowaniu w dawkach leczniczych, tak że korzystne właściwości fizjologiczne związków macierzystych nie są niweczone ubocznym działaniem przypisywanym tym anionom. Innymi słowy uwzględniane są tylko sole nietoksyczne. Odpowiednie sole addycyjne z kwasami obejmują chlorowcowodorki (na przykład chlorowodorki), fosforany, azotany, siarczany, maleiniany, fumarany, cytryniany, winiany, metanosulfoniany, izotoniany i etanodwusulfoniany. Sole te można wytworzyć z zasad o wzorze ogólnym 1 w znany sposób.

Na przykład sole addycyjne z kwasami można wytworzyć przez zmieszanie zasady z równoważną ilością nietoksycznego kwasu w rozpuszczalniku i wyosobnienie żądanej soli za pomocą odsączenia i jeżeli to konieczne, przez odparowanie części lub całości rozpuszczalnika. Sole te można oczyścić przez przekrystalizowanie lub każdą inną ogólnie w tym celu stosowaną metodę.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. Bromek 2-/2,4-dwuchlorofenoksy-/etylu (80 g) dodaje się mieszając do roztworu alkoholowego metyloaminy (180 ml, 33% ciężar/objętość) w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrot-

na w ciągu 1 godziny, a następnie zagęszcza w próżni. Pół-stałą pozostałość alkalizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni, otrzymując N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-etyloaminę (27,4 g 56,2%), o temperaturze wrzenia 155—160°C, pod ciśnieniem 11 mm Hg.

Mieszaninę N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-etyloaminy (30 g), bromku propargilu (8,1 g) i bezwodnego eteru (150 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się i przesacza w celu usunięcia wytrąconego osadu bromowodoru N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-etyloaminy, który oddziela się. Przesącz zadaje się małym nadmiarem eteru z chlorowodorem i wytrąconą sól odsacza. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu soli z mieszaniny octanu etylu, izopropanolu i eteru otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-etyloaminy (10,2 g, 51%) o temperaturze topnienia 146—148°C.

Przykład II. N-metylo-4-/2,6-dwumetylofenoksy/-butyloaminę (temperatura wrzenia 148—152°C/13 mm Hg) wytwarza się z bromku 4-/2,6-dwumetylofenoksy/-butylu z wydajnością 69% w sposób podany w przykładzie I.

Przez reakcję N-metylo-4-/2,6-dwumetylofenoksy/-butyloaminy z bromkiem propargilu prowadzoną jak w przykładzie I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-4-/2,6-dwumetylofenoksy/-butyloaminy z wydajnością 60%, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu topnieje w temperaturze 131—132°C.

Przykład III. N-metylo-3-/p-chlorofenoksy/-propyloaminę (o temperaturze wrzenia 140—147°C/11 mm Hg) wytwarza się z bromku 3-/p-chlorofenoksy/-propylu z wydajnością 73% w sposób podany w przykładzie I.

Przez reakcję N-metylo-3-/p-chlorofenoksy/-propyloaminy z bromkiem propargilu prowadzoną jak w przykładzie I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/p-chlorofenoksy/-propyloaminy z wydajnością 36%, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i octanu etylowego topnieje w temperaturze 151—153°C.

Przykład IV. N-metylo-3-/2-metylo-6-allilofenoksy/-propyloaminę (temperatura wrzenia 148—155°C/8 mm Hg) wytwarza się sposobem podanym w przykładzie I z bromku 3-/2-metylo-6-allilofenoksy/-propylu, z wydajnością 63%.

Przez reakcję N-metylo-3-/2-metylo-6-allilofenoksy/-propyloaminy z bromkiem propargilu opisaną w przykładzie I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/2-metylo-6-allilofenoksy/-propyloaminy z wydajnością 25%, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru topnieje w temperaturze 75—77°C.

Przykład V. N-metylo-6-/2,4-dwuchlorofenoksy/-heksyloaminę (temperatura wrzenia 153—157°C/0,3 mm Hg) wytwarza się sposobem podanym w przykładzie I z bromku 6-/2,4-dwuchlorofenoksy/-heksylu z wydajnością 64%.

Reakcja N-metylo-6-/2,4-dwuchlorofenoksy/-heksyloaminy z bromkiem propargilu według przykładu I daje chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-6-/2,4-dwuchlorofenoksy/-heksyloaminy z wydajnością 13%, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu topnieje w temperaturze 62—63°C.

Przykład VI. N-metylo-3-/2,4-dwuchlorofenoksy/-propyloaminę (temperatura wrzenia 170—175°C/10 mm Hg) wytwarza się z wydajnością 79% z bromku 3-/2,4-dwuchlorofenoksy/-propylu w sposób podany w przykładzie I.

Przez reakcję N-metylo-3-/2,4-chlorofenoksy/-propyloaminy z bromkiem propargilu według metody podanej w przykładzie I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/2,4-dwuchlorofenoksy/-propyloaminy z wydajnością 56%, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu topnieje w temperaturze 98,5—100°C.

Przykład VII. N-metylo-3-/3,4-dwuchlorofenoksy/-propyloaminę (temperatura wrzenia 167—172°C/12 mm Hg) wytwarza się z wydajnością 67% z bromku 3-/3,4-dwuchlorofenoksy/-propylu sposobem podanym w przykładzie I. Przez reakcję N-metylo-3-/3,4-dwuchlorofenoksy/-propyloaminy z bromkiem propargilu, także sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/3,4-dwuchlorofenoksy/-propyloaminy z wydajnością 42%, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i izopropanolu topnieje w temperaturze 127—129°C.

Przykład VIII. W podobny sposób do opisanego w przykładzie I przekształca się bromek 3-o-allilofenoksypropylu w N-metylo-3-o-allilofenoksypropyloaminę (temperatura wrzenia 155—170°C/9 mm Hg) z wydajnością 69%, a ta z kolei po reakcji z bromkiem propargilu daje chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/o-allilofenoksy/-propyloaminy z wydajnością 35%, który po przekrystalizowaniu z acetonu topnieje w temperaturze 125—127°C.

Przykład IX. N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenylotio/-etyloaminę (temperatura wrzenia 171—175°C/12 mm Hg) wytwarza się z bromku 2-/2,4-dwuchlorofenylotio/-etylu w sposób podobny do opisanego w przykładzie I.

N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenylotio/-etyloaminę (18 g), bromek propargilu (9,4 g) i węgiel potasowy (10,5 g) w eterze (200 ml) ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się i ekstrahuje wodą (100 ml). Warstwę eterową zadaje się chlorkiem tolueno-p-sulfonylu (20 g) i 2 n NaOH (100 ml) i mieszaninę wstrząsa w ciągu 15 minut. Warstwę eterową oddziela się, przemycza wodą i ekstrahuje lekkim nadmiarem 2 n HCl. Wodną warstwę usuwa się, przemycza eterem (50 ml) alkalizuje wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem (3 × 100 ml). Połączone wyciągi eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym, przesacza i zadaje lekkim nadmiarem eteru z chlorowodorem. Wytrącony osad stały po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu, metanolu

i octanu etylu daje chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-2-/2,4-dwuchlorofenylo-etyloaminy, w postaci białych słupków, o temperaturze topnienia 145—146°C, wydajność: 5,0 g (21%).

Przykład X. N-metylo-2-/o-chlorofenoksy/-etyloaminę (o temperaturze wrzenia 131÷141°C/ 15 mm Hg), wytworzoną z wydajnością 68% z bromku 2-/o-chlorofenoksy/-etylu/ przekształca się podobnie jak w przykładzie IX w chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-2-/o-chlorofenoksy/-etyloaminy (temperatura topnienia 145—148°C po przekrystalizowaniu z octanu etylu) z wydajnością 24%.

Przykład XI. Chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-2-/2,4-dwumetylofenoksy/-etyloaminy (temperatura topnienia 91—93°C) wytwarza się z 24%-ową wydajnością z N-metylo-2-/2,4-dwumetylofenoksy/-etyloaminy (temperatura wrzenia 135—136°C/ 18 mm Hg), którą z kolei wytwarza się z wydajnością 77% z bromku 2-/2,4-dwumetylofenoksy/-etylu, za pomocą sposobu podanego w przykładzie IX.

Przykład XII. N-metylo-3-/2,4,6-trójklorofenoksy/-propyloaminę (temperatura wrzenia 170—173°C/ 7 mm Hg) wytwarza się w sposób podany w przykładzie I z bromku 3-/2,4,6-trójklorofenoksypropylu z wydajnością 51%. N-metylo-3-/2,4,6-trójklorofenoksy/-propyloaminę (20,0 g), bromek propargilu (8,9 g) i bezwodny węgiel sodowy (7,9 g) ogrzewa się w etanolu (200 ml) pod chłodnicą zwrotną w trakcie mieszania w ciągu 17 godzin. Ciemną mieszaninę przesącza się, a przesącz zagęszcza pod próżnią. Pozostałość oleistą poddaje się frakcjonowanej destylacji pod ciśnieniem 0,2 mm Hg. Zbiera się frakcję wrzącą w temperaturze 145—158°C, rozpuszcza w eterze i zadaje lekkim nadmiarem eteru z chlorowodorek. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z izopropanolu otrzymując chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/2,4,6-trójklorofenoksy/-propyloaminy (4,6 g, 18%), w temperaturze topnienia 165—166°C.

Przykład XIII. N-metylo-5-/2,4-dwuchlorofenoksy/-pentyloaminę (temperatura wrzenia 172—175°C/ 10 mm Hg) wytwarza się z wydajnością 15% z bromku 5-/2,4-dwuchlorofenoksy/-pentyłu za pomocą sposobu podanego w przykładzie I.

Przez reakcję N-metylo-5-/2,4-dwuchlorofenoksy/-pentyloaminy z bromkiem propargilu w eterze w temperaturze pokojowej w ciągu 17 godzin i następne potraktowanie przesącza eterem z chlorowodorek otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-5-/2,4-dwuchlorofenoksy/-pentyloaminy (44% wydajności), o temperaturze topnienia 100—102°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru.

Przykład XIV. N-metylo-2-/2,6-dwumetylofenoksy/-etyloaminę (temperatura wrzenia 115—117°C/ 11 mm Hg) wytwarza się sposobem podanym w przykładzie I z wydajnością 66% z bromku 2-/2,6-dwumetylofenoksy/-etylu.

N-metylo-2-/2,6-dwumetylofenoksy/-etyloaminę (23,6 g) i bromek propargilu (7,85 g) miesza się w

eterze (150 ml) w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin. Do mieszaniny tej dodaje się z lekkim nadmiarem eter z chlorowodorek i ciecz dekantuje z nad pół-stałego osadu. Osad rozpuszcza się w wodzie (100 ml) i zadaje, wstrząsając chlorkiem tolueno-p-sulfonylu (20 g) i 50%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego (25 ml). Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem (3 x 100 ml) i połączone wyciągi eterowe suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Przez dodanie eteru z chlorowodorek do osuszonego wyciągu eterowego, strąca się oleisty osad, który podczas stania krystalizuje. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny acetonu i metanolu otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-2-/2,6-dwumetylofenoksy/-etyloaminy (6,2 g, 37%), o temperaturze topnienia 173÷174°C.

Przykład XV. Bromek 2-/2,4,6-trójklorofenoksy/-etylu (73 g) rozpuszczony w etanolu (100 ml) dodaje się w ciągu 1 godziny do mieszanego roztworu metyloaminy w etanolu (147 ml, 33% ciężar/objętość). Roztwór ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 3 godzin i zagęszcza pod próżnią do uzyskania pół-stałej pozostałości. Z pozostałości tworzy się zawiesinę w wodzie, alkalizuje 50%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem (3 x 100 ml). Połączone wyciągi eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza pod próżnią. Przez destylację pozostałości otrzymuje się frakcję (26,5 g) wrzącą w temperaturze 164—167°C pod ciśnieniem 15 mm Hg. Po zadaniu roztworu tej frakcji w acetonie, 48%-owym wodnym kwasem bromowodorowym i następnym dodaniem eteru wytrąca się osad, który oddziela się i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu, metanolu i eteru, otrzymując bromowodorek N-metylo-2-/2,4,6-trójklorofenoksy/-etyloaminy (15 g, 19%), o temperaturze topnienia 185—191°C.

N-metylo-2-/2,4,6-trójklorofenoksy/-etyloaminę (11 g), bromek propargilu (5,2 g) i węgiel sodowy (4,6 g) w etanolu (100 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 18 godzin. Zawiesinę odsącza się, a osad przemycia eterem. Przesącz i eter z przemycia łączy się i zagęszcza pod próżnią. Ciemną pozostałość oleistą destyluje się w wysokiej próżni i zbiera frakcję oddestylowaną w temperaturze 100—120°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg. Frakcję tę rozpuszcza się w eterze i zadaje lekkim nadmiarem eteru z chlorowodorek. Oleisty osad, który krystalizuje w czasie stania, zbiera się i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i eteru (węgiel drzewny), otrzymując chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-2-/2,4,6-trójklorofenoksy/-etyloaminy (4,1 g 29%), o temperaturze topnienia 153—156°C.

Przykład XVI. Roztwór 2,4-dwuchlorofenoksyacetonu (478,5 g) w etanolu (6000 ml) zawierający metyloaminę (328,5 g) uwodornia się w temperaturze 25°C ciśnieniem 35153,5 g/cm² nad niklem Raney'a (20%). Pobieranie wodoru zakończone jest po 2 godzinach. Po usunięciu katalizatora przesącz zagęszcza się pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i ekstrahuje kwasem solnym. Kwaśny

wyciąg alkaliczuje się 50%-owym ciężar/objętość-roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem (1×2000 ml, 2×1000 ml). Połączone wyciągi eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza pod próżnią. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji przez 35 centymetrową kolumnę Vigreux w próżni i zbiera wrzącą w temperaturze 171–176°C/29 mm Hg. Wydajność DL-N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-izopropioloaminy wynosi 290,5 g (57%). Chlorowodorek DL-N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-izopropioloaminy topnieje w temperaturze 148–150°C.

DL-N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-izopropioloaminę (29,3 g) i bromek propargilu (7,7 g) ogrzewa się w eterze (250 ml) pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Po oziębieniu odsąca się wytrącony osad bromowodoru N-metylo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-izopropioloaminy (15,5 g). Przesącza się w próżni, a pozostałość oleistą destyluje w wysokiej próżni. Zbiera się frakcję (12,5 g) wrzącą w temperaturze 106–140°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Frakcję tę ponownie destyluje się i zbiera frakcję destylującą w temperaturze 114–116°C pod ciśnieniem 0,2 mm/Hg. Wydajność DL-N-metylo-N-propargilo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-izopropioloaminy wynosi 9,1 (46%). Sól w postaci chlorowodoru DL-N-metylo-N-propargilo-2-/2,4-dwuchlorofenoksy/-izopropioloaminy, przekrystalizowana z octanu etylu topnieje w temperaturze 126,5–127,5°C.

Przykład XVII. N-metylo-3-/m-trójsfluorometylofenoksy/-propyloaminę (temperatura wrzenia 125–132°C/18 mm Hg) wytwarza się z bromku 3-/m-trójsfluorometylofenoksy/-propylu z wydajnością 62%, sposobem podanym w przykładzie I.

Przez reakcję N-metylo-3-/m-trójsfluorometylofenoksy/-propyloaminy z bromkiem propargilu według metody podanej w przykładzie I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/m-trójsfluorometylofenoksy/-propyloaminy, o temperaturze topnienia 97°C, z wydajnością 47%.

Przykład XVIII. DL-N-metylo-2-/p-sec-butylofenoksy/-izopropioloaminę (temperatura wrzenia 96–98°C/0,05 mm Hg) wytwarza się z p-II-rzęd-butylofenoksyacetonu z wydajnością 17% w sposób podobny do opisanego w przykładzie XVI.

Przez reakcję DL-N-metylo-2-/p-II-rzęd-butylofenoksy/-izopropioloaminy z bromkiem propargilu, według metody podanej w przykładzie I otrzymuje się DL-N-metylo-N-propargilo-2-/p-sec-butylofenoksy/-izopropioloaminę (temperatura wrzenia 102–104°C/0,07 mm Hg) z wydajnością 35%.

Przykład XIX. N-metylo-4-/p-n-butoksyfenoksy/-butyloaminę (temperatura wrzenia 128–132°C/0,05 mm Hg) wytwarza się z bromku p-n-butoksyfenoksybutylu z wydajnością 50% sposobem podanym w przykładzie I.

Przez reakcję N-metylo-4-/p-n-butoksyfenoksy/-butyloaminy z bromkiem propargilu według metody podanej w przykładzie I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-4-/p-n-butoksyfenoksy/-butyloaminy, o temperaturze topnienia 101–102°C, z wydajnością 22%.

Przykład XX. Bromek 2,4-dwuchlorofenoksypropylu (20,6 g), N-metylopropargioloaminę (5 g), węglan sodowy (15,3 g) i etanol (150 ml) miesza się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin, a następnie przesącza w celu usunięcia bromku sodowego i nadmiaru węglanu sodowego. Przesącza zagęszcza się, a pozostałość roztwarza się w eterze (około 200 ml). Utworzony osad substancji stałej odsąca się. Roztwór zagęszcza się, a surowy produkt destyluje, otrzymując frakcję (9,9 g), wrzącą w temperaturze 130–132°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Zasadę tę rozpuszcza się w suchym eterze i zadaje lekkim nadmiarem suchego eteru z chlorowodorek. Powstały chlorowodorek odsąca się i przekrystalizowuje z octanu etylu, otrzymując chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/2,4-dwuchlorofenoksy/-propyloaminy (3,7 g, 16%), o temperaturze topnienia 102–103°C.

Przykład XXI. Przez reakcję N-metylo-2-fenoksyetyloaminy z bromkiem propargilu według sposobu podanego w przykładzie XIV otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-2-fenoksyetyloaminy, w postaci bezbarwnych płytek z wydajnością 34%, o temperaturze topnienia 114–116°C po dwukrotnym przekrystalizowaniu z acetonu.

Przykład XXII. DL-N-metylo-2-fenoksyizopropioloaminę (temperatura wrzenia 102–105°C/7 mm Hg) wytwarza się z wydajnością 67% z fenoksyacetonu według metody podanej w przykładzie XVI.

Przez reakcję tego produktu z bromkiem propargilu w sposób podobny do opisanego w przykładzie XVI otrzymuje się chlorowodorek DL-N-metylo-N-propargilo-2-fenoksyizopropioloaminy z wydajnością 24%, w postaci bezbarwnych mikrosłupków, o temperaturze topnienia 100–101°C po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu, acetonu i eteru.

Przykład XXIII. N-metylo-4-fenoksybutyloaminę (temperatura wrzenia 133–136°C/9 mm Hg) wytwarza się z bromku 4-fenoksybutylu z wydajnością 56% sposobem podanym w przykładzie I.

Przez reakcję N-metylo-4-fenoksybutyloaminy z bromkiem propargilu według przykładu I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-4-fenoksybutyloaminy, z wydajnością 36%, o temperaturze topnienia 130–131°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

Przykład XXIV. W taki sam sposób jak podano w przykładzie I N-metylo-4-o-chlorofenoksybutyloaminę (o temperaturze wrzenia 159–163°C/10 mm Hg, wytworzoną z wydajnością 58% z 4-o-chlorofenoksybutylobromku) przekształca się w chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-4-o-chlorofenoksybutyloaminy z wydajnością 68% o temperaturze topnienia 120–121°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

Przykład XXV. W podobny sposób jak w przykładzie I bromek 3-/2,6-dwumetylofenoksy/-pro-

pyłu przeprowadza się w N-metylo-3-/2,6-dwumetylofenoksy/-propyloaminę (temperatura wrzenia 132—135°C/ 10 mm Hg) z wydajnością 63%, a ta z kolei po reakcji z bromkiem propargilu daje chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/2,6-dwumetylofenoksy/-propyloaminy z wydajności 32%, o temperaturze topnienia 156—158°C po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i izopropanolu.

Podobnie wytwarza się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/o-metoksyfenoksy/-propyloaminy z wydajnością 62% (temperatura topnienia 101—103°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu) z N-metylo-3-/o-metoksyfenoksy/-propyloaminy (temperatura wrzenia 147—150°C/ 10 mm Hg).

Przykład XXVI. N-metylo-6-/o-chlorofenoksy/-heksyloaminę (61,3 g, temperatura wrzenia 175—187°C/ 10 mm Hg), wytworzoną sposobem podanym w przykładzie I z wydajnością 68% i bromek propargilu (9,95 ml) poddaje się reakcji we wrzącym eterze (500 ml) w ciągu 5 godzin. Powstały osad odsąca się, przesącz zagęszcza się w próżni i zbiera frakcję wrzącą w temperaturze 129—133°C/ 0,02 mm Hg. Produkt (19,5 g) rozpuszcza się w eterze i zadaje małym nadmiarem eteru z chlorowodorem. Wytrącony osad zbiera się i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i eteru otrzymując chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-6-/o-chlorofenoksy/-heksyloaminy (temperatura topnienia 86—89°C) z wydajnością 50%.

Przykład XXVII. Przez reakcję bromku propargilu z N-metylo-3-fenoksypropyloaminą sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-fenoksypropyloaminy z wydajnością 44%, o temperaturze topnienia 108—110°C po przekrystalizowaniu z acetonu.

Przykład XXVIII. W podobny sposób jak w przykładzie XVI przeprowadza się o-chlorofenoksyaceton w DL-N-metylo-2-/o-chlorofenoksy/-izopropyloaminę (temperatura wrzenia 126—130°C/ 10 mm Hg) z wydajnością 66%.

Reakcja DL-N-metylo-2-/o-chlorofenoksy/-izopropyloaminy z bromkiem propargilu według sposobu z przykładu XVI daje chlorowodorek DL-N-metylo-N-propargilo-2-/o-chlorofenoksy/-izopropyloaminy z wydajnością 23%, o temperaturze topnienia 119,5—120°C.

Przykład XXIX. Sposobem podanym w przykładzie XIV przekształca się DL-N-metylo-2-/2,6-dwumetylofenoksy/-izopropyloaminę (o temperaturze wrzenia 133—140°C/ 15 mm Hg, wytworzoną z wydajnością 48% z 2,6-dwumetylofenoksyacetonu) w chlorowodorek DL-N-metylo-N-propargilo-2-/2,6-dwumetylofenoksy/-izopropyloaminy z wydajnością 17%, o temperaturze topnienia 162—163°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i izopropanolu.

Przykład XXX. N-metylo-3-/2,4-dwumetylofenoksy/-propyloaminę (temperatura wrzenia 140—

—145°C/ 12 mm Hg) wytwarza się z wydajnością 54% sposobem podanym w przykładzie I.

N-metylo-3-/2,4-dwumetylofenoksy/-propyloaminę (43 g) i bromek propargilu (13,4 g) poddaje się reakcji we wrzącym eterze (200 ml) w ciągu 3 godzin. Wytrącony osad odsąca się, a przesącz zagęszcza pod próżnią. Otrzymany olej poddaje się destylacji frakcjonowanej w próżni i zbiera frakcję wrzącą w temperaturze 171—175°C pod ciśnieniem 12 mm Hg. Destylat rozpuszczony w eterze zadaje się lekkim nadmiarem eteru z chlorowodorem, a wytrącony osad przekrystalizowuje z octanu etylu otrzymując chlorowodorek N-metylo-N-propargilo-3-/2,4-dwumetylofenoksy/-propyloaminy (17,5%, o temperaturze topnienia 110°C).

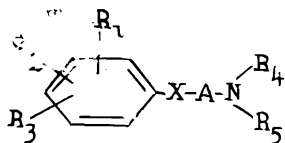
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania fenoksy- i fenyloalkilamin o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, A oznacza łańcuch alkilenowy o 2—6 atomach węgla, który może być podstawiony dwiema niższymi grupami alkilowymi, R_1 , R_2 i R_3 są takie same lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, alilową lub trójfluorometylową, albo atomy fluoru, chloru, bromu lub wodoru, R_4 oznacza grupę propargilową lub cyklopropylową, a R_5 oznacza atom wodoru lub niższy alkil albo niższą grupę alkoksykarbonylową, znamienny tym, że działa się pochodną alkiloaminy o wzorze P-NHR₆, na zdolny do reakcji ester o wzorze Y—Q, przy czym jeden z symboli P i Q oznacza grupę o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, a drugi oznacza grupę R_4 o znaczeniu podanym poprzednio, Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_5 oznacza grupę alkilową albo alkoksykarbonylową, znamienny tym, że działa się pochodną alkiloaminy o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, na związek o wzorze Y— R_6 , w którym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, R_6 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksykarbonylową.
3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim jak eter, alkohol, keton, węglowodór lub węglowodór chlorowany w obecności środka wiążącego kwas albo trzeciorzędowej zasady.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że działa się związkiem o wzorze 4, w którym M oznacza atom wodoru lub metal, taki jak metal alkaliczny, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1 na związek o wzorze ogólnym 5, w którym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, a pozostę

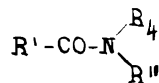
stałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak alkohol.

5. Sposób według zastrz. 1, wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, **znamienny tym**, że redukuje się amid o wzorze 6, w którym R_4 ma znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, a R' oznacza albo ugrupowanie o wzorze 7, w którym A oznacza łańcuch alkilenowy o 1–5 węglach, który może być podstawiony dwiema niższymi grupami alkilowymi, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane poprzednio, a R'' oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową albo R' oznacza atom wodoru lub grupę alkilową zawierającą do 3 atomów węgla, a R'' oznacza ugrupowanie o wzorze 2 (w którym symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1), za pomocą znanych metod dla redukcji grupy karbonylowej w amidzie do metylenu.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą wodorku litowoglinowego w bezwodnym obojętnym rozpuszczalniku organicznym.
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że prowadzi się odkarboksylowanie za pomocą ogrzewania estru o wzorze 8, w którym symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.
8. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że redukuje się iminę o wzorze 9, w którym A_1 oznacza łańcuch alkilenowy o 1–5 atomach węgla, który może być podstawiony jedną lub dwiema niższymi grupami alkilowymi, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1 za pomocą znanych metod dla redukcji ugrupowania $—CH=N—$ do $—CH_2—NH—$.

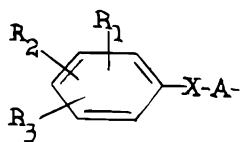
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą wodorku sodowoborowego, albo w przypadku, gdy R_4 we wzorze 1 oznacza grupę cyklopropylową za pomocą wodoru w obecności katalizatora uwodorniania.
10. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_4 oznacza grupę propargilową, a R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, **znamienny tym**, że działa się drugorzędową aminą o wzorze ogólnym 10, w którym R_5 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1 na formaldehyd i acetylen w obecności acetylenku miedziawego.
11. Odmiana sposobu według zastrz. 10, **znamienna tym**, że odszczepia się chlorowodór za pomocą znanych metod ze związku o wzorze ogólnym 11, w którym R_4 oznacza grupę 2- lub 3-bromo-, chloro- lub jodoalkilową albo grupę 2,3-dwubromo-, 2,3-dwuchloro- lub 2,3-dwujodopropylową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.
12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że odszczepianie chlorowodoru prowadzi się za pomocą amidku sodowego w ciekłym amoniaku.
13. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę metylową, **znamienny tym**, że redukuje się metodami znanymi związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkoksycarbonylową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.
14. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą wodorku litowoglinowego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.



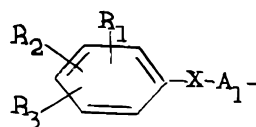
WZOR 1



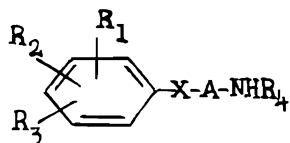
WZOR 6



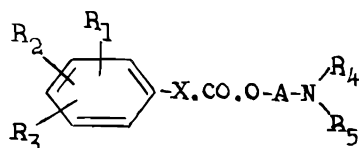
WZOR 2



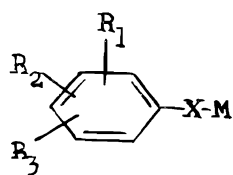
WZOR 7



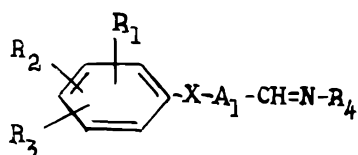
WZOR 3



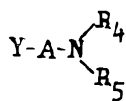
WZOR 8



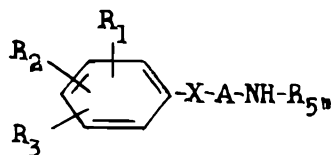
WZOR 4



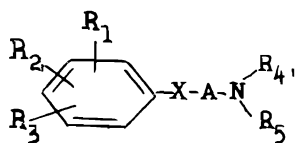
WZOR 9



WZOR 5



WZOR 10



WZOR 11